

Conception d'une usine de fabrication pharmaceutique

Objectifs d'apprentissage: Les étudiants seront capables de :

1. Expliquer les principes et l'importance des bonnes pratiques de fabrication (BPF) dans l'industrie pharmaceutique.
2. Démontrer une compréhension des concepts fondamentaux liés à la conception d'une unité de production pharmaceutiques,
3. Évaluez les pratiques de développement durable au sein de l'industrie pharmaceutique et anticipez les tendances et innovations émergentes qui façonnent l'avenir du domaine.

Table des matières:

1. **Introduction**
 2. **Les grandes étapes de la conception d'une usine pharmaceutique**
 3. **Conformité aux BPF**
 4. **Fondamentaux de la conception des installations**
 5. **Sélection et intégration des équipements**
 6. **Durabilité dans la fabrication pharmaceutique**
 7. **Tendances et innovations futures**
 8. **Conditions d'obtention de l'agrément pour l'ouverture d'une usine de fabrication pharmaceutique en Algérie**
 9. **Conclusion**
- Les références**

1. Introduction

La conception des usines pharmaceutiques est essentielle pour une fabrication de médicaments sûre et efficace. Il couvre la planification des installations, la conception des salles blanches, la sélection des équipements et la conformité réglementaire. Ces connaissances sont cruciales pour garantir la qualité et la sécurité des médicaments tout en optimisant l'efficacité et la rentabilité de la fabrication.

2. Les grandes étapes de la conception d'une usine pharmaceutique

Les principales étapes de la conception d'une usine de fabrication pharmaceutique sont les suivantes :

- i. Définir la portée du projet. Cela inclut la détermination du type de produits à fabriquer, de la capacité de production requise et des exigences réglementaires qui doivent être respectées.
- ii. Sélectionnez un site pour l'usine. Le site doit être suffisamment grand pour accueillir la plante et sa croissance future. Il doit également être situé dans une zone dotée d'infrastructures et de services publics adéquats.
- iii. Élaborer une conception conceptuelle. Cela comprend l'élaboration d'un plan de l'usine et l'identification des principaux équipements et systèmes qui seront nécessaires.
- iv. Élaborer une conception détaillée. Cela comprend l'élaboration de dessins et de spécifications détaillés pour tous les aspects de l'usine, y compris la disposition, l'équipement et les systèmes.
- v. Obtenez les approbations réglementaires. Une fois la conception détaillée terminée, elle doit être soumise aux autorités réglementaires pour approbation.
- vi. Construisez l'usine. L'usine est construite conformément à la conception approuvée.
- vii. Installer et mettre en service les équipements. L'équipement est installé et mis en service conformément aux instructions du fabricant.
- viii. Validez la plante. L'usine doit être validée pour garantir qu'elle peut répondre à toutes les exigences réglementaires applicables.
- ix. Démarrez la production. Une fois l'usine validée, la production peut commencer.

3. Conformité aux BPF

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) sont des réglementations et des lignes directrices qui garantissent la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques. Ils supervisent tous les aspects, de l'approvisionnement en matières premières à l'emballage et à la distribution des produits. Les BPF visent à réduire la contamination, les erreurs et les problèmes de qualité, garantissant ainsi une production pharmaceutique cohérente et conforme.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) couvrent les « 5 M » de la fabrication pharmaceutique :

- Matériel : identifié, entretenu, nettoyé, qualifié, etc. ;
- Méthodes : disponibles, détaillées, précises, vérifiées, validées, auditées, etc. ;
- Main-d'œuvre : formée et habilitée au poste de travail ;
- Matières : identifiées, contrôlées, etc. ;
- Milieu : infrastructures de production qualifiées, etc.

GMP contient quatre parties, avec neuf chapitres dans la première partie et 21 annexes :

Partie I – Exigences de base pour les produits médicaux : Cette partie se concentre sur les exigences de base pour les produits médicaux dans la fabrication pharmaceutique. Il couvre les aspects essentiels pour garantir la sécurité, la qualité et l'efficacité des produits.

