

Directives environnementales, sanitaires et sécuritaires pour la fabrication de produits pharmaceutiques et biotechnologiques

Introduction

Les Directives environnementales, sanitaires et sécuritaires (Directives EHS) sont des documents de références techniques qui présentent des exemples de bonnes pratiques internationales¹, de portée générale ou concernant une branche d'activité particulière. Lorsqu'un ou plusieurs États membres participent à un projet du Groupe de la Banque mondiale, les Directives EHS doivent être suivies conformément aux politiques et normes de ces pays. Les Directives EHS établies pour les différentes branches d'activité sont conçues pour être utilisées conjointement avec les **Directives EHS générales**, qui présentent des principes directeurs environnementaux, sanitaires et sécuritaires applicables dans tous les domaines. Les projets complexes peuvent exiger l'application de plusieurs directives couvrant des branches d'activité différentes. La liste complète de ces directives figure à l'adresse suivante :

<http://www.ifc.org/ifcext/sustainability.nsf/Content/EnvironmentalGuidelines>

Les Directives EHS indiquent les mesures et les niveaux de performances qui sont généralement considérés réalisables dans de nouvelles installations avec les technologies existantes à un coût raisonnable. L'application des Directives EHS dans des installations existantes peut nécessiter la définition

¹ C'est-à-dire les pratiques que l'on peut raisonnablement attendre de professionnels qualifiés et chevronnés faisant preuve de compétence professionnelle, de diligence, de prudence et de prévoyance dans le cadre de la poursuite d'activités du même type dans des circonstances identiques ou similaires partout dans le monde. Les circonstances que des professionnels qualifiés et chevronnés peuvent rencontrer lorsqu'ils évaluent toute la gamme des techniques de prévention de la pollution et de dépollution applicables dans le cadre d'un projet peuvent inclure, sans toutefois s'y limiter, divers degrés de dégradation environnementale et de capacité d'assimilation de l'environnement ainsi que différents niveaux de faisabilité financière et technique.

d'objectifs spécifiques et l'établissement d'un calendrier adapté pour atteindre ces objectifs. Le champ d'application des Directives EHS doit être fonction des aléas et des risques identifiés pour chaque projet sur la base des résultats d'une évaluation environnementale qui prend en compte des éléments spécifiques au projet, comme les conditions en vigueur dans le pays dans lequel le projet est réalisé, la capacité d'assimilation de l'environnement, et d'autres facteurs propres au projet. La mise en œuvre de recommandations techniques particulières doit être établie sur base de l'opinion professionnelle des personnes ayant les qualifications et l'expérience nécessaires. Si les seuils et normes stipulés dans les réglementations du pays d'accueil diffèrent de ceux indiqués dans les Directives EHS, les plus rigoureuses seront retenues pour les projets menés dans ce pays. Si des niveaux moins contraignants que ceux des Directives EHS peuvent être retenus pour des raisons particulières dans le contexte du projet, une justification détaillée pour chacune de ces alternatives doit être présentée dans le cadre de l'évaluation environnementale du site considéré. Cette justification devra montrer que les niveaux de performance proposés permettent de protéger la santé de la population humaine et l'environnement.

Champ d'application

Les Directives EHS pour la fabrication de produits pharmaceutiques et biotechnologiques présentent des informations pertinentes pour les installations fabriquant ces produits. Elles couvrent la production des ingrédients pharmaceutiques actifs et le traitement secondaire, y compris les produits intermédiaires, la formulation, le mélange, et le

conditionnement, et les activités connexes de recherche, dont la recherche et la production biotechnologiques.

Ce document se compose des sections ci-après :

Section 1.0 - description et gestion des impacts propres aux activités considérées

Section 2.0 - indicateurs de performance et suivi des résultats

Section 3.1 - Bibliographie

Annexe A — Description générale des activités

1.0 Description et gestion des impacts propres aux activités considérées

Cette section résume les questions EHS associées à la fabrication des produits pharmaceutiques et biotechnologiques, et elle présente des recommandations sur la manière de les gérer. Les recommandations relatives à la gestion des questions communes à la plupart des installations industrielles de grande envergure pendant les phases de construction et de démantèlement figurent dans les **Directives EHS générales**.

1.1 Environnement

Les questions environnementales ci-après doivent être examinées dans le cadre d'un programme global d'évaluation et de gestion portant sur les risques spécifiques au projet et ses impacts potentiels. Les problèmes environnementaux qui peuvent être associés aux projets de fabrication de produits pharmaceutiques et biotechnologiques rentrent dans les catégories suivantes :

- Émissions atmosphériques
- Eaux Usées
- Déchets solides et dangereux
- Matières dangereuses
- Risques pour la biodiversité
- Bioéthique

Émissions atmosphériques

Des composés organiques volatils, des gaz acides et des particules peuvent être émis au cours de la fabrication des produits pharmaceutiques et biotechnologiques, à partir de sources ponctuelles et de sources diffuses. Les émissions de gaz à effet de serre sont également significatives.

Composés organiques volatils

La synthèse et l'extraction chimiques sont les stades de fabrication auxquels se produisent des émissions de composés organiques volatils (COV) significatives. Dans le cadre de la phase primaire de fabrication des produits pharmaceutiques, les émissions de COV proviennent des événements des réacteurs, les systèmes de filtration du processus de séparation, des vapeurs de solvants émises par les réservoirs de purification et les séchoirs (y compris durant les opérations de chargement et de déchargement), des émissions fugitives provenant des soupapes, des réservoirs, des pompes et d'autres équipements (p. ex., les centrifugeuses), des solvants et autres COV associés aux produits chimiques d'extraction utilisés dans le cadre de l'extraction des produits naturels, les solvants de pré-fermentation et de fermentation, et les unités de collecte et de traitement des eaux usées.

Les émissions de COV issues de la phase secondaire de fabrication des produits pharmaceutiques peuvent être générées par le mélange, la composition, la granulation et la formulation (p. ex. du fait de l'utilisation d'éthanol ou d'alcool isopropylique), par les opérations impliquant l'utilisation de solvants (p. ex., la granulation) ou des solutions alcooliques (p. ex., enrobage des comprimés), et par des procédés de fabrication faisant intervenir des aérosols.

Les mesures de prévention et de maîtrise des émissions de solvants et de COV consistent, notamment, à :

- Réduire l'emploi de solvants et d'autres matériaux qui ont une teneur élevée en COV ou les remplacer par des produits qui sont moins volatils, et employer des films d'enrobage aqueux et des solutions de nettoyage à l'eau² ;
- Appliquer des stratégies de prévention et de maîtrise des fuites de COV provenant des équipements utilisés comme indiqué dans les **Directives EHS générales** (Émissions atmosphériques et qualité de l'air ambiant : sources diffuses) ;
- Appliquer des stratégies de prévention et de maîtrise des pertes de COV dans les cuves ouvertes et les procédés de mélange comme indiqué dans les **Directives EHS générales**, notamment en installant des condensateurs) en aval des équipements de fabrication, en vue du changement de phase vapeur-liquide et de la récupération des solvants. Les condensateurs peuvent être des condensateurs de distillation, des condensateurs à reflux, des condensateurs en amont des sources de vide, et des condensateurs utilisés pendant les opérations de désorption et de vaporisation ;
- Réduire dans la mesure du possible les températures auxquelles fonctionnent les équipements ;
- procéder aux opérations de séchage dans des circuits fermés sous atmosphère azotée ;
- Utiliser des équipements de collecte des liquides et des gaz en boucle fermée pour le nettoyage des réacteurs et d'autres appareils.

Les COV doivent être récupérés dans des hottes de ventilation par aspiration localisées, et leurs émissions ponctuelles et fugitives doivent être ensuite réduites. L'extraction et la réduction des émissions de COV, en particulier celles qui

² Le choix du solvant est une considération essentielle dans le développement du processus. Par exemple, l'acétate d'éthyle, les alcools et l'acétone sont préférables aux solvants plus toxiques comme le benzène, le chloroforme et le trichloroéthylène. À titre d'exemple de guide de sélection du solvant, on peut citer le document de référence sur les MTD de l'IPPC de l'UE sur « Organic Fine Chemicals » (produits chimiques fins organiques) (Section 4.1.3). La substitution du solvant peut être soumise à des exigences réglementaires strictes.

résultent des procédés de fermentation, peuvent également réduire les odeurs inconfortables. Les mesures recommandées pour réduire les émissions de COV consistent, notamment, à :

- Éviter les émissions qui proviennent des chambres de stérilisation dans des dispositifs tels que convertisseurs catalytiques ou à adsorption sur carbone ;
- Condenser et distiller les solvants émis par les réacteurs ou les unités de distillation. Installer éventuellement des condensateurs cryogéniques, en ramenant la température du flux de gaz en deçà du point de rosée, afin de maximiser les rendements de récupération des COV ;
- Utiliser des épurateurs par voie humide (ou des absorbeurs de gaz), qui peuvent également retirer les COV et d'autres polluants gazeux produits par les flux gazeux,³ et ajouter de l'hypochlorite dans l'épurateur pour minimiser les émissions d'odeurs inconfortables ;
- Mettre en place des dispositifs d'adsorption au charbon actif ou de destruction comme l'oxydation thermique/l'incinération, des incinérateurs catalytiques, des torchères pour brûlage oxydant dans des enceintes fermées, ou d'autres méthodes examinées de manière plus détaillée dans les **Directives EHS générales**.

