

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE BLIDA 1

Faculté Des Sciences Technologiques

Département de Chimie industrielle



MEMOIRE DE MASTER PROFESSIONNEL

En Génie Des Procédés

Spécialité : Pharmacie Industrielle

**Etude d'ingénierie de traitement d'air d'une installation
pharmaceutique**

Par

OUANOUGHI Mohamed Nazim

Promotion 2013/2014

Remerciements

En premier lieu et avant tout, je remercie ALLAH, le tout puissant, le bienfaiteur, de m'avoir donné le courage et la force pour réaliser ce travail.

Du fond de mon cœur je remercie mes parents qui n'ont ménagé aucun effort pour la réussite de mon cursus scolaire.

J'adresse mes chaleureux remerciements à mes promoteurs Mr. CHERIET.N et Mr. BENAOUZIA.H ;pour leurs précieux conseils qui m'ont permis de consolider mes connaissances, pour leur disponibilité à me fournir toutes les informations nécessaires à la réalisation de ce travail, pour leurs patiences et leur soutien. Leur encadrement m'a honoré, encore plus qu'il m'a été utile.

Je tiens à remercier tous les membres du jury pour avoir manifesté de l'intérêt pour ce travail en me faisant l'honneur de le juger.

Je remercie toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, au bon déroulement de mon travail.

ملخص

تكنولوجيا الغرف البيضاء وسيلة جد فعالة لمصانع الأدوية، الذين يكافحون ضد كل أشكال التلوث (الجسيمية، الميكروبيولوجي والجزئي) لأسباب تتعلق بالسلامة، والإنتاجية، والامتثال التنظيمي والموثوقية.

ما وراء السيطرة على درجة الحرارة والرطوبة من الهواء المحيط، نظام مناولة الهواء يلعب دورا حيويا في مراقبة جودة هذه الأخيرة.

وحدات معالجة الهواء المركزية أجهزة تقنية مكلفة بهذه المهمة، أنظمة لتعديل خصائص تيار الهواء الداخل خلال الظروف حسب الشروط اللازمة لحسن سير إنتاج الأدوية.

التمكن من هذه الشروط ضروري لضمان الجودة، وقد أجريت دراسة مفصلة عن مشروع حقيقي، الهدف منها هو ضمان بيئة مناسبة لمثل هذا المقصد.

Résumé

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

Au-delà du contrôle de la température et de l'humidité de l'air ambiant, le système de traitement d'air joue un rôle primordial pour la maîtrise de la qualité de ce dernier.

Les centrales de traitement d'air sont des organes techniques responsables de cette tâche, systèmes visant à modifier les caractéristiques d'un flux d'air entrant par rapport à des conditions requises pour le bon déroulement de la production de médicaments.

La maîtrise de ces conditions est fondamentale pour assurer la qualité, une étude détaillée a été faite sur un projet réel, dont le but est de garantir un environnement adéquat pour une telle destination.

Abstract

The cleanroom technology is more than ever a response to the pharmaceutical industries, who struggle against all forms of contamination (particulate, microbiological, molecular) for reasons of safety, productivity, regulatory compliance and reliability.

Beyond the control of the temperature and humidity of ambient air, the air handling system plays a vital role in the quality control of the air.

Central air handling is technical bodies responsible for this task, systems to modify the characteristics of an incoming air stream over the conditions for the smooth running of the production of medicines.

The mastery of these conditions is essential to ensure quality; a detailed study was done on a real project, whose goal is to ensure a suitable environment for such a destination.

SOMMAIRE

Remerciements	
Résumé	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale.....	01
Chapitre I : Conception d'une unité pharmaceutique.....	03
1.Données de départ.....	03
2. Etendue des opérations prévues.....	04
3. Produits envisagés.....	11
4. Formes galéniques choisies.....	19
5. Processus de production envisagés.....	20
6. Volumes de production prévus.....	20
7. Autres aspects à considérer.....	20
Chapitre II : La salle blanche.....	22
1.Qu'est-ce qu'une salle propre.....	22
2. Pourquoi a-t-on besoin de salles propres.....	23
3. Classification et normes de salles propres.....	24
4. Constitution d'une salle blanche.....	35
Chapitre III : Climatisation et traitement d'air.....	41
1.Introduction.....	41
2. Caractéristiques générales.....	43
3. Types de systèmes.....	47

Chapitre IV : Etude des conditions de base.....	50
1.Données de départ.....	50
2. Base de calcul.....	51
3. Bilan frigorifique.....	59
4. Bilan calorifique.....	66
Chapitre V : Etude d'ingénierie et définition des besoins.....	69
1.Bilan frigorifique.....	69
2. Bilan calorifique.....	70
3. Calcul des débits d'air.....	72
4 Choix d'équipement.....	75
Conclusion.....	79
Références bibliographiques	
Annexes	

CONCLUSION

Cette étude qui consiste dans la mesure et l'évaluation nous a permis de dimensionner les équipements du système de traitement d'air et accessoires y associés, à travers une identification précise du milieu et des spécifications, de capacités des CTA, de leur distribution logique selon les zones, les tailles des gaines, des extracteurs, des bouches de soufflages, de reprise...etc.

Grâce à cette étude nous avons pu dimensionner et calculer nos besoins et savoir choisir les équipements adéquats pour faire face aux conditions externes, et maîtriser notre environnement afin de respecter les exigences requises à la production.

En effet le surdimensionnement induit l'augmentation inutile des charges, de l'autre côté le sous dimensionnement conduit à des pertes de sèches de produits et matières premières.

Finalement ceci nous conduit à la maîtrise des coûts de production pharmaceutique, ce qui est considéré comme un atout de compétitivité.

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : Définition schématique des étapes de processus de rédaction d'un avant-projet sommaire.

Figure 1.2 : Agencement du bâtiment d'une unité de production.

Figure 1.3 : Implantation en ligne droite.

Figure 1.4 : Implantation en U.

Figure 1.5 : Implantation en L.

Figure 1.6 : Séparation des zones.

Figure 2.1 : Concept « salle propre »

Figure 2.2 : Les situations pour définir la classification d'une zone à atmosphère contrôlée.

Figure 2.3 : Nombre de renouvellements d'air.

Figure 2.4 : Types d'écoulement de l'air dans les salles propres.

Figure 2.5 : Exemple de portes pouvant être utilisées.

Figure 2.6 : Interlockage.

Figure 2.7 : Exemple de fenêtres pouvant être utilisés.

Figure 2.8 : Exemple de cloisons pouvant être utilisées.

Figure 2.9 : Exemple de plafonds pouvant être utilisés.

Figure 2.10 : Congés d'angles.

Figure 2.11 : Exemple de sols pouvant être utilisés.

Figure 3.1 : Finalité d'un système HVAC.

Figure 3.2 : Schéma avec les principaux composants d'un système HVAC.

Figure 3.3 : Déshumidificateur par adsorption.

Figure 3.4 : Types de bouches d'aération (diffuseurs).

Figure 3.5 : Système sans recyclage d'air.

Figure 3.6 : Système sans recyclage d'air avec récupération de chaleur.

Figure 3.7 : Système avec recyclage.

Figure 3.8 : Système à humidité contrôlée.

Figure 5.1 : zoning des CTA.

Figure 5.2 : Schéma général de l'alimentation, distribution et extraction des CTA.

Figure 5.3 : CTA 01.

Figure 5.4 : CTA 02.

Figure 5.5 : CTA 03.

Figure 5.6 : CTA 04.

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1.1 : Limitations en ce qui concerne les locaux de fabrication de médicaments.
- Tableau 2.1 : Classification zones à atmosphère contrôlée : Fed. Std. 209 D (1988) –Obsolète.
- Tableau 2.2 : Classification des zones à atmosphère contrôlée selon l’annexe 1 de BPF de l’UE.
- Tableau 2.3 : La contamination particulaire maximale fixée par la norme ISO 14644-1
- Tableau 2.4 : Correspondance entre les classifications ISO 14644 et BPF de l’UE.
- Tableau 2.5 : Classification des zones à atmosphère contrôlée : comparaison entre ISO 14644 et BPF et l’UE.
- Tableau 2.6 : Types de filtrage pour atteindre les différents niveaux de propreté.
- Tableau 2.7 : Efficacité des filtres HEPA et ULPA.
- Tableau 2.8 : Classification des filtres.
- Tableau 2.9 : Estimation du taux de brassage nécessaire pour salles propres.
- Tableau 5.1 : Conditions climatiques de la région du site.
- Tableau 5.2 : Dimensionnement et orientation des zones à étudier.
- Tableau 5.3 : Construction du plancher.
- Tableau 5.4 : Construction des murs extérieurs.
- Tableau 5.5 : Construction du toit.
- Tableau 5.6 : Coefficient d’étanchéité selon la construction.
- Tableau 5.1 : Récapitulatif zone I.
- Tableau 5.2 : Récapitulatif zone II.
- Tableau 5.3 : Récapitulatif zone 1 avec ventilation.
- Tableau 5.4 : Récapitulatif zone 2 avec ventilation.
- Tableau 5.5 : Récapitulatif zone 1 avec et sans ventilation.
- Tableau 5.6 : Récapitulatif zone 2 avec et sans ventilation.
- Tableau 5.7 : Déperdition calorifique zone I

Tableau 5.8 : Déperdition calorifique zone II

Tableau 5.9 : Majoration de bilan calorifique zone I

Tableau 5.10 : Majoration de bilan calorifique zone II

Tableau 5.11 : Récapitulatif avec & sans ventilation zone I

Tableau 5.12 : Récapitulatif avec & sans ventilation zone II

Tableau 5.13 : Débit d'air soufflé zone I

Tableau 5.14 : Débit d'air neuf zone I (30%)

Tableau 5.15 : Débit d'air recyclé zone I (70%)

Tableau 5.16 : Débit d'air soufflé zone II

Tableau 5.17 : Débit d'air neuf zone II (30%)

Tableau 5.18 : Débit d'air recyclé zone II (70%)

Tableau 5.19 : Débit assurant la pression zone I

Tableau 5.20 : Détermination de sections de sortie d'air zone I

Tableau 5.21 : Détermination de vitesse et de section de sortie d'air zone I

Tableau 5.22 : Débit assurant la pression zone II

Tableau 5.23 : Détermination de sections de sortie d'air zone II

Tableau 5.24 : Détermination de vitesse et de section de sortie d'air zone II

Tableau 5.25 : Les capacités des CTA à installer.

Résumé

Introduction

Sommaire

Partie théorique

Chapitre I :
*Conception d'une unité
pharmaceutique*

Chapitre II :
La Salle blanche

Chapitre III :
*Climatisation et
traitement d'air*

Partie pratique

Chapitre IV :

*Etude des conditions
de base*

Chapitre V :

*Etude d'ingénierie et
définition des besoins*

Conclusion

Liste des figures

Liste des tableaux

Annexes

*Références
bibliographiques*

1. DONNEES DE DEPART

La conception d'une unité pharmaceutique est un processus complexe, parce qu'on a affaire à un grand nombre de questions appartenant à des domaines techniques divers, mais aussi, et surtout, par le besoin d'estimations et de projections de futur concernant les caractéristiques et les volumes de la production envisagés.

En vue de l'établissement du « cahier de charges », le document qui rassemble les besoins et souhaits de l'entreprise en ce qui concerne le projet d'unité pharmaceutique, il est nécessaire de posséder au moins les suivantes informations de base :

- Etendue des opérations prévues ;
- Produits envisagés ;
- Formes galéniques visées ;
- Processus de production choisis ;
- Volume de production estimé ;
- Autres contraintes connues.^[1]

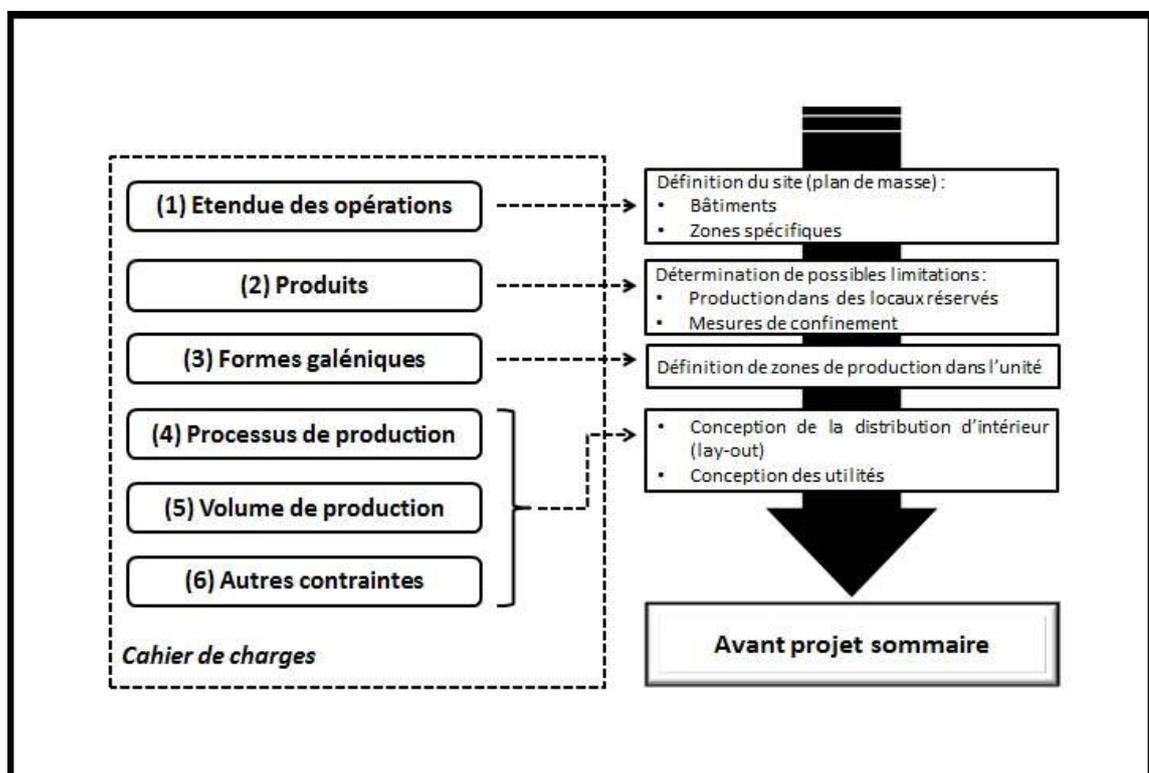


Figure 1.1 : Définition schématique des étapes de processus de rédaction d'un avant-projet sommaire.

2. ETENDUE DES OPERATIONS PREVUES

Un laboratoire peut limiter ses activités à la production, soit de produit vrac, soit produit fini. Dans le premier cas de figure, le processus se limite à la préparation des formes galéniques à partir des matières premières. Dans le deuxième, les formes galéniques sont conditionnées. Un laboratoire peut aussi choisir d'élargir ses activités à la fabrication, ce qui veut dire, qu'en plus de la production, il réalisera les autres activités complémentaires des processus de production proprement dits (achats des matières premières et articles de conditionnement, stockage, contrôle de qualité...etc.).

Les laboratoires ont tendance à limiter de plus en plus l'étendue de leurs activités. En conséquence, un produit fini est souvent élaboré en divers étapes dans différents laboratoires, parfois très éloignés les uns des autres. Face à cette stratégie, qu'on pourrait appeler « spécialisation dans un processus », il y a aussi d'autres laboratoires choisissant la « spécialisation dans une gamme restreinte de produits » qui font l'objet d'une fabrication complète. Il reste, que pour s'adapter aux circonstances changeantes, beaucoup de laboratoires sont forcés à une approche mixte, pour certains produits on fabrique entièrement, tandis que pour d'autres on limite le processus à une ou plusieurs étapes de la production. (Voir annexe 1.1)

En conséquence, dans un projet pharmaceutique, il est presque toujours nécessaire de parer à l'éventualité de changements dans les données de départ :

- Par élargissement des activités de production et fabrication ;
- Par une augmentation des volumes de produit ;
- Par l'introduction de technologie nouvelle ;
- Par des changements dans les procédures de production...etc.

Bien que les critères présidant le choix du site de l'établissement ne possèdent, en leur majorité, pas un caractère pharmaceutique, il faut se rappeler que les BPF indiquent que l'environnement des locaux de production ne doit pas être une source de contamination des produits. ^[1]

- Les locaux...doivent être situés...de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer... [BPF de l'UE (3, principe)]

Chapitre 1 : Conception d'une unité pharmaceutique

- Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, ne présente pas de risque de contamination pour les produits. [BPF de l'UE (3.1)]
- Le bâtiment ou les bâtiments utilisés dans la fabrication, production, conditionnement ou stockage d'un médicament doit être... situé de façon appropriée en vue de permettre un nettoyage et un entretien efficaces et de faciliter les opérations... [BPF des USA – CFR- title 21 : part 211 (section 211.42 a) traduite]

2.1. Définition du site :

L'implantation et la conception du bâtiment pour la production ultra propre sur le site doit prendre en compte une série de contraintes techniques, logistiques et environnementales.

Un bâtiment destiné à abriter une production ultra propre est toujours défini par des zones spécifiques dont il va être constitué, et relié à des utilités nécessaires à la production. Ces contraintes techniques doivent être listés, par exemple :

2.1.1. Zone de stockage des matières premières et articles de conditionnement :

Bien qu'il soit difficile d'envisager une unité de production sans disposer d'une réserve minimale de matières premières et d'articles de conditionnement, il est toutefois possible de prévoir un système d'approvisionnement performant, à partir d'un centre de stockage extérieur, permettant ainsi de limiter les besoins de stockage dans le site au minimum.

2.1.2. Zone de stockage du produit fini :

Il existe de plus en plus de laboratoire confiant le stockage et la distribution des produits finis à des centres logistiques, totalement séparés de l'unité de production. Cela permet d'économiser beaucoup d'espace.

2.1.3. Aires de production :

A moins qu'il y ait des raisons logistiques ou d'entreprise, le choix entre une seule unité de production (avec une ou plusieurs aires de production) ou plusieurs unités de production séparées est dicté par les produits devant être fabriqués.

2.1.4. Laboratoire de contrôle de la qualité :

Les essais analytiques peuvent tous être réalisés sur place, ce qui implique l'existence d'un laboratoire de contrôle de la qualité dans l'établissement ou bien faire l'objet de sous-traitance. Dans ce dernier cas de figure, les seuls essais réalisés à l'intérieur du site sont ceux correspondant au contrôle en cours de production.

2.1.5. Emplacement de l'équipement des utilités :

L'emplacement des utilités dans le site (centrales de traitement d'air, compresseur d'air, système de traitement d'eau, générateur de vapeur, local électrique, groupe électrogène...etc.) doit être établi. Elles peuvent se situer sur les zones de production (sur une mezzanine technique) ou à leur côté (dans le même ou dans d'autres bâtiments).

L'installation des utilités sur une mezzanine limite la hauteur et l'accessibilité aux locaux situés en dessous, mais permet de réduire le parcours des gaines et des conduits, tandis que l'installation à côté de l'unité de production élimine le besoin de construction d'une mezzanine (toujours plus chère parce qu'elle doit être porteuse d'équipements lourds, comme les centrales de traitement d'air), mais représente une perte de surface utile et augmente la longueur des réseaux de gaines et conduits.

2.1.6. Traitement des eaux usées et des déchets (environnement) :

Une étude d'impact doit aussi être envisagée, l'étendue des installations prévues à cette fin dépend des produits manipulés dans l'établissement, des contraintes légales et de la politique de l'entreprise (par exemple : application de la norme 14001).

2.1.7. Zones annexes :

Elles doivent être déterminées en fonction des besoins et des objectifs de l'entreprise.^[1]

Chaque installation est ensuite dimensionnée pour vérifier son implantation sur le site, tout en considérant la logistique pour l'accès à ces zones pour le chargement et le déchargement. Un schéma des flux quotidiens ou périodiques sera étudié.

Les zones de chargement des camions sont étudiées pour faciliter la manœuvre des moyens de manutention, de type transpalettes et chariots élévateurs aux roues de faibles

diamètres avec bandage élastique pour l'amortissement des chocs et la préservation de la zone de roulage (marquage au sol).^[2]

2.2. Conception du bâtiment :

En théorie, les caractéristiques du bâtiment dans lequel va être placée l'unité de production concernent peu la pharmacie ; mais en pratique, les besoins à caractère pharmaceutique finissent par avoir une grande influence sur le bâtiment.^[1]

La conception et l'aménagement des locaux ultra propre suit la logique de l'organisation de la production afin :

- De limiter et de simplifier les transferts de produits et les déplacements du personnel ;
- D'éviter la propagation des pollutions entre les zones de transformation du produit qui correspondent à des étapes de la production ;
- De permettre un nettoyage aisé et adéquat, et faciliter une surveillance adéquate de l'hygiène.

Les règles générales de conception du bâtiment sont :

- Les matières premières, les produits intermédiaires et les produits finis ne doivent jamais faire des allers/retours dans les différentes zones de production. Ils progressent toujours d'un point de départ vers un point de sortie, selon le principe de la marche en avant.
- Les opérations pouvant donner lieu à une contamination croisée sont séparées.
- Chaque type de matière à sa zone avec son stockage. Par exemple, les poudres sont séparées des liquides, les matières premières liquides sont séparées des produits de nettoyage liquides.
- La nature des emballages peut nécessiter des zones de stockage différent. Par exemple, les cartons produisent beaucoup de poussières et ils doivent donc être séparés des barquettes plastiques qui emballent le produit. L'accès au lieu de stockage se fait directement depuis la zone d'utilisation. Par exemple, les cartons de suremballage ne transiteront jamais à travers la salle de conditionnement.
- Des locaux séparés et différenciés sont prévus pour chaque zone de production, le laboratoire de contrôle, les bureaux, les vestiaires, les toilettes, les lieux de stockage

Chapitre 1 : Conception d'une unité pharmaceutique

des emballages, des produits de nettoyages, des combustibles, l'atelier de maintenance, le local de traitement des eaux brutes et le local de traitement des eaux résiduaires.

- L'organisation de la production implique souvent une production par lots. La taille des lots à la fabrication et à l'expédition imposera les surfaces des zones de production et de stockage.^[2]

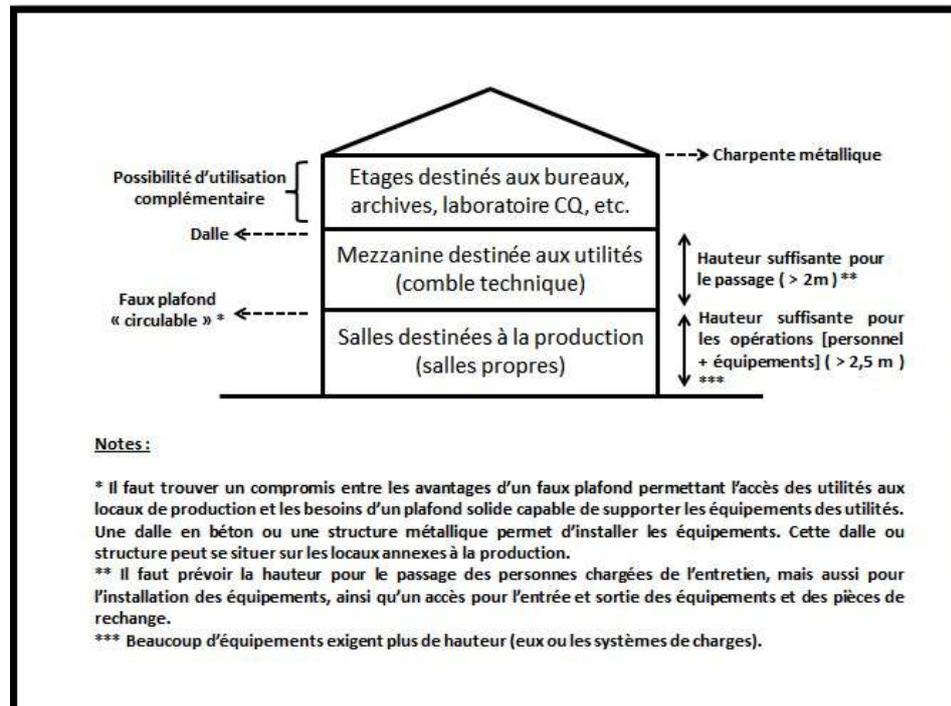


Figure 1.2 : Agencement du bâtiment d'une unité de production.

2.3. Types d'implantation :

Il existe ainsi plusieurs types d'implantation.

2.3.1. Implantation en ligne droite :

- Les avantages :

Sur certains procédés, une seule équipe d'opérateurs et de manutentionnaires peut contrôler deux ou trois lignes de production de même temps.

Les zones de stockage en entrée et en sortie sont bien différenciées.

- Les inconvénients :

La surface au sol occupée peut être importante et les distances longues pour les déplacements du personnel.

Les services réception et expédition sont séparés.

