

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Abou Bekr Belkaid
Faculté de Technologie de Tlemcen
Faculté de Médecine de Tlemcen
Département de Pharmacie



Mémoire

Pour l'obtention du diplôme national de master professionnel, spécialité pharmacie industrielle, option production pharmaceutique.

Thème :

Réalisation d'une unité de production pharmaceutique

Sous la direction du Pr Katia TAOULI.

Membres du jury :

Dr Mohammed Amine ALLAL (Président)

Dr Amine BENAMMAR(examineur)

Dr Habib BELMAHI (examineur)

Dr Djawad CHIKH(examineur)

Présenté et soutenu par :

- **Fayçal LACHACHI.**
- **Sidi Mohammed BOUAYED.**

Maître de stage :

- **Dr L. Hakim BELARBI.**

Encadreur universitaire :

- **Dr Hocine BENAMARA.**

10 Septembre 2012

Remerciements

Nos premiers remerciements iront au président du conseil d'administration de Prodiphal Production, Docteur Fethi BELARBI, et au directeur général de Prodiphal Production, Docteur Hakim BELARBI, pour nous avoir accueillis au sein de leur entreprise, leurs conseils avisés, leur disponibilité, leur gentillesse et pour nous avoir donné l'opportunité d'exprimer tout l'apprentissage du master dans ce projet de mémoire.

Merci à tout le personnel de Prodiphal Production pour le temps qu'il nous a consacré, ses précieux conseils et son encadrement tout au long de nos six mois de stage.

Merci au personnel de la Faculté de Médecine de Tlemcen pour tout le travail qu'il a fourni afin que le master en pharmacie industrielle soit une réalité, plus particulièrement grâce aux efforts et à l'implication du Pr Nacib BERBER, doyen de la faculté de médecine, et de son secrétaire, Mr Mohamed BEKHALDI.

Nous tenons à remercier le Professeur Mohamed MANSOURI et toute l'équipe du Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques pour leur présence et leur dévouement.

Merci au Professeur Aziz BAKRI pour avoir accepté d'intervenir dans notre master et de nous avoir offert son aide.

Merci au Docteur Mohammed Amine ALLAL pour tous les enseignements qu'il nous a inculqué.

Merci au Docteur Mourad MOUFFOKES et au Docteur Khaled BERKANI pour le savoir qu'ils nous ont transmis et leur soutien indéfectible.

Merci au Docteur Amir TOUAFEK, au Docteur José Luis SALVADOR et à Monsieur Frédéric PASCUAL pour avoir répondu présents et avoir assurés leurs conférences coûte que coûte.

Table des matières

Avant propos	VI
1.INTRODUCTION	1
2.PROBLEMATIQUE	3
3.DETERMINATION DES DIFFERENTS ACTEURS DU PROJET ET DE LEURS RESPONSABILITES	4
3.1. Interne à <i>Prodiphal production</i> :	4
3.2. Externe à <i>Prodiphal production</i> :	5
4.ETUDE PRELIMINAIRE	7
4.1. Cadrage du projet :	7
4.2. Etude de Marché :	10
4.3. S.W.O.T. Analysis :	12
4.4. Analyse des risques :	15
4.4.1 <i>Risques stratégiques liés au projet</i> :	15
a) Listing et évaluation des risques stratégiques liés au projet :	15
b) Classification et stratégie de réponse à chaque risque lié au projet :	17
4.4.2. <i>Analyse des risques HSE</i> :	20
a) Evaluation du facteur de risque pour chaque étape du procédé :	21
b) Classification de chaque étape du procédé :	24
c) Recommandations suite à l'analyse de risque HSE :	25
d) Conclusion :	26
4.5. Elaboration de plusieurs scénarii :	26
4.5.1. <i>Définition des conceptions</i> :	26
4.5.2. <i>Etude comparative</i> :	27
5.ETUDE DE FAISABILITE	29
5.1. Faisabilité réglementaire :	29
5.1.1. <i>Décret exécutif n- 92-285</i> :	29

5.1.2. Exigences BPF :	34
a) Définition sommaire des BPF et leurs exigences de base :	34
b) Exigences spécifiques aux hormones :	35
5.1.3. Décret exécutif n°05-08 :	36
5.2. Faisabilité technico-économique :	42
5.2.1. Faisabilité technique :	42
5.2.2. Faisabilité économique :	48
a) Etape 01 : Evaluation du coût de l'investissement.	48
b) Etape 02 : Evaluation de la rentabilité et de la profitabilité du projet.	49
5.3. Faisabilité organisationnelle :	51
5.3.1. Recrutement :	51
5.3.2. Formation :	52
5.3.3. Description des postes clés:	52
6. ETUDE DETAILLEE	54
6.1. Proposition de conception :	54
6.1.1. Standards utilisés pour la conception :	54
6.1.2. Présentation de la conception :	55
6.1.3. Les différentes propositions:	66
6.2. Validation de la conception :	69
6.3. Flux personnel et flux matières :	76
6.3.1. Flux personnel :	76
6.3.2. Flux matières :	76
6.3.3. Plan des flux :	76
6.4. Liste des équipements process et LCQ :	80
6.4.1. Equipements process :	80
6.4.2. Equipements du laboratoire de contrôle de la qualité :	85
6.5. Utilités :	87
6.5.1. Traitement d'air :	87
6.5.2. Traitement d'eau :	88
6.5.3. Compresseur à air:	88

6.5.4. Chaudière :	88
7. CONCLUSION.....	89
8. Bibliographiques.....	91
9. Liste des abréviations	92
10. Liste des tableaux.....	93
11. ANNEXES.....	94
Annexe 01 : Plan de masse de l'unité de <i>Prodiphal production</i>	95
Annexe 02 : Organigramme de <i>Prodiphal production</i>	96
Annexe 03 : Arrêté du 12 juin 1993	97
Annexe 04 : Chapitre 02 des BPF : « Personnel »	99
Annexe 05 : Chapitre 03 des BPF « locaux et matériel ».....	103

Avant propos

Le master professionnel de pharmacie industrielle, se compose de deux phases : une première théorique de 18 mois et une seconde pratique de 6 mois (stage dans une unité de production de produits pharmaceutiques). Ce master est sanctionné par un mémoire de fin d'études dont les objectifs sont les suivants :

- Appliquer les connaissances et les différentes expertises acquises lors de la partie théorique ;
- Développer un projet commun à l'entreprise ;
- Traiter un thème spécifique à l'industrie pharmaceutique ;
- Trouver la solution à une problématique de l'entreprise ;
- Acquérir des compétences plus poussées dans le domaine de la production pharmaceutique.

De ce fait, notre choix pour effectuer ce stage s'est porté sur l'unité de *Prodiphal production* et ce pour les raisons suivantes :

- P.P est parmi les premiers opérateurs pharmaceutiques ; depuis 1992 ;
- P.P est partenaire de différents laboratoires qui font parti des leaders mondiaux dans l'industrie pharmaceutique (Novartis, Janssen, Sanofi ...) ;
- La conception et la gestion du site selon les exigences réglementaires en vigueur avec un respect stricte des règles en matière de BPF ;
- P.P est conçue pour la production des trois formes : sèches, liquides et semi-solides.
- Tous les équipements de *Prodiphal production* sont d'origine européenne et acquis neufs.

Cette unité de production pharmaceutique est située dans la zone industrielle de Rouiba (Alger). Elle a été conçue conformément aux recommandations et exigences des règles de bonnes pratiques de fabrication telles que définies par la communauté européenne en 1998 (5ème édition). La capacité de production prévue au niveau de cette unité est de 20 Millions unités ventes par an en une équipe de huit heures. En 2011, la production a atteint 11 Millions

d'UV avec 17 molécules en routine et autant en développement. D'autres projets sont en cours de négociation pour arriver à une optimisation de l'exploitation de l'unité avant la fin 2014.

Le lancement de la production pharmaceutique sur le site date de juillet 2002 avec une première phase de conditionnement. En 2005 a débutée une seconde phase qui est celle de la fabrication avec la réalisation des premiers lots de validations.

Depuis le début, *Prodiphal production* a fait le choix stratégique d'être un sous-traitant pour le compte de donneurs d'ordre selon deux types de contrats :

1. Les contrats sous-licence : PP est responsable de la fabrication jusqu'à la libération du produit.
2. Les contrats de façonnages : PP n'assure que la fabrication du produit, sa libération est réalisée par le donneur d'ordre.

L'unité de P.P repose sur une superficie de 10 000 m², elle est répartie comme suit selon le plan de masse (annexe 01):

- Un bâtiment destiné au magasin de stockage avec une capacité de 3 000 palettes sur 2000 m²;
- Un bâtiment destiné à l'administration et au laboratoire de contrôle de la qualité ;
- Un bâtiment destiné aux utilités : production d'eau purifiée, de vapeur propre et d'air comprimé ;
- Un bâtiment destiné à la zone de production.

Cette entreprise emploie 148 personnes dont la répartition des postes clés est faite selon l'organigramme présenté en annexe (annexe 02). Les ressources humaines constituent l'un des facteurs clés de succès de cette entreprise dont l'équipe dirigeante s'est complètement investie dans la formation et le développement des compétences. Les audits des différents partenaires de PP ont contribué non seulement à sa mise à niveau en premier temps et son amélioration continue dans un deuxième temps.

Nous avons commencé notre stage au sein de cette unité par une visite de tous les services et une initiation aux tâches relatives à chaque département. Cette étape nous a permis de découvrir des problématiques d'un grand intérêt dignes de thèmes de mémoire.

Cela nous a conduit à proposer les cinq thèmes suivants :

1. *L'audit interne* : Existe-il vraiment une différence entre l'auto inspection et l'audit interne? Si oui, comment introduire cela chez Prodiphal? Si non, pourrait-on créer cette différenciation pour améliorer notre Système de Management de la qualité (amélioration en continue)?

2. *Méthodes d'échantillonnage* : Est ce qu'on utilise le référentiel adéquat par rapport à notre engagement sur la qualité? Est ce qu'on ne pourrait pas réduire notre coût de contrôle de la qualité en réduisant le nombre d'échantillons par l'introduction d'un nouveau référentiel? L'audit des fournisseurs ne constitue t-il pas une solution moins onéreuse que la destruction de quantités importantes d'échantillons?

3. *Développement de projet* : Comment réaliser le transfert d'un produit d'un site donneur vers Prodiphal? Quels sont les aspects réglementaires, analytiques et de production entourant le transfert?

4. *Lean management* : Comment améliorer la productivité d'une unité de production pharmaceutique en augmentant son TRS (Taux de rendement synthétique)?

5. *Business development* : Est-ce qu'il serait plus judicieux de changer de business modèle? Continuer dans la sous-traitance (licensing et façonnage) ou développer ses propres molécules? Comment concevoir et réaliser une nouvelle unité de production pharmaceutique en prenant comme base *Prodiphal production*?

Après en avoir débattu avec l'équipe dirigeante de PP, notre choix s'est porté sur le cinquième thème « *Business development* » parce qu'il nous permettait de circonscrire dans les moindres détails le développement d'un projet dans l'industrie pharmaceutique. La finalité de notre recherche se résume à l'élaboration d'un Avant Projet Sommaire.

Pendant cette période de stage, nous avons eu à participer au fonctionnement de l'entreprise en effectuant plusieurs tâches non seulement au niveau réglementaires mais également au niveau de l'assurance qualité en faisant parti de l'équipe d'audit interne, mais aussi en participant à un audit externe effectué par un partenaire (Les Laboratoires Novartis).

Ces différentes expériences nous ont permis d'acquérir des compétences et des connaissances qui nous ont servis d'abord à l'élaboration de ce mémoire et puis qui vont nous être utiles dans le développement de notre carrière professionnelle

1. INTRODUCTION

Notre sujet de mémoire est la réalisation en Algérie d'une nouvelle unité de production pharmaceutique de produits hormonaux non biologiques. Le montage juridique et économique de cette structure sera sous la forme d'une « *joint-venture* » entre une partie algérienne et une partie étrangère désignée comme « le Partenaire 01 » dans ce mémoire. Le projet est dénommé « Projet JVC ».

Cette *joint-venture* devra produire la gamme de contraceptifs oraux ainsi que deux autres hormones du partenaire 01. Une tierce partie, nommée « Partenaire 02 », possédant elle aussi une gamme de contraceptifs oraux (au nombre de trois pour le moment) doit se greffer au projet afin d'assurer une exploitation et une rentabilité optimale de l'unité. Ceci est justifié par des volumes de vente (pour les contraceptifs oraux) assez réduits (8 millions UV/AN) sur le marché algérien du médicament.

En Algérie, toute unité de production pharmaceutique doit se conformer à une réglementation stricte. Cette dernière stipule que tout établissement de ce genre doit se plier aux règles de bonnes pratiques de fabrication dans le souci majeur d'assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits fabriqués.

Cependant, le guide des BPF souligne que « *ce guide n'est pas destiné à traiter des questions de sécurité du personnel et de fabrication; ces aspects peuvent revêtir une importance capitale dans la fabrication de certains médicaments hautement actifs ou encore de médicaments biologiques ou radioactifs, mais ils sont réglementés par d'autres dispositions législatives ou réglementaires...* » et étant donné que les produits à fabriquer (hormones) sont hautement actifs, nous étudierons les différents aspects HSE et leurs retombés sur ce projet, cela en recherchant et en appliquant les textes de lois en vigueur ainsi que les recommandations des organisations internationales type OMS, ICH... concernant ce sujet.

L'objectif de notre travail est de poser les bases du projet en le structurant sous la forme d'un APS dans le respect des exigences des partenaires que nous avons regroupé et nommé

le « Cahier des Charges ». Ce dernier traite ces exigences technico économiques pour le projet comme suit :

- La superficie du terrain accueillant le projet ne dépassant pas les 500 m².
- L'unité de production concernera la fabrication et le contrôle d'une classe thérapeutique spécifique (les hormones non biologiques) en formes sèches non stériles.
- Les capacités de production de cette unité sont de 10 millions d'UV/An.
- Le coût de projet ne dépassant pas les 700 millions de DA.
- Les prévisions de production du Partenaire 01.
- Quelques spécifications des produits du Partenaire 01.
- Liste des équipements nécessaire pour le Partenaires 01.

Pour mener à bien ce projet, nous allons utiliser des notions de management de projet afin que notre mission soit correctement structurée, organisée et surtout pour que nous puissions au final répondre aux différentes problématiques posées.

2. PROBLEMATIQUE

Au départ, P.P à exprimé un besoin de développer son business. Cette ambition nous a incités à intégrer le thème du « *business development* » avec ces deux problématiques :

1. Est-ce qu'il serait plus judicieux de changer de business modèle? Continuer dans la sous-traitance (sous licence et façonnage) ou développer ses propres molécules?
2. Comment réaliser la conception d'une nouvelle unité de production pharmaceutique en prenant comme base *Prodiphal Production*?

Après avoir choisi ce thème, P.P nous a livré des informations concernant sa stratégie de développement ; celle du partenariat sur une classe thérapeutique spécifique (les hormones) ce qui a répondu à notre première problématique.

La direction nous a posés certaines exigences qui ont conduit la problématique initiale à se transformer en trois problématiques distinctes :

1. Peut-on réaliser sur 500 m² une unité complète : process – LCQ – magasin – utilités – administration ?
2. Est-ce que le projet d'une unité de fabrication dédiée aux produits hormonaux (exigence BPF) en Algérie d'une capacité de 10 millions d'UV/an est viable sachant que le marché global est de 8 millions d'UV/an?
3. Comment réaliser cette unité en prenant en considération les risques HSE inhérents à cette classe thérapeutique spécifique (produits hormonaux) ?

3. DETERMINATION DES DIFFERENTS ACTEURS DU PROJET ET DE LEURS RESPONSABILITES

3.1. Interne à Prodiphal production:

3.1.1. Directeur Général :

- Porteur de projet et principal investisseur.
- Définition du cahier des charges du projet.
- Mise en place de la stratégie globale de la *joint-venture*.
- Définition des capacités de production selon l'étude de marché.

3.1.2. Responsable développement de projet :

- Définition des différentes étapes du développement de projet : pour parler entre l'investisseur et les partenaires, négociations, suivi des transferts.
- Mise à disposition de documents concernant les molécules à transférer et leur process de fabrication.
- Mise à disposition des études marketing du partenaire 01.

3.1.3. Responsable de production :

- Faisabilité technique.
- Définition des besoins en matière d'équipements process.
- Orientation sur la conception d'une unité de production de produits pharmaceutiques : flux matières, flux personnel
- Analyse des risques liés à la production d'hormones et définition des besoins en termes de protection du personnel.

3.1.4. Direction Technico-réglementaire :

- Spécification des exigences technico-réglementaires pour la réalisation d'une unité de production de produits pharmaceutiques.
- Détermination des documents et des étapes pour l'enregistrement d'un médicament.

- Définition des conséquences réglementaires liées à la fabrication de ces produits par exemple l'interdiction à l'importation si le produit est fabriqué localement en quantité suffisante.

3.1.5. Qualité :

- Détermination des exigences BPF pour la réalisation d'une unité de production de produits pharmaceutiques.
- Détermination des exigences qualité et HSE liées à la fabrication d'hormones.
- Vérification des flux (matières et personnel) sur la proposition de conception.
- Etablissement des besoins en contrôle de la qualité.

3.1.6. Responsable Appro/logistique :

- Mise en contact avec les fournisseurs.
- Mise à disposition des contrats et des factures des différents fournisseurs de *Prodiphal*.
- Définition des méthodes de calcul des coûts et des délais de livraison.

3.1.7. Responsable maintenance :

- Participation dans la conception générale de l'unité de production.
- Orientation sur le choix des fournisseurs et des différents équipements.
- Liste des utilités nécessaires et leurs caractéristiques (traitement d'air, traitement d'eau, chaudière, air comprimé).

3.2. Externe à Prodiphal production:

3.2.1. Les autorités :

- Faciliter l'accès à la réglementation en vigueur et la clarifier pour les différents partenaires de ce projet pour que ce dernier puisse être réalisé conformément à la loi algérienne.
- Facilitation administrative pour que le projet soit réalisé dans les plus brefs délais puisque c'est un projet d'intérêt public (première unité de fabrication de produits hormonaux en Afrique du nord).

3.2.2. Les fournisseurs :

- Fournir les spécifications des différents équipements nécessaires au projet afin d'établir un choix d'équipements et les cahiers des charges correspondants en accord avec la réglementation en vigueur.
- Respecter les différents cahiers des charges.

3.2.3. Partenaires :

- Participer au transfert de technologie en apportant leur savoir-faire dans la production de cette classe thérapeutique.
- Fournir les dossiers des produits à fabriquer (process et spécifications).
- Assurer la formation et le développement des ressources humaines concernées par ce projet.
- Mise à disposition des différents contacts et réseaux dans l'industrie afin d'enrichir la liste des fournisseurs et des sous-traitants du projet (bureaux d'études et autres).
- Participer à l'étude des spécifications des équipements pour établir les cahiers des charges.

3.2.4. Bureaux d'études :

- Validation de la conception et établissement des lay-out.
- Etablissement des notes de calculs.

Remarque : la participation du bureau d'étude peut se faire de trois façons différentes :

- a- Etude Conseil : Plan directeur - avant projet sommaire - avant projet détaillé.
- b- Maitrise d'œuvre : avant projet sommaire - avant projet détaillé - Gestion des achats et des fournisseurs, suivi des travaux et réception.
- c- Clés en Main : Idem maitrise d'œuvre + Achat.

Le choix de l'une des formules se fera ultérieurement selon les exigences et les recommandations des partenaires du projet JVC.

3.2.5. Etablissements financiers :

- Analyse de l'étude technico-économique et élaboration du plan de financement.
- Soutien du projet par un traitement accéléré du dossier d'investissement.

4. ETUDE PRELIMINAIRE

4.1. Cadrage du projet :

4.1.1. *Enoncé :*

- Réalisation d'une nouvelle unité de production pharmaceutique de produits hormonaux à usage humains.

4.1.2. *Idée/besoins :*

- Saisir une opportunité de business.
- Renforcer sa place de leader dans l'industrie pharmaceutique algérienne en développant un site de production pour une nouvelle classe thérapeutique peu maîtrisée et cela avec un partenaire étrangers.

4.1.3. *Objectifs :*

- Transfert de technologie.
- Réduire la facture d'importation.
- Introduire une nouvelle classe thérapeutique en production locale.
- Création d'emplois.

4.1.4. *Objectif coût :*

- 700 Millions de DA.

4.1.5. *Objectif délais :*

- 36 mois.

4.1.6. *Objectifs qualité :*

- Conception et réalisation d'une unité de production pharmaceutique répondant aux exigences BPF, HSE et à toute autre réglementation en vigueur dans l'industrie pharmaceutique.
- Fabriquer des produits avec les mêmes exigences en termes de qualité que chez les partenaires.

4.1.7. Caractéristiques essentielles :

- Réalisation d'une nouvelle unité dédiée à la fabrication d'une classe thérapeutique spécifique en formes sèches non stériles.
- La superficie du terrain accueillant le projet est de 500 m².
- Capacité de production sont de 10 millions d'UV/an en une fois 8 heures.
- Création d'une *joint-venture* avec le leader mondial de cette classe thérapeutique.
- Une ligne de production de formes sèches : fabrication et conditionnement de comprimés nus et enrobés.

4.1.8. Contexte technique :

- Le process de fabrication des produits de cette *joint-venture* est celui des formes sèches. La fabrication commence par la pesée des matières premières. Il y'aura une étape de granulation humide dans un LAF et calibrage à la fin. Après mélange et compression, l'enrobage se fera dans une turbine de d'enrobage. Le conditionnement primaire devra se faire dans une blistereuse équipée d'un système permettant le conditionnement de 3 comprimés du même produit avec trois dosages différents correspondants à trois couleurs différentes dans un même blister. Quant au conditionnement secondaire, il faut prévoir une ensacheuse avant la mise en étuis.
- L'aspect HSE est très important en raison de la classe thérapeutique fabriquée dans cette unité (hormones) et requiert une attention particulière à l'environnement de travail du personnel. Les deux premières nécessités sont d'éviter tout contact entre le personnel et les substances actives utilisées sur le site ainsi que d'empêcher la dissémination de ces substances actives dans l'environnement.

4.1.9. Contexte humain :

- La conception de l'unité de fabrication doit respecter les normes BPF en matière de flux du personnel ainsi que d'autres normes particulières relatives à l'HSE en relation avec cette classe thérapeutique.
- Une des recommandations les plus importantes de ces normes HSE se traduit par le fait que tout personnel étant en contact permanent avec les substances

actives doit être un personnel tournant.

4.1.10. Contexte concurrentiel :

- Ce projet représente la première unité de production en full process de cette classe thérapeutique en Algérie. Tous ces produits sont importés pour l'instant.
- Il existe des projets de fabrication en Algérie de certaines molécules de cette classe thérapeutique en générique.
- Le projet pour être viable doit se faire avec les deux leaders du marché. (86,9% du marché en valeur).
- Existence d'une multinationale américaine concurrente mais dont la présence sur le marché algérien a reculé ces dernières années. (de presque 40% en 2004 à un peu plus de 10% en 2007 en termes de valeur).
- Un laboratoire asiatique a mis sur le marché des génériques mais dont les parts de marché sont quasi nulles.

4.1.11. Contexte politique :

- Mise en place d'une politique d'incitation à la production locale par l'élaboration d'une liste de médicaments interdits à l'importation lorsqu'ils sont fabriqués localement en quantité suffisante.
- Induction de l'investissement par les pouvoirs publics en mettant en place des mesures incitatives : accès au financement, différents types d'exonérations fiscales et parafiscales.
- Augmentation des taux de croissance.

4.2. Etude de Marché :

Concernant l'étude de marché de ce projet nous avons procédé en deux étapes successives:

Une première étape où nous avons utilisé une étude de marché datant de 2010 reçue du partenaire 02. Dans cette étude de marché, il a été déterminé la taille en nombres de cycles du marché global algérien des contraceptifs oraux qui est de 17 millions de cycles par an ainsi que les parts de marché des partenaires et de chacun de leurs produits. En utilisant les parts de marché et le nombre de cycles par unité vente de chaque produit (sachant que le produit 01 et le produit 08 contiennent trois cycles par UV) nous avons pu déterminer le nombre d'unités ventes consommées en 2010 des huit contraceptifs oraux concernés par notre projet.

Dans la deuxième étape, nous avons utilisé les prévisions de production fournit par le partenaire 01 auxquelles nous avons rajouté les volumes de vente du partenaire 02 en 2010. Sur ces derniers, nous avons appliqué une évolution de 20% et ce pour les raisons suivantes:

- Une évolution du marché due à l'augmentation de la population.
- Une Augmentation des parts de marché par produit suite à l'interdiction d'importation des différents produits concurrents (selon la réglementation en vigueur concernant les programmes d'importation des produits pharmaceutiques).
- Les produits ne seront plus importés mais fabriqués localement donc une disponibilité constante.

