



TOGETHER
for a sustainable future

OCCASION

This publication has been made available to the public on the occasion of the 50th anniversary of the United Nations Industrial Development Organisation.



TOGETHER
for a sustainable future

DISCLAIMER

This document has been produced without formal United Nations editing. The designations employed and the presentation of the material in this document do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the United Nations Industrial Development Organization (UNIDO) concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries, or its economic system or degree of development. Designations such as “developed”, “industrialized” and “developing” are intended for statistical convenience and do not necessarily express a judgment about the stage reached by a particular country or area in the development process. Mention of firm names or commercial products does not constitute an endorsement by UNIDO.

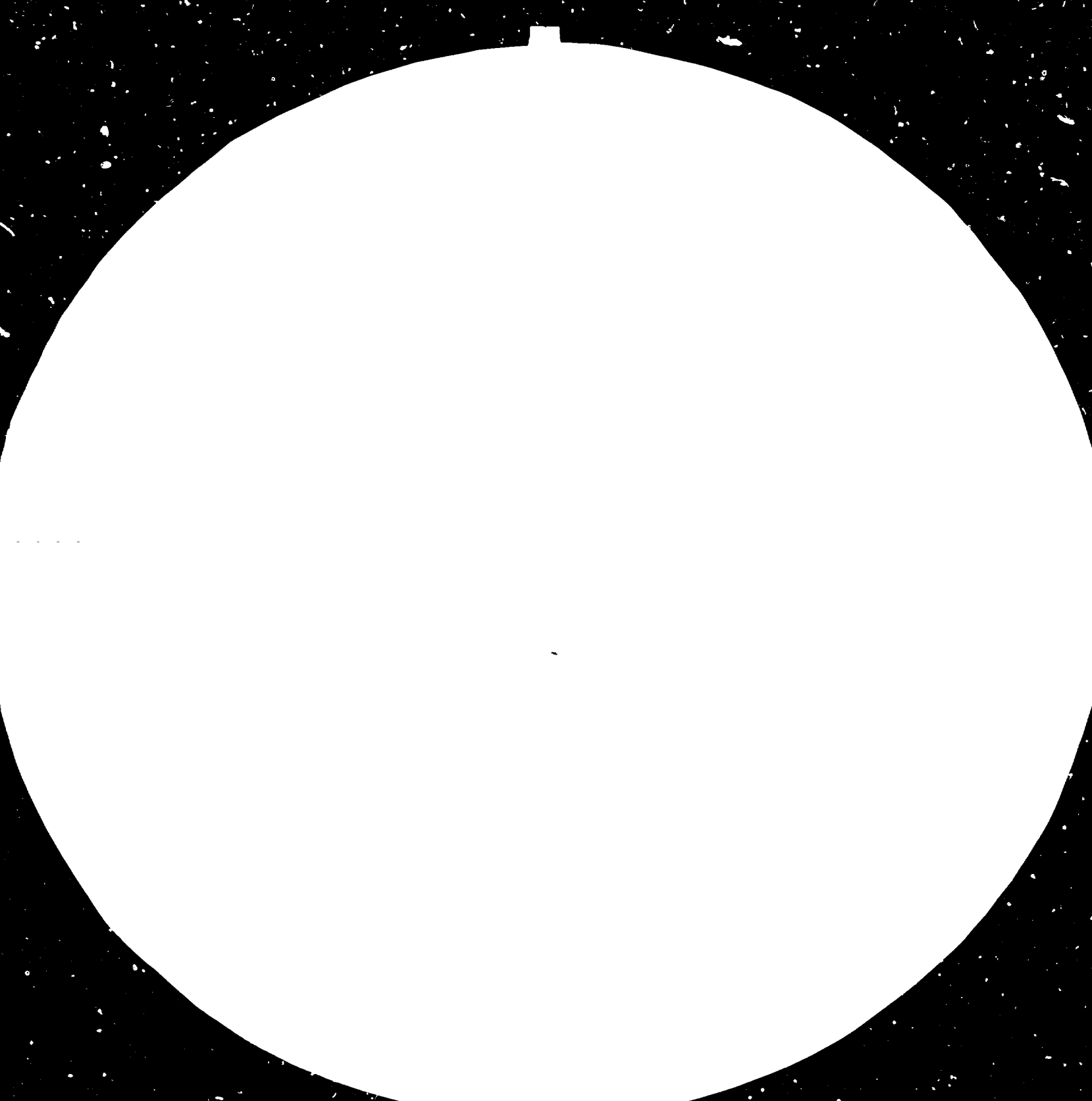
FAIR USE POLICY

Any part of this publication may be quoted and referenced for educational and research purposes without additional permission from UNIDO. However, those who make use of quoting and referencing this publication are requested to follow the Fair Use Policy of giving due credit to UNIDO.

CONTACT

Please contact publications@unido.org for further information concerning UNIDO publications.

For more information about UNIDO, please visit us at www.unido.org





28



32



36



40



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART

NATIONAL BUREAU OF STANDARDS

GAITHERSBURG, MARYLAND 20899

U.S. GOVERNMENT PRINTING OFFICE: 1963 O

13243-F

Distr. LIMITEE

UNIDO/IO.569

18 janvier 1984

ORGANISATION DES NATIONS UNIES
POUR LE DEVELOPPEMENT INDUSTRIEL

FRANCAIS

Original : ANGLAIS

COMMENT CREER DES INDUSTRIES PHARMACEUTIQUES
DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT*

préparé par

Groupe des industries pharmaceutiques
Service des industries chimiques
Division des opérations industrielles

7477

*Traduction d'un document n'ayant pas fait l'objet d'une mise au point rédactionnelle.

V.84-80587

Table des matières

	<u>Page</u>
1. Introduction	1
2. Problèmes que pose l'élaboration de politiques pharmaceutiques dans les pays en développement	3
3. Etude de faisabilité	7
4. Exploitation technique	14
5. Stratégie à suivre pour les opérations de production	21
6. Règles de bonne pratique applicables à la fabrication des médicaments	29

1. Introduction

Il a été prédit que sur les 124 millions d'enfants qui sont nés en 1981 il y en aurait 13 millions qui mourraient avant d'avoir atteint l'âge d'un an. Chaque année, en Afrique et en Asie, on compte un demi-million de femmes qui meurent des suites d'une grossesse ou pendant un accouchement, et, dans les pays en développement, on estime à 340 millions le nombre des individus qui sont frappés d'invalidité, soit un sur dix. Or, dans ces mêmes pays, il n'y a que de 20 à 25 % de la population qui ait accès à des services de santé.

En 1979, les pays développés ont consacré 8 % de leur PNB à leur budget de la santé, alors que ce chiffre, pour les pays en développement, se situe entre 1 et 2 %. Dans les premiers, la part des médicaments ne représente que 10 % environ de ce poste (soit 75 dollars des Etats-Unis par an et par habitant) contre 50 % au moins dans les seconds (soit 1,50 dollar par an et par habitant).

La part de l'Afrique dans la production mondiale de spécialités pharmaceutiques n'est que de 0,5 % et elle n'en consomme que 3 %, alors que sa population représente environ 10 % de la population mondiale.

D'après tous ces chiffres on apercevra aisément que l'assistance médicale, même si n'en bénéficie qu'une faible fraction de la population, absorbe tout de même une grosse partie du budget des Etats et des familles. Les gouvernements des pays en développement s'efforcent, par tous les moyens, d'en limiter le coût et d'en accroître l'efficacité. Pour eux, désormais, la gestion économique de la santé revêt une très grande importance, parce qu'elle peut permettre une répartition et une utilisation plus efficaces des ressources affectées à ce poste, et que l'état sanitaire de la population peut, d'autre part, avoir une incidence positive sur l'économie. Les programmes de santé publique font donc partie, à présent, d'une stratégie générale visant à l'augmentation du bien-être économique et social des pays en développement.

Mais comment faire pour que le coût en soit supportable ? Comment faire le meilleur usage possible, dans ce domaine, de la quantité limitée des devises disponibles ? Et quelles sont les premières mesures à prendre pour aller dans ce sens ? Etant donné que, proportionnellement, ce sont les médicaments qui grèvent le plus le budget de la santé, l'un des meilleurs moyens de résoudre le problème devrait évidemment consister à ce que leur prix de revient ne soit pas trop élevé et aussi à ce que leur consommation soit le plus salubre et le plus rentable possible.

La création d'industries pharmaceutiques ne doit pas être qu'un vœu pieux. Pour presque tous les pays en développement elle est de l'ordre du possible. Il n'est pas jusqu'aux pays les moins développés, comme ceux situés au sud du Sahara - lesquels en ce domaine pâtissent d'un retard particulièrement grave - qui ne soient capables, pour les besoins de leur marché intérieur, de doser et de conditionner eux-mêmes des produits pharmaceutiques reçus en vrac. Les dernières opérations techniques du processus de fabrication de ces produits sont relativement faciles à se procurer et à maîtriser. Une fois admis le fait que la création d'une industrie pharmaceutique est à la portée des pays en développement, il convient d'en mesurer toutes les retombées : une économie de devises résultant de la diminution du volume des importations et, en second lieu, les avantages stratégiques et les créations d'emploi qu'entraîne toute accession à l'autosuffisance.

