



International Safety Systems Inc.

Des services de haute qualité en matière d'ESS depuis 1994

Potent Compound (Composés Puissants)

Bureaux des États-Unis

Siège - TEXAS

6300 West Loop South
Suite No. 407, Bellaire
TX- 77035

Téléphone : +1-203-751-0400

NOUVEAU JERSEY

9 Michelangelo Dr.
Monmouth Jn.
NJ- 08852

Téléphone : +1-203-685-
8808 +1-203-685-8808

Succursales aux États- Unis

Pennsylvanie
New York

BUREAUX MONDIAUX

USA UK ALLEMAGNE IRLANDE FRANCE INDE CHINE
SINGAPOUR

Le contenu de la présentation est une information exclusive et confidentielle d'International Safety Systems Inc. Il n'est pas destiné à être distribué à des tiers sans le consentement écrit d'International Safety Systems Inc.



Qui sommes-nous?

- Services de conseil en matière d'EHS et d'hygiène industrielle à l'échelle mondiale depuis plus de 25 ans
- Réduire les risques à l'échelle mondiale sans compromettre l'éthique des affaires.
- Améliorer la vie de plus de 10 000 employés sur plus de 1000 lieux de travail dans plus de 35 pays
- Bureaux dans le monde entier - États-Unis, Royaume-Uni, Irlande, Allemagne, France, Chine, Inde, Singapour
- Bureaux de soutien au Mexique et au Brésil.
- Dirigé par des professionnels de l'hygiène industrielle et de la sécurité certifiés par le conseil d'administration
- Plus de 30 professionnels de l'EHS engagés et compétents
- Des produits de haute qualité et livrés dans les délais, avec une attention particulière aux détails

Nos prestations



- Hygiène industrielle
 - Évaluation qualitative de l'exposition / évaluation des risques
 - Surveillance de l'exposition (y compris les API puissants, les substituts, les produits chimiques)
 - Contrôles techniques/ Validation du confinement
 - Évaluation de la manipulation des composés puissants - zonage, habillage/déshabillage
 - Orientations pour la conception et la modernisation des installations
 - Gestion du programme IH et assistance sur place à temps plein
- Biosécurité
- Audits EHS
- Gestion de la sécurité des procédés
- Qualité de l'air intérieur | Évaluation des moisissures
- Évaluation ergonomique
- Essais d'ajustement des respirateurs
- Évaluations et audits de la sécurité générale
- Programmes de formation
 - Hygiène industrielle - formations approuvées par l'OHTA/BOHS, séminaires en ligne
 - Adaptation à l'industrie - anglais/langues locales



Hygiène industrielle

Anticipation des dangers - Dangers susceptibles d'être présents ?

Reconnaissance des dangers - quels sont les dangers pour la santé ? Effets sur la santé, limites d'exposition

Évaluation des risques - Exposition à un risque pour la santé ? Dans quelle mesure ? Qualitatif et quantitatif (évaluation de l'exposition/vérification du confinement)

Contrôle des risques - comment réduire l'exposition ?

Pour que... Les risques pour la santé soient réduits au minimum.

Les risques de maladies professionnelles et de pertes matérielles sont réduits et la responsabilité de l'entreprise est minimisée.

Importance de l'IH dans l'EHS de l'entreprise

- La sécurité et l'environnement ont été des priorités
 - Législation
 - Impact immédiat - blessure, incident de procédé, incendie
- L'hygiène industrielle n'est pas une priorité
 - Bien que la responsabilité potentielle de l'employeur soit plus élevée
 - Effets à long terme sur la santé
 - Difficile d'établir une relation de cause à effet (par exemple, lésions hépatiques dues à l'IPA et à une cause naturelle)
- Les industries se concentrent sur la réduction des risques pour la santé en raison de la possibilité de problèmes de santé liés à des composés puissants



Nécessaire

- Prévenir les maladies professionnelles en réduisant/éliminant les risques pour la santé - rentrez chez vous et prenez votre retraite en toute sécurité !
- Exigences réglementaires
- Normes et lignes directrices (initiatives de la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique <https://pscinitiative.org/home>)
- Réduction significative des coûts (ROI) grâce à la réduction/récupération des émissions de particules/vapeurs
- Responsabilité et indemnisation
- Augmentation de la productivité

