



« Zoning » des sites de production pharmaceutique

Armand KOFFI

MCA en Pharmacotechnie Industrielle / UFR SPB Université Félix Houphouët Boigny

Plan

I. Définition

II. Définition du problème pharmaceutique

III. Plan d'un site industriel pharmaceutique

IV. Les zones selon les cGMP / BPF

IV. 1. Principes généraux

IV. 2. Zones de stockage

IV. 3. La centrale de pesée

IV. 4. Zones de production

IV. 5. Zone de contrôle de la qualité

IV. 6. Zones annexes

IV. 7. ZAC médicaments stériles

.....pour conclure !

I. Définition

« ZONING » ?

zone

nom féminin (latin *zona*, ceinture, du grec *dzônê*)

« *Espace (2D ou 3D) présentant une ou des caractéristiques communes objectives »*

- **ZONING** : *Plans et diagrammes des zones de production (présentant la classification des locaux et les différentiels de pression entre les zones attenantes et indiquant les activités de production (mélange, remplissage, stockage, conditionnement, etc.) dans les salles ;*

II. Définition du problème pharmaceutique

les caractéristiques à prendre en compte

Les paramètres d'un zoning de site Pharma :

Les caractéristiques prioritaires à prendre en compte d'un site de production de médicament ?

- risque produit***
- risque personnel***
- risque environnement***

GMP MANUFACTURING ENVIRONMENT

PRODUCT PROTECTION

Contamination
(Product & personnel)

Protect from product
cross-contamination

Correct temperature
& humidity

PERSONNEL PROTECTION

Prevent contact
with dust

Prevent contact
with fumes

Acceptable comfort
Conditions

ENVIRONMENT PROTECTION

Avoid dust
discharge

Avoid fume
discharge

Avoid effluent
discharge

SYSTEMS

SYSTEM VALIDATION

cGMP- BPF les données précises (5)

- Magasins Entrepôts

... des zones réglementaires

- Centrale de pesée

- Ateliers

... selon le type de forme galénique

... selon les directives spécifiques

- le conditionnement

- Fabrication des médicaments

stériles et biologiques

***.....les obligations de référence sont
précisées mais aussi sous-entendues***

III. Plan d'un site industriel

Plant Layout



7 Azienda
resowe

1/08
6,27 m²/p

- **Le site Master File DMF 1**
- **La déclaration d'état des lieux**
 - pour l'autorisation d'ouverture
 - et puis annuelle

- **Quoi !**

- **Quels produits ?**

- **Quels Espaces ?**

- = Plan du site et de son environnement

- **Qui ! Flux matières et personnel ?**

- = Plan des ateliers et des circuits

- **Comment !**

- Cartographie des processus

- Logigramme des opérations ?

