

Les eaux à usage pharmaceutique

Remerciements à Robert Neri
Consultant Eaux Pharmaceutiques / groupe SANOFI 

Eau : Pourquoi différentes qualités Ph. Eur.?

L'eau est l'utilité la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique ou plus simplement lors de la préparation de la grande majorité des médicaments

L'eau est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèse du PA ou de la formulation du produit fini ou comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements ou des emballages primaires.

Différentes qualités d'eau sont nécessaires, selon l'utilisation qui en serait faite.

La différentes qualités d'eau se remarquent par leur pureté chimique et microbiologique.

Sommaire

1. Qualité de l'eau
2. Connaissance de l'eau
3. Production d'eaux à usage pharmaceutique (EUP)
 - Prétraitement
 - Production d'Eau Purifiée Vrac (EPV)
 - Production d'Eau Pour Préparation Injectable Vrac (EPPIV)
 - Vapeurs
4. Distribution d'eau à usage pharmaceutique
5. Conductivité
6. Ozone
7. Biofilm
8. Microbiologie

1. Qualité de l'eau



Aspects réglementaires

➤ Qualification et Validation:

- USP « 1231 » Water for Pharmaceutical Purposes
- Annexe 15 du guide communautaire des bonnes pratiques de fabrication

➤ Annexe 15: principe

- La présente annexe 15 décrit les principes des qualifications et de la validation applicables à la fabrication de médicaments.
- En vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de déterminer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques.
- Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés.
- Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation.

Aspects réglementaires

➤ USP « 1231 » : principe

- La validation définit les paramètres critiques du procédé et leur gamme de fonctionnement.
- Un programme de validation permet de réaliser les qualifications de conception (QC), de l'installation (QI), de l'opérationnelle (QO) et de performances de l'équipement (QP).
- Un programme typique (de QP) implique des échantillonnages et tests intensifs journaliers des points majeurs du procédé ... pendant au moins 2x10 jours après que les critères opérationnels aient été établis pour chaque point de prélèvement.

Aspects réglementaires

➤ Eau destinée à la consommation humaine:

- L'EMA, la FDA, requièrent comme qualité minimale celle de l'eau destinée à la consommation humaine.
- Dans de nombreux cas, l'industrie pharmaceutique utilise de l'eau de forage ou de rivière, filtrée ou traitée... Cette pratique est tolérée sous réserve que ces eaux correspondent à la qualité de l'eau bonne à la consommation humaine.

➤ Eau à usage pharmaceutique en vrac:

- Eau potable (eau destinée à la consommation humaine)
- Eau purifiée en vrac
- Eau pour préparations injectables en vrac

Aspects réglementaires

➤ Eau à usage pharmaceutique diverse:

- Eau purifiée stérile
- Eau bactériostatique pour injections
- Eau stérile pour inhalation
- Eau stérile pour irrigation
- Eau pour la dialyse

Aspects réglementaires

Eau Purifiée Vrac		
Physico-Chimiques		
Origine	PE, USP	eau potable
Couleur	PE	limpide, incolore
Odeur	PE	inodore
Goût	PE	insipide
Conductivité	PE	≤ 4,3 μS/cm à 20°C
Conductivité	USP	≤ 1,3 μS/cm à 25°C
Carbone Organique Total (COT) Analyse "online"	PE, USP	≤ 500 ppb recommandée
Nitrate NO₃	PE	≤ 0,2 ppm
Microbiologique		
Bactéries	PE, USP	≤ 100 UFC/ml
Endotoxines	PE, USP	Non définie

Aspects réglementaires

Eau pour préparations injectables vrac		
Physico-Chimiques		
Origine	PE, USP	eau potable
Couleur	PE	limpide, incolore
Odeur	PE	inodore
Goût	PE	insipide
Conductivité	PE	$\leq 1,1 \mu\text{S}/\text{cm}$ à 20°C
Conductivité	USP	$\leq 1,3 \mu\text{S}/\text{cm}$ à 25°C
Carbone Organique Total (COT) Analyse "online"	PE, USP	≤ 500 ppb recommandée
Nitrate NO ₃	PE	$\leq 0,2$ ppm
Microbiologique		
Bactéries	PE, USP	≤ 10 CFU/100 ml
Endotoxines	PE, USP	$\leq 0,25$ UE/ml

Aspects réglementaires

➤ Pharmacopée européenne 9.1:

- Eau pour préparations injectables vrac (aqua ad iniectabilia) :
 - L'eau pour préparations injectables vrac est une eau destinée soit à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux (eau pour préparations injectables vrac), soit à la dissolution ou à la dilution de substances ou préparations pour administration parentérale (eau stérilisée pour préparations injectables). L'eau pour préparations injectables vrac est obtenue soit à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'Autorité compétente soit à partir d'une eau purifiée en vrac.

Aspects réglementaires

➤ Pharmacopée européenne 9.1:

- Elle est produite:
 - Soit par distillation dans un appareil dont les composants en contact avec l'eau sont constitués de verre neutre, de quartz ou d'un métal approprié. Cet appareil est muni d'un dispositif efficace pour empêcher le primage.
 - Soit par un procédé de purification équivalent à la distillation. Une osmose inverse, en simple ou double passage et couplée à d'autres techniques appropriées comme l'électrodésionisation, l'ultrafiltration ou la nanofiltration, convient. L'autorité du fabricant est informée préalablement à la mise en application du procédé.