Potent compound / Composés puissants

- Au moins 25 % des médicaments en cours de développement
- Un composé puissant
 - une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP 8h) de $\leq 10\mu\text{g}/\text{m}^3$
 - une dose thérapeutique quotidienne de $\leq 10\text{mg}/\text{jour}$ ou si une dose de $1\text{ mg}/\text{kg}/\text{jour}$ produit une toxicité grave chez les animaux de laboratoire
- Les enjeux
 - Protéger le personnel et l'environnement
 - Démontrer l'adéquation des contrôles empêchant la contamination
 - Répondre aux attentes des clients et/ou des autorités de réglementation en matière de séparation ou de ségrégation des activités de fabrication

Control banding / gestion graduée des risques

- Évaluation par niveaux de risque
- Le « control banding »
 - Technique générique
 - Pour guider l'évaluation et la gestion des risques sur le lieu de travail
 - Produits chimiques pour lesquels il n'existe pas de valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP)
- De façon générale, les bandes représentent :
 - Des dangers ou des risques pour la santé (p. ex. irritants pour la peau/les yeux, cancérogènes, etc.)
 - Des potentiels d'exposition (p. ex. quantité utilisée ou caractéristiques des produits).
 - Des mesures de contrôle (p. ex. la ventilation, les mesures d'ingénierie, le confinement, etc.)

Bandes d'expositions professionnelles / Occupational Exposure Band (OEB)

Catégorisation les OEB 4 et 5 sont considérés comme des composés puissants)

5000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

OEB 1
>1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Moins nocif, non irritant, faible activité pharmacologique, par exemple dose thérapeutique prévue > 100 mg/jour, Exemples - nombreux excipients

1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

OEB 2
1000 - 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Nocif, peut être irritant, activité pharmacologique modérée, dose thérapeutique prévue >10 - 100mg/jour,

100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

OEB 3
100 - 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Toxicité modérée et/ou activité pharmacologique élevée, dose thérapeutique prévue >1-10mg/jour, sensibilisants respiratoires et sensibilisants cutanés puissants, irritants et corrosifs sévères, également catégorie par défaut, exemples : nombreux antibiotiques de type pénicilline et céphalosporine.

10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

OEB 4
10 - 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Toxique Effets irréversibles graves, cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction et le développement, Sensibilisants respiratoires puissants, dose thérapeutique prévue \leq 1mg/jour, Exemples -Corticostéroïdes, certains médicaments oncologiques

≤ 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

OEB 5
 ≤ 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Extrêmement toxique et/ou activité pharmacologique extrêmement élevée dose thérapeutique prévue \leq 1mg/jour, effets irréversibles graves, cancérogènes puissants, mutagènes, toxiques pour la reproduction et le développement, exemples : hormones puissantes ou effecteurs hormonaux, certains médicaments anticancéreux.

Augmentation de la toxicité et/ou de la puissance

Évaluation de l'exposition et vérification du confinement

Informations sur les risques

- Fiches de données de sécurité (FDS)
 - Le fabricant a l'obligation légale de fournir des FDS
 - Disponible sur Internet
- Organisme
 - L'Organisation internationale du travail (OIT)
 - INRS (Institut National de Recherche et de sécurité)
 - ECHA (Agence européenne des produits chimiques)
- Étiquettes
 - Symboles et phrases de risque utilisés dans la Communauté européenne
- Références
 - Publications et sites Internet utiles

Informations sur les risques - Sites web

- Agence européenne pour la sécurité et la santé
 - <http://europe.osha.eu.int>
- CMR
 - <https://monographs.iarc.who.int/fr/agents-classes-par-les-monographies-du-circ-2/>
 - <http://www.substitution-cmr.fr/>
- Institut National de Recherche et de sécurité (INRS)
 - <https://www.inrs.fr/>
- Banque de données sur les substances dangereuses (HSDB)
 - www.nlm.nih.gov
- Réseau Asie-Pacifique de santé et de sécurité de l'OI
 - <http://www.ilo.org/public/english/region/asro/bangkok/asiaosh>
- Centre canadien pour la santé et la sécurité au travail
 - <http://www.ccohs.ca/products/shop.html>
- Commission nationale de la santé et de la sécurité au travail, Australie
 - <http://www.nohsc.gov.au/>

Informations sur les risques - Sites web

- Agence européenne pour la sécurité et la santé
 - <http://europe.osha.eu.int>
- CMR
 - <https://monographs.iarc.who.int/fr/agents-classes-par-les-monographies-du-circ-2/>
 - <http://www.substitution-cmr.fr/>
- Institut National de Recherche et de sécurité (INRS)
 - <https://www.inrs.fr/>
- Banque de données sur les substances dangereuses (HSDB)
 - www.nlm.nih.gov
- Réseau Asie-Pacifique de santé et de sécurité de l'OI
 - <http://www.ilo.org/public/english/region/asro/bangkok/asiaosh>
- Centre canadien pour la santé et la sécurité au travail
 - <http://www.ccohs.ca/products/shop.html>
- Commission nationale de la santé et de la sécurité au travail, Australie
 - <http://www.nohsc.gov.au/>