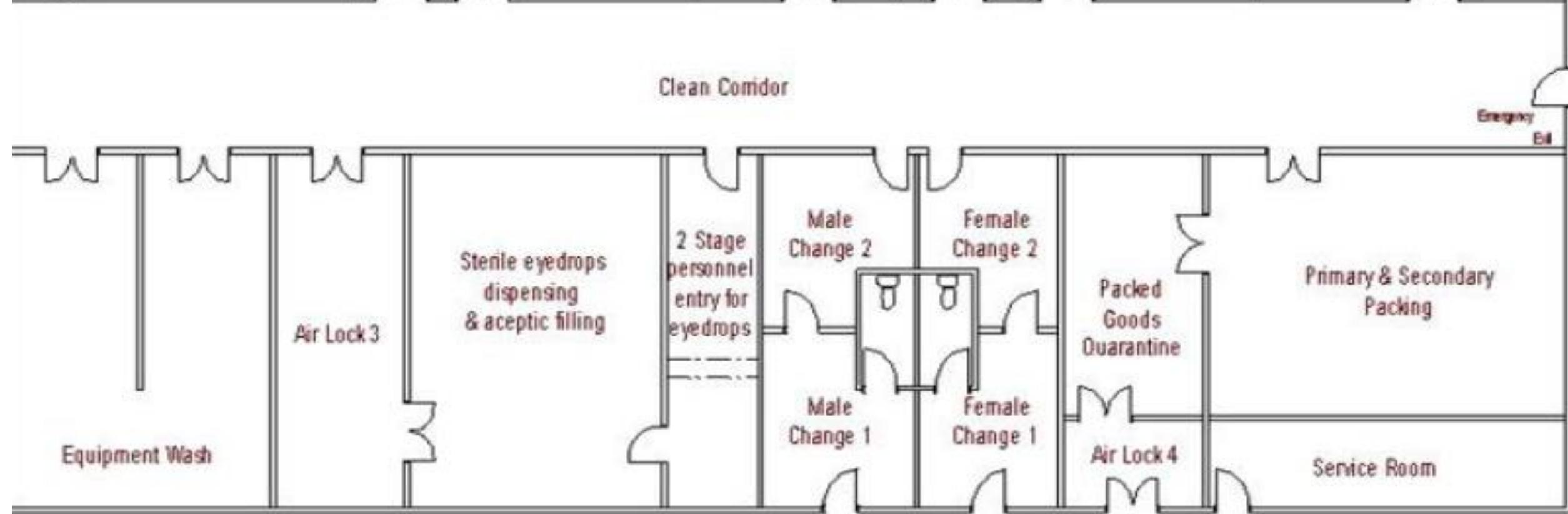
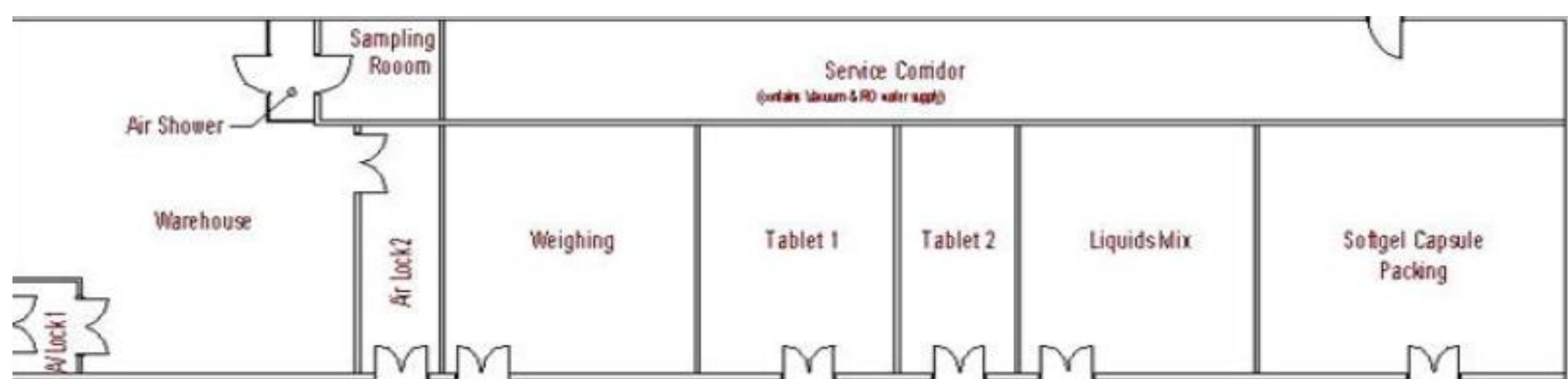
- = Analyse de risque / 5M

..... **identifier les paramètres et points critiques**

Des points majeurs à aborder !!