- Chapitre 1 - Système Qualité Pharmaceutique (en opération depuis le 31 janvier 2013)
- Chapitre 2 – Personnel (en activité depuis le 16 février 2014)
- **Chapitre 3 - Locaux et équipements** (en service depuis le 1er mars 2015)
- Chapitre 4 – Documentation (janvier 2011)
- Chapitre 5 - Production (en exploitation depuis le 1er mars 2015)
- Chapitre 6 - Contrôle Qualité (en opération depuis le 1er octobre 2014)

- Chapitre 7 - Activités externalisées (en activité depuis le 31 janvier 2013)
- Chapitre 8 - Réclamations et rappel de produits (en vigueur depuis le 1er mars 2015)
- Chapitre 9 - Auto-inspection

Partie II - Exigences de base pour les substances actives utilisées comme matières premières

Partie III - Documents relatifs aux BPF

Partie IV – Exigences BPF pour les produits médicaux de thérapie innovante

Annexes

Glossaire

4. Fondamentaux de la conception des installations

A. Diagrammes

Les diagrammes suivants sont nécessaires à la conception d'une usine de fabrication pharmaceutique :

- Plan du site : Ce diagramme montre la disposition globale de l'usine sur le site, y compris l'emplacement des bâtiments, des routes, des parkings et d'autres installations.
- Plans d'étage : ces diagrammes montrent la disposition de chaque étage de l'usine, y compris l'emplacement des pièces, des équipements et d'autres caractéristiques.
- Diagrammes de flux (BFD) : BFD identifie les principales opérations de processus et leurs relations les unes avec les autres
- Diagrammes de flux de processus (PFD) : les PFD sont des représentations graphiques du processus de fabrication basées sur les instructions de fabrication.
- Schémas de tuyauterie et d'instrumentation (P&ID) : ces diagrammes montrent l'emplacement et la disposition de la tuyauterie et de l'instrumentation dans l'usine.
- Schémas électriques : ces schémas montrent l'emplacement et la disposition des équipements électriques dans l'usine.
- Diagrammes CVC : ces diagrammes montrent la disposition du système de chauffage, de ventilation et de climatisation (CVC) de l'usine.

En plus de ces schémas généraux, il y a d'autres diagrammes peuvent être nécessaires en fonction de la conception spécifique de l'installation. Par exemple, il peut y avoir des schémas pour des équipements ou des systèmes spécifiques, tels que le système de salle blanche ou le système de traitement des eaux usées.

B. Aménagement et zonage des installations

L'aménagement et le zonage des installations sont deux des aspects les plus importants de la conception d'une usine de fabrication pharmaceutique. L'aménagement d'une usine doit optimiser le flux de matériaux et de personnel, tandis que le plan de zonage doit garantir que différents types d'activités sont menées dans des zones correctement conçues et contrôlées pour éviter la contamination croisée.

Aménagement des installations

L'objectif de l'aménagement des installations est de créer une usine efficace et efficiente. Il y a un certain nombre de facteurs à prendre en compte lors de la conception de l'aménagement d'une installation, notamment :

- Le flux de matières : matières premières, matériaux d'emballage, produits intermédiaires, produits finis et déchets liés aux opérations pharmaceutiques doit circuler dans l'usine de manière logique et efficace.
- Le flux du personnel : le personnel doit également pouvoir se déplacer efficacement dans l'usine.
- L'utilisation de l'espace : L'usine doit être conçue pour maximiser l'utilisation de l'espace.

Il existe cinq principaux types d'aménagements d'usines pharmaceutiques

- i. Disposition du produit : tous les équipements et machines nécessaires à la fabrication d'un produit particulier sont disposés dans un ordre séquentiel, semblable à une chaîne de montage.

- ii. Schéma du processus : les équipements et machines similaires sont regroupés, quel que soit le produit fabriqué
- iii. Disposition en groupe ou cellulaire : les équipements et machines sont regroupés en fonction de leur fonction
- iv. Disposition à position fixe : dans une disposition à position fixe, le produit fabriqué est trop grand ou trop lourd pour être déplacé, de sorte que l'équipement et les machines sont disposés autour de lui.
- v. Disposition combinée : deux ou plusieurs des dispositions ci-dessus sont combinées pour créer une disposition adaptée aux besoins spécifiques de l'usine.