L'expérience des pays en développement montre que la création d'une industrie pharmaceutique nationale suppose non seulement l'existence d'un marché intérieur assez vaste - on estime qu'en l'occurrence il y a au moins trois millions de clients virtuels - et d'une main-d'oeuvre qualifiée, mais avant tout, la décision politique, de la part de leur gouvernement, de promouvoir une telle industrie. Il s'agirait donc d'une véritable politique pharmaceutique qui définirait les besoins et réglementerait la production.

A partir d'une telle politique, on pourrait arrêter une stratégie de développement de ce secteur industriel. Une étude de faisabilité technique et économique permettrait alors de faire les choix les plus judicieux lors de l'établissement du plan d'action (l'étude de faisabilité devant précéder l'élaboration de la politique), lequel fixerait les obligations et les responsabilités de chaque partie, ainsi que le calendrier de la mise en oeuvre. La mise en chantier du projet démarrerait au moment et dans les conditions préconisés par l'étude de faisabilité. La formation du personnel local débiterait au même moment, et enfin, une fois tous les moyens de production mis en place, la production pourrait commencer.

Ici se pose la question qui sert de titre à cet exposé : comment créer une industrie pharmaceutique dans les pays en développement ? On a cherché à y répondre en indiquant les voies possibles depuis l'élaboration initiale d'une politique pharmaceutique jusqu'au démarrage de la production, en passant par la phase des études de faisabilité et celle de la mise en chantier. On a cru bon, ce faisant, de mettre en lumière certains aspects du problème, ceux qui intéressent au premier chef les pays en développement désireux de se doter d'une industrie pharmaceutique.

2. Problèmes que pose l'élaboration de politiques pharmaceutiques dans les pays en développement

Nombreux sont les pays en développement qui ne peuvent pas se procurer (à des prix qu'ils pourraient payer) les médicaments dont ils auraient besoin. Il arrive souvent, au contraire, que ces pays dépensent en médicaments inutiles et parfois nocifs leurs faibles ressources financières. Leurs gouvernements n'ont aucun moyen d'agir sur le prix des matières premières pharmaceutiques, ni sur celui des emballages, deux facteurs qui, à eux seuls, entrent pour plus de 60 % dans la formation du prix des produits finis. Ils ne disposent en outre d'aucun appareil légal qui leur permette de réglementer les transferts technologiques, ni les accords de licence conclus avec des sociétés étrangères.

Les pays en développement devraient formuler des politiques pharmaceutiques nationales qui leur donnent les moyens d'écartier les entraves de ce genre, ainsi que bien d'autres obstacles. Toute politique pharmaceutique devrait être un dispositif complexe et pluridisciplinaire permettant de vaincre et d'empêcher de renaître le chaos qui règne à présent dans ce domaine.

Elle comporterait les deux volets suivants :

1. Une politique de promotion des médicaments qui prenne en compte les retombées économiques des programmes de santé publique;
2. Une politique de fabrication des médicaments où soient pris en compte les avantages économiques de ce secteur.

Plusieurs pays en développement, dont le Bangladesh, Cuba, l'Egypte, l'Inde, le Mozambique, le Pakistan, Sri Lanka, etc. ont déjà formulé une politique pharmaceutique nationale.

Toute politique de promotion des médicaments doit viser à réduire, ou du moins à maintenir à leur niveau actuel les dépenses imputables sur ce chapitre. Il s'agit tout simplement de pouvoir fournir en médicaments un plus grand nombre de personnes. Cette politique, pour être solide, s'articulera sur les points suivants :

1. Contrôle des achats et/ou importation de médicaments;
2. Contrôle de la distribution des médicaments;
3. Promotion des médicaments de base et essentiels, et élimination des produits inefficaces et inadéquats;
4. Promotion des médicaments sous leur nom générique et non plus sous leur appellation commerciale;
5. Augmentation proportionnelle de l'usage des médicaments préventifs par rapport à celui des médicaments curatifs;
6. Contrôle des prix de vente;
7. Création d'organismes (ou refonte d'organismes existants) chargés de promouvoir la politique pharmaceutique, et notamment de diffuser tous les renseignements utiles sur la façon correcte d'utiliser les médicaments;
8. Création d'un office et d'un laboratoire nationaux de contrôle;
9. Adoption d'une pharmacopée nationale ou de toute autre pharmacopée bien établie;
10. Création d'une industrie pharmaceutique nationale;
11. Réglementation des transferts de technique et des accords de licence conclus avec des sociétés étrangères; et
12. Etude et mise au point de thérapeutiques à usage national, fondées sur l'emploi de plantes médicinales.

Cette liste n'est pas complète, tant s'en faut, et l'importance des conditions énumérées varie selon le pays considéré. Il va de soi, par conséquent, que la mise en oeuvre empruntera elle aussi des voies diverses, conformes aux structures politiques, aux conditions économiques et aux infrastructures sanitaires de chaque pays. Néanmoins, le but essentiel et commun de toutes ces politiques, quelles qu'en soient les modalités, sera la mise en place d'une industrie pharmaceutique nationale et son expansion.

On n'y parviendra qu'en s'appuyant sur un plan de production techniquement et économiquement viable. Il importera au plus haut point que la production réponde exactement à la demande. En cas de surproduction les surplus pharmaceutiques seront exportés. Parvenus à ce stade de développement, on aura soin de comparer les prix nationaux avec ceux pratiqués sur le marché international. Les pays en développement dont le marché intérieur est étroit, auront intérêt à donner à leur industrie pharmaceutique des dimensions sous-régionales ou régionales au titre de la coopération technique et économique entre pays en développement.

La création d'une industrie pharmaceutique pose encore plusieurs problèmes :

- a) Elle a peu de chances d'être rentable si le plan de production ne comporte que des médicaments essentiels, la marge bénéficiaire étant très faible sur ces derniers. Si l'on veut qu'elle soit rentable, il faudra l'organiser comme une véritable industrie, en tenant compte de tous les facteurs techniques et économiques permettant de diversifier la production qui pourra dès lors être dite "mixte".
- b) Il ne serait guère utile de faire des comparaisons directes entre les coûts de production nationaux des pays en développement et les prix du marché international, vu que ces derniers sont souvent des prix de soutien qui ne reflètent pas les véritables coûts de production. Partant, de telles comparaisons donneraient une idée fautive des prix de revient dans les pays en développement.
- c) L'industrie pharmaceutique, dans les pays en développement, est toute jeune et n'a pas beaucoup d'expérience. Il serait donc injuste de la comparer en termes absolus avec celle, implantée de longue date, des pays développés.

En résumé, on s'est surtout donné pour but dans cet exposé, de mettre en lumière certaines des conditions essentielles qui, selon l'ONUUDI, doivent présider à la formulation de toute politique pharmaceutique dans les pays en développement. Celle-ci variera selon le pays considéré et le degré de développement qu'aura atteint son industrie pharmaceutique, car c'est en fonction de ce degré de développement qu'elle revêtira telle ou telle forme. D'où la nécessité d'un éventuel ajustement de la politique pharmaceutique chaque fois que le développement aura franchi une nouvelle étape. On voit bien par là que l'élément déterminant de toute politique pharmaceutique est le stade auquel est parvenue la production. Il est d'autres paramètres bien sûr, qui sont eux aussi importants, et dont il faut tenir compte.

Documents de référence

1. Questions qui pourraient être incluses dans les accords de transfert de technologie pour la fabrication des médicaments en vrac et des produits intermédiaires figurant sur la liste de l'ONUUDI, deuxième Consultation sur l'industrie pharmaceutique, Budapest (Hongrie), 21-25 novembre 1983, UNIDO, ID/WG.393/1, 26 mai 1983.