Matières particulaires

Des particules de produits de fabrication ou de transformation peuvent être émises au cours des procédés de fabrication en grande quantité (p. ex., la fermentation) et de traitement secondaire. Les sources les plus courantes des matières particulaires sont les opérations de broyage, de mélange, de

³ Les épurateurs peuvent consister en des tours à garnissage, des tours munies de plaques ou plateaux, des épurateurs venturi et des tours de vaporisation. Ces options sont particulièrement recommandées pour les COV hautement solubles dans l'eau (p. ex., les alcools). Les épurateurs humides, caustiques ou acides peuvent être utilisés dans la fabrication de pesticides pour réduire les émissions de gaz organiques et inorganiques. Les émissions de gaz acides sont maîtrisées par des systèmes d'épuration utilisant de l'eau et des produits caustiques (souvent plusieurs épurateurs en série). Les épurateurs créent un courant d'eaux usées qui doivent être traitées.

composition, de formulation, de fabrication des comprimés et de conditionnement. Les stratégies de gestion des matières particulières recommandées consistent, notamment, à :

- Récupérer les matières particulières au moyen d'unités de filtration de l'air, et recycler ces matières dans le processus de formulation (p. ex., poussière de comprimé), compte tenu des prescriptions indiquées dans le dossier de lot et des caractéristiques du processus ;
- Installer des systèmes de filtration spéciaux (qui peuvent dans certains cas comporter deux séries de filtres) dans les équipements de granulation. Une chambre de réduction doit également être prévue, dans laquelle la vitesse des flux d'air est ralentie et les particules extraites ;
- Mettre en place des filtres à haute efficacité pour les particules atmosphériques (HEPA) dans les systèmes de chauffage, de ventilation et de climatisation (CVC) pour maîtriser les émissions de matières particulières en interne et en externe, et pour empêcher également la contamination croisée à l'intérieur de l'établissement. Les conduits d'air doivent être isolés pour empêcher la contamination croisée de l'air provenant des divers processus et pour faciliter le traitement de l'écoulement de l'air ;
- Collecter les particules par le biais d'unités de filtration de l'air, généralement des filtres à sac/en tissu ;
- En fonction du volume d'émissions et de la taille prédominante des matières particulières, envisager des méthodes supplémentaires de maîtrise des émissions, telles que l'épuration par voie humide, et l'utilisation de précipitateurs électrostatiques par voie humide, en particulier après un traitement par combustion/oxydation thermique.

Émissions des sources de combustion

Les émissions de gaz d'échappement résultant de la combustion de gaz ou de combustible diesel dans les turbines, les chaudières, les compresseurs, les pompes et les moteurs en vue de la production d'énergie ou de chaleur constituent une source importante d'émissions atmosphériques issues des installations de fabrication de produits pharmaceutiques et biotechnologiques. Les directives concernant la gestion des émissions produites par les opérations de combustion des petites centrales ayant une puissance installée ne dépassant pas 50 MWth, y compris les normes d'émission relatives aux gaz d'échappement, figurent dans les **Directives EHS générales**.

Odeurs

Les odeurs sont principalement émises au niveau des activités de fermentation. Les stratégies recommandées pour gérer les émissions d'odeurs consistent, notamment, à :

- Installer les nouvelles installations à une distance adéquate des zones d'implantation voisine et de la propagation des émanations olfactives ;
- Procéder à la postcombustion des gaz évacués ;
- utiliser des cheminées d'évacuation d'une hauteur compatible avec les pratiques décrites dans les **Directives EHS générales** ;
- Utiliser des épurateurs par voie humide pour retirer les odeurs qui ont une forte affinité pour l'eau ;
- Condenser les vapeurs et utiliser des épurateurs.

Eaux Usées

Eaux usées provenant des procédés industriels

Les eaux usées issues de la fabrication des produits pharmaceutiques et biotechnologiques dépendent du procédé considéré et peuvent comprendre: les eaux utilisées pour les

réactions chimiques ; l'eau de lavage des produits ; les agents acides et caustiques usagés ; la vapeur condensée provenant des opérations de désorption et de stérilisation ; l'eau de purge des épurateurs du système anti-pollution de l'air ; l'eau de lavage des équipements et des installations et les eaux usées des systèmes de nettoyage en place.

Les principaux facteurs de pollution conventionnels qui peuvent poser problème dans les eaux usées issus des opérations de la phase primaire de fabrication (p. ex., la fermentation, la synthèse chimique, la cristallisation, la purification, et l'extraction biologique/naturelle) sont des paramètres comme la demande biochimique en oxygène (DBO), la demande chimique en oxygène (DCO), les solides en suspension totaux (SST), l'ammoniac, la toxicité, la biodégradabilité, et le pH. D'autres composés chimiques peuvent également être présents, y compris mais sans s'y limiter, les solvants (p. ex., le méthanol, l'éthanol, l'acétone, l'isopropanol, et le méthyléthylcétone), les acides organiques (p. ex., l'acide acétique, l'acide formique), les halogénures organiques, les acides inorganiques, l'ammoniac, le cyanure, le toluène, et les ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA).

Les mesures de réduction à la source recommandées consistent à :

- Utiliser des matières différentes ; remplacer, en particulier, les matières à base de solvants organiques (p. ex., dans l'enrobage des comprimés) par des matières en base aqueuse biodégradables ;
- Utiliser des processus de condensation et de séparation pour récupérer les solvants usés et l'eau ammoniacale, comme :
 - les composés à faible point d'ébullition provenant des d'eaux usées, par un procédé de distillation fractionnée ;

- les composés volatils provenant des eaux usées, par désorption et condensation des gaz inertes ;
- les composés organiques extraits par solvant (composés fortement halogénés, composés halogénés réfractaires, charges en DCO élevées) ;
- regrouper les flux de solvants résiduels provenant de différentes sources afin d'optimiser les opérations de traitement.

Traitement des eaux usées industrielles

Parmi les différentes méthodes de traitement des eaux industrielles issues de la fabrication des produits pharmaceutiques et biotechnologiques, on peut citer : le confinement des sources d'eaux usées et le prétraitement des flux concentrés d'eaux usées, notamment ceux associés aux ingrédients actifs. Le traitement des eaux usées donne généralement lieu au recours à : des bacs à graisses, des écumeurs, la flottation à air dissous, des séparateurs huile/eau qui permettent de séparer les huiles des solides flottables, des systèmes de filtration permettant de récupérer les solides filtrables, des systèmes de répartition des flux et des charges, la sédimentation des solides en suspension dans des clarificateurs, des traitements biologiques, le plus souvent aérobies, qui permettent de réduire la quantité de matière organique soluble (DBO), l'élimination des produits chimiques ou des nutriments biologiques en vue de la réduction des quantités d'azote et de phosphore, la chloration des effluents si une décontamination s'avère nécessaire, la déshumidification et l'élimination des résidus dans des décharges destinées spécifiquement aux déchets dangereux. Des mesures de contrôle d'ingénierie supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires pour : i) contenir et traiter les composés organiques volatils récupérés après traitement des eaux usées issues des opérations industrielles ; ii) utiliser des systèmes de pointe d'enlèvement des métaux par des processus de filtration sur membrane ou d'autres technologies de traitement

physiques/chimiques ; iii) éliminer les composés organiques récalcitrants et les ingrédients actifs à l'aide de charbon actif ou par oxydation chimique avancée ; iv) éliminer les couleurs résiduelles par adsorption ou oxydation chimique ; v) réduire la toxicité des effluents à l'aide de technologies adaptées (osmose inversée, échange d'ions, charbon actif, etc.) ; vi) réduire la teneur totale des effluents en matières dissoutes par osmose inversée ou évaporation ; et vii) contenir et neutraliser les nuisances olfactives.

La gestion des eaux industrielles est traitée dans les **Directives EHS générales**, qui présentent des exemples de modes de traitement. En ayant recours à ces technologies et en suivant les bonnes pratiques en matière de gestion des eaux usées, les installations devraient satisfaire aux directives pour les valeurs des décharges des eaux usées portées dans le tableau pertinent de la section 2 du présent document pour cette branche d'activité.

Autres eaux usées et consommation d'eau

Les directives sur la gestion des eaux usées non contaminées provenant des équipements sanitaires, des eaux de pluies non contaminées, et des eaux d'égout sont présentées dans les **Directives EHS générales**. Les écoulements d'eau contaminée doivent être acheminés de manière à passer par le système de traitement des eaux usées industrielles. Des recommandations pour réduire la consommation d'eau, en particulier dans les sites où les ressources naturelles en eau sont limitées, sont fournies dans les **Directives EHS générales**.

Déchets solides et dangereux

Déchets dangereux

Les procédés de fabrication en grandes quantités employés dans l'industrie pharmaceutique se caractérisent généralement par la production de petites quantités de produits finis par rapport aux quantités de matières premières utilisées, ce qui se

traduit par des volumes élevés de déchets résiduels, en particulier au niveau des processus de fermentation et d'extraction des produits naturels. Le processus de synthèse chimique génère des déchets contenant des solvants, des réactifs, des acides, des bases, des liqueurs aqueuses ou de solvants, des résidus de distillation, des cyanures et des métaux contenus dans des liquides ou des boues, ainsi que des gâteaux de filtration qui peuvent contenir des sels inorganiques, des sous-produits organiques et des sous-produits de complexes métalliques. Les procédés de fermentation peuvent générer des solides, des produits intermédiaires, des produits résiduels et des gâteaux de filtration contenant du mycélium, des milieux filtrants, et de petites quantités de nutriments. Les autres déchets dangereux ou potentiellement dangereux peuvent être les déchets d'emballage des matières premières, les filtres à air usés, les produits non conformes et ceux dont la date de péremption est passée, les déchets de laboratoire, les boues produites par les processus de traitement des eaux usées, et les particules récupérées dans les systèmes de contrôle de la pollution atmosphérique.

Les mesures de prévention de la pollution et de dépollution qui sont recommandées consistent à :

- Réduire la quantité de déchets en utilisant des matières différentes (p. ex., utilisation de solvants en solution aqueuse, etc.) ;
- Modifier les processus (p. ex., opérations en continu plutôt qu'en discontinu pour réduire les déversements et autres pertes de matériaux) ;
- Recycler les solvants usés par distillation, évaporation, décantation, de centrifugation et filtration en vue de les réutiliser ;
- Étudier d'autres options de récupération, y compris la récupération des sels inorganiques provenant des liqueurs chimiques produites au cours des opérations de synthèse

organique, les matériaux riches en matières organiques résultant de l'extraction biologique, et les gâteaux de filtration issus de la fermentation⁴ ;

- Rendre inactifs les déchets potentiellement pathogéniques résultant de la fabrication biotechnologique, en les soumettant à un processus de stérilisation ou un traitement chimique avant leur élimination finale.