Zonage

Zone de production:

- Concevoir la zone de production pour suivre un ordre logique et garantir des niveaux de propreté appropriés
- Garder l'équipement et le matériel organisés de manière à minimiser la confusion et la contamination
- Concevoir les locaux de conditionnement pour chaque médicament séparément
- Installations adéquates de ventilation et de contrôle de l'air
- Éclairage suffisant dans les zones de production
- Prévoir un espace adéquat pour le contrôle en cours de processus

Zone de stockage:

- Conserver les produits dans des conditions garantissant une bonne conservation, une propreté et une température adéquate
- Concevoir des baies de réception et d'expédition pour les protéger des intempéries
- Stocker les matériaux hautement actifs dans des zones sûres et sécurisées
- Prévoir des zones pour les produits mis en quarantaine, rejetés, rappelés ou retournés
- Accorder une attention particulière au stockage sûr et sécurisé des matériaux d'emballage imprimés
- Séparer les matériaux rejetés ou rappelés

Zone de contrôle qualité:

- Les laboratoires doivent être séparés des zones de production
- Les laboratoires de contrôle des produits biologiques, microbiologiques et radio-isotopes doivent être séparés les uns des autres
- Concevoir des laboratoires adaptés aux opérations qui y seront réalisées
- Des pièces séparées peuvent être nécessaires pour protéger les instruments sensibles des vibrations, des interférences électriques, de l'humidité, etc.
- Fournir un espace de stockage adéquat et approprié pour les échantillons et les enregistrements

Zone auxiliaire :

- Prévoir des salles de repos et de rafraîchissement séparées
- Fournir des installations adéquates pour changer de vêtements, se laver et aller aux toilettes
- Concevoir des ateliers de maintenance éloignés des zones de production
- Conserver les pièces et outils stockés dans les zones de production dans une pièce ou un casier séparé

C. Matériaux de finition

Les matériaux et les finitions sont sélectionnés en fonction de leur adéquation à chaque environnement sélectionné de l'installation ; ce tableau résume les matériaux couramment utilisés pour la finition d'une usine de production pharmaceutique.

	Des murs	Sols	Plafond
Zone de production	Revêtement époxy	Revêtement époxy ou terrazzo	Revêtement époxy

Zone de stockage	peint	Béton durci scellé	Plafond suspendu
Zone de contrôle qualité	Revêtement époxy	Revêtement époxy ou terrazzo	Plafond suspendu

5. Sélection et intégration des équipements

A. Critères de sélection des équipements pharmaceutiques

Le choix de l'équipement pharmaceutique est une décision critique qui peut avoir un impact significatif sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du processus de fabrication. Il y a un certain nombre de facteurs à prendre en compte lors de la sélection d'un équipement pharmaceutique, notamment :

- Exigences du processus : l'équipement doit être capable d'exécuter les processus de fabrication requis selon les normes requises.
- Capacité : L'équipement doit avoir la capacité de produire le volume de produits requis.
- Exactitude et précision : l'équipement doit être capable de fabriquer des produits avec l'exactitude et la précision requises.
- Reproductibilité : L'équipement doit être capable de produire des produits avec un niveau de qualité constant.
- Fiabilité et maintenabilité : L'équipement doit être fiable et facile à entretenir.
- Nettoyabilité et stérilisabilité : l'équipement doit être facile à nettoyer et à stériliser pour éviter toute contamination.
- Coût : L'équipement doit être abordable et rentable à utiliser.
- Conformité à la réglementation : l'équipement doit être conforme à toutes les réglementations applicables, telles que les bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Lors de la sélection d'un équipement pharmaceutique, il est important de prendre en compte tous les facteurs pertinents et de choisir l'équipement le mieux adapté aux besoins spécifiques du processus de fabrication.

Voici quelques conseils supplémentaires pour sélectionner l'équipement pharmaceutique :

- Obtenez l'avis des parties prenantes :
- Comparez différents fournisseurs et modèles :
- Lire les avis :
- Visiter les fournisseurs
- Bénéficiez d'une garantie :

Exemple: Une société pharmaceutique développe un nouveau produit médicamenteux qui est une solution liquide injectable. L'entreprise doit sélectionner un réservoir de mélange pour le produit médicamenteux. Les facteurs suivants sont pris en compte lors de la sélection du réservoir de mélange :

L'entreprise recherche différents réservoirs de mélange et compare les caractéristiques et spécifications de chaque réservoir. L'entreprise reçoit également des devis de plusieurs fournisseurs.