Aspects réglementaires

- Pharmacopée européenne 9.1:
 - Quelle que soit la méthode de production employée, le bon suivi des opérations et l'entretien correct du système sont essentiels. Afin de garantir l'obtention d'une eau de qualité appropriée, des méthodes validées sont appliquées et un suivi en cours de production de la conductivité électrique, ainsi que des contrôles réguliers du carbone organique total et de la contamination microbienne sont effectués.
 - La première fraction d'eau, obtenue lors de la mise en marche est rejetée.
 - L'EPPIV est conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination.



Aspects réglementaires

- Remarque faite par la Pharmacopée européenne 9.1:
 - Surveillance microbiologique.
 - Au cours de la production et de la conservation, des mesures appropriées sont prises pour garantir que le nombre de germes microbiens est convenablement contrôlé et maîtrisé.
 - Des seuils d'alerte et d'intervention sont établis en vue de la détection de toute évolution indésirable.
 - Dans des conditions normales, est considéré comme seuil d'intervention approprié, un dénombrement microbien de 10 CFU pour 100 mL, déterminé par filtration sur une membrane dont la taille nominale des pores n'excède pas 0,45 μm , en utilisant du milieu gélosé R2A, au moins 200 ml d'eau pour préparations injectables vrac et en incubant à 30-35 °C pendant au moins 5 jours.
 - Dans le cas des préparations injectables faisant l'objet d'un traitement aseptique, il peut être nécessaire d'appliquer des seuils d'alerte plus stricts.



2. Connaissance de l'eau



Analyse de l'eau brute

➤ 4 familles de paramètres:

- Paramètres physiques
- Paramètres physico-chimiques
- Paramètres de la chimie minérale
- Paramètres de la chimie organique



Analyse de l'eau brute

➤ Paramètres physiques:

- Température
 - La T°C joue un rôle dans:
 - ✓ Les réactions chimiques: la solubilité, la cinétique, ...
 - ✓ Le développement d'organismes vivants en favorisant la formation d'un biofilm.
- Aspect : limpidité, turbidité
 - Solides en suspension
- Pouvoir colmatant
 - Particules non visibles mais ayant un pouvoir colmatant important: colloïdes (fouling index)
- Caractéristiques organoleptiques : couleur, odeur, saveur
- Oxydant : Cl₂ libre



Analyse de l'eau brute

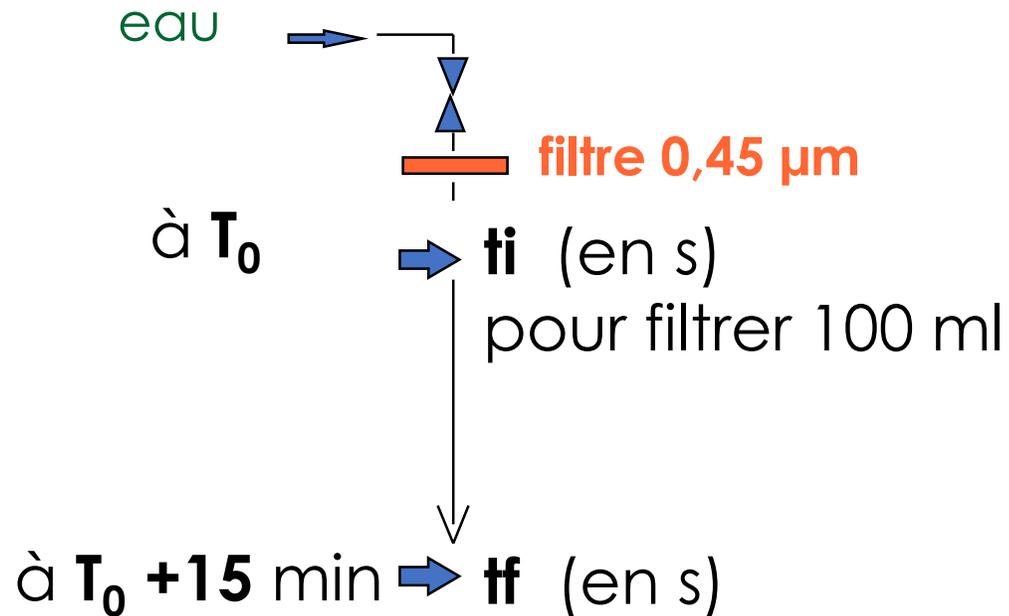
➤ Indice de colmatage:

- L'indice de colmatage (ou fouling index) est une mesure physique qui permet de déterminer la teneur d'une eau en éléments colloïdaux (entre 0,9 et 0,5 μm) ; cette mesure s'effectue par détermination du degré de colmatage d'une surface poreuse de 0,45 μm de porosité.
- La connaissance et le suivi de cet indice sont très importants pour le bon fonctionnement de l'osmose inverse. Ce contrôle doit être effectué en aval des installations de filtration sur l'eau destinée à la consommation humaine alimentant l'unité d'osmose.
- Il convient également de réaliser ce contrôle de façon régulière afin de surveiller les variations saisonnières de la qualité de l'eau d'alimentation et l'état de la filtration spécifique.