Hiérarchie des contrôles

Élimination

Substitution

Modifications du processus

Contrôles techniques

Contrôles administratifs

Équipements de protection individuelle

Équipement de protection respiratoire

Recirculation de l'air (ventilation générale)

<u>OEB</u>	<u>Contrôles</u>
1	Pas de recommandation spécifique
2	Pas de recommandation spécifique
3	Ventilation sans recirculation est recommandé dans les zones de production et les laboratoires.
4	Les systèmes à ventilation sans recirculation sont fortement recommandés.
5	La recirculation de l'air n'est pas autorisée.

Ventilation générale et taux de renouvellement d'air par heure minimum (TRH)

<u>OEB</u>	<u>Contrôles</u>
1	Une filtration terminale appropriée est prévue à l'échappement et au retour. 10 TRH
2	Identique à OEB 1
3	Une filtration HEPA terminale à l'échappement et au retour est nécessaire pour les opérations à grande échelle. 10 TRH
4	Identique à OEB 3. 15 TRH
5	Identique à OEB 3. 15 TRH

Entrées et sorties de la salle de maintenance de composés puissants

<u>OEB</u>	<u>Contrôles</u>
1	Portes ou rideaux à fermeture automatique dans les salles de traitement
2	Portes ou rideaux à fermeture automatique dans les salles de traitement
3	Portes ou rideaux à fermeture automatique pour les salles de traitement. Envisager l'utilisation de sas.
4	Isolation par des sas pour la production et l'échelle de l'usine pilote (>5 kg de poudre, 100 L de liquide). La zone de production n'est pas reliée au sas ; le sas n'est pas relié aux zones de non-production. Il est recommandé d'installer des sas séparés pour le personnel et les matériaux.
5	Identique à OEB 4

Philosophie générale de traitement

<u>OEB</u>	<u>Contrôles</u>
1	Manipulation ouverte autorisée après évaluation des expositions
2	La manipulation à l'air libre est acceptable pour les opérations générant peu de poussières. Envisager une ventilation, un transfert étroit
3	Identique à OEB 2
4	La manipulation à l'air libre n'est pas autorisée pour les opérations à grande échelle (c.-à-d. > 1 kg de poudre et 22 L de liquide). Pour les opérations à petite échelle, utiliser des hottes, des PSM ou d'autres dispositifs de contrôle ventilés.
5	La manipulation ouverte n'est pas autorisée. Utilisation d'isolateur, system clos,

Laboratoires (échelle < 1 kg)

Manipulation de poudres sèches

<u>OEB</u>	<u>Contrôles</u>
1	Manipulation ouverte autorisée après évaluation des expositions et vérification des contrôles
2	Identique à OEB 1
3	Limiter la manipulation ouverte des poudres sèches
4	Pas de manipulation ouverte de solides
5	Pas de manipulation ouverte de solides



Enceinte ou
isolateur de
balance ventilée
pour le pesage

La hotte de laboratoire n'est pas recommandée pour la manipulation des OEB 5 solides - pour une utilisation temporaire - inclure un filtre HEPA dans le système d'aspiration

Décontamination des EPI -

<u>OEB</u>	<u>Contrôles</u>
1	Pas de recommandation spécifique
2	Pas de recommandation spécifique
3	Pas de recommandation spécifique
4	La décontamination de la personne (c'est-à-dire que l'EPI peut être retiré sans danger) est requise avant l'entrée dans le vestiaire ou dans d'autres "zones propres".
5	Identique à OEB 4