- Situation, emplacement, construction spécifiques et adaptés
- séparation des différents buildings ++++
- Plan, agencement, organisation (zoning)
 - = nettoyage, entretien,
 - # erreurs, contaminations, dépôts de poussières et saletés
- locaux à risque produit
- locaux à opérations critiques / spécifiques
 - = qualification
- l'eau : approvisionnement / stockage
- Autorisations administratives :



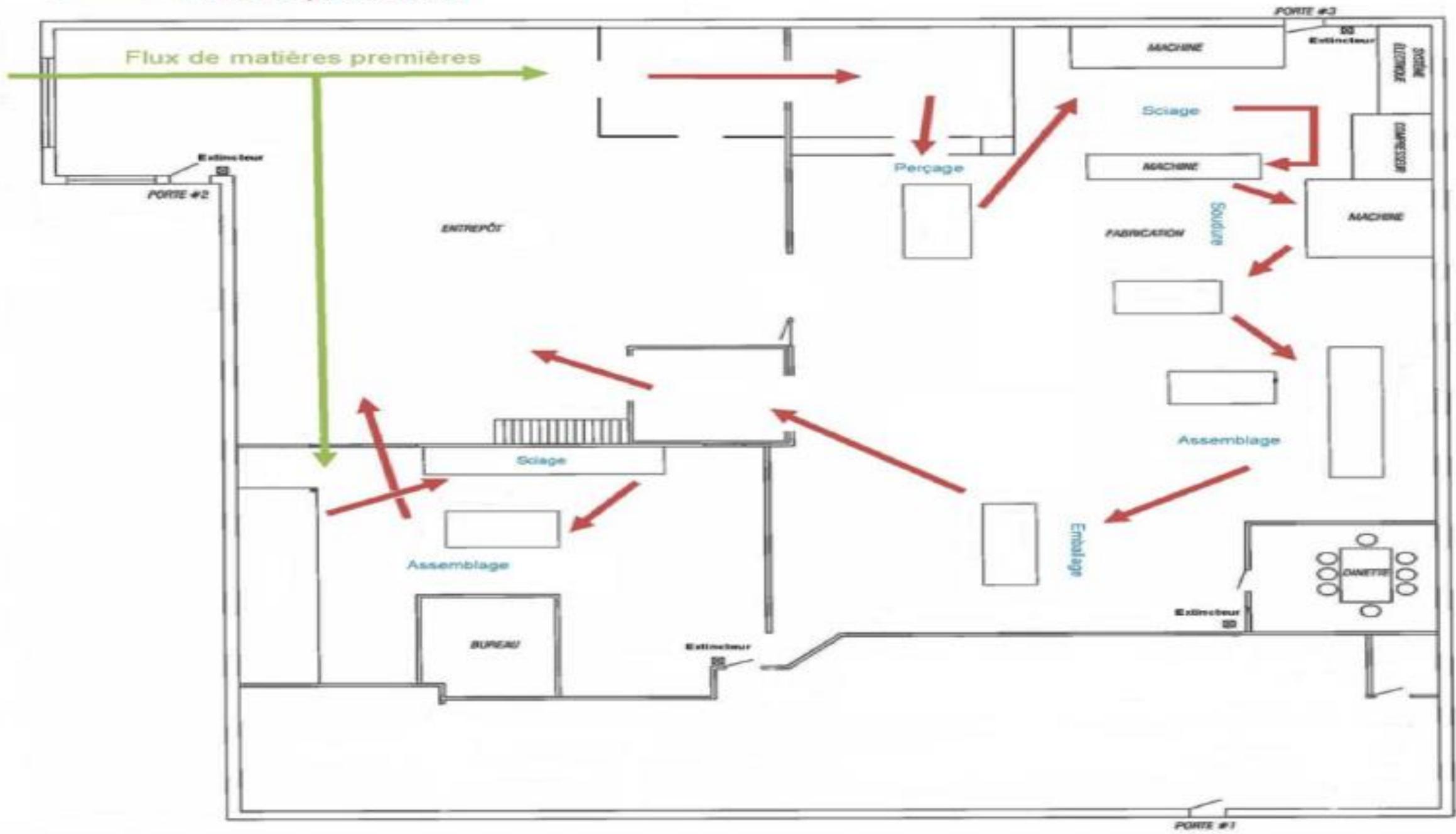
Les locaux doivent, de préférence, être disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon les niveaux de propreté requise.

