

**CNRC·NRC**

# **Résumé des besoins de l'utilisateur**

## **Installation de fabrication de matériel pour les essais cliniques (IFMEC) – CNRC**

**28 Avril 2021**



Conseil national de  
recherches Canada

National Research  
Council Canada

**Canada** 

## Table des matières

1.0	APERÇU DU PROJET .....	3
• 1.1	Résumé .....	3
2.0	DÉFINITION DU PROJET .....	3
• 2.1	Objectifs du projet.....	3
3.0	PRINCIPES DE CONCEPTION .....	5
• 3.1	Profil du produit .....	5
• 3.2	Procédés de fabrication.....	6
• 3.3	Services publics nécessaires à la réalisation des procédés.....	11
• 3.4	Principes de l'automatisation.....	12
• 3.5	Classifications des zones selon les BPF .....	13
• 3.6	Principes concernant le transfert de matériel et l'habillage appliqués dans la nouvelle installation...	14
4.0	ASPECTS DU BÂTIMENT DE PROCÉDÉ .....	16
• 4.1	Programme architectural .....	16
• 4.2	Génie civil et structural .....	18
• 4.3	CVCA et services du bâtiment.....	18
• 4.4	Installations électriques .....	19
• 4.5	Protection incendie .....	21
5.0	ANNEXE .....	21

# 1.0 APERÇU DU PROJET

## 1.1 Résumé

Le Conseil national de recherches du Canada (ci-après, le CNRC) souhaite construire une installation de fabrication de matériel pour les essais cliniques (IFMEC) comme nouvelle annexe à son campus de l'avenue Royalmount, à Montréal.

L'installation sera conçue pour une production basée sur la culture cellulaire, la purification et le remplissage en vrac de produits biologiques tels que des vaccins, des vecteurs viraux et/ou des anticorps monoclonaux.

Toute la production utilisera le même type d'opérations unitaires :

- amplification cellulaire;
- production;
- clarification par filtration en profondeur;
- chromatographie de purification;
- chromatographie de polissage;
- ultrafiltration.

Certaines opérations unitaires seront propres aux anticorps monoclonaux en raison de l'évaluation de la sécurité des virus : il s'agit de l'inactivation chimique et de la nanofiltration.

Dans le pire des cas, la conception est basée sur une production typique d'anticorps monoclonaux avec un volume de bioréacteur de 500 litres.

L'installation sera conçue pour répondre aux exigences BSL2/NC2, au besoin (conformément à la deuxième édition de la Norme canadienne sur la biosécurité). L'installation sera conçue pour accueillir l'une des deux options de traitement suivantes :

Option 1 : une chaîne de production BSL2/NC2 pour accueillir à la fois la production de vecteurs viraux et de protéines;

Option 2 : deux chaînes de production, une pour accueillir la production de vecteurs viraux et une pour la production de protéines.

# 2.0 DÉFINITION DU PROJET

## 2.1 Objectifs du projet

<b>A. Pertinence stratégique</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Établissement prêt pour la production clinique à la fin de l'année civile (décembre) 2022</li><li>2. Conception de l'établissement permettant la mise en œuvre de futures technologies de traitement</li><li>3. Alignement sur les stratégies numériques et d'automatisation</li></ol>
<b>B. Coûts</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Repenser et optimiser la conception du projet grâce à l'ingénierie de la valeur et aux examens par les pairs.</li><li>2. Précision de l'estimation de <math>\pm 15\%</math> une fois la base de conception terminée</li></ol>

<b>C. Rendement</b>	Semaines de disponibilité <sup>1</sup>	44 semaines/an
	Heures de travail/jour	16 heures/jour
	Jours ouvrables/semaine	7 jours/semaine
	Volumes de culture cellulaire	500 l
	Volumes de produit final <sup>3</sup>	12 à 20 l
	Nombre de lots/année <sup>3</sup>	10
	Nombre de lots/mois	1 à 1,25/mois
	<p><sup>1</sup> La préparation de la banque de cellules de travail (BCT) est incluse dans le calendrier global de production.</p> <p><sup>2</sup> Cette capacité de production exclut les échantillons requis pour le contrôle des procédés, le contrôle de la qualité ou d'autres fins.</p> <p><sup>3</sup> Cadences de production basées sur un bilan massique typique des anticorps monoclonaux, à confirmer lors de la conception.</p> <p>Hypothèses :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 h pour une préparation et 5 préparations par quart de travail</li> <li>▪ 20 jours de repiquage</li> <li>▪ La préparation peut se faire en parallèle avec la production (équipe dédiée)</li> <li>▪ Aucune opération de soutien pendant la fin de semaine</li> <li>▪ Production 7 jours/semaine</li> <li>▪ Horaire de préparation similaire d'une semaine à l'autre</li> <li>▪ 15 jours de production d'anticorps monoclonaux</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Optimisation du nombre d'équivalents temps plein et des coûts de fonctionnement (référence)</li> <li>2. Taux de réussite de la production <math>\geq 90\%</math></li> <li>3. Concept multiproduits permettant un changement sur <math>\leq 1</math> jour</li> <li>4. Installations de pointe, offrant un maximum de flexibilité pour les laboratoires et la production</li> <li>5. Possibilité d'effectuer la maintenance des systèmes et des équipements sans interrompre les activités de production et des laboratoires selon les bonnes pratiques de fabrication actuelles</li> <li>6. Le remplissage/finissage et l'emballage secondaire ne font pas partie du champ d'application.</li> </ol>	
<b>D. Conformité</b>	<p>Règlements canadiens applicables</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Règlement sur les aliments et drogues</i>, Partie A, Partie C (Titres 1, 2, 4 et 5)</li> <li>• Santé Canada – Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues, 2018 (GUI-0001)</li> <li>• Annexe 1 des Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication - Fabrication de médicaments stériles (GUI-0119)</li> <li>• Annexe 2 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication Drogues visées à l'Annexe D (drogues biologiques) (GUI-0027)</li> <li>• Document d'orientation : Annexe 13 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication Médicaments utilisés dans les essais cliniques, 2009 (GUI-0036) de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments</li> <li>• Lignes directrices sur le contrôle environnemental lors de l'entreposage et du transport des médicaments, 2011 (GUI-0069)</li> <li>• PIC/S Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments, 2016 (mentionné dans le document GUI-0001 de Santé Canada)</li> <li>• ICHQ5</li> </ul>	

## 3.0 PRINCIPES DE CONCEPTION

L'installation est conçue pour une production basée sur la culture cellulaire, la purification et le remplissage en vrac de produits biologiques tels que des vaccins, des vecteurs viraux, des anticorps et d'autres protéines thérapeutiques.