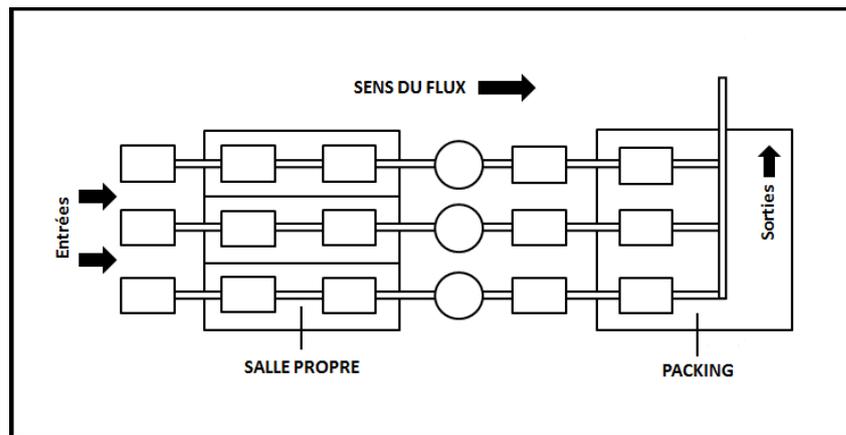


Figure 1.3 : Implantation en ligne droite.

2.3.2. Implantation en U :

➤ Les avantages :

Sur certains procédés, une équipe d'opérateurs peut contrôler l'entrée et la sortie de la production. De même pour la manutention et le contrôle de l'entrée et de la sortie, car le stockage, surtout pour une zone froide, est sur le même côté.

➤ Les inconvénients :

L'extension est bloquée sur une face. Généralement on ajoute un U au-dessus ou en dessous.

Une variante possible avec deux U imbriqués qui peuvent permettre un contrôle de deux lignes de production par une seule équipe.

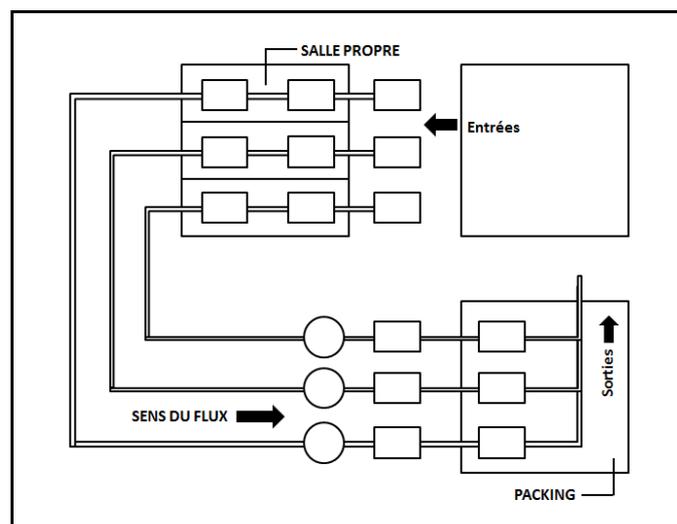


Figure 1.4 : Implantation en U.

2.3.3. Implantation en L :

➤ Les avantages :

L'extension est possible sur quatre faces.

➤ Les inconvénients :

Les services réception et expédition sont séparés.

Une variante possible avec deux L imbriqués qui peuvent permettre un contrôle des deux lignes de production par une seule équipe.

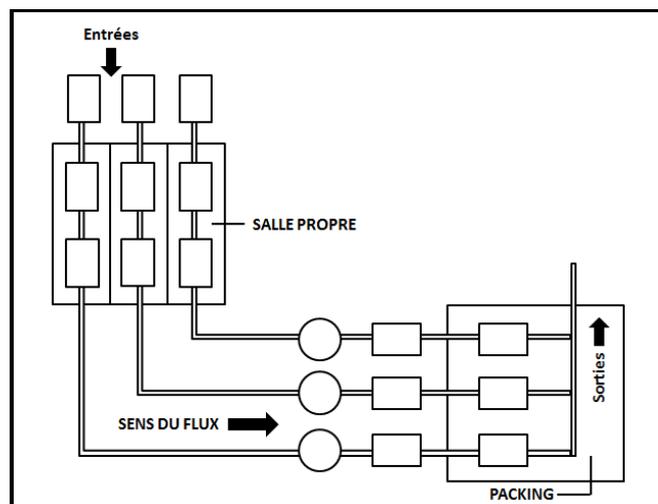


Figure 1.5 : Implantation en L.

2.3.4. Implantation sur plusieurs niveaux :

➤ Les avantages :

La surface de terrain occupée est réduite. Les utilités peuvent être positionnées hors zone de production et directement sous les équipements concernés.

➤ Les inconvénients :

Les zones de stockages matières premières et produits sont nécessairement au rez-de-chaussée pour le déchargement et le chargement. Ceci impose un système de transfert particulier pour aller en zone de production. L'extension du site est très difficile à envisager. Le coût de réalisation de l'installation et son exploitation est plus élevé que les autres solutions. Les déplacements du personnel sont complexes, mais peuvent aussi faciliter la différenciation des zones et donc contrôler l'accès, par exemple pour une salle propre.

Dans tous les cas, divers scénarios doivent être étudiés avec des diagrammes fléchés en couleurs sur le plan d'implantation pour observer les flux :

Chapitre 1 : Conception d'une unité pharmaceutique

- De personnel par catégorie : production, contrôle, maintenance, nettoyage ;
- De chaque matière : première, fluides, poudres, produits de nettoyage ;
- Des emballages ;
- Des stocks ;
- Des déchets par catégorie : organique, cartons, verre...etc.
- Des outillages.

Pour une production ultra propre, les zones sont séparées et confinées (figure 1.2.4) selon les opérations à effectuer pour éviter les propagations de poussières ou de contaminations.^[2]

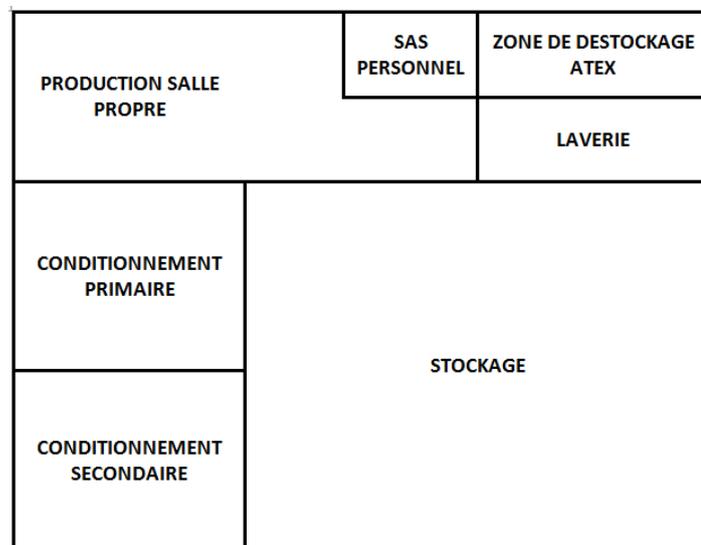


Figure 1.6 : Séparation des zones.

3. PRODUITS ENVISAGES

Il faut connaître au préalable les produits envisagés, parce que les BPF établissent certaines exigences en matière de séparation de locaux de production.

Les BPF distinguent deux cas de figure fondamentaux. D'abord les produits pour lesquels est nécessaire de fabriquer dans des locaux réservés (dont les plus connus les pénicillines). Et après, les produits pour lesquels une séparation est conseillée.

Logiquement, en plus, les substances chimiques dangereuses ne peuvent être fabriquées dans les mêmes locaux où se déroule la production des médicaments.

Chapitre 1 : Conception d'une unité pharmaceutique

Toutefois, même pour les produits pour lesquels la séparation n'est que conseillée et qui pourraient faire l'objet d'une fabrication « par compagne », il convient d'être très restrictif, parce qu'en pratique, la production dans les mêmes locaux exige la validation des procédures en vue de pouvoir démontrer qu'il n'y a aucun risque de contamination croisée. Cela veut dire que pour une nouvelle unité il est préférable de prévoir aussi des séparations.

En plus, il faut songer aux besoins possibles de confinement, nécessaire, par exemple, pour certains agents biologiques, dangereux pour l'environnement.^[1]

Tableau 1.1 : Limitations concernant les locaux de fabrication de médicaments.

Doivent être fabriqués dans des locaux réservés :	Ne devrait pas s'effectuer dans les mêmes locaux la fabrication :	Ne peuvent être fabriquées dans les mêmes locaux ou l'on fabrique des médicaments :
<ul style="list-style-type: none"> • Certains agents hautement sensibilisants, comme les pénicillines (à usage humain) • Les vaccins vivants, les préparations bactériennes vivantes et certains autres produits biologiques • Les produits radioactifs 	<ul style="list-style-type: none"> • De pénicillines (à usage vétérinaire) • De certains antibiotiques • De certaines hormones • De certains cytostatiques • De certains médicaments hautement actifs • Du vaccin BCG • De produits non médicamenteux 	<ul style="list-style-type: none"> • Les substances chimiques dangereuses (tels les pesticides et les herbicides)

3.1. Produits devant être fabriqués dans des locaux réservés :

Les BPF exigent la fabrication dans des zones séparés :

3.1.1. De certains agents hautement sensibilisants, comme les pénicillines à usage humain :

- Afin de réduire les risques d'accidents sérieux imputables à des contaminations croisées, des locaux autonomes doivent être réservés à la production de médicaments particuliers, comme certains agents hautement sensibilisants (par ex. les pénicillines) ... [BPF de l'UE (3.6)]

Chapitre 1 : Conception d'une unité pharmaceutique

- ...production dans les zones séparées (exigée pour les produits comme les pénicillines,...) ... [BPF de l'UE (5.19)]
- Les opérations relevant des processus de fabrication, de production et de conditionnement de pénicilline doivent se faire dans des installations, séparées de celles utilisées pour d'autres médicaments à usage humain. [BPF des USA – CFR – titre 21 : part 211 (section 211.42d) traduite]

3.1.2. De vaccins vivants, de préparations bactériennes vivantes et de certains autres produits biologiques :

- Afin de réduire les risques d'accidents sérieux imputables à des contaminations croisées, des locaux autonomes doivent être réservés à la production de médicaments particuliers, comme...des préparations biologiques (par ex. obtenues à partir de micro-organismes vivants) ... [BPF de l'UE (3.6)]
- ...production dans des zones séparées (exigée pour les produits comme...les vaccins vivants, les préparations bactériennes vivantes et certains autres produits biologiques)... [BPF de l'UE (5.19)]
- Des médicaments d'origine microbienne ne devraient pas être préparés ou faire l'objet d'un remplissage dans les zones utilisées pour la fabrication d'autres médicaments ; cependant, le remplissage de vaccins à base de germes tués ou constitués d'extraits bactériens peut s'effectuer après inactivation, dans les locaux utilisés pour le remplissage d'autres médicaments stériles. [BPF de l'UE (annexe 2 – fabrication des médicaments biologiques à usage humain : 8)]
- Il convient d'utiliser des locaux spécifiques pour la manipulation de *Bacillus anthracis*, du *Clostridium botulinum*, du *Clostridium tétani* jusqu'au terme du processus d'inactivation. [BPF de l'UE (annexe 2 – fabrication des médicaments biologiques à usage humain : 9)]
- La production par compagne peut être admise pour la manipulation d'autres organismes producteurs de spores pourvu que les locaux soient consacrés à ce groupe de médicaments et que jamais plus d'un produit ne soit traité à la fois. [BPF de l'UE (Annexe 2 – Fabrication des médicaments biologiques à usage humain : 10)]
- Les différentes étapes de production suivant la récolte peuvent être effectuées de façon simultanée dans les mêmes locaux de production à condition que des mesures adéquates soient prises pour éviter les contaminations croisées. Pour les vaccins tués et les

Chapitre 1 : Conception d'une unité pharmaceutique

toxoides, ces traitements ultérieurs ne doivent pas être effectués qu'après l'inactivation de la culture ou après détoxification. [BPF de l'UE (Annexe 2 – Fabrication des médicaments biologiques à usage humain : 12)]

- Les agents biologiques vivants doivent être manipulés dans des zones de confinement. Le degré de confinement doit être adapté à la pathogénicité du micro-organisme... [BPF de l'UE (Annexe 5 – Fabrication de médicaments immunologiques à usage vétérinaire : 7)]
- Si d'autres opérations, au cours desquelles des agents biologiques vivants sont manipulés (contrôle de qualité, service de recherche et de diagnostic, etc.), doivent être effectuées dans le bâtiment où a lieu la production, il convient de prendre des mesures de confinement et d'isolement appropriées. Le degré de confinement doit être en corrélation avec la pathogénicité de l'agent biologique et avec le fait qu'il a ou non été classé parmi les agents exotiques. Dès lors que les activités concernant le diagnostic sont réalisées, il existe un risque d'introduction d'organismes fortement pathogènes. C'est pourquoi le degré de confinement doit être capable de maîtriser tous les risques de ce genre. Des conditions de confinement peuvent également être requises si des activités de contrôle de la qualité, ou d'autres, ont lieu à proximité immédiate des bâtiments utilisés pour la production. [BPF de l'UE annexe 5 – Fabrication de médicaments immunologiques à usage vétérinaire : 10)]
- Les opérations de production, telles que l'entretien des cellules, la préparation des milieux, la culture des virus, etc. susceptibles d'être une source de contamination doivent être effectuées dans des zones séparées. [BPF de l'UE (Annexe 5 – Fabrication de médicaments immunologiques à usage vétérinaires : 13)]
- Les zones de production où sont manipulés des agents biologiques particulièrement résistants à la désinfection (par ex. Les bactériessporulées) doivent être autonomes et exclusivement consacrées à cette activité jusqu'à ce que les agents biologiques aient été inactivés. [BPF de l'UE (Annexe 5 – Fabrication de médicaments immunologiques à usage vétérinaire : 14)]
- La production d'agents biologiques peut avoir lieu dans des zones contrôlées à condition d'être effectuée à l'intérieur d'un dispositif entièrement fermé et stérilisé par la chaleur. Tous les raccordements doivent également être stérilisés par la chaleur après avoir été mis en place et avant d'être démontés. À condition qu'ils soient peu

nombreux, qu'une technique aseptique appropriée soit utilisée et qu'il n'y ait pas de risque de fuite, les raccordements peuvent être réalisés sous flux d'air laminaire. ...Différents produits peuvent être placés dans différents biogénérateurs installés dans la même zone, à condition qu'il n'y ait aucun risque de contamination croisée accidentelle. Toutefois, les organismes qui font généralement l'objet d'exigences particulières en matière de confinement doivent être placés dans des zones consacrées à ce genre de produits. [BPF de l'UE (Annexe 5 – Fabrication de médicaments immunologiques à usage vétérinaire : 17)]

- Agents biologiques : micro-organismes, y compris les micro-organismes obtenus par génie génétique, cultures de cellules et endoparasites, pathogènes ou non. [BPF de l'UE (glossaire)]

3.1.3. De produits radioactifs :

Les produits radioactifs doivent être stockés, traités, emballés et contrôlés dans des locaux séparés destinés à cet effet. [BPF de l'UE (Annexe 3 – Fabrication des médicaments radiopharmaceutiques : 2)]

3.2. Produits dont la fabrication dans des locaux réservés est conseillée :

Les BPF conseillent la production dans des locaux réservés :

3.2.1. De pénicillines à usage vétérinaire :

L'utilisation de pénicillines en médecine vétérinaire ne comporte pas le même risque d'hypersensibilité que chez l'homme. Bien que des incidents d'hypersensibilité aient été enregistrés chez le cheval et le chien, d'autres produits ont un effet toxique pour certaines espèces, comme les antibiotiques ionophores pour le cheval. Les exigences voulant que les produits de ce type soient fabriqués dans des locaux autonomes (point 3.6 [des BPF de l'UE]) peuvent, bien qu'il soit souhaitable de les respecter, être levées si les locaux sont exclusivement réservés à la fabrication de médicaments à usage vétérinaire. Il convient toutefois de prendre toutes les mesures nécessaires afin d'éviter les contaminations croisées ainsi que tout risque pour la sécurité de l'opérateur, conformément aux dispositions prévues dans le guide. Dans ce cas, les médicaments contenant des pénicillines doivent être fabriqués par compagnes suivies d'une décontamination et d'un nettoyage adéquats et

validés. [BPF de l'UE (Annexe 4 – Fabrication des médicaments à usage vétérinaire autre que les médicaments immunologiques : 7)]

3.2.2. De certains antibiotiques :

La production de certains autres médicaments – comme les antibiotiques... ne devrait pas s'effectuer dans les mêmes locaux. Pour ces produits et dans des cas exceptionnels, le principe des fabrications par compagne dans les mêmes locaux peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises et les validations nécessaires réalisées. [BPF de l'UE (3.6)]

3.2.3. De certaines hormones :

La production de certains autres médicaments – comme ...certaines hormones ... ne devrait pas s'effectuer dans les mêmes locaux. Pour ces produits et dans des cas exceptionnels, le principe des fabrications par compagne dans les mêmes locaux peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises et les validations nécessaires réalisées. [BPF de l'UE (3.6)]

3.2.4. De certains cytostatiques :

La production de certains autres médicaments – comme ...certains cytostatiques ... ne devrait pas s'effectuer dans les mêmes locaux. Pour ces produits et dans des cas exceptionnels, le principe des fabrications par compagne dans les mêmes locaux peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises et les validations nécessaires réalisées. [BPF de l'UE (3.6)]

3.2.5. De certains médicaments hautement actifs :

La production de certains autres médicaments – comme ...certains médicaments hautement actifs ... ne devrait pas s'effectuer dans les mêmes locaux. Pour ces produits et dans des cas exceptionnels, le principe des fabrications par compagne dans les mêmes locaux peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises et les validations nécessaires réalisées. [BPF de l'UE (3.6)]

3.2.6. De produits non médicamenteux :

...La production de...produits non médicamenteux ne devrait pas s'effectuer dans les mêmes locaux. Pour ces produits et dans des cas exceptionnels, le principe des fabrications par compagne dans les mêmes locaux peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises et les validations réalisées. [BPF de l'UE (3.6)]

Normalement, il convient d'éviter de fabriquer des produits non médicamenteux dans les locaux et avec le matériel destinés à la fabrication des médicaments [BPF de l'UE (5.17)]

3.3. Fabrication de substances chimiques dangereuses :

La fabrication des substances chimiques dangereuses dans les mêmes locaux ou sont produits des médicaments est interdite.

...La fabrication de substances chimiques dangereuses, tels que les pesticides et les herbicides, ne peut s'effectuer dans les locaux où l'on fabrique des médicaments [BPF de l'UE (3.6)]

3.4. Fabrication d'autres cas de figure :

3.4.1. Fabrication de pré-mélanges pour aliments médicamenteux :

- Il convient de fabriquer les pré-mélanges dans des zones spécifiques qui, dans la mesure du possible, ne font pas partie d'une usine pharmaceutique principale. Si ce n'est pas le cas, les zones de fabrication des pré-mélanges doivent être entourées d'une zone tampon servant à l'isoler en vue de réduire le risque de contamination des autres zones de fabrication. [BPF de l'UE (Annexe 4 – Fabrication de médicaments à usage vétérinaire autres que les médicaments immunologiques : 4)]
- Pré-mélange pour aliments médicamenteux, tout médicament à usage vétérinaire préparé à l'avance en vue de la fabrication ultérieure d'aliments médicamenteux. [BPF de l'UE (Annexe 4 – Fabrication de médicaments à usage vétérinaire que les médicaments immunologiques)]
- Aliment médicamenteux, tout mélange déjà préparé, constitué d'un ou de plusieurs médicaments et d'un ou plusieurs aliments à usage vétérinaire, destiné à être mis sur le marché et à être administré à des animaux sans traitement supplémentaire, en raison de

Chapitre 1 : Conception d'une unité pharmaceutique

ses propriétés curatives, préventives ou d'autres propriétés médicamenteuses... [BPF de l'UE (Annexe 4 – Fabrication de médicaments à usage vétérinaire autres que les médicaments immunologiques)]

3.4.2. Fabrication d'ectoparasitocides à usage vétérinaire :

... La production et le conditionnement primaire d'ectoparasitocides à usage vétérinaire destinés à une application externe, qui sont des médicaments à usage vétérinaire et sont soumis à l'autorisation de mise sur le marché, sont autorisés par compagne et dans une zone spéciale réservée aux pesticides. Toutefois, la production d'autres catégories de ce type. [BPF de l'UE (Annexe 4 – Fabrication de médicaments à usage vétérinaire autres que les médicaments immunologiques : 5)]

3.4.3. Les gaz médicinaux doivent être manipulés dans des zones séparées de celles destinées aux gaz non médicinaux (à moins que la qualité de ces derniers soit équivalente à celle des gaz médicinaux).

- Le remplissage des gaz médicinaux et celui des gaz non médicinaux doivent s'effectuer dans des zones distinctes et aucun échange de récipients ne doit avoir lieu entre ces zones.

A titre exceptionnel, il peut être admis d'avoir recours à un remplissage par compagnes dans une même zone, à condition que des précautions particulières soient prises et qu'il soit procédé à la validation nécessaire. [BPF de l'UE (Annexe 6 – Fabrication des gaz à usage médical : 3.1.1)]

- Le remplissage de gaz non médicinaux doit être évité dans des zone et avec du matériel destinés à la production de gaz médicinaux. Des exceptions peuvent être envisageables à condition que la qualité que la qualité du gaz utilisé à des fins non médicinales soit au moins égale à celle du gaz médicinal et que les principes des BPF soient respectés. [BPF de l'UE (Annexe 6 – Fabrication des gaz à usage médical : 3.2.4)]
- Les réservoirs de stockage et les citernes mobiles doivent être dédiés à un gaz et à une qualité bien définie de ce gaz. Toutefois, un gaz médicinal liquéfié peut être stocké ou transporté dans les mêmes réservoirs que le gaz de même nature destiné à d'autres applications, à condition que la qualité de ce dernier soit au moins égale à celle du gaz médicinal. [BPF de l'UE (Annexe 6 – Fabrication des gaz à usage médical : 3.2.5)]

Chapitre 1 : Conception d'une unité pharmaceutique

- Les rampes de remplissage des gaz médicaux et les bouteilles doivent être dédiées à un gaz simple ou à un mélange de gaz donné. [BPF de l'UE (Annexe 6 – Fabrication des gaz à usage médical : 5.3.3)]

3.4.4. Il faut éviter tout risque d'irradiation des produits pharmaceutiques :

Les locaux doivent être conçus et exploités de façon à isoler les récipients irradiés de ceux qui ne le sont pas afin une contamination croisée. Lorsque les produits manipulés sont renfermés dans des conteneurs pour irradiation clos, les produits pharmaceutiques ne doivent pas nécessairement être isolés des autres s'il n'y a aucun risque que les premiers soient contaminés par les seconds. Toute éventuelle contamination des produits par des radionucléides émanant de la source doit être exclue. [BPF de l'UE (Annexe 12 – Utilisation des rayonnements ionisants : 28)]

3.4.5. Il faut éviter la contamination des médicaments dérivés du plasma :

La préparation des médicaments dérivés du plasma fait appel à des méthodes d'élimination ou d'inactivation de virus, et des mesures doivent être prises pour éviter une contamination croisée entre produits traités et produits non traités ; les locaux et le matériel utilisés pour les produits traités doivent être spécifiques et distincts de ceux utilisés pour les produits non traités. [BPF de l'UE (Annexe 14 – Fabrication des médicaments dérivés du sang ou du plasma humain : 8)]

4. FORMES GALENIQUES CHOISIES

Elles déterminent les caractéristiques de l'unité envisagée. Bien que les formes pharmaceutiques soient relativement nombreuses et puissent être classés d'après plusieurs critères, du point de vue d'un projet de production pharmaceutique, elles peuvent être groupées en 4 types principaux (voir annexe 1.2) :

- A) Formes solides non stériles ;
- B) Formes solides stériles ;
- C) Formes liquides et semi solides non stériles ;
- D) Formes liquides et semi solides stériles.

Les deux critères fondamentaux retenus pour ce groupement en types (l'aspect physique et le besoin de stérilité) ne regardent pas la pharmacologie, mais la technologie galénique et les besoins en matière de distribution intérieure, d'équipements et d'utilités.

Pour chacun de ces 4 types, il faudra prévoir des zones de production séparées.^[1]

5. PROCESSUS DE PRODUCTION ENVISAGES

Dans chacune des zones de production, la conception et la disposition des locaux viennent déterminées par les processus de production envisagés. Par exemple, pour des formes solides orales, la technologie de granulation utilisée ou pour des formes liquides injectables, s'il s'agit d'un processus avec ou sans stérilisation finale.

Il convient d'établir pour chaque processus de production envisagé un diagramme de flux avec les étapes du processus et les équipements prévus pour la réalisation de chacune des étapes.