L'entreprise sélectionne une cuve de mélange qui présente les paramètres suivants :

- Volume : 1 000 litres
- Vitesse de mélange : 100-500 tr/min
- Temps de mélange : 15-30 minutes
- Contrôle de la température : 20-30 degrés Celsius
- Précision : +/- 1 %
- Reproductibilité : < 2 % RSD
- Nettoyabilité et stérilisabilité : Le réservoir de mélange est en acier inoxydable 316L et est conçu pour un nettoyage et une stérilisation faciles.
- Conformité : le réservoir de mélange est conforme à toutes les réglementations BPF applicables.

B. Intégration des équipements dans les processus de fabrication

L'intégration d'équipements dans la fabrication est le processus de connexion et de synchronisation des machines et des appareils pour fonctionner comme un système cohérent, souvent réalisé grâce à l'automatisation, la robotique et l'IA.

Les avantages de cette intégration incluent

- Efficacité accrue,
- des coûts réduits,
- qualité améliorée,
- flexibilité accrue.

Les méthodes courantes d'intégration d'équipement comprennent

- des automates programmables (PLC), qui contrôlent divers appareils,
- des systèmes d'exécution de fabrication (MES) qui gèrent les processus, suivent les ordres de travail et optimisent les tâches.

L'IA joue un rôle croissant dans l'analyse des données des équipements pour améliorer l'efficacité et la qualité.

6. Durabilité dans la fabrication pharmaceutique

Les pratiques de fabrication pharmaceutique vertes sont celles qui visent à réduire l'impact environnemental du processus de fabrication pharmaceutique. Ceci peut être réalisé en utilisant des sources d'énergie renouvelables, en réduisant les déchets et les émissions et en utilisant des matériaux durables.

Voici quelques exemples de pratiques de fabrication de produits pharmaceutiques écologiques :

- Utilisation de sources d'énergie renouvelables : les entreprises pharmaceutiques peuvent utiliser des sources d'énergie renouvelables telles que l'énergie solaire et éolienne pour alimenter leurs installations de fabrication. Cela peut contribuer à réduire les émissions de gaz à effet de serre et d'autres polluants.
- Réduire les déchets et les émissions : les entreprises pharmaceutiques peuvent réduire les déchets et les émissions en utilisant des processus de fabrication plus efficaces et en recyclant et en compostant les matériaux.
- Utiliser des matériaux durables : les entreprises pharmaceutiques peuvent utiliser des matériaux durables, tels que des plastiques recyclés et des matériaux d'origine biologique, dans leurs processus d'emballage et de fabrication.

Voici quelques exemples spécifiques de la manière dont les sociétés pharmaceutiques mettent en œuvre des pratiques de fabrication verte :

- Pfizer s'est engagé à utiliser 100 % d'énergie renouvelable pour alimenter ses opérations d'ici 2030.
- Eli Lilly a réduit ses émissions de gaz à effet de serre de 30 % depuis 2010.
- GSK a réduit sa consommation d'eau de plus de 30 % depuis 2010.
- Merck a détourné 90 % de ses déchets des décharges.

7. Tendances et innovations futures

Les technologies émergentes transforment rapidement l'industrie pharmaceutique. Ces technologies contribuent à améliorer l'efficacité, la qualité et la durabilité de la fabrication pharmaceutique.

Voici quelques exemples de technologies émergentes dans la fabrication pharmaceutique :

- Fabrication continue : la fabrication continue est un processus dans lequel les matières premières sont introduites dans une ligne de production et les produits sont fabriqués en continu. La fabrication continue est plus efficace que la fabrication par lots traditionnelle et peut également contribuer à améliorer la qualité des produits.

- Impression 3D : l'impression 3D est utilisée pour créer des dispositifs médicaux personnalisés, tels que des implants et des prothèses. L'impression 3D peut également être utilisée pour créer des prototypes de nouveaux médicaments et fabriquer de petits lots de médicaments pour des essais cliniques.
- Intelligence artificielle (IA) : l'IA est utilisée pour améliorer l'efficacité et la qualité de la fabrication pharmaceutique. Par exemple, l'IA peut être utilisée pour prédire la demande de produits, optimiser les calendriers de production et identifier les problèmes de qualité potentiels.
- Blockchain : la blockchain est une technologie de registre distribué qui peut être utilisée pour suivre le mouvement des marchandises tout au long de la chaîne d'approvisionnement. Cela peut contribuer à garantir l'authenticité et la qualité des produits pharmaceutiques.