En raison de sa nature et de sa capacité à manipuler des virus, l'établissement sera conçu pour répondre aux exigences de la norme NC2, le cas échéant.

### 3.1 Profil du produit

#### 3.1.1 Type de produit

L'objectif principal de l'installation est de fournir des services contractuels à des clients externes. En tant que telle, elle ne sera pas conçue en fonction des exigences propres à un produit en particulier. L'IFMEC doit être conçue pour pouvoir produire des vaccins, des vecteurs viraux à partir de systèmes cellulaires animaux et des protéines thérapeutiques à base d'anticorps.

La nouvelle installation utilisera différents types d'organismes biologiques, tels que des cellules HEK-293 adaptées à la croissance en suspension pour produire un adénovirus (Ad5-CoV) ou des cellules ovariennes de hamster nain de Chine (CHO) génétiquement modifiées pour produire des anticorps monoclonaux spécifiques.

#### 3.1.2 Marchés

Le marché canadien (Santé Canada) est la principale cible des produits fabriqués dans l'installation. D'autres normes (des États-Unis ou de l'UE) doivent être intégrées dans la conception dans la mesure du possible.

#### 3.1.3 Caractéristiques du matériel

Les matériaux représentatifs utilisés dans l'installation sont décrits ci-dessous. Selon la base de données sur les groupes de risque ePATHogène de Santé Canada et les directives des Centers for Disease Control and Prevention (CDC), les agents sont classés comme suit :

- Cellules HEK-293 non infectées
  - Classé dans le groupe de risque 1 (GR1). Ces organismes présentent un risque modéré pour la santé. Le confinement NC1 est nécessaire pour travailler avec les lignées cellulaires HEK-293.
- Adénovirus en suspension
  - Classé dans le groupe de risque 2 (GR2). Ces organismes présentent un risque modéré pour la santé. Le confinement NC2 est nécessaire pour travailler avec les vecteurs adénovirus de type 5.
- Cellules CHO génétiquement modifiées
  - La classification dépend de la modification génétique. Le CNRC a retenu l'hypothèse de traiter au maximum le groupe de risque 2 (GR2). Ces organismes présentent un risque modéré pour la santé. Le confinement NC2 est requis pour le travail sur les cellules CHO génétiquement modifiées.
- L'installation n'est pas destinée à produire des matériaux non biologiques ni à utiliser des produits chimiques en vrac. De petits volumes d'isopropanol sont susceptibles d'être utilisés pour le nettoyage et l'échantillonnage, et une stratégie de manipulation des solvants dans l'entrepôt et les zones de traitement devra être adoptée.
- Aucun autre matériau dangereux, toxique ou corrosif ne doit être utilisé dans l'installation.

## 3.2 Procédés de fabrication

### 3.2.1 Traitement en amont (TAM)

#### Décongélation des cellules

Les lignées cellulaires, telles que CHO ou HEK 293 (selon le procédé), doivent être reçues de la banque cellulaire maîtresse/de travail conforme aux bonnes pratiques de fabrication (BPF), expédiées au CNRC et stockées dans un réservoir cryogénique d'azote liquide. Les cellules congelées sont décongelées, puis repiquées dans des flacons d'agitation pendant plusieurs passages afin de les maintenir en phase de croissance exponentielle et d'amplifier le volume de culture. La décongélation et le repiquage seront effectués dans une salle dédiée de classe C et de niveau de confinement NC2, en utilisant une enceinte de sécurité biologique. La culture des cellules se fera dans des étuves.

**Remarque :** Le calendrier de production sera déterminé par le processus en cours dans l'IFMEC.

#### Préparation du stock de virus (en cas de production de vecteurs viraux)

Le stock viral reçu d'une installation externe permettra de constituer le stock viral de production qui sera utilisé pour l'infection de la culture dans le bioréacteur à usage unique de 500 L utilisé pour la production. La préparation du stock de virus doit être effectuée dans une salle dédiée de classe C et de niveau de confinement NC2. La lignée cellulaire HEK-293 doit être cultivée dans le bioréacteur de 50 litres, puis infectée avec le stock de virus préparé dans la salle de classe C, NC2. Le stock viral produit dans le bioréacteur à usage unique de 50 litres doit être récolté dans des sacs à usage unique et conservé congelé à -80 °C jusqu'à ce qu'il soit nécessaire pour la propagation virale dans le bioréacteur à usage unique de 500 litres.

#### Culture cellulaire

Les cellules repiquées sont transférées de la salle de repiquage vers un bioréacteur d'ensemencement à usage unique (50 l) pour l'expansion finale où elles sont cultivées à 37 °C pendant quelques jours jusqu'à ce que la densité cellulaire souhaitée soit atteinte.

Les cellules doivent être diluées dans un milieu frais jusqu'au volume final et on doit les laisser se développer pendant des jours supplémentaires pour atteindre la densité cellulaire cible avant de les transférer dans le bioréacteur à usage unique de 500 l utilisé pour la production.

L'oxygène dissous doit être contrôlé pendant la culture cellulaire par le barbotage d'oxygène pur. La valeur du pH sera contrôlée par le barbotage de CO<sub>2</sub> et l'ajout de solution alcaline. Le bioréacteur lui-même est un système fermé conçu pour la culture de cellules dans des conditions aseptiques. Les connexions entre le bioréacteur et les sacs de milieu/l'inoculum doivent être réalisées de manière aseptique en utilisant une soudeuse thermique de tubes et en utilisant des tubes scellables ou soudables conçus pour la soudure aseptique (ou un connecteur aseptique comme la technologie Lynx® ou Steamthru®).

L'infection des cellules doit être réalisée dans des salles de traitement en amont (TAM) dédiées de classe C, NC2.

#### Infection cellulaire (en cas de production de vecteurs viraux)

Les cellules doivent être cultivées dans le bioréacteur de production de 50 l jusqu'à ce que la densité cellulaire cible soit atteinte, puis diluées avec du milieu frais et infectées avec du stock viral décongelé. Le volume de stock viral à utiliser pour l'infection dépend de son titre ainsi que de la densité cellulaire et du volume de culture du bioréacteur.

La culture cellulaire est arrêtée environ deux jours après l'infection avec le stock viral. L'infection des cellules sera réalisée dans des salles de traitement en amont (TAM) dédiées de classe C, NC2.

**Remarque** : Le CNRC confirmera le calendrier de production en fonction du traitement à effectuer à l'IFMEC.

#### Production de produits biologiques (en cas de production d'anticorps monoclonaux)

Les cellules se développent dans le bioréacteur de production jusqu'à ce que la densité cellulaire cible soit atteinte, puis les cellules sont diluées avec un milieu spécifique pour modifier leur métabolisme. Cette action doit amener les cellules à produire l'anticorps monoclonal cible. Pendant cette phase de production, les ajouts d'aliments doivent être contrôlés en fonction des résultats du contrôle du procédé, notamment la concentration en glucose et en lactate dans le milieu.