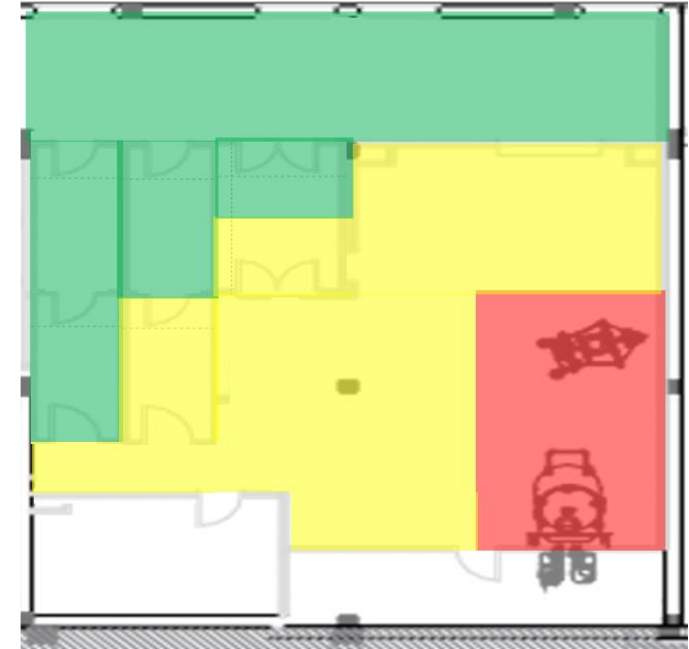
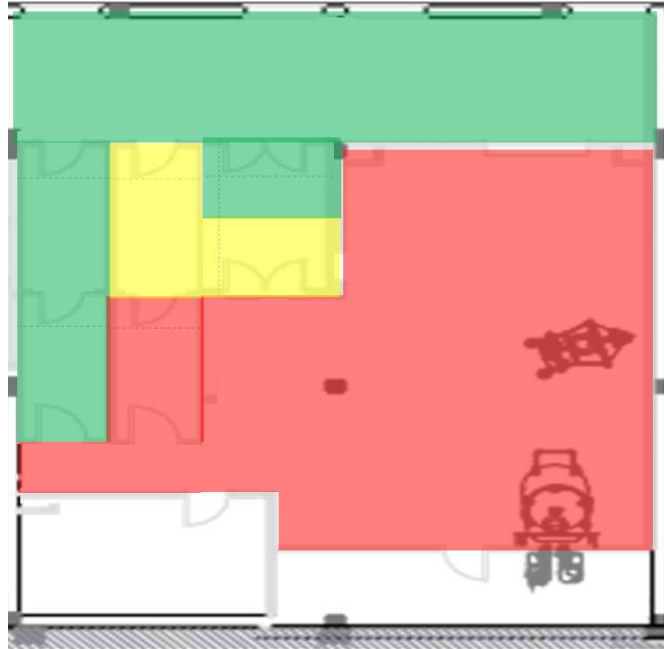
Le plus critique et souvent le moins reconnu

La décontamination des EPI et la validation par échantillonnage des lingettes sont essentielles pour garantir que les zones propres (par exemple, la salle d'habillage) ne sont pas contaminées.

Pratiques de travail : Zonage - Zones verte, jaune et rouge

- Création de zones basées sur les niveaux de contamination de l'API (en suspension dans l'air et en surface).
- Aide à déterminer les zones où l'habillage et le déshabillage peuvent se faire en toute sécurité.
- Limite la propagation de la contamination
 - **"Zone rouge"** - zone de travail où l'on manipule des composés puissants et où le risque de contamination est le plus élevé.
 - **"Zone jaune"** - réduction du potentiel de contamination grâce à la ségrégation (par exemple, murs, barrières, flux d'air) et à des pratiques de travail efficaces telles que l'enfermement, le confinement, le nettoyage, le retrait et l'élimination des EPI.
 - **"Zone verte"** - zones de soutien et zones communes qui doivent être maintenues propres

Pratiques de travail : Zonage - Zones verte, jaune et rouge





Habillage/déshabillage pour les composés puissants

- Blouses à usage unique (deux paires de préférence).
- Deux paires de gants en nitrile (pas en latex).
- Deux paires de couvre-chaussures.
- Enlever la paire de blouses, les gants et les couvre-chaussures dans la zone jaune - pour éviter la contamination des zones vertes par les composés puissants (couloirs, salles d'habillage et de déshabillage).
- Retirer la paire de gants extérieure avant de toucher des surfaces non contaminées telles que la poignée de la porte ou le clavier de la balance.

Protection respiratoire

- Les masques anti-poussières jetables ne permettent pas de réduire efficacement l'exposition aux composés puissants. (souvent interdit)
- Les appareils respiratoires à ventilation assistée (PAPR) remplacent de préférence les masques à poussière, les appareils respiratoires étanches et les appareils respiratoires à adduction d'air.
- Afin de prendre en compte la protection contre l'exposition offerte par le PAPR,
 - remplacer la cagoule PAPR après chaque utilisation ou décontaminer le PAPR après chaque utilisation de l'API et confirmer par un échantillonnage par essuyage.
 - Assurer un débit minimal.
 - Les batteries sont chargées.
 - Les PAPR sont stockés dans des sacs en plastique pour éviter toute contamination.
 - Les rabats du PAPR sont rentrés dans la blouse jetable.