2. Répertoire des fournisseurs des 26 médicaments essentiels en vrac, des produits intermédiaires nécessaires et de certaines matières premières, ibid., UNIDO, ID/WG.393/2, 30 mai 1983
3. Eléments pouvant faire partie des dispositions en vue du transfert de technologie pour la production de préparations pharmaceutiques, ibid., UNIDO, ID/WG.393/3, 9 juillet 1983
4. Articles pouvant être inclus dans les arrangements contractuels pour la construction d'une usine destinée à la production de médicaments en vrac (ou intermédiaires) inclus dans la liste établie à titre d'exemple par l'ONUDI, ibid., UNIDO, ID/WG.393/4, 14 juillet 1983
5. Rapport intérimaire sur les activités entreprises dans le domaine des consultations sur l'industrie pharmaceutique, ibid., UNIDO, ID/WG.393/5, 23 août 1983
6. Arrangements contractuels concernant la production de médicaments, document thématique, ibid., UNIDO, ID/WG.393/6, 23 août 1983.
7. Arrangements contractuels concernant la production des médicaments essentiels, ibid., UNIDO, ID/WG.393/7, 23 août 1983
8. Les médicaments en vrac et leurs produits intermédiaires : disponibilité, prix et transferts des techniques nécessaires, document thématique, ibid., UNIDO, ID/WG.393/8, 1er septembre 1983
9. Les médicaments en vrac et leurs produits intermédiaires : disponibilité, prix et transferts des techniques nécessaires, document d'information, ibid., UNIDO, ID/WG.393/9, 1er septembre 1983
10. Mise au point de médicaments à base de plantes médicinales, document thématique, ibid., UNIDO, ID/WG.393/10, 1er septembre 1983
11. Mise au point de médicaments à base de plantes médicinales, document d'information, ibid., UNIDO, ID/WG.393/11, 1er septembre 1983.
12. La fabrication des vaccins dans les pays en développement, document thématique, ibid., UNIDO, ID/WG.393/12, 1er septembre 1983
13. La fabrication des vaccins dans les pays en développement, document d'information, ibid., UNIDO, ID/WG.393/13, 1er septembre 1983

3. Etude de faisabilité

L'étude de faisabilité doit permettre d'arriver à des conclusions définitives sur tous les aspects fondamentaux d'un projet après examen des diverses options. Elle comporte une présentation de la genèse et de l'historique du projet accompagnée des études de pré-investissement et travaux préparatoires; elle détermine la capacité de l'installation en fonction de la demande du marché, des prévisions de ventes et du programme de production; elle dresse un inventaire général des disponibilités en matières premières, matériaux auxiliaires, fournitures industrielles et services publics et établit, sur une base annuelle, la liste des facteurs de production requis; elle décrit la localisation et l'implantation de l'usine, son agencement général, les techniques retenues, le matériel et l'équipement choisis, les travaux de génie civil nécessaires, l'organisation de l'usine, les frais généraux prévus et les besoins en main-d'oeuvre; elle définit le calendrier d'exécution des travaux, comporte une évaluation financière et économique et s'achève sur des conclusions et recommandations. Le "Manuel de préparation des études de faisabilité industrielle" de l'ONUDI constitue, à cet égard, un guide utile sur la manière d'effectuer une étude de faisabilité.

Sauf cas exceptionnel, tel que cataclysme naturel, guerre, etc., l'étude de faisabilité devrait toujours être l'indispensable prélude à la mise en oeuvre d'une décision d'investissement, car elle permet de dégager dans chaque cas la solution la plus avantageuse sur les plans technique et économique. Certaines de ses caractéristiques étant propres au secteur industriel considéré, le présent exposé sera uniquement centré sur l'industrie pharmaceutique des pays en développement.

Production (des préparations pharmaceutiques)

1. Dans nombre de pays en développement, et notamment en Afrique, l'industrie pharmaceutique est restée sensiblement en retrait par rapport aux autres secteurs industriels. Dans les pays les moins avancés, ce caractère rudimentaire de l'industrie pharmaceutique s'étend à l'ensemble du système de santé, ce qui signifie qu'une fraction à peine de la population bénéficie d'une couverture sanitaire, qu'il s'agisse des soins ou de l'accès aux médicaments. Aussi est-il recommandé à ceux de ces pays qui commencent à créer une industrie pharmaceutique nationale de prévoir un développement graduel.

2. Dans cette optique, avant d'établir des programmes de production, il faut évaluer la demande du marché. La consommation apparente peut être estimée en se fondant sur la production locale et sur le volume des importations. Les renseignements voulus sur la quantité et la qualité des médicaments importés peuvent être recueillis auprès de diverses sources, tels l'organisme intitulé "International Medical Services" (IMS) ou les ministères de la santé (déclarations d'entrée en douane), les services douaniers (factures et bordereaux), les banques et organismes centraux d'achat (documents de soumission). L'IMS a traité des données relatives aux importations, mais ses services ne couvrent que quelques pays en développement, si bien qu'on se trouve généralement dépendre de données locales non traitées. La demande future peut être évaluée à partir d'une projection des données relatives à la consommation. Après quoi, il est recommandé de choisir, en fonction de la demande présumée, sur la liste des médicaments essentiels, ceux qu'il convient de produire dans le pays, et de sélectionner en même temps les spécialités qui présentent un intérêt particulier en raison de problèmes sanitaires propres. La sélection d'un éventail de produits présente une très grande importance, car on ne peut guère espérer qu'une industrie fondée sur la production des médicaments de base, qui ne dégagent généralement que des marges bénéficiaires restreintes, soit économiquement viable. Pour assurer la rentabilité de l'usine, il convient d'identifier les types de produits susceptibles d'être fabriqués dans ses locaux et les types de services qui pourraient être fournis par l'établissement.

3. Outre cette sélection, il convient d'identifier les fournisseurs de médicaments de base en vrac, de substances additives et de matériaux d'emballage. Le "Répertoire des fournisseurs des 26 médicaments essentiels en vrac, des produits intermédiaires nécessaires et de certaines matières premières", établi dernièrement par le Secrétariat de l'ONUDI, se révélera sans doute utile à cet égard; on compte qu'il sera complété et développé de manière à englober tous les médicaments essentiels dans les années à venir.

4. Les techniques de fabrication des préparations pharmaceutiques peuvent être obtenues à différentes sources, mais nombre de facteurs doivent être pris en considération pour choisir la mieux adaptée dans chaque cas. Les substances actives devront nécessairement être importées, mais on devrait pouvoir identifier des sources locales d'approvisionnement pour les additifs. Il convient toutefois de noter que, dans la plupart des cas, les additifs ou substances auxiliaires

n'auront pas la pureté voulue sur le plan pharmacologique. Or il n'est rentable de satisfaire aux spécifications de l'industrie pharmaceutique que s'il existe un marché local important ou des possibilités d'exportation pour ces substances hautement purifiées. Les techniques et procédés de fabrication retenus devront l'être en fonction des conditions climatiques. Sur ce plan, le choix des matériaux d'emballage revêt une importance particulière et il est évident qu'il se portera sur des matériaux différents suivant qu'il s'agit d'un emballage économique de produits à usage clinique ou d'une présentation plus compacte destinée à la vente au détail dans les pharmacies.

5. Il conviendra de définir la main-d'oeuvre nécessaire à la mise en oeuvre du programme de production, qu'il s'agisse du personnel d'encadrement ou des travailleurs. Le personnel devra recevoir une formation spécialisée, au cours de laquelle on ne se bornera pas à lui dispenser les renseignements techniques nécessaires et à le familiariser avec les techniques de fabrication, mais on s'efforcera de lui impartir la motivation voulue pour répondre aux exigences particulières de l'industrie pharmaceutique, à savoir un sens moral et une compétence professionnelle élevée. La durée de cette formation variera d'un pays à l'autre, suivant l'état de développement de l'industrie pharmaceutique locale, élément dont il devra être tenu compte dans l'étude de faisabilité.

6. La localisation et l'emplacement de l'usine pharmaceutique devront être arrêtés en fonction de considérations topographiques, en tenant compte du niveau de pollution, des communications, des possibilités d'expansion et des services publics disponibles.

7. Une mise en oeuvre graduelle du projet étant recommandée, la construction d'un bâtiment à un seul étage présente des avantages dans la mesure où il est plus facile de l'étendre à un stade ultérieur; la construction devra être conforme aux bonnes pratiques de fabrication.

8. Pour l'étude de faisabilité, on tiendra compte des objectifs à court terme, à moyen terme et à long terme du projet. Les brevets régissant la fabrication des médicaments en vrac servant de point de départ à la confection des produits choisis sur la liste des médicaments essentiels auront, dans la plupart des cas, expiré et les prix de ces derniers seront vraisemblablement peu élevés en raison de la concurrence entre les fournisseurs. Si les travaux de construction prévus ne sont pas trop ambitieux et que le choix des produits à fabriquer a été fait avec soin, la rentabilité du projet sera assurée sans trop de difficulté. Il

est recommandé de ne passer à une étape nouvelle que lorsque la précédente donne satisfaction sur le double plan du fonctionnement et de la viabilité. La durée de chaque étape est fonction du temps requis pour atteindre un niveau économique de production et, en partant de la fabrication de préparations dosées telles que comprimés et sirops, on pourra passer à la fabrication de produits injectables à un stade ultérieur.

Contrôle de qualité

1. Nombre de pays en développement, notamment ceux qui ne sont pas dotés d'installations de fabrication de produits pharmaceutiques, ne possèdent pas de laboratoires de contrôle de qualité. Or en l'absence de tels laboratoires, il n'existe aucun moyen de déceler les médicaments avariés ou de qualité inférieure qui peuvent être livrés à la consommation.
2. Les sources d'importation de médicaments sont légion. Dans nombre de cas, il s'agit de fabricants importants, jouissant d'une excellente réputation quant à la qualité de leurs produits. Il existe cependant aussi des fournisseurs moins connus sur le marché, dont certains apparemment ignorés de l'acheteur. La qualité de l'emballage, parfois même l'apparence des médicaments, peuvent valablement susciter des inquiétudes quant à la qualité du produit.
3. Toute question de qualité mise à part, les médicaments doivent être prescrits et utilisés de manière rationnelle pour en garantir l'efficacité et en minimiser les effets secondaires éventuels. Or il est amplement prouvé que, dans les pays en développement, sévit une automédication mal informée, incontrôlée, portant souvent sur des médicaments extrêmement actifs, que l'on peut parfois se procurer sans ordonnance dans les pharmacies, voire même acheter à des vendeurs ambulants.
4. Les laboratoires de contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques ne peuvent contribuer à relever le niveau qualitatif des médicaments que s'ils opèrent dans un cadre juridique et administratif approprié. Leur champ d'activité devrait englober l'évaluation et l'homologation des médicaments et des fournisseurs; l'inspection de toutes les officines de production et de vente ou autres lieux de manutention; les essais de laboratoire et la fourniture de services d'information sur les médicaments.

