
2. Conception d'usine pharmaceutique

Dr. Ouahab Ammar

1. Définition:

Une usine est un établissement de la grande industrie où s'effectue tout ou partie d'un processus de fabrication en série d'objets ou de produits, ou bien la transformation ou la conservation de matières premières.

Le plan de l'usine indique les arrangements physiques des bâtiments, des machines, de matériels et de meubles.

L'objectif est d'assurer la circulation la plus rapide du matériel et des personnels

Le site d'implantation d'une usine pharmaceutique et l'orientation des bâtiments doivent être choisis de manière à limiter dans la mesure du possible **les pollutions**.

L'agencement des locaux doit être rationnel et être conçu pour éviter **les confusions, les omissions et les contaminations**, l'importance des risques variant avec la destination du produit et la nature du contaminant.

Parmi les contaminants particulièrement dangereux on peut citer :

- ✧ les cytotoxiques,
- ✧ certaines hormones,
- ✧ les produits biologiques contenant des organismes vivants
- ✧ les produits allergisants.

2. Les 5M de BPF

Des guides de bonnes pratiques de fabrication des médicaments donnent les lignes directrices à suivre pour la maîtrise des cinq éléments essentiels, les « 5M » qui interviennent dans l'assurance de la qualité du produit-médicament :

- ✧ main-d'œuvre (ensemble du personnel : direction, encadrement et exécution) ;
- ✧ matériel (locaux et équipements) ;
- ✧ milieu (environnement intérieur et extérieur) ;
- ✧ méthode (procédés et procédures) ;
- ✧ matière (matières premières, articles de conditionnement et autres fournitures)

Le guide BPF en vigueur en France est celui de la Communauté européenne, sa dernière édition en langue française date de 2007. Il comprend 9 chapitres qui constituent la base du document :

- 1) gestion de la qualité ;
- 2) personnel ;
- 3) locaux et équipements ;

- 4) documents ;
- 5) production ;
- 6) contrôle de la qualité ;
- 7) fabrication et analyse en sous-traitance ;
- 8) réclamations et rappels de médicaments ;
- 9) auto-inspection.

CHAPITRE 3 : LOCAUX ET MATÉRIEL

PRINCIPE

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.

Les locaux et le matériel destinés à être utilisés dans les opérations de fabrication critiques pour la qualité des produits sont soumis à une qualification appropriée.

LOCAUX

GÉNÉRALITÉS

3.1. Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, ne présente pas de risque de contamination pour les produits.

3.2. Les locaux et les équipements doivent être entretenus soigneusement ; les réparations et l'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits. Les locaux doivent être nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées.

3.3. L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter, directement ou indirectement, ni les médicaments durant leur fabrication et leur stockage, ni le bon fonctionnement du matériel.

3.4. Les locaux doivent être conçus, construits, équipés et entretenus en vue d'empêcher au mieux l'entrée d'insectes et d'autres animaux.

3.5. Des mesures doivent être prises en vue d'empêcher l'entrée de personnes non autorisées. Les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité ne doivent pas être utilisées comme lieu de passage par le personnel qui n'y travaille pas.

ZONES DE PRODUCTION

3.6. Afin de réduire les risques d'accidents sérieux imputables à des contaminations croisées, des locaux autonomes doivent être réservés à la production de médicaments particuliers, comme certains agents hautement sensibilisants (par exemple les pénicillines) ou des préparations biologiques (par exemple obtenues à partir de microorganismes vivants). La production de certains autres médicaments (comme certains antibiotiques, certaines hormones, certains cytostatiques, certains médicaments hautement actifs) ou de produits non médicamenteux ne devrait pas s'effectuer dans les mêmes locaux. Pour ces produits et dans des cas exceptionnels, le principe des fabrications "par campagne" dans les mêmes locaux peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises et les validations nécessaires réalisées. La fabrication de substances chimiques dangereuses, tels que les pesticides et les herbicides, ne peut s'effectuer dans des locaux où l'on fabrique des médicaments.