Précautions à prendre avec le PAPR

- Ne pas supposer un facteur de protection de 500,
- <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206106>
- Annexe 3 de L'ED 6106 “les appareils de protection respiratoire”
- INRS considère un facteur de protection de 40 pour les respirateurs PAPR.

Précautions à prendre avec les masques respiratoires

ANNEXE 3 - Facteurs de protection assignés conseillés par l'INRS

NORME	DESCRIPTION	CLASSE	FPN	FPA CONSEILLÉ	RÉFÉRENCE
NF EN 149	Demi-masque filtrant	FFP3	50	10	
NF EN 140 NF EN 143	Demi-masque équipé de filtre	P3	48	10	[1]
NF EN 136 NF EN 143	Masque complet équipé de filtre	P3	1000	30	
NF EN 12941	Appareils filtrants à ventilation assistée avec cagoule ou casque	TH3 P	500	40	
NF EN 12942	Appareils filtrants à ventilation assistée avec masque complet débit 120 l/min débit 160 l/min	TM3 P	2000	60 100	[2] [3]
NF EN 14594	Appareils de protection respiratoire isolants à adduction d'air comprimé à débit continu	4A / 4B	2000	250	[2]

Fond vert = facteur mesuré
Fond blanc = facteur adopté

Procéder à des tests d'ajustement (FIT TEST) quantitatif du personnel utilisant les masques (demi-masque ou masque complet)

Pratiques de travail : Formation du personnel

- Formation du personnel et de l'encadrement aux composés puissant, leurs dangers.
- Formation du personnel à l'utilisation des protection collectives, aux bonnes pratiques de manipulations, à l'utilisation des EPI.
- Reformer périodiquement

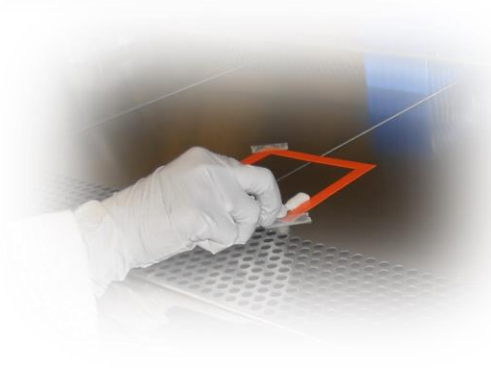


Échantillonnage par essuyage - Intention

- Déterminer le transfert de contaminants à partir des zones de manutention de l'API.
- déterminer l'efficacité de la décontamination.
 - Moyens de décontamination.
 - Méthode de décontamination.
- Déterminer l'efficacité du nettoyage des pièces des respirateurs (PAPR).
 - Cagoule.
 - Tubes.
 - Couvercle de la batterie.

Lieux d'échantillonnage par essuyage

- Surfaces de contact.
 - Poignées de porte, téléphone, table de travail
 - Emballage des conteneurs API
- Surfaces de l'équipement
 - Surfaces extérieures de l'isolateur, gants.
- Surfaces des sols
 - Corridors
 - Salle d'habillage (zone verte)

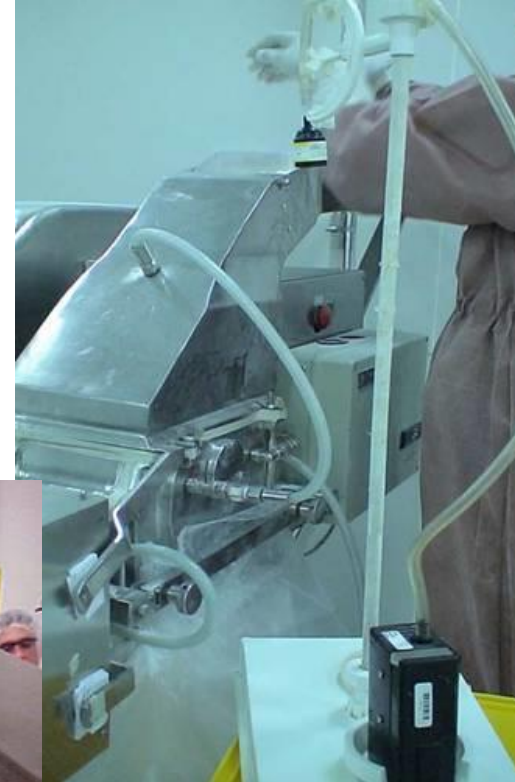


Échantillonnage par essuyage - Leçons tirées

- Les surfaces sont contaminées même après décontamination :
 - Un produit chimique de nettoyage n'est pas efficace pour tous les IPA
 - La méthode de décontamination n'est pas établie
- Les surfaces des PAPR sont contaminées
 - Pesage, chargement
- Les couloirs et les salles d'habillage de la zone verte sont contaminés.
 - Transfert d'IPA à partir de la zone de manipulation des IPA (deux paires de couvre-chaussures)
 - Roues de chariot contaminées
- Les surfaces de contact sont gravement contaminées
 - Poignées de porte - les surfaces sont contaminées par les gants (deux paires de gants)