La distribution intérieure ne constitue donc que la matérialisation spatiale de ce diagramme, la traduction des étapes du processus en locaux où vont avoir lieu ces étapes de processus. Les caractéristiques de ces locaux sont déterminées par les équipements à installer, ainsi que par le flux de matières et de personnel.^[1]

6. VOLUMES DE PRODUCTION PREVUS

En fonction des volumes de production estimés, la distribution intérieure peut être revue pour augmenter le nombre et la capacité des équipements.^[1]

7. AUTRES ASPECTS A CONSIDERER

Bien que parfois sans rapport direct avec les exigences pharmaceutiques, il existe souvent d'autres aspects qui peuvent influencer l'avant-projet sommaire, par exemple :

- Exigence de conditions particulières (contrôle de l'humidité, installations antidéflagrantes pour substances inflammables, produits craignant la lumière, etc.) ;

Chapitre 1 : Conception d'une unité pharmaceutique

- Exigences en matière de volumes de stockage (en vue de posséder des réserves stratégiques minimales) ;
- Exigences de séparation de processus pour des raisons logistiques ;
- Conception d'un couloir de visite autour des zones de production ;
- Besoin de zones techniques pour certains équipements ;
- Possibilité de changer la taille des lots pour des raisons logistiques ;
- Possibilité de faire certaines opérations de façon automatique ou manuelle, selon besoin ;
- Possibilité d'utiliser du matériel (flacons, ampoules, bouchons, etc.) déjà propre et stérilisé ou de le nettoyer et stériliser sur place, selon le besoin...etc.^[1]

1. QU'EST-CE QU'UNE SALLE PROPRE

Il est évident qu'une salle propre est une salle qui est propre. Le terme de *salle propre* revêt de nos jours une signification particulière qui est définie dans la norme internationale ISO 14644-1 de la manière suivante :

Une salle dans laquelle la concentration des particules en suspension dans l'air est maîtrisée, et qui est construite et utilisée de façon à minimiser l'introduction, la génération et la rétention des particules à l'intérieur de la pièce, et dans laquelle d'autres paramètres pertinents, comme la température, l'humidité et la pression sont parfaitement maîtrisés.

Les deux premiers tiers de ce texte définissent ce qu'est, en principe, une salle propre. Il s'agit d'un local qui minimise l'introduction, la génération et la rétention de particules. Pour obtenir ce résultat, on introduit un débit d'air particulièrement élevé et filtré avec des filtres à très haute efficacité (HEPA). Ce débit d'air sert : à diluer et à éliminer les particules et micro-organismes émis par les personnes et les équipements à l'intérieur de la salle, à mettre en surpression la salle pour éviter les entrées d'air sale de l'extérieur.

En deuxième lieu, une salle propre est construite avec des matériaux qui n'émettent pas de particules et qui, de plus, sont prévus pour être facilement nettoyables.

Enfin, les personnes à l'intérieur de la salle propre sont revêtues de tenues qui enveloppent largement le corps afin de réduire au minimum la dissémination de particules et de micro-organismes. Ces mesures, parmi d'autres, contribuent à minimiser l'introduction, la génération et la rétention de la contamination à l'intérieur de la salle propre. Dans les salles propres, on peut également assurer le contrôle de la température, l'humidité, le niveau sonore, l'éclairage et les vibrations.^[3]

Les BPF de l'UE parlent de la salle propre sous le terme « zone d'atmosphère contrôlée ».

Zone d'atmosphère contrôlée est une zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes.^[1]

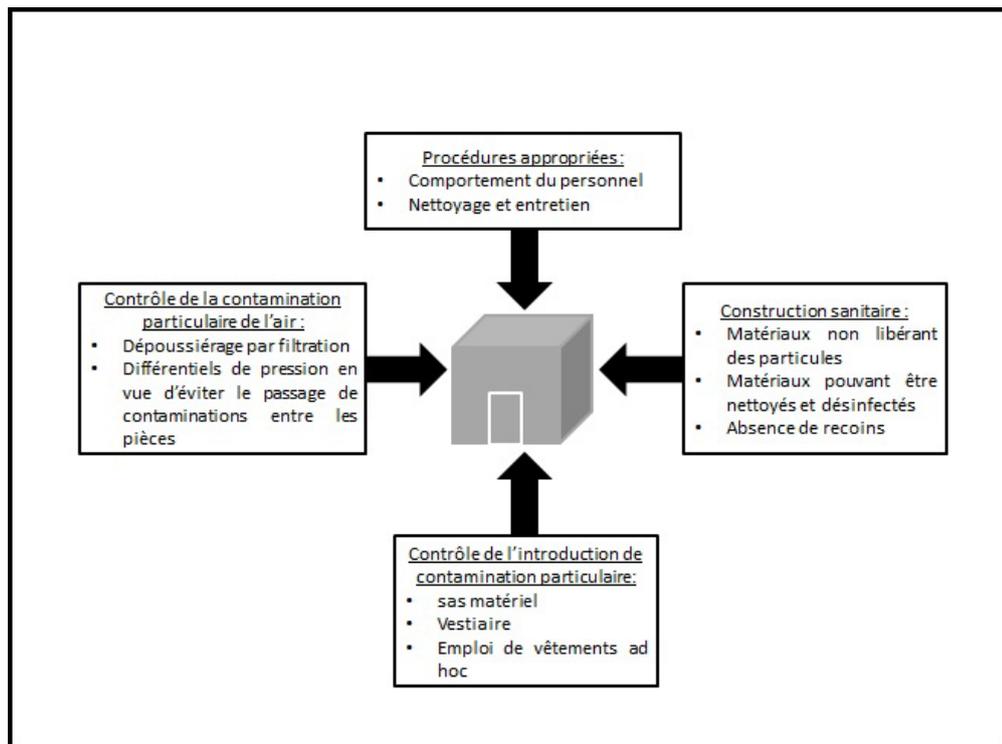


Figure 2.1 : Concept « salle propre »

2. POURQUOI A-T-ON BESOIN DE SALLES PROPRES

La salle propre appartient aux temps modernes. Ses racines historiques, tant pour la conception que pour l'organisation, remontent à plus de 100 ans, avec les premières tentatives de maîtrise des infections hospitalières ; mais le besoin d'assurer un environnement propre pour effectuer une production industrielle est une exigence de notre société moderne. Nous avons besoin de salles propres parce que les personnes, les équipements de production et les structures des bâtiments génèrent de la contamination. Les personnes et les équipements émettent des millions de particules et les matériaux habituellement employés dans le bâtiment ont une tendance à se désagréger facilement. Une salle propre permet de maîtriser la dispersion de ces contaminants et ainsi de garantir un environnement propre pour la production.

Les activités en salles propres sont variées : électronique, semi-conducteur, micromécanique, optique, biotechnologie, pharmacie, dispositifs médicaux, agroalimentaire. Les industries des médicaments font largement appel aux salles propres

car elles doivent garantir que les médicaments ne transmettent aucun micro-organisme ou impureté au malade. Les salles d'opération font aussi appel à cette technologie pour réduire le risque d'infection.^[3]

3. CLASSIFICATION ET NORMES DE SALLES PROPRES

Il faut connaître au préalable les produits envisagés, parce que les BPF établissent certaines exigences en matière de séparation de locaux de production.

Dans le secteur pharmaceutique, elle se fait par une situation définie, en fonction du nombre maximal de particules de taille égale ou supérieure à 0.5 et 5 μm par m^3 et selon divers systèmes de classification.

3.1. Situations ou états d'occupation :

3.1.1. Après construction :

Selon la norme ISO 14644-1 :1999, on entend par « après construction », la situation où l'installation est complétée, avec toutes les utilités connectées et en fonctionnement, mais sans équipement ni matières de production et sans présence d'opérateurs.

3.1.2. Au repos :

On entend par « au repos », la situation où l'installation avec le matériel de production en place est achevée et opérationnelle, sans que les opérateurs soient à leur poste. [BPF de l'UE (Annexe 1 – Fabrication des médicaments stériles : 3)]

3.1.3. En activité :

On entend par « en activité », la situation où les installations fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu d'opérateurs. [BPF de l'UE (Annexe 1 – Fabrication des médicaments stériles : 3)]

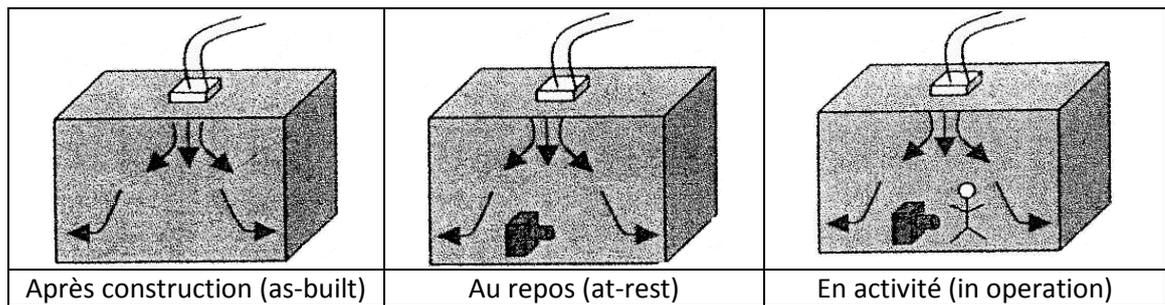


Figure 2.2 : Les situations pour définir la classification d'une zone à atmosphère contrôlée.

3.2. Systèmes de classification :

3.2.1. Aux états unis :

Ce sont les américains qui ont établi les premiers un système de classification des zones à atmosphère contrôlée en fonction de la concentration de particules dans l'air, le Federal Standard 209, paru en 1963. Jusqu'à sa dérogation en 2001, ce standard a compté 6 versions (originale, A, B, C, D, E).

En 2001 les autorités américaines ont décidé de ne plus mettre à jour le Federal Standard 209 et de le substituer par la norme internationale ISO 14644, qui a l'avantage de proposer tant un système de classification, paru en 1999, que des méthodes d'essai pour déterminer cette classification.

Tableau 2.1 : Classification zones à atmosphère contrôlée : Fed. Std. 209 D (1988) – Obsolète.

Classe	Nombre maximale autorisés de particules de taille égale ou supérieure à			
	0.5 μm / pied ³	0.5 μm / m ³	5 μm / pied ³	5 μm / m ³
1	1	35	Non applicable	Non applicable
10	10	350	Non applicable	Non applicable
100	100	3500	Non applicable	Non applicable
1000	1000	35000	7	245
10000	10000	350000	70	2450
100000	100000	3500000	700	24500

3.2.2. En Europe :

Les différents systèmes de classification existants à l'échelle nationale ont été substitués dès 1992 par l'annexe 1-Fabrication des médicaments stériles des BPF de l'UE., qui n'établit qu'une classification. En ce qui concerne aux méthodes, il renvoie aux normes ISO.

L'annexe 1- Fabrication des médicaments stériles des BPF de l'UE est une norme destinée exclusivement au monde pharmaceutique. La classification des zones à atmosphère contrôlée se fait en 4 classes (A, B, C, D) et en distinguant deux situations (au repos et en activité).^[1]

Tableau 2.2 : Classification des zones à atmosphère contrôlée selon l'annexe 1 de BPF de l'UE.

Classification des zones à atmosphère contrôlée en fonction des caractéristiques des particules présentes dans l'atmosphère [BPF de l'UE (Annexe 1 – Fabrication des médicaments stériles : 3)]				
Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille égale ou supérieure à ⁽¹⁾ :			
	Au repos ⁽²⁾		En activité ⁽²⁾	
	0.5 µm / m ³	5 µm / m ³	0.5 µm / m ³	5 µm / m ³
A	3500	1 ⁽³⁾	3500	1 ⁽³⁾
B	3500	1 ⁽³⁾	350000	2000
C	350000	2000	3500000	20000
D	3500000	20000	Non défini ⁽⁴⁾	Non défini ⁽⁴⁾

Quelques notes :

1. La détermination de la propreté particulaire est faite au moyen d'un compteur discret des particules présentes dans l'atmosphère, de taille égale ou supérieure à la limite établie. Un système de mesure continue doit être utilisé pour la surveillance de la propreté particulaire des zones de classe A, et il est recommandé pour les zones de classe B, d'environnement immédiat d'une zone de travail de classe A. Pour la surveillance routinière le volume total d'échantillonnage ne doit pas être inférieur à 1m³ pour les zones de classe A et B et préférentiellement aussi pour celles de classe C. [BPF de l'UE (Annexe 1 – Fabrication des médicaments stériles : 3a) traduite]
2. Les caractéristiques particulières indiquées dans le tableau dans la colonne « au repos » doivent être respectées en l'absence du personnel, à l'arrêt de la production après un bref temps d'épuration de 15 à 20 minutes (valeur guide). Les caractéristiques particulières indiquées dans la colonne « en activité » pour la classe A doivent être maintenues dans l'environnement immédiat du produit lorsque celui-ci ou son récipient ouvert sont en contact direct avec l'environnement. Il est admis qu'il n'est pas toujours possible de démontrer la conformité au niveau particulaire requis au point de remplissage au cours de celui-ci, en raison de l'émission de particules ou de gouttelettes provenant du produit lui-même. [BPF de l'UE (Annexe 1- Fabrication des médicaments stériles : 3b)]

3. Ces zones doivent être libres de particules de taille égale ou supérieure à 5 µm. Etant admis qu'il est impossible de démontrer l'absence de particules avec signification statique, les limites sont établis à 1 particule/m³. Au cours de la qualification de la salle propre il faut démontrer que ces zones peuvent être maintenues dans les limites établies. [BPF de l'UE (Annexe 1- Fabrication des médicaments stériles : 3b) traduite]
4. Pour cette zone, les conditions et les limites fixées dépendront de la nature des opérations réalisées. [BPF de l'UE (Annexe 1- Fabrication des médicaments stériles : 3f) traduite]

3.2.3. Classification des salles propres selon la norme ISO 14644 :

La norme ISO 14644 (salles propres et environnements maîtrisés apparentés) et son complément la norme ISO 14698 (salles propres et environnements maîtrisés apparentés – maîtrise de la bio-contamination) sont des normes à caractère général, non exclusivement pharmaceutique.

Le système de classification des salles propres est décrit dans la partie 1 de la norme ISO 14644 (classification de propreté de l'air). Cette norme établit la propreté particulière selon neuf classes définies par un numéro de classification N.

Les tailles de particules prises en considération sont au nombre de six (0.1 µm, 0.2 µm, 0.3 µm, 0.5 µm, 1 µm et 5 µm), toutefois dans le secteur pharmaceutique traditionnellement ne sont retenues que les particules de taille 0.5 µm et 5 µm.

$$C_n = 10^N \times (0.1/D)^{2.08}$$

- N est le numéro de classification ISO
- D est la taille de la particule considérée en µm.^[1]

Tableau 2.3 : La contamination particulaire maximale fixée par la norme ISO 14644-1

Chapitre 2 : La salle blanche ou propre

NUMÉRO DE CLASSIFICATION	CONCENTRATIONS MAXIMALES ADMISSIBLES PAR M ³ D'AIR EN PARTICULES DE TAILLE ÉGALE OU SUPÉRIEURE À CELLES DONNÉES CI-DESSOUS					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
Iso1	10	2	0	0	0	0
Iso2	100	24	10	4	0	0
Iso3	1000	237	102	35	8	0
Iso4	10000	2370	1020	352	83	0
Iso5	100000	23700	10200	3520	832	29
Iso6	1000000	237000	102000	35200	8320	293
Iso7	S.O	S.O	S.O	352000	83200	2930
Iso8	S.O	S.O	S.O	3520000	832000	29300
Iso9	S.O	S.O	S.O	35200000	8320000	293000

S.O : sans objet

3.2.4. Correspondance entre les classifications ISO 14644 et BPF de l'UE:

Les divergences existantes entre les classifications établies par la norme ISO 14644 et l'annexe 1 des BPF de l'UE posent des problèmes au secteur pharmaceutique international.

Tableau 2.4 : Correspondance entre les classifications ISO 14644 et BPF de l'UE.

BPF de l'UE –Annexe 1- Fabrication des médicaments stériles	Norme ISO 14644
Classe A e B	Classe ISO 5
Classe C	Classe ISO 7
Classe D	Classe ISO 8

Bien que le degré de la concordance entre BPF de l'UE et ISO 14644 pour les particules de 0.5 µm soit acceptable, pour les particules de 5 µm les différences sont significatives et en ce qui concerne la classe A (et B au repos) très importantes.^[1]

Tableau 2.5 : Classification des zones à atmosphère contrôlée : comparaison entre ISO 14644 et BPF et l'UE.

Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille égale ou supérieure à [particules / m ³ d'air] :							
ISO 14644 : 1999			Annexe 1 – Fabrication des médicaments stériles des BPF de l'UE (2003)				
Classe	Selon accordé		Au repos		En activité		Classe
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm	
ISO 5	3520	29	3500	1	3500	1	A
			3500	1	350000	2000	B
ISO 7	352000	2930	350000	2000	3500000	20000	C
ISO 8	3520000	29300	3500000	20000	Non défini	Non défini	D

3.3. Filtration de l'air :

Chapitre 2 : La salle blanche ou propre

Les zones d'atmosphère contrôlée doivent être... alimentées en air passé sur des filtres d'efficacité correspondant au niveau de propreté requis. [BPF de l'UE (Annexe 1 – Fabrication des médicaments stériles : 1)]

Le système d'aération doit être muni de filtres... appropriés, tels que les filtres HEPA... [BPF de l'UE (Annexe 1 – Fabrication des médicaments stériles : 3c) traduite]

On classe les filtres en fonction de leur efficacité :

- Filtres à moyenne efficacité (classes G1 à G4) : Filtre plan.
- Filtres à haute efficacité (classes F5 à F9) : Filtre à poches, Filtre plissé.
- Filtres à très haute efficacité ou absolus (classes H10 à H14) : Filtre absolu.^[4]

L'efficacité est le rapport entre le nombre de particules retenues par le filtre et le nombre de particules atteignant le filtre.

L'efficacité globale est l'efficacité moyennée sur l'ensemble de la surface frontale de passage de l'air.

L'efficacité locale est l'efficacité en un point spécifique du filtre. Une fuite est un point où l'efficacité locale dépasse une valeur limite donnée.^[1]

Tableau 2.6 : Types de filtrage pour atteindre les différents niveaux de propreté.

Type de zone		Classification		Niveau de filtration requis
		ISO (14644 – 1)	GMP de l'UE	
Non pharmaceutique		---	---	G4
Pharmaceutique	Non contrôlée	--- / Classe 9	---	G4 et F8
	Contrôlée	Classe 8	Classe D	G4, F8 et H13
	Propre	Classe 7	Classe C	G4, F8 et H13*
	Critique	Classe 5	Classe A/B	G4, F9 et H14*
*filtres terminaux				

Tableau 2.7 : Efficacité des filtres HEPA et ULPA

Chapitre 2 : La salle blanche ou propre

Extrait NF EN 1822-1 Classe de filtre		Valeurs locales à la MPPS*		Valeurs locales à la MPPS*	
		Efficacité	Pénétration	Efficacité	Pénétration
	H10	85%	15%	/	/
	H11	95%	5%	/	/
HEPA**	H12	99%	0,5	/	/
	H13	99,95%	0,05%	99,75%	0,25%
	H14	99,995%	0,005%	99,975%	0,025%
	U14	99,9995%	0,0005%	99,9975%	0,0025%
ULPA***	U15	99,99995%	0,00005%	99,99975%	0,00025%
	U16	99,999995%	0,000005%	99,999975%	0,000025%

* M P P S : taille de la particule la plus pénétrante.
 ** HEPA: High Efficiency Particulate Air.
 *** ULPA: Ultra Low Penetration Air.

Tableau 2.8 : Classification des filtres

Eléments à filtrer	Classe	Applications
Insectes, fibres textiles, cheveux, sable, cendres, pollen, ciment	G1 G2	Utilisations simples (protection contre les insectes)
	G3 G4	Pré filtre et filtre pour les installations de protection civile Evacuation de l'air des cabines de peinture, des cuisines Protection anti-pollution pour les climatiseurs (par exemple de fenêtre) Pré filtre pour les classes de filtration F6 à F8
Pollen, ciment, particules salissantes (poussière), germes, poussières chargées de bactéries	F5	Filtre sur l'air neuf des locaux à faible exigence (ateliers, garages, entrepôts)
	F5 F6 F7	Pré filtre et filtre pour les centrales de traitement de l'air Filtre final dans les installations de climatisation pour magasins, bureaux et locaux de fabrication Pré filtre pour classes F9 à H12
	F7 F8 F9	Filtre final dans les installations de climatisation pour bureaux, locaux de fabrication, hôpitaux, centrales électriques, locaux ordinateurs Pré filtre pour filtres absolus et filtres à charbon actif
Fumées d'huile et de suie agglomérées, fumée de tabac, fumée d'oxyde métallique	H10 H11 H12 H13 H14 U15 U16	Filtre final pour locaux à haute exigence, laboratoires, alimentation, pharmacies, mécanique de précision, industrie optique et électronique
	H11 H12	Filtre final pour salles blanches
	H13 H14 U15 U16	Filtre final pour salles blanches, Filtre final pour salle d'opération, Filtre final pour évacuation d'air des installations nucléaires

3.4. Contrôle du débit impulsé (taux de brassage) :

En impulsant de l'air filtré dans une enceinte, par un simple effet de *dilution* on arrive à diminuer la teneur de particules dans l'air. C'est-à-dire, plus on augmente la rénovation avec de l'air filtré, plus on diminue la teneur en particules.^[1]

Le taux de brassage est le rapport : ^[4]

$$\frac{\text{Le volume d'air soufflé dans le local par le système de ventilation par heure (m}^3\text{/h)}}{\text{Le volume du local considéré}}$$

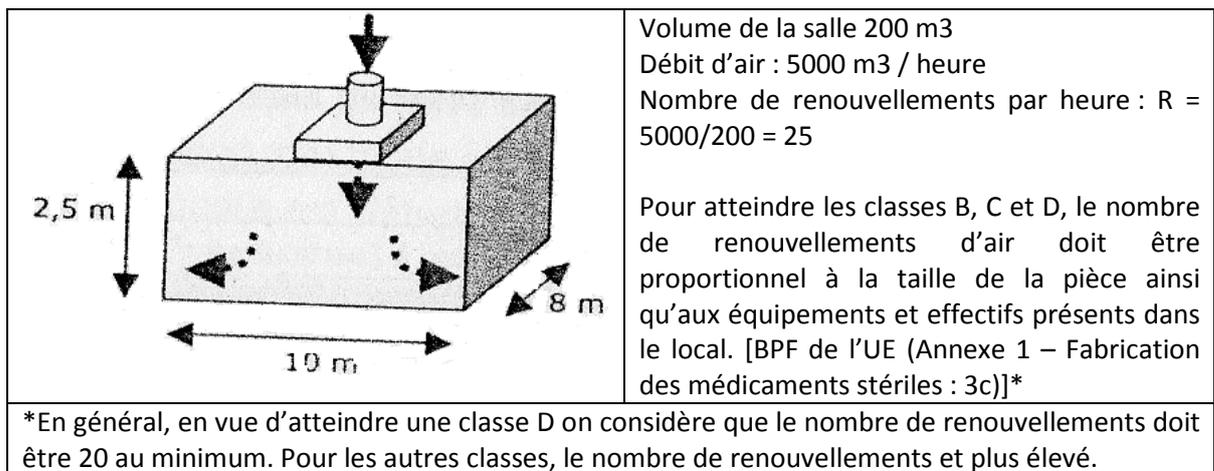


Figure 2.3 : Nombre de renouvellements d'air.

Taux de brassage et types de flux recommandés en fonction de la classe d'empoussièrement en Z.E.C :

Il n'y a pas de normes concernant le taux de brassage, mais France air a fait une estimation illustrée dans le tableau suivant :^[4]

Tableau 2.9 : Estimation du taux de brassage nécessaire pour salles propres.

Classement ISO 14644-1		Type de flux	Taux de brassage (Vol/H)
US FD 209 E	ISO 14 644-1		
100 000	Iso 8	Turbulent	15 à 30
10 000	Iso 7	Turbulent	30 à 50
1 000	Iso 6	Turbulent	50 à 100
100	Iso 5	Unidirectionnel	Jusqu'à 600
10	Iso 4	Unidirectionnel	Jusqu'à 600
1	Iso 3	Unidirectionnel	Jusqu'à 600, voire plus

3.5. La diffusion d'air :

Il existe deux types de flux d'air ont une définition normalisée (NF EN ISO 14644-6)

- Le Flux d'air turbulent: régime de distribution d'air où l'air soufflé dans la zone propre se mélange à l'air déjà présent au moyen de l'induction.
Généralement utilisé pour les ISO 8 à ISO 6.
- Le Flux d'air laminaire : flux d'air maîtrisé traversant l'ensemble d'un plan de coupe d'une zone propre, possédant une vitesse régulière et des filets à peu près parallèles.
Généralement utilisé pour les ISO 5 et moins.