3.7. Les locaux doivent, de préférence, être disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon les niveaux de propreté requise.

3.8. L'agencement de l'espace réservé à la fabrication et au stockage en cours de production doit permettre de ranger de façon ordonnée et logique le matériel et les produits afin que les risques de confusion entre les différents médicaments ou leurs constituants soient minimum, d'éviter la contamination croisée et de diminuer le risque d'omission ou d'erreur dans le déroulement de toute étape de fabrication ou de contrôle.

3.9. Lorsque des matières premières, des articles de conditionnement primaire, des produits intermédiaires ou des produits vrac sont directement en contact avec l'air ambiant, les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules ; elles doivent permettre un nettoyage aisé et efficace et, si nécessaire, la désinfection.

3.10. Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements devraient être conçus et situés de façon à éviter la création de recoins difficiles à nettoyer. Dans la mesure du possible, ils devraient être accessibles par l'extérieur de la zone de fabrication pour en assurer l'entretien.

3.11. Les canalisations d'évacuation doivent être de taille convenable et être munies de siphons anti-retour. Les canalisations ouvertes doivent être évitées dans la mesure du possible, mais, lorsqu'elles se justifient, elles devraient être peu profondes de façon à faciliter le nettoyage et la désinfection.

3.12. Les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, humidité et, le cas échéant, filtration) adaptés à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement.

3.13. La pesée des matières premières doit normalement s'effectuer dans une salle de pesées distincte et conçue à cet effet.

3.14. Aux endroits où de la poussière est libérée (par exemple lors de l'échantillonnage, de la pesée, du mélange, de la fabrication et du conditionnement de formes sèches), il convient de prendre des dispositions spécifiques pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage.

3.15. Les locaux de conditionnement des médicaments doivent avoir été conçus à cette fin et organisés de façon à éviter les risques de confusion ou de contamination.

3.16. Les zones de conditionnement doivent être bien éclairées, particulièrement lorsque des contrôles visuels sont effectués sur la ligne de conditionnement.

3.17. Les contrôles en cours de fabrication peuvent se faire en zone de production s'ils n'introduisent pas de risque pour les médicaments.

ZONES DE STOCKAGE

3.18. Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits : matières premières et articles de conditionnement, produits intermédiaires, vrac et finis, produits en quarantaine, libérés, refusés, retournés ou rappelés.

3.19. Les zones de stockage doivent être conçues et adaptées en vue d'assurer de bonnes conditions de stockage. En particulier, elles doivent être propres et sèches et maintenues dans des limites acceptables de température. Les conditions spéciales de stockage éventuellement requises (par exemple température, humidité) doivent être respectées, mesurées et contrôlées.

3.20. Les zones de réception et de distribution doivent permettre la protection des produits contre les intempéries. Les zones de réception doivent être conçues et équipées de façon à permettre si nécessaire le nettoyage des produits, avant leur stockage.

3.21. Lorsqu'une zone distincte est réservée à la quarantaine, elle doit en porter clairement la mention et son accès doit être réservé au personnel autorisé. Tout autre système remplaçant cette quarantaine physique doit procurer un même niveau de sécurité.

3.22. Normalement, le prélèvement des échantillons des matières premières doit être effectué dans une zone séparée. Si celui-ci est effectué dans la zone de stockage, il doit être réalisé de façon à éviter toute contamination.

3.23. Une zone distincte doit être réservée au stockage des produits refusés, rappelés ou retournés.

3.24. Les produits extrêmement actifs doivent être conservés en lieu sûr.

3.25. Les articles de conditionnement imprimés sont des éléments importants pour la conformité des médicaments et doivent être stockés dans de bonnes conditions de sécurité.

ZONES DE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

3.26. Les laboratoires de contrôle doivent normalement être séparés des zones de production. Ceci est particulièrement important pour les laboratoires de contrôle des produits biologiques, microbiologiques et des radio-isotopes, qui devraient également être séparés les uns des autres.

