

4.1 Entreprise pharmaceutique :

Introduction

L'industrie pharmaceutique est de nos jours une industrie florissante et importante tant du point de vue de l'innovation que du business ; l'enjeu au niveau de la santé publique que représente la production de médicament nécessite de nombreuses réglementations strictes et contraignantes qui ont pour préoccupations premières d'assurer la qualité, la sûreté et l'efficacité des produits et la satisfaction des clients et des consommateurs.

4.1.1 L'entreprise

Pour l'entreprise, la qualité est basée sur une politique et des objectifs qui permettent de maintenir et d'améliorer (4):

- Sa compétitivité;
- L'organisation et la mobilisation du personnel;
- l'efficacité de ses processus;
- la qualité de ses produits;
- Son adaptation à son environnement et aux évolutions réglementaires et commerciales.

Un produit ou un service de qualité pour une entreprise est reflété par sa performance à maintenir et améliorer sa réponse aux attentes du client (figure 1).

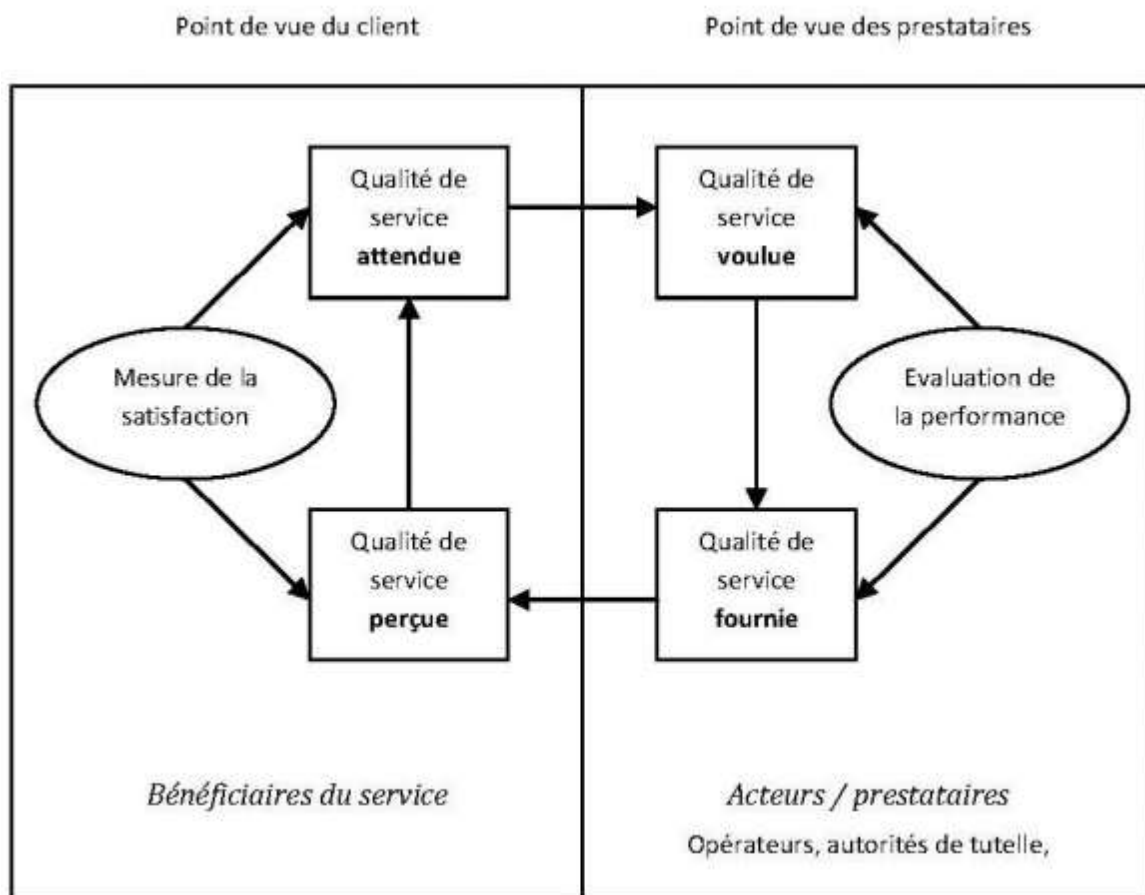


Figure 1: schéma définissant la qualité selon le point de vue .