La disposition d'une chambre connue comme « plenum » avant le filtre permet de distribuer le flux d'air de façon homogène et d'obtenir ainsi un flux d'air à régime laminaire, ce qui permet une élimination rapide des particules par déplacement.^[4]

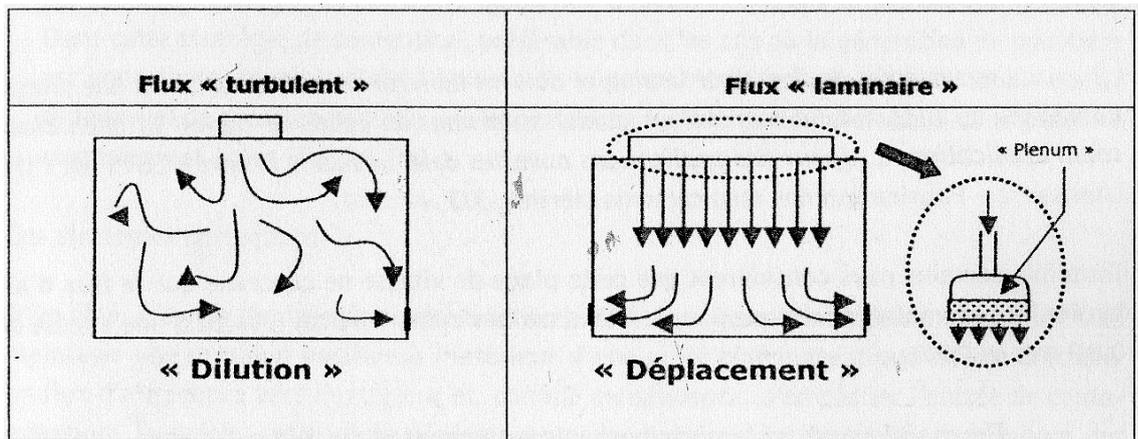


Figure 2.4 : Types d'écoulement de l'air dans les salles propres

Les systèmes de flux d'air laminaire doivent délivrer de l'air circulant à une vitesse homogène de 0.36 - 0.54 m/s (valeur guide) au niveau du poste de travail pour des applications ouvertes dans une salle propre. [BPF de l'UE (Annexe 1- Fabrication des médicaments stériles : 3)]

Le maintien de l'unidirectionnalité doit être démontré et validé. [BPF de l'UE (Annexe 1- Fabrication des médicaments stériles : 3) traduite]

3.6. Séparation entre les atmosphères des locaux :

Pendant la fabrication, une alimentation en air filtré doit maintenir en toutes circonstances une pression positive et une circulation d'air par rapport aux zones voisines de classe inférieure et balayer efficacement la zone. Les écarts de pression entre les pièces adjacentes relevant de classes différentes doivent être de 10 à 15 pascals (valeur guide). De plus, une attention particulière doit être apportée à la protection de la zone de plus haut risque, c'est à dire à l'environnement immédiat auquel sont exposés les produits et les accessoires nettoyés destinés à être en contact avec eux. Les différentes recommandations concernant l'alimentation en air et les différences de pression peuvent au besoin être modifiées lorsqu'il s'agit de locaux contenant du matériel ou des produits pathogène, hautement toxiques, radioactifs ou contenant des virus ou bactéries vivants. Des moyens de décontamination de la zone et le traitement de l'air quittant la zone peuvent s'avérer nécessaires dans certains cas. [BPF de l'UE (Annexe 1- Fabrication des médicaments stériles : 29)]

En vue d'enrayer le passage de contamination entre des locaux contigus, il est possible d'employer une séparation par pression différentielle : En réglant les débits d'air impulsés et extraits d'une enceinte il est possible d'établir, par rapport aux enceintes contiguës, des différentiels de pression. Cette pression différentielle doit être suffisante pour garantir qu'il n'y aura aucun renversement du flux d'air. La différence minimale entre les locaux se situe entre 10 - 15 pa.

Cette stratégie permet :

- D'un côté, d'éviter l'entrée de contamination extérieure. Pour atteindre cet objectif, il faut maintenir une pression positive à l'intérieur d'une unité pharmaceutique en vue d'établir un flux d'air propre vers l'extérieur et, comme conséquence, d'empêcher l'entrée de contamination. Toutefois, cette règle générale a une exception, dans les unités manipulant des produits susceptibles de nuire à la santé, car dans ce cas particulier, il faut éviter la contamination de l'environnement. Ceci est possible par l'établissement dans l'unité pharmaceutique une pression négative, mais alors, en vue d'éviter l'entrée de la contamination extérieure il faut d'un côté garantir l'étanchéité des locaux et de l'autre créer autour de la zone critique un anneau protecteur à surpression positive.

- De l'autre, protéger les locaux de la contamination croisée. Ainsi, par exemple, dans une unité de production de formes solides la maintenance d'une pression positive dans un couloir par rapport aux locaux empêche la sortie de poussière de ceux-ci.

La maintenance des écarts de pression en vue d'obtenir une séparation entre les zones avec différente classification est assurée grâce au concours de sas.

Caractéristiques des sas :

- En évitant l'ouverture simultanée des portes, on empêche le flux direct d'air entre les locaux contigus, les portes sont pourvues d'un système de blocage alterné.
- La classification de l'atmosphère d'un sas correspond normalement à celle du local contigu avec la classe de propreté particulière la plus haute.
- Du point de vue des différences de pression les sas peuvent être en cascade, en dépression ou en surpression.
- Les portes des sas doivent posséder des systèmes de fermeture automatique, pour éviter que par distraction elles restent ouvertes.
- Dans la mesure des possibilités, il est préférable que les portes des sas s'ouvrent vers le côté où il y a de la pression positive pour maintenir les portes fermés.
- Les sas constituent aussi un élément de séparation physique entre des locaux ayant différentes conditions de température et/ou hygrométrie.

Il convient de ne pas oublier que les différentiels de pression sont tous petits. Une différence de 10-15 pa est très instable et repose sur un strict respect des conditions de conception (maintenance des portes fermées, du débit d'air... etc.).

Les procédures de travail exigent des opérateurs le contrôle de la pression différentielle avant de commencer toute tâche critique.^[1]

3.7. Contrôle de la libération de particules comme conséquence des opérations menées dans les enceintes :

Le corps humain est une source très importante de contamination particulaire. Il faut donc employer un habillement spécial et éviter au maximum les mouvements brusques. (Voir annexe 2.1). Les équipements doivent être carénés en vue d'empêcher la contamination de l'environnement par des particules dégagées comme conséquence de leur fonctionnement. Les procédures de travail doivent aussi veiller à minimiser le dégagement de particules durant les opérations.^[1]

4. CONSTITUTION D'UNE SALLE BLANCHE

La construction doit créer une salle confinée, qui permet de respecter et de maîtriser la classe d'empoussièrement demandée.

Ainsi, d'une manière générale, les matériaux utilisés ne doivent pas émettre de particules, ni favoriser le développement de micro-organismes. Ils ne sont donc pas sensibles à l'humidité et ils doivent résister aux agents de décontamination et de nettoyage utilisés dont la liste doit toujours être jointe par l'utilisateur.

Le nettoyage aisé de l'ensemble des parties visibles doit être pris en compte. Toutes les surfaces doivent être lisses afin de ne présenter aucune zone de rétention. Ce sera aussi le cas pour les accessoires incorporés à la construction : les luminaires, les interrupteurs...etc.

Les assemblages des éléments de construction entre eux sont parfaitement étanches à l'air et à l'eau.^[2]

4.1. Portes :

La porte doit être installée de telle sorte que la surpression la maintienne naturellement fermée. Dans certains cas, on doit néanmoins déroger à cette règle, par exemple quand on veut que le personnel puisse sortir en poussant la porte avec son corps. Dans ce cas-là, il faut prévoir un groom.^[3]

Une porte peut être équipée d'un oculus, souvent utile pour un sas matériel car il permet de voir s'il n'est pas déjà occupé.

Des ventouses électromagnétiques et automatiques commandés par un automate peuvent équiper la porte pour son verrouillage automatique, aussi appelé « interlockage », par exemple pour le contrôle d'accès dans un sas. Dans ce cas, un voyant rouge ou vert signale l'état de la porte et un bouton d'arrêt d'urgence assure le déverrouillage.

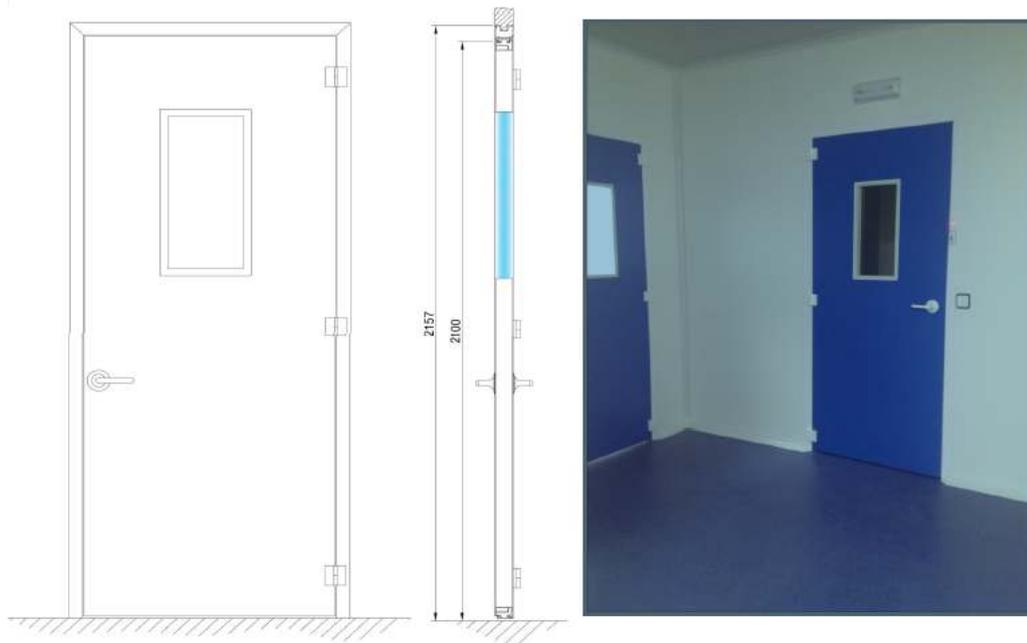


Figure 2.5 : Exemple de portes pouvant être utilisées.

Caractéristiques :

- Aluminium extrudé en alliage (Al Mg Si).
- Les accessoires internes sont en aluminium et en acier galvanisé.
- Poudre thermodurcissable polyester finition laquée.
- Mousse de polystyrène de densité 35 kg / m³.
- Entre deux paramètres compacts phénoliques de 3 mm d'épaisseur.
- Poignée en nylon avec une haute résistance aux chocs et aux rayures.
Avec une exclusivité non vis d'ancrage, de couleur blanche.
- Epaisseur : 60 mm.
- Hauteur : 2100 mm.^[5]



Figure 2.6 : Interlockage.

4.2. Fenêtres :

Des vitrages peuvent être montés dans la salle propre. Ils contribuent à dissuader les visiteurs d'entrer à l'intérieur ; ils permettent aussi à l'encadrement d'observer ce qui s'y passe, sans être obligé de revêtir une tenue propre.^[3]

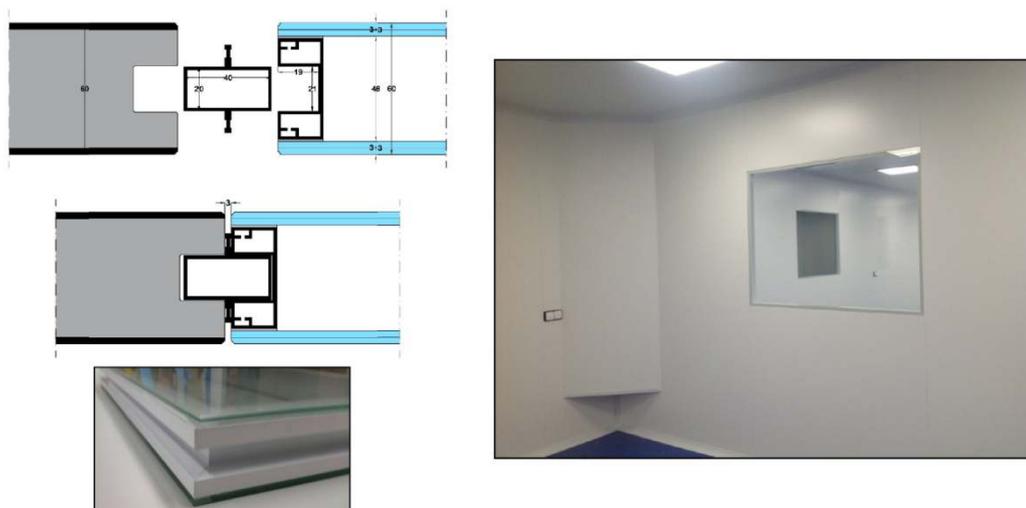


Figure 2.7 : Exemple de fenêtres pouvant être utilisés.

Caractéristiques :

- un profilé en aluminium interne, micro perforée laquée blanc avec alliage (Al Mg Si).
- Poudre polyester thermodurcissable finition laqué, couleur blanche.
- Rejoint par parenthèses, avec tamis de l'humidité intérieure.
- Apaisée sur les deux faces du verre feuilleté de sécurité 3 + 3 (6 mm), le panneau de finition est d'une épaisseur de 60 mm.^[5]

4.3. Cloisons et plafonds :

Elles doivent séparer et isoler la zone, donc elles sont étanches. Elles permettent aussi de maîtriser les paramètres de la salle propre : température, humidité, pression et acoustique. Elles doivent être lisses, résistantes chimiquement aux produits de lavage et n'émettant pas de particules. Qu'elles soient de préférence de couleur claire.

Les cloisons sont généralement constituées comme un sandwich avec 2 faces métalliques teintées et une âme intérieure en matière minérale isolante. L'épaisseur est d'au moins 50 mm et tous les joints, les étanchéités entre panneaux et les accessoires fixés dessus sont montés étanches sur joint silicone.

Des congés d'angles sont utilisés pour supprimer tous les recoins et ainsi faciliter le nettoyage et éviter toute rétention de poussières.^[2]



Figure 2.8 : Exemple de cloisons pouvant être utilisées.

Caractéristiques :

- Panneau fait par un isolant thermique de mousse de polystyrène extrudé.
- Densité de 35 kg / m³.
- Entre deux paramètres compacts phénoliques de 3 mm d'épaisseur.^[5]



Figure 2.9 : Exemple de plafonds pouvant être utilisés.

Caractéristiques :

Panneau suspendu composé d'une âme thermo-isolante de mousse de polyuréthane injectée, de densité 40 kg / m^3 , entre deux paramètres métalliques de $0,5$ à $0,6 \text{ mm}$ d'épaisseur environ.^[5]

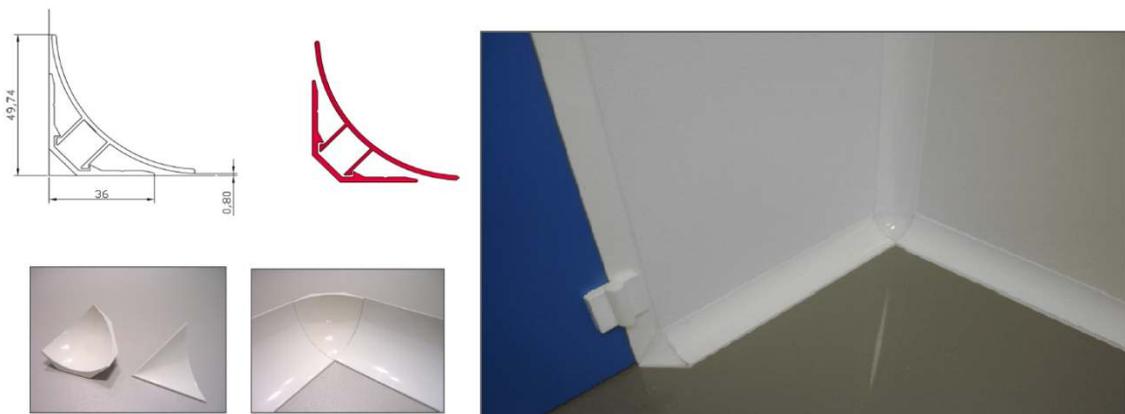


Figure 2.10 : Congés d'angles.

4.4. Sols :

La matière choisie pour les sols doit être imperméable, non poreuse et sans fissures pour éviter les nids de poussière et de micro-organismes, non glissante, résistante chimiquement à l'usage intensif de produits de nettoyage et facile à nettoyer. Sa résistance mécanique

doit être suffisante pour les charges statiques comme le poids d'une machine, et pour les charges dynamiques comme les chariots.

L'usure de la matière choisie n'émet pas de particules. Cette matière doit résister au poinçonnement pour absorber les chocs lors de la chute d'objets.

Une couleur claire sera préférée afin de permettre le repérage rapide d'éventuelles salissures.



Figure 2.11 : Exemple de sols pouvant être utilisés.

Caractéristiques :

Résine époxy, généralement constituée d'une couche primaire de 250 g/m^2 , suivi d'une couche de masse polyuréthane de 2.5 à 3 kg/m^2 et une couche de finition de 100 g/m^2 .^[2]

1. INTRODUCTION

Le système de circulation et traitement d'air, souvent connu comme HVAC, de l'anglais « Heating Ventilation Air Conditioning » joue un rôle très important dans une unité pharmaceutique.

Il a pour objectif la ventilation (aération) et la climatisation (maintenance de l'humidité et de la température de l'atmosphère dans les plages préétablies). En plus, la filtration de l'air permet de limiter le nombre de particules en suspension et la régulation des flux d'air permet d'établir des gradients de pression entre les locaux.

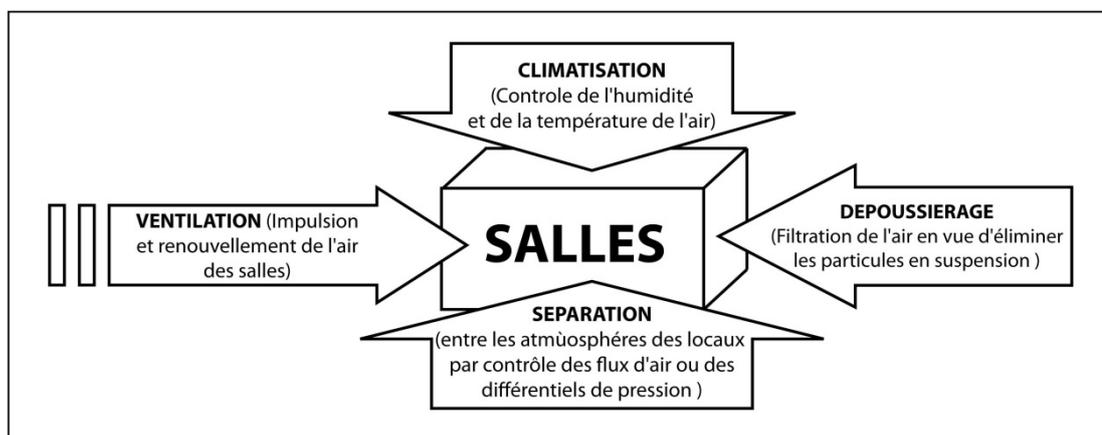


Figure 3.1 : Finalité d'un système HVAC.

... la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriées afin de ne pas affecter, directement ou indirectement, ni les médicaments durant leur fabrication et leur stockage, ni le bon fonctionnement du matériel. [BPF de l'UE (3.3)]

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

La ventilation doit être appropriée dans tous les locaux. [BPF des USA – CFR – Title 21 : Part 211 (Section 211.46a) traduite]

Dans tous les cas où cela s'avère approprié pour la fabrication, production, conditionnement ou stockage d'un médicament, il y doit avoir des équipements pour le contrôle adéquat des différentiels de pression, des microorganismes, des poussières, de

l'humidité, et de la température. [BPF des USA - CFR – Title 21 : Part 211 (Section 211.46b) traduite]

Des systèmes de filtration d'air, incluant pré-filtres et filtres de particules devront être utilisés dans tous les cas où cela s'avérerait nécessaire pour l'air fourni aux zones de production. Dans le cas où l'air est repris aux zones de production, des mesures devront être prises en vue de contrôler la recirculation de poussière provenant des zones de production. ... [BPF des USA – CFR – Title 21 : Part 211 (Section 211.46c) traduite]

Le contrôle du milieu dans lequel sont produits les médicaments est une requête fondamentale des BPF.

- Contrôle des particules aérotransportées provenant de l'extérieur (filtrage de l'air capté), ainsi que de celles générées à l'intérieur des locaux (ventilation avec de l'air filtré).
- Contrôle des conditions de température et d'hygrométrie, sous le double point de vue du confort des opérations et des produits. Souvent le confort est le facteur qui compte, car les plages de température et d'humidité considérées acceptables pour les opérateurs conviennent aussi à la majorité des produits. Toutefois, la maintenance de niveau restreint d'humidité relative s'impose dans le cas de manipulation de produits hygroscopiques ou de solides finement divisés. Dans le cas où les produits ont besoin de conditions incompatibles avec les opérateurs, il est nécessaire de procéder à leur isolation.

2. CARACTERISTIQUES GENERALES

Un système HVAC peut être composé par les suivants éléments, dont la présence et caractéristiques varient en fonction des besoins de chaque cas de figure :

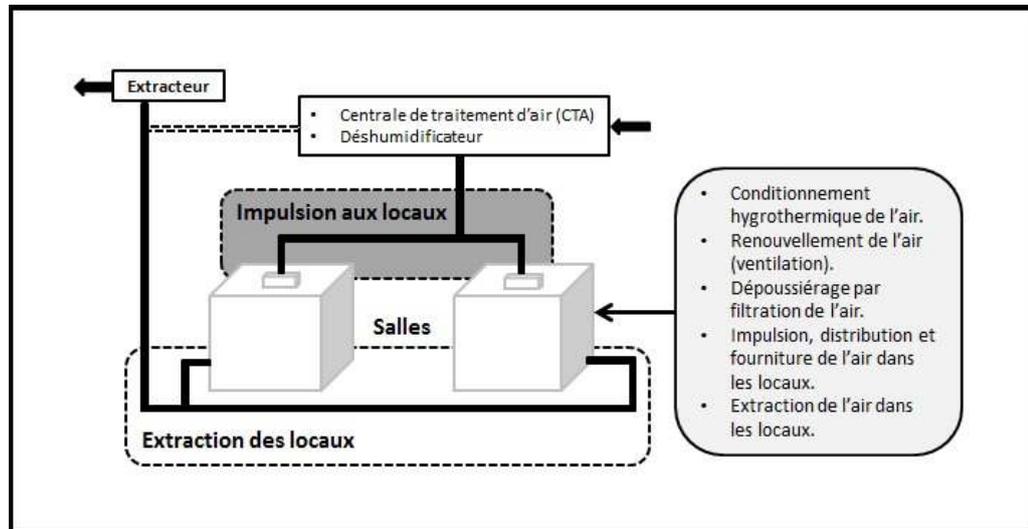


Figure 3.2 : Schéma avec les principaux composants d'un système HVAC.

2.1. Centrale de traitement d'air (CTA) :

La centrale de traitement d'air ou climatiseur constitue le vrai cœur de tout système HVAC.

Elle remplit différentes tâches :

- **Impulsion** : Un puissant ventilateur envoie de l'air vers les gaines constituant le réseau du système HVAC.
- **Filtration** : L'air possède une charge plus ou moins importante en matière en suspension (l'air capté de l'extérieur possède pollen, poussière, débris, tandis que l'air repris des locaux – s'il y a de la recirculation – a été contaminé au cours des opérations de fabrication), qui est éliminée par passage par une batterie de filtrage, composée par différents filtres avec une capacité de rétention progressivement croissante.
- **Climatisation** : L'air est amené au degré de température et d'humidité voulu. Pour ce faire l'air passe au travers d'échangeurs de chauffage et de refroidissement. Normalement un climatiseur possède les deux types d'échangeurs, qui sont activés en fonction de la température de l'air rentrant au climatiseur. Sauf dans les périodes

froides, la climatisation implique fondamentalement le refroidissement de l'air, parce que celui-ci, à cause du frottement et de la chaleur dégagée par les équipements et les personnes, acquiert facilement une température supérieure à celle voulue.

En revanche, le contrôle de l'humidité s'avère plus compliqué. L'augmentation de la teneur en eau de l'air est simple, puisqu'il suffit d'y injecter de la vapeur, mais la diminution de l'humidité en dessous d'une certaine valeur – nécessaire au cas où il y a manipulation de produits qui craignent l'humidité – est plus compliquée et demande l'installation d'équipements spéciaux (déshumidificateurs).

Les températures et hygrométries élevées favorisent facilement la multiplication bactérienne et provoquent la transpiration chez les opérateurs.