3.27. Les laboratoires de contrôle doivent être conçus en vue de leur usage. Ils doivent être suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Une zone de stockage convenable doit être prévue pour les échantillons et les dossiers.

3.28. Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaires pour protéger des appareils sensibles, des vibrations, des interférences électriques ou de l'humidité par exemple.

3.29. Des exigences spéciales s'imposent dans les laboratoires où l'on manipule des substances particulières, tels que des échantillons de produits biologiques ou radioactifs.

ZONES ANNEXES

3.30. Les zones de repos et de restaurations doivent être séparées des autres zones.

3.31. Les vestiaires et les sanitaires doivent être facilement accessibles et adaptés au nombre d'utilisateurs. Les toilettes ne doivent pas communiquer directement avec les zones de production ou de stockage.

3.32. Les ateliers d'entretien doivent être autant que possible isolés des zones de production. Lorsque des pièces détachées et des outils sont conservés dans une zone de production, ils doivent être rangés dans des locaux ou armoires réservés à cet effet.

3.33. Les animaleries doivent être bien séparées des autres zones, avec un accès distinct pour les animaux et une installation individuelle de traitement d'air.

MATÉRIEL

3.34. Le matériel de fabrication et de contrôle doit être conçu, installé et entretenu en fonction de sa destination.

3.35. Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour les produits.

3.36. Le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées et rangé dans un endroit propre et sec.

3.37. Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination.

3.38. Le matériel doit être installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination.

3.39. Le matériel de production ne doit présenter aucun risque pour les produits. Les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés, dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée.

3.40. Les balances et le matériel de mesure doivent être de portée et de précision appropriées aux opérations de production et de contrôle.

3.41. Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doit être étalonné et vérifié à intervalles définis et par des méthodes appropriées. Les comptes rendus de ces contrôles doivent être conservés.

3.42. Les tuyaux et les robinets inamovibles doivent être clairement étiquetés pour indiquer leur contenu et, le cas échéant, le sens du courant.

3.43. Les canalisations d'eau distillée ou désionisée et, lorsque cela s'avère nécessaire, les autres conduites d'eau doivent être désinfectées conformément à des procédures écrites ; celles-ci doivent préciser les seuils d'action en matière de contamination microbienne ainsi que les mesures à prendre.

3.44. Le matériel défectueux doit être retiré des zones de production et de contrôle ou au moins clairement étiqueté en tant que tel.

3. Les décisions a prendre

Quelques décisions doivent être prise:

- ✧ L'endroit
- ✧ Le plan
- ✧ La conception de produit
- ✧ La planification de production
- ✧ Le maintien de control qualité et BPF

Selon les BPF, « les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer ».

4. La démarche à suivre pour la construction d'une installation pharmaceutique

4.1. **Recueil des données de base**

- ✧ **Exigences dues aux produits** : les risques d'altération et de pollution varient en fonction des médicaments à fabriquer selon qu'il s'agit de formes sèches, liquides ou pâteuses, de produits stériles, fragiles ou à risques pour le personnel.
- ✧ **Particularités du site**: surfaces et volumes de production prévus, réglementation, critères économiques, aspects humains, sécurité, procédés de nettoyage et d'entretien, etc.

4.2. **Inventaire des contaminations possibles**

- ✧ **Sources** : particulières, chimiques et biologiques.
- ✧ **Vecteurs** : personnel, air extérieur et intérieur, fluides, emballages, matériel mobile, surfaces, déchets, effluents.
- ✧ **Obstacles à prévoir** : filtres, joints d'étanchéité, sas, vestiaires, vêtements, surpression, emballages doubles, nettoyage, décontamination, barrières aux insectes et autres animaux nuisibles, etc.