5. La création de laboratoires pharmaceutiques nationaux de contrôle de la qualité fonctionnant sous les auspices du ministère de la santé est souhaitable. Ce projet devrait toutefois être réalisé par étapes dont la première consisterait en activités d'évaluation, d'homologation et d'inspection. La deuxième verrait la mise en place des installations nécessaires à un contrôle simple de la qualité des médicaments : vérification des poids et volumes, essais de stérilité et de pyrogénéité, le dernier stade étant celui de l'instauration d'un système de contrôle général de la qualité et de la création d'un service d'information sur les médicaments.

6. On notera que le laboratoire national de contrôle devrait relever du ministère de la santé, tandis que les unités de contrôle de la qualité des installations de production fonctionneraient sous les auspices du ministère de l'industrie. Le coût d'un contrôle national de qualité ne pouvant être inclus dans le prix des médicaments produits par les fabricants du secteur public, deux solutions devront être envisagées dans les études de faisabilité, à savoir, la fourniture des services requis aux fabricants locaux par un laboratoire national de contrôle de la qualité ou la prise en charge du rôle de laboratoire national par la division compétente d'un fabricant local. Ce qui importe au plus haut point, dans un cas comme dans l'autre, est l'économie qui peut être réalisée en évitant de multiplier des frais d'investissement susceptibles de faire double emploi.

Recherche et développement

1. Les travaux de recherche et de développement ont un rôle à jouer dès les premiers stades de développement de l'industrie pharmaceutique. On pourra ainsi notamment repérer les sources locales d'approvisionnement en matériaux d'emballage et mettre ceux-ci à l'essai pour s'assurer qu'ils sont à l'épreuve des conditions climatiques.

2. A ce stade, on sélectionnera les techniques les plus appropriées de fabrication pour améliorer les formules des préparations et adapter les procédés de fabrication aux conditions climatiques et au milieu.

3. On pourra enfin créer une installation pilote pour étudier les moyens de remplacer certains des matériaux importés nécessaires à la production par des produits fabriqués sur place.

Resumé

Dans la mesure où la création d'une industrie pharmaceutique viable contribue sensiblement à répondre aux besoins sanitaires d'un pays en développement, l'extension de ce secteur est nécessairement lourde de conséquences sur le plan politique et social. Les décisions d'investissement préjudant à la création d'une usine pharmaceutique doivent être fondées sur une étude de faisabilité permettant de déterminer la solution technique et économique la plus avantageuse en l'occurrence.

Il convient de souligner que dans l'exposé ci-dessus, on s'est borné à mettre en relief quelques-unes des caractéristiques des études de faisabilité relatives à l'industrie pharmaceutique. Les gouvernements des pays en développement et les investisseurs se doivent de tenir compte de tous les aspects du développement de cette industrie. La définition de la politique à suivre en matière de médicaments, de développement de l'industrie pharmaceutique, d'arrangements contractuels, d'accords de licence, etc. devrait aller de pair avec l'étude de faisabilité, qui peut être considérée comme le premier volet de la mise en oeuvre d'une politique.

Laissant de côté la question des caractéristiques techniques et économiques propres aux études de faisabilité dans ce domaine, il convient, en conclusion, de ne pas perdre de vue que tout développement des services sanitaires contribue à la réalisation de l'objectif de "la santé pour tous en l'an 2000" et, partant, à l'instauration d'une société saine, socialement et politiquement harmonieuse et équilibrée.

Références

1. Manuel de préparation des études de faisabilité, UNIDO, ID/206, 1978
2. Questions qui pourraient être incluses dans les accords de transfert de technologie pour la fabrication des médicaments en vrac et des produits intermédiaires figurant sur la liste de l'ONUDI, deuxième Consultation sur l'industrie pharmaceutique, Budapest (Hongrie), 21-25 novembre 1983, UNIDO, ID/WG.393/1, 26 mai 1983
3. Répertoire des fournisseurs des 26 médicaments essentiels en vrac, des produits intermédiaires nécessaires et de certaines matières premières, ibid., UNIDO, ID/WG.393/2, 30 mai 1983
4. Eléments pouvant faire partie des dispositions en vue du transfert de technologie pour la production de préparations pharmaceutiques, ibid., UNIDO, ID/WG.393/3, 9 juillet 1983

5. Articles pouvant être inclus dans les arrangements contractuels pour la construction d'une usine destinée à la production de médicaments en vrac (ou intermédiaires) inclus dans la liste établie à titre d'exemple par l'ONUDI, ibid., UNIDO, ID/WG.393/4, 14 juillet 1983
6. Rapport intérimaire des activités entreprises dans le domaine des consultations sur l'industrie pharmaceutique, ibid., UNIDO, ID/WG.393/5, 23 août 1983
7. Arrangements contractuels concernant la production de médicaments; document thématique, ibid., UNIDO, ID/WG.393/6, 23 août 1983
8. Arrangements contractuels concernant la production de médicaments essentiels; document d'information, ibid., UNIDO, ID/WG.393/7, 23 août 1983
9. Les médicaments en vrac et leurs produits intermédiaires : disponibilité, prix et transferts des techniques nécessaires; document thématique, ibid., UNIDO, ID/WG.393/8, 1er septembre 1983
10. Les médicaments en vrac et leurs produits intermédiaires : disponibilité, prix et transferts des techniques nécessaires; document d'information, ibid., UNIDO, ID/WG.393/9, 1er septembre 1983
11. Mise au point de médicaments à base de plantes médicinales; document thématique, ibid., UNIDO, ID/WG.393/10, 1er septembre 1983
12. Profils techniques pour la production de préparations pharmaceutiques, ibid., UNIDO, 1983.

4. Exploitation technique

L'aménagement bien conçu d'un projet est indispensable si l'on veut obtenir une bonne planification, un dossier complet et une réalisation dans les délais et les limites budgétaires prévus. L'efficacité de l'exploitation repose également sur le bon aménagement d'un projet. Certains éléments essentiels à considérer pour l'aménagement des projets de l'industrie de construction s'établissent comme suit :

- La planification initiale d'ensemble qui peut être exposée par des réseaux informatiques antérieurs, des schémas critiques ou des diagrammes en bâtons. Une bonne planification dès le début peut réduire de façon sensible les retards et les augmentations de coût qui, sans cela, peuvent se produire.

- Une planification détaillée fait suite à l'accord obtenu sur le plan initial. Elle comprend la conception architecturale, structurelle et de génie civil, mais elle comprend également l'ingénierie et la conception de l'usine.

- La configuration du site et les accès doivent être choisis avec le plus grand soin en tenant compte de la grande diversité d'entrepreneurs et de sous-traitants qui devront nécessairement y avoir accès ainsi que des problèmes de livraison de l'usine. Lors de l'achèvement du projet, la direction de l'usine doit assurer au personnel un accès présentant toute sécurité.

- Les facteurs clefs des travaux temporaires sont les prix réduits et la rapidité qui caractérisent leur exécution sans risque pour la sécurité ainsi que la rapidité et l'efficacité des déplacements et enlèvements.

- Les besoins en personnel doivent inclure les nécessités temporaires du projet ainsi que la formation à long terme de cadres et de personnel de direction.

De nombreuses sociétés de l'industrie de la construction participent également à l'industrie manufacturière. L'application de techniques de fabrication confirmées dans les usines manufacturières peut permettre d'obtenir des avantages importants et d'abaisser les coûts grâce à l'appréciation exacte des travaux, à l'amélioration de la circulation et de la manipulation des matériaux et des éléments constitutifs, à l'amélioration des méthodes de production et des travaux de routine administratifs. La disposition de nouvelles installations doit être prévue dans des délais suffisants avec

les détails concernant le matériel à fournir exigeant de longs délais de livraison. Les plans doivent tenir compte du programme de production, des exigences de l'exploitation, de la fourniture des équipements collectifs et des matières premières, des mouvements du travail et de la nécessité de la main-d'oeuvre et de la surveillance. Il est indispensable que de bons échanges d'idées interviennent entre ceux qui ont conçu le projet et le personnel d'exploitation. Après le choix de la procédure satisfaisante à suivre pour la manipulation des éléments et la technologie de production, l'équipement doit être bien spécifié et choisi de façon précise et appropriée.