Le nombre de centrales de traitement d'air dans une unité pharmaceutique dépend du nombre de locaux (plus exactement du volume d'air à traiter) et des besoins de séparation des différentes zones de production (l'utilisation de climatiseurs séparés contribue à écarter le risque de contamination croisée). En tout cas, il est préférable dans la plupart des cas de prévoir plusieurs climatiseurs, même dans les cas de figure où il serait possible d'en employer un seul, car cela permet d'éviter une panne généralisée et d'échelonner mieux tant le fonctionnement que l'entretien.

Les systèmes de traitement de l'air pour la fabrication, production et conditionnement de pénicilline devront être complètement séparés de ceux des autres médicaments à usage humain. [BPF des USA – CFR – Title 21: Part 211 (Section 211.46d) traduite]

2.2. Déshumidificateurs :

Dans le cas où il faut maintenir une basse hygrométrie (HR en dessous de 45% à 22°C) dans les locaux en vue de protéger les produits hygroscopiques, on installe des appareils de dessiccation. Ils appartiennent à deux types, selon le principe qui préside à leur fonctionnement :

- Élimination de l'humidité par adsorption (avec du chlorure de lithium ou du silicagel). Ils doivent posséder des caractéristiques bactériostatiques, en vue d'éviter la multiplication bactérienne. Ces déshumidificateurs ont une « roue adsorbante » qui en tournant fait l'objet d'une régénération continue à l'aide d'air chauffé. L'air sec est

chaud en sortie. Ils sont les plus communément utilisés dans les unités pharmaceutiques.

- Le chlorure de lithium absorbe l'humidité au travers d'une réaction chimique. Il ne peut pas être utilisé à des humidités relatives élevées.
- La silicagel (gel de silice) absorbe l'humidité et il peut être utilisé sans problème avec de l'air à haute teneur en humidité. Il peut être même nettoyé à l'eau.
- Elimination de l'humidité par réduction de la température de l'air.

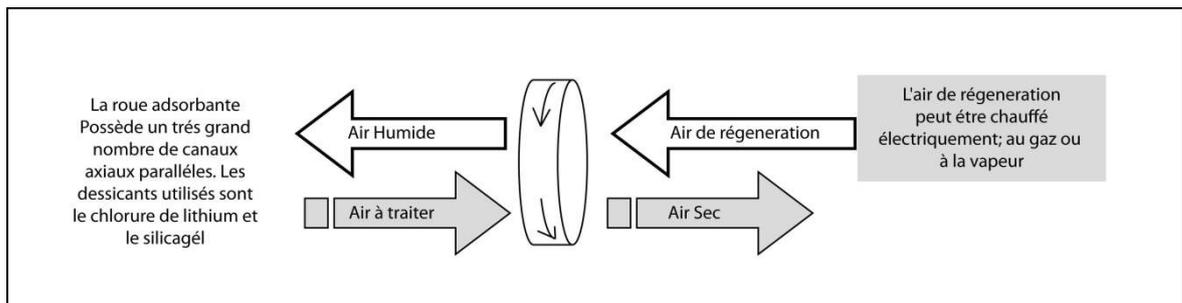


Figure 3.3 : Déshumidificateur par adsorption.

2.3. Impulsion aux locaux :

L'air capté, traité et impulsé par le climatiseur est envoyé aux enceintes par un réseau de gaines. Afin de garantir la propreté de l'air, ces gaines doivent être étanches et posséder des parois lisses. Leur dimensionnement est très important en vue de garantir une bonne distribution de l'air et de minimiser le bruit dérivé du frottement. Normalement elles sont métalliques, en tôle galvanisée ou en acier inoxydable.

Les vestiaires... doivent être efficacement ventilés avec de l'air filtré.... [BPE de l'UE (Annexe 1 – fabrication des médicaments stériles : 27)]

Les locaux de production dans lesquels les produits ou les récipients propres non fermés sont exposés à l'air doivent normalement être ventilés avec efficacité à l'aide d'air filtré. [BPE de l'UE (Annexe 9 - fabrication des liquides, crèmes et pommades : 1)]

L'air est envoyé dans les enceintes au travers de filtres ou simplement par des diffuseurs, selon le niveau de propreté particulière désirée.

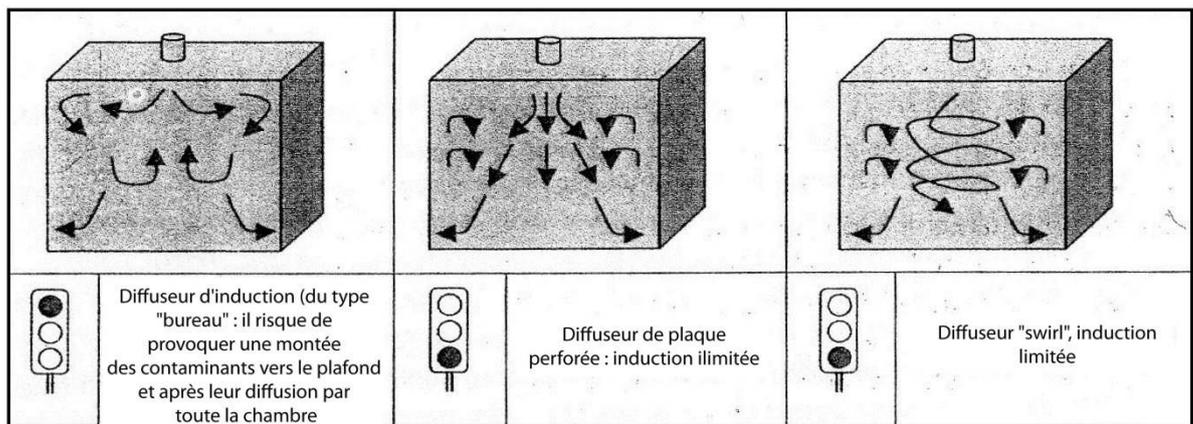


Figure 3.4 : Types de bouches d'aération (diffuseurs).

2.4. Extraction des locaux

L'air des enceinte est repris par un réseau de gaines d'extraction au travers de grilles et au besoin de, de filtres. En vue d'obtenir une bonne ventilation des locaux, l'air qui a été impulsé par le plafond est extrait en bas des parois.

Des mesures techniques ou une organisation appropriée doivent pouvoir limiter la contamination croisée, comme par exemple.... b) installation de ... systèmes d'extraction d'air ; c) diminution du risque de contamination causée par la circulation ou la reprise d'air insuffisamment ou non traité ; [BPE de l'UE (5.19)]

L'extraction peut se faire par l'effet du ventilateur du climatiseur - dans le cas de systèmes à recyclage d'air - ou par le biais d'un extracteur (un ventilateur) spécifique - dans le cas de systèmes sans recyclage d'air ou à recyclage partiel. Dans le cas de manipulation de substances dangereuses ou de micro-organismes pathogènes, l'air n'est pas recyclé et avant d'être expulsé à l'extérieur il est soumis à purification par filtration, par incinération ou par passage au travers d'une cartouche de charbon actif (absorbant moléculaire).

L'air extrait des zones de manipulation de produits radioactifs ne doit pas être recyclé ; les bouches d'évacuation d'air doivent être conçues pour éviter de contaminer l'environnement par des particules ou des gaz radioactifs. La zone d'atmosphère contrôlée doit être équipée d'un système empêchant l'air extérieur d'y rentrer par tuyauteries d'extraction en cas de non fonctionnement du système d'extraction par exemple. [BPE de l'UE (Annexe 3 –fabrication des médicaments radio-pharmaceutique : 5)]

3. TYPES DE SYSTEMES

Les caractéristiques du système HVAC dépendent des éléments dont il est composé.

On peut distinguer les suivants types principaux :

- Systèmes à 100% de renouvellement d'air extérieur.
- Systèmes à recyclage.
- Systèmes à humidité contrôlée.

3.1. Systèmes à 100% de renouvellement d'air extérieur :

Dans ces systèmes l'air repris des locaux est envoyé à l'extérieur. Il est toujours substitué par de l'air nouveau capté par l'extérieur, sans qu'il y ait de recyclage.

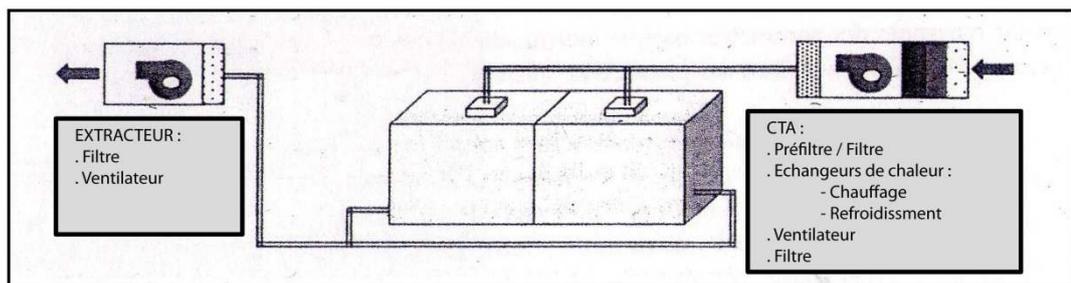


Figure 3.5 : Système sans recyclage d'air.

Le renouvellement à 100% de l'air (fonctionnement en circuit ouvert) implique une importante dépense énergétique, mais permet d'éliminer tout risque de contamination croisée.

En vue de réduire cette dépense énergétique il est possible de prévoir un système de récupération de chaleur. L'air repris des locaux passe par un échangeur de chaleur avant d'être expulsé à l'extérieur. La chaleur récupérée est employée pour le chauffage primaire de l'air nouveau capté par le climatiseur.

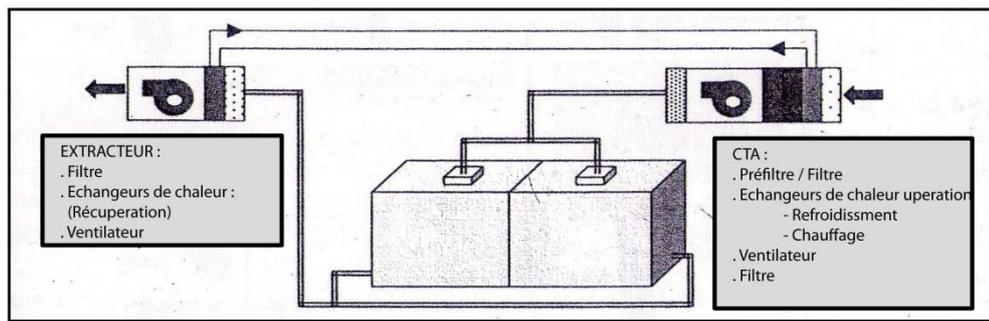


Figure 3.6 : Système sans recyclage d'air avec récupération de chaleur.

3.2. Systemes à recyclage :

Dans ces systèmes l'air repris des locaux est recyclé par passage par le climatiseur. Toutefois un certain niveau de renouvellement de l'air est toujours nécessaire, afin de garantir une ventilation appropriée et pour compenser les inévitables pertes d'air.

Le pourcentage d'air recyclé peut varier en fonction des différents besoins et cas de figure. Les systèmes où le taux de renouvellement d'air est important possèdent un extracteur.

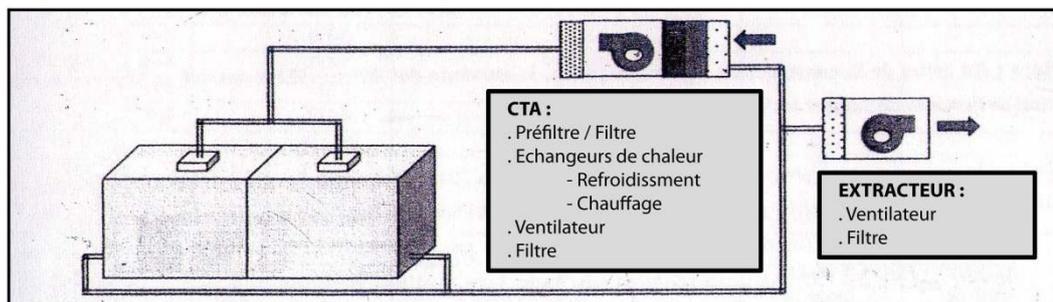


Figure 3.7 : Système avec recyclage.

Dans les systèmes à recyclage, l'épargne énergétique est importante et en vue de limiter le risque de contamination croisée l'air est soumis à filtrage. Cependant, l'épargne liée au recyclage d'air dépend en grande mesure des conditions climatiques du site où se trouve l'unité pharmaceutique.

3.3. Systemes à humidité contrôlée :

Dans ces systèmes le contrôle de l'humidité en dessous d'une certaine valeur est obtenu grâce à l'installation d'un déshumidificateur. Les déshumidificateurs les plus utilisés sont ceux à roue déshydratante. En vue d'optimiser leur performance, l'air doit leur arriver à

une température de 10-15°C environ. L'air sortant doit être refroidi à la température définie pour les locaux.^[1]

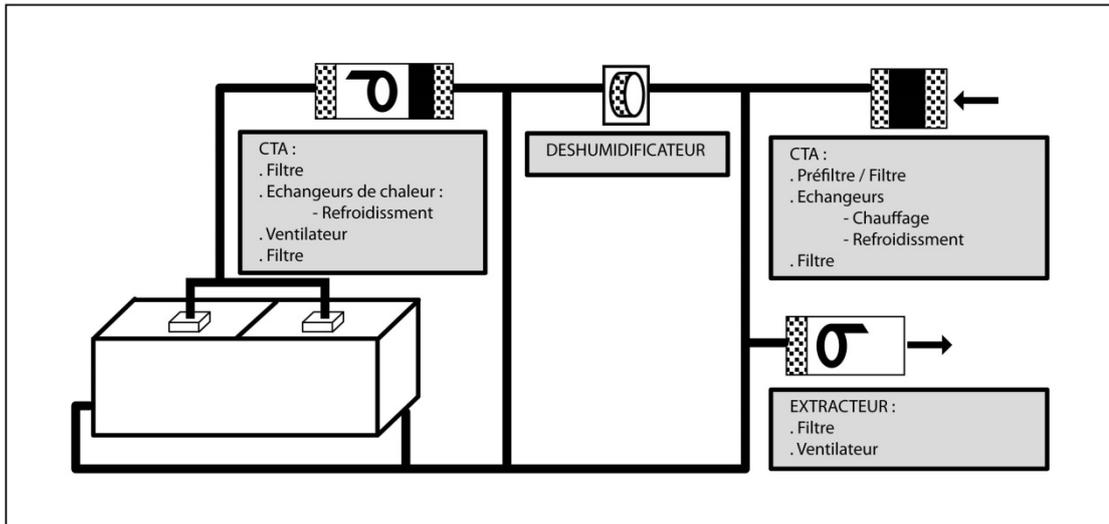


Figure 3.8 : Système à humidité contrôlée.

1. DONNEES DE DEPART

1.1. Etendue des opérations prévues :

L'usine de médicaments étudiée est conçue pour faire toutes les étapes de fabrication, allant de l'achat des matières premières et des articles de conditionnement jusqu'au produit fini, passant par la réception et le stockage des matières premières et des articles de conditionnement, leurs libération, la production vrac, le conditionnement primaire et secondaire, le stockage des produits finis, le contrôle de la qualité et enfin la libération de ces derniers.

Selon l'étendue des opérations prévues, le site doit contenir certaines zones spécifiques qui sont :

- Zone de stockage des matières premières et articles de conditionnement.
- Zone de stockage du produit fini.
- Zone de production : Production vrac, conditionnement primaire et secondaire, y compris les vestiaires.
- Laboratoire de contrôle de la qualité : physico-chimique et microbiologique.
- Zone technique : là où sont situés les équipements qui assurent l'environnement et les besoins des étapes de fabrication.
- Zones annexes.

Dans notre cas, toutes ces zones sont mises à côté l'un de l'autre en rez-de-chaussée, sauf les zones annexes et le laboratoire de contrôle de la qualité qui sont mis au premier étage.

1.2. Produits envisagés :

Les produits envisagés dans cette usine sont : Les antibiotiques (amoxicilline), les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antipyrétiques et antalgiques (ibuprofène, aspirine et paracétamol qui dépourvu de propriétés anti-inflammatoire).

1.3. Formes galéniques choisies :

Les formes galéniques choisies de l'unité envisagée sont les formes solides non stériles (comprimés, gélules et sachets), pour chaque molécule prévue à la production.

Les locaux de production sont ordonnés selon les processus nécessaires pour produire ces formes galéniques.

1.4. Volumes de production prévus :

L'usine est dimensionnée, équipée et prévue d'être opérationnelle 8 heures par jour, la production estimée pendant ce temps-là est de : 2.000.000 comprimés et/ou 25.000 sachets et/ou 200.000 gélules.

2. BASE DE CALCUL

La réalisation de l'installation de traitement de l'air de l'unité de production pharmaceutique nécessite d'établir un bilan thermique qui servira de base de calcul, ce dernier a donc une influence sur le dimensionnement de l'installation.

Pour l'établir il est nécessaire de voir et avec précision les paramètres suivants :

- Paramètres géographiques ;
- Paramètres climatiques ;
- Paramètres géométriques ;
- Paramètres thermiques.

2.1. Paramètres de base :

2.1.1. Paramètres géographiques :

On doit déterminer la situation géographique du local à climatiser tel que : La latitude ; l'altitude ; la longitude et pour des raisons climatiques, il est nécessaire de connaître l'orientation du local.

Le projet étudié (unité de production pharmaceutique) est situé à Zéralda, wilaya d'Alger et ayant comme coordonnées : la latitude 36° N, altitude 150 m, zone climatique A, orientation sud et enfin l'unité est constituée sur terre pleine.

2.1.2. Paramètres climatiques:

Ce sont les conditions de base extérieure et intérieure en été comme en hiver.

2.1.2.1. Conditions de base extérieure :

La température sèche et l'humidité relative sont fournies par le centre météorologique de DAR ELBAIDA (Alger) pour l'été et l'hiver. (Voir l'annexe 4.1)

Tableau 5.1 : Conditions climatiques de la région du site.

Période	Température sèche (°C)	Humidité Relative (%)	Teneur en humidité (Kg _e /Kg _{as})	Vitesse de l'air (m/s)
Eté	35	52	0.014	3.4
Hiver	5.2	90	0.005	6.7

2.1.2.2. Conditions de base intérieure :

Pour les fixer on prend en considération plusieurs facteurs tels :

- L'activité des occupants ;
- Les conditions nécessaires pour réaliser certains procédés de fabrication. (L'activité des occupants, la température, l'humidité, le taux de brassage, le taux de renouvellement d'air, la cascade de pression....etc.).
- Classe C pour la zone I, et classe D pour la zone II.
- Taux de brassage estimé est de 50 vol/h pour la zone I et 30 vol/h pour la zone II.
- La température sèche est entre 18°C et 22°C.
- L'humidité (45% ±5%). (Voir l'annexe 4.2)

Remarque : Le contrôle de l'humidité est indispensable dans la fabrication des gélules, sachets et comprimés, car si l'humidité est trop élevée les produits seront molles, dans le cas contraire à savoir si l'humidité est trop basse celle-ci seront sèches, friables et fragiles.

2.1.3. Paramètres géométriques :

Ce sont les dimensions des sous plafonds, plancher, murs, des portes et fenêtres. La hauteur du sous plafond est de 3.00m.

Chapitre 4 : Etude des conditions de base

Tableau 5.2 : Dimensionnement et orientation des zones à étudier.

Locaux	Murs intérieurs		Plancher (m ²)	Toit (m ²)	Portes (m ²)	Volume (m ³)	Vitres	
	Orientation	Surface (m ²)					Orientation	Surface (m ²)
II1	W	70.2	83.5	83.5	12	251.4	/	/
	N	12						
II2	W	46.2	118.5	118.5	22	356.1	/	/
	N	22.5						
II3	S	22.5	28	28	6	83.4	/	/
	E	11.1						
II4	S	13.8	40	40	4	153.6	/	/
	W	43.8						
	N	13.8						
	E	43.8						
II5	S	13.8	37	37	4	162.8	/	/
	W	24						
	E	24						

Locaux	Murs intérieurs		Murs extérieurs		Plancher (m ²)	Toit (m ²)	Portes (m ²)	Volume (m ³)	Vitres	
	↗	Surface (m ²)	↗	Surface (m ²)					↗	Surface (m ²)
I1	S	5.7	/	/	3	3	6	9	/	/
	W	6	/	/						
	N	5.7	/	/						
	E	6	/	/						
I2	S	6	/	/	7	7	8	21	/	/
	W	6	/	/						
	N	6	/	/						
	E	6	/	/						
I3	S	5.2	/	/	3	3	8	10.5	/	/
	W	5.2	/	/						
	N	5.2	/	/						
	E	5.2	/	/						
I4	W	6	/	/	9.1	9.1	8	27.3	/	/
	N	13.8	/	/						
	E	6	/	/						
I5	S	12	/	/	117.8	117.8	10	353.4	/	/
	W	70.2	/	/						
	N	47.1	/	/						
	E	70.1	/	/						

2.1.4. Paramètres thermique :

Les conditions climatiques intérieures et extérieures influent d'une manière certaine sur l'équilibre thermique d'un local, le calcul du bilan thermique est la base de toute installation d'un système de conditionnement d'air.

L'évaluation des charges thermiques (sensibles et latentes) est l'une des étapes les plus importantes dans la conception et le dimensionnement d'un système de climatisation. Il est généralement impossible de mesurer pour un local donné, les gains ou les pertes de chaleur exactes.

Alors pour estimer ces gains et ces pertes il est indispensable de connaître tous les éléments qui auront une influence sur le bilan. Si seul ces éléments sont connus et le bilan a été étudié avec soin, que l'on puisse déterminer l'installation la plus performante, la plus adaptée et la plus économique car à justesse de ce calcul nous permet non seulement de diminuer le coût de l'installation mais aussi celui de son exploitation.

Pour les constructions en matériaux on désigne : tous les parois des salles (conductivité global), l'occupation (personnelles, activité des occupants et durée d'occupation), l'éclairage et durée d'éclairage journalier et puissance, nature de l'éclairage et la puissance des machines (la puissance utile ou bien absorbée par la machine et son rendement).

Les éléments de construction des parois et la nature de revêtements pour les toits, murs, plancher, portes, vitres, l'épaisseur et le type de vitrage, toutes les variétés de matière et la diversité des épaisseurs sont des éléments importants dans le calcul des apports et déperditions thermique.

Afin de maintenir les conditions climatiques internes, l'installation de climatisation doit avoir une puissance (calorifique, frigorifique et de débit d'air) suffisante pour combattre les charges thermiques qui influent sur l'ambiance des locaux, et être asservit quelque soit la saison, cette puissance est déterminée en fonction des gains ou des pertes de chaleur sensible et latentes.

Le bilan thermique est fait en deux parties, le bilan frigorifique (estival), et le bilan calorifique (hivernal).

Nous allons citer et expliquer les formules pour l'évaluation des deux bilans (Calorifique et Frigorifique), suivant la méthode d'ASHRAE (American Society of Heating, Refrigerating and Air Conditioning Engineers).

2.2. Calcul de coefficient de transmission de chaleur :

Le calcul s'effectue par la formule suivante :

$$K = \frac{1}{(1/he) + \sum (e/\lambda) + (1/hi)}$$

- K : coefficient de transmission global en ($W/m^2 \text{ } ^\circ C$) ;
- e/λ : la somme des résistances thermiques de différentes couches de matériaux constituent la paroi ;
- La somme de $1/he + 1/hi$ représente la somme des coefficients d'échange superficiel.

2.2.1. Construction des murs intérieurs :

Les murs intérieurs sont construits sous forme de panneau sandwich, ce dernier comporte deux plaques en acier de 0.6 mm d'épaisseur couvrant une mousse polyuréthane de densité de 40 kg/m^3 pour les plafonds, deux plaques phénoliques de 3 mm d'épaisseur couvrant une mousse de polystyrène de densité de 35 kg/m^3 pour les murs.

$$K = 1/0.35 = 2.85 \text{ W/m}^2 \text{ } ^\circ C$$

2.2.2. Vitrages :

La zone ne contient pas de vitres externes.

$$K = 0 \text{ W/m}^2 \text{ } ^\circ C$$

2.2.3. Portes :

Les portes sont construites totalement en polyuréthane, c'est des portes opaques.

$$K = 2 \text{ W/m}^2 \text{ } ^\circ C$$

2.2.4. Construction du plancher :

Tableau 5.3 : Construction du plancher.