Cette deuxième étape nous a permis de calculer les besoins en capacités de production nécessaire à notre projet afin de répondre aux prévisions de ventes des deux partenaires. Cela est illustré dans le tableau suivant :

Tableau 01 : calcul des besoins en capacités de production.

Laboratoire	Code Produit	Part de Marché en %	Nombre de cycle / Produit	Nombre de cycle par UV	Nombre UV/AN	Total UV/AN (2010)	Prévisions UV/AN
Partenaire 01	Produit 01	27,6%	4 692 000	3	1 564 000	2 737 000	1 800 000
	Produit 02	2,0%	340 000	1	340 000		800 000
	Produit 03	2,6%	442 000	1	442 000		350 000
	Produit 04	0,2%	34 000	1	34 000		700 000
	Produit 05	2,1%	357 000	1	357 000		350 000
Partenaire 02	Produit 06	N,D	N,D	N,D	N,D	4 782 667	250 000
	Produit 07	N,D	N,D	N,D	N,D		80 000
	Produit 08	19,6%	3 332 000	3	1 110 667		1 350 000
Total JVC	Produit 09	14%	2 380 000	1	2 380 000	7 519 667	2 800 000
	Produit 10	7,6%	1 292 000	1	1 292 000		1 500 000
			12 869 000		7 519 667		9 980 000

Conclusion :

Il ressort de ce tableau que les capacités de production doivent être de l'ordre d'au moins 9.980.000 UV/an d'où la confirmation des prévisions du porteur de projet qui sont de 10 millions d'UV/AN en une équipe de huit heures de production.

Remarque :

En cas de croissance du marché local ou vers l'exportation, les capacités de production peuvent être augmentées en évoluant en deux ou trois équipes de huit heures.

4.3. S.W.O.T. Analysis :

L'analyse SWOT est un outil de planification stratégique permettant d'analyser l'environnement interne et externe d'un projet. Le tableau suivant met en évidence les forces et faiblesses (environnement interne) du projet JVC ainsi que les opportunités et menaces de l'environnement externe dans lequel prendra naissance la co-entreprise.

Tableau 02: Analyse SWOT.

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none"> • Les mesures réglementaires interdisant l'importation de tout produit fabriqué localement en quantité suffisante. • Partenaires étrangers leaders mondiaux de cette classe thérapeutique (même en Algérie). • Bonne connaissance du secteur de la santé en Algérie (partie algérienne). • Solvabilité financière des partenaires. • Pour <i>Prodiphal</i>, 20 ans d'expérience dans la distribution pharmaceutique et une dizaine d'années dans la production pharmaceutique après la réalisation de l'unité de fabrication <i>Prodiphal production</i> (formes sèches, liquides et pâteuses). • Longue expérience de <i>Prodiphal</i> dans le partenariat avec les multinationales par le biais de contrats de façonnage et de licensing. • Existence d'un département de développement de projet chez les partenaires. • Maîtrise du « full-process » dans la production des formes sèches pour tous les partenaires. • Volonté de toujours mettre la qualité avant tout. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le projet n'est viable que si les deux laboratoires étrangers y participent. • Le transfert de technologie dépend des partenaires étrangers. • Exigences des partenaires étrangers. • Difficultés pour acquérir du foncier industriel. • Manque de ressources humaines compétentes et spécialisées. • Les contraintes dictées par les normes HSE concernant cette classe thérapeutique.

Opportunités	Menaces
<ul style="list-style-type: none"> • Création d'une <i>joint-venture</i> avec une multinationale leader sur cette classe thérapeutique. • Possibilité de transfert de technologie important des partenaires étrangers vers le projet JVC. • Evolution vers l'exportation à moyen terme. • Incitation des pouvoirs publics à l'investissement par des avantages fiscaux et parafiscaux. • Marché de cette classe thérapeutique est en croissance en terme de chiffres d'affaires. 	<ul style="list-style-type: none"> • Taille du marché local restreinte par rapport à l'investissement induit, le projet risque de ne pas avoir de profitabilité suffisante. • Difficultés administratives, bureaucratie et surtout l'instabilité réglementaire. • Concurrence des génériqueurs et développement de nouveaux modes de contraception autres que la contraception par voie orale.

4.4. Analyse des risques :

4.4.1 Risques stratégiques liés au projet :

a) Listing et évaluation des risques stratégiques liés au projet :

Les risques de ce projet sont les points négatifs qui ressortent de la « SWOT Analysis ». Ils représentent les faiblesses du projet et les menaces auxquelles il doit faire face.

Le tableau suivant permet d'évaluer chaque risque et de le classer. Le facteur de risque qui permet le classement représente le produit entre l'impact engendré par la survenue de ce risque et sa probabilité d'occurrence. Un coefficient entre 1 et 5 est attribué pour chaque critère d'évaluation (impact / probabilité d'occurrence).

Critère d'évaluation (impact / probabilité d'occurrence)	Très faible	faible	Moyen	fort	Très fort
Coefficient	01	02	03	04	05

Tableau 03: analyse des risques stratégiques liés au projet.

Faiblesse/menace	Risque	Impact	Probabilité d'occurrence	Facteur de risque
Le projet n'est viable que si les deux partenaires étrangers y participent.	L'un des partenaires renonce au projet	04	03	12
	Les deux partenaires renoncent au projet	05	01	05
Le transfert de technologie dépend des partenaires étrangers.	Manque d'implication du partenaire étranger	04	01	04
	Mauvaise communication entre les partenaires lors du transfert.	03	03	09

Exigences des partenaires étrangers.	exigences des partenaires impossibles à satisfaire	05	02	10
Difficultés à acquérir du foncier industriel.	Coût du foncier très élevé	02	03	06
Manque de ressources humaines compétentes et spécialisées.	Indisponibilité de ressources humaines qualifiées	04	05	20
Les contraintes dictées par les normes HSE concernant cette classe thérapeutique.	Mesures prises insuffisantes	05	01	05
	Le coût est trop important	02	04	08
Taille du marché local restreinte par rapport à l'investissement induit.	Manque de profitabilité pour les investisseurs	04	02	08
Difficultés administratives, bureaucratie et surtout l'instabilité réglementaire	Retard dans la réalisation du projet	04	04	16
	Abandon du projet	05	02	10
Concurrence des génériqueurs et développement de nouveaux modes de contraception autres que la contraception par voie orale.	Réduction des parts de marché et diminution du tarif de référence engendrant un décroissement de la profitabilité du projet	03	02	06

b) *Classification et stratégie de réponse à chaque risque lié au projet :*

1. Indisponibilité de ressources humaines qualifiées.

Mener des actions pédagogiques au niveau des différentes universités (pharmacie, chimie, ingénierie...) en collaboration avec les deux laboratoires partenaires afin de pouvoir exprimer nos besoins en termes de compétences et d'expériences. Mais encore, essayer de participer à la formation par le partage des différentes expériences des partenaires.

Commencer le recrutement dès le lancement du projet afin de mettre en place une équipe composée d'un personnel hautement qualifié et ce par des contrats de formation que ce soit avec les partenaires ou avec les fournisseurs.

2. Retards dans la réalisation du projet.

Pour prévenir ces retards, un bureau d'études expérimenté en externe ainsi qu'une équipe projet qualifiée en interne sont nécessaires, avec une vigilance particulière du système réglementaire algérien.

Le choix du bureau d'étude doit se faire selon des critères préétablis par les différents partenaires du projet en se basant sur : ses méthodes de travail, ses différentes compétences et enfin ses références en terme de réalisations.

3. L'un des partenaires renonce au projet.

Le projet se fait en *joint-venture* entre le principal actionnaire de P.P et un laboratoire international. Pour que ce projet en termes de volumes de production et de chiffre d'affaire soit viable, la participation du « Partenaire 02 » est primordiale. Sauf que, concernant le risque que l'un des deux partenaires renonce :

- les prévisions de production pour ce projet sont de l'ordre de 10 millions d'UV/an.
- Le marché algérien est de huit millions d'UV/an.
- la loi algérienne stipule que tout produit fabriqué en quantité suffisante est interdit à l'importation.

En conclusion tout laboratoire fabriquant ses produits en premier sur le marché algérien pourra bénéficier de cette protection réglementaire. Ceci nous permettra de convaincre les deux laboratoires d'être partenaires de ce projet.

4. Abandon du projet.

Pour qu'il n'y ait pas un problème d'abandon de projet par les différents partenaires pour les raisons suivantes : les difficultés administratives, la bureaucratie et l'instabilité réglementaire ; les différents investisseurs de ce projet se doivent de faire du lobbying au niveau des autorités algériennes afin de promouvoir ce projet.

Les partenaires se doivent aussi de s'entourer d'un bureau d'étude et d'une équipe projet dotés d'expériences et de références sur le marché algérien.

5. Exigences des partenaires impossibles à satisfaire.

Fixer dans le détail et avec précision les conditions du partenariat et toutes les exigences de part et d'autre auxquelles il faudra répondre avant le début du projet.

Après engagement des partenaires, aucune exigence ou condition supplémentaire ne sera admise.

6. Mauvaise communication entre les partenaires lors du transfert de technologie.

Nécessité d'avoir une équipe projet qui maîtrise le transfert de technologie.

L'entière implication des partenaires et leur bonne volonté sont essentielles pour le bon déroulement du transfert.

Une bonne communication ne peut que faciliter le transfert de technologie. De ce fait, ce point peut être cité dans les contrats liant les différents partenaires. Exemple de clause dans le contrat : l'obligation de répondre à tous questionnement en rapport avec le projet de la part d'un des partenaires.

7. Manque de rentabilité pour les investisseurs.

Certes, le marché local à une taille restreinte, mais étant donné que ce projet représente la première unité dédiée aux hormones dans notre zone géographique (Afrique du nord), ceci lui confère une forte possibilité de croissance par l'exportation sur les pays de la zone surtout en sachant que les capacités de production peuvent être augmentées en passant en deux ou en trois équipes de huit heures. De ce fait les porteurs du projet peuvent garantir une meilleure rentabilité et une plus grande profitabilité aux différents partenaires.

8. Le coût des mesures concernant le HSE est très important.

Ce coût peut être pris en charge par le budget très important qui est alloué au projet (700 millions de DA) surtout que c'est une condition indéniable pour la réalisation du projet.

9. Coût du foncier très élevé (80 000 DA/m²)

Le choix de la zone industrielle de Rouiba (wilaya d'Alger) pour ce projet par les investisseurs est dicté par des impératifs d'ordre managérial : disponibilité en ressources humaines, présence des différents fournisseurs et prestataires de service près de cette zone, proximité des autorités et des administrations concernées (ministère de la santé, LNCPP...).

Dans un souci de réduction de ces coûts liés au foncier, nous nous sommes orientés vers la réalisation d'une unité en gravitaire. Suite au plan proposé, les besoins en terrain nu pour du gravitaire sont divisés par trois par rapport à une unité de type classique (sur un sol d'un seul tenant) : 3000 m² en classique et 1000 m² en gravitaire (un gain d'environ 160 millions DA).

10. Réduction des parts de marché et diminution du tarif de référence engendrant un décroissement de la profitabilité du projet.

En admettant qu'un génériqueur se place comme concurrent sur cette classe thérapeutique, la notoriété des deux partenaires leur confère une domination du marché concerné.

L'option d'exportation permettrait de pallier à ce décroissement de la profitabilité du projet par la réduction des parts de marché.

11. Les deux partenaires renoncent au projet.

Ce risque ne peut qu'être accepté. Il induit l'abandon du projet. La probabilité de survenu de cet événement est très faible puisque l'un ou l'autre des partenaires est dans l'obligation d'investir pour assurer sa présence et sa pérennité sur le marché algérien. En partant de l'hypothèse que l'investisseur algérien est le mieux placé pour réaliser ce projet, les deux partenaires auraient tout à y perdre en renonçant à ce projet

12. Les mesures prises concernant le HSE sont insuffisantes.

La gestion de ce risque ne peut se faire que par le bureau d'étude de ce projet en se basant sur ses références et sur l'expérience prouvée des partenaires.

13. Manque d'implication du partenaire étranger.

La gestion de ce risque ne peut se faire que par l'introduction de clauses traitant de ce sujet sur les contrats liant les différentes parties afin de bien définir les implications et les responsabilités de chacun.

4.4.2. Analyse des risques HSE :

La fabrication de cette classe thérapeutique spécifique, dont les effets secondaires suite à l'exposition ont été maintenant reconnus depuis des décennies, exige une attention toute particulière. Dès les années quarante, un rapport édité par deux chercheurs R.W Scarff et C.P. Smith a soulevé ce problème. Ils constatèrent une gynécomastie et une libido chez deux salariés exposés au diéthylstilboestrol. Plusieurs études ont été réalisées à la suite de ce rapport notamment celle de Suciú et coll qui a mis en évidence une augmentation significative des manifestations cliniques chez les salariés exposés aux hormones, avec apparition de nervosité, douleurs testiculaires, troubles de la libido. Une augmentation des taux plasmatiques d'ethinyl-oestradiol a été détectée lors d'une étude menée par Harrington et coll sur 55 salariés (hommes et femmes) d'une industrie pharmaceutique fabriquant des œstrogènes de synthèse. [1]

L'un des risques les plus graves, dans la fabrication des produits pharmaceutiques œstrogènes, est l'inhalation et, dans une certaine mesure, l'ingestion de l'œstrogène actif pur lors de la pesée, de la production et des tests de contrôle en cours de fabrication. Il peut y avoir aussi inhalation massive de particules sèches (contenant un faible pourcentage de principe actif) au cours des opérations de granulation, de compression et de conditionnement. Une absorption par voie cutanée peut également se produire, notamment lors des phases humides de la granulation, en raison de l'utilisation de solutions alcooliques. Le personnel chargé du contrôle de la qualité est également exposé à des risques lors des prélèvements, des dosages ou de toute autre manipulation des substances actives pures, de granules ou de

comprimés. Le personnel de maintenance peut être exposé lui aussi lors du nettoyage, de la réparation ou de l'inspection des mélangeurs, trémies, canalisations et systèmes de ventilation, ou lors du changement des filtres. [2]

L'analyse de risque HSE dans ce projet est donc un élément primordial. Le but de cette analyse est de mettre en évidence les risques de chaque étape de fabrication et de les classer afin que la manipulation des produits soit sans danger et qu'il n'y ait aucun risque de polluer l'environnement.

Dans cette analyse, nous allons répertorier toutes les étapes du procédé où le personnel est susceptibles d'être en contact avec l'API ensuite le risque inhérent à chaque étape sera classé en fonction de critères bien définies : pourcentage d'API, présence de poussières d'API, temps de contact et le risque d'ingestion ou d'inhalation. Le facteur de risque des étapes représente la somme des facteurs attribués pour chaque critère.

Facteur pour chaque critère :

1. Pourcentage API : 100% = 10, $\geq 1\%$ = 2.5, $\geq 0.5\%$ = 1, Abs = 0.
2. Présence de poussière d'API : Beaucoup = 10, Moyen = 5, Peu = 1, Abs = 0.
3. Temps de contact : <10 mn = 1, entre 10 -30 mn = 5, >30 mn = 10, Aucun = 0.
4. Contact cutané et inhalation : Présence = 10, Absence = 0.

Chaque étape du process sera classée en fonction de son facteur de risque en se basant sur le tableau suivant :

Intervalle de facteur de Risque de l'étape	Classification des facteurs de risque
$\geq 0 - < 14$	Risques mineurs
$\geq 14 - < 28$	Risques majeurs
≥ 28	Risques critiques

a) *Evaluation du facteur de risque pour chaque étape du procédé :*

Tableau 04: Analyse des risques HSE.

Poste de travail		% API	Présence de poussière d'API	Temps de contact	Contact cutané et inhalation	Facteur de risque
Réception de la matière première au niveau du	Aucun risque apparent car pas de contact avec la	0	0	0	0	0

Magasin de stockage	substance active.					
Prélèvement de l'API en centrale de pesée	Risque car manipulation du principe actif pur (100%) en cas de : Inhalation Ingestion Contact cutané	10	10	5	10	35
Analyse du principe actif au niveau du laboratoire de contrôle Qualité	Risque car manipulation du principe actif pur (100%) en cas de : Inhalation Ingestion Contact cutané	10	1	5	10	26
Pesée du principe actif	Risque car manipulation du principe actif pur (100%) en cas de : Inhalation Ingestion Contact cutané	10	10	5	10	35
Granulation 1 : chargement/déchargement	Risque car manipulation du principe actif pur (100%) en cas de : Inhalation Ingestion Contact cutané	10	5	5	10	30
Granulation 2 : Préchauffage des poudres, pulvérisation et séchage	Aucun contact direct entre opérateur et produit car l'équipement est hermétiquement fermé durant cette opération.	2,5	0	10	0	12,5
Calibration	Risque en cas d'inhalation, d'ingestion ou de contact cutané car dissémination du mélange de poudre dans l'air ambiant lors du transfert	1	10	5	10	26
Mélange	Aucun contact direct entre opérateur et produit car le conteneur de mélange est hermétiquement fermé durant cette opération.	1	0	5	0	6
Compression du grain lubrifié	Risque (en cas d'inhalation, d'ingestion ou de contact cutané) car l'opérateur est directement en contact	1	10	10	10	31

	avec le mélange de poudre avec un temps d'exposition élevé.					
Prélèvement IPC pour le grain, le comprimé nu et le comprimé pelliculé	Risque (en cas d'inhalation, d'ingestion ou de contact cutané) car l'opérateur est directement en contact avec le mélange de poudre avec un temps d'exposition élevé.	1	5	5	10	21
Analyse IPC sur le grain, le comprimé nu et pelliculé	Risque peu élevé car l'analyste manipule de faibles quantités de poudre à des pourcentages d'actif minime.	1	1	5	10	17
Enrobage des comprimés	Risque (en cas d'inhalation, d'ingestion ou de contact cutané) plus particulièrement lors des prélèvements puisque le chargement se fait par un système pneumatique.	1	5	10	0	16
Conditionnement primaire	Le conditionnement primaire ne représente pas un risque important sur l'opérateur.	1	1	10	0	12
Nettoyage des équipements de pesée	Risque (en cas d'inhalation, d'ingestion ou de contact cutané) car l'opérateur manipule les pertes d'API pure occasionnées par l'opération de pesée (100%) pendant un temps relativement long.	10	10	10	10	40
Nettoyage des équipements de fabrication	Risque (en cas d'inhalation, d'ingestion ou de contact cutané) car l'opérateur est directement en contact avec le mélange de poudre avec un temps	1	10	10	10	31

	d'exposition élevé.					
Analyse CQ pour le produit intermédiaire, vrac et fini	Risque peu élevé car l'analyste manipule de faibles quantités de poudre à des pourcentages d'actif minime.	1	1	5	10	17
Maintenance et changement de filtre au niveau des centrales de traitement d'air	Risque (en cas d'inhalation, d'ingestion ou de contact cutané) sur les opérateurs de maintenance car il y a manipulation de principe actif pur ou dilué dans un mélange	2,5	10	10	10	32,5

b) Classification de chaque étape du procédé :

Tableau 05: classification du risque HSE de chaque étape du procédé.

Étapes du procédé	Facteur de risque	Classe de risque
Réception de la matière première	0	Risques mineurs
Prélèvement du principe actif pur	35	Risques critiques
Analyse CQ du principe actif pur	26	Risques majeurs
Pesée du principe actif	35	Risques critiques
Granulation 01	30	Risques critiques
Granulation 02	12,5	Risques mineurs
Calibration	26	Risques majeurs
Mélange	6	Risques mineurs

Compression	31	Risques critiques
Prélèvement IPC	21	Risques majeurs
Analyse IPC	17	Risques majeurs
Pelliculage	16	Risques majeurs
Conditionnement primaire	12	Risques mineurs
Nettoyage des équipements de pesée	40	Risques critiques
Nettoyage des équipements de fabrication	31	Risques critiques
Analyse du produit intermédiaire, vrac et fini	17	Risques majeurs
Maintenance et changement de filtre HVAC	32,5	Risques critiques

c) Recommandations suite à l'analyse de risque HSE :

- Le choix des équipements doit être fait en privilégiant au maximum un process fermé afin d'éviter la dissémination des poudres dans l'air. Ceci permettra de diminuer de la criticité de certaines étapes.
- Il faut absolument s'assurer de la bonne étanchéité des connexions par lesquelles passe l'API lors de sa fabrication afin d'éviter la dispersion de poussières d'actif dans l'air ambiant du local.
- L'habillement du personnel doit être spécifique à chaque classe de risque. Une tenue de protection est requise selon le risque défini de l'étape du procédé de fabrication.

Tableau 06: tenues de protection choisies pour chaque classe de risque HSE.

Classes	Risques potentiels	Tenues de protection choisies
Critique	Inhalation et ingestion Contact cutané	Cagoule avec unité filtrante. Combinaison de protection avec gants en nitrile fermée hermétiquement et chaussure de protection.

Majeure	Inhalation et ingestion Contact cutané	Masque facial munis de filtres Combinaison de protection ou blouse en polypropylène, charlotte, surhausse et gants en nitrile
Mineure		Blouse en tissu, charlotte et sabots, gants en latex et lunettes de protection au besoin

-Tous les sacs d'origine (livrés avec la matière première), de prélèvement et de pesée doivent être conservés et traités en tant que déchets pharmaceutiques toxiques destinés à l'incinération.

-Toutes les pertes de poudre récupérées lors du nettoyage des équipements et aspirateurs devront être comptabilisées et traitées en tant que déchets pharmaceutiques toxiques.

-Travailler en tout extraction (100% air neuf) avec des filtres HEPA pour le système d'extraction.

d) Conclusion :

Cette analyse de risque H.S.E a permis de désigner les étapes du procédé où le risque pour le personnel est le plus critique. Elle devient un élément essentiel lors de l'établissement de la liste des équipements à acquérir puisque l'utilisation de certaines solutions techniques permet un meilleur confinement des poudres et de ce fait diminuent de la criticité des étapes concernées. Pour les étapes où le risque ne peut être évité ou atténué par des solutions techniques, les protections individuelles adaptées restent un excellent moyen de garantir la sécurité du personnel.

4.5. Elaboration de plusieurs scénarii :

Dans ce chapitre, nous allons définir et traiter deux propositions de conception qui s'imposent à nous, à savoir, une conception à l'horizontale dite de type classique et une autre verticale appelée unité de fabrication de type gravitaire.

4.5.1. Définition des conceptions :

a) Conception horizontale : toutes les étapes de fabrication et de conditionnement se font sur un plan d'un seul tenant. La conception horizontale est plus orientée vers des systèmes ouverts (produit en contact avec l'environnement de travail) que fermés,

exception faite des systèmes interconnectés (connexion directe entre les différents équipements)

- b) Conception verticale : les étapes de fabrication et de conditionnement se font sur plusieurs niveaux utilisant ainsi la gravité comme moyen de transfert entre les différentes étapes du process. Cette conception permet un système fermé où le produit peut être isolé de son environnement de travail pour minimiser le contact du produit avec le personnel et son environnement.

4.5.2. Etude comparative :

L'étude comparative illustrée dans le tableau suivant montre la différence entre les deux concepts:

Tableau 07: Etude comparative entre la conception en horizontale et la conception en verticale.

	Avantages	Inconvénients
Conception horizontale	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de connexion entre les différents niveaux. - Génie Civil moins coûteux. - Process de transport simples et bien éprouvés. - Adapté à la production multi-produit avec de nombreux changements de produits. - Faible niveau d'automatisme. 	<ul style="list-style-type: none"> - Zones classées plus importantes. - La manutention et le mouvement ne sont pas toujours séparés de la production. - Les systèmes de transport aux normes BPF sont plus coûteux. - Le mouvement des Bins de grandes tailles est difficile. S'il est réalisé avec des engins de manutention, ceux-ci, ne sont pas toujours très BPF.

<p>Conception verticale</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mouvements de manutention sont séparés au maximum de la production. - Salle classées plus petites. - Haut degré d'automatisation. - Système fermé. - Adapté au lot de grande taille et au travail en campagne, où les cycles de lavage sont espacés. - Nécessite moins de surface au sol donc moins de mobilisation financière pour l'acquisition de l'assiette. 	<ul style="list-style-type: none"> - Techniques complexes. - Systèmes de connexion entre étage doivent être étanches, donc très complexe, cher et difficiles à nettoyer. - Processus de Validation complexe. - Architecture bâtiment complexe et coûteuse. - Process de nettoyage long et complexe : Nécessite nettoyage en place. - Maintenance plus complexe. - Besoin d'un plus haut degré de formation du personnel.
------------------------------------	---	---

Etude réalisée par Frederic PASCUAL (EMTE Cleanroom Technologie - Espagne)

Suite à cette étude comparative et en prenant en considération le cahier des charges imposé par les partenaires ainsi que les contraintes HSE spécifiques à cette classe thérapeutique, définies dans l'analyse de risque réalisée en amont, le choix d'une conception verticale dite gravitaire nous semble plus judicieux. Ce choix pourra être confirmé après l'analyse technico-économique du projet JVC faisant partie de l'étude de faisabilité qui suit.