Surveillance surveillance de l'exposition

- Échantillons statiques/fixes/de zone



Vérification du confinement - Facteurs critiques de succès

- Planification
 - Coordination de l'AQ/CQ
 - Coordination de l'équipe de traitement (% de l'API dans le mélange)
 - Détermination du CPT
 - Calcul des coûts
 - Effectuer une marche à blanc
 - Sélectionner un laboratoire
- Exécution
 - Pas de niveaux de substitution de fond
 - Au moins 3 itérations - pas une
- Interprétation des résultats, analyse des statistiques
- Ne remplace pas la surveillance de l'exposition à l'API



surveillance de l'exposition

- Valide le confinement (Smepac test/ISPE recommandation)
 - Substitue du composé puissant
 - Nbre échantillons
 - Emplacement échantillons
- Valide les pratiques de travail
- Établis l'exposition du personnel (95th percentile)

Leçons sur la surveillance de l'exposition

- Ne jamais conclure sur la base d'un ou deux échantillons de résultats
- Veiller à ce que la limite de détection soit inférieure à la VLEP, en particulier pour les composés puissants 4 et 5
- La santé des travailleurs dépend des résultats de la surveillance de l'exposition
- Veiller à ce que la durée de l'échantillonnage soit proche de la durée de l'exposition
 - Ne pas manquer le début et la fin des équipes, car une forte exposition peut se produire pendant cette période (par exemple, nettoyage de la zone de travail)
 - La surveillance de l'exposition peut devoir commencer à 6 heures du matin si l'équipe commence à 6 heures



Leçons sur la surveillance de l'exposition

- Assurer l'étalonnage du dispositif d'échantillonnage avant et après l'échantillonnage à l'aide d'un calibreur primaire.
- Veiller à ce que le dispositif d'échantillonnage soit calibré chaque année
- S'assurer que l'heure d'échantillonnage est exacte. S'assurer que l'heure d'échantillonnage n'est pas arrondie au 0 le plus proche (par exemple, si l'heure d'arrêt est 8h09, ne pas enregistrer 8h10).
- Conclure sur la base d'une analyse statistique (95th percentile)



Enseignements tirés

- La validation du confinement est nécessaire.
- Un substitut moins nocif est utilisé pour tester le confinement.
- Un protocole de CV défini est nécessaire avant de procéder à la validation.
- Veiller à ce que des professionnels compétents procèdent à la validation du confinement
- S'assurer que le substitut répond aux caractéristiques de densité apparente et de taille des particules.
- Acheter des substituts en fonction des besoins - ne pas en acheter en grande quantité.
- Une fois la poche de substitution ouverte, ne la réutilisez pas.