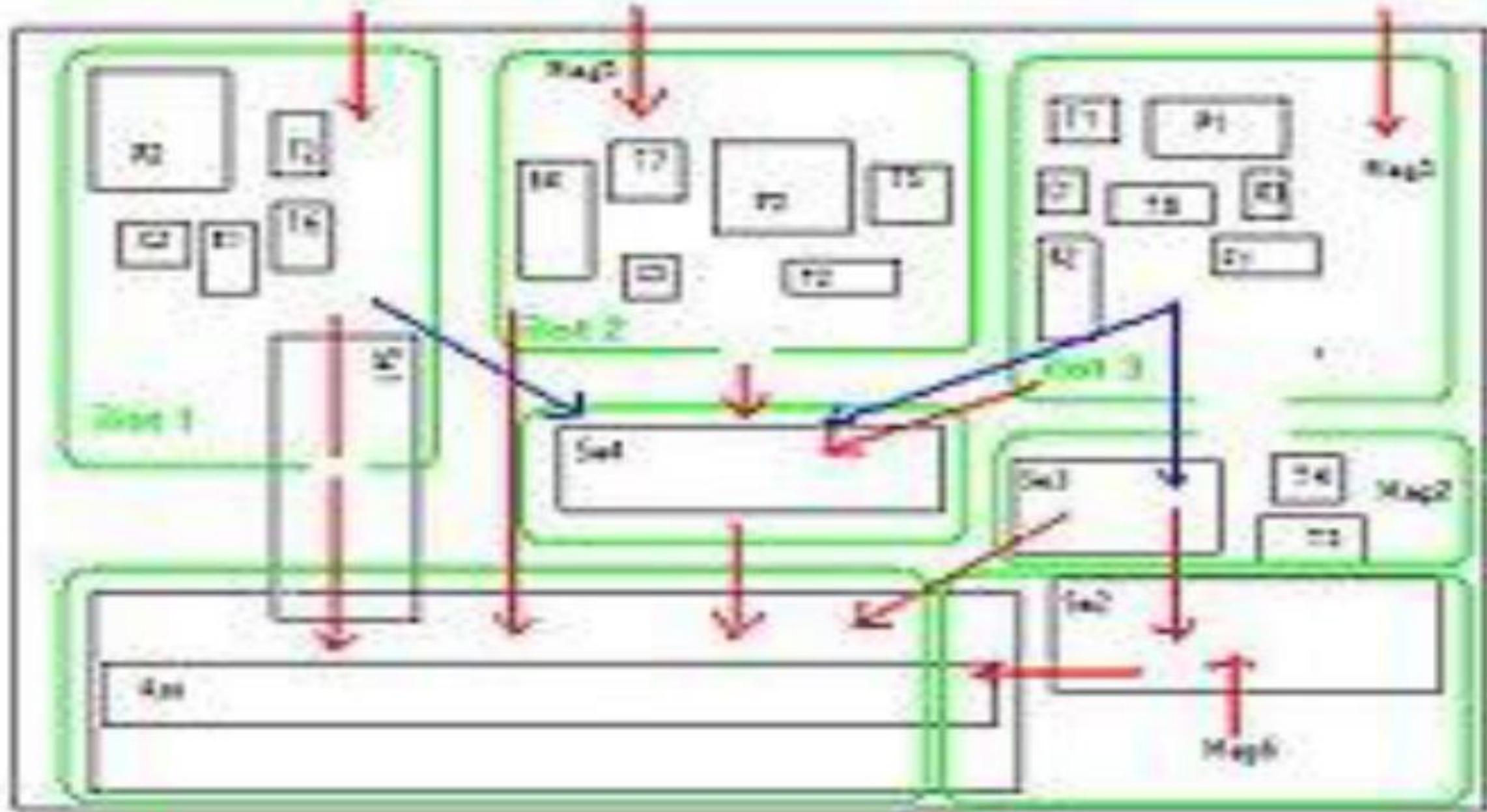
- **Ordre des opérations :**
 - **le flux des matières**
 - **le flux des personnels**
- **Objectif majeur de qualification des locaux :**
 - le niveau de propreté**