À ce stade, deux possibilités sont à envisager :

- ✧ **la production en zones séparées** et éventuellement dans des bâtiments différents, cette solution s'impose pour des produits comme les pénicillines, les vaccins vivants et certains autres produits biologiques.
- ✧ **le travail par campagnes suivies d'un nettoyage** approprié à l'importance des risques de contaminations croisées.

4.3. **Étude des flux**

Le circuit de chaque flux est étudié d'abord séparément pour éviter les croisements à risques et les retours en arrière :

- ✧ **flux de matières** : principes actifs, excipients, articles de conditionnement, produits en cours, produits finis, déchets, vêtements, fluides (air, gaz, eaux, etc.), matériel, etc. ;
- ✧ **flux du personnel** de : direction, production, contrôle, entretien, nettoyage, décontamination, sécurité, visiteurs, etc.
- ✧ **flux de documents**.

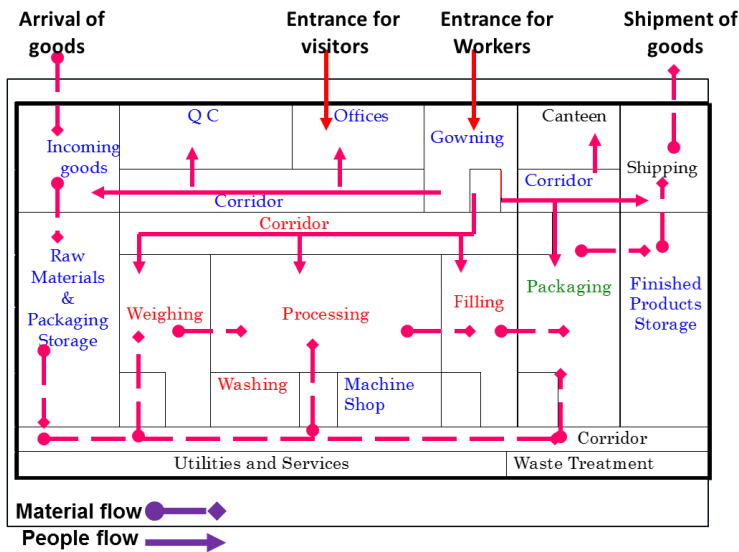
La fixation définitive des circuits est revue avec l'agencement de l'ensemble.

4.4. **Agencement de l'ensemble et plans**

Il s'agit de la disposition des postes de travail dans les ateliers (ordre logique de fabrication), de la répartition des ateliers en zones à accès limité (classes d'atmosphère et niveaux de propreté appropriés), de la fixation des circuits et des aires de stockages intermédiaires, des trajets des canalisations pour les fluides de fabrication et de climatisation, etc.

L'unité de production est finalement constituée d'une **juxtaposition de zones d'atmosphère contrôlée** séparées par des sas, pour la circulation des produits et du personnel, et distribués de telle sorte que en allant de l'extérieur vers les ateliers où sont manipulés les produits les plus fragiles, on traverse des zones de moins en moins contaminées.

Dans tous les cas, les locaux doivent être **spacieux** dotés d'un **éclairage** approprié pour l'observation des produits et pour la lecture des mentions écrites. Des **possibilités d'extensions** sont toujours à prévoir. Des dispositions doivent être prises pour empêcher les interventions malveillantes.



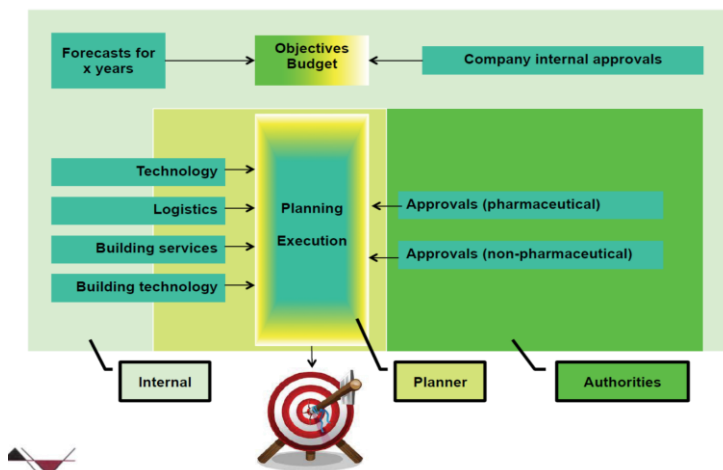
5. Types d'industries

On va voir la selection d'endroit, le plan et la planification de production. Il existe 2 type d'industrie