4.2 Fabrication d'eau pharmaceutique

L'eau est la substance la plus répandue et la matière première ou la matière de départ dans la fabrication et la formulation de nombreux produits pharmaceutiques. Elle a des propriétés chimiques uniques du fait de sa polarité et de ses liaisons hydrogène. Cela signifie qu'elle est capable de dissoudre, absorber, ou suspendre de nombreux composés. Cela inclut des contaminants pouvant représenter un danger en eux-mêmes ou par réaction avec les substances utilisées, et donc pouvant entraîner des risques pour la santé.

4.3. Principes généraux applicables aux systèmes d'eau pharmaceutique

3.1 Les systèmes de production, de stockage, et de distribution d'eau pharmaceutique doivent être conçus, installés, mis en service, qualifiés et entretenus de manière à assurer une production d'eau d'une qualité constante et appropriée.

3.2 La capacité du système d'eau doit être conçue en fonction du besoin lissé et des pointes de demande des opérations. Tous les systèmes, quelle que soient leur taille et leur capacité, doivent avoir une recirculation appropriée de l'eau, pour s'assurer qu'ils sont maîtrisés du point de vue chimique et microbiologique.

3.3 L'utilisation des systèmes après leur validation initiale (qualification d'installation : QI, qualification opérationnelle : QO et qualification de performance : QP) et également après toute maintenance ou modification - planifiée ou non - doit être approuvé par le service en charge de l'assurance de la qualité (AQ), au moyen de la documentation de maîtrise des modifications.

3.4 Les sources d'eau et l'eau obtenue doivent être surveillées régulièrement, chimiquement et microbiologiquement.

3.5 Lorsque la désinfection chimique des systèmes d'eau fait partie du programme de contrôle de la bio-contamination, une procédure validée doit être suivie pour s'assurer que le processus de désinfection a été efficace et aussi que l'agent désinfectant a été éliminé efficacement.

4.4. Spécifications sur la qualité de l'eau**** Eau potable**

L'eau potable doit être fournie sous pression positive continue, dans un système de tuyauteries exempt de défauts susceptible d'entraîner la contamination des produits.

**** Eau purifiée vrac**

L'eau purifiée vrac doit être préparée à partir d'une source d'eau au moins de qualité potable. Elle doit répondre aux spécifications en vigueur de la pharmacopée applicable en termes de pureté chimique et microbiologique comprenant des limites d'alerte et d'action appropriées.

**** Eau hautement purifiée vrac**

L'eau hautement purifiée vrac doit être préparée à partir d'eau au moins potable. L'eau hautement purifiée vrac correspond une spécification d'eau donnée uniquement dans la Pharmacopée Européenne.

**** Eau pour préparations injectables vrac**

L'eau pour préparations injectables vrac doit être préparée au moins à partir d'une qualité d'eau potable (ou de meilleure qualité) ou d'eau purifiée.

**** Autres qualités d'eau**

Quand un procédé spécifique nécessite une qualité d'eau non décrite à la pharmacopée, la spécification correspondante doit être décrite dans le système qualité de l'entreprise

4.5 Traitement d'air

****Définition**

L'air est un mélange de gaz constitué de 78% de N₂, 21% de O₂ et 1% d'autres gaz., c'est un fluide en mouvement qui peut transporter des particules en suspension et composés volatils. Certains éléments présents dans l'air sont plus ou moins indésirables, ils peuvent entraîner une pollution comme par

exemple :

- Gaz : SO₂, CO, NO, NO₂, NH₃
- Composés volatils : Les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques, Composés Organiques Volatils
- Les particules en suspensions : Poussières, Pollens, Germes (bactéries, champignons microscopiques)

Les effets de cette pollution de l'air se manifestent à tous les niveaux :

- à l'échelle planétaire (effet de serre, "trou d'ozone"...).
- à l'échelle régionale et continentale (pollution photochimique par l'ozone, pluies acides...)
- à l'échelle locale (environnements urbains et industriels),
- à l'intérieur des locaux (combustion, matériaux utilisés, activités... le tabagisme),

4.5.1 - Classification des Zones

Le guide UNICLIMA " traitement de l'air en milieu hospitalier " définit 4 zones :