Des zones de différentes classes de propreté

— Flux de production





Zones et flux matières et personnel

DETERMINANTS OF PLANT LAYOUT

1. TYPE OF PRODUCT (size, shape and quality)
2. TYPE OF PROCESS (technology employed, sequencing etc)
3. VOLUME OF PRODUCTIONS- (INCREASE OR DECREASE)

Examples of levels of protection include:

Level	Condition	Example of area
Level 1	General	An area with normal housekeeping and maintenance e.g. Warehousing, Secondary Packing
Level 2	Protected	An area in which steps are taken to protect the exposed pharmaceutical starting material or product from contamination or degradation, e.g. manufacturing, primary packing, dispensing, etc.
Level 3	Controlled	An area in which specific environmental conditions are defined, controlled and monitored to prevent contamination or degradation of the pharmaceutical starting material or product.

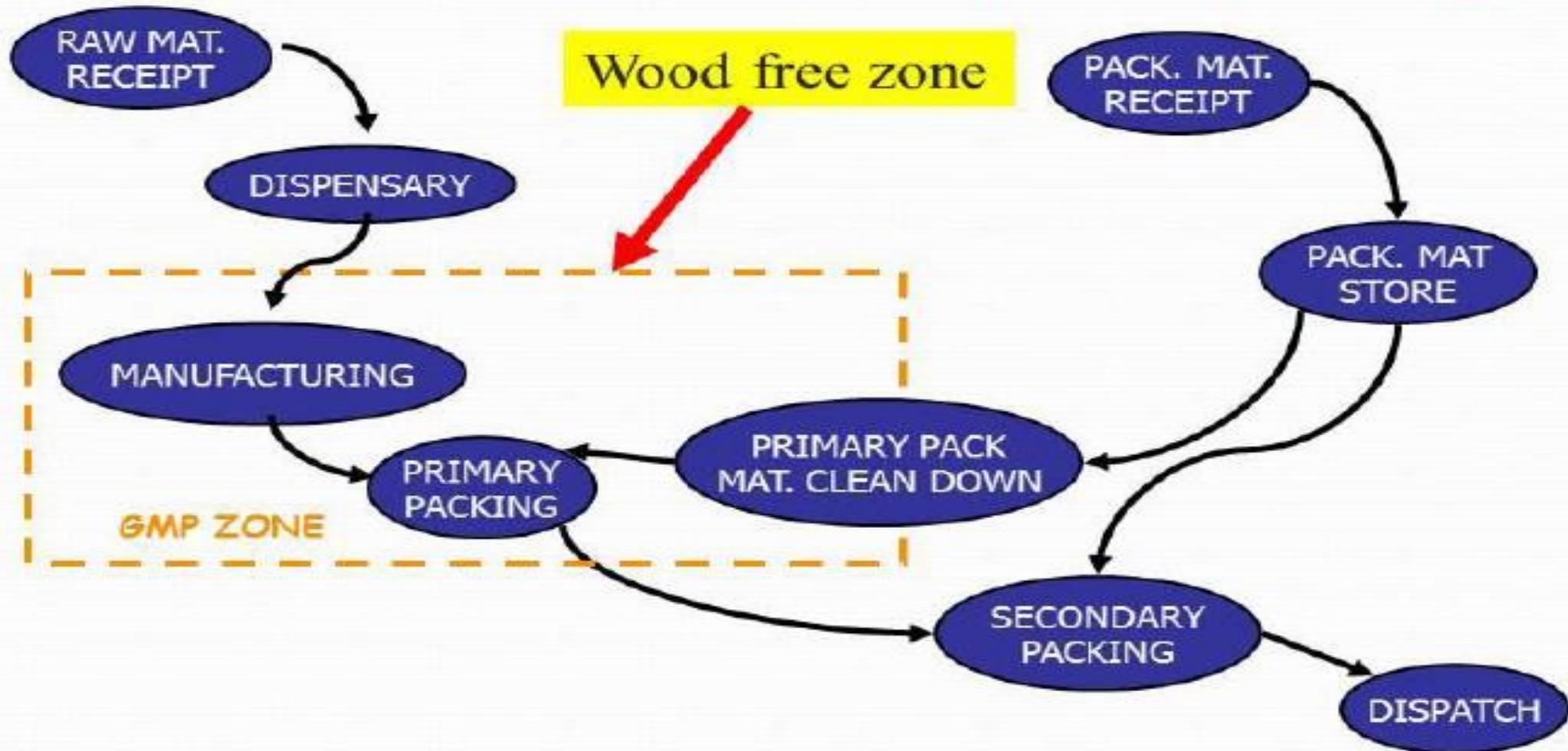
Types de bâtiments industriels

Pharma Production dédiée

- Site Formes courantes de base
sèches, liquides, crèmes et pommades,
suppositoires
- Site Formes stériles, parentérales
- Site antibiotiques
- Site Biotechs, vaccins, Acm
- Site actifs à risques carcinogènes et actifs
anticancéreux

-faire pour chacun des différents produits fabriqués,.....

Product Flow Diagram définir sur le flow-diagramme les zones à respecter pour le produits



IV. Les Zones
des
cGMP / BPF

- . Zones de stockage**
- . La centrale de pesée**
- . Zones de production**
- . Zone de contrôle de la qualité**
- . Zones annexes**
- . ZAC médicaments stériles**

Objectifs, exigences fondamentales

— Objectifs P.B.F. et qualité du produit

Objectifs P.B.F.	Qualité du produit
<p>Pas de substitution de produits : ni erreur, ni mélange</p> <p>Pas de souillures (contamination micro- bienne, particules, poussières)</p> <p>Pas de contamination croisée</p> <p>Pas d'altération (chaleur, oxydation, humi- dité, lumière)</p>	<p>} Conformité au standard</p> <p>stabilité</p>

Principes généraux

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.

Et donc

Construire une logique de progression selon les besoins