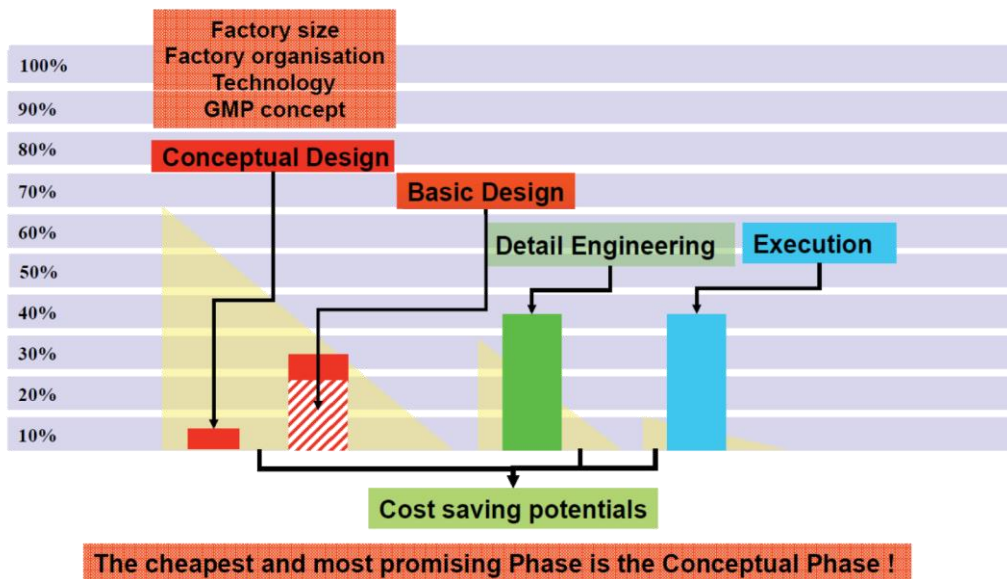
- ✧ **Industrie à petite echelle:** Choix de l'endroit selon la capacite, facile a demenager a d'autres site s'il ya des changement dans le marche
- ✧ **Industrie à grande echelle:** Une grande investissement, alors le choix de l'endroit est tres important

6. La Planification

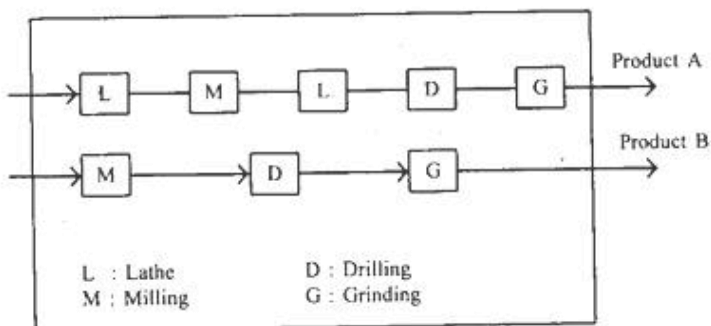
PARTICIPANTS TO THE PLANNING PROCESS



RELATIVE COSTS OF THE DIFFERENT PHASES



6.1. Product or line layout



Advantages:

- Reduced material handling activities.
- Work In Process almost eliminated.
- Minimum manufacturing time.
- Simplification of the production planning and control systems.
- Tasks simplification.