Les déchets industriels dangereux et non dangereux doivent être stockés, transportés et gérés tel que cela est décrit dans les sections correspondantes des **Directives EHS générales**.

Gestion des matières dangereuses

Les usines de fabrication pharmaceutique et biotechnologique doivent évaluer les risques associés à l'utilisation et à la manipulation des matières dangereuses, et mettre en application des pratiques destinées à prévenir et minimiser ces risques. Comme indiqué dans les **Directives EHS générales**, les mesures prises en application de ces pratiques de gestion doivent être consignées par écrit dans un plan de gestion des matières dangereuses. L'objectif de ce plan est d'établir et de mettre en application un ensemble systématique d'actions préventives contre les émissions accidentelles de substances qui peuvent porter gravement atteinte à l'environnement, et à la santé et sécurité des travailleurs et du public, en cas d'exposition de courte durée, et d'atténuer la sévérité des émissions produites.

Dans le cadre de l'élaboration du plan de gestion des matières dangereuses⁵, les installations doivent :

- Effectuer une étude d'évaluation des dangers qui prenne en compte l'historique des accidents au cours des cinq

années précédentes et les scénarios les plus graves, et une analyse d'autres possibilités de rejets ;

- Identifier et appliquer des procédures de gestion qui couvrent la sécurité des procédés, la formation du personnel, la gestion du changement, les enquêtes sur les accidents, la participation des employés, la formation des sous-traitants et la supervision ;
- Appliquer des mesures de prévention telles que l'analyse des dangers associés aux opérations, les procédures opérationnelles, l'intégrité mécanique, l'examen avant le démarrage, les permis de travail, et les audits de conformité ;
- Élaborer et appliquer un programme d'intervention d'urgence comprenant des procédures d'intervention d'urgence, des équipements et matériels de secours, des formations, des examens et des mises à jour.

Risques pour la biodiversité

Bioprospection

Le processus de collecte de ressources génétiques (bioprospection), qui peut faire partie de certains projets pharmaceutiques ou biotechnologiques, peut donner lieu à la poursuite d'activités dans différents types d'habitats. Outre les conséquences négatives que ces activités peuvent avoir pour la biodiversité de ces habitats, qui peuvent également dépendre de la nature même des activités de collecte et des types de matières génétiques impliqués, la bioprospection peut soulever des questions concernant les droits des populations locales à consentir à ces activités ou à participer aux bénéfices générés par la commercialisation de leur patrimoine culturel ou des ressources génétiques prélevées.

Il est recommandé, notamment, de :

⁴ Les déchets solides issus de la fermentation (p. ex., le mycélium) peuvent être ajoutés aux aliments pour animaux comme supplément nutritifs ou être utilisés comme agents de conditionnement des sols et engrais.

⁵ Consulter le Manuel sur la gestion des déchets dangereux de l'IFC.

- Éviter ou réduire le plus possible les atteintes à la biodiversité, conformément aux règles juridiques applicables ;
- Élaborer et appliquer des procédures de bioprospection conformes aux normes et directives reconnues à l'échelon international, y compris au plan de :^{6,7}
 - la coordination avec le Point focal national⁸ avant le démarrage des activités de bioprospection pour s'informer des prescriptions nationales et locales,
 - l'obtention préalable du consentement éclairé de l'État qui est partie à la Convention sur la diversité biologique (CDB) dans le cas des matériaux dont l'emploi est recherché à des fins génétiques, conformément au principe de base de la CDB, et
 - Établir et appliquer des accords contractuels sur le partage des bénéfices issus de la mise en valeur et de la commercialisation des ressources génétiques.

Prévention des risques biotechnologiques

Dans le cas des projets ou des installations dans le cadre desquels des activités de recherche, de fabrication, ou de commerce portant sur des organismes vivants modifiés sont poursuivies, les risques associés à la production, à la manipulation, au stockage, au transport et à l'utilisation de ces organismes peuvent, entre autres, constituer une menace à la diversité biologique qui pourrait être compromise par l'introduction contrôlée ou incontrôlée d'organismes dans l'environnement.

⁶ À titre d'exemples de directives agréées à l'échelon international, on peut citer, les Lignes directrices de Bonn sur l'accès aux ressources génétiques et le partage juste et équitable des avantages résultant de leur utilisation, publié par le Secrétariat de la Convention sur la diversité biologique (CDB, 2002) et les Lignes directrices Akwé: Kon pour la conduite d'études sur les impacts culturels, environnementaux et sociaux (également publiées par le Secrétariat de la CDB, 2004).

⁷ Les exemples de procédures élaborées par le secteur privé englobent les « Guidelines for BIO Members Engaging in Bioprospecting » publiées par l'Organisation de l'industrie biotechnologique (BIO), Washington DC. (2006).

⁸ Selon la Convention sur la diversité biologique

Les pratiques de gestion recommandées en matière de sécurité biologique consistent, notamment, à :

- Élaborer une approche fondée sur les risques pour identifier les principaux points de contrôle dans le cycle du processus, dont la manutention dans l'usine, le transport à l'extérieur du site, et l'utilisation des organismes modifiés.⁹ L'évaluation doit couvrir les procédés utilisés et les libérations potentielles (y compris d'organismes vivants modifiés comme indiqué dans l'Annexe III au Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques relatif à la Convention sur la diversité biologique) dans le cadre de la conservation et de l'utilisation durable de la diversité biologique, en tenant compte des risques pour la santé humaine ;¹⁰
- Appliquer des mesures de sécurité, dans le cadre de l'usine et durant le transport, qui donnent lieu, notamment, à une formation spéciale du personnel, la mise en place d'un système de confinement primaire (p. ex., barrières de confinement) et de confinement secondaire (p. ex., sas à air, pression différentielle, filtres à air sur les sorties de ventilation, et traitement des matériaux et des déchets contaminés)¹¹, et des procédures de décontamination du matériel et du personnel ;

⁹ Les méthodologies d'évaluation des risques peuvent être consultées dans les ouvrages suivants, entre autres : l'Annexe III du Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques relatif à la Convention sur la diversité biologique ; Les Directives techniques internationales du PNUE concernant la prévention des risques biotechnologiques ; le « United States Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service » (APHIS), le site Internet connexe relatif au Protocole international sur la prévention des risques biotechnologiques, soit, http://www.aphis.usda.gov/brs/international_biosafety.html et les sites Internet suivants sur « Biotechnology Regulatory Services » : <http://www.aphis.usda.gov/biotechnology/about.shtml> et <http://www.aphis.usda.gov/brs/biosafety.html>

¹⁰ L'évaluation des risques doit prendre en compte la nature contrôlée ou potentiellement accidentelle de la libération d'un organisme dans l'environnement.

¹¹ La classification et la description des niveaux de confinement en matière de prévention des risques biotechnologiques sont fournies par les organisations internationales, comme l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), et les instituts nationaux, comme « US Centers for Disease Control and Prevention » (CDC) et « US National Institutes of Health » (NIH).

- Élaborer et mettre en œuvre des plans de sécurité des transports adaptés au type d'organisme manipulé et compatibles avec les objectifs des conventions et traités internationaux applicables^{12,13}
- Appliquer des mesures de gestion des risques pour les libérations contrôlées applicables à l'organisme spécifique, donnant lieu, si nécessaire, à la formation des personnes participant à ces activités, au suivi de ces activités, à l'imposition de restrictions à l'accès au site, et à l'application de méthodes d'isolation.¹⁴

Bioéthique

Les questions éthiques auxquelles l'industrie pharmaceutique et biotechnologique est confrontée peuvent être complexes et dépendent largement de l'activité de l'entreprise. Elles peuvent concerner la mise au points d'aliments génétiquement modifiés; des expériences de thérapie génique et des travaux de recherche sur les cellules souches ; des essais cliniques auxquels participent des être humains ; la poursuite d'expériences sur des animaux ; les informations génétiques ; la vente d'échantillons génétiques et biologiques ; et la création d'animaux transgéniques, entre autres.¹⁵

Les approches recommandées pour gérer les questions bioéthiques comportent, notamment, les dispositions suivantes :

- Mise en place de mécanismes éthiques solides, fondés notamment sur l'engagement de la direction ; l'emploi en interne de spécialistes des questions d'éthique ; l'accès et le recours aux services d'experts externes (p. ex., consultants et comités consultatifs) ; des formations en

interne et des mécanismes de responsabilisation ; des programmes de communications avec les fournisseurs et les parties prenantes externes ; et des mécanismes d'évaluation et de présentation de rapports ;¹⁶

- Adhésion aux principes éthiques reconnus au plan international qui s'appliquent à la recherche génétique, aux essais cliniques auxquels participent des êtres humains, et à toute autre activité soulevant des questions bioéthiques fondamentales ;¹⁷
- L'utilisation d'animaux à des fins expérimentales et scientifiques doit être conforme aux bonnes pratiques de cette branche d'activité ; cela signifie réduire le nombre d'animaux utilisés pour chaque étude au strict minimum permettant d'obtenir des résultats valides, et de perfectionner les procédures concernant les animaux pour qu'elles soient les moins douloureuses et les moins invasives possible.^{18,19} Les installations de reproduction et d'élevage des animaux des sociétés ou de leurs fournisseurs doivent être conçues et gérées conformément aux méthodes agréées au plan international.²⁰

¹⁶ Ibid.

¹⁷ Les exemples englobent la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme et, plus précisément, les publications d'entités spécialisées comme le Comité international de bioéthique (CIB, <http://portal.unesco.org>) ; la « US National Bioethics Advisory Commission » (<http://www.bioethics.gov/>) ; et la « Biotechnology Industry Organization Statement of Ethical Principles » (<http://www.bio.org/>).

¹⁸ Un exemple de cette approche est le concept des trois R du Département d'agriculture des Etats-Unis, qui implique la Réduction, le Raffinement, et le Remplacement (National Agricultural Library (<http://awic.nal.usda.gov/>)). Il faut noter que « Remplacement » (à savoir, le remplacement des expérimentations avec animaux par des expérimentations non animales comme les modèles mathématiques, les simulations sur ordinateur, et les systèmes biologiques in vitro) est souvent considéré comme un objectif à long terme, en raison de l'insuffisance de faisabilité technologique actuelle.