L'efficacité d'une usine et son niveau élevé d'utilisation sont la clef du profit, mais il convient de noter que, quelle que soit l'excellence du choix de ses tâches ou qu'elle se classe dans une catégorie qualitative supérieure ou inférieure, l'usine n'apportera aucun bénéfice si elle n'est pas maintenue en activité de façon régulière et efficace.

Les opérations techniques de l'industrie pharmaceutique ont des caractéristiques particulières. La construction d'une usine de fabrication de produits pharmaceutiques comprend :

- Des études de faisabilité et de processus de production;
- La conception du génie civil et des installations mécaniques et électriques;
- Les appels d'offres;
- La surveillance de la construction;
- La vérification finale et le premier établissement;
- La construction clefs en main de départements pharmaceutiques spéciaux selon les normes des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) ou d'autres normes;
- La construction de laboratoires comportant des risques biologiques;
- La construction de laboratoires radio-isotopiques, etc.

Le service technique de base doit comprendre :

- L'analyse de processus;
- La détermination de la capacité de production;
- L'étude de faisabilité;
- Le choix du matériel;

- La détermination de la capacité d'entrepôt;
- Le choix des normes (BPF ou autres);
- La conception préalable;
- L'estimation approximative des coûts d'investissements, etc.

La conception technique détaillée doit comprendre :

i) Les travaux de génie civil comme :

- L'analyse du sol et des spécifications relatives aux fondations;
- L'étude planivolumétrique et architecturale;
- L'analyse structurale;
- L'étude d'évacuation des déchets;
- Les spécifications concernant les matériaux de construction, avec mention particulière des domaines où la contamination est contrôlée;
- Paysageage, etc.

ii) La conception des systèmes mécaniques et électriques :

- Analyse des besoins concernant les équipements collectifs;
- Appréciation de la dimension des unités d'équipements collectifs et des réseaux de distribution;
- Les spécifications techniques pharmaceutiques;
- L'instrumentation et l'automatisme;
- Le système de climatisation;
- La mécanisation des entrepôts et du système de transport intérieur.

Pour améliorer la quantité disponible des médicaments les plus essentiels pour les besoins sanitaires des pays en développement et pour faciliter l'industrialisation du secteur pharmaceutique, l'ONUDI établit actuellement une série de profils techniques fournissant des directives aux pays en développement concernant l'établissement d'unités de production de préparations pharmaceutiques, de vaccins, de médicaments en vrac, etc. Ces données concernent la conception, les plans d'ensemble, le débit, l'équipement et autres apports techniques, et ces documents doivent en principe servir de documents de référence pour l'établissement échelonné des unités industrielles débutant tout d'abord par les préparations pharmaceutiques à usage oral et incorporant

progressivement la production de préparations pharmaceutiques dosées parentérales. Pour la planification, la conception, la mise au point et l'exploitation d'un produit à préparer d'après une formule type, il convient d'utiliser les critères ci-après :

- i) Les unités sont conçues pour permettre la fabrication des préparations pharmaceutiques les plus communément utilisées. Celles-ci peuvent s'adapter à une infrastructure spécifique.

De nombreux pays en développement, et particulièrement les pays les moins développés, ne disposent pas de l'infrastructure nécessaire à l'industrie pharmaceutique. Dans ce cas, intervient un choix entre l'installation au niveau municipal d'un service des eaux et d'un système de drainage ou d'un système d'égout ainsi que d'un système de fourniture d'électricité et la création de services indépendants uniquement pour l'usine de fabrication. Dans la plupart des cas, la dernière disposition constitue la solution économiquement réalisable. Les services essentiels doivent comprendre :

- Electricité,
- Gaz,
- Bâtiment des chaudières,
- Générateur de secours d'urgence,
- Eau,
- Eau déminéralisée et/ou distillée,
- Ecoulement des eaux,
- Air comprimé et aspiration.

- ii) L'élargissement de la capacité des usines peut être adopté facilement, les plans comportent des aménagements appropriés pour les ajustements et augmentation de capacité. La zone de fabrication est située dans un bâtiment comportant un seul niveau. Toutefois, il existe un niveau technique au-dessus de la zone de production qui abrite les conduits de conditionnement d'air, la vapeur, le réseau de distribution d'eau et d'électricité. La hauteur effective de cet étage technique n'est que de 2,2 m.

iii) Une autre caractéristique particulière de la fabrication de produits pharmaceutiques est le fait que la production des préparations dosées particulières doit être effectuée dans des conditions d'aseptie. La stérilisation de la zone de remplissage doit être obtenue par filtration de l'air. La conception fondamentale de la zone de remplissage comporte une seule salle de remplissage ayant une zone de passage et un sas pneumatique. L'antichambre doit être équipée de dispositifs permettant de se laver les mains ou de se doucher ou de changer de chaussures. Dans ce vestiaire, le personnel met les vêtements de protection. En principe, la zone de remplissage doit être sans fenêtres ou tout au moins, si l'on préfère la lumière naturelle, les fenêtres doivent être fermées en permanence et scellées. La méthode la plus satisfaisante mais la plus coûteuse de ventilation est celle de la climatisation à air stérilisé. La seconde solution consiste à utiliser des techniques d'écoulement laminaire. Il convient de déterminer la méthode qui serait économiquement la mieux réalisable.

iv) Les unités sont conçues avec un choix d'opérations manuelles semi-automatiques et automatiques. Pour la plupart des pays en développement, le principal équipement de production doit être un modèle récemment mis à jour avec une automation modérée ou la possibilité de recourir à des opérations semi-automatiques et manuelles, en particulier dans le service de conditionnement. Toutefois, il faut souligner que l'on doit tenir compte de nombreux aspects lors de l'acquisition et pendant toute la phase technique des projets. Cette activité technique très importante peut se résumer sous forme d'aménagement de l'équipement :

a) Choix de l'équipement

- Identification et appréciation du besoin;
- Connaissance de ce qui est disponible sur le marché;
- Détermination de l'équipement approprié convenant aux besoins;
- Evaluation de l'équipement;
- Compatibilité avec d'autres équipements;
- Conditions en matière d'environnement.

- b) Acquisition de l'équipement
 - Conformité avec les besoins;
 - Disponibilité des services et entretien;
 - Disponibilité des accessoires, pièces de rechange et pièces consommables;
 - Fourniture de manuels d'entretien;
 - Fourniture de manuels d'exploitation;
 - Stabilité du fournisseur;
 - Prix et volume disponible de l'équipement;
 - Garanties.
- c) Inspection de l'équipement
 - Inspection initiale;
 - Critère d'acceptabilité;
 - Fourniture des éléments constitutifs spécifiés, instructions, etc.
- d) Installation de l'équipement
 - Préparation en vue d'utilisation;
 - Formation du personnel;
 - Considérations de sécurité.
- e) Suivi
 - Entretien préventif (inspection périodique);
 - Evaluation de l'utilisation;
 - Entretien et remise en état.
- v) Les unités répondent aux conditions de BPF.

Il convient de noter que la majeure partie des projets d'assistance technique de l'ONUDI font partie de la production à l'échelle pilote des préparations dosées pharmaceutiques. Dans ces projets, les opérations techniques n'ont pas été effectuées dans une mesure correspondant à ce qui a été présenté ici. L'objet de la présentation ci-dessus est de fournir un guide de base pour les opérations techniques et de souligner certains des traits les plus caractéristiques des opérations techniques de l'industrie

pharmaceutique pour les pays en développement. L'ampleur des opérations techniques doit être déterminée pour chaque projet dans l'étude de faisabilité et celle-ci doit être réalisée en conséquence. Etant donné que la phase technique d'un projet est à la base des opérations de fabrication, la production de médicaments sûrs et efficaces dépend de la qualité des travaux techniques exécutés.

Références

1. Les éléments qui pourraient être inclus dans les dispositions contractuelles pour l'établissement d'une usine de fabrication de médicaments en vrac (ou produits intermédiaires) sont compris dans la liste de l'ONUDI à titre indicatif, deuxième Consultation sur l'industrie pharmaceutique, Budapest, Hongrie, 21-25 novembre 1983, UNIDO, ID/WG.393/4, 14 juillet 1983.
2. Disponibilité, fixation des prix et transfert de technologie pour les médicaments en vrac et leurs produits intermédiaires, documents thématiques, ibid., UNIDO, ID/WG.393/8, en date du 1er septembre 1983.
3. Disponibilité, fixation des prix et transfert de technologie pour les médicaments en vrac et leurs produits intermédiaires, documents d'information, ibid., UNIDO, ID/WG.393/9, en date du 1er septembre 1983.
4. Profils techniques pour la production de préparations pharmaceutiques dosées, ibid., UNIDO, 1983.
5. Réunion du Groupe d'experts ad hoc sur l'équipement biomédical, 10-14 décembre 1979, Vienne, Autriche, UNIDO, IOD.338, en date du 11 février 1980.

5. Stratégie à suivre pour les opérations de production

Si l'on suppose que seules les installations de production réalisables des points de vue technique et économique peuvent être viables à long terme, il faut que les objectifs de création et d'implantation des usines pharmaceutiques dans les pays en développement soient maintenus dans des limites réalistes. Les programmes de production doivent également être réalistes, la plupart des programmes trop ambitieux n'ayant même pas atteint le stade du lancement.