La production de produits biologiques est effectuée dans des salles de traitement en amont (TAM) dédiées de classe C (les exigences de confinement NC2 seront évaluées en fonction de la lignée cellulaire de départ).

#### Lyse cellulaire et digestion des acides nucléiques (en cas de production de vecteurs viraux)

Deux jours après l'infection avec le stock viral dans le bioréacteur, la lyse des cellules est effectuée par l'ajout d'un tampon de lyse à base de détergent dans le bioréacteur pour libérer l'Ad5-nCoV (candidat vaccin viral). Avec le tampon de lyse, de la benzonase (nucléase) sera ajoutée dans le bioréacteur pour digérer les acides nucléiques libérés.

Cette étape sera réalisée dans les salles de traitement en amont (TAM) dédiées de classe C.

#### Clarification

La culture cellulaire lysée doit être récoltée dans le bioréacteur et clarifiée par filtration en profondeur pour éliminer les débris cellulaires après la lyse cellulaire. Le bouillon clarifié est récolté dans un réservoir qui sera utilisé pour alimenter la culture clarifiée à l'étape suivante du traitement, laquelle se déroule également dans une salle de TAM de classe C, NC2.

Cette étape sera réalisée dans la salle de traitement en amont (TAM) dédiée de classe C.

### **3.2.2 Traitement en aval (TAV)**

#### Chromatographie

Le procédé de purification et les conditions d'exploitation sont conçus pour réduire efficacement le nombre de cellules hôtes résiduelles et la teneur en ADN des cellules hôtes résiduelles.

Selon le procédé et l'évaluation des risques de contamination, les étapes de purification seront réalisées dans les salles de traitement en aval consacrées classe C.

Dans le cas d'un vecteur viral, deux étapes chromatographiques sont réalisées dans la salle de traitement en aval no 1 : une chromatographie par échange d'anions suivie d'une chromatographie multimode (polissage). L'éluat de la chromatographie par affinité est recueilli dans un réservoir qui sera déplacé vers la deuxième salle de traitement en aval.

Dans le cas de la production d'anticorps monoclonaux, l'une des principales étapes du procédé de purification, à savoir la chromatographie par affinité, sera effectuée dans la salle de traitement en aval no 1. L'éluat sera transféré dans un agitateur mélangeur pour l'étape d'inactivation virale (voir ci-dessous). Les deux étapes de chromatographie suivantes, telles que l'échange d'anions et l'échange de cations, feront partie du procédé de polissage. Celles-ci seront effectuées dans la salle de traitement en aval no 2.

#### Inactivation et élimination des virus (en cas de production d'anticorps monoclonaux)

Les produits protéiques issus de la culture cellulaire peuvent présenter un risque de contamination virale, en particulier si la production utilise des lignées cellulaires d'origine humaine ou animale. L'IFMEC doit être dotée d'une capacité d'inactivation chimique et de nanofiltration.

L'inactivation sera basée sur l'ajout d'acide dans l'agitateur mélangeur au moyen d'une pompe péristaltique étalonnée ou d'une balance médicale. Le pH sera maintenu pendant un temps validé pour permettre l'inactivation de tous les virus potentiels (au contact d'une solution acide). Le produit doit être transféré dans un autre sac de l'agitateur mélangeur à travers un filtre en profondeur pour éviter tout risque de renversement de produit non inactivé. Enfin, le pH sera neutralisé à l'aide d'une solution basique. L'osmolarité pourra être ajustée pour préparer le produit intermédiaire qui sera transféré à l'étape de chromatographie de polissage.

Après le polissage, le virus inactivé sera évacué du produit à l'aide d'un système de nanofiltration. Ce système comprend une pompe péristaltique, des capteurs de pression et des membranes de filtration en profondeur.

#### Ultrafiltration/diafiltration (UF/DF)

Selon le procédé, la diafiltration finale aura lieu dans les salles de traitement en aval no 1 ou 2. Cette étape fera partie de l'étape de formulation finale (limite entre la substance médicamenteuse clinique et le produit médicamenteux clinique). En effet, le tampon de formulation de la substance médicamenteuse clinique aura la même composition que celui du produit médicamenteux clinique final (excipients et stabilisateur).

#### Formulation de la substance médicamenteuse et remplissage en vrac (en cas de production de vecteurs viraux)

L'UF/DF est suivie d'une étape visant à ajuster la concentration de la substance médicamenteuse clinique dans la même salle de traitement.

Chaque lot de substance médicamenteuse clinique sera filtré à l'aide d'un filtre stérile de 0,22 µm, puis stocké temporairement dans des conteneurs souples jusqu'à la prochaine étape du traitement et de la préparation du produit pharmaceutique. La substance médicamenteuse clinique sera stockée dans des chambres froides à 2 et à 8 °C. Des échantillons de la substance médicamenteuse clinique seront prélevés aux fins de contrôle de la qualité.

### **3.2.3 Procédés de soutien**

#### Entrepôt

L'IFMEC doit comprendre un entrepôt permettant diverses activités, telles que la réception des matières premières, le stockage à température ambiante (rayonnage), le stockage en chambres froides, le stockage des solvants, le stockage des substances médicamenteuses cliniques en vrac, ainsi que l'expédition et la réception.

Cette zone de stockage doit être conçue selon les hypothèses suivantes :

- six semaines de stockage pour les matières premières;
- six semaines de stockage pour les produits consommables.

L'entrepôt de l'IFMEC doit permettre de stocker différents types de matières premières :

- Poudres
- Milieux
- Tampons concentrés
- Solvants
- Colonnes à chromatographie prêtes à l'emploi
- Divers produits jetables, tels que des tubes, des cartouches filtrantes, des connecteurs, des sacs, etc.
- Équipements de protection, tels que des combinaisons, des gants, des couvre chaussures, etc.



Les réservoirs de substances médicamenteuses cliniques en vrac seront transférés dans la zone de stockage en chambres froides (2 et 8 °C) de l'entrepôt, où ils seront mis en quarantaine avant de faire l'objet d'un contrôle de la qualité.

#### Pesée et distribution

L'IFMEC doit être dotée d'une salle de pesée et une salle d'échantillonnage de classe C. La pesée des matières premières et l'échantillonnage seront effectués dans une enceinte à circulation laminaire.

#### Préparation des solutions

La zone de préparation des milieux et des tampons doit être située dans une salle propre de classe C adjacente aux zones de traitement en aval et en amont NC2. Des additifs (p. ex., des facteurs de croissance) seront achetés en bouteilles et en flacons; il sera donc nécessaire de disposer d'installations de stockage au froid à proximité.