¹⁹ Voir également la Directive 86/609/CE de l'Union européenne relative à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales et à d'autres fins scientifiques, ainsi que le « Guide for the Care and Use of Laboratory Animals » (Institute for Laboratory Animal Research, 1996).

²⁰ Les méthodes de manipulation des animaux doivent pouvoir être agréées conformément aux exigences des organismes d'accréditation internationaux comme « Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International » (<http://www.aalac.org/>).

¹² Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques relatif à la Convention des Nations Unies sur la diversité biologique

¹³ Des exemples de bonnes pratiques en matière de prévention des risques biotechnologiques figurent dans les Recommandations des Nations Unies relatives au transport des marchandises dangereuses (livre orange).

¹⁴ Des exemples de pratiques de gestion applicables aux libérations contrôlées de plantes, d'animaux et de micro-organismes figurent dans l'Annexe 5 des Directives techniques internationales du PNUE concernant la prévention des risques biotechnologiques.

¹⁵ Mackie, et al. (2006)

1.2 Hygiène et sécurité au travail

Les risques qui peuvent se poser dans le domaine de l'hygiène et de la sécurité au travail propres à l'installation doivent être identifiés dans le cadre d'une analyse de la sécurité au travail ou d'une évaluation globale des dangers et des risques effectuées par des méthodes éprouvées, par exemple une étude d'identification des risques [HAZID], une étude de risques et d'opérabilité [HAZOP], ou une évaluation quantitative des risques [QRA].

De manière générale, la planification des mesures de gestion de la santé et de la sécurité doit suivre une démarche systématique et structurée visant à prévenir et à maîtriser les risques physiques, chimiques, biologique et radiologiques pour la santé et la sécurité, tels qu'ils sont décrits dans les **Directives EHS générales**.

Les problèmes d'hygiène et de sécurité au travail susceptibles de se poser durant la construction et le démantèlement des installations de fabrication de produits pharmaceutiques et biotechnologiques sont semblables à ceux rencontrés dans d'autres installations industrielles, et les mesures à prendre pour gérer ces problèmes sont décrites dans les **Directives EHS générales**. Les risques les plus significatifs dans le domaine de l'hygiène et de la sécurité au travail sont associés à l'exploitation des installations pharmaceutiques et biotechnologiques et rentrent principalement dans les catégories suivantes :

- Risques liés à la chaleur
- Risques chimiques y compris les incendies et les explosions
- Risques pathogènes et biologiques
- Risques radiologiques
- Bruit
- Sécurité des procédés

Chaleur

Les processus de fermentation et de composition sont généralement associés à des volumes importants de vapeur haute pression et d'eau chaude qui présentent des risques de brûlures résultant d'une exposition à la vapeur et d'un contact direct avec des surfaces chaudes et qui peuvent aussi causer un état d'épuisement dû à la chaleur. Les mesures recommandées pour gérer ces risques sont indiquées ci-dessous :

- Les conduites de vapeur et de fluides thermiques doivent être isolées, porter des marquages et être inspectées régulièrement ;
- Les événements à vapeur et les soupapes régulatrices de pression doivent être orientés dans la direction opposée aux postes de travail auxquels les travailleurs ont accès ;
- Les parties des presses où les températures sont élevées doivent être protégées par des écrans pour éviter tout contact avec un membre.

Les pratiques de gestion recommandées pour éviter les risques d'épuisement dû à la chaleur sont présentées dans les **Directives EHS générales** (Hygiène et sécurité au travail).

Risques chimiques

Les risques d'exposition à des produits chimiques au cours des activités de fabrication pharmaceutiques et biotechnologiques peuvent être complexes. Parmi les types de produits chimiques et les modes d'exposition les plus courants, on peut citer l'inhalation de composés organiques volatils (COV) qui peuvent provenir des activités de récupération, d'isolation, et d'extraction ; de la manipulation des gâteaux humides pendant les opérations de séchage ; des opérations de granulation par voie humide, de composition et d'enrobage ; de manutention des équipements de filtration non confinés et d'émissions fugitives en cas de fuites des pompes, des vannes et des stations de raccordement (p. ex., pendant les phases

d'extraction et de purification, par exemple). Les autres sources d'exposition aux risques d'inhalation sont liées aux opérations de synthèse chimique et d'extraction et aux activités de stérilisation (p. ex., germicides comme le formaldéhyde et le glutaraldéhyde, et gaz de stérilisation comme l'oxyde d'éthylène), ainsi qu'aux hormones synthétiques et autres agents perturbateurs du système endocrinien. Durant la phase secondaire de fabrication des produits pharmaceutiques, les travailleurs peuvent être exposés aux poussières en suspension dans l'air durant les opérations de distribution, séchage, broyage et malaxage.

Les risques d'exposition à des émissions de produits chimiques durant l'exploitation et l'entretien réguliers des installations doivent être gérés à la lumière des résultats d'une étude sur la sécurité et l'hygiène du travail et conformément aux directives en la matière qui figurent dans les **Directives EHS générales**. Les mesures de protection comprennent la formation du personnel, l'octroi d'un permis de travail et l'utilisation d'équipements de protection individuelle (EPI). Les mesures supplémentaires recommandées consistent, notamment, à :

- Cloisonner les espaces de travail en installant des systèmes de ventilation par dilution et/ou par pression différentielle.
- Installer des hottes de ventilation laminaire ou des dispositifs d'isolement, lorsque des matériaux toxiques sont manipulés ;
- Équiper les aires de fabrication de systèmes de chauffage, de ventilation et de climatisation (CVC)²¹ adéquats, conçus conformément aux protocoles existants sur les Bonnes pratiques de fabrication (BPF), telles que l'utilisation de filtres à air à efficacité élevée (HEPA) dans les systèmes

de ventilation, en particulier dans les aires de fabrication de produits stériles ;

- Charger par gravité les substances contenues dans des conteneurs étanches, et utiliser des systèmes confinés de vide, de pression et de pompage pendant les opérations de chargement et de déchargement, afin de réduire au minimum les émissions fugitives ;
- Installer des systèmes de ventilation locale munis d'un dispositif à collerette de piégeage des poussières diffuses et des vapeurs libérées aux points de transfert ouverts ;
- Procéder aux opérations de transfert et de séparation des liquides, de filtration des solides et des liquides, de granulation, de séchage, de broyage, de mélange et de compression dans des zones bien ventilées par dilution ou pression différentielle ;
- Munir les appareils à granulation, les séchoirs, les broyeurs et les mélangeurs d'enceintes et diriger la ventilation vers des dispositifs de contrôle de l'air ;
- Utiliser des systèmes de confinement pour les poussières et les solvants dans les machines de production de comprimés, le matériel d'enrobage des comprimés, et les machines de remplissage de capsules. Le matériel d'enrobage des comprimés doit être équipé de conduits d'aération qui débouchent sur des dispositifs de contrôle des émissions de COV ;
- Dans toute la mesure du possible, choisir les agents les moins dangereux pour tous les procédés (p. ex., alcools et composés d'ammonium dans les processus de stérilisation) ;
- installer les cuves de stérilisation dans des zones séparées, équipées d'instruments et de systèmes de commande à distance, d'un circuit d'alimentation en air non recirculé et d'un système de ventilation locale permettant d'extraire les émissions de gaz toxique. Les chambres de stérilisation au gaz doivent être exploitées sous vide et

²¹ La conception des systèmes CVC doit répondre aux besoins en matière de protection des produits, d'hygiène et de sécurité au travail, et de protection environnementale. Les systèmes de climatisation doivent être conçus de manière à gérer également la filtration de l'air.

purgées à l'air afin de réduire au minimum les émissions fugitives avant le retrait des produits stérilisés ;

- Utiliser des appareils à vide avec des filtres à air à efficacité élevée HEPA, procéder à un nettoyage humide avec un balai à franges plutôt qu'à un balayage à sec et à la projection de solides à l'air comprimé.

Incendies et explosions

Des risques d'incendie et d'explosion peuvent se poser au stade de l'extraction des solvants. Les réactions de synthèse organique peuvent également créer des risques de sécurité majeurs qui tiennent à l'emploi de matières extrêmement dangereuses dans les procédés et à la possibilité d'incendies, d'explosions ou de réactions chimiques incontrôlées. Il importe de maîtriser ces risques en prenant des mesures d'ingénierie adaptées et en contrôlant la sécurité des procédés.

Les opérations de fabrication des produits pharmaceutiques secondaires (p. ex., granulation, mélange, composition et séchage) donnent également lieu à l'emploi de liquides inflammables, peuvent entraîner la formation d'une atmosphère inflammable ou explosive. Certaines poussières pharmaceutiques sont aussi hautement explosives. Les mesures recommandées pour gérer ces risques sont présentées dans les **Directives EHS générales**.

Risques pathogéniques et biologiques

Une exposition aux pathogènes peut se produire durant l'isolation et la croissance des micro-organismes conservés dans les laboratoires et utilisés pendant le processus de fermentation des agents. Les pratiques de gestion recommandées figurent dans les **Directives EHS générales**.

Risques radiologiques

Les opérations de recherche et de développement peuvent mettre à contribution des équipements radiologiques qui doivent être gérés de manière à prévenir et maîtriser les expositions du

personnel, conformément aux prescriptions en matière d'utilisation. Des instructions supplémentaires sur la gestion des risques radiologiques sont données dans les **Directives EHS générales**.

Bruit

Des niveaux de bruit élevés peuvent être atteints dans certaines aires de fabrication de produits pharmaceutiques et biotechnologiques (p. ex., installations de synthèse chimique). Ces bruits peuvent provenir des équipements et installations nécessaires au processus de fabrication (p. ex., systèmes de production d'air comprimé, de vide et systèmes de ventilation). Les risques propres à cette branche d'activité sont liés à la conception des installations en modules de travail fermés, où le personnel opère souvent à proximité des équipements de production et de conditionnement. Les pratiques de gestion recommandées pour prévenir et maîtriser les expositions au bruit au lieu de travail sont présentées dans les **Directives EHS générales**.