- Depuis le plus « sale » ou le moins propre au plus propre.....
- Depuis l'élimination des poussières, particules, à la réduction biologique, maîtrise microbienne.....
- Depuis les normes FS, ISO, EN, aux règles GMP/BPF = particules + microbes
- Depuis la réduction du contact des matières pharma avec l'air et l'environnement..... au confinement maximum ou total

Les critères à prendre en compte :

- LA TOXICITE DES API
- LE RISQUE DE CONTAMINATION DE LA ZONE PRODUIT



Une définition logique du flux matières et environnement

En fonction du niveau de risque, il peut être nécessaire de dédier les locaux et les équipements pour les opérations de fabrication et/ou conditionnement en vue de contrôler le risque présenté par certains médicaments.

Des installations dédiées sont exigées pour la fabrication lorsqu'un médicament présente un risque pour les motifs suivants :

- i. le risque ne peut pas être maîtrisé de façon appropriée par des mesures opérationnelles et/ou techniques,
- ii. les données scientifiques provenant de l'évaluation toxicologique ne permettent pas de maîtriser le risque (par ex. potentiel allergisant de substances hautement sensibilisantes tels que les bêta lactames) ou
- iii. les valeurs limites des résidus, provenant de l'évaluation toxicologique, ne peuvent pas être déterminées de manière satisfaisante par une méthode analytique validée.

✓ LOCAUX D'ENTREE, HABILLAGE, SAS, SECURITE



✓ **ZONES DE STOCKAGES,
ENTREPÔTS, MAGASINS**

✓ ZONES DE STOCKAGES, ENTREPÔTS, MAGASINS

- Plans des magasins et des zones de stockage, présentant les **zones spécifiques réservées à la manipulation de substances hautement toxiques, dangereuses et sensibilisantes**, (le cas échéant) ;
- Description des conditions de stockage spécifiques (le cas échéant), mais non indiquées sur les plans.
- Description des systèmes de traitement d'air (HVAC)
- Principes permettant de définir l'approvisionnement en air, la température, l'humidité, les différentiels de pression et les taux de renouvellement d'air [fonctionnement en tout air neuf ou air recyclé (%)].