C'est dans la zone de préparation des solutions que se déroulera la préparation des solutions de traitement, notamment les milieux pour la culture des semences et la culture de production. Les tampons et solutions utilisés pour la purification des produits dans les salles de TAV seront également préparés dans cette zone. Certaines des solutions seront toutefois achetées prêtes à l'emploi. Pour solubiliser les poudres et mélanger les liquides afin d'obtenir des solutions homogènes, il faudra disposer d'un agitateur mélangeur. La stérilisation des solutions préparées est obligatoire.

Cette zone doit comprendre :

- des mélangeurs à usage unique (avec ou sans enveloppe);
- des balances (de table et sur pied);
- des pompes de transfert, des plateaux, des conteneurs et des chariots;
- des appareils à sceller et des soudeuses;

Toutes les matières premières proviendront de l'entrepôt, mais certaines seront pesées et distribuées dans une salle de pesée locale située à côté de la salle de préparation des solutions.

Les solutions préparées seront transférées dans les zones de production à l'aide de réservoirs mobiles ou de sacs (sur chariot) acheminés par un passage mural.

#### Lavage et stérilisation des équipements

La nouvelle IFMEC sera équipée d'une salle de préparation des composants de classe D, où seront démantelés les composants à usage multiple en vue de leur nettoyage. La zone sera munie d'une machine à laver des pièces qui sera utilisée dans le cadre des procédés de nettoyage. Il y aura une zone de protection locale pour réduire au minimum la charge microbienne pendant le rinçage final et le séchage des articles qui sont lavés manuellement.

Il y aura également une salle propre de préparation des équipements de classe C où seront préparés les composants en vue de leur stérilisation. Un capuchon de protection sera installé localement à la sortie de la machine à laver, avant l'emballage des pièces, afin de réduire au minimum les particules. La zone doit également être dotée d'étagères et d'aires d'entreposage. Un autoclave à portes en vis-à-vis sera nécessaire; une protection locale sera requise à la sortie de l'autoclave pour réduire au minimum la charge microbienne pendant le refroidissement.

Enfin, une salle d'entreposage des équipements stériles de classe C sera nécessaire pour ranger les équipements et les composants stérilisés.

Avant que les pièces n'arrivent dans la zone de préparation des composants, elles devront avoir été décontaminées à l'aide d'autoclaves de décontamination, ce qui permet de transférer les composants et les déchets hors des zones NC2.

### 3.2.4 Contrôle de la qualité

L'IFMEC sera équipée d'une zone de contrôle de la qualité de base pour les laboratoires de contrôle de qualité en cours de procédé (CQCP) et de contrôle environnemental microbiologique (CE).

Ce laboratoire biochimique prendra en charge le contrôle de qualité en cours de procédés de fabrication.

Les produits biologiques seront testés selon les analyses représentatives suivantes :

Analyse interne	Méthode
ADN résiduel de l'hôte	Transcriptase inverse suivie de réaction en chaîne de la polymérase (RT-PCR)
Stérilité	PCR, culture microbiologique
Pureté	Chromatographie liquide à haute performance (CLHP)
Identité cellulaire	Transfert Western
Puissance	Microscopie, culture cellulaire

Il sera nécessaire d'analyser rapidement des échantillons en cours de procédés de fabrication pour prendre des décisions à cet égard. Il est envisagé d'effectuer ces analyses dans les zones de fabrication (analyses directes ou sur place).

Toutes les activités impliquant la manipulation ouverte de matériel biologique seront réalisées dans une enceinte de sécurité biologique située à l'intérieur du laboratoire de contrôle de qualité.

Un laboratoire de microbiologie distinct sera également nécessaire. Ce laboratoire servira aux analyses microbiennes destinées à la surveillance de l'environnement, aux essais de biocontamination, etc.

### 3.2.5 Confinement et ségrégation

L'installation doit satisfaire aux exigences relatives au NC2 lorsque cela est nécessaire, conformément aux Normes canadiennes sur la biosécurité (2e édition). Les appareils de traitement de l'air (ATA) doivent être réservés aux zones NC2 en cas de recirculation. En général, aux limites des zones de confinement, les sas d'entrée doivent être des bulles et les sas de sortie, des puits. La fabrication de vecteurs viraux, d'anticorps monoclonaux ou de vaccins doit se faire séparément, à l'aide d'un équipement dédié, si possible; sinon, il faut attendre un temps désigné, après la validation appropriée des changements et du nettoyage.

### 3.2.6 Décontamination

Tous les déchets et composants réutilisables doivent être décontaminés hors de toutes les zones NC2 au moyen d'autoclaves de décontamination à portes en vis-à-vis dédiés.

#### Déchets solides

Deux types de déchets solides seront décontaminés dans la nouvelle IFMEC.

Le premier type de déchets solides qui sera généré par les activités de production consistera en des produits consommables à usage unique, tels que des sacs faisant office de bioréacteurs, des tubes et d'autres composants à usage unique. Une fois décontaminés, les déchets seront transportés vers l'entrepôt pour y être éliminés.

Le deuxième type de déchets solides consiste en des articles de verrerie et des composants réutilisables, qui seront décontaminés, puis déplacés vers la zone de préparation des composants avant d'être soumis au procédé de lavage et de stérilisation. Après quoi, ils pourront être réutilisés.

#### Déchets liquide

Tous les déchets de procédés et les condensats de vapeur propre générés pendant les procédés seront collectés par le système d'inactivation des biodéchets. Les biodéchets seront collectés par des réseaux de drainage dédiés et acheminés vers un système d'inactivation des biodéchets de procédés situé à l'étage inférieur de l'installation. Après l'inactivation, les déchets seront envoyés dans un système de neutralisation avant d'être rejetés dans la ville.

## **3.3 Services publics nécessaires à la réalisation des procédés**

### **3.3.1 Production, stockage et distribution d'eau pour injection**

En raison des besoins limités en eau purifiée (aucune exigence relative à l'eau purifiée), de l'eau pour injection sera utilisée pendant les procédés de production et pour le nettoyage. Le système de production sera conçu pour fournir une eau conforme aux exigences officinales définies par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la United States Pharmacopeia.

### **3.3.2 Vapeur propre**

De la vapeur propre est nécessaire pour la désinfection des cuves de traitement, des lignes de transfert, des orifices pour échantillons, des autoclaves de stérilisation et des autoclaves de décontamination. De la vapeur propre sera également utilisée périodiquement pour la désinfection de la cuve de stockage de l'eau pour injection, des pompes et de la tuyauterie de distribution.

### **3.3.3 Air comprimé**

Le système fournira de :

- l'air d'instrumentation;
- l'air comprimé propre (ACP).