Enseignements tirés

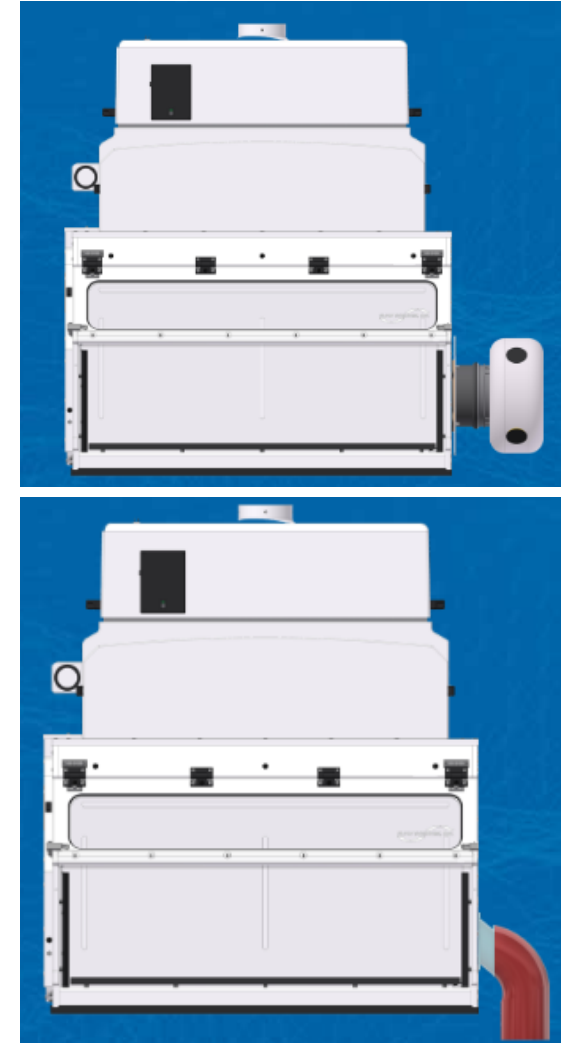
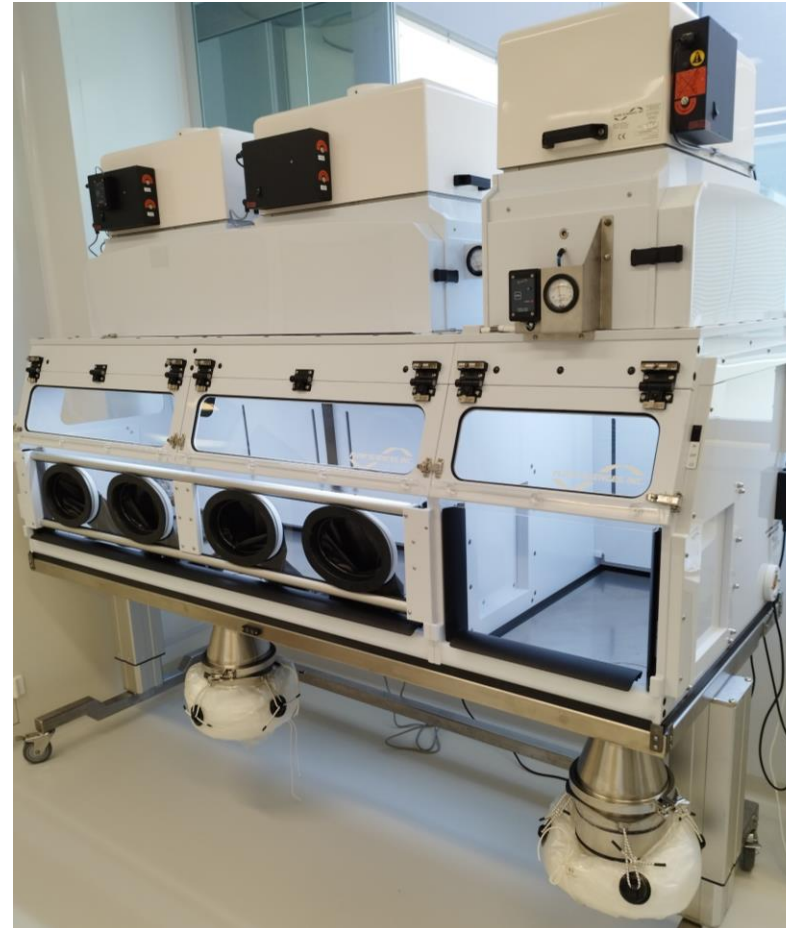
- Ne pas effectuer de subdivision de substitut dans la même zone que celle où test est prévu.
- S'assurer que le système de chauffage, ventilation et climatisation n'apporte pas de substitut dans la zone d'essai
- Ne pas utiliser de pièces/équipements/outils et EPI/vêtements précédemment contaminés par le substitut.
- S'assurer que les suites d'essais sont soigneusement nettoyées avec l'agent de nettoyage approprié pour le substitut spécifique avant le CV.
- Pendant le test
 - Utilisez des EPI jetables et changez-les après chaque itération pendant la CV.
 - Ne pas modifier / assouplir les pratiques de travail / l'EPP entre l'IPA et le produit de substitution au seul motif que ce dernier est "moins dangereux" que l'IPA.