Disadvantages:

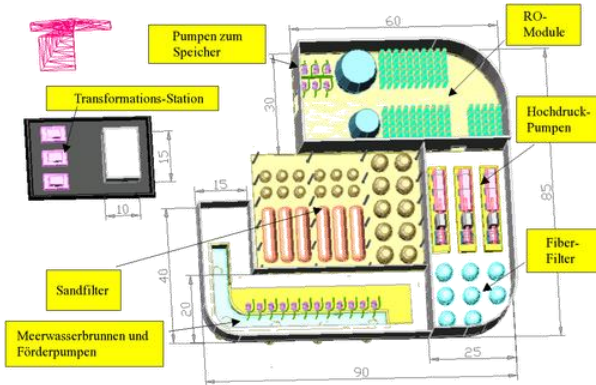
- No flexibility in the production process.
- Low flexibility in the manufacturing times.
- High capital investment.

Every workstation is critical to the process.- The lack of personnel or shut down of a machine stops the whole process.

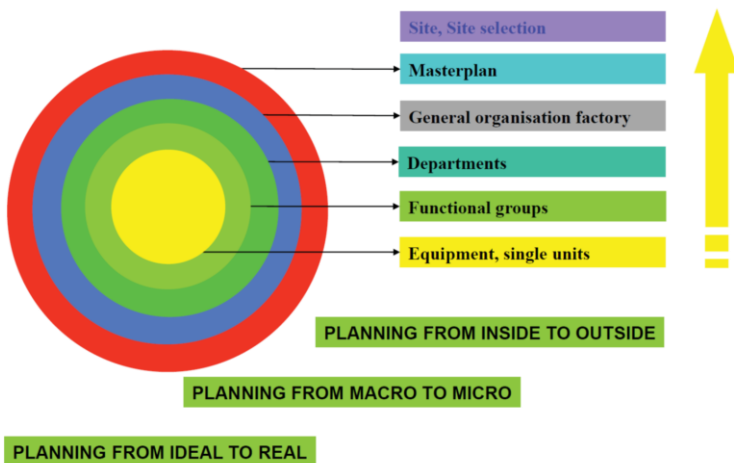
Monotonous work.

6.2. Process layout

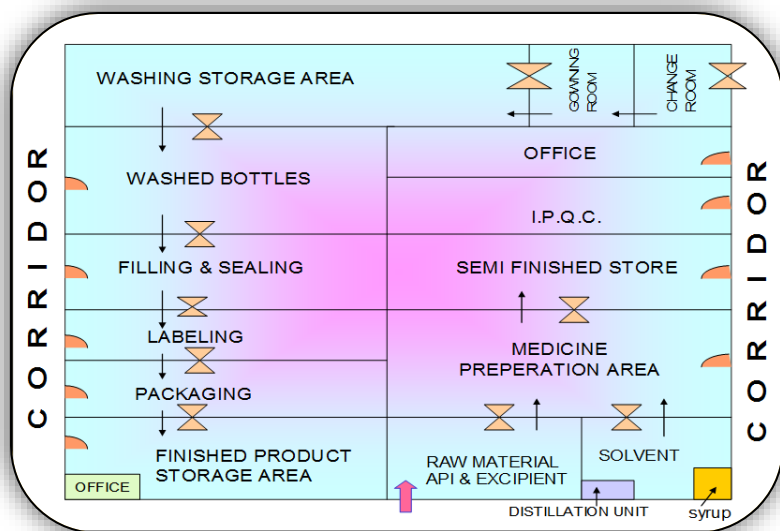
A common criticism of this layout is that the work can be monotonous for staff, especially if they are involved only in one stage of the process.



OPTIMAL PLANNING METHOD



Conception doit être faite selon les étapes de fabrication



La qualité des murs

TABLE 1 PROVIDES SOME GUIDANCE ON TYPICAL FINISHES FOR VARIOUS OPERATIONS.