### **3.3.4 Gaz de procédés**

#### Oxygène de qualité pharmaceutique

Un système de distribution d'oxygène alimenté par des bouteilles doit être fourni (avec changement des bouteilles). De l'oxygène sera fourni aux laboratoires de CQCP et de CE, ainsi qu'à toutes les zones de production. Les postes de travail seront situés aussi près que possible des points d'utilisation.

#### Dioxyde de carbone de qualité pharmaceutique

Un système de distribution de dioxyde de carbone alimenté par des bouteilles doit être fourni (avec changement des bouteilles). Du dioxyde de carbone sera fourni aux laboratoires de CQCP et de CE, ainsi qu'à toutes les zones de production. Les postes de travail seront situés aussi près que possible des points d'utilisation.

### Azote de qualité pharmaceutique

Un système de distribution d'azote alimenté par des bouteilles doit être fourni (avec changement des bouteilles). De l'azote sera fourni aux laboratoires de CQCP et de CE, ainsi qu'à toutes les zones de production. Les postes de travail seront situés aussi près que possible des points d'utilisation.

## **3.4 Principes de l'automatisation**

La stratégie d'automatisation sera fondée sur les solutions les plus rentables qui répondent aux exigences du projet, tout en veillant à ce que ces solutions puissent être rapidement mises en œuvre.

Une approche structurée sera adoptée pour concevoir les systèmes automatisés (spécifications, spécifications de conception fonctionnelle, spécifications de conception détaillée et matrice de traçabilité) et en évaluer les risques.

La stratégie d'automatisation sera basée sur plusieurs types de systèmes qui seront utilisés dans le cadre du projet :

- l'équipement spécialisé sera indiqué et acheté avec les fonctions d'automatisation conçues et fournies par le fournisseur de l'équipement. Ces types de systèmes comprendront leur propre logiciel d'automatisation standard muni d'un automate programmable local ainsi que d'interfaces opérateur. Les exigences d'automatisation de base seront préparées afin que ces systèmes soient compatibles avec l'intégration minimale requise lors de la mise en service (y compris la connexion aux systèmes d'archivage centralisé, de création de rapports de production et de gestion de la sécurité). Dans cette catégorie, on retrouve notamment les mélangeurs, les bioréacteurs, les systèmes de filtration (ultrafiltration et diafiltration), les systèmes de chromatographie et de remplissage en vrac ainsi que les services publics nécessaires à la réalisation des procédés (eau pour injection, vapeur propre);
- certains systèmes de procédés seront actionnés manuellement;
- un système d'archivage des données sur les procédés doit être fourni;
- un système de gestion de la qualité doit être fourni pour répondre aux exigences en matière de documentation de l'équipe de l'assurance de la qualité;
- un système de gestion de l'environnement (SGE) doit être fourni pour recueillir et enregistrer les conditions ambiantes critiques;
- Un système de gestion de l'inventaire (SGI) doit être fourni pour poursuivre le mouvement des équipements et l'inventaire des matériaux ainsi qu'il supportera la gestion de la production;
- un système d'acquisition et de contrôle des données centralisé (SCADA) sera nécessaire pour intégrer les systèmes de contrôle des procédés, d'archivage des données et de gestion de l'environnement;
- l'installation doit comprendre une salle informatique et d'automatisation pour assurer l'intégration aux systèmes informatiques existants du campus. L'étendue des besoins informatiques liés à la fabrication sera définie durant la phase de conception.

## 3.5 Classifications des zones selon les BPF

Lors de la conception de l'installation, les exigences environnementales suivantes doivent être respectées :

### 3.5.1 Niveaux de propreté des salles

Nombre maximal autorisé de particules/m <sup>3</sup>						
Agence européenne des médicaments (EMA)				Food and Drug Administration (FDA)		
	Zone non opérationnelle		Zone opérationnelle			Zone opérationnelle
Classe	≥0,5 µm	≥5 µm	≥0,5 µm	≥5 µm	Classification	0,5 µm
A	3 520	20	3 520	20	ISO 5	3 520
B	3 520	29	352 000	2 900	ISO 7	352 000
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000	ISO 8	3 520 000
D	3 520 000	29 000	Pas définie	Pas définie	Espace contrôlé non classifié	S. O.

### 3.5.2 Espaces non classifiés

Par « espaces non classifiés », on entend les zones aux fonctions autres que celles effectuées dans les zones d'opérations de fabrication où le personnel n'est pas en contact avec la production. Il s'agit des fonctions de soutien, notamment les halls d'entrée, les vestibules, les salles de sécurité, les toilettes, les cafétérias, les salles de repos, les salles consacrées aux services publics et au traitement mécanique, les bureaux, les salles de conférence, les couloirs et les salles de stockage. Les vêtements de ville standard sont autorisés dans ces zones fonctionnelles. Les finitions et les matériaux standard sont également autorisés.

### 3.5.3 Espaces contrôlés non classifiés

Par « espaces non classifiés contrôlés », on entend les espaces donnant directement accès aux zones de fabrication et aux endroits où le personnel n'a aucun contact direct avec le produit, l'équipement de traitement du produit et les composants de confinement primaire. Ils comptent les fonctions de soutien prévues aux BPF, les salles d'inspection dédiées, les laboratoires et les couloirs contrôlés. Cette classification exige que le personnel porte des chaussures et des uniformes particuliers consacrés à la fabrication. Il est recommandé d'utiliser des finitions ne générant pas de particules.

### 3.5.4 Espaces non classifiés contrôlés ou de classe D

Cette désignation fait référence aux zones qui doivent respecter la classification ISO 8 en ce qui concerne les niveaux de particules en mode non opérationnel. Ces zones contrôlées sont des zones non aseptiques aux termes des BPF où l'environnement n'entrera pas en contact direct avec le produit pharmaceutique ou des ingrédients intermédiaires. La manipulation des composants, des contenants et des récipients effectuée dans cette zone avant la stérilisation finale doit faire l'objet d'une évaluation des risques. Il s'agit par exemple des couloirs reliant les vestiaires aux zones de production, des zones de manutention de matériel et des salles de préparation des composants.

### **3.5.5 Espaces de classification ISO 8 ou de classe C**

Les espaces de classification ISO 8 ou de classe C comprennent toutes les zones de préparation des composants, des pièces entrant en contact avec le produit et du produit préfiltré. Ces fonctions concernent la préparation des milieux et des tampons, l'expansion cellulaire, la culture cellulaire, la purification et le remplissage en vrac. Les classifications environnementales associées à cette zone comprennent la classe C, la classification ISO 8 pour les modes opérationnels ainsi que la classification ISO 8 pour les zones opérationnelles (ISO 7 en mode non opérationnel). Une tenue de protection supplémentaire est requise dans ces espaces. Toutes les surfaces doivent être monolithiques avec des coins arrondis et doivent se laver facilement.