Sécurité des opérations

Des protocoles garants de la sécurité des opérations doivent être suivis en raison des caractéristiques propres à cette branche d'activité, qui fait intervenir des réactions chimiques complexes, l'utilisation de matières dangereuses (composés toxiques, réactifs, inflammables ou explosifs) et des réactions en plusieurs étapes. Pour gérer la sécurité des opérations, il importe de prendre des mesures pour :

- Évaluer les dangers physiques que les matériaux utilisés et les réactions chimiques peuvent présenter ;
- Réaliser des analyses des risques liés aux pratiques de chimie industrielle et d'ingénierie utilisées, y compris en matière de thermodynamique et de cinétique ;
- Examiner les procédures d'entretien préventif et l'intégrité mécanique des installations et des équipements industriels ;

- Assurer la formation adéquate des travailleurs ; et
- Formuler des consignes d'exploitation et des procédures d'intervention d'urgence.

1.3 Santé et sécurité de la population

Les risques les plus graves pour la santé et la sécurité des populations locales posés par les installations de fabrication de produits pharmaceutiques et biotechnologiques se produisent durant la phase d'exploitation ; ils comprennent les risques d'incendie et d'explosion dans les installations mentionnés précédemment et le rejet accidentel de produits finis durant leur transport à l'extérieur des installations. Les directives concernant la gestion de ces questions sont présentées dans la section intitulée « Risques graves » ci-après et dans les sections pertinentes des **Directives EHS générales**, à savoir : sécurité du transport, transport de matières dangereuses, et préparation à des situations d'urgence et interventions en cas d'urgence.

Risques graves

Les risques les plus graves en matière de sécurité sont liés à la manipulation et au stockage des substances solides, liquides et gazeuses décrites précédemment. Ils peuvent se traduire par de fortes expositions des travailleurs et, éventuellement, des communautés avoisinantes, en fonction des quantités et des types de produits chimiques libérés accidentellement, et de l'existence ou non de conditions favorables à des réactions ou des événements catastrophiques, des incendies et des explosions, par exemple.

Il importe de prévenir les risques graves en mettant en application un programme de gestion de la sécurité des opérations qui comprend, au minimum, tous les éléments indiqués dans la section correspondante des **Directives EHS générales**, y compris :

- Une analyse des risques couvrant l'ensemble de l'établissement, dont une analyse détaillée des conséquences d'événements pouvant intervenir avec une probabilité supérieure à 10^{-6} /an (p. ex., HAZOP, HAZID, ou QRA) ;
- Une formation adéquate des employés sur les risques opérationnels ;
- Des procédures de gestion du changement dans le cadre des opérations, une analyse des risques des opérations, la maintenance de l'intégrité mécanique, la réalisation de vérifications avant le démarrage des opérations, l'octroi de permis de travailler dans des conditions de température élevée, et d'autres aspects essentiels à la sécurité des opérations qui figurent dans les **Directives EHS générales** ;
- Un système de gestion de la sécurité des transports comme indiqué dans les **Directives EHS générales**, si le projet donne lieu à des transports de matières premières ou traitées ;
- Des procédures pour la manipulation et le stockage des matières dangereuses ;
- La planification de mesures d'urgence, qui doivent inclure, au minimum, la préparation et l'application d'un programme d'intervention d'urgence préparé avec la participation des autorités locales et des communautés susceptibles d'être touchées.

2.0 Indicateurs de performance et suivi des résultats

2.1 Environnement

Directives pour les émissions et les effluents

Les tableaux 1 et 2 présentent les directives pour les émissions et les effluents dans cette branche d'activité. Les valeurs indiquées pour les émissions et les effluents industriels dans cette branche d'activité correspondent aux bonnes pratiques

internationales en ce domaine, telles qu'exprimées par les normes pertinentes des pays qui ont des cadres réglementaires agréés. Ces directives sont réalisables, dans le cadre de conditions d'exploitation normales, dans les établissements conçus et exploités de manière appropriée qui appliquent les techniques de prévention et de contrôle de la pollution examinées dans les sections précédentes de ce document.

Les directives concernant les émissions s'appliquent aux émissions industrielles. Les directives concernant les émissions produites par les opérations de combustion associées aux activités de cogénération de centrales ayant une puissance installée ne dépassant pas 50 MWTH figurent dans les **Directives EHS générales** ; les émissions des centrales électriques de plus grande taille sont présentées dans les Directives EHS pour l'électricité thermique. Des informations sur les conditions ambiantes basées sur la charge totale des émissions sont présentées dans les **Directives EHS générales**.

Les valeurs de référence relatives aux effluents s'appliquent aux effluents traités directement rejetés dans les eaux de surface destinées à un usage général. des niveaux de rejet propres à chaque site peuvent être définis en fonction des conditions d'utilisation des systèmes publics de collecte et de traitement des eaux d'égout, le cas échéant, ou, dans le cas des effluents rejetés directement dans les eaux de surface, sur la base de la classification des usages des ressources en eau décrites dans les **Directives EHS générales**. Les valeurs indiquées au tableau 1 doivent être relevées, pour des effluents non dilués, pendant au moins 95 % du temps d'exploitation de l'usine ou de l'unité considérée, calculé sur la base du nombre annuel d'heures d'exploitation. Tout écart par rapport à ces valeurs limites qui tiendrait à des conditions locales propres au projet considéré doit être justifié dans l'évaluation environnementale.

Tableau 1. Niveaux des émissions atmosphériques pour la fabrication des produits pharmaceutiques et biotechnologiques

Polluant	Unité	Valeur donnée dans les directives
Ingrédient actif (chacun)	mg/Nm ³	0,15
Matières particulaires	mg/Nm ³	20
Carbone organique total	mg/Nm ³	50
Polluants atmosphériques dangereux	kg/year	900-1,800 ⁽³⁾
Total Classe A ⁽¹⁾	mg/Nm ³	20 ⁽⁴⁾
Total Classe B ⁽²⁾	mg/Nm ³	80 ⁽⁵⁾
Benzène, chlorure de vinyle, dichlorure d'éthylène (chacun)	mg/Nm ³	1
COV	mg/Nm ³	20-150 ⁽⁶⁾ 50 ⁽⁷⁾
Bromures (en tant que HBr)	mg/Sm ³	3
Chlorures (en tant que HCl)	mg/Sm ³	30
Ammoniac	mg/Sm ³	30
Arsenic	mg/Sm ³	0,05
Oxyde d'éthylène	mg/Sm ³	0,5
Substance mutagène	mg/Sm ³	0,05

Notes :

1. Les composés de classe A sont ceux qui peuvent porter des atteintes significatives à la santé humaine et l'environnement. Ils englobent les substances du Protocole de Montréal, ainsi que d'autres substances identifiées dans la Directive UE 1999/13/CE relative à la réduction des émissions de composés organiques dues à l'utilisation de solvants organiques dans certaines activités et établissements. Parmi les exemples de composés de classe A, on peut citer : l'acétaldéhyde, l'acide acrylique, le chlorure de benzyle, le tétrachlorure de carbone, les chlorofluorocarbures, l'acrylate d'éthyl, les halons, l'anhydride maléique, le trichloroéthane 1,1,1 le trichlorométhane, le trichloroéthylène, et le trichlorotoluène.
2. Les composés de la classe B sont des composés organiques dont l'impact environnemental est moins important que celui des composés de la classe A. Les exemples de composés de classe B englobent : le toluène, l'acétone et le propylène.
3. Limite de la masse annuelle basée sur les processus. 900 : émissions de HAP réelles provenant de la somme de toutes les aérations des procédés à l'intérieur d'un processus ; 1 800 : émissions de HAP réelles provenant de la somme de toutes les aérations des procédés à l'intérieur des processus.
4. Applicable lorsque les composés totaux de la classe A excèdent 100 g/h.
5. Applicable lorsque les composés totaux de la classe B, exprimés en tant que toluène, excèdent le chiffre inférieur de 5 t/an ou 2 kg/h.
6. Directive UE 1999/13/CE. Établissements consommant une quantité de solvants > 50 tonnes/an. Valeur plus élevée (150) à appliquer pour les gaz résiduels qui résultent de l'application de toute technique qui permet la réutilisation du solvant récupéré. Les valeurs des émissions fugitives (sans inclure les solvants vendus en tant que constituants de produits et de préparations dans un contenant scellé) : 5 % d'apport en solvant pour les nouveaux établissements et 15 % pour les établissements existants. Valeurs des limites d'émission de solvants totales : 5 % d'apport en solvant pour les nouveaux établissements et 15 % pour les établissements existants.
7. Gaz résiduels provenant des usines d'oxydation. 15 minutes en moyenne pour les sources confinées.

Suivi des impacts environnementaux

Des programmes de suivi des impacts environnementaux dans cette branche d'activité doivent être mis en place de manière à couvrir toutes les activités qui peuvent avoir des impacts environnementaux importants dans des conditions d'exploitation normales ou dans des conditions anormales. Les activités de suivi des impacts environnementaux doivent être basées sur des indicateurs directs ou indirects d'émissions, d'effluents, et d'utilisation des ressources applicables au projet considéré.

Les activités de suivi doivent être suffisamment fréquentes pour fournir des données représentatives sur les paramètres considérés. Elles doivent être menées par des personnes ayant reçu la formation nécessaire à cet effet, suivant des procédures de suivi et de tenue des statistiques et utilisant des instruments bien calibrés et entretenus. Les données produites par les activités de suivi doivent être analysées et examinées à intervalles réguliers et comparées aux normes d'exploitation afin de permettre l'adoption de toute mesure corrective nécessaire.

De plus amples informations sur les méthodes d'échantillonnage et d'analyse des émissions et des effluents applicables figurent dans les **Directives EHS générales**.

2.2 Hygiène et sécurité au travail

Directives sur l'hygiène et la sécurité au travail

Les résultats obtenus dans le domaine de l'hygiène et de la sécurité au travail doivent être évalués par rapport aux valeurs limites d'exposition professionnelle publiées à l'échelle internationale, comme les directives sur les valeurs limites d'exposition (TLV®) et les indices d'exposition à des agents biologiques (BEIs®) publiés par American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)²², *Pocket Guide to Chemical Hazards* publié par United States National Institute for Occupational Health and Safety (NIOSH)²³, les valeurs plafonds autorisées (PEL) publiées par Occupational Safety and Health Administration of the United States (OSHA)²⁴, les valeurs limites d'exposition professionnelle de caractère indicatif publiées par les États membres de l'Union européenne²⁵, ou d'autres sources similaires.