Analyse de l'eau brute

- Indice de colmatage: selon ASTM D4189-82 SDI



$$FI = \frac{100 \times (1 - \frac{t_i}{t_f})}{15}$$

FI doit être < 3

FI = SDI (Silt Density Index) fonction des particules et des matières colloïdales



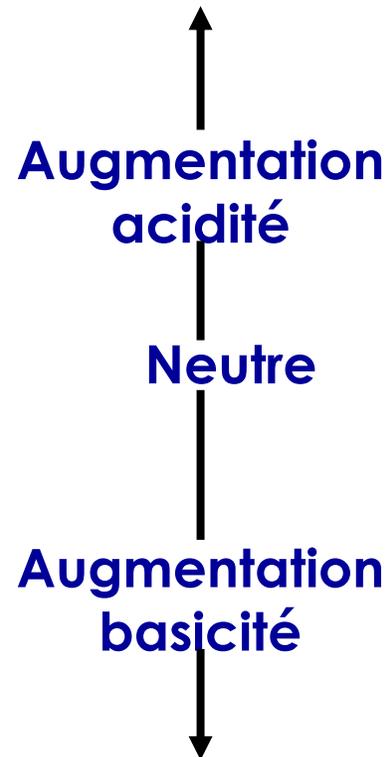
Analyse de l'eau brute

➤ pH:

pH = potentiel Hydrogène

Indice d'acidité de l'eau

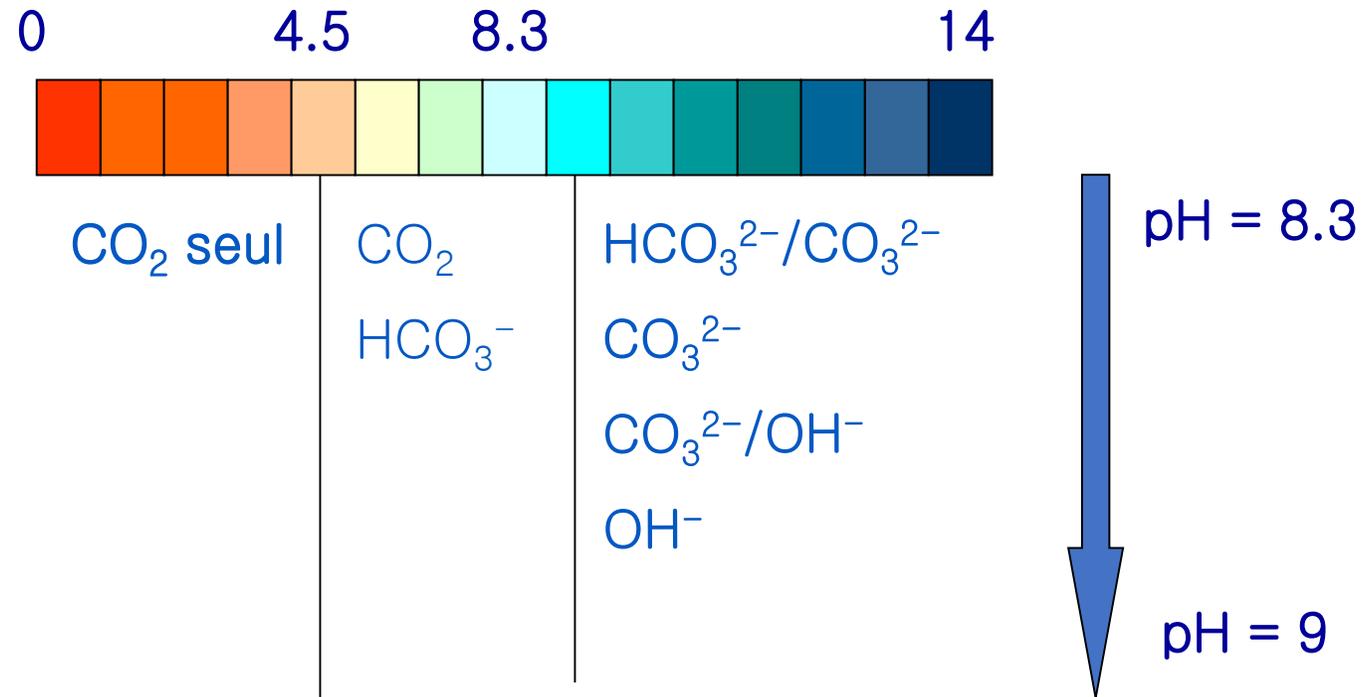
$$\text{pH} = -\log[\text{H}^+]$$





Analyse de l'eau brute

➤ pH: constituants de l'eau en fonction du pH





Analyse de l'eau brute

➤ Conductivité:

- L'eau suit dans la nature un cycle connu. L'eau se charge par infiltration de plus ou moins de minéraux qui lui donnent ce caractère plus ou moins conducteur.
- L'eau est peu minéralisée (faible conductivité) ou fortement minéralisée (forte conductivité) selon les régions et de l'origine de l'eau.
- La conductivité, inverse de la résistivité, est l'aptitude d'une eau à conduire le courant électrique. Elle est liée à l'existence des charges électriques des ions présents dans l'eau. Sa mesure donne une indication rapide de la concentration en sels minéraux dissous sans permettre d'en préciser la nature.
- La conductivité dépend de la nature, de la concentration, de la charge et de la mobilité des ions (elle-même dépendante de la température).



Analyse de l'eau brute

➤ Conductivité de l'eau pure:

- Dans l'eau parfaitement pure, la conductivité correspond à la somme des conductivités spécifiques des ions H^+ et OH^-
 - ✓ Soit $0,0547 \mu S/cm$ ou $18,3 M\Omega.cm$ à $25^\circ C$.
- Il apparaît très nettement, dans ce cas, que la conductivité change avec le pH.