Zone 4 à très haut risque bloc aseptique, greffe, prématuré, cancérologie

Zone 3 à haut risque Bloc opératoire conventionnel, salle d'exploration fonctionnelle, réanimation, soins

intensifs, néonatal. , stérilisation (zone de conditionnement), neonat, dialyse, chimiothérapie

Zone 2 à risque modéré Consultations externes, maternité, rééducation fonctionnelle, service moyen et long

séjour, stérilisation centrale (zone de lavage)

Zone 1 à risque faible ou

négligeable

bureaux, maisons de retraite

4.5.2 - Définitions

Aération : renouvellement naturel de l'air en vue de maintenir la salubrité de l'atmosphère d'un local

Ventilation : technique d'assainissement de l'air basée sur la dissolution des polluants par un apport d'air neuf en opérant par balayage

Climatisation : ensemble des opérations créant et maintenant dans un local des conditions déterminées de

température, d'humidité, de vitesse et de qualité d'air

Conditionnement d'air : traitement permettant de régler simultanément les caractéristiques de l'atmosphère d'un

local : température, hygrométrie, pression et propreté particulière.

4.6 Efficacité du traitement

L'efficacité du traitement de l'air dépend de 4 paramètres :

À Le renouvellement de l'air dans le local permet d'aboutir à des différentes classe d'empoussièrement.

À Le mode de diffusion d'air. Il entraîne une élimination plus ou moins rapide des contaminants.

À La surpression du local par rapport aux locaux annexes.

À La filtration de l'air. Le choix de la filtration conditionne la propreté particulière de l'air soufflé dans le local, en

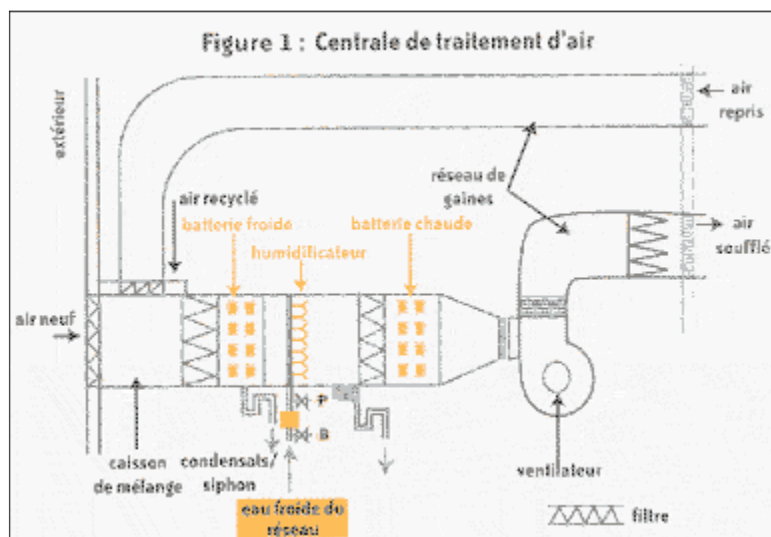
retenant les particules selon leur taille.

4.7 Les moyens techniques

4.7.1. VMC : ventilation mécaniquement contrôlée

L'apport d'air neuf et l'extraction de l'air vicié permet une élimination et une dilution des biocontaminants libérés dans

l'air par le personnel et les équipements. Les variations du taux de renouvellement d'air permettent.



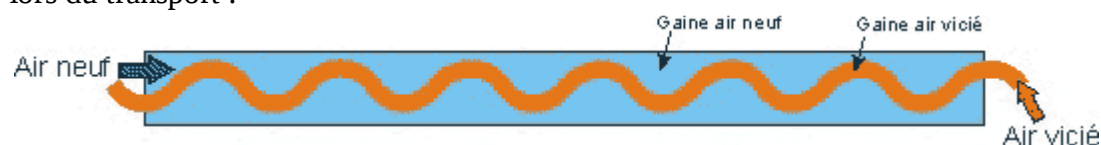
La centrale permet de réaliser :

À L'extraction l'air vicié

À Le filtrage, la mise à température, l'humidification et l'apport de l'air neuf.