Construction	E (mm)	R ($m^2 \text{ } ^\circ C/W$)	K ($W/m^2 \text{ } ^\circ C$)
Air intérieure	/	0,12	1.16
Résine de polyuréthane	15	0,657	
Mortier en ciment	20	0,027	
Béton de gravier	100	0,055	

$$K = 1/0.859 = 1.16 \text{ W/m}^2 \text{ } ^\circ C$$

2.2.5. Construction des murs extérieures :

Tableau 5.4 : Construction des murs extérieurs.

construction	E (mm)	R (m ² °C/W)
Air extérieure	/	Eté 0,044
		Hiver 0,029
Enduit de ciment	10	0,0139
Brique creuse	100	0,139
Lame d'air	50	0,17
Panneau S	60	0,030
Enduit de ciment	10	0,0139
Air intérieure	/	0,12

2.2.6. Le type de mur:

Pour calculer les apports par ensoleillement on utilise des abaques qui classifient les murs en types, qui sont : G, F, E, D, C (Voir annexe 4.3) pour situer notre mur extérieur parmi ces types on doit connaître sa masse surfacique M dont l'unité est Kg/m², qui se calcul par la formule suivante :

$$M = \sum mi$$

- M : la masse surfacique totale du mur en [kg/m²] ;
- mi : la masse surfacique de chaque constituant du mur [kg/m²] ;

Les murs sont construits en double cloison donc :

$$M = 2 m \text{ brique} + 2 m \text{ crépissage} + m \text{ air (Négligeable devant les deux premières)}$$

$$= (2 \times 900 \times 0.1) + (2 \times 1900 \times 0.02)$$

$$\Rightarrow M = 256 \text{ Kg/m}^2.$$

D'après l'annexe 04 nous avons : type F : M = 200, type E : M = 300, nous avons opté pour le type E.

2.2.7. Construction du toit :(Voir annexe 4.4)

Tableau 5.5 : Construction du toit.

Construction	E (mm)	R (m ² °C/W)	K (W/m ² °C)
Air extérieur	/	Eté 0.044 Hiver 0.029	1.47
Tuile	100	0.30	
Air intérieur	/	0.12	

$$K=1/0.681=1.47 \text{ W/m}^2 \text{ } ^\circ\text{C}$$

2.3. Conditions de base propre au site :

2.3.1. Les occupants et le temps d'activité :(Voir annexe 4.5 et 4.6)

- 3 personnes pour le sas personnel (15) ;
- 3 personnes pour le sas personnel (16) ;
- 3 personnes pour le sas personnel (17) ;
- 4 personnes pour le couloir (18) ;
- 3 personnes pour la laverie (19 + 20) ;
- 2 personnes pour la salle de pelliculage (21 + 22) ;
- 2 personnes pour la salle de mise en blister (23) ;
- 1 personne pour le sas de passage vers le conditionnement secondaire (24) ;
- 4 personnes pour les bureaux (25 + 26) ;
- 2 personnes pour l'ensacheuse (27) ;
- 1 personne pour la salle de formats (28) ;
- 3 personnes pour la salle du IPC (29) ;
- 2 personnes pour la salle de mise en gélule (30) ;
- 3 personnes pour la salle de granulation par voie sèche (31 + 32) ;
- 2 personnes pour la salle des pièces de rechanges (34) ;
- 4 personnes pour lessalles de compression(35 + 36 + 37 + 38) ;
- 2 personnes pour la salle de P.S.O et le sas (39 + 41) ;
- 3 personnes pour la salle de granulation par voie humide (40) ;
- 3+ 1 personnes pour la salle de pesées matières premières et le sas (44 +45) ;

La durée d'occupation : 8h (entrée / sortie : 8h à 17h).

2.3.2. L'éclairage:(Voir l'annexe 4.8)

- La nature des appareils : type fluorescent encastré.
- Durée d'éclairage : 8h à 17h.

- La position des appareils : chaque carré lumineux (4 m^2) est constitué de 4 néants. Puissance utile de l'éclairage d'un carré lumineux est de : $18 \times 4 = 72 \text{ W}$.

2.3.3. Les machines : Pour les machines nous avons :

- Deux granulateurs : 60 kW ;
- Calibreur : 10 kW ;
- Cuve de pulvérisation : 2 kW ;
- LAF : 90 kW ;
- Deux mélangeurs : 180 kW ;
- Tamiseur : 500 W ;
- Deux machines à comprimer : 14 kW ;
- Turbine pelliculage : 5 kW ;
- Deux machines de mise en gélules : 9 kW ;
- Ensacheuse : 500 W ;
- Machine de mise en blister : 5 kW ;
- Bureaux : 200 W.

2.3.4. Les infiltrations :

L'infiltration de l'air dans les salles à climatiser est nulle grâce à la surpression maintenue à l'intérieure.

2.3.5. Le taux de brassage :

- Zone I : classe C = taux de brassage $\rightarrow 50 \text{ vol/h}$.
- Zone II : classe D = taux de brassage $\rightarrow 30 \text{ vol/h}$.

Voir figure 6.7 pour la répartition des zones.

2.3.6. La surpression :

Le débit d'air qui assure la surpression est de 10%, équivalent à 15 pascals de débit de soufflage entre les deux niveaux de pressions, $++ < +++$.

2.3.7. La ventilation :

Le renouvellement d'air est de 30% d'air neuf et de 70% d'air recyclé.

3. BILAN FRIGORIFIQUE

3.1. Introduction :

Le bilan frigorifique nous permet de déterminer les gains de chaleur à travers l'enveloppe d'un local, et de déterminer l'heure critique à laquelle les apports sont maximaux dans la journée la plus chaude du mois le plus chaud, il nous permet aussi de déterminer :

- La puissance frigorifique à installer dans une salle pour y maintenir des conditions de température et d'humidité désirés.
- Les débits d'air pour garantir le taux de brassage préconisé.

Ces gains de chaleur sont dus aux : transmission (conduction), ensoleillement, occupants, éclairage, machines, infiltrations et ventilation.

Généralement le travail qui consiste à établir le bilan frigorifique est facilité par la classification des gains calorifiques (apport calorifique) en deux catégories suivant leurs sources externes ou internes par rapport au local à climatiser.

3.2. Les charges externes :

3.2.1. Gain de chaleurs par transmission :

3.2.1.1. A travers les murs :

Le gain due à la différence de température entre l'environnement extérieure et intérieure, les murs exposés au rayonnement solaire transmettent autant de chaleur que leur coefficient de transmission est élevée.

Le flux de chaleur transmis est donné par la formule suivante :

a) Non exposé au soleil :

Se calcule par la formule suivante : $Q_m = K_m \cdot S_m \cdot (T_e - T_i)$

b) Exposé au rayonnement : $Q_m = K_m \cdot S_m \cdot CLTD_{\text{corrigé}}$

Avec : $CLTD_{\text{corrigé}} = CLTD \cdot K + (25 - T_i) + (T_e - 29)$

- Q_m : flux de chaleur transmis à travers le mur [W].
- K_m : coefficient de transmission thermique globale de mur [$W/m^2 \text{ } ^\circ C$].
- S_m : surface de mur considéré [m^2].

- T_i : température intérieure [$^{\circ}\text{C}$].
- T_e : température extérieure [$^{\circ}\text{C}$].

CLTD : (Cooling Load Temperature Difference) est l'équivalente de température qui dépend de :

- La structure du mur (sa masse volumique et capacité thermique).
- De l'heure solaire, de l'orientation de la paroi verticale et de la position du local, sa latitude.

Les valeurs du CLTD corrigé sont calculées par la formule précédente, et celles de CLTD sont tirées de (Voir l'annexe 4.3).

- K : c'est un facteur qui dépend de la paroi.
- $K = 1$: pour une couleur foncé.
- $K = 0.83$ pour une couleur moyenne.
- $K = 0.65$ pour une couleur claire.

3.2.1.2. A travers le toit :

Le flux de chaleur transmis par un toit exposée et soumis au rayonnement solaire s'exprime par la formule suivante :

$$Q_t = K_t \cdot S_t \cdot CLTD_{\text{corrigé}}$$

Avec : $CLTD_{\text{corrigé}} = CLTD \cdot k + (25 - T_i) + (T_e + 29)$. Le CLTD corrigé répond à la même formule que le mur, mais les valeurs du CLTD sont tirées de (Voir l'annexe 4.4).

- Q_t : flux de chaleur transmis à travers le toit [w].
- K_t : coefficient de transmission thermique globale du toit [$\text{w}/\text{m}^2 \text{ } ^{\circ}\text{C}$].
- S_t : surface du toit considéré [m^2].
- T_i : température intérieure [$^{\circ}\text{C}$].
- T_e : température extérieure [$^{\circ}\text{C}$].
- CLTD : (cooling load temperature difference) c'est la différence équivalente de température qui dépend de : la structure du toit (sa masse volumique et sa capacité thermique), l'heure solaire et l'existence ou le non existence de sous plafond.

3.2.1.3. A travers les portes opaques :

Le flux de chaleur à travers les portes s'exprime par la formule suivante :

$$Q_p = K_p . S_p . (T_e - T_i)$$

- Q_p : flux de chaleur transmis à travers la porte [W].
- K_p : coefficient de transmission globale de la porte [$W/m^2 \text{ } ^\circ C$].
- S_p : surface de la porte [m^2].
- $(T_e - T_i)$: différence de température entre l'extérieure et l'intérieure.

3.2.1.4. A travers les vitres :

Le transfert de chaleur à travers les vitres se fait par conduction et par ensoleillement.

a) par conduction :

Le flux de chaleur transmis par conduction à travers une surface vitrée s'exprime par la formule suivante :

$$Q_{vc} = K_v . S_v (T_e - T_i)$$

- Q_{vc} : flux de chaleur transmis à travers une vitre par conduction [W].
- K_v : coefficient de transmission globale de la vitre [$W/m^2 \text{ } ^\circ C$].
- S_v : surface de la vitre [m^2].
- $(T_e - T_i)$: différence de température entre l'extérieure et l'intérieure [$^\circ C$] ;

b) Par ensoleillement :

Ces apports sont dus au rayonnement solaire, ils se répartissent comme suit : une partie sera réfléchiée par le vitrage, une autre partie traverse le vitrage et se transforme en chaleur à l'intérieure du local.

Le flux de chaleur transmis s'exprime par la formule suivante :

$$Q_{ens} = S_{ens} . S_c . CLF . SHGF$$

- Qens : gain de chaleur due à l'enseulement [W].
- Sens : surface ensoleillée de la vitre [m²].
- Sc: Facteur d'ombre; il dépend du type de vitre, la protection interne de la vitre (rideaux, lame fixes Ou orientable).
- CLF : facteur d'amortissement. Il dépend de : l'orientation de la vitre et l'heure solaire.
- SHGF : facteur de rayonnement solaire maximal. Il dépend de : Mois ;L'orientation de la vitre et la latitude.

Remarque :

Les apports par ensoleillement sont nuls car l'unité de production pharmaceutique ne contient pas des vitres extérieures.

3.2.2. Gain de chaleur par infiltration :

L'air extérieur pénètre directement du fait des infiltrations ou à travers la centrale de traitement d'air, présente en général, une enthalpie différente de celle de l'air du local, et intervient par conséquent dans le bilan thermique.

Le débit d'air d'infiltration varie suivant l'étanchéité des portes et fenêtres, la direction, la vitesse de l'air soufflé et le volume du local.

Les gains de chaleur se présentent sous deux formes : sensible et latente.

a) Gain de chaleur sensible : $Q_s = m_{inf} \cdot C_p \cdot (T_e - T_i)$

- Qs : gain de chaleur sensible [W]
- Cp chaleur massique de l'air infiltre [J/kg.C°].
- Minf : débit de l'air infiltre [kg/s].
- (Te- Ti) : différence de température entre l'air intérieure et extérieure [C°] ;

$$M_{inf} = N \cdot V / 3600 \cdot V_e$$

- V : volume du local [m³].
- Ve : volume spécifique de l'air extérieur [m³/kg].
- N : nombre de changement d'air [h-1].

La valeur de N se calcule à partir de la formule suivante :

$$N = a + b \cdot V_{\text{air}} + c (T_e + T_i)$$

- V_{air} : vitesse de l'air extérieure égale à 3,14m/s ;
- a, b, c : coefficient dépendant de l'étanchéité de la construction ;

Le tableau ci-dessous, présente les valeurs de a, b et c :

Tableau 5.6 : Coefficient d'étanchéité selon la construction.

Type de construction	A	B	C
Peu perméable	0,15	0,010	0,007
Perméable moyenne	0,20	0,15	0,014
Perméable	0,25	0,20	0,022

b) Gain de chaleur latente :

$$Q_L = m_{\text{inf}} \cdot h_{fg} \cdot (W_e - W_i)$$

- Q_L : gain de chaleur latente [W] ;
- M_{inf} : débit d'air infiltre [kg/s] ;
- h_{fg} : chaleur latente de vaporisation de l'eau à la température extérieure [J/kg_{eau}].
- W_e : humidité absolu de l'air extérieure [kg_{eau}/kg_{air sec}] ;
- W_i : humidité absolu de l'aie intérieure [kg_{eau}/kg_{eau sec}] ;

Remarque :

Les apports par infiltration sont nuls car l'unité de production pharmaceutique est en surpression par rapport à l'environnement extérieure.

3.2.3. Gains de chaleur par ventilation :

Les gains de chaleurs par ventilation se présentent sous deux formes : sensible et latente.

a) Gains de chaleur sensible :

$$Q_S = m_{ext} \cdot Cp \cdot (Te - Ti)$$

$$M_{EXT} = m_{TH} - m_{INF}$$

$$m_{EXT} = Qv_{TH} \times NP / V_{EXT} \times 3600$$

- Q_S : gain de chaleur sensible [W] ;
- M_{EXT} : débit massique d'air neuf [kg/s] ;
- Cp : chaleur massique de l'air sec [J/kg °C] ;
- $(Te - Ti)$: différence de température entre l'intérieure et l'extérieure [°C].
- M_{EXT} : débit d'air infiltré [kg/s].
- M_{th} : débit massique de l'air qu'il faut introduire dans le local [kg/s].
- Qv_{th} : débit volumique théorique de l'air par personnes qu'il faut introduire dans le local [m³/h].
- NP : nombre de personnes dans la salle
- V_{ext} : volume spécifique de l'air extérieur [m³/kg].

b) Gains de chaleur latente :

$$Q_L = m_{ext} \cdot hfg \cdot (We - Wi)$$

- Q_L : gain de chaleur latente [W] ;
- M_{ext} : débit massique d'air neuf [kg/s] ;
- Hfg : chaleur latente de vaporisation d'eau [J/kg_{eau}] ;
- We : humidité absolue de l'air extérieur [kg_{eau}/kg_{airsec}] ;
- Wi : humidité absolue de l'air intérieur [kg_{eau}/kg_{airsec}].

3.3. Les charges internes :

3.3.1. Gain de chaleur par les occupants :

L'activité des personnes dégage de la chaleur ainsi pour la vapeur d'eau d'où des gains de chaleur sensible et latente, les quantités de chaleur et de vapeur dégagées sont essentiellement en fonction d'une part du degré d'activité et d'autre part de la température ambiante.

a) Gain de chaleur sensible :

$$Q_{occupants}(s) = Np .SHG.CLF$$

- Np : nombre des occupants.
 - SHG : ce facteur dépend de :
 - a. Degré d'activité (travail léger, debout, marche, lent...);
 - b. L'endroit de l'activité (salle blanche, bureaux...)
 - c. CLF : (sensible heatload factor) ce facteur dépend de :La durée d'occupation ;L'intervalle de temps entre l'entrée des occupants et l'heure à laquelle on fait le bilan ; (Voir annexe 4.6).
- b) Gain de chaleur latente :

$$Q_{occupants}(L) = Np .LHG$$

LHG : gain de chaleur latente généré par personne ; il dépend des mêmes paramètres que SHG (voir annexe 4.5).

3.3.2. Gain de chaleur par l'éclairage :

On réalise des économies appréciable sur le coût des équipements et les frais d'exploitations dans certains projets en réduisant l'apport de chaleur due aux appareils de l'éclairage, ceci s'obtient parfois en encastrant les appareils pour empêcher une partie de la chaleur de pénétrer dans la pièce, le gain de l'éclairage est présent sous la formule suivante :

$$Q_{\text{éclairage}} = P .CLF$$

- P : puissance utile de l'éclairage [W] ;
- CLF : facteur d'amortissement il dépend de : la durée de l'éclairage ; l'heure solaire ; type de l'éclairage (encastrées, fluorescente.)(Voir annexe 4.8)

3.3.3. Gain de chaleur par les machines :

Les machines fonctionnant à l'intérieure du local dégagent une chaleur importante, une partie de l'énergie consommée par ses machines est transformée en chaleur.

Les gains dus aux machines s'expriment par la formule suivante :

$$Q_{machines} = Wa = Weffe / n$$

- wa : puissance absorbée par la machine [W] ;
- Weffe : désigne la puissance normale de la machine [W] ;
- μ : désigne le rendement de machines.

3.4. Détermination de l'heure critique :

L'heure critique est par définition l'heure où les gains de chaleur atteignent leurs valeurs maximales dans une salle, sa détermination tient compte de tous les gains de chaleurs qui varient en fonction du temps.

4. BILAN CALORIFIQUE

4.1. Introduction :

Les besoins calorifiques d'un local dépendent essentiellement de la nature de sa construction, ses dimensions et de la différence de température entre l'extérieur et l'intérieur, ces besoins sont compensés pour maintenir la température intérieure dans des salles à une valeur spécifique bien définie.

On distingue trois sortes de déperditions : par transmission, infiltration et ventilation.

4.2. Déperditions calorifiques par transmission :

L'ensemble des murs en contact avec l'extérieure perdent de la chaleur par conduction, cette déperdition se calcule par la formule suivante :

$$Qt = K . S . (Ti - Te)$$

- Qt : déperdition calorifique par transmission [W] ;
- K : coefficient de transmission de chaleur globale en [W/m² °C] ;
- S : surface d'échange en [m²].
- Ti : température intérieure du local en [°C] ;
- Te : température extérieure du local en [°C].

Remarque :

La formule précédente est applicable pour le calcul des déperditions calorifique par transmission pour : les murs, les vitres, le toit et les portes.

Les déperditions calorifiques par le sol doivent être calculée par la même formule précédente, mais la température extérieure T_e sera T_s (température du sol $T_s = 10^\circ\text{C}$), car l'unité de production de médicament est construite sur terre pleine.

4.3. Déperditions calorifique par ventilation :

Les déperditions de chaleur par ventilation se présentent sous deux formes :

- Déperdition sensible : $Q_s = m_{ext} \cdot C_p \cdot (T_i - T_e)$
- Déperdition latente : $Q_l = m_{ext} \cdot hfg \cdot (W_i - W_e)$
 - Q_s : quantité de chaleur sensible en [W] ;
 - Q_l : quantité de chaleur latente en [W] ;
 - M_{ext} : débit massique de ventilation recommande [kg/s] ;
 - C_p : chaleur massique de l'air extérieure [J/kg °C] ;
 - $T_i - T_e$: différence de température (l'intérieure du local et l'extérieur) en [°C] ;
 - Hfg : chaleur latente de vaporisation d'eau [J/kg_{eau}] ;
 - $W_i - W_e$: différence d'humidité absolu entre l'intérieure et l'extérieure du local en [kg_{eau} / kg_{air sec}].

4.4. Déperdition calorifique par infiltration :

Les déperditions de chaleur par infiltration se présentent sous deux formes :

- Déperditions sensible : $Q_s = m_{inf} \cdot C_p \cdot (T_i - T_e)$
- Déperditions latente : $Q_l = m_{inf} \cdot hfg \cdot (W_i - W_e)$
 - m_{inf} : débit d'air infiltre [kg/s];
 - C_p : chaleur massique d'air infiltre [J/kg °C] ;
 - $T_i - T_e$: différence de température entre l'intérieure du local et l'environnement extérieur en [°C] ;
 - Hfg : chaleur latente de vaporisation d'eau [J/kg_{eau}] ;
 - $W_i - W_e$: différence d'humidité absolue entre l'intérieure et l'extérieure du local en [kg_{eau}/kg_{air sec}].

Remarque :

Les couloirs (zone I) sont maintenues en surpression par rapport aux salles (zone II) et en surpression par rapport à l'environnement extérieur, par conséquent les déperditions par infiltrations sont nulles.

Chapitre 5 : Etude d'ingénierie et définition des besoins

1. BILAN FRIGORIFIQUE

Tableau 5.1 : Récapitulatif zone I.

HEURS	8H	9H	10H	11H	12H	13H	14H	15H	16H	17H
17	353	433	510	599	722	778	877	936	985	999
45	1 310	1 652	1 845	2 069	2 343	2 488	2 713	2 852	2 972	2 841
18	766	1 268	1 411	1 547	1 723	1 830	1 990	2 119	2 253	1 875
39	4 058	4 563	4 818	5 133	5 356	5 587	5 784	5 954	6 113	5 899
24	989	1 375	1 508	1 652	1 817	1 918	2 047	2 138	2 213	1 955
Q TOTAL [W]	7 476	9 292	10 091	10 999	11 961	12 601	13 412	13 999	14 536	13 569

⇒ L'heure critique est à 16 h avec 15.53 kW.

Tableau 5.2 : Récapitulatif zone II.

HEURS	8H	9H	10H	11H	12H	13H	14H	15H	16H	17H
19-23	1 367	1 963	2 211	2 464	2 753	2 907	3 127	3 253	3 360	2 959
25-32	2 323	3 458	3 710	3 979	4 233	4 424	4 630	4 783	4 917	3 903
33-34	4 365	5 764	6 273	6 794	7 274	7 586	7 945	8 197	8 421	7 430
35-38	2 967	3 847	4 195	4 548	4 872	5 108	5 348	5 515	5 659	5 071
40	834	949	1 047	1 166	1 301	1 387	1 492	1 570	1 648	1 670
QTOTAL [W]	11 856	15 982	17 436	18 951	20 432	21 411	22 543	23 318	24 006	21 032

⇒ L'heure critique est à 16h avec 24 kW.

$$Q_{\text{total}} = Q_{z1} + Q_{z2} = 13569 + 21032 = 38541 \text{ w} = 38.5 \text{ kW}$$

Tableau 5.3 : Récapitulatif zone 1 avec ventilation.

HEURS	8H	9H	10H	11H	12H	13H	14H	15H	16H	17H
17	1 336	1 675	1 864	1 978	2 358	2 250	2 323	2 363	2 423	2 406
45	3 276	4 146	4 566	4 841	5 631	5 446	5 617	5 720	5 862	5 666
18	2 895	3 958	4 346	4 536	5 268	5 020	5 122	5 211	5 369	4 924
39	7 335	8 719	9 353	9 754	10 836	10 517	10 625	10 734	10 929	10 609
24	2 627	3 453	3 775	3 962	4 557	4 383	4 468	4 527	4 621	4 309
Q TOTAL [W]	17 469	21 951	23 903	25 072	28 650	27 616	28 154	28 556	29 204	27 914

Tableau 5.4 : Récapitulatif zone 2 avec ventilation.

HEURS	8H	9H	10H	11H	12H	13H	14H	15H	16H	17H
19-23	2 350	3 210	3 571	3 850	4 397	4 386	4 579	4 687	4 805	4 371
25-32	7 238	9 692	10 512	10 910	12 453	11 819	11 892	11 953	12 141	10 967
33-34	13 211	16 986	18 517	19 271	22 070	20 897	21 015	21 101	21 424	20 145
35-38	6 571	8 419	9 183	9 631	10 900	10 531	10 673	10 773	10 957	10 251
40	1 424	1 697	1 863	1 998	2 287	2 274	2 364	2 430	2 515	2 518
QTOTAL [W]	30 794	40 004	43 647	45 659	52 107	49 907	50 523	50 943	51 841	48 253

Chapitre 5 : Etude d'ingénierie et définition des besoins

Tableau 5.5 : Récapitulatif zone 1 avec et sans ventilation.

ZONE I	LA VENTILATION			SANS VENTILATION			TOTAL		
	QS	QL	Q T	QS	QL	QT	QS	QL	QT
17	648	790	1438	985	0	985	1633	790	2423
45	1310	1580	2890	2877	95	2972	4187	1675	5862
18	1405	1711	3116	1993	260	2253	3398	1971	5369
39	2183	2633	4816	5908	205	6113	8091	2838	10929
24	1091	1317	2408	2008	205	2213	3099	1522	4621
TOTAL	6637	8031	14668	13771	765	14536	20408	8796	29204
				SHF	0,95				

Tableau 5.6 : Récapitulatif zone 2 avec et sans ventilation.