Analyse de l'eau brute

➤ Chimie minérale:

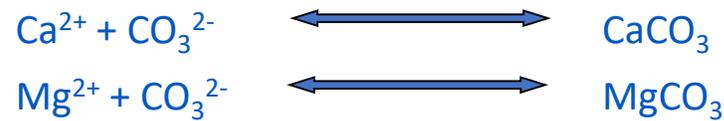
- Unités
- TA (Titre Alcalimétrique) – TAC (Titre Alcalimétrique Complet)
- TH (Titre Hydrotimétrique)
- SAF (Titre en Sels d'Acide Forts)
- Silice
- Balance ionique



Analyse de l'eau brute

➤ Chimie minérale: dureté de l'eau ou titre hydrotimétrique

- Le tartre est un sel minéral très peu soluble composé de carbonates de calcium et de magnésium :



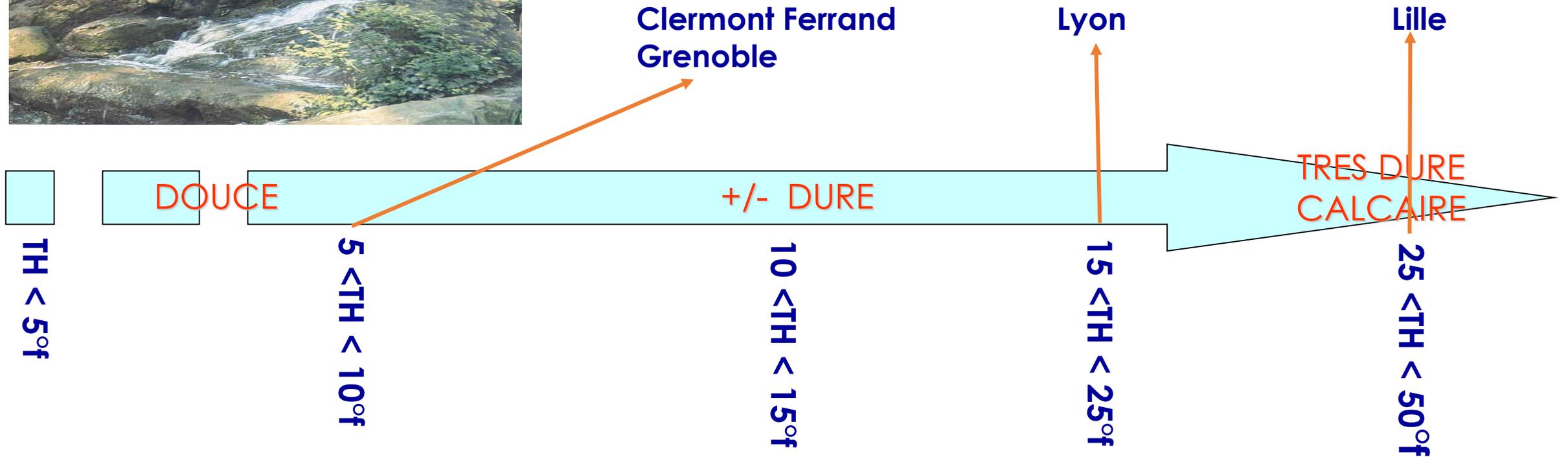
- « La solubilité du tartre diminue quand la température augmente, contrairement à la majorité des autres sels





Analyse de l'eau brute

- Chimie minérale: dureté de l'eau ou titre hydrotimétrique (TH)





Analyse de l'eau brute

➤ Chimie minérale:

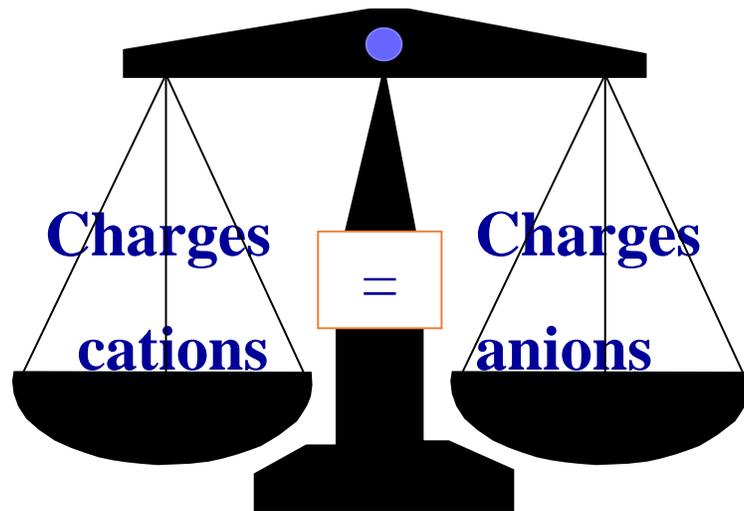
- Les titres mesurent les teneurs d'une eau en ion ou groupe d'ions : TA, TAC, TH, SAF.
- Ils sont utilisés entre autre pour les calculs de résine d'adoucisseur.



Analyse de l'eau brute

➤ Balance ionique:

- Les sels minéraux en se dissolvant donnent naissance à autant :
 - de charges électriques positives, (Σ des cations),
 - que de charges électriques négatives, (Σ des anions).