À La circulation d'air (Extraction de l'air vicié et apport d'air neuf) est assurée par un ventilateur et un système de gaine :

L'air vicié peut assurer la mise en température de l'air neuf : Dans le caisson de mélange ou lors du transport :



· Les échangeurs thermiques ou batterie : Ils permettent obtenir grâce à un thermostat la température prescrite de l'air ambiant :

- Batterie froide : est alimentée en eau refroidie ou en fluide frigorigène ; elles ont une double action de mise

en température de l'air à traiter et de déshumidification par formation d'eau condensée. Pour éviter les

risques de contamination les circuits d'élimination des condensas doivent être maîtrisés.

- Batterie chaude : est alimentée en eau chaude, vapeur ou énergie électrique elle assure le préchauffage de

l'air en cas de besoin.

- L'humidificateur : L'eau arrivant à l'humidificateur ne doit pas générer de germes. Il existe deux types de

technologies:

- Humidificateur type bouilleur qui injecte de la vapeur. L'eau est ainsi stérilisée (conseillé).

- Humidificateur à pulvérisation qui pulvérise directement l'eau. (Déconseillé fort risque de contamination

notamment par les légionelles.) Si cette technologie est déjà en place, il est conseillé d'effectuer des

contrôles réguliers de la qualité de l'eau.

4.8 La filtration

4.8.1. Les différents filtres

L'efficacité d'un filtre est synthétisée de façon précise par une série de grandeurs dépendant des caractéristiques de

l'air entrant : température et humidité, teneur en poussières, granulométrie des poussières, nature et structure

physique des poussières. Concrètement, cela se traduit par une classification des performances en fonction des

particules à arrêter.

. La dénomination de leur classe dépend de la méthode de mesure utilisée pour les essais.

On classe les filtres à couche poreuse en fonction de leur efficacité :

- Filtres à moyenne efficacité (classes G1 à G4) : Filtre plan.

- Filtres à haute efficacité (classes F5 à F9) : Filtre à poches, Filtre plissé.

- Filtres à très haute efficacité ou absolus (classes H10 à H14) : Filtre absolu.

4.9 Notion de qualité dans l'industrie pharmaceutique

****Définition de la qualité**

La qualité étant une activité, une manière d'être qui touche tous les domaines et tous les êtres humains.

Selon les organismes de normalisation

L'International Standardization Organization ou Organisation Internationale pour la Normalisation (ISO) (6), met en place des normes internationales pertinentes pour les entreprises, élaborées par des professionnels. La qualité fait partie des domaines traités.

Au début, l'ISO introduit la qualité dans l'ISO 8402 et la décrit comme étant : "l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins exprimés ou implicites" (7) [ISO, 1994].

En 2000, L'ISO 8402 est supprimée pour être intégrée à la série des normes ISO 9000. Désormais, la qualité est décrite par l'ISO 9000 comme étant "*Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences*" (8) [ISO, 2015]. Dans la série des

normes ISO 9000, on se concentre plus sur le fond que sur la forme, en détaillant des sujets comme:

- ☐ L'orientation client;
- ☐ L'approche système;
- ☐ L'amélioration continue...

La qualité en industrie pharmaceutique

Les règles à suivre dans le domaine pharmaceutique pour obtenir un produit de qualité, en l'occurrence le médicament, sont décrites dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou Good Manufacturing practices (GMP). Les BPF décrivent les moyens, l'organisation et les contrôles à mettre en place.

Le but de l'industrie pharmaceutique est de produire un médicament de qualité, et cela passe par des études cliniques et précliniques poussées, une production maîtrisée, dans le but d'obtenir une balance bénéfice / risque suffisante pour satisfaire le patient. Il est possible de décrire un médicament de qualité quand il est:

- ☐ Efficace: effet thérapeutique requis et suffisant
- ☐ Sûr: la santé du patient ne doit pas être mise en jeu.
- ☐ Contrôlé par un système qualité: qui garantit sa reproductibilité.

L'assurance qualité

L'assurance de la qualité c'est :

- Assurer la conformité et la qualité du produit
- Garantir l'homogénéité du lot
- Garantir la reproductibilité des fabrications
- Garantir l'historique et la traçabilité
- Assurer la sécurité du patient.
- Garantir les conditions de fabrication des médicaments, depuis la réception des matières premières jusqu'à l'expédition des produits finis