### **3.5.6 Alimentation en air dans les espaces de protection locale ou de classe A**

On assure la conformité des zones de protection locale grâce à une alimentation en air purifiée avec filtre HEPA. Ces zones comprennent la zone de pesage et de distribution qui doit être alimentée en air purifié par filtre HEPA à l'aide d'une hotte à circulation laminaire située au-dessus et à côté de la sortie de la machine à laver de pièces et de l'autoclave de stérilisation.

### **3.5.7 Espaces de classification ISO 5 ou de classe A**

Les espaces de classification ISO 5 ou de classe A comprennent toutes les zones où les procédés aseptiques sont exposés au produit. Ils comprennent l'intérieur d'un isolateur où se déroulent les opérations de remplissage aseptique. Cette classification d'espace n'est pas nécessaire si des chaînes de remplissage avec isolateurs sont employées, car l'isolateur protège le produit contre toute contamination extérieure. On obtient une isolation complète de l'espace de fabrication aseptique en utilisant un système de barrières avec gants, comme des isolateurs avec peroxyde d'hydrogène vaporisé.

## **3.6 Principes concernant le transfert de matériel et l'habillement appliqués dans la nouvelle installation**

### **3.6.1 Introduction**

Des procédures normalisées doivent être adoptées pour contrôler les mouvements dans les zones de transition et protéger l'intégrité des espaces adjacents de classification fonctionnelle. Les principes suivants doivent être appliqués lors de l'accès aux zones de transition.

### **3.6.2 Déplacement du personnel**

Les zones qui permettent au personnel de passer d'un espace non classifié à un autre sont généralement des vestiaires. Ces salles peuvent être bidirectionnelles et doivent comprendre des bancs transversaux afin que le personnel puisse changer ses chaussures, ce qui constitue la transition entre les zones non classifiées et les zones non classifiées contrôlées. (Remarque : Les toilettes ne doivent pas faire partie des vestiaires et doivent être situées dans la partie non classifiée du bâtiment.)

Des options de déplacement bidirectionnel seront envisagées si c'est nécessaire pour respecter des restrictions budgétaires et d'échéance. Pour les transitions du personnel entre toutes les autres zones, il est préférable que les déplacements soient unidirectionnels entre les salles d'habillement et de déshabillage (qui doivent être séparées). Ces salles nécessitent des portes interverrouillées qui empêchent une ouverture simultanée entre les deux salles adjacentes de classification fonctionnelle. Ces salles doivent être conçues de

manière à ce que l'air soit transmis en cascade de la zone la plus restreinte à la zone la moins restreinte, à l'exception du passage à travers une frontière de confinement biologique où les sas d'entrée et de sortie peuvent comprendre une pression positive ou négative, respectivement.

### 3.6.3 Transfert de matériel

Les sas de matériel nécessitent des portes interverrouillées qui empêchent une ouverture simultanée entre les deux salles adjacentes de classification fonctionnelle. La taille du sas doit permettre de placer du matériel et d'utiliser l'équipement de manutention sans entraver le mouvement des portes. Ces salles doivent être conçues de manière à ce que l'air soit transmis en cascade de la zone la plus restreinte à la zone la moins restreinte, à l'exception du passage à travers une frontière de confinement biologique où les sas d'entrée et de sortie peuvent comprendre une pression positive ou négative, respectivement. La transition entre les deux espaces non classifiés peut être bidirectionnelle. Tous les autres sas de matériel doivent être unidirectionnels, lorsque cela est possible.

### 3.6.4 Principes concernant l'habillement

#### Transition d'un espace non classifié vers un espace non classifié contrôlé ou de classe D

Les employés doivent prendre un uniforme propre (tenue chirurgicale) dans la zone d'uniformes propres et se rendre dans les vestiaires des hommes ou des femmes. Ils doivent ensuite enfiler l'uniforme de production, placer leurs vêtements de ville dans le casier prévu à cet effet, prendre des chaussures de laboratoire dans le casier à chaussures propres et se rendre dans la salle de changement de chaussures. Au banc de changement désigné, les employés doivent enfiler les chaussures de laboratoire et placer leurs chaussures de ville dans le casier approprié. Avant de quitter la salle de changement de chaussures pour accéder à la salle de fabrication, les employés doivent mettre des lunettes de sécurité, un filet à cheveux et un couvre-barbe propres, le cas échéant. Les visiteurs doivent entrer dans le vestiaire réservé aux visiteurs, enfiler une blouse de laboratoire, puis se rendre dans la salle de changement de chaussures. Ils doivent obtenir une paire de couvre-chaussures, se rendre au banc de changement de chaussures et enfiler les couvre-chaussures. Avant de quitter la salle de changement de chaussures, les visiteurs doivent enfiler un filet à cheveux et un couvre-barbe propres, le cas échéant.

#### Transition d'un espace non classifié contrôlé ou de classe D vers un espace non classifié

Les employés qui quittent les zones de fabrication doivent se rendre dans la salle de changement de chaussures, prendre leurs chaussures de ville dans leur casier, puis se rendre au banc pour enfiler leurs chaussures de ville. Ils doivent ensuite se rendre à leur casier désigné, enlever le filet à cheveux et le couvre-barbe, les jeter dans les réceptacles prévus à cet effet et placer leurs chaussures de laboratoire dans le casier désigné. S'ils prévoient emprunter le couloir non classifié pour quelque raison que ce soit (y compris pour se rendre aux toilettes), les employés doivent remettre leurs vêtements de ville. S'ils retournent dans les zones de fabrication cette journée-là, les employés doivent accrocher leur uniforme dans le casier désigné. S'ils quittent l'installation pour la journée, ils doivent déposer leur uniforme dans la zone réservée aux uniformes souillés.

#### Transition d'un espace non classifié contrôlé ou de classe D vers un espace de fabrication non aseptique, de classification ISO 8 ou de classe C

En entrant dans la salle d'habillement non aseptique, le personnel doit se procurer des couvre-chaussures propres et une blouse (blanche). Il doit ensuite enfiler la blouse blanche, se rendre au banc de changement de chaussures et mettre les couvre-chaussures. Par la suite, le personnel doit mettre un filet à cheveux et un couvre-barbe, puis se nettoyer les mains avec un produit désinfectant. Le personnel peut alors traverser les portes interverrouillées pour se rendre dans les zones non aseptiques, de classification ISO 8 ou de classe C.

#### Transition d'un espace de fabrication non aseptique, de classification ISO 8 ou de classe C vers un espace non classifié contrôlé ou de classe D

En entrant dans la salle de déshabillage non aseptique, le personnel doit enlever sa blouse et ses couvre-chaussures et les jeter dans le réceptacle prévu à cet effet. À la sortie des salles de fabrication de classe C où sont traités des agents biologiques avec risque (NC2), il est possible de prévoir un habillage en deux étapes avec sas à pression d'air négative ou positive.