Les unités employées sont :

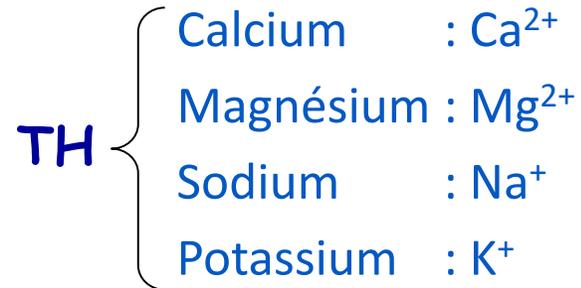
meq/l (USI), °f (usuel)



Analyse de l'eau brute

➤ Balance ionique:

Les cations:



Les anions:





Analyse de l'eau brute

➤ Composés du silicium:

- Ces composés peuvent être présents dans l'eau sous différentes formes:
 - SiO_2 ionisée
 - SiO_2 colloïdale
 - Silicates complexes (combinaison avec fer, aluminium, magnésium, potassium,...)
 - Toutes ces formes sont exprimées en SiO_2
 - La solubilité de la silice diminue lorsque le pH diminue et lorsque la température s'élève.



Analyse de l'eau brute

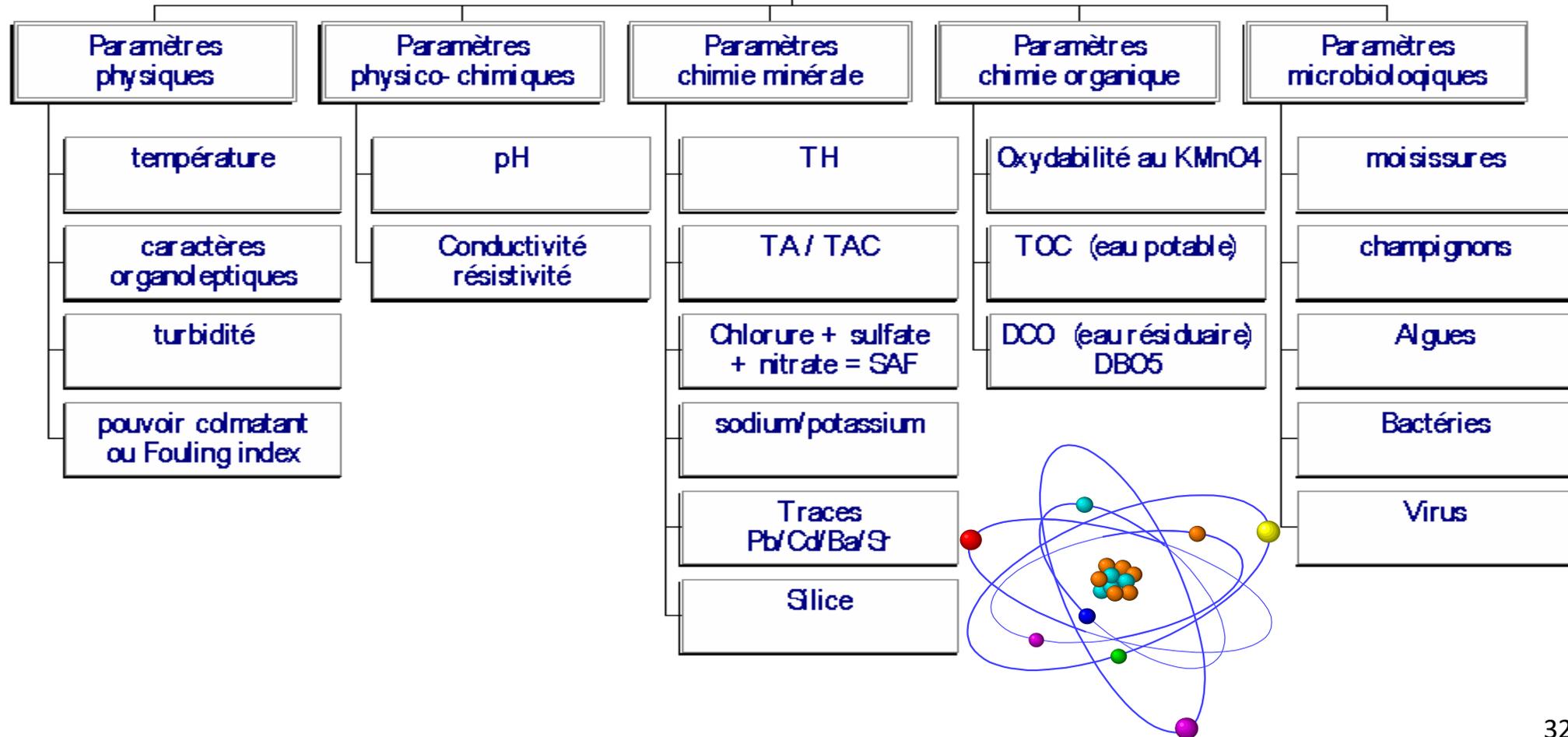
➤ Chimie organique:

- Oxydabilité au permanganate
 - Utilisée dans le domaine des eaux destinée à la consommation humaine
 - Exprimée en mg/l d'oxygène cédé par le permanganate (mg/l O₂ cédé par KMnO₄)
 - Toutes les matières organiques ne sont pas oxydables par le permanganate à l'ébullition
- Carbone Organique Total : COT
 - Utilisée dans le domaine des eaux usées, potables et ultra-pures
 - Tient compte du carbone contenu dans les micro-organismes
 - S'exprime en mg/l de C



Analyse de l'eau brute

Analyse de l'eau





3. Production des eaux à usage pharmaceutique



Les choix technologiques se font en fonction

- de la qualité de l'eau d'alimentation,
- des besoins qualitatifs,
- des besoins quantitatifs,
- du coût d'investissement,
- du coût des contrôles analytiques,
- du coût de maintenance,
- du coût d'investigation en cas de non-conformité.