En élaborant ces scénarios de faisabilité que se soit pour la structure en horizontale ou pour celle qui est en verticale (l'unité en gravitaire), nous nous sommes aperçus que la superficie de 500m² au sol exigée dans le cahier des charges des partenaires n'est pas suffisante. Après de longues négociations, nous avons obtenu une plus grande superficie au sol représentant 1000 m² ce qui rend la structure verticale possible en utilisant 600 m² mais la structure horizontale reste toujours irréalisable sur cette superficie.

5. ETUDE DE FAISABILITE

5.1. Faisabilité réglementaire :

Pour effectuer cette faisabilité réglementaire, nous avons besoin de préciser en premier lieu le cadre réglementaire régissant l'installation d'une nouvelle unité de production pharmaceutique et cela par l'énumération des articles du décret exécutif n- 92-285 du 8 juillet 1992 relatif à l'autorisation d'exploitation d'un établissement de production et/ou de distribution de produits pharmaceutiques.

Sachant que la loi en vigueur renvoie toujours vers les règles de bonnes pratiques de fabrication qui sont la seule référence réglementaire traitant de tous les aspects de la production pharmaceutique, nous allons préciser en second lieu, les exigences de base de ces BPF ainsi que leurs exigences spécifiques concernant notre classe thérapeutique.

Faisant suite à la conclusion de notre analyse de risque HSE où la protection du personnel travaillant en contact avec des hormones en ressort comme une priorité, nous avons recherché les dispositions législatives et réglementaires concernant cet aspect. Cette recherche nous a conduits vers le décret exécutif n°05-08 du 8 Février 2005 relatif aux prescriptions particulières applicables aux substances, produits ou préparations dangereuses en milieu de travail. Le décret permet de prévoir toutes les précautions pour protéger le personnel.

5.1.1. Décret exécutif n- 92-285 :

Ce décret se compose des articles de loi suivants :

Article 1".

- Le présent décret a pour objet de fixer les conditions dans lesquelles est autorisée l'exploitation d'un établissement de production et/ou de distribution de produits pharmaceutiques.

Art. 2.

-L'ouverture et l'exploitation d'un établissement de production et/ou de distribution de produits pharmaceutiques sont soumises à une autorisation préalable du wali du lieu d'implantation de l'établissement.

Cette autorisation est accordée après avis conforme d'une commission de wilaya dont la composition et les conditions de fonctionnement sont déterminées par arrêté du ministre chargé de la santé. L'autorisation prévue ci-dessus peut être suspendue pour un délai maximum d'une année ou retirée définitivement dans les mêmes formes en cas de manquement grave aux dispositions du présent décret.

Art. 3.

L'autorisation d'exploitation est accordée lorsque la commission vérifie que le fabricant ou le grossiste répartiteur possède notamment:

- des locaux aménagés, agencés et entretenus en fonction des opérations pharmaceutiques qui y sont effectuées;
- les équipements directs et auxiliaires de production, de conditionnement, de manutention et de contrôle de qualité nécessaires aux opérations pharmaceutiques qui y sont effectuées;
- le personnel en nombre et qualification suffisants.

L'ensemble des locaux, procès, procédés et organisation doit être conforme aux règles de bonne pratique de fabrication, conditionnement, stockage et contrôle de la qualité. Ces règles sont fixées par arrêté du ministre chargé de la santé.

Art. 4.

- Les établissements de production et/ou de distribution de produits pharmaceutiques sont soumis aux contrôles des organes habilités à cet effet.

Art. 5.

- La direction technique de tout établissement pharmaceutique de production et/ou distribution doit être assurée par un pharmacien. Le pharmacien directeur technique veille à l'application de l'ensemble des règles techniques et administratives édictées dans l'intérêt de la santé publique.

Art. 6.

- Le directeur technique doit en sus, du diplôme d'Etat de pharmacien, posséder les qualifications et expérience professionnelle requises par l'ampleur et la complexité technique et organisationnelle des fonctions qu'il exerce. Les dispositions du présent article sont précisées par arrêté du ministre chargé de la santé.

Art. 7.

- Dans le cas d'un établissement de production, le directeur technique exerce notamment les fonctions suivantes:

- signer, après avoir pris connaissance des rapports d'expertise, les demandes d'enregistrement de produit;
- garantir que chaque lot de produit a été fabriqué et contrôlé selon les exigences de qualité retenues pour l'enregistrement et conformément aux dispositions du décret n° 92-65 du 12 février 1992 relatif au contrôle des produits fabriqués localement ou importés;
- organiser, commander, coordonner et contrôler les approvisionnements, la fabrication, le conditionnement, le stockage, l'expédition et l'information médicale et scientifique des dits produits ;
- exercer l'autorité technique sur les pharmaciens de l'établissement.

Art. 8.

Concerne les établissements de distribution.

Art. 9.

- Tout remplacement du directeur technique doit être notifié au wali dans les quinze (15) jours qui suivent ce remplacement. Le remplaçant devra obéir aux critères de diplôme, qualification et expérience professionnelle requis.

Art. 10.

- Dans le cas où un désaccord portant sur l'application des règles techniques et administratives édictées dans l'intérêt de la santé publique, oppose un organe de gestion ou de contrôle de l'entreprise pharmaceutique au directeur technique, celui-ci doit en informer immédiatement le ministre chargé de la santé.

Art. 11.

- Le directeur technique d'un établissement pharmaceutique, doit pouvoir justifier, à tout moment, que tous les produits fabriqués et/ou distribués sont conformes aux caractéristiques auxquelles ils doivent répondre et qu'il a été procédé aux contrôles nécessaires.

Art. 12.

Toute demande d'autorisation d'exploitation d'un établissement de production et/ou de distribution de produits pharmaceutiques doit être adressée au wali du lieu d'implantation de l'établissement. Le dossier de demande d'autorisation d'exploitation d'un établissement pharmaceutique de production et/ou de distribution de produits pharmaceutiques doit comprendre les éléments suivants :

- une copie des statuts de l'établissement pharmaceutique considéré,
- l'adresse de l'établissement pharmaceutique objet de la demande,
- un plan de l'ensemble de l'établissement au 1/100ème avec l'indication de l'affectation de chaque local,
- les noms, adresse et les justificatifs de la qualification et expérience professionnelle du directeur technique,

- l'état de l'effectif du personnel par catégorie socioprofessionnelle et les noms et qualifications des principaux cadres,
- pour les établissements de distribution: la liste des produits dont la distribution est envisagée ainsi que la liste des wilayas où ces produits doivent être distribués,
- pour les établissements de production: la liste des différentes formes pharmaceutiques dont la production est envisagée ainsi que la liste des équipements de production et de contrôle prévus,
- une copie de la partie technique des éventuels accords de transfert de technologie ou de concession de licence.

Art. 13.

- Après examen du dossier et inspection des locaux, la commission prévue à l'article 2 ci-dessus propose au wali, lorsque les conditions prévues à l'article 3 ci-dessus sont réunies, l'octroi de l'autorisation d'exploitation de l'établissement considéré. Celle-ci est notifiée immédiatement au demandeur.

L'autorisation porte la mention du nom du directeur technique et, pour les établissements de production de la liste des formes pharmaceutiques autorisées à y être fabriquées et/ou conditionnées.

Art. 14.

- La commission doit statuer dans un délai de trois (3) mois à compter de la saisine.

Art. 15.

- Lorsque le dossier soulève des réserves qui empêchent la délivrance de l'autorisation d'exploitation, celles-ci sont immédiatement notifiées au demandeur. Lorsque celui-ci estime avoir levé l'ensemble des réserves mentionnées, il peut saisir à nouveau la commission. Celle-ci doit statuer dans un délai maximum d'un mois à compter de la saisine.

Art. 16.

- Toute modification ou extension des formes pharmaceutiques fabriquées dans un établissement pharmaceutique doit être, notifiée au wali. L'autorisation d'exploitation est alors modifiée après avis de la commission prévue à l'article 2 ci-dessus.

Art. 17.

- L'autorisation d'exploitation devient caduque, si dans les deux (2) ans qui suivent son attribution, l'établissement n'est pas entré en fonctionnement.

Toutefois, sur justification présentée par le demandeur avant l'expiration du délai ci-dessus mentionné, l'autorisation peut être prorogée une seule fois pour une période d'une année.

Art. 18.

- En cas de cessation d'activité, le responsable de l'établissement en informe le wali. L'autorisation délivrée devient alors caduque. [3]

5.1.2. Exigences BPF :

a) Définition sommaire des BPF et leurs exigences de base :

Les BPF sont cette partie de l'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont toujours fabriqués et contrôlés selon les normes de qualité applicables pour l'utilisation prévue, comme l'exige l'autorisation d'exploitation. [4]

Les exigences de base des BPF sont les suivantes :

1. Les procédés de fabrication sont clairement définis et contrôlés, de manière à être uniformes et conformes aux spécifications approuvées;
2. Les étapes essentielles des procédés de fabrication et les modifications importantes de ces procédés sont validées;
3. Tous les éléments essentiels au respect des BPF sont en place :
 - personnel compétent et bien formé;
 - locaux et espaces adéquats;

- installations et fournitures appropriées;
 - matières, contenants et étiquettes convenables;
 - méthodes et instructions approuvées;
 - entreposage et transport appropriés.
4. Les instructions et procédures écrites sont claires et ne prêtent pas à confusion;
 5. Les exploitants ont la formation requise pour suivre et consigner les procédures;
 6. Pendant la fabrication, des registres sont tenus, prouvant que toutes les étapes prévues dans les procédures et les directives ont été suivies et que la quantité et la qualité du médicament sont celles prévues. Les écarts font l'objet d'une enquête et sont documentés;
 7. Des registres compréhensibles et accessibles sont tenus sur la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, l'analyse, la distribution, l'importation et la vente en gros, permettant de remonter toutes les étapes de la fabrication d'un lot;
 8. Un contrôle de l'entreposage, de la manipulation et du transport des médicaments est exercé pour réduire au minimum les risques pour la qualité de ces produits;
 9. Il y a un système de retrait des médicaments du marché;
 10. Les plaintes au sujet d'un médicament sont étudiées, les causes de l'altération du produit sont recherchées, et des mesures permettant de corriger le problème et d'en éviter la répétition sont prises.

b) *Exigences spécifiques aux hormones :*

Ces exigences sont traitées dans deux chapitres du guide des bonnes pratiques de fabrication édition 2011 : le chapitre 3 (Locaux et matériel) et le chapitre 5 (Production).

Par l'analyse de ces deux chapitres, il ressort que la production de produits hormonaux nécessite des locaux dédiés. [5]

Chapitre 3 : locaux et matériel.

« 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. »

Chapitre 5 : production.

« PRÉVENTION DES CONTAMINATIONS CROISÉES PENDANT LA FABRICATION

5.18. La contamination d'une matière première ou d'un produit par un autre produit doit être évitée. Ce risque de contamination croisée accidentelle a pour origine la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols ou organismes à partir des matières premières et des produits en cours de fabrication, des résidus provenant du matériel et des vêtements des opérateurs. L'importance du risque varie selon le type de contaminant et de produit contaminé. Parmi les contaminants les plus dangereux, on trouve les substances hautement sensibilisantes, les préparations biologiques contenant par exemple des organismes vivants, certaines hormones; les cytotoxiques ou d'autres médicaments hautement actifs. Les médicaments pour lesquels une contamination croisée revêt probablement une importance majeure sont les médicaments injectables et les médicaments administrés à fortes doses ou pendant une longue période. »

5.1.3. Décret exécutif n°05-08 :

Article 1er.

– En application des dispositions de l'article 10 de la loi n°88-07 du 26 janvier 1988, susvisée, le présent décret a pour objet de définir les prescriptions particulières de sécurité applicables aux substances, produits ou préparations dangereuses fabriqués localement ou importés afin

d'assurer aux travailleurs des conditions de prévention contre les risques professionnels en milieu de travail.

Art. 2.

– Les substances, produits ou préparations dangereuses sont des produits qui à l'occasion de leur fabrication, de leur manutention, de leur transport ou de leur emploi, peuvent former ou dégager des gaz, des vapeurs, des brouillards, des fumées, des poussières ou des fibres aux propriétés notamment corrosives, nocives, toxiques, inflammables ou explosifs susceptibles de porter atteinte à la santé des personnes ou de l'environnement en milieu de travail.

Il est entendu au sens du présent décret par :

- Substances : Les éléments chimiques et leurs composés tels qu'ils se présentent à l'état naturel ou tels qu'ils sont obtenus par tout procédé de production contenant éventuellement tout additif nécessaire pour préserver sa stabilité et toute impureté résultant du procédé, à l'exclusion de tout solvant pouvant être séparé, sans affecter la stabilité de la substance ni modifier sa composition.

- Produits : toutes substances ou préparations qui reçoivent, au cours de leur préparation, une configuration, une surface ou une forme indiquant plus précisément leur fonction que ne le fait leur composition chimique en tant que telle ou sous forme combinée.

- Préparations : Les mélanges, conglomérats ou solutions composés de deux ou plusieurs substances.

Art.3

Sont considérés comme dangereux, les substances, produits ou préparations dangereuses classés aux catégories suivantes :

- sensibilisants et allergisants ;

- irritants ;

- corrosifs ;

- nocifs ;

- toxiques ;

- cancérigènes ;;
- mutagènes et tératogènes ;
- comburants ;
- inflammables ;
- explosifs ;
- dangereux pour l'environnement.

Art. 4

- La définition des catégories relatives aux substances, préparations ou produits dangereux est déterminée par arrêté du ministre chargé du travail et du ou des ministres concernés.

Art. 5

- Les emballages des substances, produits ou préparations dangereuses doivent être solides, étanches et appropriés.

Art. 6

Sans préjudice des dispositions législatives et réglementaires en vigueur, toutes les substances, produits ou préparations dangereuses doivent être étiquetés et marqués de manière à permettre leur identification et fournir les informations essentielles au sujet :

- de leur non chimique ;
- de leur désignation ou de leur non commercial ;
- de leur classification ;
- de leur symbole d'identification ;
- des dangers qu'ils présentent ;
- des conseils de prudence en matière de sécurité.

Art. 7

– Les caractéristiques du marquage et de l'étiquetage, ainsi que les conditions auxquelles doivent satisfaire les récipients, sacs ou enveloppes contenant lesdites substances, produits ou préparations dangereuses seront définis arrêté du ministre chargé du travail et du ou des ministres concernés.

Art. 8

– Le stockage doit être entouré de précautions particulières destinées à préserver les travailleurs, les biens et l'environnement, des risques qui s'y rattachent selon les règles et les normes en la matière, conformément à la réglementation en vigueur.

Art. 9

– Les conditions de transport des substances, produits ou préparations dangereuses sont régies par le décret exécutif n°03-452 du 7 Chaoual 1424 correspondant au 1er décembre 2003, susvisé.

Art. 10

– Une fiche de données de sécurité comportant les informations essentielles détaillées sur l'identification des substances, produits ou préparations dangereuses, leur fournisseur, leur classifications, les dangers qu'ils présentent, les précautions de sécurité et les procédures d'urgence à prendre doit être fournie aux institutions et à l'organisme national compétent en matière d'hygiène et de sécurité, par les organismes employeurs à charge pour ces employeurs de l'établir par leurs soins ou de l'exiger de leur fournisseurs.

Art. 11

– Les quantités de substances, produits ou préparations dangereuses, utilisées pour les besoins de production sur les lieux de travail seront limitées aux quantités quotidiennement nécessaires.

Art. 12

Les prescriptions particulières de prévention à prendre par l'organisme employeur pour assurer la protection des travailleurs sont les suivantes :

- la surveillance médicale des travailleurs exposés aux substances, produits ou préparations dangereuses ;
- les examens médicaux d'embauchage et périodiques obligatoires ;
- le remplacement du poste de travail n'entraînant pas l'exposition aux substances, produits ou préparations dangereuses pour la santé de l'enfant à naître ou du nourrisson pour les travailleuses en état de grossesse ou d'allaitement.
- La surveillance médicale particulière pour les apprentis conformément à la législation et la réglementation en vigueur ;
- L'information et la formation des travailleurs aux risques liés à la manipulation des substances, produits ou préparations dangereuses, et des mesures à prendre pour se protéger ;
- La mise à la disposition des travailleurs des systèmes de protection collective et moyens de protection individuelle adéquats ;
- Les contrôles périodiques et le respect des limites tolérées des substances toxiques dans l'atmosphère de travail conformément aux normes en la matière ;
- La tenue à jour du registre d'hygiène et de sécurité et de médecine du travail, ainsi que le fichier de ces substances, produits ou préparations dangereuses utilisés sur le lieu de travail ;
- La mise en place d'un dispositif de soins d'urgence et d'évacuation des travailleurs vers les structures sanitaires.

Art. 13

- Le traitement et/ou l'élimination des effluents gazeux et liquides, des déchets, résidus et emballages vides d'un processus de production, de transformation ou d'utilisation de substances, produits ou préparations dangereuses s'effectuent conformément à la législation et la réglementation en vigueur.

Art. 14

– Les infractions aux dispositions du présent décret sont sanctionnées conformément à la législation en vigueur.

Art. 15

– Les substances radioactives et explosifs demeurent régis par la réglementation y afférente.

Art. 16

– Les modalités d'application des dispositions du présent décret seront précisées, le cas échéant, par arrêté du ministre chargé du travail et ou des ministres concernés.

Art. 17

– Le présent décret sera publié au journal officiel de la République algérienne démocratique et populaire. [6]

5.1.4. Conclusion :

Après l'analyse de l'aspect réglementaire de la réalisation d'une unité de production de produits hormonaux, les restrictions les plus importantes concernent les locaux et les ressources humaines. Pour ce qui est des locaux, ils doivent être dédiés à cette classe thérapeutique (hormones). Quant aux ressources humaines, les précautions les plus drastiques doivent être prises pour assurer leur protection.

Ceci dit, en dehors des coûts, ces restrictions et ces précautions n'entrave en aucun cas la faisabilité de notre projet.

5.2. Faisabilité technico-économique :

Cette faisabilité concerne l'estimation globale du coût du projet ainsi que de sa rentabilité. Pour ce faire, nous devons déterminer le coût de l'investissement intégrant le foncier, la réalisation et les équipements. N'ayant pas pu avoir à cette étape du projet JVC les coûts exactes des équipements et de la réalisation du bâtiment, nous avons scindé cette étude technico-économique en une partie purement technique ne traitant que de l'aspect process du projet JVC et une autre partie économique.

5.2.1. Faisabilité technique :

Afin de réaliser cette faisabilité technique, nous avons calculé la taille de lot moyenne journalière ainsi que le nombre de comprimés à fabriquer par heure. Ce calcul a été effectué sur la base des prévisions de ventes annuelles des différents produits des deux partenaires. Nous avons considéré que le programme de production annuel est étalé sur 244 jours ouvrables (selon les standards internationaux) et sept heures de travail quotidien effectifs. Le calcul du nombre de comprimés par heure nous permet de définir la cadence de la presse. Le calcul de la taille de lot nous permet de définir les caractéristiques d'autres équipements process tels que le LAF et la turbine.

Remarque :

Par manque d'informations de la part du partenaire 02 sur ses produits, nous avons considéré après consultation des responsables techniques que le poids des comprimés est de 100 mg sans pour autant avoir différencié entre les comprimés pelliculés ou nus.

Le tableau suivant illustre ces calculs :

Tableau 08: calcul des tailles de lots.

Laboratoire	Code Produit	Nombre UV/AN	Cp/UV	Cp/AN	Cp nu en KG	Cp pelliculé en KG	Avant Enrobage	Après Enrobage	Avant Enrobage	Après Enrobage
							Taille annuelle en KG	Taille annuelle en KG	Besoins journaliers KG	Besoins journaliers KG
Partenaire 01	Produit 01	1 800 000	63	113 400 000	0,000055	0,000090	6 237,00	10 206,00	25,56	41,83
	Produit 02	800 000	21	16 800 000	0,000055	0,000090	924,00	1 512,00	3,79	6,20
	Produit 03	350 000	21	7 350 000	0,000055	0,000090	404,25	661,50	1,66	2,71
	Produit 04	700 000	21	14 700 000	0,000225	0,000225	3 307,50	-	13,56	-
	Produit 05	350 000	21	7 350 000	0,000055	0,000090	404,25	661,50	1,66	2,71
	Produit 06	250 000	20	5 000 000	0,000225	0,000225	1 125,00	-	4,61	-
	Produit 07	80 000	21	1 680 000	0,000120	0,000120	201,60	-	0,83	-
Partenaire 02	Produit 08	1 350 000	63	85 050 000	0,000100	0,000100	8 505,00	8 505,00	34,86	34,86
	Produit 09	2 700 000	21	56 700 000	0,000100	0,000100	5 670,00	5 670,00	23,24	23,24
	Produit 10	1 600 000	28	44 800 000	0,000100	0,000100	4 480,00	4 480,00	18,36	18,36
TOTAL JVC		9 980 000		352 830 000			31 258,60	31 696,00	128,11	129,90

Tableau 09: calcul du nombre de comprimés à fabriquer par heure.

Laboratoire	Code Produit	Nombre UV	Nombre de Cp par UV	Nombre de Cp par AN	Nbre de CP/J	CP/ Heures
Partenaire 01	Produit 01	1 800 000	63	113 400 000	464 754	66 393
	Produit 02	800 000	21	16 800 000	68 852	9 836
	Produit 03	350 000	21	7 350 000	30 123	4 303
	Produit 04	700 000	21	14 700 000	60 246	8 607
	Produit 05	350 000	21	7 350 000	30 123	4 303
	Produit 06	250 000	20	5 000 000	20 492	2 927
	Produit 07	80 000	21	1 680 000	6 885	984
Partenaire 02	Produit 08	1 350 000	63	85 050 000	348 566	49 795
	Produit 09	2 700 000	21	56 700 000	232 377	33 197
	Produit 10	1 600 000	28	44 800 000	183 607	26 230
TOTAL JVC		9 980 000		352 830 000	1 446 025	206 575

Tous les équipements utilisés doivent répondre aux standards pharmaceutiques. Le chapitre 03 « locaux et matériel » des BPF rassemble toutes les exigences relatives aux équipements. (Annexe 05)

Le tableau suivant résume tous les équipements process nécessaires et leurs caractéristiques techniques principales:

Tableau 10: équipements process, faisabilité technique.

Etape du process	Equipement	Caractéristiques principales
Pesée	Balance 1	Petite portée
	Balance 2	Moyenne portée
	Balance 3	Grande portée
	Isolateur	-Pouvant contenir deux balances pour des pesées allant de 10 g à 25 Kg. -L'accès des contenants d'API doit être pris en considération.
	Cabine de pesée	Plafond soufflant (HEPA)
Granulation	LAF (granulateur sécheur)	-Charge maximale 150 Kg. -Chargement et déchargement par transport pneumatique.
	Calibreur	-Mailles des grilles définies selon le dossier de produit. -Transfert en système fermé.

Mélange	Mélangeur de conteneur	-Charge maximale 150 Kg (poids du conteneur non inclus)
	Conteneurs	-Volume minimal 500L (le volume des lots des produits à fabriquer ne dépasse pas 400 L).
Compression	Presse	-Minimum 220 000 Cp/h -Les formats doivent être définis selon les dossiers des produits. -Equipée d'un détecteur de métaux et d'un dépoussiéreur.
Enrobage	Turbine	-Charge maximale 150 Kg. -Pour pelliculage et dragéification. -Cuve pour la préparation des solutions/suspensions d'enrobage
Conditionnement primaire	Blistéreuse	-Cadence minimale de 100 blist/min -Equipée d'une camera couleur -Adaptée au blisterage de 3 cp différents simultanément.

Mise en étui	Etuyeuse - Encartonneuse	-Cadence minimale 100 étuis/min. -Equipée d'une vignetteuse.
IPC	Friabilimètre	-Pharmacopée
	Duromètre	-Pharmacopée
	Analyseur d'humidité (dessiccateur infrarouge)	-Avec balance
	Balance analytique	-Petite portée (de 40 à 100.000 mg)
	Appareil pour le test de désagrégation	-Pharmacopée
Transfert	Transpalettes	-Charge minimale 200 Kg
	CONTENANTS P.S.O	-Toute la surface interne et externe doit être facilement nettoyable. (éviter les recoins). -Munis d'ouverture pour le déchargement gravitaire. -Volume minimal : 100 L.
	Convoyeur pneumatique de comprimés (Chargement dans la turbine)	-Facilement nettoyable. -Adaptée à la taille et au poids des comprimés.
	(02)Systèmes de transfert gravitaire entre niveaux (vers presse + vers blistéreuse)	-Amortissement de la chute pour éviter un dé-mélange ou des dommages sur les comprimés.