### **3.6.5 Principes concernant le transfert de matériel**

#### Matériel pour la fabrication non aseptique et aseptique transféré d'un espace non classifié à un espace non classifié contrôlé ou de classe D

Le personnel d'entrepôt doit prendre le matériel dans les étagères, retirer tout le carton, placer le carton dans la salle de collecte des déchets et disposer le matériel à être transféré dans une aire d'entreposage temporaire en vue du transfert au premier étage et dans le sas de matériel.

#### Transfert d'un espace non classifié contrôlé ou de classe D vers un espace non classifié

Le personnel entrera dans le sas de matériel, récupérera le matériel, replacera le matériel de fabrication inutilisé sur les étagères de l'entrepôt et placera les déchets dans la salle de collecte des déchets.

#### Transfert d'un espace non classifié contrôlé (FDA des États-Unis) ou de classe D vers un espace de fabrication non aseptique, de classification ISO 8 (FDA des États-Unis) ou de classe C

Le personnel placera le matériel dans le sas consacré au matériel de fabrication non aseptique et quittera le sas en fermant la porte interverrouillée. Le personnel des zones de fabrication non aseptique récupérera ensuite le matériel dans le sas à l'aide d'un équipement de manutention dédié aux zones de fabrication non aseptique.

#### Transition d'un espace de fabrication non aseptique, de classification ISO 8 ou de classe C vers un espace non classifié contrôlé ou de classe D

Le personnel des zones de fabrication non aseptiques doit placer tout le matériel de fabrication non utilisé et les déchets dans le sas consacré au matériel de fabrication non aseptique, puis il doit fermer la porte interverrouillée. Le personnel récupérera ensuite le matériel dans le sas. Les déchets provenant d'une zone avec un NC2 seront placés dans des autoclaves de décontamination qui les sortiront à l'extérieur.

## **4.0 ASPECTS DU BÂTIMENT DE PROCÉDÉ**

### **4.1 Programme architectural**

Un bâtiment à un étage ou à deux étages pourra être envisagé. Comme la superficie de l'emplacement proposé est limitée, l'option d'un bâtiment d'un étage est peu probable. La superficie maximale d'un étage est estimée à 18 K pi<sup>2</sup>. La superficie globale du bâtiment ne devrait pas dépasser de 25 à 30 K pi<sup>2</sup>. Des ordonnances locales limitent la hauteur permise.

L'installation devrait incorporer des pratiques durables s'il y a lieu pour réduire l'empreinte carbone sans nuire au rendement de l'installation.

Un programme représentatif, et non prescriptif, est fourni ci-après à des fins d'illustration.



#### 4.1.1 Étage de soutien (sans production)

- Vestibules/casiers
- Vestiaires/casiers
- Salles des installations de chauffage et de refroidissement (d'après la capacité disponible dans le complexe principal et l'emplacement, selon l'examen de la conception — peuvent être retirées si la capacité du complexe principal est jugée insuffisante)
- Compresseurs d'air et générateurs d'air (d'après la capacité disponible dans le complexe principal et l'emplacement, selon l'examen de la conception — peuvent être retirées si la capacité du complexe principal est jugée insuffisante)
- Salle du système de décontamination des déchets biologiques (Bio Kill)
- Salles de matériel propre (d'après la capacité disponible dans le complexe principal et l'emplacement, selon l'examen de la conception — peuvent être retirées si la capacité du complexe principal est jugée insuffisante)
- Salle de neutralisation des déchets (d'après la capacité disponible dans le complexe principal et l'emplacement, selon l'examen de la conception — peut être retirée si la capacité du complexe principal est jugée insuffisante)
- Salle des TI/automatisation
- Salle d'appareillage de commutation électrique
- Entrepôt
- Aire de pesage et d'élimination
- Zone d'échantillonnage
- Chambres froides (2-8 °C)
- Congélateurs de -80 °C
- Aire de manipulation des déchets
- Aire d'expédition et de réception
- Ascenseur pour matériaux et personnes (1)
- Ascenseur pour l'entretien (1)

#### 4.1.2 Étage de production

- Vestiaires
- Sas pour matériaux et personnel
- Manutention et entreposage des matériaux
- Traitement en amont
- Traitement en aval
- Remplissage en vrac
- Milieux et tampons
- Laboratoire de contrôle de qualité en cours de procédé et zones de rédaction
- Laboratoire de contrôle environnemental (microbiologie) et zones de rédaction

- Préparation des composants (matériel souillé)
- Préparation de matériel propre
- Entreposage du matériel stérile
- Un étage interstitiel sera incorporé au-dessus du premier étage pour permettre l'accès au matériel et au personnel d'entretien tout en réduisant au minimum les intrusions dans les espaces propres.

### 4.1.3 Construction hors toit

- Sert principalement à abriter les appareils de traitement de l'air et équipements d'usine
- Tours de refroidissement (si requis)

## 4.2 Génie civil et structural

Le processus de conception des travaux de génie civil et structural doit être pleinement intégré de manière à répondre aux besoins en matière d'équipement de procédé et à fournir une installation économique, adaptable et durable.

La portée des travaux de génie civil et structural du projet comprend cinq éléments principaux :

- Travaux de génie civil sur l'ensemble du site (en dehors de la superficie au sol du bâtiment), y compris routes, drainage et services d'utilités, en fonction des contraintes et conditions locales.
- Définition sommaire de la structure des bâtiments qui tient compte des exigences de l'assureur, des procédés, des installations mécaniques, des services d'utilités et des appareils connexes, ainsi que du personnel qui travaillera dans le bâtiment.
- Définition sommaire des exigences liées aux infrastructures souterraines, sur la base des conditions du sol sur le site, ce qui comprend le terrassement, les fondations et l'évacuation des eaux.
- Définitions sommaire des exigences liées aux infrastructures hors sol, ce qui comprend la forme, les matériaux et la disposition de la structure, la couverture de toit, les éléments de structure intérieurs, dont les planchers et les murs, et tout élément structural lié à la production, comme les digues, les fosses, les chambres froides et les palonniers.
- Examen des exigences en matière de permis pour l'emplacement choisi et leur impact sur les coûts et le calendrier.

Au cours du projet, la conception sera revue pour incorporer des méthodes de construction efficaces et sécuritaires, en coordination avec les stratégies techniques d'autres disciplines, dans la séquence globale des travaux. Une stratégie de conception-construction concurrentielle est requise pour respecter le calendrier du projet.

## 4.3 CVCA et services du bâtiment

### 4.3.1 Services d'utilités de l'usine

Les systèmes suivants sont requis. Les détails de la portée seront confirmés dans la base de conception.