ZONE II	LA VENTILATION			SANS VENTILATION			TOTAL		
	QS	QL	Q T	QS	QL	QT	QS	QL	QT
19-23	655	790	1445	3100	260	3360	3755	1050	4805
25-32	3978	4242	8220	3583	650	4233	7561	4892	12453
33-34	7160	7636	14796	6624	650	7274	13784	8286	22070
35-38	2401	2896	5297	4482	390	4872	6883	3286	10169
40	356	492	848	1670	0	1670	2026	492	2518
TOTAL	14550	16056	30606	19458	1950	21408	34008	18006	52014
				SHF	0,91				

$$\Rightarrow Q_{\text{total}} \text{ zone 1+2} = 81218 \text{ w} = 81.2 \text{ kW}$$

2. BILAN CALORIFIQUE

Tableau 5.7 : Déperdition calorifique zone I

SALLES	17	45	18	39	24
MURS	153	275	425	0	0
TOIT	76	336	184	561	268
PLANCHER	58	185	102	310	148
TOTAL	287	796	711	871	416

Tableau 5.8 : Déperdition calorifique zone II

SALLES	19-23	25-32	33-34	35-38	40
MURS	2002	95	414	212	244
TOIT	3914	322	573	394	198
PLANCHER	1162	178	317	217	109
TOTAL	7078	594	1304	823	552

Chapitre 5 : Etude d'ingénierie et définition des besoins

Tableau 5.9 : Majoration de bilan calorifique zone I

DESIGNATI	St (M²)	Qdt	(Ti - Te)°C	D	Zh	Zd	Qt(W)
17	3	287	16,8	5,70	-0,05	0,07	293
45	7	796	16,8	6,77	-0,05	0,07	812
18	117,8	711	16,8	0,36	-0,05	0,07	725
39	9,1	871	16,8	5,70	0	0,07	932
24	3	416	16,8	8,26	0	0,07	445

Tableau 5.10 : Majoration de bilan calorifique zone II

DESIGNATI	St (M²)	Qdt	(Ti - Te)°C	D	Zh	Zd	St(W)
19-23	83,5	7078	16,8	5,05	-0,05	0,07	7219
25-32	118,5	823	16,8	0,41	0	0,07	881
33-34	28	1304	16,8	2,77	0	0,07	1395
35-38	40	594	16,8	0,88	0	0,07	636
40	37	552	16,8	0,89	0	0,07	590

Tableau 5.11 : Récapitulatif avec & sans ventilation zone I

ZONE I	LA VENTILATION			SANS VENTILATION			TOTAL		
	QS	QL	Q T	QS	QL	QT	QS	QL	QT
17	3394	1585	4979	293	0	293	3687	1585	5272
45	6957	3251	10208	812	0	812	7769	3251	11020
18	7636	3568	11204	725	0	725	8361	3568	11929
39	11708	5471	17179	932	0	932	12640	5471	18111
24	5599	2616	8215	445	0	445	6044	2616	8660
TOTAL	35294	16491	51785	3207	0	3207	38501	16491	54992

SHF 1

Tableau 5.12 : Récapitulatif avec & sans ventilation zone II

ZONE II	LA VENTILATION			SANS VENTILATION			TOTAL		
	QS	QL	Q T	QS	QL	QT	QS	QL	QT
19-23	7078	3251	10329	7219	0	7219	14297	3251	17548
25-32	17307	8088	25395	881	0	881	18188	8088	26276
33-34	30882	14431	45313	1395	0	1395	32277	14431	46708
35-38	12726	5947	18673	636	0	636	13362	5947	19309
40	2206	1031	3237	590	0	590	2796	1031	3827
TOTAL	70199	32748	102947	10722	0	10722	80921	32748	113669

SHF 1

3. CALCUL DES DEBITS D'AIR

3.1. Débit d'air soufflé :

3.1.1. Zone I : Classe C, $T_b = 50$ v/h, $Q_{vs} = T_b \times V_{local}$

Tableau 5.13 : Débit d'air soufflé zone I

DESIGNATION	Tb (vol/h)	Vlocal (m³)	Qvs (m³/h)
17	50	9	450
45	50	21	1050
18	50	353,4	17670
39	50	27,3	1365
24	50	10,5	525
Débit d'air soufflé total Qsv		421,2	21060

Tableau 5.14 : Débit d'air neuf zone I (30%)

DESIGNATION	Qvs (m³/h)	AIR NEUF (30%)	Qvn (m³/h)
17	450	0,3	135
45	1050	0,3	315
18	17670	0,3	5301
39	1365	0,3	410
24	525	0,3	158
Débit d'air neuf		28588	6318

Tableau 5.15 : Débit d'air recyclé zone I(70%)

DESIGNATION	Qvs (m³/h)	air repris (70%)	Qvn (m³/h)
17	450	0,7	315
45	1050	0,7	735
18	17670	0,7	12369
39	1365	0,7	956
24	525	0,7	368
Débit d'air recyclé		21060	14742

Chapitre 5 : Etude d'ingénierie et définition des besoins

3.1.2. Zone II: Classe D, $T_b = 30$ v/h, $Q_{vs} = T_b \times V_{local}$

Tableau 5.16 : Débit d'air soufflé zone II

DESIGNATION	Tb (vol/h)	Vlocal(m ³)	Qvs (m ³ /h)
19-23	30	251,4	7542
25-32	30	356,1	10683
33-34	30	83,4	2502
35-38	30	153,6	4608
40	30	162,8	4884
Débit d'air soufflé Qvs		1007,3	30219

Tableau 5.17 : Débit d'air neuf zone II(30%)

DESIGNATION	Qvs (m ³ /h)	Air neuf (30%)	Qvn (m ³ /h)
19-23	7542	0,3	2263
25-32	10683	0,3	3205
33-34	2502	0,3	751
35-38	4608	0,3	1382
40	4884	0,3	1465
Débit d'air neuf			9066

Tableau 5.18 : Débit d'air recyclé zone II (70%)

DESIGNATION	Qvs (m ³ /h)	Air repris (70%)	Qvn (m ³ /h)
19-23	7542	0,7	5279
25-32	10683	0,7	7478
33-34	2502	0,7	1751
35-38	4608	0,7	3226
40	4884	0,7	3419
Débit d'air recyclé			21153

3.2. Cascade de pression :

3.2.1. Zone I :

a) Débit qui assure la surpression : $Q_{sur} = 10\%$ d'air soufflé $\Rightarrow Q_{sur} = Q_{vs} \times 0,1$

Tableau 5.19 : Débit assurant la pression zone I

DESIGNATION	Qvs (m ³ /h)	a assu la surp (10%)	Qsur (m ³ /h)
17	450	0,1	45
45	1050	0,1	105
18	17670	0,1	1767
39	1365	0,1	137
24	525	0,1	53
TOTAL	21060		2106

Chapitre 5 : Etude d'ingénierie et définition des besoins

b) Détermination du débit sortie par les volets :

- Détermination de sections de sortie d'air : $Q_{sov} = Q_{vs} - Q_{vsur}$

Tableau 5.20 : Détermination de sections de sortie d'air zone I

DESIGNATION	Qvs (m³/h)	Qvsur (m³/h)	QvREP (m³/h)
17	450	92	358
45	1050	187	863
18	17670	102	17568
39	1365	312	1053
24	525	149	376
TOTAL	21060	842	20218

- Détermination de vitesse et de section de sortie d'air :

Tableau 5.21 : Détermination de vitesse et de section de sortie d'air zone I

DESIGNATION	DP (PAS)	Qv rep (m³/h)	V (m/s)	S (m²)
17	30	358	9,0	0,06
45	30	863	21,0	0,13
18	30	17568	353,4	0,066
39	30	1053	27,3	0,2
24	30	376	10,5	0,09

3.2.2. Zone II :

a) Débit qui assure la surpression :

$$Q_{vsur} = 10\% \text{ d'air soufflé} \Rightarrow Q_{vsur} = Q_{vs} \times 0,1$$

Tableau 5.22 : Débit assurant la pression zone II

DESIGNATION	Qvs (m³/h)	air assurant la surpression (10%)	Qvsur (m³/h)
19-23	7542	0,1	754
25-32	10683	0,1	1068
33-34	2502	0,1	250
35-38	4608	0,1	461
40	2884	0,1	288
TOTAL	28219		2534

b) Détermination du débit sortie par les volets :

- Détermination de sections de sortie d'air : $Q_{sov} = Q_{vs} - Q_{vsur}$

Tableau 5.23 : Détermination de sections de sortie d'air zone II

DESIGNATION	Qvs (m ³ /h)	Qvsur (m ³ /h)	Qv rep (m ³ /h)
19-23	7542	754	6788
25-32	10683	1068	9615
33-34	2502	250	2252
35-38	4608	461	4147
40	2884	288	2596
TOTAL	28219	2822	25397

- Détermination de vitesse et de section de sortie d'air :

Tableau 5.24 : Détermination de vitesse et de section de sortie d'air zone II

DESIGNATION	DP (PAS)	Qv rep (m ³ /h)	V (m/s)	S (m ²)
19-23	15	6788	1,65	0,18
25-32	15	9615	1,65	0,30
33-34	15	2252	1,65	0,19
35-38	15	4147	1,65	0,18
40	15	2596	1,65	0,3

4. CHOIX DE L'EQUIPEMENT

4.1. Introduction :

Après avoir fait tous les bilans qui nous ont permis de déterminer les capacités calorifiques, frigorifiques et de soufflage nécessaires pour le maintien des conditions exigées, nous devons choisir les équipements adéquats pour notre installation, pour faire cela il faut passer par certaines étapes qui sont :

- Définir le nombre de CTA et leur zoning selon les résultats obtenus des bilans (volume des compartiments, taux de brassage requis, aménagement des locaux...etc.).
- Déterminer les puissances des batteries (chaudes et froides) et le débit d'air de chaque CTA avec une répartition équitable.

4.2. Zoning et nombre de CTA :

Nous avons opté pour quatre centrales de traitement d'air, chacune correspond à une zone bien définie :

Chapitre 5 : Etude d'ingénierie et définition des besoins

CTA₁ : Pour la zone I₅ (compartiment 18).

CTA₂ : Pour les zones I₁, I₂, I₃, I₄ (compartiments 17 ; 45 ; 24 ; 39).

CTA₃ : Pour les zones II₁, II₃, II₅ (compartiments 19 => 23 ; 33 => 34 ; 40).

CTA₄ : Pour les zones II₂, II₄ (compartiments 25 => 32 ; 35 => 38).

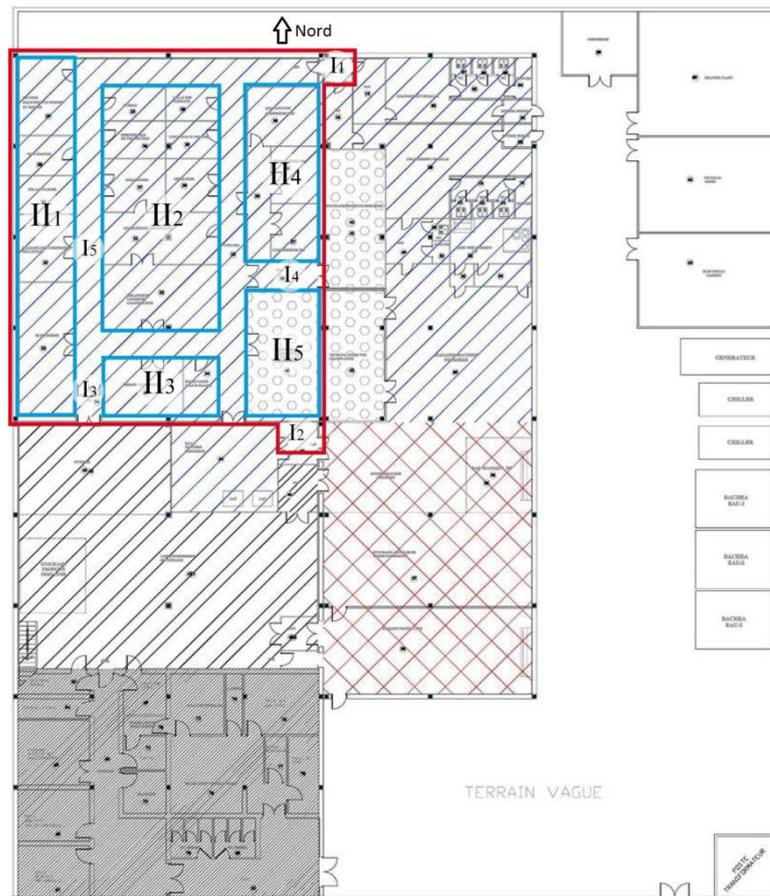


Figure 5.1 : zoning des CTA.

4.3. Définition des capacités de chaque CTA :

Tableau 5.25 : Les capacités des CTA à installer.

Capacités CTA	Soufflage (m ³ /h)	Batterie Froide (kW)	Batterie chaude (kW)	Extraction 30% du soufflage (m ³ / h)
CTA ₁	17670	5.3	12	5301
CTA ₂	3390	23.7	42.8	1017
CTA ₃	14928	29.3	68	4478
CTA ₄	15291	22.5	45.5	4587
		Chiller de 100 kw	Chaudière de 200 kw	

Remarque :

- Toutes les capacités sont majorées de 20% pour garantir l'efficacité des équipements.
- Chaque CTA dispose d'un extracteur indépendant des autres, afin d'éviter toute contamination due au cours des gaines.

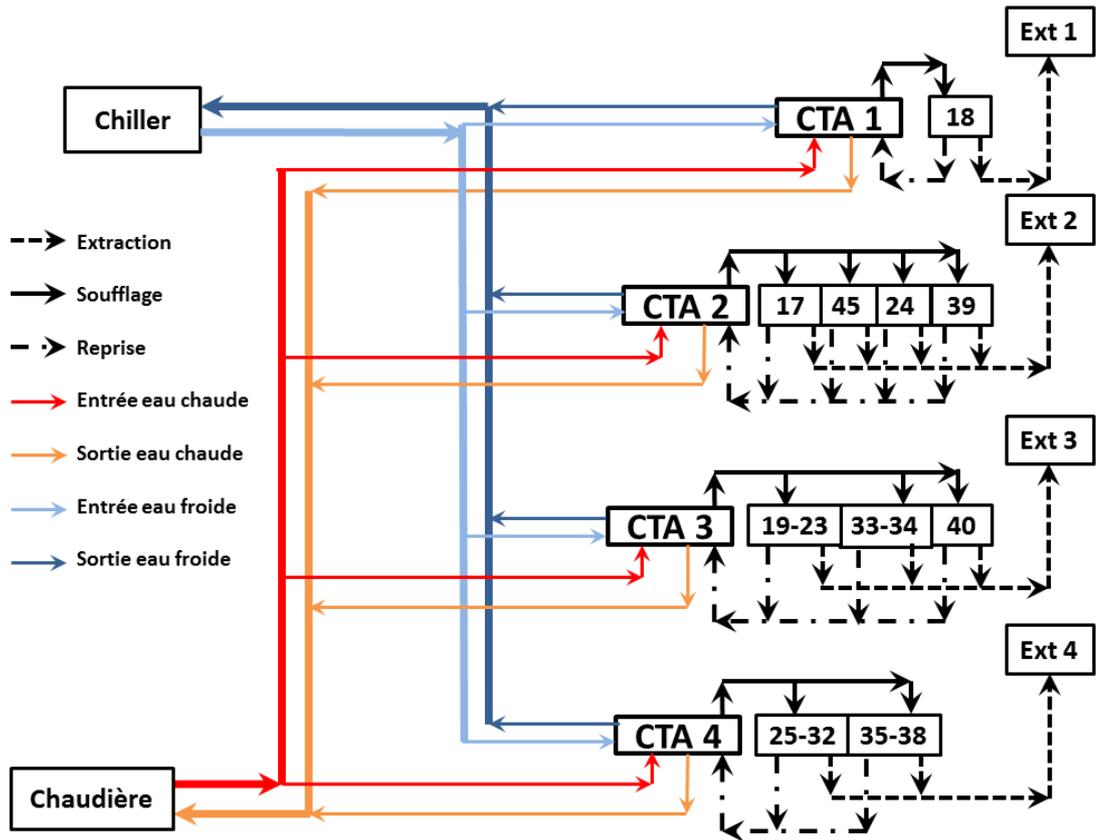


Figure 5.2 : Schéma général de l'alimentation, distribution et extraction des CTA.

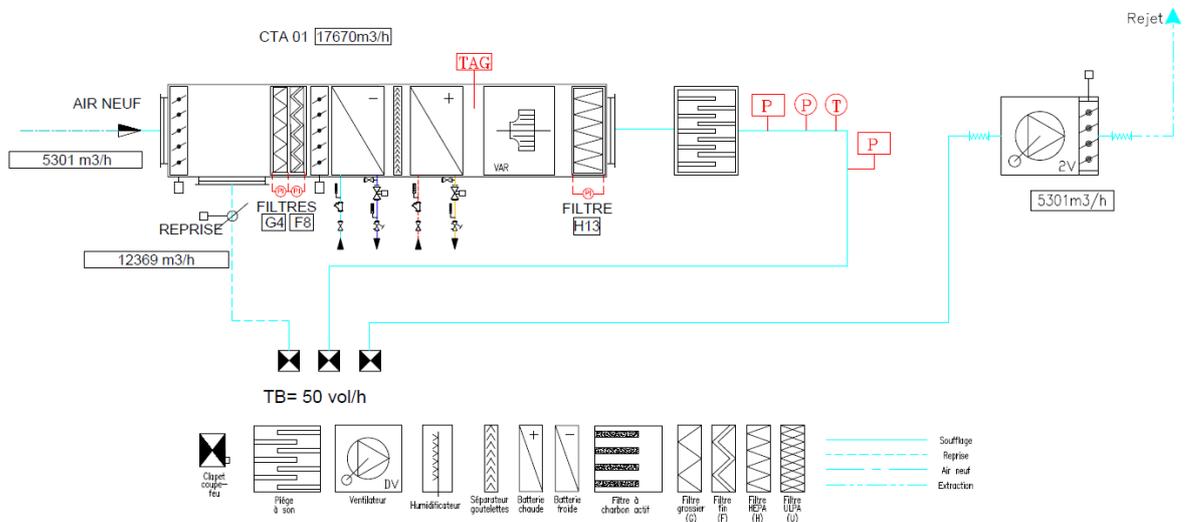


Figure 5.3 : CTA 01.

Chapitre 5 : Etude d'ingénierie et définition des besoins

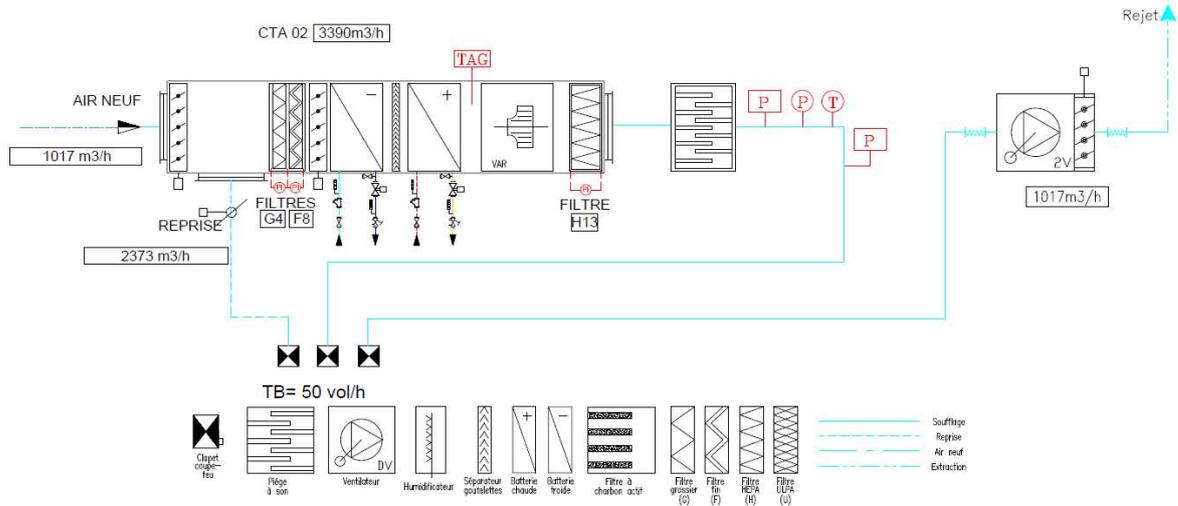


Figure 5.4 : CTA 02.

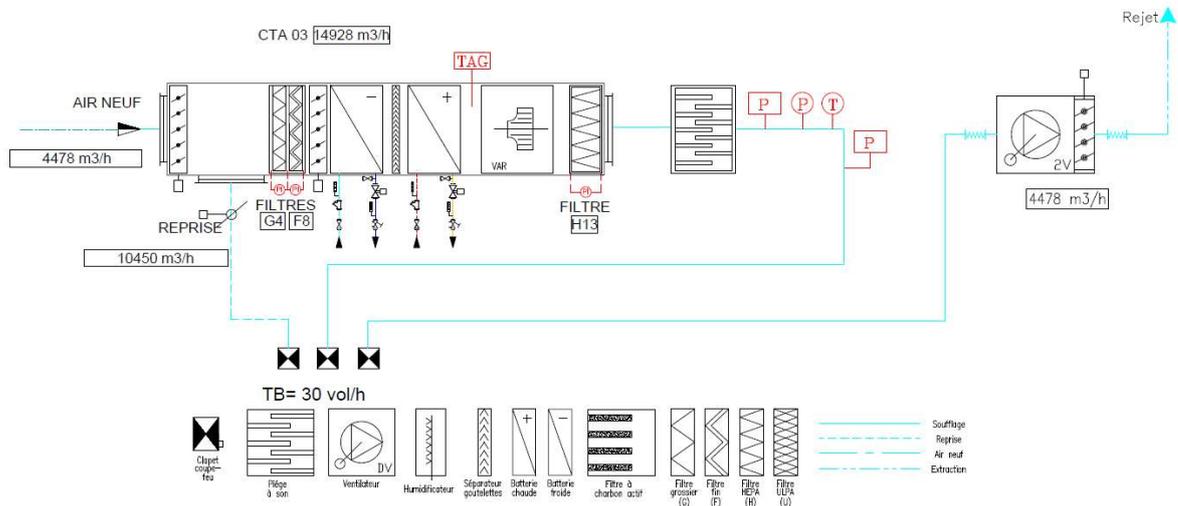


Figure 5.5 : CTA 03.

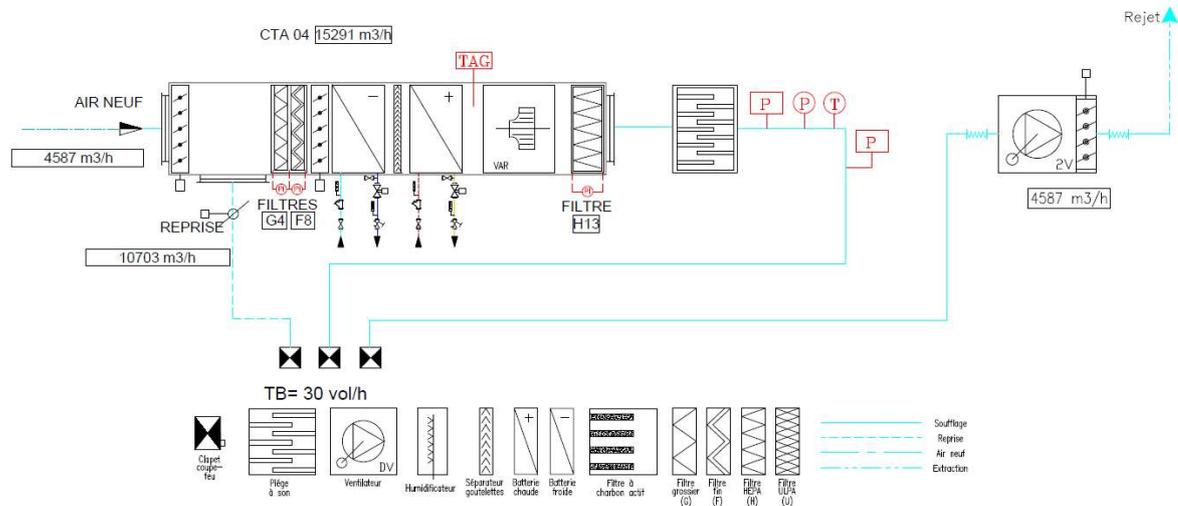


Figure 5.6 : CTA 04.

L'industrie pharmaceutique, un secteur particulier...

Le succès dans n'importe quel secteur industriel a toujours reposé sur la qualité, c'est à dire, sur « la capacité à satisfaire les exigences de l'industrie de fabrication ».

Le secteur pharmaceutique non seulement n'échappe pas à cette règle, mais il doit obéir à d'autres règles beaucoup plus strictes, car c'est la vie des patients qui est mise en jeu. Un excès de principe actif ou une contamination peuvent avoir un effet déplorable sur un organisme affaibli par la maladie...etc.

En conséquence l'industrie pharmaceutique possède donc des traits particuliers, par rapport à d'autres secteurs, notamment :

« La qualité se fabrique avant d'être contrôlée »

La production de médicaments doit se faire sous un contrôle permanent, une réglementation spécifique...etc. Et aussi dans un milieu adéquat à la qualité exigée, appelé *salle blanche*.

Salle blanche ou clean room (en anglais), est une pièce ou une série de pièces où la concentration particulière est maîtrisée afin de minimiser l'introduction, la génération, la rétention de particules à l'intérieur, généralement dans un but spécifique industriel ou de recherche. Les paramètres tels que la température, l'humidité et la pression relative sont également maintenus à un niveau précis (définition selon la norme ISO 14644-1).