Fréquence des accidents mortels et non mortels

Il faut s'efforcer de ramener à zéro le nombre d'accidents du travail dont peuvent être victimes les travailleurs (employés et sous-traitants) dans le cadre d'un projet, en particulier les accidents qui peuvent entraîner des jours de travail perdus, des lésions d'une gravité plus ou moins grande, ou qui peuvent être mortels. Il est possible de comparer les chiffres enregistrés pour les installations des projets à ceux d'installations de pays développés opérant dans la même branche d'activité présentés dans des publications statistiques (par exemple US Bureau of Labor Statistics et UK Health and Safety Executive)²⁶.

²² Consulter : <http://www.acgih.org/TLV/> et <http://www.acgih.org/store/>

²³ Consulter : <http://www.cdc.gov/niosh/npg/>

²⁴ Consulter : http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARD&p_id=9992

²⁵ Consulter : http://europe.osha.eu.int/good_practice/risks/ds/oel/

²⁶ Consulter : <http://www.bls.gov/iif/> and <http://www.hse.gov.uk/statistics/index.htm>

Tableau 2. Niveaux des effluents pour la fabrication des produits pharmaceutiques et biotechnologiques

Polluant	Unité	Valeur donnée dans les directives
ph	S.U.	6-9
DBO5	mg/L	30
DEMANDE CHIMIQUE EN OXYGÈNE (DCO)	mg/L	150
MES	mg/L	10
Huile et graisse	mg/L	10
DÉRIVÉS ORGANIQUES HALOGÉNÉS ADSORBABLES (AOX)	mg/L	1
Phénol	mg/L	0,5
Arsenic	mg/L	0,1
Cadmium	mg/L	0,1
Chrome (hexavalent)	mg/L	0,1
Mercure	mg/L	0,01
Ingrédient actif (chacun)	mg/L	0,05
Ammoniac	mg/L	30
Azote total	mg/L	10
Phosphore total	mg/L	2
Cétones (chacun) ⁽¹⁾	mg/L	0,2
Acétonitrile	mg/L	10,2
Acétates (chacun) ⁽²⁾	mg/L	0,5
Benzène	mg/L	0,02
Chlorobenzène	mg/L	0,06
Chloroforme	mg/L	0,013
o-Dichlorobenzène	mg/L	0,06
1,2-Dichloroéthane	mg/L	0,1
Amines (chacun) ⁽³⁾	mg/L	102
Diméthylsulfoxyde	mg/L	37,5
Méthanol/éthanol (chacun)	mg/L	4,1
n-Heptane	mg/L	0,02
n-Hexane	mg/L	0,02
Isobutyraldéhyde	mg/L	0,5
Isopropanol	mg/L	1,6
Éther isopropylique	mg/L	2,6
Méthyl cellosolve	mg/L	40,6
Chlorure de méthylène	mg/L	0,3
Tétrahydrofurane	mg/L	2,6
Toluène	mg/L	0,02
Xylènes	mg/L	0,01
Tests biologiques	Toxicité pour les poissons Toxicité pour les daphnies Toxicité pour les algues Toxicité pour les bactéries	T.U. ⁽⁴⁾ 2 8 16 8

Notes :

- Y compris l'acétone, le méthylisobutylcétone (MIBK).
- Acétate de n-Amyl, acétate de n-Butyl, acétate d'éthyle, acétate d'isopropyle, formiate de méthyle
- Y compris le diéthylamine et le triéthylamine.
- TU = 100 / taux de dilution sans effet (%) des eaux usées. Le « taux de dilution sans effet » doit être contrôlé en effectuant des tests de toxicité standard (p. ex., CEN, ISO ou normes pour tests de toxicité aiguë OECD).

Suivi de l'hygiène et de la sécurité au travail

Il est nécessaire d'assurer le suivi des risques professionnels posés par les conditions de travail dans le cadre du projet considéré. ces activités doivent être conçues et poursuivies par des professionnels agréés²⁷ dans le contexte d'un programme de suivi de l'hygiène et de la sécurité au travail. Les installations doivent par ailleurs tenir un registre des accidents du travail, des maladies, des événements dangereux et autres incidents. De plus amples informations sur les programmes de suivi de l'hygiène et de la sécurité au travail sont données dans les **Directives EHS générales**.

²⁷ Les experts agréés peuvent être des hygiénistes industriels diplômés, des hygiénistes du travail diplômés, des professionnels de la sécurité brevetés ou tout titulaire de qualifications équivalentes.

3.0 Bibliographie et autres sources d'informations

Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International. <http://www.aaalac.org/>

BIO. Statement of Principles. Disponible à <http://www.bio.org/bioethics/background/principles.asp>

Biotechnology Industry Organization (BIO). 2007. Guidelines for BIO Members Engaging in Bioprospecting. Washington, DC: BIO. Disponible à <http://www.bio.org/>

Commission économique des Nations Unies pour l'Europe (ECE). 2004. UN Recommendation on the Transport of Dangerous Goods. 13th revised ed. Genève: ECE. Disponible à http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev13/13files_e.html

Commission européenne. 1986. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. Bruxelles: Commission européenne. Disponible à http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&lg=EN&numdoc=31986L0609&model=quichett

Commission européenne. 1999. Council Directive 1999/13/EC of 11 March 1999 on the limitation of emissions of volatile organic compounds due to the use of organic solvents in certain activities and installations. Bruxelles: Commission européenne. Disponible à <http://europa.eu/scadplus/leg/en/s15004.htm>

Commission européenne. 2006. European Integrated Pollution Prevention and Control Bureau (EIPPCB). Reference Document on Best Available Techniques (BREF) for Organic Fine Chemicals. Séville: EIPPCB. Disponible à <http://eippcb.jrc.es/pages/FAactivities.htm>

Commission européenne. 2003. Directive 2003/94/EC of 8 October 2003, laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use. Bruxelles: Commission européenne. Disponible à <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudallex/homev1.htm>

Conseil de l'Europe. 1997. Convention for the protection of Human Rights and dignity of the human being with regard to the application of technology and medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. CETS No.: 164. 4 avril 1997, Oviedo, Espagne. Disponible à <http://conventions.coe.int/>

Environment Australia. 1998. Emission Estimation Technique Manual for Medicinal and Pharmaceutical Product Manufacturing. National Pollutant Inventory. Canberra: Environment Australia. Disponible à <http://www.npi.gov.au/>

European Association for Bioindustries (EuropaBio). 2006. Principles for Accessing Genetic Resources. May 2006. Disponible à <http://www.europabio.org/>

European Medical Evaluation Agency (EMA). Good Managing Practices (GMPs). Disponible à <http://www.emea.eu.int>

German Federal Ministry for the Environment, Nature, Conservation and Nuclear Safety. 2004. Waste Water Ordinance – AbwV. Ordinance on Requirements for the Discharge of Waste Water into Waters. (Promulgation of the New Version of the Ordinance on Requirements for the Discharge of Waste Water into Waters of 17. June 2004.) Berlin: BMU. Disponible à http://www.bmu.de/english/water_management/downloads/doc/3381.php

German Federal Ministry of the Environment, Nature Conservation and Nuclear Safety (BMU). 2002. First General Administrative Regulation Pertaining to the Federal Emission Control Act (Technical Instructions on Air Quality Control – TA Luft). Bonne: BMU. Disponible à http://www.bmu.de/english/air_pollution_control/ta_luft/doc/36958.php

Helsinki Commission (Helcom). 1995. Recommendation 16/5. Requirements for Discharging of Waste Water from the Chemical Industry. Helsinki: Helcom. Disponible à http://www.helcom.fi/Recommendations/en_GB/rec16_5/

Institute for Laboratory Animal Research (ILAR). 1996. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Washington, DC: ILAR. Disponible à http://dels.nas.edu/ilar_n/ilarhome/guide.shtml

Ireland Environmental Protection Agency. 2006. Draft BAT Guidance Note on Best Available Techniques for the Manufacture of Pesticides, Pharmaceutical and Veterinary Products. V8 September 2006. Dublin: EPA.

Liberman, D.F., R. Fink, et F. Schaefer. 1999. Biosafety and Biotechnology. P.300-308 in Manual of Industrial Microbiology and Biotechnology, 2nd ed. Demain A.L. and J.E. Davies, eds. Washington, DC: American Society for Microbiology (ASM) Press.

Mackie, J., A. Taylor, D. Finegold, A. Daar, P. Singer, eds. Lessons on Ethical Decision Making from the Bioscience Industry. PLOS Medicine, Volume 3, Issue 5 mai 2006. Disponible à <http://medicine.plosjournals.org>

OIT. Organisation internationale du travail. Safework Bookshelf. Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. 4th ed. Biotechnology Industry. Lee, S.B. and L. B. Wolfe, eds. Disponible à <http://www.ilo.org/encyclopaedia/>

OIT. Safework Bookshelf. Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. 4th ed. Biotechnology Industry. Pharmaceutical Industry. Taith, K.D., ed. Disponible à <http://www.ilo.org/encyclopaedia/>

Organisation des Nations Unies (ONU). 1992. Multilateral Convention on Biological Diversity (with annexes). Concluded at Rio de Janeiro on 5 June 1992. New York: Organisation des Nations Unies. Disponible à <http://untreaty.un.org>

Organisation mondiale de la santé (OMS). 2004. Laboratory Biosafety Manual. 3rd ed. Genève: OMS. Disponible à <http://www.who.int/csr/resources/publications/>

Paris Commission (PARCOM). 1992. Recommendation 92/5 Concerning Best Available Technology in the Pharmaceutical Manufacturing Industry. Paris: PARCOM. Disponible à <http://www.ospar.org>

PNUE. 1995. International Technical Guidelines for Safety in Biotechnology. Annex 5. Disponible à <http://www.unep.org/>

République italienne (Repubblica Italiana). Italian Legislative Decree (Decreto Legislativo). 2006. Norme in Materia Ambientale. Decree 3 April 2006, No. 152. Rome: République italienne.