#### Vapeur et condensats de l'usine

- Vapeur d'humidification pour les appareils de CVCA (échangeur de chaleur local vapeur/vapeur)
- Eau réfrigérée

- Récupération de chaleur des appareils de CVCA (boucle de glycol autour du système)
- Eau de refroidissement de procédé
- Ventilation pour les procédés
- Eau domestique (eau potable)
- Air comprimé
- Évacuation des eaux pluviales
- Évacuation des eaux usées sanitaires et ventilation
- Évacuation des eaux de procédé (y compris les déchets biologiques) et ventilation plus neutralisation des déchets
- Appareils de CVCA requis pour soutenir l'installation, dont les aires de NC2.

### 4.3.2 Système de gestion du bâtiment

La nouvelle installation de production de matériel pour essais cliniques devra être intégrée au système de contrôle automatique de bâtiment Honeywell EBI du complexe actuel. Les exigences devront être définies au stade de conception.

## 4.4 Installations électriques

### 4.4.1 Électricité — alimentation et distribution

La nouvelle installation de production de matériel pour essais cliniques doit être desservie de la manière suivante :

- Distribution normale — on présume qu'une nouvelle alimentation électrique sera requise.
- Distribution d'alimentation électrique de secours par des génératrices sur place — une nouvelle génératrice de secours sera requise pour l'installation de production de matériel pour essais cliniques.
- Alimentation sans coupure (ASC) et distribution — un nouveau bloc d'ASC doit être fourni pour l'installation de production de matériel pour essais cliniques.
- Toutes les prises électriques doivent être conçues pour des salles blanches, lorsqu'il y a lieu.
- Des tiges de mise à la terre doivent être installées autour du bâtiment et reliées à l'acier du bâtiment. Une barre de mise à la terre doit être installée dans le local d'appareil de commutation électrique et reliée à la barre de mise à la terre principale. La mise à la terre des appareils doit être effectuée par liaison électrique.
- Une mise à la terre distincte pour instruments doit être fournie dans le local d'appareil de commutation électrique pour offrir un chemin de mise à la terre aux instruments de très basse tension.

### 4.4.2 Éclairage

Des appareils d'éclairage à DEL doivent être utilisés dans toutes les zones de l'installation de production de matériel pour essais cliniques. Dans les salles blanches, des appareils d'éclairage encastrés et scellés doivent être intégrés au plafond par le fournisseur de la salle blanche. Les appareils d'éclairage de secours doivent être alimentés par un commutateur de transfert automatique dédié relié à la génératrice. Éclairement par zone :

Emplacement	Éclairage moyen
Aire de bureaux	400 – 500 lux
Local technique	200 – 300 lux
Couloirs propres, sas pour matériaux, sas pour personnel	500 – 600 lux
Salles blanches de production	650 – 750 lux
Entrepôt	300 – 400 lux
Éclairage de secours	Pour éclairer les voies de sortie

### 4.4.3 Zones dangereuses

La portée du projet ne comprend pas d'exigence quant à la classification de zones dangereuses; cet élément sera examiné au stade de conception.

### 4.4.4 Contrôle de l'accès et du verrouillage

Les mesures de contrôle d'accès devront utiliser les produits et la logistique du fabricant du système actuel de contrôle d'accès par carte dans le complexe principal, et s'agencer à ces derniers. L'accès sera contrôlé par des lecteurs de cartes. Le verrouillage sera commandé par un nouveau contrôleur à microprocesseur qui comportera des interrupteurs prioritaires d'urgence et des boutons-poussoirs « Push to exit (Pousser pour sortir) ». Les serrures et indicateurs de statut de porte seront fournis avec la quincaillerie de porte. Tous les sas devront être dotés de portes interverrouillées qui s'ouvrent en agitant les mains (sans contact). L'accès aux installations de production, à l'entrepôt et aux laboratoires sera contrôlé par des lecteurs de cartes. Des caméras de sécurité doivent être installées à l'extérieur de l'installation de production de matériel pour essais cliniques pour surveiller le périmètre du bâtiment.

### 4.4.5 Télécommunications

La topologie du système de technologie de l'information et des communications (TIC) doit être conforme à l'architecture de réseau actuellement employée ailleurs dans le complexe, et elle doit inclure des interconnexions avec les réseaux des bâtiments adjacents du complexe (s'il y a lieu). Le réseau de TIC doit fournir la base pour toutes les communications vocales et de données dans un bâtiment, y compris le système de télévision en circuit fermé (CCTV), le système d'interphone et le contrôle de l'accès. La conception doit inclure la séparation des réseaux de fibre optique entre les sous-systèmes, s'il y a lieu ou dans le cadre de l'optimisation du réseau. La conception de ce réseau passif doit être réalisée en consultation étroite avec l'équipe du CNRC pour en assurer l'entière conformité à leurs exigences précises. Des raccords adéquats pour salle blanche doivent être utilisés au besoin.

### 4.4.6 Système d'alarme incendie

Un système de détection d'incendie et d'alarme incendie entièrement adressable doit être installé pour protéger l'installation et ses occupants. Le système doit être conçu pour pouvoir communiquer avec le système d'alarme incendie en place dans le complexe, autant pour la détection des produits chimiques que des incendies. La sélection des dispositifs d'alarme incendie doit tenir compte de l'accessibilité pour l'entretien, et ces dispositifs doivent inclure des mesures pour réduire le risque de fausses alarmes qui pourraient nuire aux opérations. Le système d'alarme incendie doit pouvoir communiquer avec des systèmes tiers, y compris des systèmes de contrôle d'accès, de sécurité des personnes et d'extinction des incendies. Des raccords adéquats pour salle blanche doivent être utilisés au besoin.

## 4.5 Protection incendie

Le système de protection incendie doit comprendre les éléments suivants :

- Un système d'extincteurs automatiques sous eau pour protéger l'installation de production de matériel pour essais cliniques
- Raccords de tuyaux dans l'entrepôt
- Système d'extincteurs à préaction à double entrebarrage pour la salle des TI/systèmes d'automatisation
- Extincteurs portatifs conformes au code

### Lignes directrices :

Le système de protection incendie doit être conçu conformément aux codes, règlements et lignes directrices applicables, notamment :

#### *Code de construction du Québec — Chapitre 1*

- NFPA 13 — Installation of Sprinkler Systems
- NFPA 20 — Installation of Stationary Pumps for Fire Protection
- NFPA 30 — Flammable and Combustible Liquids Code
- NFPA 10 — Portable Fire Extinguishers

## 5.0 ANNEXE

### **Annexe 1 — Procédé AcM type**

## ANNEXE 1

### Diagramme général de fabrication - AcM