	TYPICAL FINISHES		
	WALLS	FLOORS	CEILINGS
Warehouse	Painted	Hardened concrete, sealed	
Dispensary	Epoxy covered	Epoxy or in situ terrazzo covered	Epoxy covered
Solids manufacturing	Epoxy covered	Epoxy or in situ terrazzo covered	Epoxy covered
Liquids manufacturing	Epoxy covered	Epoxy or in situ terrazzo covered	Epoxy covered
Solids packaging	Painted	Sealed concrete, terrazzo tile, or vinyl	Suspended ceiling
Liquids packaging (nonsterile)	Epoxy covered	Epoxy or in situ terrazzo covered	Epoxy covered
Laboratory	Epoxy	Terrazzo tile or epoxy sheet	Suspended ceiling

Le HVAC (Chauffage, Ventilation, Climatisation)

La technologie des salles propres constitue plus que jamais une réponse incontournable aux industries qui ont à lutter contre toutes formes de contaminations (particulaire, microbiologique, moléculaire) pour des raisons de sécurité, de productivité, de conformité réglementaire, de fiabilité, voire même de marketing.

Selon les besoins spécifiques de chaque secteur d'activité, les utilisateurs s'équipent de zones à contamination maîtrisée plus ou moins importantes, exigeantes ou singulières. Chacun doit répondre aux contraintes liées à son activité en s'appuyant sur de nombreux textes : normes, réglementations, recommandations

Classification des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée

Pour la qualité de l'air, elles définissent les **classes A à D** qui déterminent le nombre de particules admises en fonction des zones à protéger.

Elles introduisent également une notion de contamination bactériologique de l'air qui n'est pas présente dans les autres normes.

	CLASSES	A	B	C	D
Concentrations particulaires au repos	Nombre maximal de particules ($d \geq 0.5 \mu\text{m}$) par m^3	3 520	3 520	352 000	3 520 000
	Nombre maximal de particules ($d \geq 5 \mu\text{m}$) par m^3	20	29	2 900	29 000
Concentrations particulaires en activité	Nombre maximal de particules ($d \geq 0.5 \mu\text{m}$) par m^3	3 520	352 000	3 520 000	-
	Nombre maximal de particules ($d \geq 5 \mu\text{m}$) par m	20	2 900	29 000	-
Contamination microbiologique (Limites recommandées) en activité	Air : ufc/m	< 1	10	100	200
	Boîtes de Pétri D90mm : ufc/4heures	< 1	5	50	100
	Gélose de contact D55mm : ufc/plaque	< 1	5	25	50
	Empreintes de gant (5 doigts) : ufc/gant	< 1	5	-	-

Classe A : Les points où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le point de remplissage, les bols de bouchons, les ampoules et flacons ouverts ; les points de raccordements aseptiques.

Les postes de travail sous flux d'air laminaire doivent normalement garantir les conditions requises pour ce type d'opérations. Les systèmes de flux d'air laminaire doivent délivrer de l'air circulant à une vitesse homogène de 0,36 – 0,54 m/s (valeur guide) dans les systèmes non clos. Le maintien de la laminarité du flux doit être démontré et validé.

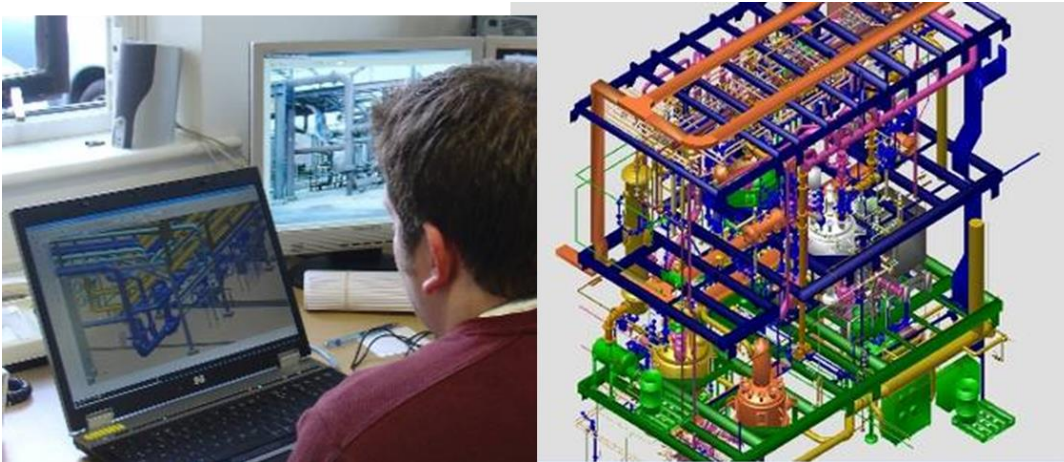
Un flux d'air uni- directionnel et des vitesses inférieures peuvent être utilisés dans les isolateurs clos et dans les systèmes clos type « boîte à gants ».