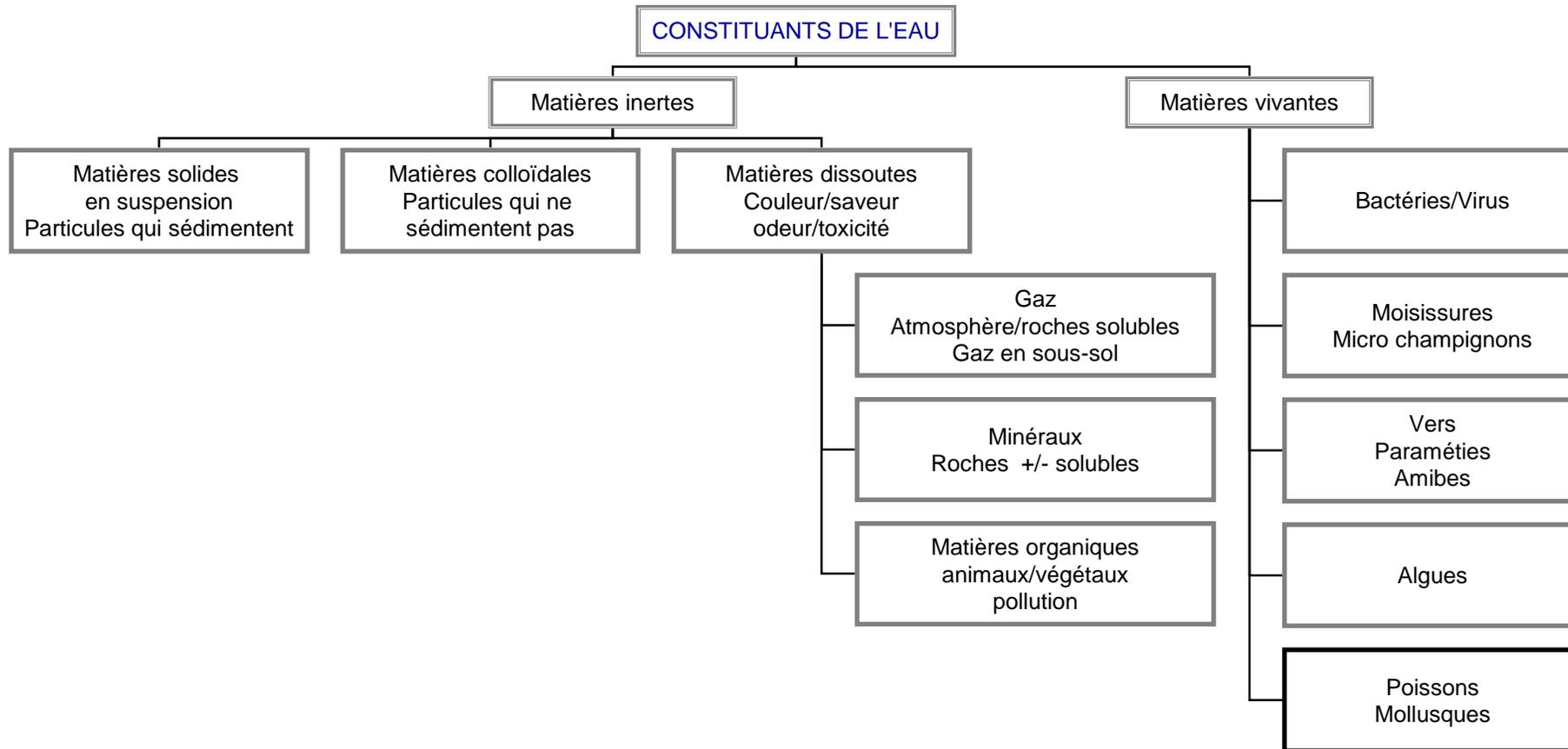


Prétraitement

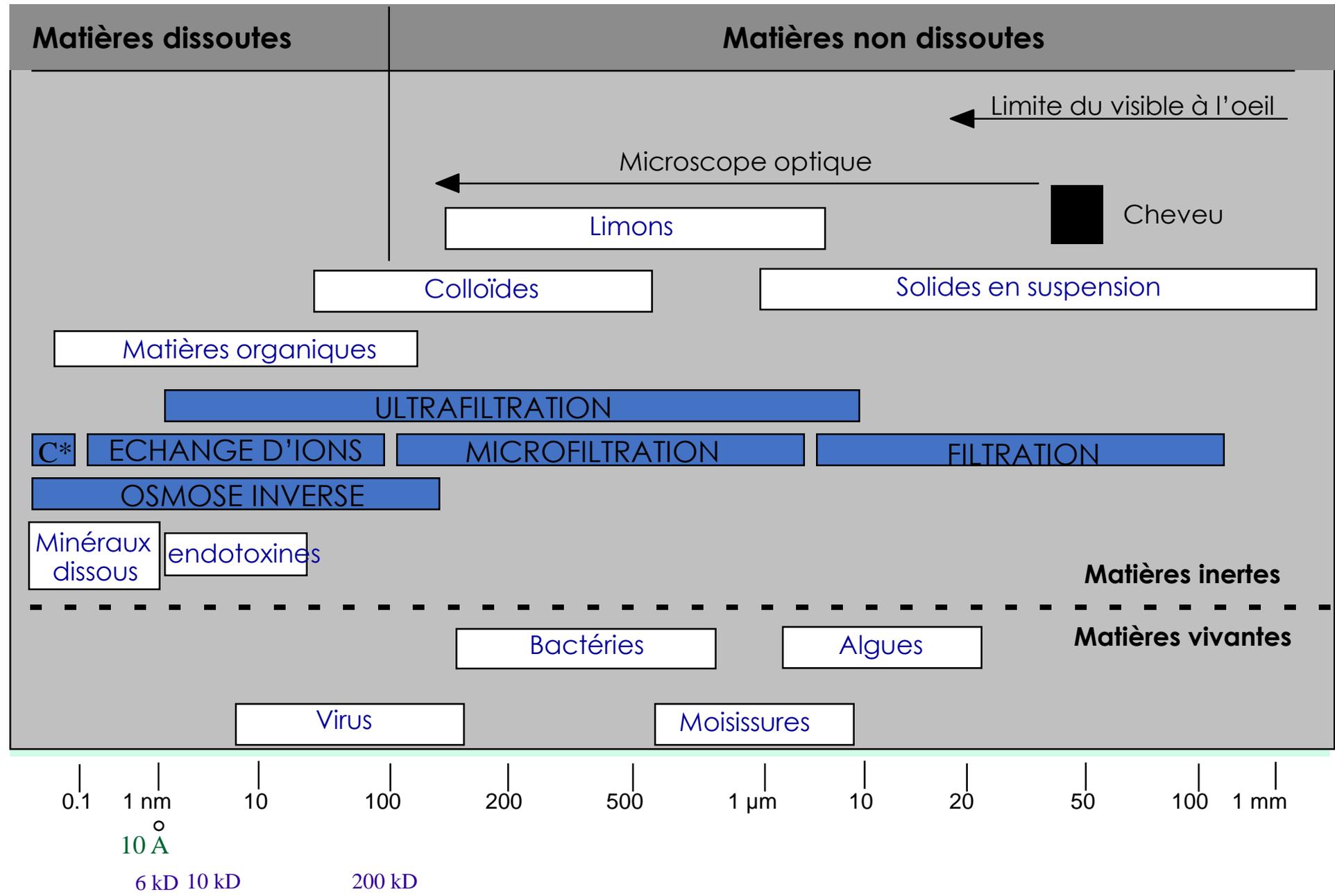
- Quelque soit le niveau de qualité requis, la source d'eau alimentant une installation de production d'eaux pharmaceutiques est obligatoirement une eau potable (destinée à la consommation humaine).
- Les eaux destinées à la consommation humaine contiennent des éléments indésirables.



Prétraitement



Prétraitement





Prétraitement

- Il est donc nécessaire de lui faire subir des traitements complémentaires.
- Le prétraitement est à déterminer au cas par cas en fonction :
 - de la ressource en eau,
 - du matériel de traitement à protéger.
- Il doit être sérieusement étudié au risque de voir apparaître de fréquents désordres dans les systèmes de traitement avals qui sont principalement des systèmes membranaires.
- À titre d'exemple, il est difficile d'utiliser un poste d'osmose inverse si les eaux n'ont pas été préalablement adoucies, le chlore et les colloïdes éliminés. Les principales technologies pour le prétraitement sont, de manière non exhaustive, reprises ci-après. Ces technologies sont applicables soit individuellement, soit en combinaison.



Prétraitement

➤ Chloration Dé-chloration

- Chloration :
 - Utilisation d'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) pour la désinfection des eaux.
- Dé-chloration :
 - Ce processus fait appel au charbon actif, matériau poreux à haute capacité d'adsorption et de surface spécifique considérable (500 à 1000 m²/g). Il est utilisé en traitement des eaux pour l'élimination des goûts, des odeurs, des micro polluants organiques et du chlore. Il est possible d'utiliser un filtre contenant du CA mais il faut qu'il soit conçu pour être désinfecté thermiquement 90/95°C.
 - Le bisulfite de sodium : permet de réduire le taux de chlore.