Pour parvenir à se doter d'une capacité de production nationale, les pays en développement commencent généralement par le stade le plus élémentaire - celui de l'emballage - et finissent par atteindre le stade des procédés très complexes de fabrication des produits intermédiaires élémentaires et même des matières premières, à partir desquelles sont fabriqués les constituants élémentaires des médicaments. Les pays sans production nationale importent la totalité des médicaments dont ils ont besoin sous forme de produits finis. Les pays de la deuxième catégorie disposent seulement d'installations d'emballage et importent dans des emballages économiques une partie des médicaments indispensables dont ils ont besoin, ces médicaments étant ensuite reconditionnés sur place. Les pays de la troisième catégorie disposent d'installations qui leur permettent de fabriquer des préparations pharmaceutiques à partir de médicaments importés en vrac. Enfin, cinq à six pays en développement plus avancés disposent de la capacité voulue pour produire des médicaments intermédiaires élémentaires ou complexes ou même certaines des substances chimiques de base nécessaires à la production de ces derniers.

Il est évident que la stratégie à prévoir pour la mise en place d'installations de fabrication de produits pharmaceutiques variera en fonction des niveaux de développement indiqués ci-dessus. De même, le programme de production défini et les techniques retenues pour une usine pharmaceutique nouvellement créée devraient déterminer l'enchaînement des opérations de production.

1. Gestior

Quel que soit le niveau technique réel du projet, des responsables ayant le pouvoir de prendre des décisions doivent être nommés dès le démarrage. De cette façon, deux objectifs distincts peuvent être atteints. D'une part, les responsables ayant participé à toutes les phases de la réalisation depuis le démarrage des opérations de production pourront être familiarisés avec tous les aspects de la création d'une usine de fabrication de produits pharmaceutiques; d'autre part, ils seront très motivés puisque c'est à eux que l'on s'adressera et que l'on demandera conseil pour les détails quotidiens de la réalisation et ils auront ainsi la satisfaction de créer la nouvelle unité. Il ne faut pas surestimer l'importance de ces questions de personnes. La nomination d'un responsable dans un délai rapide présente aussi un avantage évident : il est possible de prendre des décisions quant à la formation et la nomination de nouveaux cadres.

1.1 Formation

Les cours de formation peuvent être programmés très longtemps à l'avance et, de cette manière, la main-d'oeuvre spécialisée requise sera disponible au moment du démarrage des opérations de production. Il faut souligner que le personnel de maîtrise et les responsables de la direction ne sont pas les seules personnes à former et que des cours de formation doivent être assurés pour l'ensemble des différents employés, à tous les niveaux techniques, depuis les manoeuvres non qualifiés jusqu'aux directeurs. Il est possible, en fonction du stade de développement effectif de l'industrie pharmaceutique dans le pays en développement concerné, d'organiser et d'assurer des cours de formation sur place mais, au-delà d'un certain niveau technique, les stagiaires doivent être envoyés à l'étranger pour recevoir une formation intensive et adaptée aux besoins. L'organisation des cours de formation dans la région ou à l'étranger correspond au mandat de l'ONUDI.

Toutefois, la formation peut également avoir lieu dans l'usine du fournisseur. Cette formation présente des avantages évidents :

- Très souvent, l'expérience ne naît pas de la lecture des documents, mais de discussions personnelles;
- Ce sont les personnes qui ont bénéficié d'une formation qui peuvent assurer la meilleure liaison entre le fournisseur et l'acquéreur.

Le programme de formation doit avoir pour objectif d'inculquer aux stagiaires des connaissances et une expérience utiles pour leur permettre d'utiliser efficacement et de façon continue les techniques de production, sans assistance extérieure.

1.2 Experts

Pour garantir une gestion efficace du projet, il existe également une autre solution. Des experts en assistance technique recrutés par l'ONUDI peuvent aider le personnel national de contrepartie durant le lancement du projet ainsi que pendant les premières années qui suivent le démarrage des opérations de fabrication. Ces experts peuvent même être nommés responsables par intérim ou administrateurs si le personnel national de contrepartie n'est pas en mesure d'assurer une gestion efficace. Il n'est pas recommandé de confier à des experts ou administrateurs des fonctions de direction pendant plus de deux ans, ce délai devant être suffisant pour permettre la formation de responsables nationaux.

Il est souhaitable, pour disposer d'un personnel de direction national, de combiner les deux possibilités définies ci-dessus : formation et assistance apportée par des experts. Pour réaliser les objectifs du programme de production, il convient de définir clairement les responsabilités et de déléguer les pouvoirs. Le directeur général doit être responsable de la planification, de l'établissement du budget, de l'évaluation et de la supervision; il devra également rendre compte de la gestion du projet. Le recrutement devra également être effectué par le directeur général. Le directeur de la production et le directeur du contrôle de la qualité devront être chargés respectivement de la production et du contrôle de la qualité et tous deux devront être supervisés par le directeur général.

Le fournisseur devra également déléguer un spécialiste de la production. Selon les caractéristiques du programme de production, la durée du séjour du spécialiste sera de 2 à 12 mois. Le procédé d'extraction des matières premières, à partir des plantes médicinales, étant relativement simple, l'experts ne restera, dans ce cas, que deux à trois mois. Toutefois, dans le cas où un microbiologiste est envoyé pour superviser les processus biotechniques, la durée du séjour devra être plus longue (de 6 à 12 mois).

2. Production

Les opérations de production pourront commencer dès la fin des études techniques et de l'installation de l'équipement. En fait, on peut considérer que les opérations de production commencent pendant la période d'installation du matériel, le terme "installation" ne voulant pas simplement dire mise en place d'une machine et réalisation des connexions nécessaires. Au cours de la phase d'installation, les performances, le rendement et la sécurité de tout l'équipement devront être vérifiés; quelques lots d'essai seront ainsi fabriqués. Dès que les lots d'essai auront été reconnus conformes aux normes de contrôle de la qualité, la cadence des opérations de production pourra être portée au niveau correspondant à la demande. Toutefois, il est recommandé d'atteindre les objectifs de production en augmentant le volume de celle-ci par paliers car, au fur et à mesure que la production augmente, de nombreux problèmes découlant de l'accroissement même des quantités traitées devront être résolus. Durant cette période, mais surtout lorsque les opérations de production ont atteint le rythme prévu, il conviendra de s'assurer que les matières premières de départ, les matières de remplissage et d'emballage ainsi que les matériaux auxiliaires nécessaires à la production sont disponibles et que les approvisionnements sont réguliers. Ces matières n'étant pas disponibles sur place dans de nombreux pays en développement, elles devront être importées. Pour aider les pays en développement à identifier les sources d'approvisionnement, un "Répertoire des fournisseurs des 26 médicaments essentiels en vrac, des produits intermédiaires nécessaires et de certaines matières premières" a été établi par le Secrétariat de l'ONUDI et il est disponible en anglais, français, espagnol, russe, chinois et arabe. Bien qu'il existe déjà certains annuaires de fabricants de produits chimiques, il semble qu'il s'agisse là de la première tentative faite de dresser à l'échelle mondiale un inventaire des fournisseurs de produits pharmaceutiques et que le Répertoire servira d'instrument de travail aux acheteurs qui rencontrent des difficultés pour trouver des sources d'approvisionnement. Cette publication peut être considérée comme un moyen d'aider les pays en développement à satisfaire leurs besoins de produits pharmaceutiques aux meilleurs prix possibles et en obtenant de meilleurs délais de livraison.

2.1 Emballage des produits finis

L'emballage des médicaments constitue, en matière de production de produits pharmaceutiques, l'opération la plus simple pour laquelle aucun matériel complexe n'est utilisé. Cette opération peut être réalisée manuellement ou à l'aide

d'outils simples; toutefois, en fonction de la demande, l'utilisation de machines semi-automatiques peut également être recommandée. Un enregistrement précis devra être effectué et certaines méthodes simples de contrôle de la qualité - contrôle visuel, par exemple - des produits finis devront être appliquées. Toutefois, même à ce stade élémentaire, il est recommandé de procéder à des essais de stabilité (en fait, des essais de durabilité) sur les matériaux d'emballage, notamment dans les pays tropicaux.

Il s'agit là d'une question importante car, dans de nombreux pays en développement, ce ne sont pas seulement les produits finis qui doivent être importés dans des emballages économiques, mais également les matériaux d'emballage. Il faut noter que des matériaux d'emballage différents sont requis selon qu'il s'agit de petits paquets à répartir entre des pharmaciens détaillants ou de paquets de médicaments en vrac utilisés dans les hôpitaux et autres institutions. Le matériau d'emballage choisi devra protéger les médicaments durant le transport et le stockage tout en étant bon marché. La tendance générale est au remplacement croissant des récipients en verre par des récipients en plastique.