L'installation des salles blanches pose des problèmes particuliers, car leur conception, construction et mise en service, en plus de tenir compte de ses spécificités, exigent des connaissances qui se trouvent à l'interface entre plusieurs disciplines scientifiques.

Parmi tous ces paramètres, nous allons nous concentrer sur les utilités **critiques**, qui sont considérées comme pièce maîtresse dans la conception de salles blanches et qui permettent le bon fonctionnement de ces derniers.

Ces utilités sont les suivants :

- *Climatisation et traitement d'air.*
- *Les matériaux de construction (murs, plafonds, traitement de sol.. etc.).*
- *La boucle d'eau pharmaceutique et la vapeur d'eau.*
- *L'air comprimé pharmaceutique.*

Nous allons faire l'étude d'ingénierie du 1^{er} besoin cité (Climatisation et traitement d'air) pour la zone de production dans une usine de médicaments de formes sèches en cours de construction.

Le traitement d'air dans une salle blanche est le paramètre le plus critique et le plus important parmi les paramètres cités ci-dessus, il est nécessaire de bien l'étudier afin de maîtriser l'environnement adéquat de production des médicaments, ce qui nous garantit une qualité correspondante aux exigences. Cette étude nécessite une quête judicieuse d'informations de départ, pour les utiliser après à faire notre étude et ainsi définir nos besoins pour répondre aux conditions requises.

On a mené notre étude selon la méthodologie suivante :

Une introduction générale.

Une partie théorique contenant trois chapitres riches en informations aidant à bien mener notre projet, ces chapitres sont les suivants :

- Chapitre I : Conception d'une unité pharmaceutique ;
- Chapitre II : La salle blanche ;
- Chapitre III : Climatisation et traitement d'air.

Et une partie pratique de collecte d'informations, d'usage des connaissances scientifiques pour bien gérer le projet. Cette partie est composée de deux chapitres :

- Chapitre IV : Etude des conditions de base.
- Chapitre V : Etude d'ingénierie et définition des besoins.

Et on termine par une conclusion.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Le livre : Guide pratique pour les projets d'installations pharmaceutiques; Auteur : Jordi Botet ; Editeur : STE Packaging Engineering, 2005.

[2] Le livre : Production ultra propre; Auteur : Gilles Morvan ; Editeur : Dunod, 2011.

[3]Le livre : Les technologies de salle propre; Auteur : Whyte William; Editeur : Dunod, 2001.

[4] Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de technicien supérieur en installation et maintenance des équipements de Froid et Climatisation, sous le thème « traitement d'air dans les zones a empoussièremment contrôlé »Institut National Spécialisé de formation professionnelle du froid de Bir-Mourad-Rais, promotion n°40, 2009.

[5] Fiches techniques du projet étudié, INTEGRAL SYSTEMS CLEAN ROOMS – www.iscleanrooms.com – info@cleanrooms.com

Paramètres Climatiques Et Thermodynamiques

Tous calcul fait en période d'été ou d'hiver est basé sur des données météorologiques, Il est important de signaler que les données ci-jointes nous en été fournies par le centre météorologique de Dar El-Beida (Alger).

Heure	6	7	8	9	10	11	12
T (°C)	23.8	26.2	28.5	30.9	31.8	32.7	35
ϕ (%)	85.30	74.00	62.80	58.90	56.40	54.00	51.60
V(m3/kg)	0.825	0.875	0.875	0.875	0.875	0.875	0.875
We(kg e/kg a)	0.0120	0.0126	0.0122	0.0130	0.0134	0.0132	0.0140
Heure	13	14	15	16	17	18	19
T (°C)	33.26	33.3	33	32.7	31.7	30.8	29.8
ϕ (%)	52.70	54.00	55.40	59.70	64.00	68.30	72.70
V(m3/kg)	0.875	0.875	0.875	0.875	0.875	0.875	0.875
We(kg e/kg a)	0.0136	0.0134	0.0134	0.0136	0.0138	0.0140	0.0140

- Tableau N° 1 -

Le tableau N° 1 regroupe les données du mois d'Août
Pour la température moyenne du jour indiqué on obtient :

Hfg = 2438 kJ / kg

Cp = 1.020 kJ / kg °C.

Heure	6	7	8	9	10	11	12
T (°C)	04.80	05.00	05.20	06.80	07.80	10.00	11.70
ϕ (%)	93.10	91.00	90.00	81.10	77.00	75.60	69.90
V(m3/kg)	0.800	0.825	0.825	0.825	0.825	0.825	0.825
We(kg e/kg a)	0.0048	0.0050	0.0050	0.0052	0.0054	0.0058	0.0062
Heure	13	14	15	16	17	18	19
T (°C)	13.50	12.80	12.00	11.20	10.50	08.90	07.50
ϕ (%)	63.40	65.10	70.10	71.80	79.80	82.20	81.30
V(m3/kg)	0.825	0.825	0.825	0.825	0.825	0.825	0.825
We(kg e/kg a)	0.0064	0.0062	0.0060	0.0060	0.0064	0.0058	0.0055

- Tableau N° 2 -

La tableau N° 2 regroupe les données du mois de Janvier
Pour la température moyenne du jour indiqué on obtient :

Hfg = 2477.91 kJ / kg.

Cp = 1.01023 kJ / kg °C.

Valeurs courantes de température et d'hygrométrie pour quelques secteurs industriels

	TEMPERATURE	HUMIDITE RELATIVE (H.R)
Confort du personnel	20 – 25 °C	40 – 60 %
Micro-électronique	22 °C ± 0.2 °C	45 % ± 3 %
Pharmacie : -conditions générales -locaux poudres - production médicaments	18 – 22 °C	4 % ± 5 % 20 à 25 % ± 5 % 45 ± 5%
Industries agro-alimentaires (climatisation froide) : -ambiance -produit	12 °C maxi ≤ 6 °C ± 1 °C	≤ 80% ≤ 80%

Conditions d'ambiance et de température

ANNEXE N° 4.3

CLTD pour le cas des murs

Type du mur	Masse surf [Kg/m ²]	Cp [KJ/m ² K]	Heure solaire	Orientation							
				N	NE	E	SE	S	SW	W	NW
G	50	15	-	N	NE	E	SE	S	SW	W	NW
			7	4	15	17	10	1	1	1	1
			8	5	20	26	18	3	3	3	3
			9	5	22	30	24	7	4	5	4
			10	7	20	31	27	12	6	6	6
			11	8	16	24	28	17	9	8	8
			12	10	15	22	27	22	14	10	10
			13	12	14	19	23	25	21	15	12
			14	13	15	17	20	26	28	23	15
			15	13	15	17	18	24	33	31	20
			16	14	14	16	16	21	35	37	26
			17	14	14	15	15	17	34	40	31
			18	15	12	13	13	14	29	37	31
			19	12	10	11	11	11	20	27	23
20	8	8	8	8	8	13	16	14			

G	200	130	7	1	3	4	2	1	1	2	1
			8	2	8	9	6	1	1	2	1
			9	3	13	16	10	2	2	2	2
			10	4	16	21	15	4	3	3	3
			11	5	17	24	20	7	4	4	4
			12	6	16	25	23	11	6	6	6
			13	8	16	24	24	15	10	8	7
			14	9	15	22	23	19	14	11	9
			15	11	15	20	22	21	20	16	12
			16	12	15	19	20	22	24	22	15
			17	12	15	18	19	21	28	27	19
			18	13	13	17	17	19	30	32	24
			19	13	13	15	16	17	29	33	26
			20	13	12	13	14	15	25	30	24

E	300	230	7	2	3	3	3	2	4	4	3
			8	2	5	6	4	2	3	3	3
			9	3	8	10	7	2	3	3	3
			10	3	11	15	10	3	3	4	3
			11	4	13	18	14	5	4	4	4
			12	5	14	20	17	7	5	5	5
			13	6	14	21	19	10	7	6	6
			14	7	14	21	20	14	10	8	7

ANNEXE N° 4.3

Type du mur	Masse surf [Kg/m ²]	Cp [KJ/m ² K]	Heure solaire	Orientation								
				N	NE	E	SE	S	SW	W	NW	
			-									
			15	8	14	20	20	16	14	11	9	
			16	10	15	19	20	18	18	15	11	
			17	10	14	18	19	19	21	20	14	
			18	11	14	18	18	18	24	24	18	
			19	12	14	17	17	17	25	27	21	
			20	12	13	15	16	16	24	27	21	

D	390	350	7	3	4	5	5	4	6	7	6
			8	3	4	5	5	4	5	6	5
			9	3	6	7	5	3	5	5	4
			10	3	8	10	7	3	4	5	4
			11	4	10	13	10	4	4	5	4
			12	4	11	15	12	5	5	5	4
			13	5	12	17	14	7	6	6	5
			14	6	13	18	16	9	7	6	6
			15	6	13	18	17	11	9	8	7
			16	7	13	18	18	13	12	10	8
			17	8	14	18	18	15	15	13	10
			18	9	14	18	18	16	18	17	12
			19	10	14	17	17	16	20	20	15
20	11	13	17	17	16	21	22	17			

C	530	450	7	5	6	7	7	6	9	10	8
			8	4	6	7	6	6	8	9	7
			9	4	6	8	7	5	7	8	6
			10	4	7	9	7	5	7	7	6
			11	4	8	11	9	5	6	7	5
			12	4	10	13	10	5	6	7	5
			13	5	10	14	12	6	6	7	6
			14	5	11	15	13	8	7	7	6
			15	6	12	16	14	9	8	8	6
			16	6	12	16	15	11	10	9	7
			17	7	12	17	16	12	12	11	9
			18	8	13	17	16	13	14	13	10
			19	9	13	16	16	14	16	16	12
20	9	13	16	16	14	18	18				

ANNEXE N° 4.4

DT Climatisation

**Cooling Load Température Différence
CLTD pour le cas des toits ITF.HZ.XIT.01**

Types de toit	Masse surfacique Kg/m ²	Cp kJ/m ² .K	Heures Solaire												
			7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19

Toits sans plafond

1	35	45	03	11	19	27	34	40	43	44	43	39	33	25	17	10
2	40	75	-1	02	08	15	22	29	35	39	41	41	39	34	29	21
3	90	90	-2	01	05	11	18	25	31	36	39	40	40	37	32	25
4	150	120	01	00	02	04	08	13	18	24	29	33	35	36	35	32
5	250	230	04	04	06	08	11	15	18	22	25	28	29	30	29	27
6	365	330	09	08	07	08	08	10	12	15	18	20	22	24	25	26

Toits avec sous plafond

1	45	50	00	05	13	20	28	35	40	43	43	41	37	31	23	15
2	50	85	01	02	04	07	12	17	22	27	31	33	35	34	32	28
3	100	100	00	00	02	06	10	16	21	27	31	34	36	36	34	30
4	150	130	06	04	04	04	06	09	12	16	20	24	27	29	30	30
5	260	240	12	11	11	11	12	13	15	16	18	19	20	21	21	21
6	360	340	13	13	13	12	12	13	13	14	15	16	16	17	18	18

Les différents types de toits :

- 1- plaque en métal de 25 à 50 mm d'épaisseur avec 25 mm d'isolant
- 2- plaque en bois de 25 mm d'épaisseur avec 25 mm d'isolant
- 3- 100 mm de beton leger
- 4- 150 mm de beton leger
- 5- 100 mm de béton lourd
- 6- plafond d'une terrasse (habitation)

ANNEXE N° 4.5

Gains dus aux occupants

Degré d'activité	Application type	Chaleurs totales (w)		SHG	LHG
		Homme adulte (W)	Moyenne (W)		
Assis au repos	Théâtre, cinéma	115	100	60	40
Assis, travail très léger	Bureau, hôtel Appartement	185	150	75	75
Debout, marche lente	Magasin banque	235	185	90	95
Travail léger à l'établir	Usine travail léger	255	230	100	130
Marche 1.3 m/s Travail léger sur une machine	Usine	305	305	100	205
Assis	Restaurant	150	170	75	95
Bowling	Piste de bowling	350	280	100	180
Danse	Salle de danse	400	375	120	255
Travail dur (pénible)	Usine	470	470	165	305

ANNEXE N° 4.6

Sensible Heat Cooling Load Factor (CLF pour une personne)

	2	4	6	8	10	12	14	16	18
1	0.49	0.49	0.50	0.51	0.53	0.55	0.58	0.62	0.66
2	0.58	0.59	0.60	0.61	0.62	0.64	0.66	0.70	0.74
3	0.17	0.66	0.67	0.67	0.69	0.70	0.72	0.75	0.79
4	0.13	0.71	0.72	0.72	0.74	0.75	0.77	0.79	0.82
5	0.10	0.27	0.76	0.76	0.77	0.79	0.80	0.82	0.85
6	0.08	0.21	0.79	0.80	0.80	0.81	0.83	0.85	0.87
7	0.07	0.16	0.34	0.82	0.83	0.84	0.85	0.87	0.89
8	0.06	0.14	0.26	0.84	0.85	0.86	0.87	0.88	0.90
9	0.05	0.11	0.21	0.38	0.87	0.88	0.89	0.90	0.92
10	0.04	0.10	0.18	0.30	0.89	0.89	0.90	0.91	0.93
11	0.04	0.08	0.15	0.25	0.42	0.91	0.91	0.92	0.94
12	0.03	0.07	0.13	0.21	0.34	0.92	0.92	0.93	0.94
13	0.03	0.06	0.11	0.18	0.28	0.45	0.93	0.94	0.95
14	0.02	0.06	0.10	0.15	0.23	0.36	0.94	0.95	0.96
15	0.02	0.05	0.08	0.13	0.20	0.30	0.47	0.95	0.96
16	0.02	0.04	0.07	0.12	0.17	0.25	0.38	0.96	0.97
17	0.02	0.04	0.06	0.10	0.15	0.21	0.31	0.49	0.97
18	0.01	0.03	0.06	0.09	0.13	0.19	0.26	0.39	0.97
19	0.01	0.03	0.05	0.08	0.11	0.16	0.23	0.33	0.50
20	0.01	0.03	0.04	0.07	0.10	0.14	0.20	0.28	0.40
21	0.01	0.02	0.04	0.06	0.09	0.12	0.17	0.24	0.33
22	0.01	0.02	0.04	0.05	0.08	0.11	0.15	0.20	0.28
23	0.01	0.02	0.04	0.05	0.07	0.09	0.13	0.18	0.24
24	0.01	0.02	0.03	0.04	0.06	0.08	0.11	0.16	0.21

* 2 → 18 durée d'occupation

* 1 → 24 l'intervalle de temps entre l'entrée des occupants et l'heure à la quelle on fait le bilan

ANNEXE N° 4.7

CLF pour l'éclairage

	Durée de l'éclairage (lampe encastrée)		Durée de l'éclairage (lampe non encastrée)	
	10h	16 h	10 h	16 h
0	0.08	0.19	0.01	0.05
1	0.62	0.72	0.76	0.79
2	0.66	0.75	0.81	0.83
3	0.69	0.77	0.84	0.87
4	0.73	0.80	0.88	0.89
5	0.75	0.82	0.90	0.91
6	0.78	0.84	0.92	0.93
7	0.80	0.85	0.93	0.94
8	0.82	0.87	0.95	0.95
9	0.84	0.88	0.98	0.96
10	0.85	0.89	0.97	0.97
11	0.32	0.90	0.22	0.98
12	0.29	0.91	0.18	0.98
13	0.26	0.92	0.14	0.98
14	0.23	0.93	0.12	0.99
15	0.21	0.94	0.09	0.99
16	0.19	0.94	0.08	0.99
17	0.17	0.40	0.06	0.24
18	0.15	0.36	0.05	0.20

Résistance des différents matériaux de construction [$\text{m}^2 \text{ }^\circ\text{K/W}$]

	Epaisseur [m]	
	1 m	
<u>Matériaux externes</u>		
Brique pleine	0.76	
Brique creuse	1.39	
Bloc plein en pierre	0.55	
Béton de gravier et gravillon 20mm		0.18
Béton léger 200mm		0.38
Béton léger 150mm		0.29
Mortier de ciment	1.39	
Amiante ciment, lambris 6mm		0.04
Asphalte 13mm		0.14
Plaque Fibre de bois 10 mm		0.10
Aluminium ou acier avec 10mm d'isolant		0.32
<u>Autre matériaux</u>		
Amiante ciment	1.73	
Contre plaqué	8.66	
Agglomère 13mm		0.23
Agglomère midur	9.49	
Agglomère dur	7.35	
<u>Toiture</u>		
Tuile en ardoise		0.08
Tartan d'agrégat		0.06
<u>Béton</u>		
Béton de gravier	0.55	
Béton d'agrégat	1.94	
<u>Isolants</u>		
Laine de verre 75-90mm		1.94
Laine de verre 135-165mm		3.35
Fibre de verre	27.7	
Polystyrène	27.7	
Polyuréthane	43.8	
Fibre minérale 160 mm		3.35
Cellulose	21.7-25.6	
<u>Matériaux internes</u>		
Plaque de plâtre 15mm		0.08
Plaque de plâtre 16mm		0.10
Enduit en ciment	1.39	
Enduit en plâtre		0.066
Bois (sapin, pin)	8.66	
Bois dur (érable, chêne)	6.31	

RECKNAGEL (Tableau 135-7)

Coefficient de conductivité thermique λ de divers revêtements de sol*

Revêtement	λ W/m .K	Revêtement	λ W/m .K
Carrelage classique	1.510	Moquette, coulée	0.094
Ciment, chape de laine vierge, moquette de pure	1.924 0.067	Nylon, collée Nylon, feutre de (aiguilleté) Parquet en bois	0.081 0.047 0.276
Liège et PVC	0.070	PVC, feutre de, collée	0.058
* se reporter également à divers tableaux du tome 2			

Coefficients de résistance des couches d'air (d'après DIN 4701)

Disposition de la couche d'air et sens d'écoulement	R [m ² k/w]
<u>Air calme</u> : (Emissivité de la surface 0.9)	
• Couche horizontale : écoulement ascendant	0.11
• Couche horizontale : écoulement descendant	0.16
• Couche verticale : écoulement horizontal	0.12
<u>Air en mouvement</u>	
• 6.7 m/s Hivers	0.029
• 3.4 m/s Été	0.044
<u>Espace d'air</u>	
• Emissivité de la surface 0.8 Horizontal	0.14
Vertical	0.17
• Emissivité de la surface 0.2 Horizontal	0.24
Vertical	0.36

MAJORATION A APPLIQUER POUR LE CALCULE DU CHAUFFAGE

MAJORATION Z_D en %

Mode D'exploitation	Coeff.D.	0.1 à 0.29	0.30 à 0.69	0.70 à 1.49	1.5
I	Interruption réduite	7	7	7	7
II	Interruption de 8 h à 12 h de durée	20	15	15	15
III	Interruption de 12 h à 16 h de durée	30	25	20	15

MAJORATION Z_H POUR ORIENTATION DU LOCAL

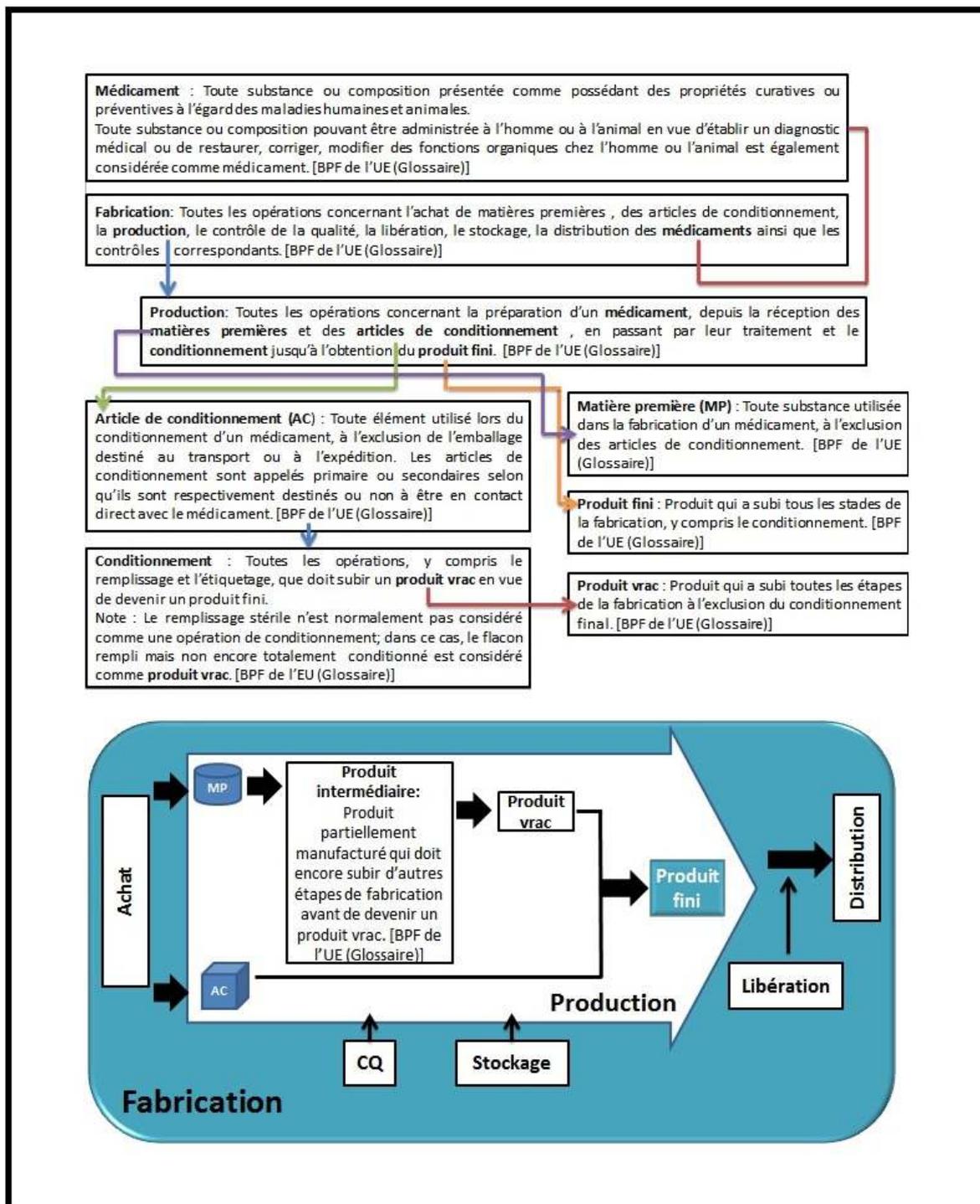
Orientation	S	SO	O	NO	N	NE	E	SE
Majoration Z_H	-5	-5	0	+5	+5	+5	0	-5

Majoration Z_H pour orientation :

La valeur des majorations qui doivent tenir compte des différences d'insolation est à prendre dans le tableau numérique ci-dessus. Pour l'appréciation de l'orientation d'un local, il faut retenir pour des locaux encastrés sur 3 faces la position de la paroi extérieure et pour des locaux d'angle la direction du coin de la maison. Pour des pièces avec 3 ou 4 faces extérieures, il faut prendre pour chacune d'elle la majoration la plus élevée.

$$D = \frac{Q_{p_{\text{ext}}}}{S_{p_{\text{ext}}} (t_i - t_e)}$$

Annexe 1.1 : Définitions et différences entre la production et la fabrication de médicaments.



Annexe 1.2 : Tableau simplifié des formes galéniques les plus courantes.

Aspect physique	Voie d'administration	Formes galéniques	Stérile	Non stérile	Type
Formes solides	Orale	Comprimés ¹ , poudres ² , granulés ³ , capsules ⁴ , cachets, gommes à mâcher médicamenteuses, pastilles			A
	Parentérale	Poudres, micro sphères			B
	Percutanée, muqueuse	Poudres, bâtons			B
		Poudres, bâtons, dispositifs transdermiques			A
Formes liquides	Orale	Solutions ⁵ , suspensions, émulsions			C
	Percutanée, muqueuse ⁵	Solutions			C
	Parentérale	Solutions, suspensions, émulsions			D
	ORL ⁶	Solutions, suspensions			C
		Solutions, suspensions			D
Ophthalmique	Solutions, suspensions			D	
Formes semi-solides	Percutanée, muqueuse	Solutions, pommades, crèmes, gels, pâtes, cataplasmes, emplâtres, mousses			C
		Solutions, pommades, crèmes, gels, pâtes, cataplasmes, emplâtres, mousses			D
	Muqueuse	Suppositoires, ovules			C
	Ophthalmique	Pommades			D

¹ Les comprimés peuvent être enrobés ou non enrobés. Il y a aussi des comprimés effervescents.

² Il y a aussi des poudres effervescentes.

³ Ils peuvent être effervescents ou enrobés aussi.

⁴ Les capsules peuvent être à enveloppe dure (gélule) ou molle.

⁵ Les préparations aqueuses avec un contenu d'au moins 45% m/m de saccharose sont contenues comme *sirops*.

⁶ Des solutions, émulsions et suspensions peuvent être conditionnées comme *préparations pharmaceutiques pressurées (spray)*.