	<p>-Un système adapté à l'ouverture inférieure des contenants PSO. L'autre adapté à l'ouverture inférieure des conteneurs du mélangeur.</p> <p>-Munis d'une vanne d'ouverture/fermeture.</p>
--	--

5.2.2. Faisabilité économique :

Nous l'avons effectuée en deux étapes. La première étape concerne l'évaluation approximative du coût d'investissement. La deuxième étape est relative à l'évaluation de la rentabilité et de la profitabilité de ce projet en calculant les bénéfices annuels de cette unité.

a) Etape 01 : Evaluation du coût de l'investissement.

- Equipements :

Cette évaluation est effectuée en prenant comme base de calcul l'investissement réalisé chez PP concernant la partie équipement. Il ressort que le coût des équipements au mètre carré dans cette unité est de 138 000 DA/m².

Dans la mesure où la superficie utile du projet est de 2 700 m², nous arrivons à un coût d'équipements de **372,6 millions de DA**.

- Foncier :

Dans la zone industrielle d'implantation du projet, le mètre carré est estimé à 80 000 DA. En considérant que notre réalisation se fera en gravitaire, notre besoin en superficie de terrain est de 1 000 m² (600 m² bâtis + 400 m² de servitudes) correspondant à un coût du foncier de **80 millions de DA**. Pour répondre aux mêmes besoins de superficie utile sur une réalisation horizontale nous aurions eu besoin d'environ 4 000m² de surface au sol (3 000m² bâtis+ 1 000 m² de servitudes) correspondant à **320 millions de DA**.

- Réalisation :

Le coût de la réalisation de l'unité en gravitaire est estimé à 50 000 DA/m² alors que pour une réalisation sur un sol d'un seul tenant il est estimé à 35 000 DA/m².

La superficie globale bâtie étant de 3 000 m². Nous obtenons un coût de réalisation de **150 millions de DA** pour l'unité en gravitaire alors qu'en horizontal la réalisation est estimée à **105 millions de DA**.

Conclusion :

En additionnant les coûts des équipements, du foncier et de la réalisation pour le projet JVC on obtient un coût global d'investissement de **602,6 millions de DA** pour une structure en gravitaire. Par contre, pour le même projet réalisé en horizontal, le coût global d'investissement est de **797,6 millions de DA**.

Ce résultat nous conforte dans le choix de la conception d'une unité de production en gravitaire car il fait ressortir une économie d'environ 200 millions de DA et nous permet de ne pas dépasser les objectifs coûts du projet qui sont de 700 millions de DA (définis dans le cahier des charges).

b) *Etape 02 : Evaluation de la rentabilité et de la profitabilité du projet.*

Cette rentabilité du projet a été calculée en suivant les étapes ci-dessous :

1. Chiffre d'affaire en PPA : calculé en utilisant le PPA de chaque produit multiplié par les prévisions de vente annuelles.
2. Chiffre d'affaire grossiste : calculé en déduisant du chiffre d'affaire PPA les 20 % de marge accorder aux officinaux (selon la structure de prix des médicaments définie par le ministère de la santé).
3. Chiffre d'affaire de la *joint-venture* : calculé en déduisant du chiffre d'affaire grossiste les 10 % de marge qui leur sont accordées (selon la structure de prix des médicaments définie par le ministère de la santé).
4. Les bénéfices du projet : représentent 20% du chiffre d'affaire de la *joint-venture* (selon la structure de prix des médicaments définie par le ministère de la santé).

Remarque :

Ces bénéfices ne seront atteints qu'après avoir transféré et passé en routine tous les produits concernés par le projet.

Le tableau suivant regroupe tous les calculs des étapes citées précédemment :

Tableau 11: calcul des bénéfices du projet.

Laboratoire	Code Produit	Tarif 2012	Prévisions UV/AN	CA en PPA	CA Grossiste	CA Projet JVC	Bénéfices du Projet JVC	Bénéfices par Laboratoire
Partenaire 01	Produit 01	212,36	1 800 000	382 248 000	305 798 400	275 218 560	55 043 712	318 462 235
	Produit 02	490,14	800 000	392 112 000	313 689 600	282 320 640	56 464 128	
	Produit 03	118,53	350 000	41 485 500	33 188 400	29 869 560	5 973 912	
	Produit 04	746,28	700 000	522 396 000	417 916 800	376 125 120	75 225 024	
	Produit 05	692,77	350 000	242 469 500	193 975 600	174 578 040	34 915 608	
	Produit 06	2 372,11	250 000	593 027 500	474 422 000	426 979 800	85 395 960	
	Produit 07	472,56	80 000	37 804 800	30 243 840	27 219 456	5 443 891	
Partenaire 02	Produit 08	302,88	1 350 000	408 888 000	327 110 400	294 399 360	58 879 872	259 830 000
	Produit 09	281,74	2 800 000	788 872 000	631 097 600	567 987 840	113 597 568	
	Produit 10	404,41	1 500 000	606 615 000	485 292 000	436 762 800	87 352 560	
Total JVC			9 980 000	4 015 918 300	3 212 734 640	2 891 461 176	578 292 235	578 292 235

Conclusion :

Nous avons ressortie de cette évaluation un bénéfice global d'environ 578 millions de DA répartie entre les deux partenaires comme suit : 318,5 millions de DA pour le partenaire 01 et d'environ 259,8 millions de DA pour la partenaire 02.

Après avoir calculé le coût global d'investissement, estimé à 602,6 millions de DA, et des bénéfices estimés eux à 578 millions de DA, nous pouvons en conclure que le projet JVC est d'une rentabilité et d'une profitabilité plus que satisfaisante.

5.3. Faisabilité organisationnelle :

Selon le chapitre 02 (annexe 04) des bonnes pratiques de fabrication concernant le personnel, l'unité de production doit disposer de ressources humaines qualifiées et en nombre suffisant afin d'effectuer toutes les tâches qui leurs incombent. Les responsabilités de chacun doivent être clairement déterminées, intégrées et surtout mises par écrit. Le personnel doit être formé sur les principes de bonnes pratiques de fabrication qui le concerne. Il convient d'assurer sa formation initiale et continue et notamment de lui donner les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité exercée.

5.3.1. Recrutement :

Les ressources humaines représentent l'élément le plus important et le plus sensible du fait que le projet utilise des équipements à la pointe de la technologie nécessitant des compétences particulières. Le recrutement de ces ressources humaines pour le projet JVC se fera sur la base de compétences diverses avec des expériences prouvées dans l'industrie pharmaceutique ou dans un domaine équivalent. Mais aussi, travaillant sur une classe thérapeutique potentiellement dangereuse, les collaborateurs susceptibles d'être en contact avec les substances actives doivent être informés et formés sur les risques encourus et la manière de se protéger dès leur recrutement.

Un autre aspect organisationnel à considérer lors du recrutement du personnel en contact direct avec les produits, c'est la réduction de ce temps de contact en utilisant un système de rotation entre les différents postes de travail. Cet aspect particulier pour la fabrication de produits hormonaux est une *guideline* de l'*Organisation Mondiale de la Santé*. Cette *guideline* peut être appliquée en appliquant une rotation hebdomadaire sur certains postes.

5.3.2. Formation :

La formation étant le seul moyen de garantir un haut niveau de compétences des différentes ressources humaines pour ce projet. Dès les premières prises de décision entre les partenaires, la formation des collaborateurs doit être intégrée comme condition synéquivalente dans tous les contrats les liant au projet. De la même façon, tous les contrats signés avec les fournisseurs ou les prestataires de services doivent avoir la formation des collaborateurs comme clause.

5.3.3. Description des postes clés:

Comme toute autre unité de production pharmaceutique, les postes clés de JVC sont : le directeur technique, le responsable de production, le responsable assurance qualité, le responsable du laboratoire de contrôle de la qualité. Les autres postes, tout aussi importants tels que le directeur général, directeur maintenance, responsable approvisionnement et logistique, responsable HSE..., seront traités ultérieurement quand le projet sera plus avancé.

a) Directeur technique :

Parmi les postes clés, le directeur technique est celui qui endosse toute la responsabilité civile et pénale des activités technico-réglementaires. Dans l'intérêt de la santé publique, ces responsabilités sont précisées dans le décret exécutif n° 92-285 (cité dans le point « 5.1. Faisabilité réglementaire »). Les compétences et les qualifications exigées pour ce poste sont définies dans le même intérêt de santé publique par l'arrêté ministériel du 12 juin 1993 fixant les conditions de qualification et d'expérience professionnelle du pharmacien directeur technique. (Annexe 03)

b) Responsable de production :

Cette fonction est en charge de toutes les opérations de fabrication et de conditionnement. Ces tâches sont décrites dans le point 2.5 du chapitre 2 des BPF (Annexe 04).

c) Responsable du laboratoire de contrôle de la qualité :

Cette fonction est en charge de toutes les opérations de contrôle des MP, des AC et des PF. Ces tâches sont décrites dans le point 2.6 du chapitre 2 (personnel) des BPF (Annexe 04).

d) Responsable assurance qualité :

Il a comme missions principales :

- Définition et proposition à la direction générale d'une politique qualité.
- Mise en place, développement et évaluation périodique du système qualité.
- Arbitrage et réallocation des moyens / ressources (humains, financiers, délais, matériels...) en fonction des résultats et de la stratégie.
- Promotion de l'approche qualité à l'interne et à l'externe et contrôle de son application sur les audits qualité.
- Relations professionnelles avec les autorités administratives et réponse aux questions sur les audits qualité.
- Planification et contrôle de la mise en œuvre des audits qualité internes et externes et des enquêtes (satisfaction clients, analyse de processus...)
- Contrôle et validation des plans d'assurance qualité.
- Veille réglementaire et organisationnelle.
- Suivi des inspections des autorités de tutelle.
- Contrôle de la mise en œuvre des actions qualité, préventives ou correctives.
- Gestion des ressources humaines de son organisation (recrutement, évaluation, formation...)
- Définition des orientations en matière de formation au management de la qualité (méthodes, outils...)

6. ETUDE DETAILLEE

6.1. Proposition de conception :

6.1.1. Standards utilisés pour la conception :

Pour réaliser la conception de l'unité nous avons pris en compte les trois aspects suivants :

- a) La conception d'une unité de production pharmaceutique doit obéir aux exigences BPF. Selon ces derniers ; « *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.* »
- b) Les classes thérapeutiques des médicaments à produire ou à conditionner ont un impact direct sur la conception d'une unité, la sélection des équipements de production, le niveau de confinement, les barrières de pression et enfin les équipements de protection individuels. [7]
- c) La superficie est un élément limitant dans le choix d'une conception. Au début de notre projet, cette superficie était de 500m² ce qui a conditionné le choix d'une structure gravitaire. Néanmoins, suite à la réflexion non aboutie d'une première conception gravitaire sur les 500m², nous avons obtenu après négociation, 1000m² en fonction desquels nous avons proposés plusieurs conceptions.

6.1.2. Présentation de la conception :

Pour des raisons de servitudes, nous ne pouvons exploiter sur le terrain choisi (1000m²) que 600m² pour la réalisation de la structure en gravitaire de l'unité de fabrication.

- a) Le sous-sol abritera le laboratoire de contrôle de la qualité et quelques utilités.
- b) Au niveau du sol, la superficie est divisée en deux blocs équivalents juxtaposés liés entre eux par des SAS d'accès, ces blocs sont aménagés comme suit:
 - Un premier Bloc : destiné au magasin qui s'élèvera sur deux niveaux en précisant que chaque niveau de Magasin équivaut à deux niveaux du process. Le premier niveau de magasin est destiné aux PF et aux AC. Le deuxième niveau est destiné aux MP.
 - Un deuxième Bloc : destinée au process, il s'élèvera sur quatre niveaux selon la répartition suivante :
 - i. Les trois premiers niveaux regroupent les ateliers de production répartis comme suit selon l'état d'avancement dans la fabrication du produit:

Premier niveau : utilisé pour le conditionnement primaire avec une blistéreuse en zone à atmosphère contrôlée et classée, et pour le conditionnement secondaire avec une étuyeuse en zone non classée.

Deuxième niveau : utilisé pour le produit vrac concerné par les étapes de compression et d'enrobage.

Troisième niveau : utilisé pour la manipulation des poudres lors des étapes suivantes : pesée, granulation et mélange.

Remarque : des vestiaires sont prévus à chaque niveau afin d'éviter le risque de contamination croisée et assurer un niveau de confinement élevé.
 - ii. Le dernier niveau de ce bloc est destiné à recevoir le plancher technique et ses bureaux.

Les locaux de la zone de production sont constitués par des panneaux de type salle blanche.

Le revêtement du sol du process doit être en résine époxy.

Les SAS sont munis d'un système *interlock* afin d'éviter l'ouverture des deux portes simultanément.

Le transfert des matières entre les niveaux se font par des systèmes spécifiques.

- c) Les bureaux administratifs de cette unité se situeront au dessus de ces deux blocs.

Remarque :

Les servitudes abriteront un quai de chargement et déchargement, un poste de garde, et quelques utilités:

- Groupe d'eau glacée (pour alimenter les batteries d'eau froide des CTA et du compresseur).
- Groupe électrogène.
- Chaudière.
- Poste de transformation.

Cette conception est détaillée dans le tableau ci-dessous qui décrit la répartition des locaux par niveau.

Tableau 12: répartition des locaux par niveau.

Niveau	Zone	Local
Niveau -1	LCQ	Unité de physico-chimie
		Unité de microbiologie
		Echantillothèque
		Bureau d'enregistrement
		Salle des Stabilités
		Stock réactif (A.D.F)
		Salle de pharmacotechnie
		Salle d'instrumentation
		Laverie
		Vestiaires hommes/femmes
	Bureaux	
	Utilités	Traitement d'eau
		Déchèterie
		Bac de rétention
Compresseur à air		
Niveau 0	Zone conditionnement	Conditionnement secondaire
		Conditionnement primaire
		Laverie conditionnement primaire

		Bureau
		Vestiaires
		Laverie conditionnement secondaire
Niveau 1	Zone Fabrication 1	Compression
		Enrobage
		IPC
		Laverie
		Bureau
		Stock PSO
		Vestiaires
Niveau 2	Zone Fabrication 2	Cabine de pesée
		Laverie
		Granulation
		Mélange
		Bureau
		Vestiaires
Niveau 3	Plancher technique	Plancher technique
		Bureaux
Niveau 4	Administration	Bureau du directeur général
		Bureau du directeur technico-réglementaire
		Bureau directeur de production
		Bureau responsable de maintenance
		Bureau documentation
		Salle de réunion
		Bureau responsable HSE
		Bureau responsable développement
		Bureau responsable

		qualification/validation
	Bureau	responsable
	métrologie	

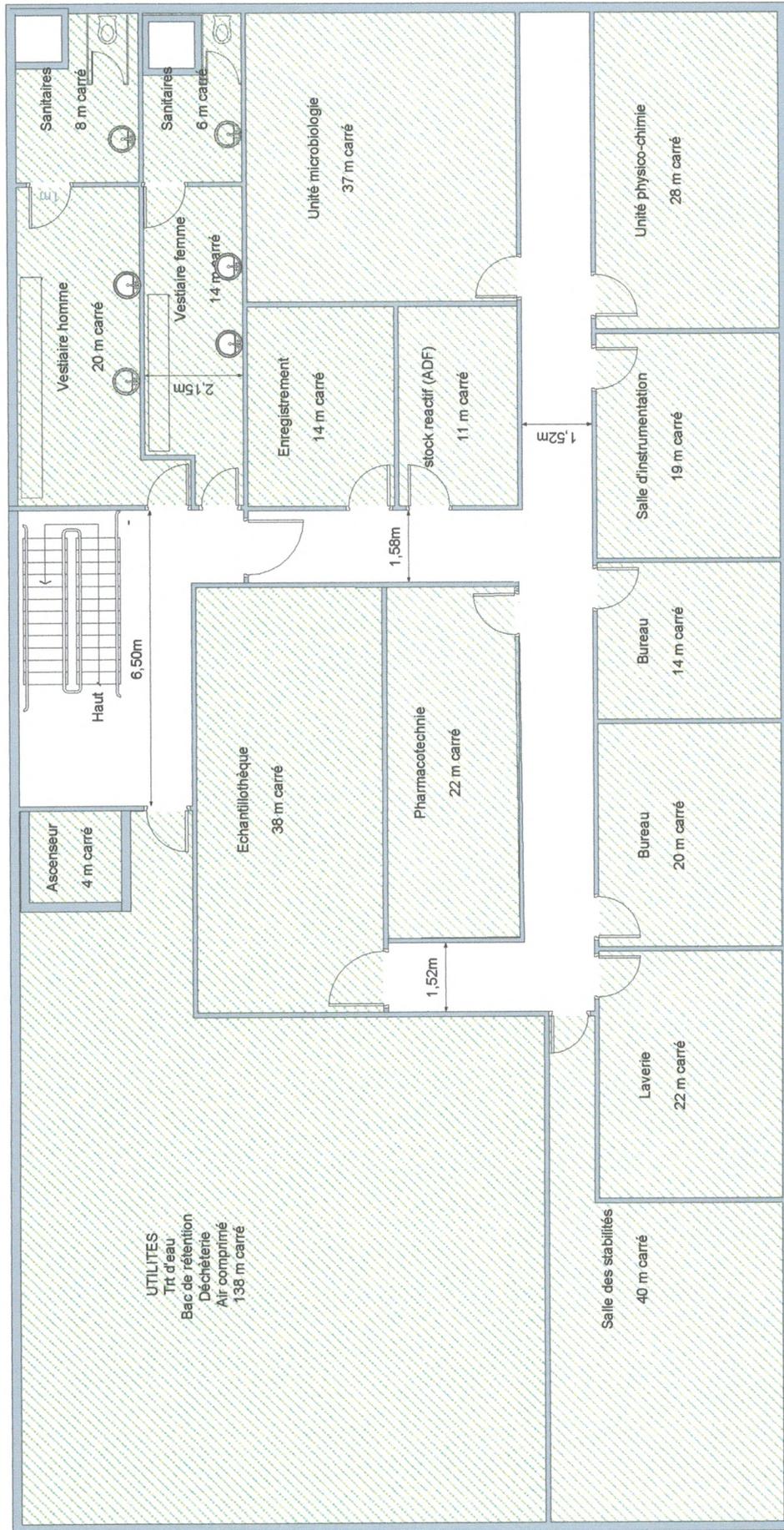
6.1.3. Les différentes propositions :

Nous avons multiplié les propositions de conception pour les deux premiers niveaux de process parce que nous avons plusieurs étapes de fabrication qui se suivent et doivent se faire dans des ateliers distincts avec une disposition permettant d'avoir un flux de matières dans un seul sens ; sans retour. La disposition des locaux dans un seul des niveaux influence la disposition des locaux des autres niveaux de process. Pour le troisième niveau, la situation du local de pesée est obligatoirement à proximité du magasin donc sa position était clairement identifiée ce qui a conditionné l'agencement des autres locaux du même niveau.

Nous n'avons prévu qu'une seule conception du LCQ, du plancher technique et de l'administration.

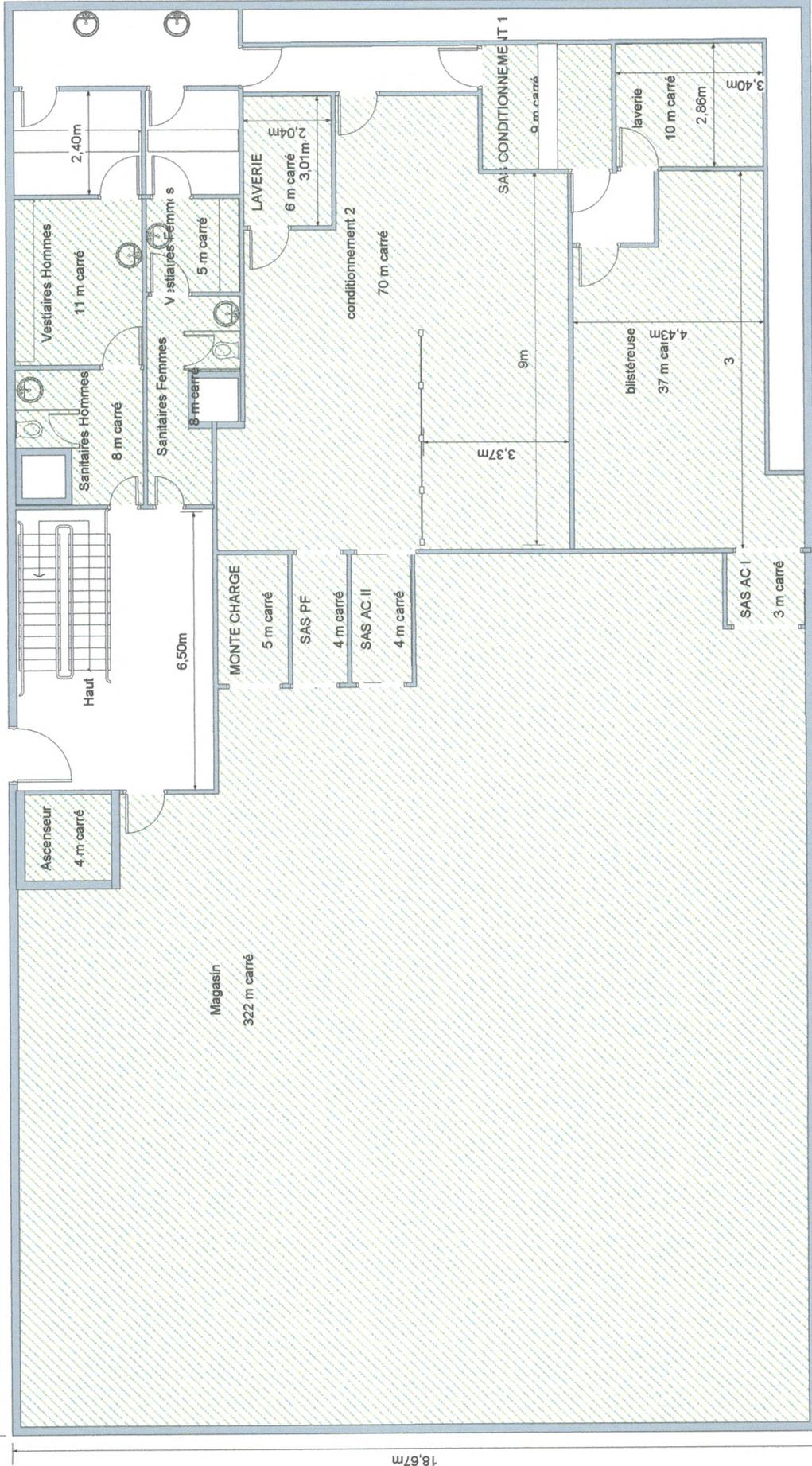
Ci-dessous les différentes propositions :

NIVEAU -01



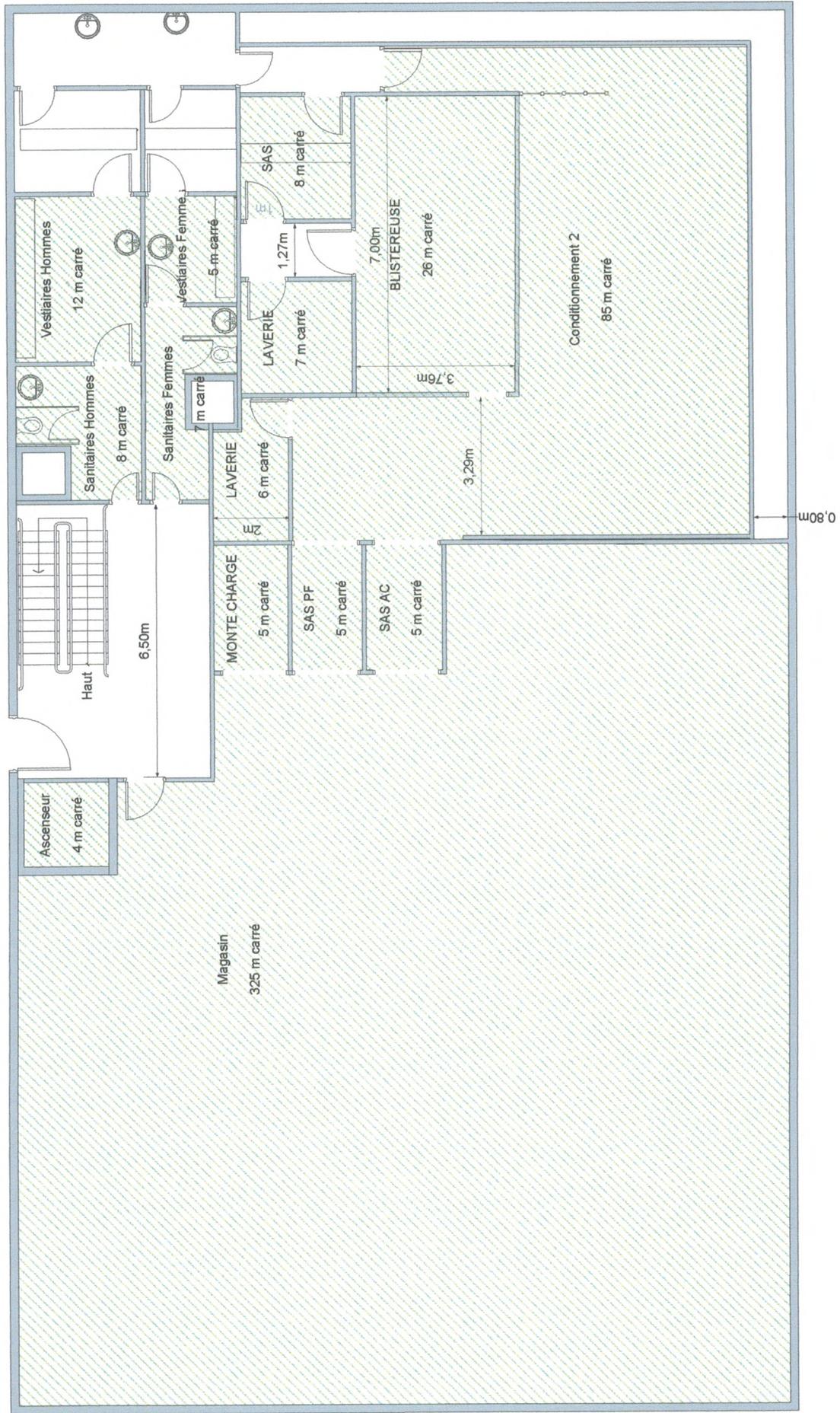
NIVEAU 0 (Proposition N°01)