Secrétariat de la Convention sur la diversité biologique. 2002. Bonn Guidelines on Access to Genetic Resources and Fair and Equitable Sharing of the Benefits Arising out of their Utilization. Montréal, Québec: Secrétariat de la Convention sur la diversité biologique. Disponible à <https://www.biodiv.org/doc/publications/cbd-bonn-gdls-en.pdf>

Secrétariat de la Convention sur la diversité biologique . 2004. Akwé: Kon Guidelines. Montréal, Québec: Secrétariat de la Convention sur la diversité biologique. Disponible à <http://www.biodiv.org/doc/publications/akwe-brochure-en.pdf>

Secrétariat de la Convention sur la diversité biologique 2000. Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity. Montréal, Québec: Secrétariat de la Convention sur la diversité biologique. Disponible à <http://www.biodiv.org/default.shtml>

UNESCO. 1999. The Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights. November 1999. Paris: UNESCO. Disponible à http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL_ID=1881&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html

UNESCO. 2005. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. October 2005. Paris: UNESCO. Disponible à http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL_ID=1883&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html

UNESCO. Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture (UNESCO). 2003. International Declaration on Human Genetic Data. October 2003. Paris: UNESCO. Disponible à http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL_ID=1882&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html

United Kingdom (UK) Department for Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA). 2004. Secretary of State's Guidance for Formulation and Finishing of Pharmaceutical Products. Process Guidance Note 6/43. Londres : DEFRA. Disponible à <http://www.defra.gov.uk/environment/airquality/lapc/pgnotes/>

United States (US) Department of Agriculture. National Agricultural Library <http://awic.nal.usda.gov>.

United States Pharmacopeia (USP). United States Pharmacopeial Convention. Chapter 1116. Disponible à <http://www.usp.org/>

US Environmental Protection Agency (EPA). 1997. EPA Office of Compliance Sector Notebook Project. Profile of the Pharmaceutical Manufacturing Industry. EPA/310-R-97-005. Washington, DC: US EPA. Disponible à <http://www.epa.gov/compliance/resources/publications/assistance/sectors/notebooks/pharmapt1.pdf>

US EPA. 1998. Effluent Guidelines. Pharmaceuticals Manufacturing. Technical Development Document for Final Effluent Limitations Guidelines and Standards for the Pharmaceutical Manufacturing Point Source Category. Washington, DC: US EPA. Disponible à <http://www.epa.gov/waterscience/guide/pharm/techdev.html>

US EPA. 2006. Office of Water, Engineering and Analysis Division. Permit Guidance Document: Pharmaceutical Manufacturing Point Source Category (40 CFR Part 439). EPA 821-F-05-006. Washington, DC: US EPA. Disponible à <http://www.epa.gov/waterscience/guide/pharm/guidance/pharmaceuticals-cover.pdf>

US EPA. Title 40: Protection of Environment. Part 439—Pharmaceutical Manufacturing Point Source Category. Washington, DC: US EPA. Disponible à <http://www.epa.gov/epacfr40/chapt-l.info/>

US EPA. Title 40: Protection of Environment. Part 63: National Emission Standards for Hazardous Air Pollutants for Source Categories. Subpart GGG—National Emission Standards for Pharmaceuticals Production. Washington, DC: US EPA. Disponible à <http://www.epa.gov/epacfr40/chapt-l.info/>

US Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug and Evaluation Research. <http://www.fda.gov/>

US National Bioethics Advisory Commission. <http://www.bioethics.gov/>

US National Institutes of Health (NIH). 2002. Department of Health and Human Services. Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules (NIH Guidelines). Disponible à http://www4.od.nih.gov/oba/RAC/guidelines_02/NIH_Guidelines_Apr_02.htm

Annexe A — Description générale des activités

La fabrication des produits pharmaceutiques et biotechnologiques comprend deux phases de production principales :

- La phase de fabrication primaire, qui couvre la production de substances en grandes quantités (production de principes actifs pour produits pharmaceutiques). Les principes pharmaceutiques actifs obtenus à partir de molécules de petites dimensions sont des molécules organiques ou des sels de ces molécules produites par synthèse ou extraites de sources naturelles en vue de la production de médicaments.
- La phase de fabrication primaire biotechnologique peut faire intervenir diverses technologies qui exploitent les mécanismes naturels de certaines lignées cellulaires et d'organismes potentiellement multicellulaires pour produire des molécules biologiques complexes et les incorporer dans des médicaments.
- La phase de fabrication secondaire (formulation, mélange, composition, conditionnement), au cours de laquelle les principes actifs sont traités et modifiés pour produire les produits finaux. Les produits peuvent se présenter sous forme solide (p. ex., comprimés, enrobés ou non, et capsules), liquide (p. ex., solutions, émulsions, injectables), de crèmes et de pommades, ou en aérosol.

La fabrication de produits pharmaceutiques et biotechnologiques doit s'effectuer conformément aux bonnes pratiques de fabrication (PFB), qui sont garantes de la qualité des produits et du maintien d'un cadre de travail offrant de

bonnes conditions de sécurité, et qui ont pour objet de prévenir des impacts environnementaux²⁸.

En application des PBF, il importe de déterminer les caractéristiques des zones de production en ce qui concerne présence de particules et d'organismes microbiens. Il faut tout d'abord classer les aires de production sur la base de normes environnementales puis veiller à ce que chaque opération soit réalisée avec le degré de propreté requis pour éviter tout risque de contamination du produit par des particules ou des agents microbiens.

La recherche et le développement pharmaceutiques donnent lieu à des travaux de synthèse chimique ainsi qu'à des travaux de laboratoire in vitro et in vivo, qui permettent d'évaluer la pharmacodynamie des nouvelles entités chimiques. La recherche biotechnologique porte principalement sur l'identification, le développement, et le transfert des technologies pour la production en laboratoire de protéines recombinantes à usage médical. Les niveaux de risques biotechnologiques et de sûreté chimique doivent être identifiés pour chaque laboratoire, sur la base des risques posés par les agents biologiques et chimiques utilisés.

Processus primaire de fabrication de produits pharmaceutiques

La plupart des produits des processus primaires de fabrication sont des matières en vrac, généralement des sels solides cristallins, des acides organiques ou des bases, contenant un principe pharmaceutique actif (PPA). Ils sont obtenus par synthèse chimique (synthèse chimique en plusieurs étapes),

²⁸ Les opérations se déroulent généralement conformément aux Pratiques de bonne fabrication (PBF) ou selon des méthodes approuvées par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA), United States Food and Drug Administration (FDA), ou d'autres autorités compétentes en matière d'approbation des médicaments. Consulter, par exemple, la Directive de la Commission européenne 2003/94/CE, du 8 octobre 2003.

fermentation, réactions enzymatiques, extraction de matières naturelles, ou par la combinaison de ces différents procédés.

La réaction chimique recherchée est obtenue dans un réacteur (généralement en acier inoxydable) grâce au mélange des réactifs par un malaxeur ou/et de l'air comprimé. Les produits de réaction peuvent être en phase liquide, solide ou hétérogène. Le principe actif est isolé des autres matières par décantation, centrifugation, filtration ou cristallisation. À ce stade, un solvant ou de l'eau est utilisé pour faciliter la purification du produit et sa séparation des sous-produits de réaction.

Le produit peut être purifié davantage par dissolution, par extraction, ou par ultrafiltration. Une nouvelle séparation est alors effectuée pour obtenir un gâteau humide qui peut subir ce même traitement (jusqu'à deux ou trois fois) ou qui peut être placé dans un homogénéiseur et séché (four de séchage, séchage par pulvérisation, lyophilisation). Le produit obtenu peut ensuite être broyé et préparé en vue de son conditionnement. La réaction génère des sous-produits (solvants, traces de produits actifs), qui sont recyclés ou éliminés après le traitement.

Fabrication biotechnologique

La biotechnologie peut être définie comme l'application de systèmes biologiques aux processus techniques et industriels. La biotechnologie traditionnelle est le fruit de l'hybridation classique (p. ex., accouplement ou croisement de divers organismes pour créer de nouveaux organismes utilisés dans des applications industrielles, y compris l'industrie alimentaire, l'industrie pharmaceutique, et le traitement des eaux usées). La biotechnologie moderne combine les principes de la chimie et des sciences biologiques (biologie moléculaire et cellulaire, génétique, et immunologie) avec les disciplines technologiques pour produire des marchandises et des services. Elle utilise des enzymes pour couper et insérer les informations génétiques, l'ADN, d'un organisme à un autre hors de cellules vivantes.

L'ADN composé est ensuite réintroduit à l'intérieur des cellules hôtes pour déterminer si le trait recherché est exprimé. La cellule obtenue est appelée clone, recombinant ou organisme génétiquement modifié (OGM)²⁹. En général, les techniques d'ingénierie génétique sont utilisées pour établir des lignes cellulaires, qui sont ensuite intégrées dans des processus de fermentation pour produire les molécules biologiquement actives à l'échelle industrielle.

L'industrie biotechnologique couvre quatre grands domaines :

- les produits pharmaceutiques biomédicaux et les produits à usage biologique et médical ;
- les produits agricoles alimentaires, les animaux transgéniques, les plantes résistant aux maladies et les plantes résistant aux parasites ;
- les produits industriels manipulés génétiquement (p. ex., enzymes de détergent) ; et
- les traitements des eaux usées et la décontamination des déchets industriels.

Dans le secteur biomédical, les cellules ou organismes modifiés sont cultivés dans des bioréacteurs pour monoculture. Dans le cas des cellules de mammifère, la protéine est sécrétée à l'intérieur des cellules et se répand dans le milieu nutritif environnant ; des méthodes de séparation chimique (p. ex., taille chromatographie d'affinité, électrophorèse) peuvent être utilisées pour récupérer et purifier le produit.