2.2 Production des préparations pharmaceutiques

La stratégie des opérations de production des préparations pharmaceutiques consiste en un développement par étapes des produits, depuis des préparations simples - comprimés et sirops, par exemple - jusqu'à des produits plus élaborés, injectables par exemple. Il est recommandé de développer, parallèlement aux activités de production, le contrôle de la qualité.

La production de préparations pharmaceutiques nécessite des centaines de matières auxiliaires et le contrôle de la qualité de ces produits (essais analytiques des matières premières, des produits intermédiaires et des produits finis) requiert également des centaines de produits chimiques. La totalité de ces matières auxiliaires, de même que, bien entendu, les composants actifs et les matériaux d'emballage, devront être obtenus dans un délai d'environ six mois. Dès l'arrivée, ils devront être testés et stockés dans de bonnes conditions. Il faudra se souvenir que l'absence d'une seule substance chimique auxiliaire sur les 20 ou plus qui sont nécessaires pourra entraîner

de longs retards dans la production. De plus, il est souhaitable, pour être sûr que les substances chimiques entrant dans la composition du produit fini sont toutes de la même qualité, de les obtenir auprès du même fournisseur.

La direction ne devra décider de lancer la fabrication de produits stériles qu'une fois pris les arrangements nécessaires. La phase préparatoire correspondante devra être suffisamment longue pour que le personnel puisse se familiariser avec les principes régissant les techniques de stérilisation. Du point de vue technique, le passage de la fabrication de produits non stériles à celle de produits stériles peut être considéré comme un changement des plus importants dans le processus de production et il est donc recommandé de ne franchir cette étape que si toutes les dispositions voulues ont été prises et que l'on dispose en particulier de personnel expérimenté. Le lancement de la fabrication de produits stériles devra également se traduire par une modification des fonctions de l'unité de contrôle de la qualité. De nouvelles techniques - essais de stérilité et contrôle de l'environnement - qui élargiront considérablement les activités de cette unité, puisqu'il s'agit de méthodes de contrôle biologique, devront également être introduites. L'évaluation des résultats obtenus par les méthodes de contrôle biologique doit se faire par les statistiques et il s'agit donc là d'une approche fondamentalement différente de celle des méthodes analytiques chimiques utilisées habituellement.

2.3 Fabrication de produits chimiques intermédiaires et de produits chimiques de base

La fabrication de produits intermédiaires primaires ou complexes ou même de certains produits chimiques de base nécessaires à la fabrication de produits intermédiaires constitue le dernier stade du développement de l'industrie pharmaceutique. La stratégie adoptée pour les opérations de production à ce stade avancé doit également être celle d'une évolution par étape. En partant d'une production de laboratoire et en passant par le stade d'une fabrication pilote, on peut atteindre le stade de production industriel dans tous les cas où la demande est suffisamment élevée pour que des opérations à cette échelle puissent être rentables. À ce niveau, il semble qu'un service de recherche-développement doive être créé pour améliorer et maîtriser les techniques et pour parvenir à détecter les pannes. Cette activité de recherche peut s'étendre à la mise au point de nouvelles techniques lorsque celles-ci n'existent pas. Elle pourrait porter sur la mise au point de nouvelles méthodes techniquement et économiquement applicables pour l'extraction de substances actives des plantes médicinales. Si ces techniques peuvent être

appliquées à l'échelle industrielle, les produits, à savoir les substances actives de différentes plantes médicinales, pourront subir un traitement plus poussé ou être exportés. Les revenus tirés des exportations pourront être consacrés à développer encore la capacité nationale de fabrication de produits pharmaceutiques.

Si l'on veut parvenir à la rentabilité économique à ce stade de développement de l'industrie pharmaceutique, il est extrêmement important de choisir des techniques appropriées. Ainsi, dans le cas des médicaments de synthèse, il faut parfois prévoir un grand nombre d'étapes. La question se pose de savoir s'il faut lancer la production à partir de matières premières essentielles ou en utilisant des produits intermédiaires primaires ou complexes. Dans le cas de l'ampicilline trihydrate, l'acide 6-aminopénicillinique est un intermédiaire et la pénicilline-G la matière première de base. A l'heure actuelle, une installation de production de pénicilline-G de taille minimale pour être rentable peut coûter plus de 20 millions de dollars des Etats-Unis alors qu'une unité semblable de production d'ampicilline trihydrate extraite de la pénicilline-G peut être installée pour moins de 6 millions de dollars. En conséquence, c'est en fonction de l'investissement que l'on décide de fabriquer ou pas des produits de base. En matière de techniques pharmaceutiques, les procédés deviennent très fréquemment et très rapidement obsolètes. Dans le cas des antibiotiques, les progrès enregistrés en ce qui concerne les souches de virus ont été tout à fait révolutionnaires. Le rendement des souches de pénicilline ayant été multiplié par 25 ou 30 au cours des dernières années, il faut, pour répondre à l'accroissement de capacité dû à de meilleurs rendements, modifier en conséquence la capacité de l'équipement.

3. Maintenance

S'agissant des produits pharmaceutiques, on sait que dans la majorité des pays en développement l'entretien et la maintenance du matériel sont très insuffisants. L'amélioration de ces deux fonctions pourrait entraîner des changements importants dans l'industrie pharmaceutique. Une meilleure maintenance pourrait rendre moins nécessaire le besoin réel de renouvellement de l'équipement. Il en résulterait une réduction des dépenses en devises qu'entraîne l'importation de nouveaux équipements. Il faut, en dehors de cet aspect économique, tenir compte des problèmes d'études techniques, de gestion et d'organisation que pose la maintenance lorsqu'on définit la stratégie à appliquer en matière d'activités de maintenance.

La qualité d'une machine se juge à ses performances. Or, pour qu'une machine ait de bonnes performances, son entretien doit être régulièrement assuré. Cet entretien doit peu à peu déboucher sur une maintenance préventive bien planifiée et bien organisée portant sur les opérations les plus complexes de la fabrication

des produits pharmaceutiques. Pour parvenir à ce résultat, il faut soit pouvoir obtenir des pièces détachées par l'intermédiaire d'un fournisseur local, soit obtenir ces pièces en même temps que le matériel lui-même. En règle générale, une quantité de pièces détachées correspondant à deux années de fonctionnement devrait être suffisante.

Dans tous les cas où le service de la maintenance d'une unité de production ne peut assurer ni la détection quotidienne des pannes, ni une maintenance préventive, ces tâches doivent être confiées à des tiers - les fournisseurs de l'équipement, par exemple.

Mettre à la disposition d'une unité un spécialiste de la maintenance du matériel de production de médicaments et créer des centres de formation pour la réparation et la maintenance des machines utilisées dans l'industrie pharmaceutique sont des activités qui correspondent au mandat de l'ONUDI. Celle-ci a aidé la Hongrie et la Turquie à mettre en place de tels centres de formation. Elle a aussi recruté et envoyé sur le terrain de nombreux experts.

Resumé

1. Pour que les opérations de production se déroulent normalement, une gestion efficace est indispensable. Une telle gestion peut être obtenue grâce à la formation et à l'assistance d'experts.
2. La stratégie des opérations de production doit être fondée sur une évolution par étapes, depuis les opérations les plus simples jusqu'aux activités de fabrication les plus complexes. Parallèlement, il est recommandé de développer les moyens de contrôle de la qualité. Au stade de développement le plus avancé - celui de la fabrication de produits intermédiaires et de matières de base -, il est souhaitable de mettre en place un service de recherche-développement. Si l'on veut parvenir à la rentabilité, le choix d'une technologie revêt une importance considérable.
3. La maintenance doit être renforcée et se transformer peu à peu en un contrôle préventif bien planifié et bien organisé des opérations les plus complexes de fabrication des produits pharmaceutiques.

REFERENCES

1. WG.393/1
2. WG.393/2
3. WG.393/3
4. WG.393/4

6. Règles de bonne pratique applicables à la fabrication des médicaments

Dans de nombreux pays en développement, la production de médicaments sous diverses formes s'accroît mais la plupart des entreprises intéressées ne produisent qu'un nombre limité de formes pharmaceutiques simples. Il serait utile, pour ces pays, de tirer des "Règles de bonne pratique applicables à la fabrication des médicaments et au contrôle de leur qualité" (Série de rapports techniques de l'OMS, No 567, annexe 1, 1975) des directives concernant les règles de bonne pratique à appliquer dans ces conditions particulières de fabrication.

L'importance de telles règles est soulignée par le fait que les projets d'assistance technique de l'ONUDI touchant la création et le développement de l'industrie pharmaceutique dans les pays en développement peuvent être classés en trois catégories :

- Remise en état d'installations de fabrication
- Remise en état et extension d'installations de fabrication
- Création de nouvelles installations de fabrication

Pour la première catégorie de projets, les directives susmentionnées auraient une importance capitale car il y a de nombreux problèmes à résoudre lors de la remise en état d'installations périmées. Dans ce cas, on ne peut recommander que l'application progressive de ces règles de bonne pratique.