33,32m

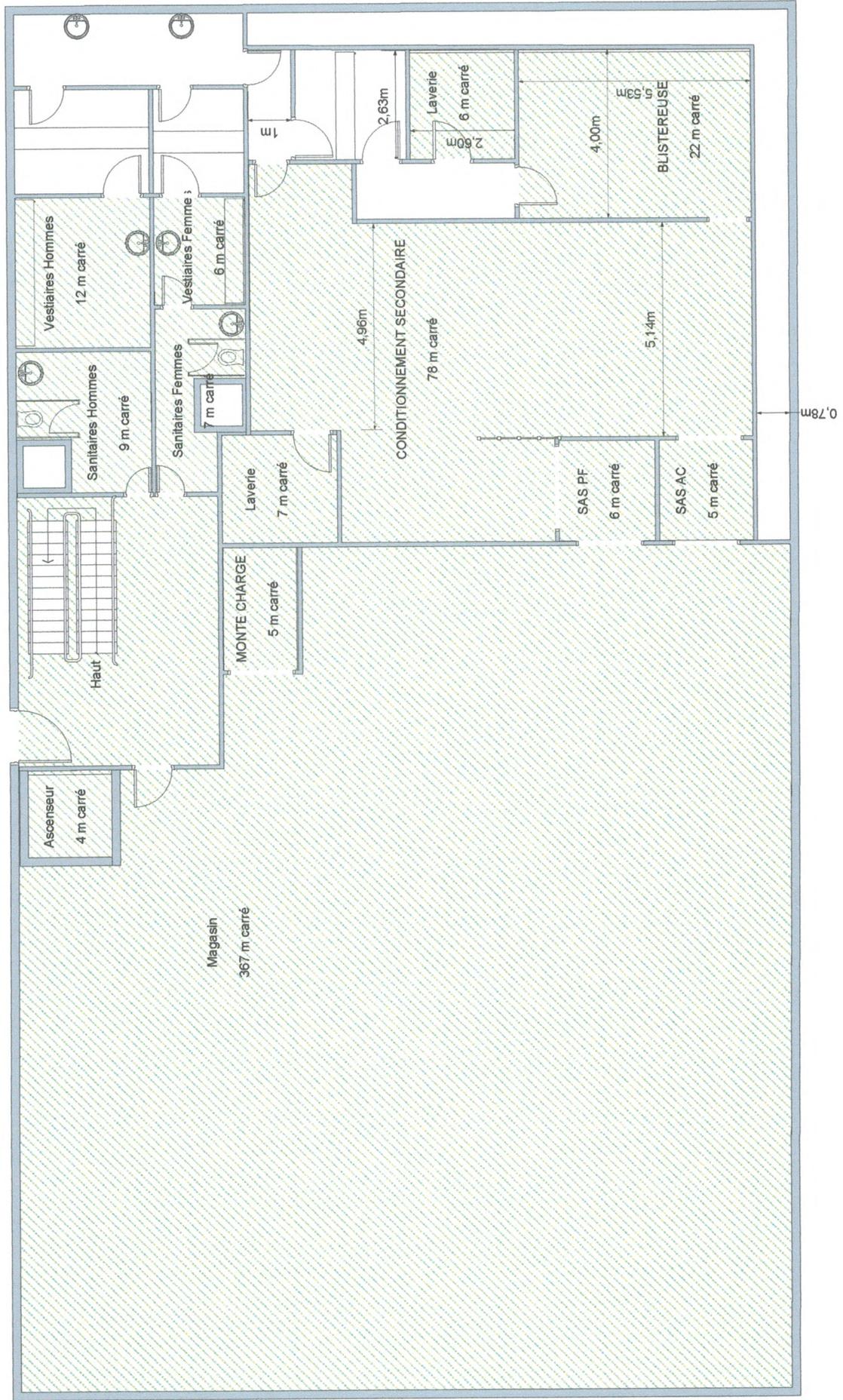


18,67m

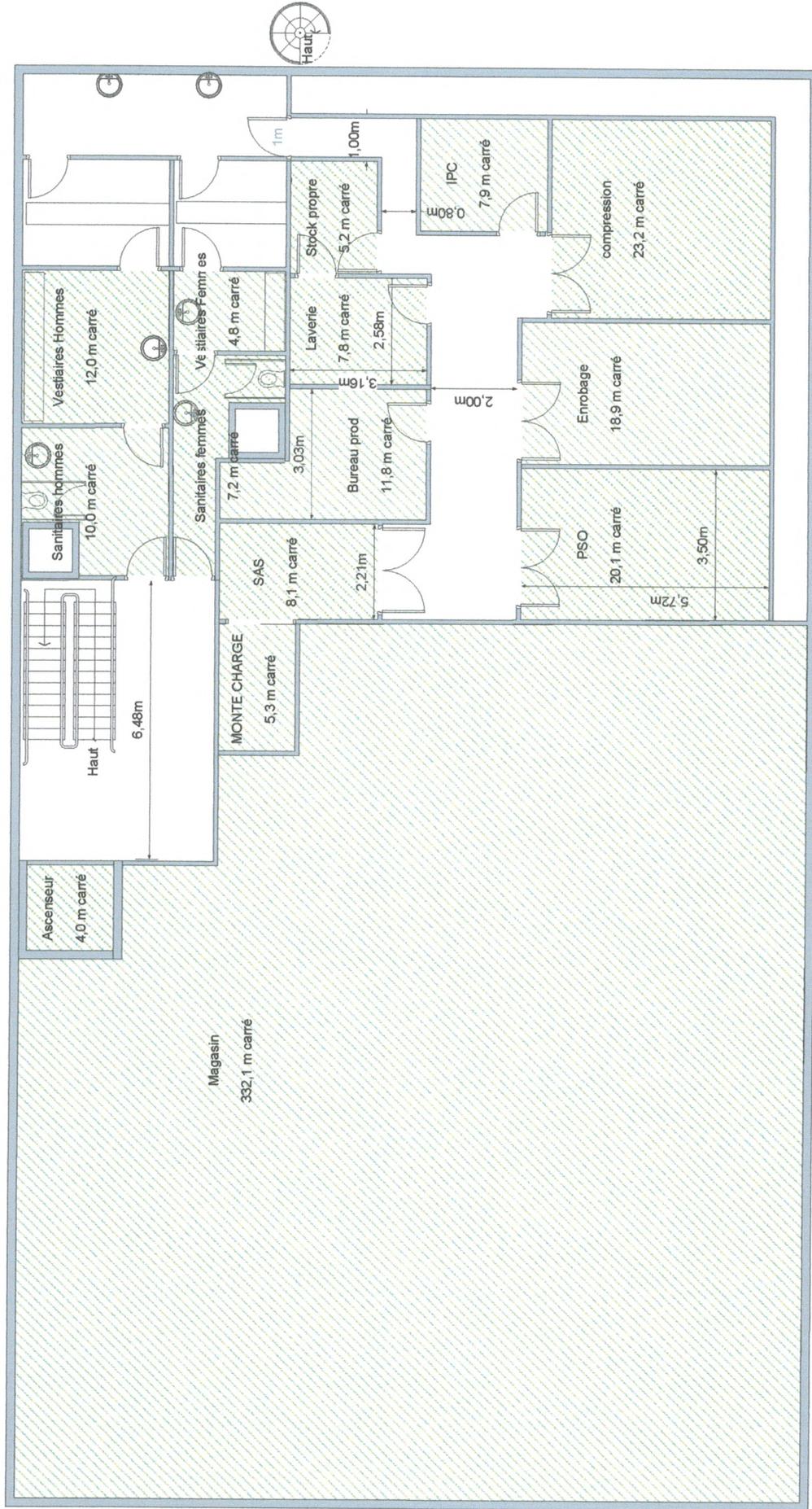
NIVEAU 0 (Proposition N°02)



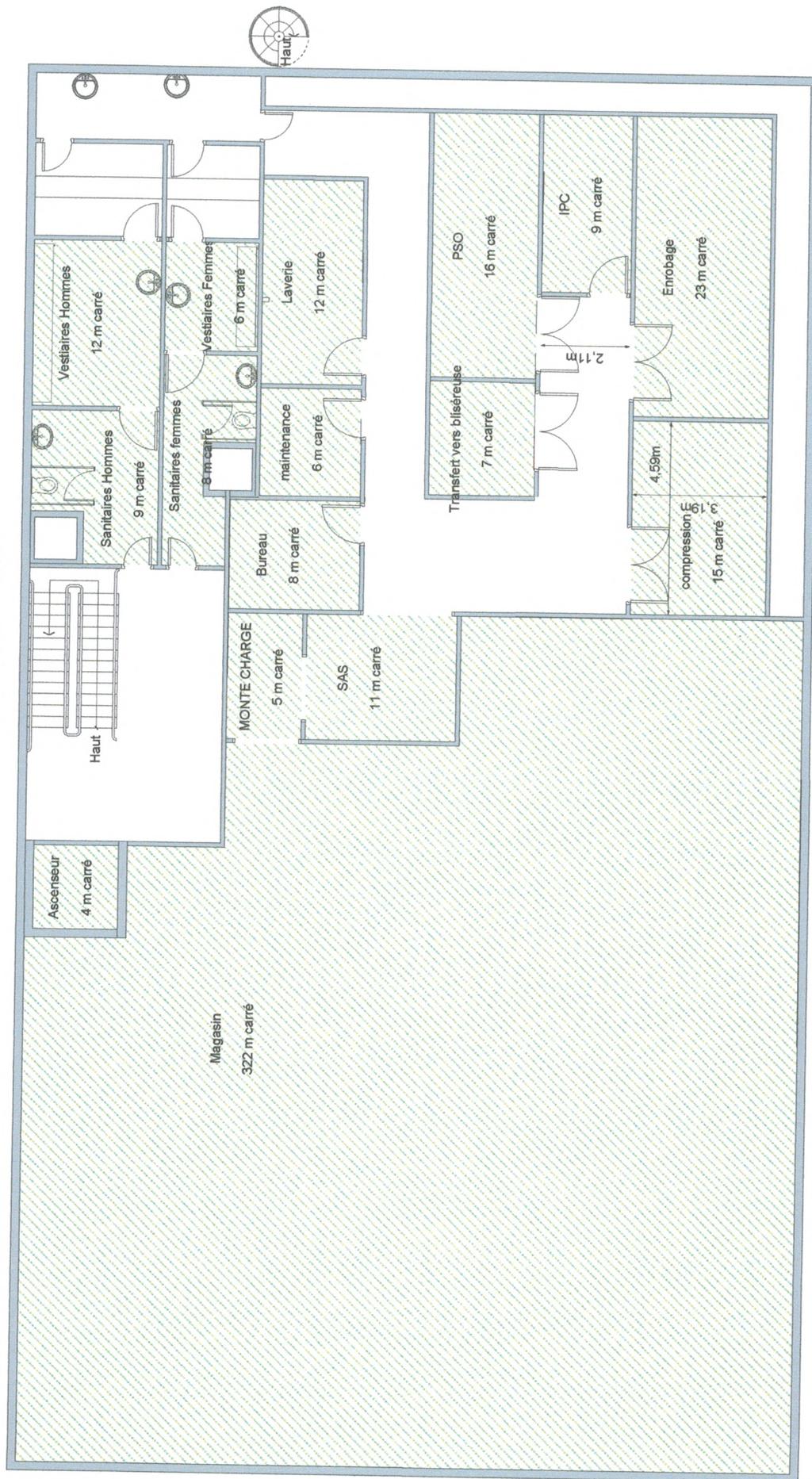
NIVEAU 0 (Proposition N°03)



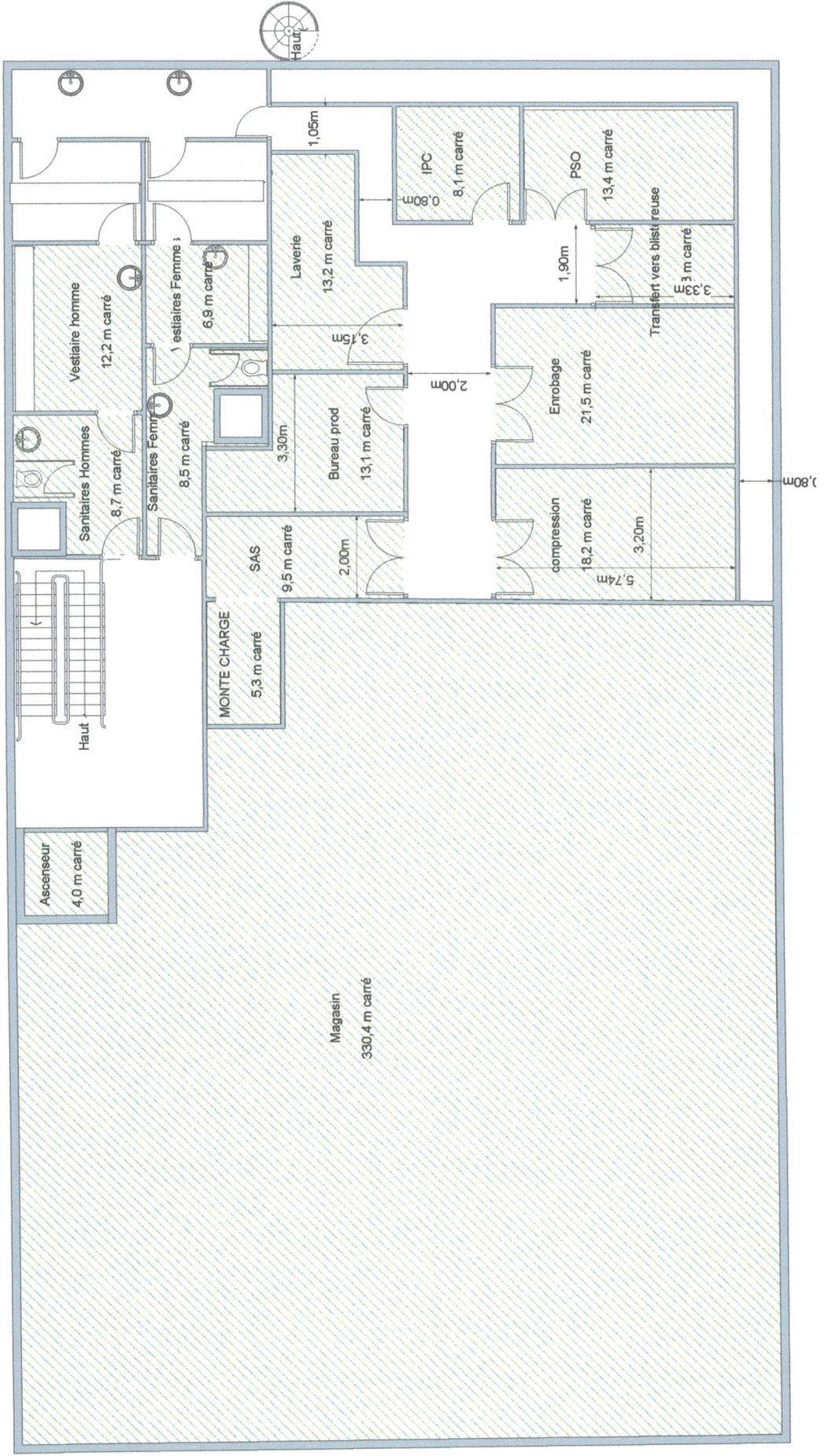
NIVEAU 01 (Proposition N°01)



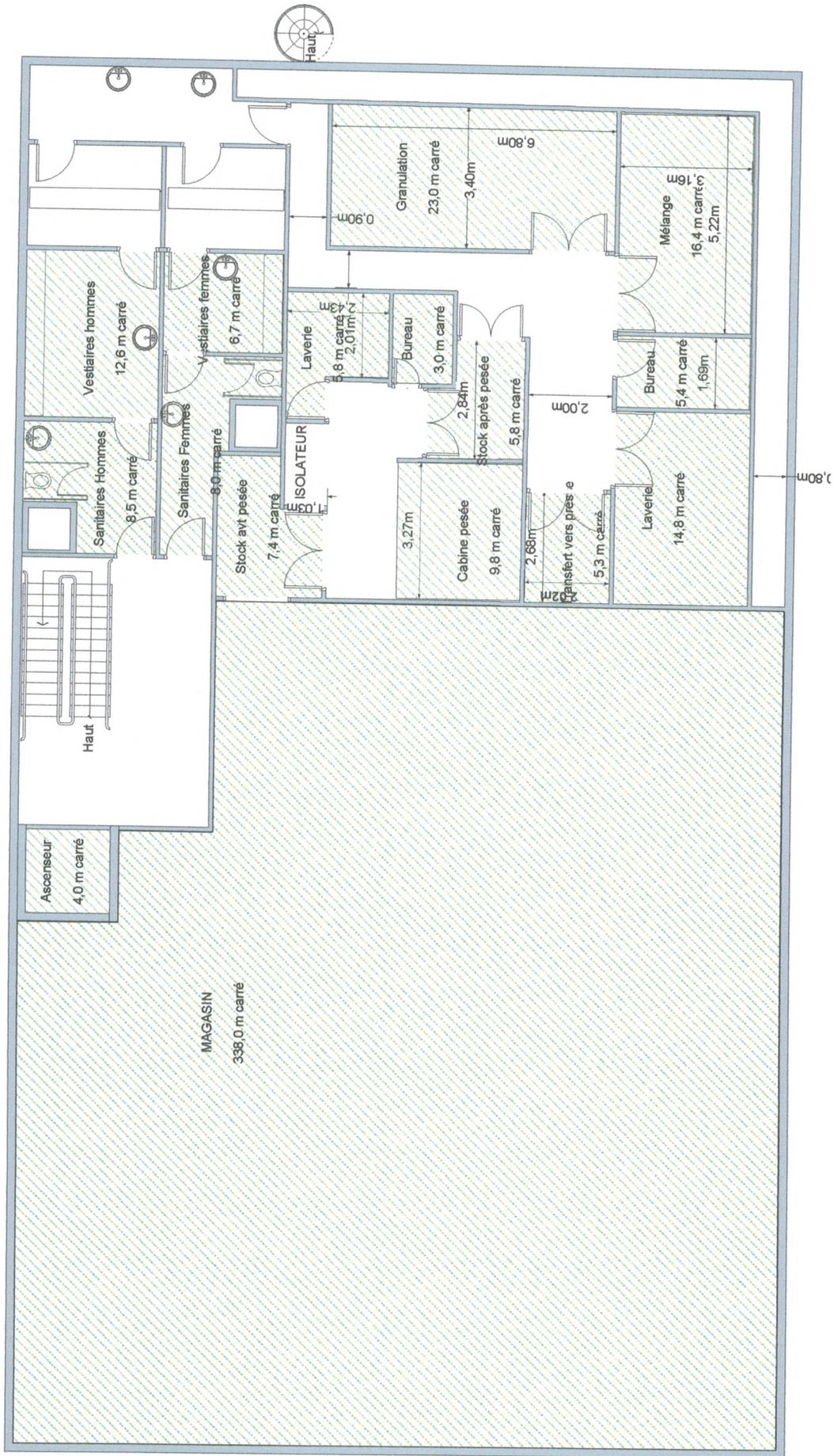
NIVEAU 01 (Proposition N°02)



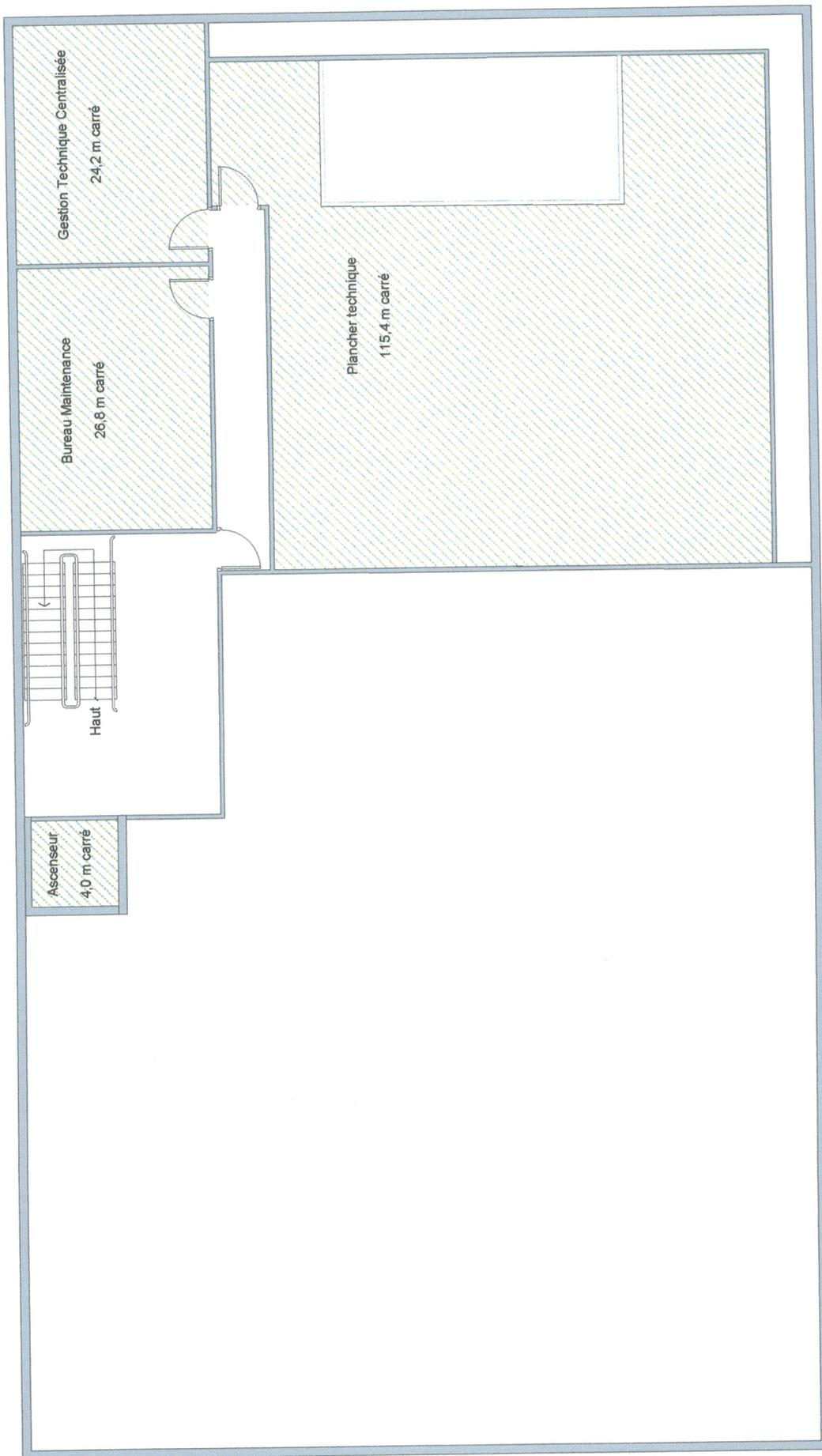
NIVEAU 01 (Proposition N°03)