Bonne Pratique

Postes de pesée sécurisés (VBE)

- Bonne pratique de travail
- Port déchet
- Système hybride
- Maintenance contrôle équipements
- Filtration HEPA (haute efficacité)



Isolateur

- Un isolateur rigide est préférable avec un Port à transfert rapide, un conteneur Beta (ou un sac de chargement avec Vanne papillon double de confinement (moins préférable))
- une bille de pulvérisation et un séchage pour le nettoyage in situ





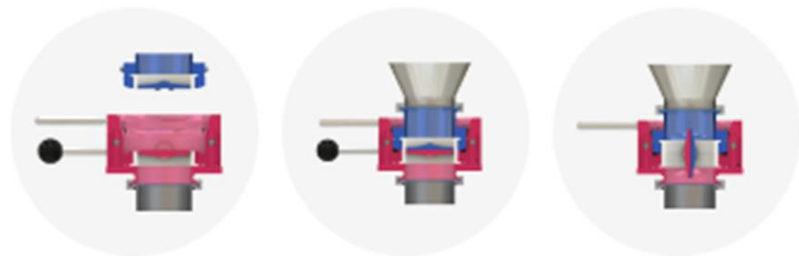
Isolateur

- Éviter d'utiliser des sacs à gants souples ou des isolateurs souples dans la mesure du possible - pas efficace à long terme pour les IPA OEB 5/6, exposition potentielle lors du démontage et du nettoyage et coûts récurrents élevés liés à l'élimination
- Confinement flexible - difficile d'assurer le confinement
 - Essai de décomposition de la pression
 - Intégrité du filtre
- Double sac pour chaque article entrant et sortant de l'enceinte de confinement

Chargement

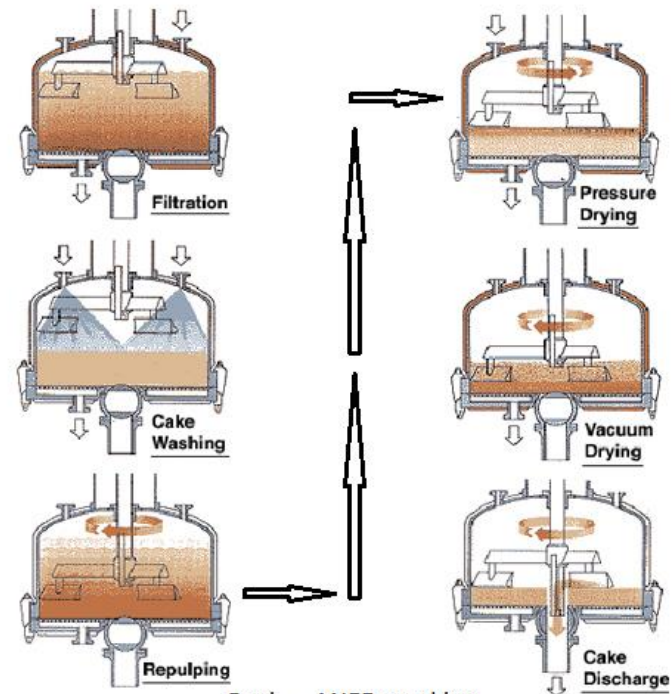
- Système de transfert de poudre avec une protection collective (isolateur)
 - Attention à la connexion et la déconnexion
 - Entrée/sortie des futs/ sacs
 - Nettoyage (privilégier nettoyage in situ)

- sac de chargement avec Vanne papillon double de confinement
 - Attention à la connexion et la déconnexion
 - Sac à usage unique



Réduction des coûts, amélioration de la productivité

- Le remplacement des centrifugeuses à panier ouvert par le filtre Nutche agité a permis de réduire la consommation de méthanol et l'exposition à ce produit dans une usine de fabrication



Ravi - ANFD working

ANFD working principle

Sécheurs

- Récupération de précieux API lorsque le sécheur à plateaux est remplacé par un filtre sécheur





En résumé

- Classer dans la bande d'expositions
- Appliquer les mesures définies pour la prévention / protection selon la bande d'expositions
- Former le personnel.
- Procéder aux mesures d'exposition



Merci







Réduction des coûts, amélioration de la productivité

- Réduction de l'émission de vapeur, de la perte de solvants et des coûts associés lorsque le solvant est transféré dans le réacteur sous vide
- Les désinfectants à base de chlorure d'hydrogène sont 30 % moins chers que les désinfectants à base de peroxyde d'hydrogène et les expositions à court terme sont inférieures aux limites d'exposition par rapport aux désinfectants à base de peroxyde d'hydrogène.

ROI - confinement des vapeurs de solvants

- Le chlorure de méthylène est un composé puissant - cancérogène réglementé par l'OSHA.
- Centrifugeuse
- ANF
- ANFD/Sécheur à filtre
- Le coût peut être payé par la récupération du chlorure de méthylène
- L'exposition au chlorure de méthylène est contrôlée.
- Solvants chlorés dans l'ETP, incinération ? Exposition au phosgène ?
- La technologie de l'ANFD, filtre sécheur, a été testée et fonctionne.