8. Conditions d'obtention de l'agrément pour l'ouverture d'une usine de fabrication pharmaceutique en Algérie

La demande d'agrément pour ouvrir un établissement de fabrication pharmaceutique nécessite les documents suivants :

- i. Un formulaire de demande d'autorisation d'ouverture de l'établissement de fabrication pharmaceutique complété, daté, scellé et signé.
- ii. Copies des statuts de l'établissement, précisant l'activité pharmaceutique mentionnée dans la demande.
- iii. Une copie du registre des entreprises, indiquant le code d'activité lié à l'objet de la demande.
- iv. Documentation pour le pharmacien directeur technique.
- v. Documentation pour le pharmacien assistant.
- vi. Preuve de propriété ou contrat de location avec l'adresse actuelle du site de fabrication en question.
- vii. Un plan d'aménagement de l'ensemble de l'établissement pharmaceutique à l'échelle 1/100, détaillant l'agencement des locaux.
- viii. Un plan précisant l'emplacement des équipements majeurs.
- ix. Un plan détaillant les systèmes de traitement de l'air et de l'eau.
- x. Plans détaillant les flux de personnel, les matières premières, les matériaux d'emballage, les produits intermédiaires, les produits finis et les déchets liés aux opérations pharmaceutiques.
- xi. Support technique pour les accords de transfert de technologie, le cas échéant.
- xii. Contrats de sous-traitance, le cas échéant.
- xiii. Une liste des opérations pharmaceutiques faisant l'objet d'activités externalisées et les conditions d'exécution, en cas d'externalisation.
- xiv. Configuration détaillée de l'établissement pharmaceutique, incluant tous les emplacements de production et de stockage de gaz en réservoirs fixes ou en bouteilles, pour les gaz médicaux.
- xv. La désignation des médicaments radiopharmaceutiques, leur approche de gestion des risques et la justification de la radioprotection, ainsi que la preuve de la compétence du directeur technique en radioprotection et l'autorisation du commissariat à l'énergie atomique, pour les médicaments radiopharmaceutiques.
- xvi. Copie(s) de l'autorisation préalable de construction, dans le cas de la construction de l'établissement pharmaceutique.
- xvii. Le permis d'exploitation d'un établissement classé délivré par les services compétents du ministère de l'Environnement.
- xviii. Respect des normes de sécurité établies par les services de protection civile.
- xix. Documentation concernant les conditions de sécurité des installations.
- xx. Documentation concernant la sécurité de la documentation pharmaceutique.
- xxi. Procédure de gestion des risques qualité.

- xxii. L'organigramme projeté reflétant l'organisation de l'établissement pharmaceutique, y compris les postes à responsabilité clés, le nombre d'employés et les qualifications.
- xxiii. Preuve de paiement des frais de demande d'expertise de l'établissement pharmaceutique. La demande doit être soumise au Département de la production, du développement industriel, de la promotion des exportations et de la recherche sous forme électronique et papier.

9. Conclusion

En conclusion, la leçon sur la conception des usines pharmaceutiques souligne le rôle essentiel d'une planification méticuleuse et du respect des réglementations pour garantir la production de produits pharmaceutiques sûrs, efficaces et de haute qualité. Il met l'accent sur l'importance de l'aménagement et du zonage des installations, de la sélection des équipements et de l'intégration pour répondre aux normes de l'industrie et préserver le bien-être des patients.

Les références:

- « Bonnes pratiques de fabrication » par l'EMA
- "Bonnes pratiques de conception pour les installations pharmaceutiques BPF" par Terry Jacobs, Andrew A. Signore
- « Conception GMP des installations pharmaceutiques » par Leonid Shnayder
- La Société internationale de génie pharmaceutique <https://ispe.org/>
- <https://www.miph.gov.dz/fr/dossier-a-fournir-pour-lobtention-dun-agrement/>
- <https://www.javatpoint.com/types-of-layouts>