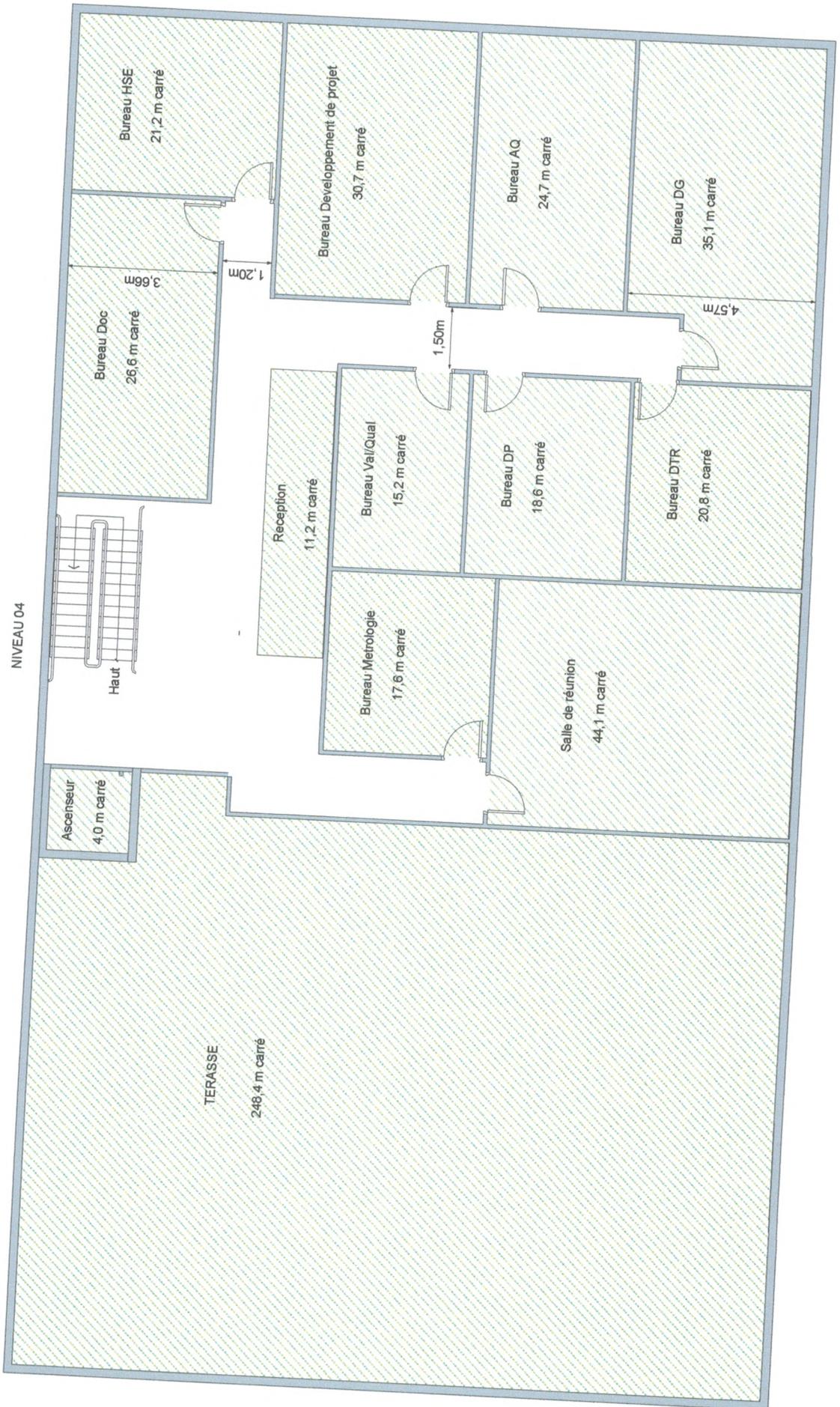


NIVEAU 02



NIVEAU 03

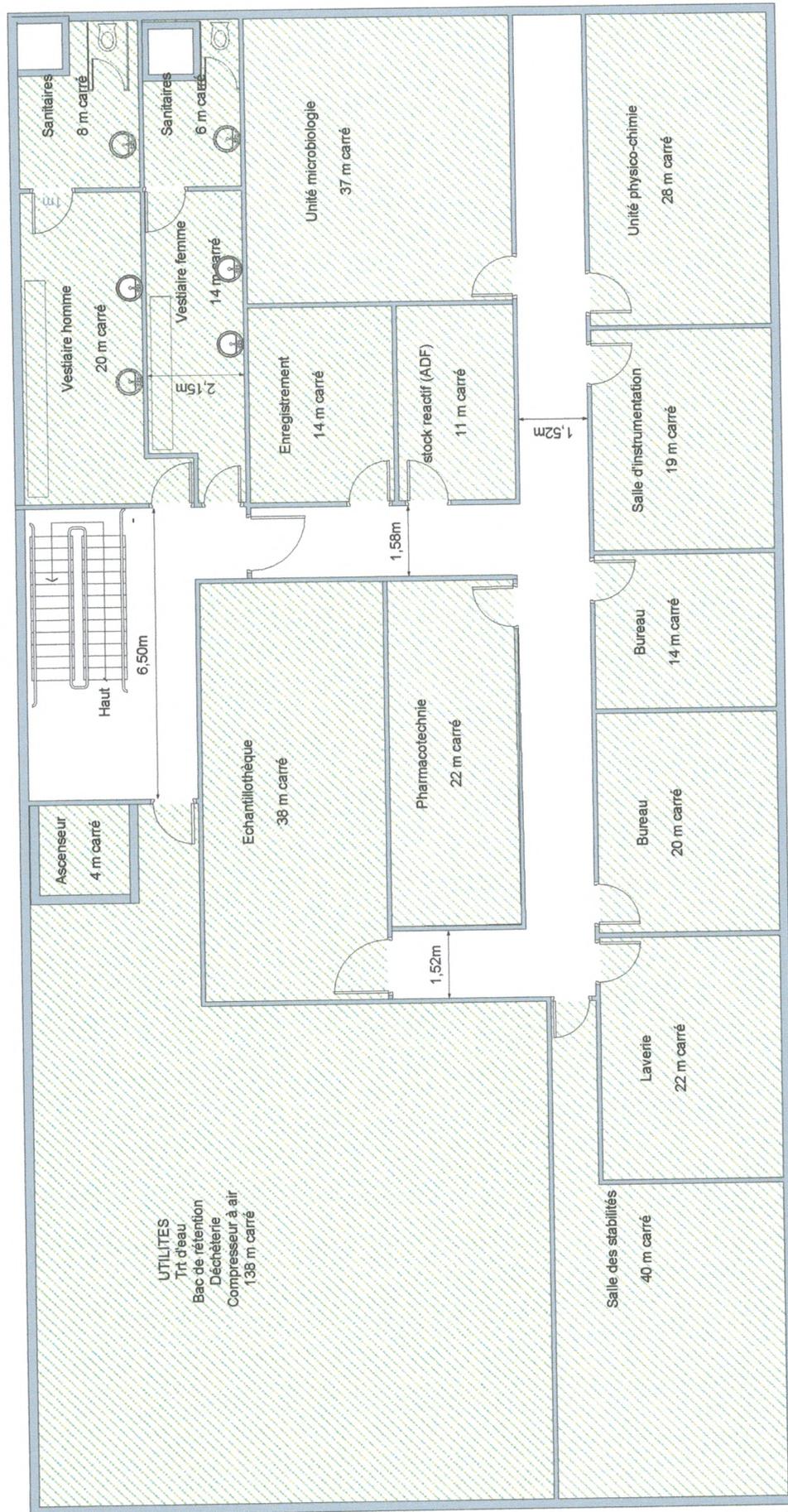




6.2. Validation de la conception :

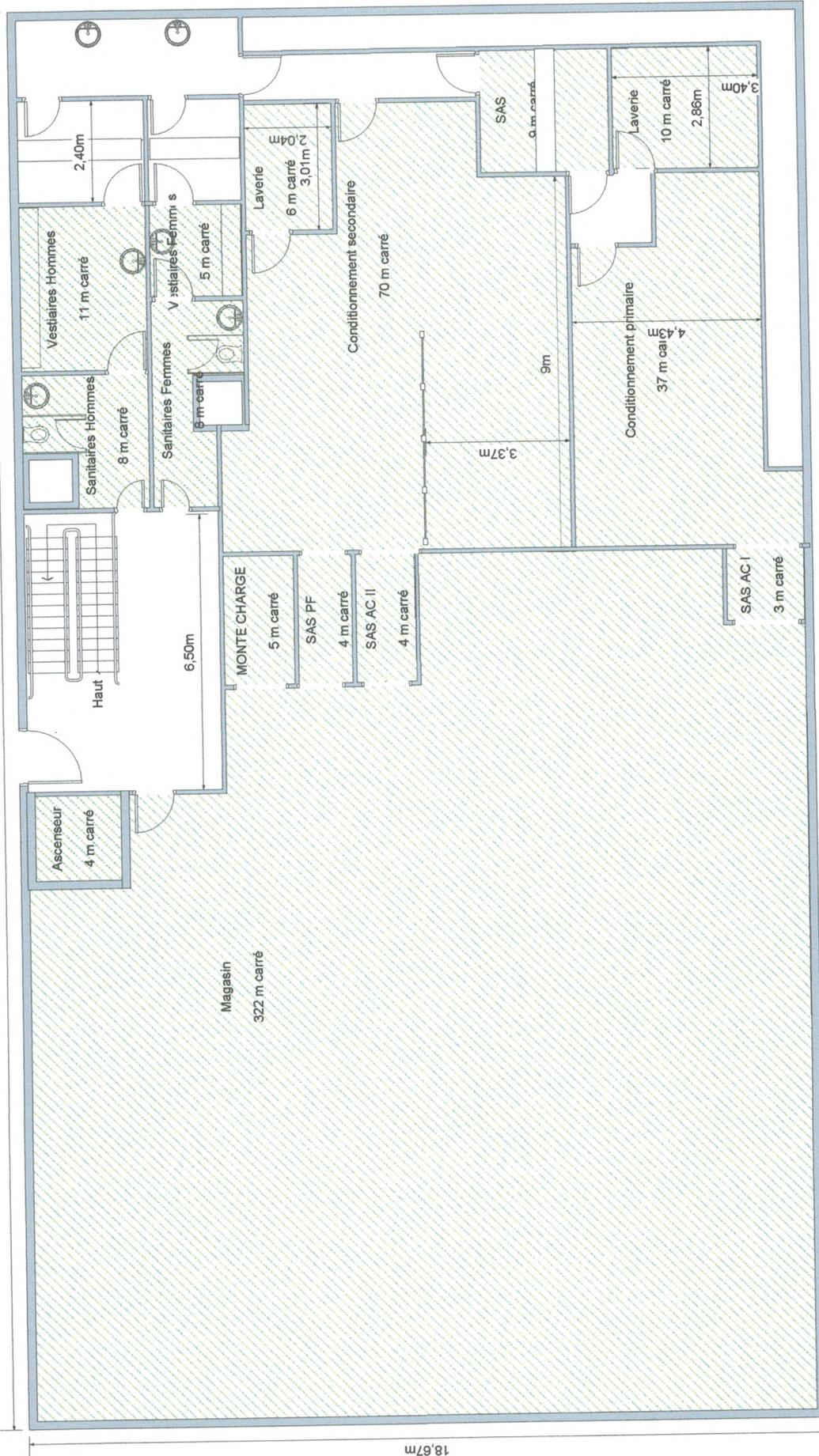
Après analyse et réflexion sur les différentes propositions de conception, notre choix s'est porté sur la conception suivante :

NIVEAU -01



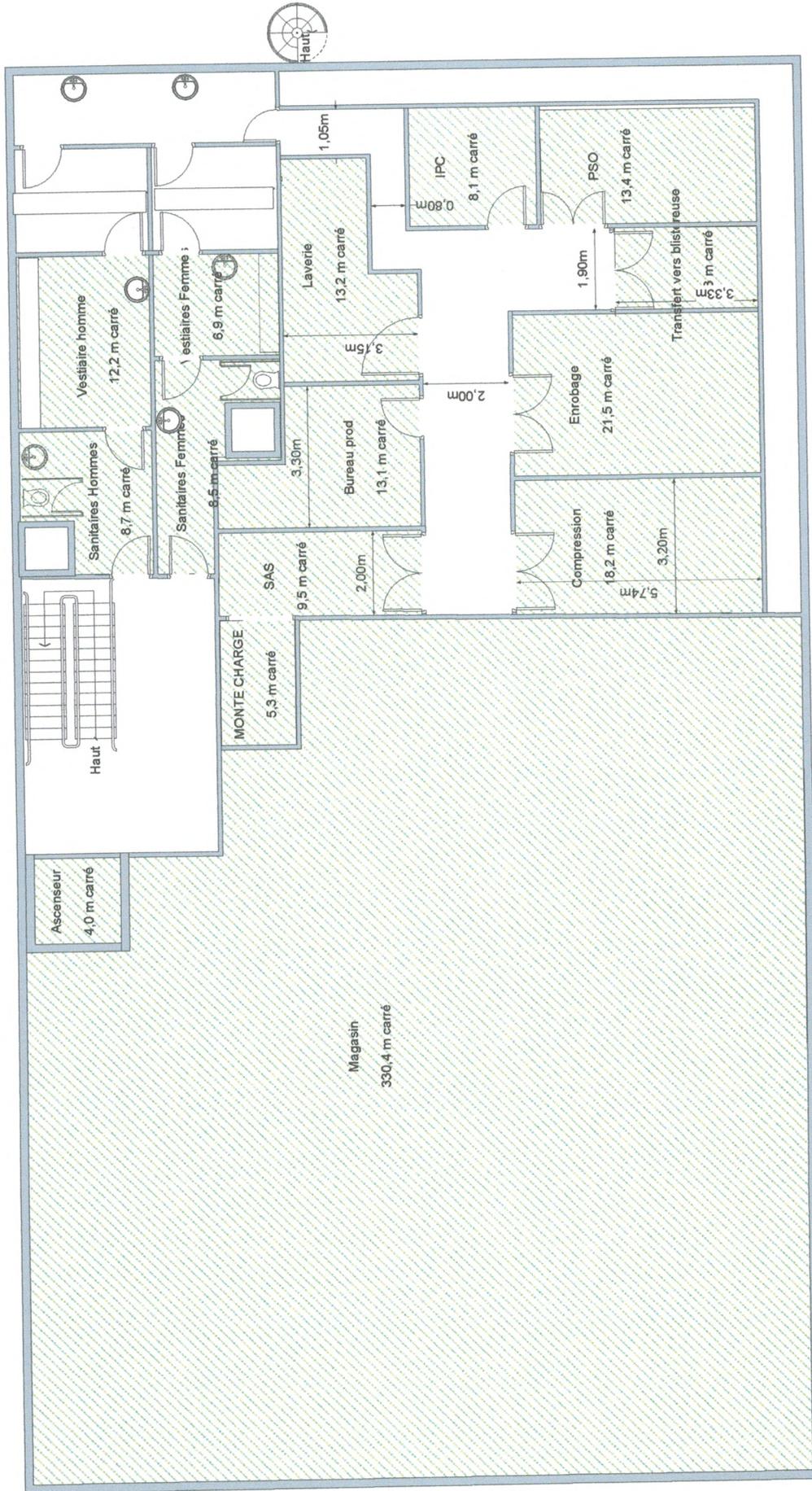
NIVEAU 0

33,32m

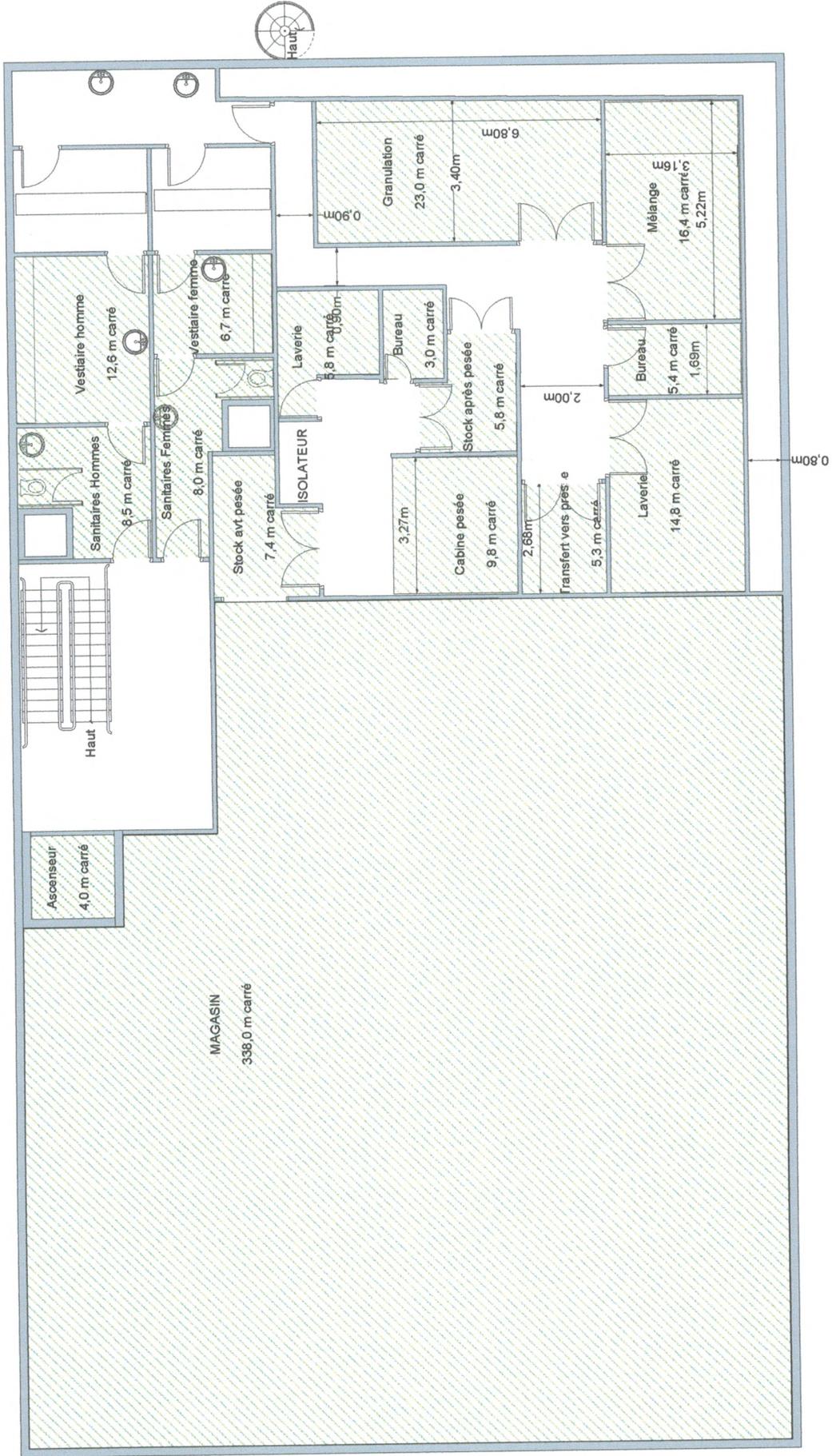


18,67m

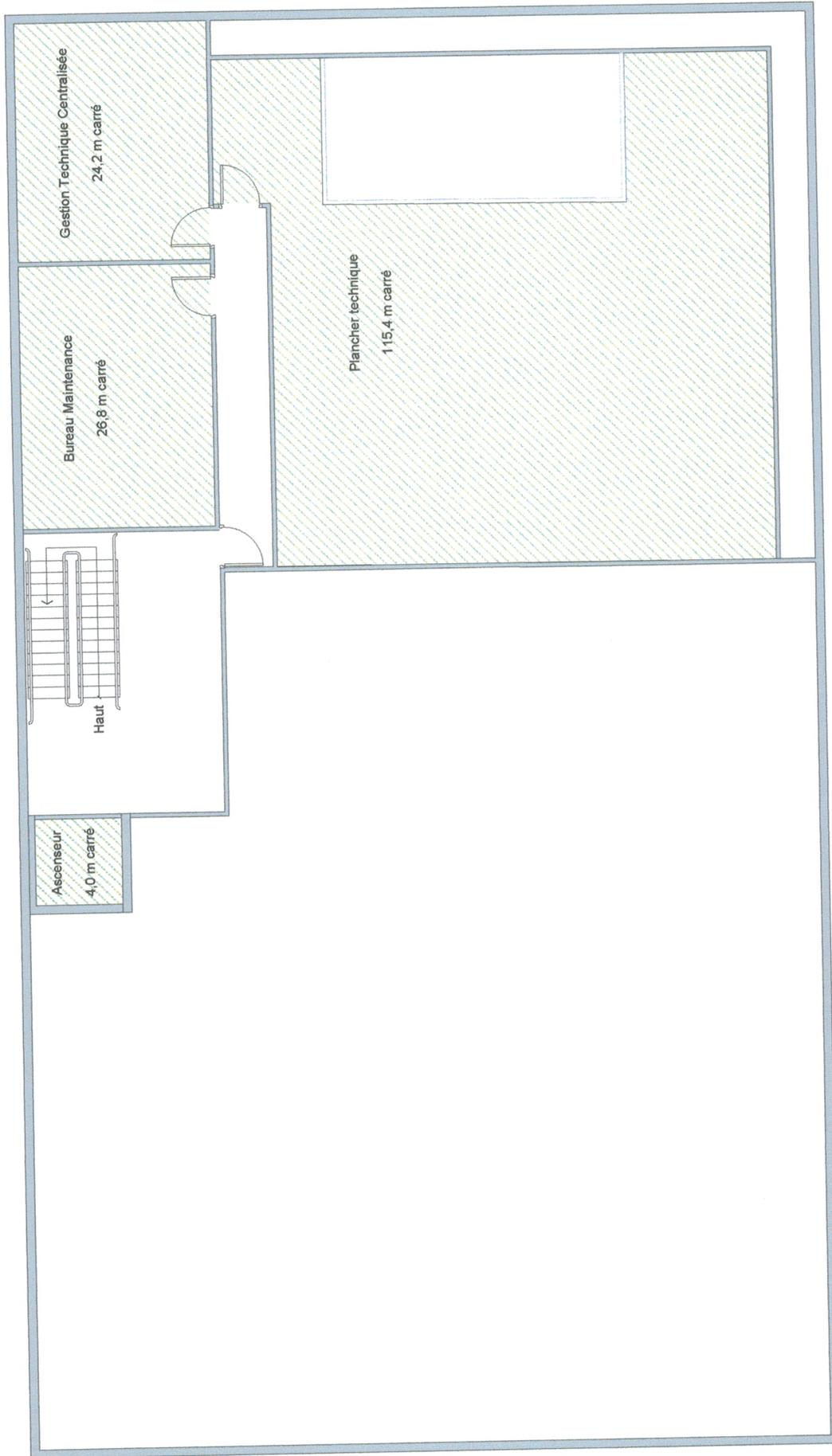
NIVEAU 01



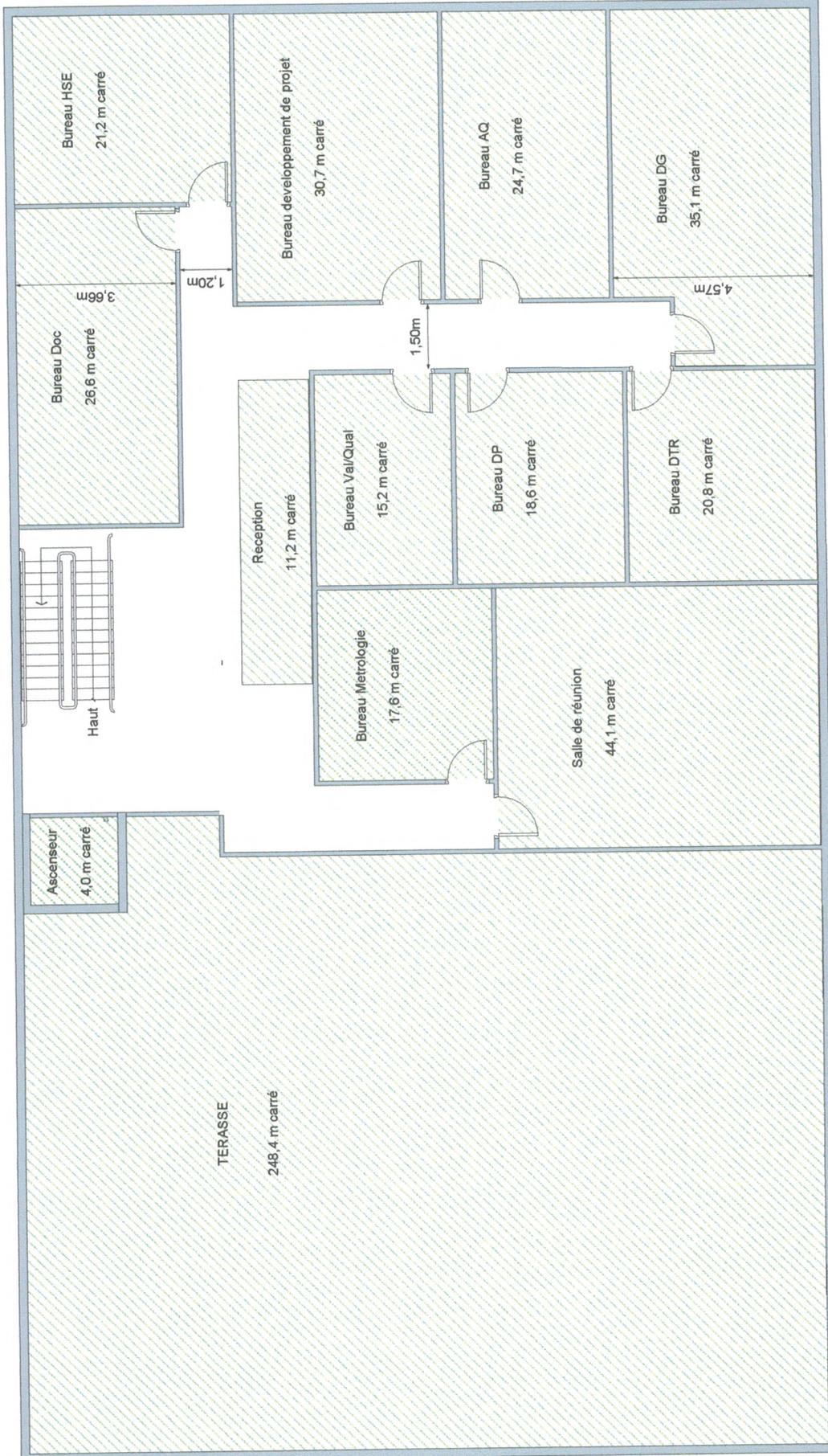
NIVEAU 02



NIVEAU 03



NIVEAU 04



La différence entre les propositions n'est pas très importante puisque nous avons bien défini la répartition des niveaux au départ. L'avantage que présente notre choix par rapport aux autres c'est au niveau de l'atelier de conditionnement primaire où la livraison des AC primaires se fait directement par l'intermédiaire d'un *Passbox*, et une exploitation optimale de l'espace au niveau 01 en respectant le flux des personnes et des matières comme l'exige les BPF.