Classe B : Pour les opérations de préparation et de remplissage aseptiques, cette classe constitue l'environnement immédiat d'une zone de travail de classe A.

Classes C et D : Zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles.

- Lors des essais de classification des zones d'atmosphère contrôlée de classe A, un volume minimal d'échantillon de 1m³ doit être prélevé à chaque point d'échantillonnage
- Les limites particulières indiquées dans le tableau « au repos » doivent être atteintes après un bref temps d'épuration de 15 à 20 minutes (valeur guide) en l'absence du personnel et après la fin des opérations de production.
- Lasair III: Conforme à l'ISO 14644-1:2015 et ISO 21501-4.

UTILISATION DE CAD



Ce modèle MPDS4 **MEDUSA Plant Design System** conçu montre une unité dans une usine pharmaceutique pilote.

7. L'endroit

L'endroit idéal répond à ces critères:

- ✧ Dépenses de production minimales
- ✧ Avantage de Réseau qui donne le plus bas coût de production et de distribution

7.1. Analyse de l'endroit

- ✧ **Demographie**: N* population, Age, Revenu par habitant, Niveau d'étude
- ✧ **analyse de la zone commerciale**:
- ✧ clientèle continue à l'entreprise, accès facile
- ✧ **analyse concurrentiel**: la qualité de concurrence dans une zone commerciale

- ✧ **Analyse de trafic:** pour avoir une idee sur le nombre de clients potentiels qui passent par l'endroit de l'entreprise.
- ✧ **Economie de site:** les coûts opérationnels, les couts d'établissement

7.2. L'importance de l'endroit

1. Les couts:
2. Facteur physique:
 - ✧ Chauffage
 - ✧ Ventilation
 - ✧ Capacite de stockage des matieres premiers
 - ✧ Les besoins en electricite
 - ✧ Les couts de travail
 - ✧ Les taxes
 - ✧ La construction, les carburants, ...
3. Role de gouvernement: Choix de l'endroit selon les avantages nationaux

7.3. Le choix de l'endroit

- ✧ Disponibilite de la matiere premiere
- ✧ Proche a une grande source d'electricite
- ✧ Proche au marche potential
- ✧ Offre de travail attractif aux ouvriers.
- ✧ Transport et communication
- ✧ Les conditions de climat
- ✧ Disponibilite de services
- ✧ Securite (Police, gendarme, ..)
- ✧ Location faible (le loyer)

Bibliographie et liens :

1. Agence Nationale De Sécurité Du Médicament Et Des Produits De Santé. Bonnes pratiques de fabrication : Bulletin officiel N° 2014/1 bis
2. Jean-Paul Gaudillière. L'industrialisation du médicament: une histoire de pratiques entre sciences, techniques, droit et médecine. Gesnerus 64 (2007) 93–108
3. Pierrick HORDE. Industrie pharmaceutique. Santemedecine.net. 2014
4. Industrie chimique et pharmaceutique - Logiciel et Services. <http://www.cad-schroer.fr/solutions/secteurs-industriels/chimie.html>