• Les différents paramètres:

- les fluides, électricité,....
- HVAC, température, humidité, ventilation, taux de renouvellement air
- pression, classe ISO-ZAC, lumière, bruit
- sols (résistance),
- murs, revêtements (résistance)
- fenêtres, portes
- sécurités (électriques)  **ELECTRICITE STATIQUE**
- accès contrôlés, **tribologie**, acoustique



✓ ZONES DE STOCKAGES, ENTREPÔTS, MAGASINS

• Zones Réception

- reconnaissance documentaire
- vérification intégrité et identité de chaque contenant
- mise en conformité, dépotage, dépoussiérage, propreté
- retours directs des non-conformes arrivée

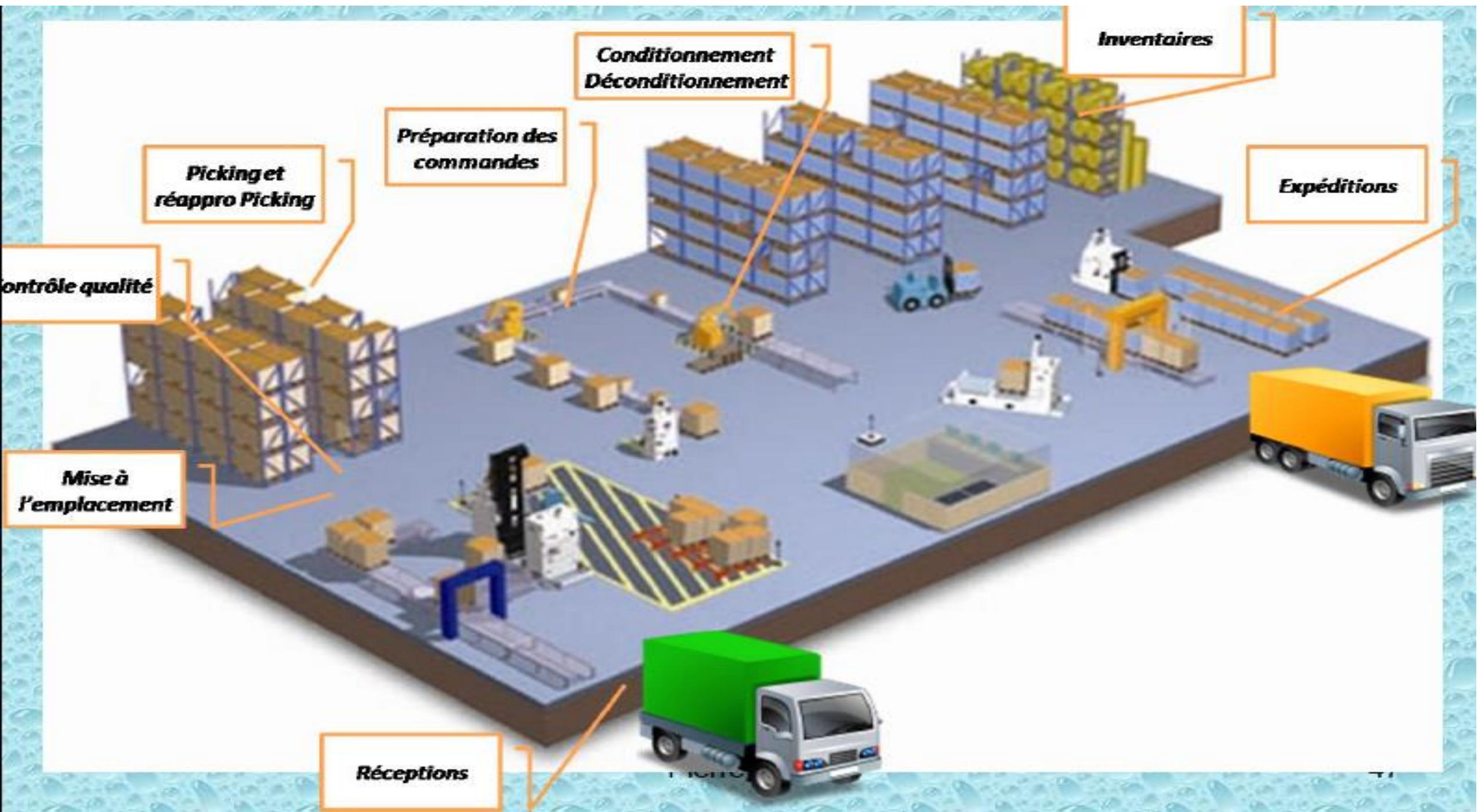


- **Quarantaine entrée**

étiquetage, prélèvements
refusés / retours

- **Zones de stockage**

- produits MP acceptés CQ ré étiquetage
- s/magasins spécialisés
- les AC
- les PSO / PSF
- Actifs et Produits toxiques, coûteux
- Produits Finis libérés



**Conditionnement
Déconditionnement**

Inventaires

**Préparation des
commandes**

Expéditions

**Picking et
réappro Picking**

Contrôle qualité

**Mise à
l'emplacement**

Réceptions

Recommandation importante

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.

Des points plus importants

les matières en position basse



Moyens de manutention / transfert

état des sols ; évacuations ; nuisibles

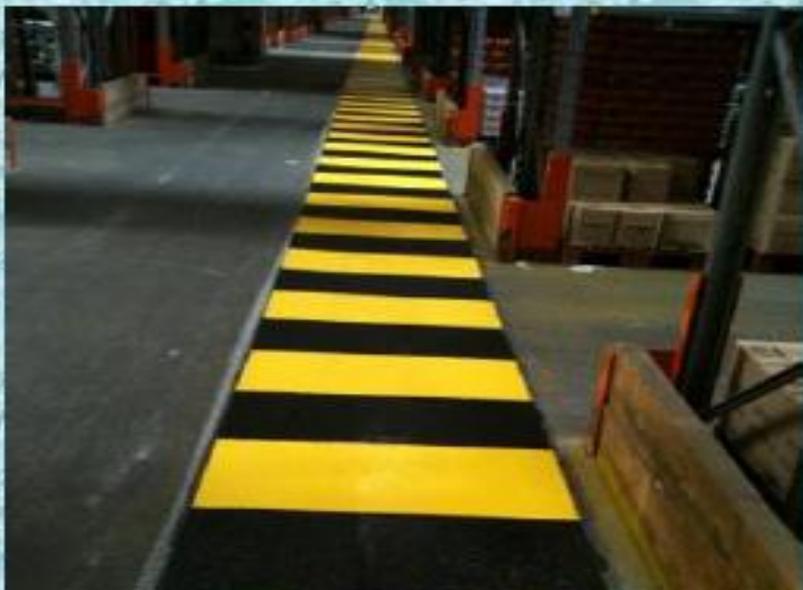
Sécurisation incendie inondation vol

La formation et la sécurité des personnels

Marquage au sol impératif

- sécurité

- réglementation BPF



✓ **CENTRALE DE PESEE**

✓ **ZONE DE PRODUCTION**

✓ ZONES DE PRODUCTION

La contamination croisée doit être évitée pour tous les produits par une conception et une utilisation appropriées des installations de fabrication. Les mesures pour prévenir la contamination croisée doivent être proportionnées aux risques. Les principes de gestion du risque qualité doivent être utilisés pour évaluer et contrôler les risques.



- ***Analyse de risque à faire pour chaque fabrication***

- ***Conception CTA / HVAC***

circuits isolés

types de filtres

circuits aérauliques vérifiés

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.

Boxe d'opération unitaire

Isolement des équipements

Transferts en circuits confinés

Mise en confinement maximum

✓ ZONE DE LAVAGE MATERIEL

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.

+++++

Une zone lavage double !

✓ ATELIER ET ZONE DE CONDITIONNEMENT

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.

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

✓ ZONE DE CONTRÔLE DE QUALITE

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.

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

✓ ZONES ANNEXES

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

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.

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.

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

✓ **LES ZAC (ZONES À ATMOSPHERE CONTRÔLÉE)**

Dispositions très particulières

Et voilà ouf ! j'ai terminé ! Merci !

Je tombe de
sommell...



3
questions
seulement
SVP!!

2449d249.mp3

J'AI FINI