6.3. Flux personnel et flux matières :

6.3.1. Flux personnel :

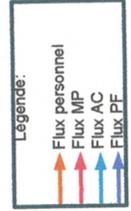
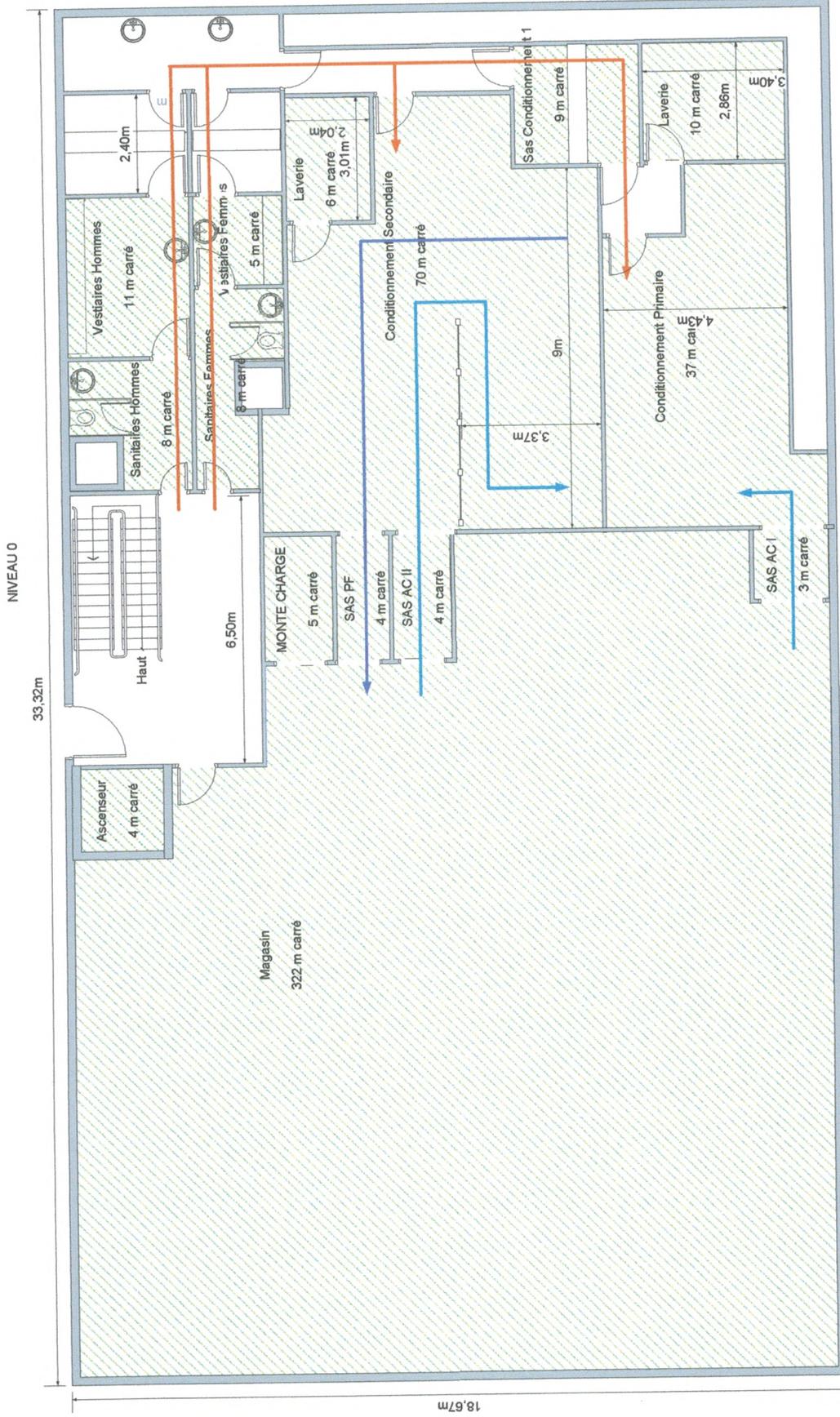
L'accès du personnel aux zones de production se fait par des vestiaires, un pour les hommes et un autre pour les femmes, situés à chaque niveau de process. Cela en respectant les BPF.

6.3.2. Flux matières :

Nous avons quatre étapes qui décrivent ce flux :

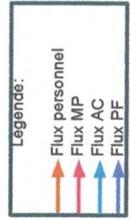
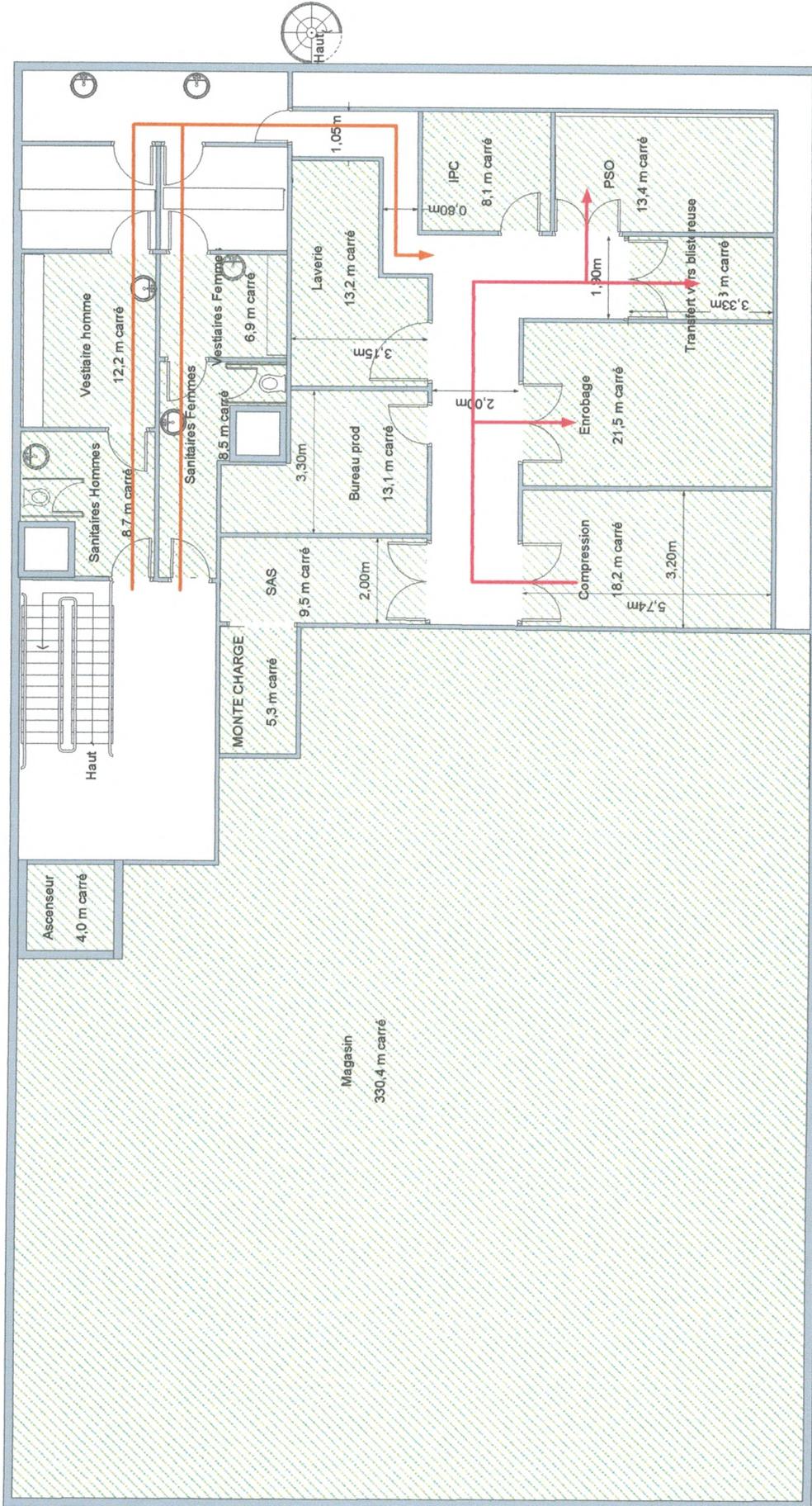
1. L'acheminement des MP au process se fait directement à partir du deuxième niveau du magasin. Les MP passent par la pesée ensuite la granulation et le mélange situés sur le même niveau. Le mélange est acheminé au niveau inférieur par un système de transfert gravitaire pour alimenter la presse à comprimer. Si le process de fabrication d'un des produits prévoit un enrobage, les comprimés doivent subir cette étape dans un atelier dédié avant d'être transféré vers la blistéreuse au niveau 0 par le système de transfert gravitaire prévu.
2. L'acheminement des AC primaires se fait par l'intermédiaire du *passbox* (AC I) situé entre le magasin et l'atelier de conditionnement primaire.
3. L'acheminement des AC secondaire se fait par un sas prévu à cet effet (SAS ACII) entre le magasin et le conditionnement secondaire.
4. La livraison des PF au magasin se fait par l'intermédiaire du sas prévu à cet effet (SAS PF) à partir du conditionnement secondaire.

6.3.3. Plan des flux :



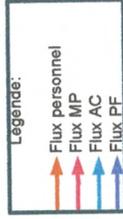
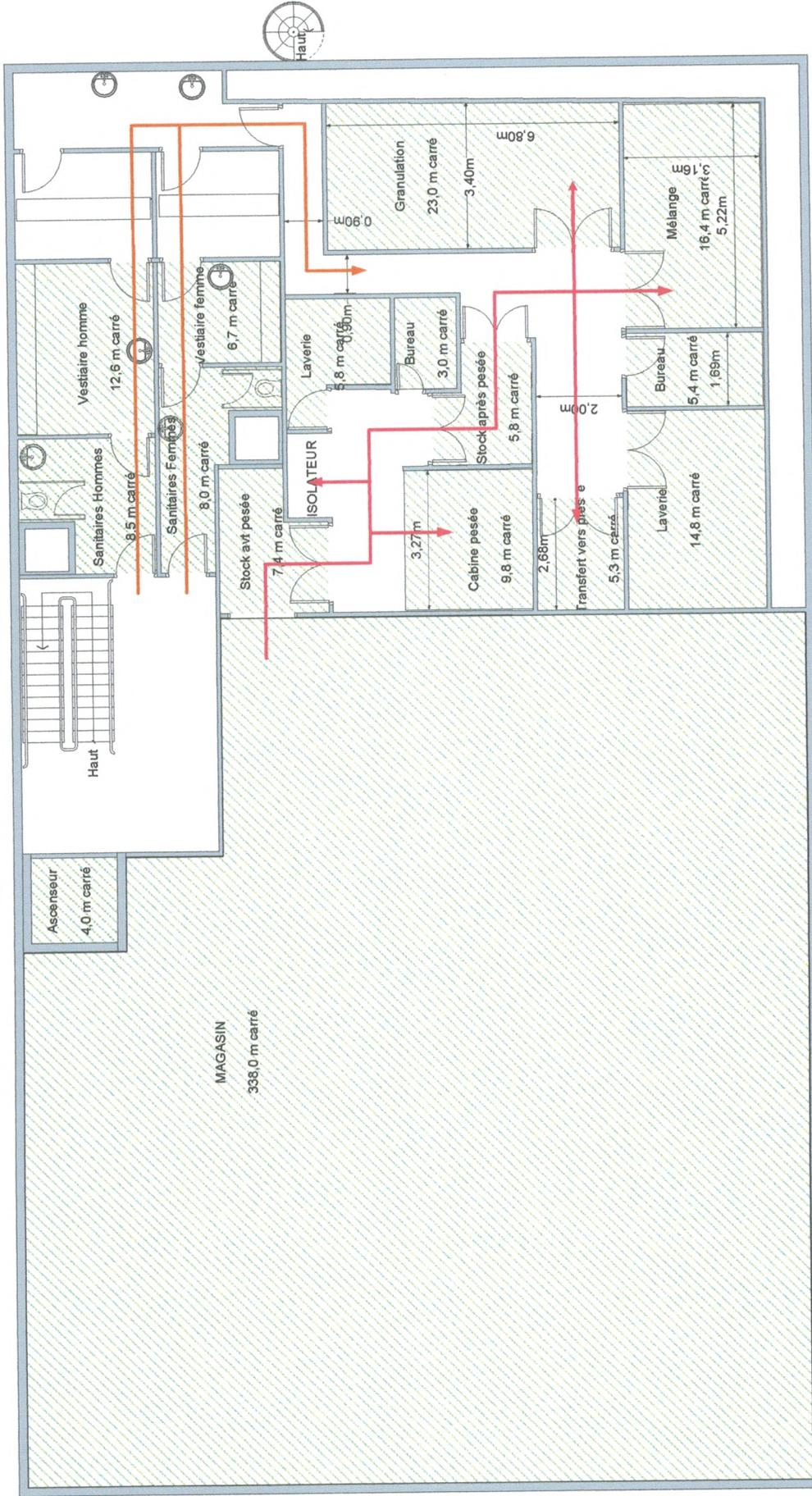
FLUX PERSONNEL / MATIERES

NIVEAU 01 (Proposition N°03)



FLUX PERSONNEL / MATIERES

NIVEAU 02



FLUX PERSONNEL / MATIERES

6.4. Liste des équipements process et LCQ :

6.4.1. Equipements process :

Suite à notre étude et notre prospection chez les fournisseurs, notre choix s'est porté sur les équipements process suivants selon les besoins prédéterminés dans la faisabilité technique :

Tableau 13: liste des équipements process.

Equipement		Fournisseur	Modèle	Caractéristiques
Balance 1		Sartorius	CPA 6202 S	- Portée : 6,2 Kg - Précision : 0,01 g
Balance 2		Sartorius	SAR- MW1P130EDL	- Portée 30 Kg - Précision : 2 g
Balance 3 (balance au sol)		Sartorius	CW3S1-150FE-L	- Portée : 150 Kg - Précision : 10 g
Isolateur	Isolateur	ITECO ENGINEERING	Weighing API isolator	-N.D
	Balance 1	Sartorius	CPA 224 S	- Portée : 320 g - Précision : 0,1 mg
	Balance 2	Sartorius	CPA 6202 S	- Portée : 6,2 Kg - Précision : 0,01 g
Cabine de pesée		Telstar	CCP-2600	- Débit d'air 5600m ³ /h. - Vitesse de l'air : 0,4 m/s. - Pré filtration : 95% ASHRAE 52/76 EU-4. - Filtration : 99,999% D.O.P EU-14.
LAF (granulateur)		Lodige	LFP 140	- Taille de lot : 30- 140 Kg

sécheur)			<ul style="list-style-type: none"> - Volume utile : 280 L - Chargement et déchargement par transport pneumatique. - Système de nettoyage en place CIP. - Cuve pour préparation/stockage des solutions de mouillage.
Calibreur	BSI	Série FZB	<ul style="list-style-type: none"> - Capacité : 15 à 1000 Kg/h - Mailles d'ouvertures des grilles selon les produits.
Mélangeur à plateau	BSI	Manumix	<ul style="list-style-type: none"> - Chargement par transpalette. - Vitesse de rotation : <ul style="list-style-type: none"> • Min : 2 tr/min • Max : 15 tr/min - Charge maxi : 900 Kg. - Volume de conteneur admissible : de 150 à 1200 L. - Un plateau de préhension conteneur avec trois centreurs de positionnement et trois serrages manuels.
Conteneurs	BSI	Conteneurs pharma	<ul style="list-style-type: none"> - Volume : 600 L. - Construction angles arrondis. - Cadre à roulette

			<p>amovible.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vidange gravitaire avec vanne pharma.
Presse	Fette	2200i	<ul style="list-style-type: none"> - Cadence: 248 400 Cp/h - 36 stations de compression. - Equipée d'un dépoussiéreur (GRATEX) et d'un détecteur de métaux. - Equipée de « wheightmaster 4.1 » pour le contrôle du poids en cours de fabrication.
Turbine	Lodige	LHC 130	<ul style="list-style-type: none"> - Volume utile : 225 L. - Taille de lot max : 150 Kg. - Cuve pour préparation/ stockage des solutions de pelliculage. - Vitesse de rotation du tambour : 3-20 tr/min. - Vidange par le bas. - Nettoyage automatique avec système CIP.
Blistéreuse	CAM	MK 33	<ul style="list-style-type: none"> - Cadence max: 540 blist/min. - Laize max: 333 mm. - ALU/ALU – ALU/PVC. - Camera couleur

Etuyeuse	CAM	PMX1	<ul style="list-style-type: none"> - Cadence max: 150 étuis/min. - Lecteur code laetus. - Equipée d'une vignetteuse. - Dimensions max des étuis : <ul style="list-style-type: none"> Largeur : 80mm. Hauteur : 75mm. Longueur : 200mm.
Friabilimètre	Erweka	TAR	<ul style="list-style-type: none"> - Conforme à la pharmacopée européenne, USP et JP. - 20-100 tr/min.
Duromètre	Erweka	Multicheck 5.1	<ul style="list-style-type: none"> - Mesure de la dureté, du poids, de l'épaisseur, de la largeur et de la longueur. - Dureté max : 1000 Newton. - Dimensions max : 35 mm. - Précision de la pesée : 0,01 mg (Sartorius CPA 64 OCE).
Analyseur d'humidité	Sartorius	MA 100 C	<ul style="list-style-type: none"> - Thermogravimétrique. - Analyse du taux d'humidité de 0,05 % à 100 %. - Etendue de pesée de

			100 g avec une résolution de pesée de 0,1 mg
Balance analytique	Sartorius	CPA 224 S	- Portée : 320 g - Précision : 0,1 mg
Appareil pour le test de désagrégation	Erweka	ZTi/m 320 series	- Conforme à la pharmacopée européenne et à l'USP. - Test automatisé.
Transpalettes	Manutan		- Capacité 1000 Kg.
Contenants PSO	BSI	Conteneurs à comprimés.	- Acier inoxydable 316L. - Volume : 150-200 L. - Construction angles arrondis. - Cadre à roulettes amovibles. - Vidange gravitaire avec vanne pharma.
Convoyeur pneumatique de comprimés (Chargement dans la turbine)	IMA	V.P.C.	- Utilise l'air comprimé seulement sans aucune pièce électrique. - Equipé d'un système C.I.P.
(02)Systèmes de transfert gravitaire entre niveaux (vers presse + vers	BSI (pour le poste de déchargement)	Poste de déchargement	- Acier inoxydable 316 L. - Ouverture/fermeture automatique de la

blistéreuse)			vanne du conteneur. - Dimensions adaptées à l'ouverture inférieure des conteneurs du mélangeur et des conteneurs à comprimés.
	IMA (pour la tubulure)	Air Chamber	- Descente maîtrisée, à basse vitesse. - Tubulure de descente en polyéthylène jetable.

6.4.2. Equipements du laboratoire de contrôle de la qualité :

En fonction des analyses à effectuer sur les MP, les AC et le PF ; le laboratoire doit être doté du matériel suivant :

- Chaine HPLC.
- CPG.
- Ensemble CCM.
- Spectrophotomètre infrarouge.
- Enceintes climatiques.
- Spectrophotomètre UV/visible.
- Balances analytique avec imprimante.
- Analyseur TOC.
- Viscosimètre.
- Polarimètre.
- pH mètre.
- Conductimètre.
- Appareil de mesure du point de fusion.
- Centrifugeuse de paillasse.
- Hotte pour solvant.

- Cuve à ultrasons.
- Bain-marie.
- Réfrigérateur.
- Etuve.
- Dissolutest.
- Appareil pour désintégration.
- Duromètre.
- Etuve climatique.
- Four poupinel.
- Distillateur.
- Microscope.
- Autoclave.
- Etuve bactériologique.
- Compteur de colonies.
- Plaque chauffante avec agitateur.

6.5. Utilités :

Les besoins en utilités pour cette unité sont définis selon les équipements installés et les exigences réglementaires. Dans ce chapitre nous ne traiterons que des utilités critiques.

6.5.1. Traitement d'air :

En plus du choix d'un système fermé pour le process afin d'assurer une protection des personnes et de l'environnement, le traitement de l'air est un moyen supplémentaire pour éviter la contamination du personnel au niveau des ateliers les plus à risque.

Le nombre de CTA et les capacités de chacune seront déterminés par le fournisseur après une étude détaillée de la conception et de l'installation de ce système de traitement de l'air. Parmi les recommandations qui devront être respectées par le fournisseur de ce système de traitement de l'air :

- La classe d'air choisi pour le process est la classe D (ISO 8).
- Les couloirs doivent être en surpression par rapport aux ateliers.
- L'unité de production doit être en pression négative par rapport à l'atmosphère externe à l'unité.
- Filtres terminaux H13.
- Extraction à 100% au niveau des ateliers de fabrication et de conditionnement (aucune reprise d'air).
- Après extraction, l'air doit impérativement être filtré sur des filtres HEPA (au minimum H13) avant émission dans l'environnement. [8] [9]

Les zones à atmosphère contrôlée sont :

- Les trois niveaux de process.
- Le laboratoire de contrôle de la qualité.
- Les deux niveaux du magasin.

Tableau 14: calcul des capacités nécessaires pour les C.T.A.

Zone	Volume (m ³)	Taux de brassage (vol/h)	Capacités CTA (m ³ /h)
Les trois niveaux de process.	2250	20	45 000
Le laboratoire de contrôle de la qualité.	1200	15	18 000
Les deux niveaux du magasin.	5100	10	51 000

La gestion de ce système ainsi que de son groupe d'eau glacée se fait au niveau de la gestion technique centralisée (plancher technique).

6.5.2. Traitement d'eau :

Les besoins en capacités de production et de stockage d'eau purifiée sont très limités étant donné que l'unité de production est destinée à fabriquer des formes sèches non stériles. L'eau n'est utilisée que pour quelques étapes de fabrication (granulation et enrobage) et surtout pour le nettoyage.

6.5.3. Compresseur à air:

Les besoins en air comprimé dans l'unité sont importants, plusieurs équipements et systèmes utilisent de l'air comprimé notamment les convoyeurs pneumatiques pour le transfert des matières.

6.5.4. Chaudière :

Destinée à la production de vapeur blanche utilisée pour la déshumidification de l'air (batteries chaudes des CTA) et pour la production eau chaude au process.

7. Conclusion

L'Algérie a voulu se débarrasser du modèle de l'économie de rente en mettant en place une politique d'industrialisation dans tous les domaines. Le domaine pharmaceutique est favorisé par cette politique. Différentes formes d'incitations à la production locale existent, par exemple, l'interdiction d'importer des produits fabriqués localement en quantité suffisante.

Le projet JVC s'insère parfaitement dans cette optique de développement de l'industrie pharmaceutique algérienne et de cette politique d'autosuffisance d'un point de vue de santé publique.

L'étude de la réalisation de ce projet nous a permis de répondre aux problématiques de départ :

1. Peut-on réaliser sur 500 m² une unité complète : process – LCQ – magasin – utilités – administration ?

A cette première problématique, nous avons conclu qu'il était impossible de réaliser une unité de production avec de telles spécifications sur 500m². Nous avons avancé des arguments pour convaincre les investisseurs du projet JVC d'accepter ce fait en portant la surface à 1 000 m².