Remise en état d'installations de fabrication, conformément aux règles de bonne pratique applicables à la fabrication

1. L'un des objectifs les plus courants des projets d'assistance technique concernant l'industrie pharmaceutique est la remise en état d'installations de fabrication. La plupart de ces dernières ont été créées à l'époque coloniale en vue de produire un nombre limité de médicaments simples sous forme pharmaceutique. Les locaux affectés à la fabrication ne satisfont pratiquement aucune norme et on peut en dire autant du Centre médical de stockage auquel ils sont généralement annexés. L'équipement est dépassé, rouillé, hors d'état et ne possède pas de dispositifs de sûreté. L'hygiène n'est pas suffisante et il n'y a en général pas de service de contrôle de la qualité; la documentation, parfois très abondante, présente généralement peu d'intérêt. Enfin, dans de nombreux cas, le personnel se réduit à un expert et à quelques aides peu qualifiés et peu intéressés.

2. Les gouvernements veulent remettre en état leurs installations pour la simple raison qu'ils n'ont que des fonds très limités à affecter à cette fin. Dans ce cas, on ne peut alors recommander qu'une remise en état minimale conformément à une liste de priorités, visant tout au plus à améliorer les conditions d'hygiène des installations. Les locaux de fabrication et de stockage devraient au moins être modifiés de façon à empêcher l'entrée des animaux et des insectes. Il est tout aussi important de rénover les installations de conservation par le froid ou d'en créer s'il n'en existe pas encore. Le reste de l'argent disponible peut être utilisé au nettoyage et à la peinture des murs des autres parties de l'installation ainsi qu'à la réparation des fenêtres et des portes cassées. Dans la mesure du possible, on construira une enceinte avec une porte ou un portail principal pour empêcher les personnes non autorisées (voire les animaux) de pénétrer dans les bâtiments.

3. Dès que l'équipement nouveau aura été livré, les instruments périmés mais encore utilisables seront envoyés à l'atelier d'entretien. La plus grande attention doit présider à l'achat du matériel car il est en général plus facile de trouver et de commander des machines automatiques complexes et fortement spécialisées, à grande capacité, que des machines à usage plus général et de petite capacité. Dans de nombreux cas, on ne trouve sur le marché que des machines semi-automatiques ou automatiques et les modèles manuels ne peuvent être obtenus que sur demande. De ce point de vue, il est très intéressant de pouvoir faire appel à des fournisseurs de pays en développement qui fabriquent encore du matériel pharmaceutique manuel ou semi-automatique, de capacité modérée et de bonne qualité.

4. Il conviendrait d'appliquer les normes d'hygiène les plus élevées possible aux installations de fabrication. La première des choses à faire est d'afficher un programme de nettoyage indiquant les locaux à nettoyer, les intervalles à respecter et les méthodes à utiliser ainsi que le personnel chargé de cette tâche. Dans un deuxième temps, on construira près des lieux de travail des installations sanitaires propres et bien aérées, pour permettre notamment au personnel des services de fabrication auquel ces installations sont réservées de se laver les mains et de se changer.

5. Dans de nombreux pays en développement, il n'est pas facile de contrôler la santé du personnel d'une entreprise. Il est donc très difficile de se conformer à la règle qui veut qu'aucune personne affligée d'une maladie contagieuse ou porteur des germes de cette maladie ne soit employée à la fabrication de médicaments.

Comme dans de nombreux pays subtropicaux et tropicaux, on considère la diarrhée comme normale, la seule solution possible consiste à soumettre régulièrement le personnel de l'entreprise à une visite médicale.

6. Pour respecter les règles de bonne pratique applicables à la fabrication, il suffit dans de nombreux cas d'interdire à ce personnel de manger, de fumer et de s'adonner à d'autres pratiques non hygiéniques sur les lieux de travail, et de l'amener à mieux prendre soin de leur personne. Il faut cependant se rappeler que, pour arriver à cette fin, il faut que ce personnel soit directement intéressé par l'institution et le maintien de normes de haute qualité. Il est possible de le motiver en lui faisant mieux comprendre les problèmes pratiques posés par la fabrication et le contrôle de la qualité des médicaments. Pour cette raison il est recommandé d'organiser chaque année des stages de recyclage à l'intention des divers personnels de l'entreprise (spécialistes, techniciens et manoeuvres).

7. Pour assurer l'uniformité des divers lots, il convient d'établir un dossier de base concernant la production et le contrôle de chaque forme pharmaceutique et pour chaque importance des lots de formes pharmaceutiques, dûment signé et daté par un membre compétent et responsable du personnel. Il conviendrait d'établir pour chaque lot de médicaments fabriqués un dossier séparé de production et de contrôle et de le comparer avec le dossier de base. Il conviendrait aussi d'inscrire tous les destinataires d'un lot de médicaments afin de pouvoir rapidement demander le renvoi de la totalité du lot à l'usine, le cas échéant.

Remise en état et développement des installations de fabrication, conformément aux règles de bonne pratique applicables à la fabrication

1. Les pays en développement développent souvent leur industrie pharmaceutique à partir d'installations de fabrication déjà existantes. Il convient alors d'établir un compromis acceptable pour rattacher les bâtiments nouveaux aux bâtiments anciens. En général, il n'est pas possible de respecter les règles de bonne pratique applicables à la fabrication sans transformer complètement l'ancien bâtiment. Il est recommandé de transférer les locaux de fabrication dans le nouveau bâtiment et d'utiliser l'ancien bâtiment pour les services centraux, le contrôle de la qualité et l'administration. Il conviendrait également d'aménager dans l'ancien bâtiment une zone de stockage pour les produits finis.

2. Les nouvelles installations doivent être conçues de manière à pouvoir être facilement agrandies par la suite. Ces étapes ultérieures et la rigueur des règles de bonne pratique dépendent essentiellement de l'importance des ressources financières disponibles pour le projet. Lors de l'établissement du programme de fabrication, il convient de ne pas oublier que les objectifs fixés doivent être réalisables tant sur le plan technique qu'économique.

3. Les normes à appliquer pour le remplissage aseptique doivent être plus strictes mais, si la capacité des instruments est modérée, il est plus facile d'appliquer des techniques de flux laminaire que de filtrer et de stériliser l'air des locaux.

4. A ce stade de développement, il convient de répertorier, de stocker, d'échantillonner et d'essayer tous les matériaux de départ correctement pour déterminer s'ils sont conformes aux normes. Les matériaux de départ ne peuvent être utilisés qu'après avoir reçu le visa du service du contrôle de la qualité qui doit être indépendant des autres services. De même, non seulement les produits finals mais aussi les produits intermédiaires doivent être contrôlés du point de vue de la qualité et de la stabilité.

Création d'installations de fabrication nouvelles conformément aux règles de bonnes pratiques applicables à la fabrication

1. Il n'entre pas dans le cadre du présent document de traiter des détails techniques concernant les règles de bonnes pratiques applicables à la fabrication des médicaments. Il appartient à chaque pays en développement de fixer ses propres règles en fonction de la situation locale qui dépend du climat, des conditions sanitaires, des croyances religieuses et des habitudes culturelles, des modes de vie, etc.

2. Le niveau des normes applicables à la fabrication de produits pharmaceutiques doit être fixé dans l'étude de réalisation. Une fois les ressources financières nécessaires obtenues, le respect d'une norme quelconque de fabrication est une question d'organisation, de formation et de contrôle. Une des principales tâches de la direction consiste à intéresser l'ensemble du personnel à l'institution et au maintien d'un niveau élevé de conformité aux normes fixées pour la fabrication et le contrôle de la qualité.

Resumé

Dans la production de médicaments, il est indispensable de contrôler la qualité à tous les niveaux si l'on veut que le consommateur dispose de médicaments de haute qualité. Ce contrôle est en fait double; il est effectué par le fabricant et aussi par l'Institut national de contrôle. Double contrôle ne signifie cependant pas ici double emploi car les deux services ont des responsabilités différentes. Le Laboratoire national qui est l'organe exécutif du Service national de contrôle relève du Ministère de la santé. Parmi ses principales tâches figurent l'enregistrement des médicaments produits dans le pays ou importés, l'inspection des installations de fabrication et l'autorisation de vente des médicaments.

Le laboratoire de contrôle de la qualité du fabricant est responsable de la qualité des matières premières, des produits intermédiaires et des produits finals ainsi que du respect des règles de bonnes pratiques applicables à la fabrication des médicaments.

Il est évident que les médicaments fabriqués doivent être conformes aux normes fixées par la pharmacopée nationale ou par la pharmacopée adoptée dans le pays mais la rigueur des normes de fabrication doit être fondée sur les recommandations de l'étude de réalisation. Ces normes ne doivent jamais constituer un objectif en elles-mêmes car elles ne sont, comme leur nom l'indique, que des pratiques permettant d'assurer la qualité des produits. L'institution et le maintien de telles normes n'est cependant pas seulement une question de financement mais aussi une question de motivation de l'ensemble du personnel.

Références

1. WG.393/1
2. WG.393/2
3. WG.393/3
4. WG.393/4
4. Technical profiles for the production of pharmaceutical dosage forms, ibid., UNIDO, 1983.