Le processus de fermentation par des organismes hôtes d'*escherichia coli* permet de fabriquer le produit recherché à l'intérieur de la membrane cellulaire. Il faut alors rompre la paroi des cellules pour récolter le produit. Il est possible d'ajouter des antibiotiques dans le milieu de production pour améliorer la production ou maintenir une pression sélective sur des éléments

²⁹ Organisation internationale du Travail (OIT). Bibliothèque Safework. Encyclopédie de sécurité et de santé au travail. 4^e édition. Industrie de la biotechnologie.

de production génétique qui seraient instables en leur absence (plasmides).

Il est nécessaire de pénétrer dans les cuves des bioréacteurs sont nécessaires pour alimenter celles-ci en nutriments et oxygène, pour purger le dioxyde de carbone et pour contrôler le système. Il est indispensable de procéder à des opérations de scellement et de filtration (0,2 micron) à chaque pénétration pour éviter de contaminer la culture. Il faut également filtrer les gaz d'échappement pour protéger le milieu de travail et l'environnement extérieur des aérosols générés durant la culture ou la fermentation. Compte tenu des risques biologiques associés au système, il est couramment procédé à une inactivation biologique des effluents liquides (normalement par procédé à base de chaleur ou de vapeur ou par des méthodes chimiques).

En biotechnologie végétale, les méthodes utilisées pour introduire l'ADN dans les cellules végétales, qui ont des parois cellulaires dures et cellulósiques, diffèrent généralement de celles utilisées pour les lignées cellulaires bactériennes et mammifères dans le secteur biomédical. Deux méthodes principales sont utilisées pour introduire un ADN manipulé dans des cellules végétales :

- Injection d'ADN dans la cellule par un canon à particules ;
- Utilisation d'un virus génétiquement modifié *Agrobacterium tumefaciens*, qui est inoffensif et ne produit pas de tumeurs végétales, pour introduire des cassettes de gènes dans le matériau génétique de la cellule.

Après avoir subi une transformation par l'une ou l'autre méthode, les cellules végétales sont diluées, déposées et cultivées sur des milieux déterminés de culture de tissus pendant une période relativement longue (par comparaison à la rapidité de la croissance des bactéries) dans des incubateurs. Les plantes régénérées à partir du tissu traité sont transplantées

dans le sol, à l'intérieur de chambres de culture fermées, pour poursuivre leur croissance. Elles sont ensuite examinées pour déterminer l'existence des traits désirés et cultivées dans des serres pendant plusieurs générations.

D'autres procédés sont utilisés dans le domaine de la fabrication biotechnologique, qui comprennent la concentration et la purification (par filtration ou d'autres méthodes). Les étapes de production finales peuvent comprendre le séchage du gâteau, le broyage du produit séché et le conditionnement.

Phase secondaire du processus de fabrication

La deuxième phase du processus de fabrication consiste à transformer les produits actifs préparés en médicaments prêts à la consommation. Durant cette phase, les PPA ne sont pas modifiés, mais ils sont associés à des produits inertes (excipients) qui déterminent les caractéristiques physiques finales des produits pharmaceutiques.

Les principes actifs sont dilués dans divers types d'excipients ou intégrés à ceux-ci (p. ex., lactose, amidon, sucre, produits à base de cellulose, talc), puis stabilisés sous différentes formes pharmaceutiques (p. ex., solides, poudres, liquides, crèmes et pommades, aérosols).

La formulation est l'étape de production qui définit la recette réunissant tous les éléments entrant dans la composition du produit (principes actifs, excipients et conditionnement).

La distribution s'effectue dans des espaces où l'atmosphère est contrôlée par des systèmes CVC ; des précautions doivent être prises à ce stade pour éviter toute contamination croisée et pertes matérielles. Les matières pesées sont transférées dans d'autres salles dans des conteneurs fermés, pour assurer la séparation totale des produits.

Pour fabriquer des produits solides, on procède au **mélange** des principes actifs et des excipients, en une ou deux étapes

selon qu'il est nécessaire ou non de procéder à une granulation intermédiaire.

Différents types de machines, souvent dotées de bacs tournants, sont employés pour procéder aux mélanges.

La granulation a pour objet d'agglomérer des matières pulvérulentes (par voie humide ou sèche). La granulation par voie humide nécessite l'utilisation d'une solution aqueuse ou à base de solvant. Ce procédé donne lieu à une opération de séchage qui s'effectue généralement à l'air chaud. L'air rejeté, qui contient des traces de poudres, est filtré avant d'être rejeté dans l'atmosphère ; si un solvant est utilisé, des systèmes de récupération/d'absorption des solvants sont installés en amont des dispositifs de filtration.

Le conditionnement des produits solides revêt la forme de sachet-dose ou de comprimés, qui sont produits par une presse. Les comprimés sont conditionnés tels qu'ils sont obtenus une fois pressés, ou enrobés.

L'enrobage des comprimés permet d'améliorer la stabilité physique, chimique et mécanique du produit, et facilite également son conditionnement final. Une solution d'enrobage aqueuse ou à base de solvant est pulvérisée sur le produit qui tourne lentement. Si une solution de solvant est utilisée, il est nécessaire de procéder à l'opération dans un environnement résistant aux explosions. Le processus de fabrication de capsules est le même que celui des comprimés jusqu'à l'obtention du mélange final. Ce dernier est alors inséré dans des capsules dures ou des capsules molles à enveloppe de gélatine.

Les produits liquides rentrent dans deux catégories : les produits stériles (agents injectables et collyres), et les produits non stériles (sirops et gouttes). La fabrication de produits non stériles consiste à dissoudre les ingrédients et à les insérer

dans des conteneurs de volumes plus ou moins importants (p.ex., en verre, en plastique, en métal, etc.).

La fabrication des produits injectables doit se faire en milieu stérile. La distribution et la préparation des solutions sont effectuées dans des aires contrôlées. Le principe actif est habituellement dilué dans de l'EPPI (eau pour préparations injectables) qui a subi plusieurs stades de purification jusqu'à une distillation finale ou un traitement par osmose inversée.

Les matériaux d'emballage pour les solutions liquides sont le verre et le plastique. Lorsque des plastiques (polyéthylène, polyéthylène et polypropylène) sont employés, les équipements utilisés pour les remplir sont simples et compacts. Des ampoules ou bouteilles en plastique sont préformées à partir de granulés puis soudées immédiatement après leur remplissage. Les conteneurs en verre (habituellement des ampoules ou des flacons) doivent, quant à eux, être préalablement lavés, stérilisés et dépyrogénés.

Les opérations de remplissage et de soudage sont effectuées au moyen de matériels à flux laminaire. Un combustible pur (gaz naturel ou propane liquide) est utilisé pour le soudage afin d'éviter toute contamination. Les déchets de verre résultant du soudage peuvent être contaminés. Ils sont généralement récupérés, lavés et filtrés puis éliminés en tant que verre propre. Le même traitement est appliqué pour les déchets de matières plastiques.

Il est indispensable de recourir à des isolateurs pour réduire le plus possible les interventions humaines dans les aires de transformation et pour réduire le risque de contamination microbiologique des produits fabriqués en milieu stérile. Les isolateurs sont des systèmes entièrement scellés incorporant un mécanisme de stérilisation. La classification par valeurs limites des paramètres environnementaux dans l'air dépend de la conception de l'isolateur et de son application. La salle

propre/l'isolateur doivent être assujettis à des contrôles et être conformes aux normes internationales pour les traitements aseptiques et la fabrication des médicaments stériles³⁰.

Au lieu de conditionner les produits liquides aseptiques dans des conteneurs en verre, il est possible d'utiliser le procédé simultané d'extrusion/soufflage/remplissage (ESR). L'opération comprend trois étapes principales : la formation de conteneurs à partir de granulés thermoplastiques, le remplissage par le liquide et le scellage final.

Avant le conditionnement final, le produit peut subir un traitement à haute température (supérieure à 121°C), par autoclave, dans un but de stérilisation, dans la mesure où l'exposition à des températures élevées n'a pas d'effet négatif sur les produits actifs.

Fabrication des crèmes et pommades : Après la distribution et la composition des principes et excipients actifs, le processus consiste à fusionner les ingrédients en une masse solide et à y ajouter des agents tensioactifs et de l'eau ou de l'huile. La phase de production finale, avant conditionnement, se déroule dans un émulseur.

Les aérosols résultent du mélange d'un produit liquide et d'un gaz inerte dans des conteneurs pressurisés en métal, en plastique ou en verre

Installations annexes

Approvisionnement en eau et traitement de l'eau

L'eau est généralement un élément nécessaire au déroulement des opérations (p. ex., la dilution), mais elle est également utilisée à d'autres fins, par exemple en tant qu'eau de

refroidissement, eau déionisée, eau de lavage du matériel et des canalisations, etc. L'eau pour les préparations injectables (EPPI) est utilisée dans la fabrication de produits injectables et dans tout processus qui requiert des conditions stériles. La pureté de l'eau est obtenue par la distillation d'eau déionisée ou par osmose inversée double. Le réservoir est recouvert d'une enveloppe d'air ou d'azote pur. Les systèmes de canalisations et de stockage sont maintenus à une température supérieure à 80°C, et l'eau est continuellement recyclée pour éviter toute contamination.

Système CVC (chauffage, ventilation et climatisation)

L'exploitation des installations de fabrication de produits pharmaceutiques et biotechnologiques est impossible sans système CVC adapté et conçu conformément aux protocoles BPI. Les systèmes CVC doivent être conçus de manière à pouvoir répondre aux besoins en matière de protection des produits, d'hygiène et de sécurité au travail, et de protection environnementale. Les systèmes de climatisation doivent aussi incorporer des dispositifs de filtration de l'air.

Traitement des eaux usées

Les installations de fabrication des produits pharmaceutiques et biotechnologiques ont généralement leur propre unité de traitement des eaux usées par laquelle passe les déchets liquides générés par les différents processus de production.

³⁰ Les normes environnementales concernant les particules en suspension dans l'air pour la production de médicaments en milieu stérile et dans les salles propres sont présentées dans « US Food and Drug Administration » (FDA), le « Center for Drug and Evaluation Research » ; « United States Pharmacopeia Convention » (USP), Chapter 1116 ; et la directive de la Commission européenne 2003/94/CE du 8 octobre 2003, annexe 1.