2. Est-ce que le projet d'une unité de fabrication dédiée aux produits hormonaux (exigence BPF) en Algérie d'une capacité de 10 millions d'UV/an est viable sachant que le marché global est de 8 millions d'UV/an?

Concernant ce problème de rentabilité, l'étude de faisabilité économique a démontré que le projet JVC est viable à un tel point que même si un des partenaires venait à abandonner le projet, JVC restera rentable.

3. Comment réaliser cette unité en prenant en considération les risques HSE inhérents à cette classe thérapeutique spécifique (produits hormonaux) ?

Nous avons répondu à cette problématique dans l'analyse de risque HSE et l'étude détaillée qui nous ont permis d'aboutir à une conception répondant à toutes les exigences inhérentes à

cette classe thérapeutique. Cela a été possible en intégrant dans notre étude la possibilité de gérer ces risques avec des solutions techniques adéquates.

Par cette étude et ces réponses, nous pensons être arrivés à notre but qui est celui de rédiger une ébauche d'un avant projet sommaire pour une unité de production pharmaceutique.

8. Bibliographiques

- [1] H. A, «LA PRÉVENTION DU RISQUE TOXIQUE LIÉ À LA FABRICATION DE MÉDICAMENTS,» 3ème trimestre 1998. [En ligne]. Available: www.inrs.fr. [Accès le 12 mars 2012].
- [2] Zaebst, «l'industrie pharmaceutique,» [En ligne]. Available: <http://www.ilo.org>. [Accès le 15 AVRIL 2012].
- [3] «Décret exécutif n- 92-285,» *Journal Officiel de la république Algérienne*, 12 juillet 1992.
- [4] BPF CANADA, 2009.
- [5] BPF, Juillet 2011.
- [6] «Decret exécutif 05-08,» *Journal Officiel de la république Algérienne*, 08 janvier 2005.
- [7] J. VU, «Transferts industriels de l'idée à l'action,» Casablanca, 2012.
- [8] OMS, «Supplementary guidelines on GMP for HVAC for non sterile pharmaceutical dosage,» janvier 2010.
- [9] OMS, «guidelines to the inspection of hormone product manufacturing facilities,» fevrier 2008.
- [10] OMS, *Managing Contraceptives Products*, Geneve, 1995.
- [11] PMI, *PMBOK 4th project management*, 2009.
- [12] J. O. P. W. H. Z. L. C. Peter E. Halla, «A study of the capability of manufacturers of generic hormonal contraceptives in lower and middle income countries,» 2006.
- [13] F. COMPACTING, *2200i Tablet press*.
- [14] H. MANSOUR, «Projet d'installation d'une usine de production pharmaceutique au Sénégal,» 25 JANVIER 2010. [En ligne]. Available: <http://hm.pharmaconsulting.over-blog.com>. [Accès le 12 MARS 2012].
- [15] «BSI,» [En ligne]. Available: <http://www.bsi-bsipm.com>. [Accès le 05 juin 2012].
- [16] «CAM,» [En ligne]. Available: <http://www.campak.fr/>. [Accès le 10 Mai 2012].
- [17] «ERWEKA,» [En ligne]. Available: <http://www.erweka.com>. [Accès le 15 Juin 2012].
- [18] «ITECO ENGINEERING,» [En ligne]. Available: <http://www.itecoeng.com/>. [Accès le 15 Juin 2012].
- [19] «LODIGE,» [En ligne]. Available: www.lodige.com. [Accès le 10 mai 2012].
- [20] «SARTORIUS,» [En ligne]. Available: <http://www.sartorius.com/>. [Accès le 15 Juin 2012].

9. Liste des abréviations

A.C : Article de Conditionnement.

A.D.F : Anti-Déflagration.

A.P.D : Avant Projet Détaillé.

A.P.I: *Active Pharmaceutical Ingredient* (Principe Actif).

A.P.S : Avant Projet Sommaire.

B.P.F : Bonnes Pratiques de Fabrication.

C.A: Chiffre d'affaire.

C.T.A : Centrale de Traitement de l'Air.

Cp : Comprimé.

H.S.E: *Health Security Environment*.

I.C.H: *International Conference of Harmonization*.

J.V.C : Joint-Venture Compagnie.

L.A.F : Lit d'Air Fluidisé.

M.P : Matière Première.

N.A : Non Applicable.

N.D: Non Disponible.

O.M.S : Organisation Mondiale de la Santé.

P.F : Produit Fini.

P.P : Prodiphal Production.

P.P.A : Prix Public Algérien.

P.S.O : Produit Semi-ouvré.

S.W.O.T: *Strengths Weaknesses Opportunities Threats* (Forces Faiblesses Opportunités Menaces)

U.V: Unité Vente

10. Liste des tableaux

Tableau 01 : Calcul des besoins en capacités de production.

Tableau 02: Analyse SWOT.

Tableau 03: Analyse des risques stratégiques liés au projet.

Tableau 04: Analyse des risques HSE.

Tableau 05: Classification du risque HSE de chaque étape du procédé.

Tableau 06: Tenues de protection choisies pour chaque classe de risque HSE.

Tableau 07: Etude comparative entre la conception en horizontale et la conception en verticale.

Tableau 08: Calcul des tailles de lots.

Tableau 09: Calcul du nombre de comprimés à fabriquer par heure.

Tableau 10: Equipements process, faisabilité technique.

Tableau 11: Calcul des bénéfices du projet.

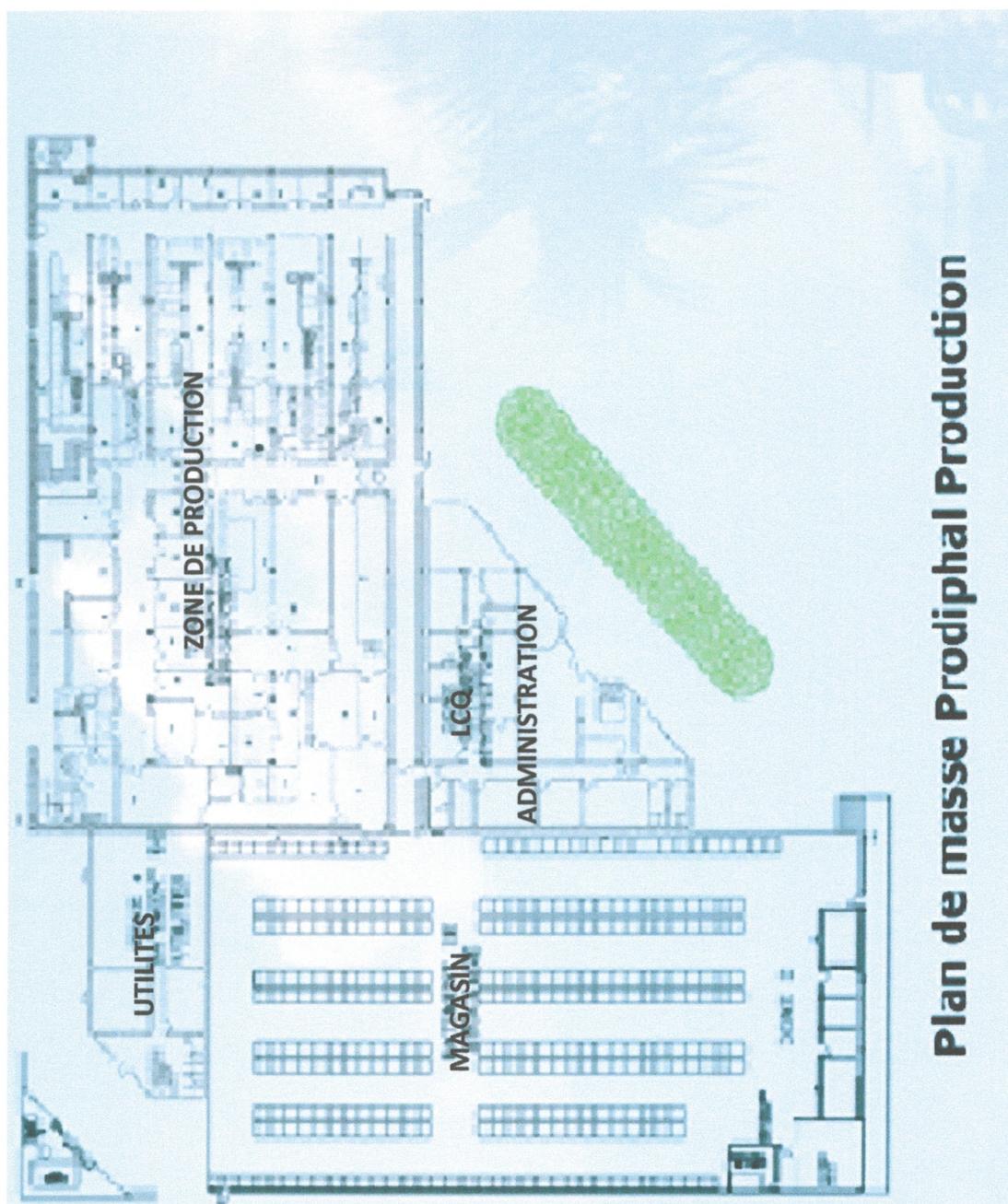
Tableau 12: Répartition des locaux par niveau.

Tableau 13: liste des équipements process.

Tableau 14: calcul des capacités nécessaires pour les C.T.A.

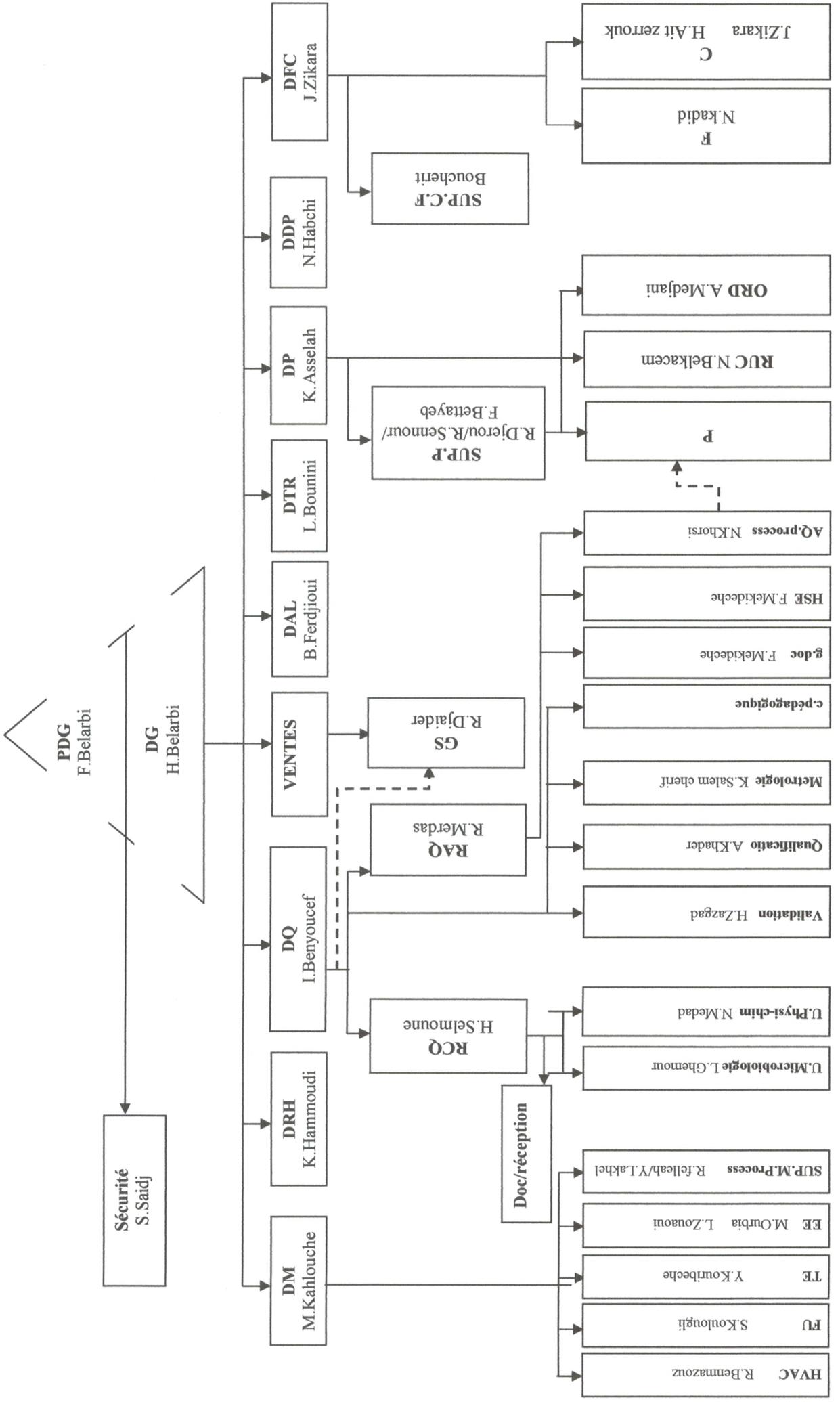
11. ANNEXES

Annexe 01 : Plan de masse de l'unité de *Prodiphal production*



Plan de masse Prodiphal Production

Annexe 02 : Organigramme de Prodiphal production



Annexe 03 : Arrêté du 12 juin 1993

Arrêté du 12 juin 1993 fixant les conditions de qualification et d'expérience professionnelle du pharmacien directeur technique, d'un établissement de production et/ou de distribution de produits pharmaceutiques, p.28

Article 1er. - En application des dispositions de l'article 6 du décret exécutif n°92-285 du 6 juillet 1992 susvisé, le présent arrêté a pour objet de fixer les conditions de qualification et d'expérience professionnelle du pharmacien directeur technique d'un établissement de production et de distribution de produits pharmaceutiques.

Art. 2. - Le pharmacien directeur technique d'un établissement de production des produits pharmaceutiques doit justifier outre de son inscription à la section ordinale des pharmaciens du conseil national de la déontologie:

a) soit d'un diplôme d'études supérieures spécialisées en pharmacie industrielle,

b) soit du diplôme de pharmacien et d'une expérience pratique de deux (2) années, au moins, dans un établissement de production pharmaceutique.

Art. 3. - Le pharmacien directeur technique d'un établissement de distribution de produits pharmaceutiques doit justifier, outre de son inscription au tableau de l'ordre, du diplôme d'état de pharmacien.

Art. 4. - Pour les unités industrielles de production impliquant l'emploi de technologie complexe et d'un niveau d'organisation et de gestion adapté, il peut être exigé du pharmacien directeur technique, de fournir les justifications d'une formation spécialisée dans les technologies prévues et/ou d'une expérience professionnelle suffisante dans les unités similaires à celle pour laquelle il est demandé une autorisation d'exploitation.

Art. 5. - Lorsque l'activité de l'établissement pharmaceutique le requiert, le pharmacien directeur technique est assisté dans sa tâche par des pharmaciens assistants, responsables notamment de la production et du contrôle de la qualité.

Art. 6. - Le pharmacien directeur technique ainsi que les pharmaciens assistants exercent leurs activités à plein temps.

Art. 7. - Le présent arrêté sera publié au Journal officiel de la République algérienne démocratique et populaire.

Fait à Alger, le 12 juin 1993.

Mohamed Seghir BABES.

CHAPITRE 2 : PERSONNEL

PRINCIPE

La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant, de même que la qualité de la fabrication des médicaments, reposent sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer, sur chaque site de fabrication, d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et mises par écrit. Tous les membres du personnel doivent être conscients des principes de bonnes pratiques de fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment de donner les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité exercée.

GÉNÉRALITÉS

2.1. L'établissement doit disposer de personnel en nombre suffisant et possédant les qualifications nécessaires ainsi qu'une expérience pratique. L'étendue des responsabilités conférées à une seule personne ne doit entraîner aucun risque pour la qualité.

2.2. Un organigramme de l'établissement doit être établi. Les membres du personnel qui occupent des postes à responsabilités doivent avoir leurs tâches spécifiques détaillées dans des "fiches de fonction" écrites ; ils doivent être investis de l'autorité nécessaire pour exercer leurs responsabilités. Leurs fonctions peuvent être déléguées à des remplaçants désignés et possédant des qualifications adéquates. Il ne devrait pas y avoir de lacune ou de double emploi inexplicé dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des bonnes pratiques de fabrication. Les organigrammes et les fiches de fonction sont approuvés suivant les procédures internes du fabricant.

LES POSTES CLÉS

2.3. Les postes clés comprennent les postes de pharmacien responsable, de chef du département de production et de chef du département du contrôle de la qualité. Les postes clés doivent normalement être occupés par du personnel travaillant à plein temps. Les chefs des départements de production et de contrôle de la qualité doivent être indépendants l'un de l'autre. Au sein de grandes entreprises, il peut s'avérer nécessaire de déléguer certaines des fonctions citées aux points 2.5., 2.6., et 2.7.

2.4. Les tâches des personnes qualifiées peuvent être résumées de la façon suivante :

- a) en France, pour les médicaments fabriqués dans un Etat membre de l'UE ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'EEE, garantir que chaque lot de médicament a été fabriqué et contrôlé selon les directives européennes et le dossier d'autorisation. Les lots de médicaments ainsi contrôlés dans un Etat membre ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'EEE sont dispensés des contrôles précités lorsqu'ils sont importés en France. Les comptes-rendus du contrôle correspondant à ces lots sont détenus par l'établissement situé dans l'UE ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'EEE, titulaire d'une autorisation de fabrication ou d'importation de médicaments, qui assure le suivi de ces lots pour la France. Le titulaire de l'autorisation tient les autorités françaises informées de l'identité du détenteur de ces comptes rendus de contrôle ;
- b) pour les médicaments fabriqués dans un pays autre que ceux mentionnés au a), garantir que chaque lot de fabrication importé a fait l'objet, dans le pays importateur situé dans l'UE ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'EEE, d'une analyse qualitative complète, d'une analyse

quantitative d'au moins tous les principes actifs et de tous les autres essais ou vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments dans le respect des exigences retenues pour le dossier d'autorisation. Les lots de médicaments ainsi contrôlés dans un Etat membre ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'EEE sont dispensés des contrôles précités lorsqu'ils sont importés en France. Les comptes rendus du contrôle correspondant à ces lots sont détenus par l'établissement situé dans l'UE ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'EEE, titulaire d'une autorisation de fabrication ou d'importation de médicaments, qui assure le suivi de ces lots pour la France. Le titulaire de l'autorisation tient les autorités françaises informées de l'identité du détenteur de ces comptes rendus de contrôle ;

c) pour les médicaments directement importés d'un pays autre que ceux mentionnés au a), garantir que chaque lot de fabrication importé a fait l'objet en France du contrôle du produit fini prévu au dossier d'autorisation. Ce contrôle est effectué par l'importateur. Celui-ci s'assure que les médicaments ont été fabriqués par des fabricants dûment autorisés et soumis à des normes de BPF au moins équivalentes à celles que prévoit l'article L. 5121-5 du code de la santé publique ;

d) certifier, dans un registre ou document équivalent, au moment où les opérations sont effectuées et avant toute libération, que chaque lot satisfait aux dispositions précédemment citées ; ledit registre ou document équivalent doit être tenu à jour au fur et à mesure des opérations effectuées et mis à la disposition des agents de l'autorité compétente pendant une période d'un an après la date de péremption et au moins 5 ans après la libération du dernier lot mentionné.

Le pharmacien responsable doit se faire assister par d'autres pharmaciens conformément à la réglementation en vigueur afin qu'il puisse assumer pleinement ses responsabilités.

2.5. Le chef du département de production assume généralement les tâches suivantes :

I. s'assurer que les produits sont fabriqués et stockés en conformité avec les instructions correspondantes en vue d'obtenir la qualité requise ;

II. approuver les instructions concernant les opérations de fabrication et vérifier leur stricte exécution ;

III. vérifier que les dossiers de lot ont été évalués et signés par une personne autorisée avant de les transmettre au département du contrôle de la qualité ;

IV. contrôler l'entretien de son service, de ses locaux et de son matériel ;

V. vérifier que les validations nécessaires ont bien été effectuées ;

VI. vérifier que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son département est assurée et adaptée aux besoins.

2.6. Le chef du département du contrôle de la qualité assume généralement les tâches suivantes :

I. accepter ou refuser les matières premières, les articles de conditionnement et les produits intermédiaires, vrac et finis ;

II. évaluer les dossiers de lot ;

III. vérifier que tous les contrôles requis ont bien été effectués ;

IV. approuver les spécifications, les instructions d'échantillonnage, les méthodes d'analyse et les autres procédures de contrôle de la qualité ;

V. agréer et contrôler les sous-traitants chargés des analyses ;

VI. contrôler l'entretien de son service, de ses locaux et de son matériel ;

VII. s'assurer de la réalisation des validations nécessaires ;

VIII. vérifier que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son département est assurée et adaptée aux besoins.

D'autres tâches attribuées au département du contrôle de la qualité sont résumées au chapitre 6.

2.7. Les chefs de départements de production et du contrôle de la qualité se partagent, ou exercent conjointement, certaines tâches en rapport avec la qualité. Celles-ci peuvent comprendre, dans le respect des exigences législatives et réglementaires :

- l'approbation des procédures écrites et des autres documents, y compris les modifications;
- la surveillance et le contrôle de l'environnement en fabrication ;
- l'hygiène dans l'usine ;
- les validations des procédés ;
- la formation ;
- l'agrément et le contrôle des fournisseurs ;
- l'agrément et le contrôle des fabricants sous-traitants ;
- le choix et la surveillance des conditions de stockage des produits ;
- l'archivage des dossiers ;
- le contrôle du respect des exigences des bonnes pratiques de fabrication ;
- toute auto-inspection, enquête et prise d'échantillons en vue de surveiller les facteurs qui peuvent influencer la qualité des produits.

FORMATION

2.8. Le personnel doit recevoir, initialement puis de façon répétée, une formation, dont l'efficacité est vérifiée, comprenant les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité et de bonnes pratiques de fabrication et, le cas échéant, les exigences particulières pour la fabrication des médicaments expérimentaux. Le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production ou dans les laboratoires de contrôle (personnel technique, d'entretien et de nettoyage inclus), de même que de toute autre personne dont les activités pourraient présenter une influence sur la qualité des produits.

2.9. A côté de cette formation de base sur la théorie et la pratique des bonnes pratiques de fabrication, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leurs sont attribuées. Leur formation continue doit être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée. Les programmes de formation doivent être disponibles et approuvés, selon le cas, soit par le chef de production, soit par le chef du contrôle de la qualité. Les procès-verbaux des séances de formation doivent être conservés.

2.10. Il convient d'assurer une formation spéciale aux personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier, par exemple les zones d'atmosphère contrôlée ou les zones où sont manipulés des produits hautement actifs, toxiques, infectieux ou sensibilisants.

2.11. Les visiteurs ou le personnel non formé ne devraient pas de préférence pénétrer dans les zones de production et de contrôle de la qualité. Si cela s'avérait indispensable, une information suffisante devrait leur être donnée au préalable, en particulier au sujet de l'hygiène personnelle et des éventuelles exigences en matière de vêtements protecteurs. Ces personnes doivent alors être toujours accompagnées.

2.12. Le concept d'assurance de la qualité et toutes les mesures de nature à en améliorer la compréhension et la mise en œuvre doivent être discutés en détail au cours de séances de formation.

HYGIÈNE DU PERSONNEL

2.13. Des programmes détaillés consacrés à l'hygiène doivent être établis et adaptés aux différents besoins de l'entreprise. Ils doivent comporter des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel. Les procédures doivent être comprises et observées de façon stricte par

toute personne appelée à pénétrer dans les zones de fabrication et de contrôle. Les programmes d'hygiène doivent être promus par la direction et discutés de façon approfondie au cours de séances de formation.

2.14. Tout membre du personnel doit subir une visite médicale lors de l'embauche. Il est de la responsabilité du fabricant de prévoir des instructions qui garantissent que toute affection pouvant avoir de l'importance lui soit signalée. Après cette première visite, d'autres devront être pratiquées en fonction du type de travail et de l'état de santé du personnel.

2.15. Il convient de prendre les dispositions nécessaires en vue d'éviter qu'une personne souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant des plaies non recouvertes soit employée à la fabrication de médicaments.

2.16. Toute personne pénétrant dans une zone de fabrication doit porter des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent.

2.17. Dans les zones de production et de stockage, il doit être interdit de manger, de boire, de mâcher ou de fumer, ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, du tabac ou des médicaments personnels. D'une façon générale, toute pratique non hygiénique doit être prohibée dans les zones de fabrication et dans toute zone où les produits pourraient en être affectés.

2.18. Le contact direct entre les mains de l'opérateur et les produits non protégés doit être évité, de même qu'avec les éléments du matériel qui entrent en contact avec les produits.

2.19. Le personnel doit être invité à utiliser les lavabos mis à sa disposition.

2.20. Les exigences particulières spécifiques à la fabrication de certains groupes de médicaments, comme les médicaments stériles, sont décrites dans les lignes directrices particulières.

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.