Prétraitement

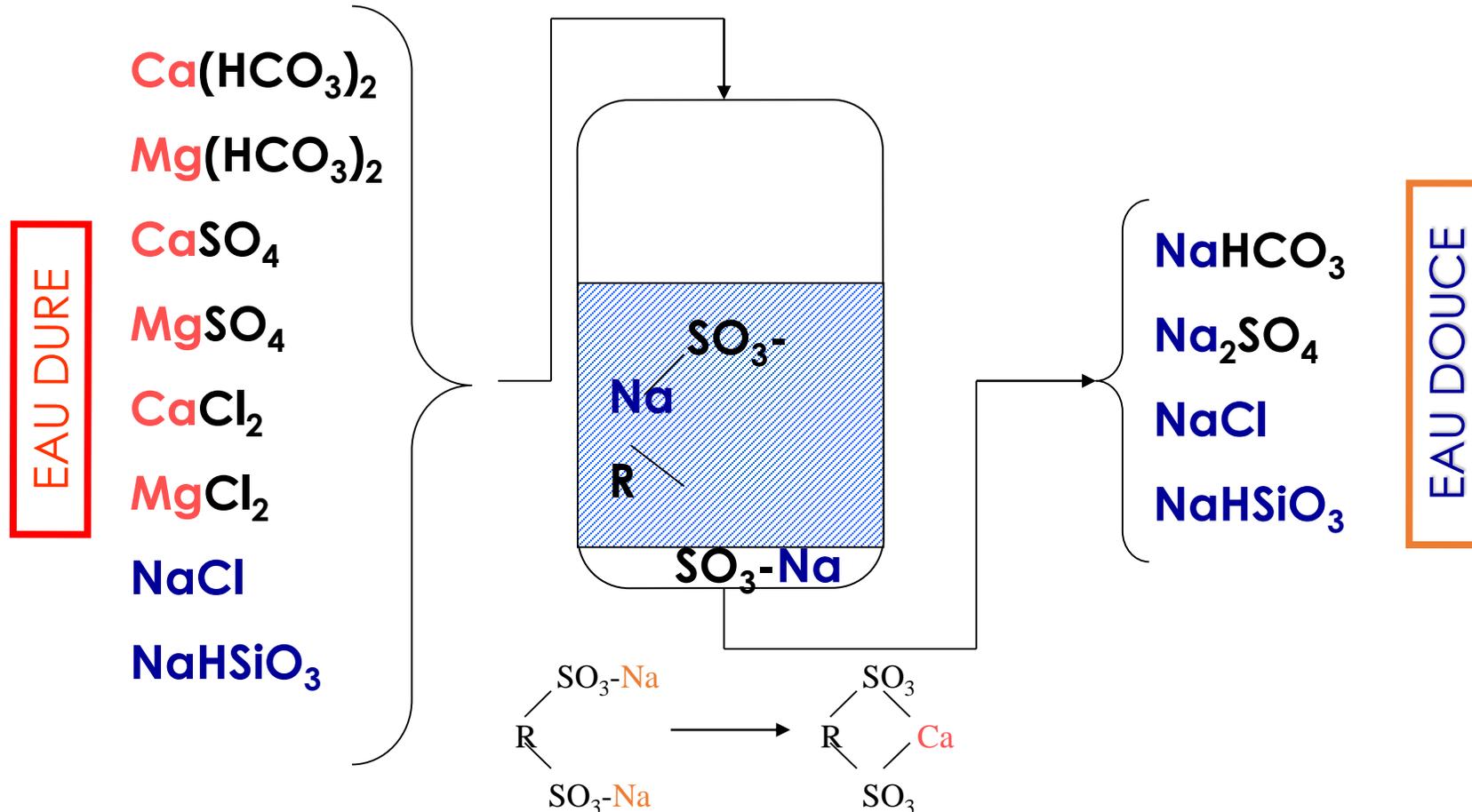
➤ Adoucissement

- Adoucissement : ce procédé de traitement est destiné à éliminer la dureté de l'eau (carbonates, sulfates et chlorures de calcium et de magnésium).
- Il est effectué par passage de l'eau à travers un échangeur de cations (permutation des ions calcium avec les ions sodium) régénérable par du chlorure de sodium.



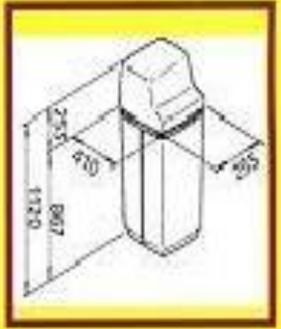
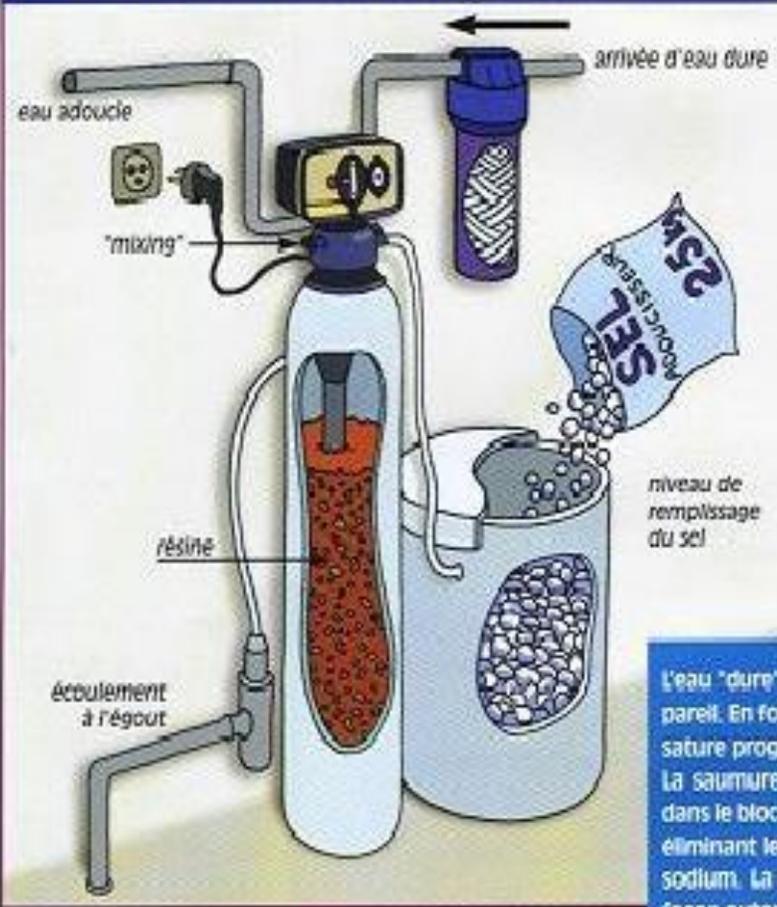
Prétraitement

➤ Adoucissement: Principe de fonctionnement

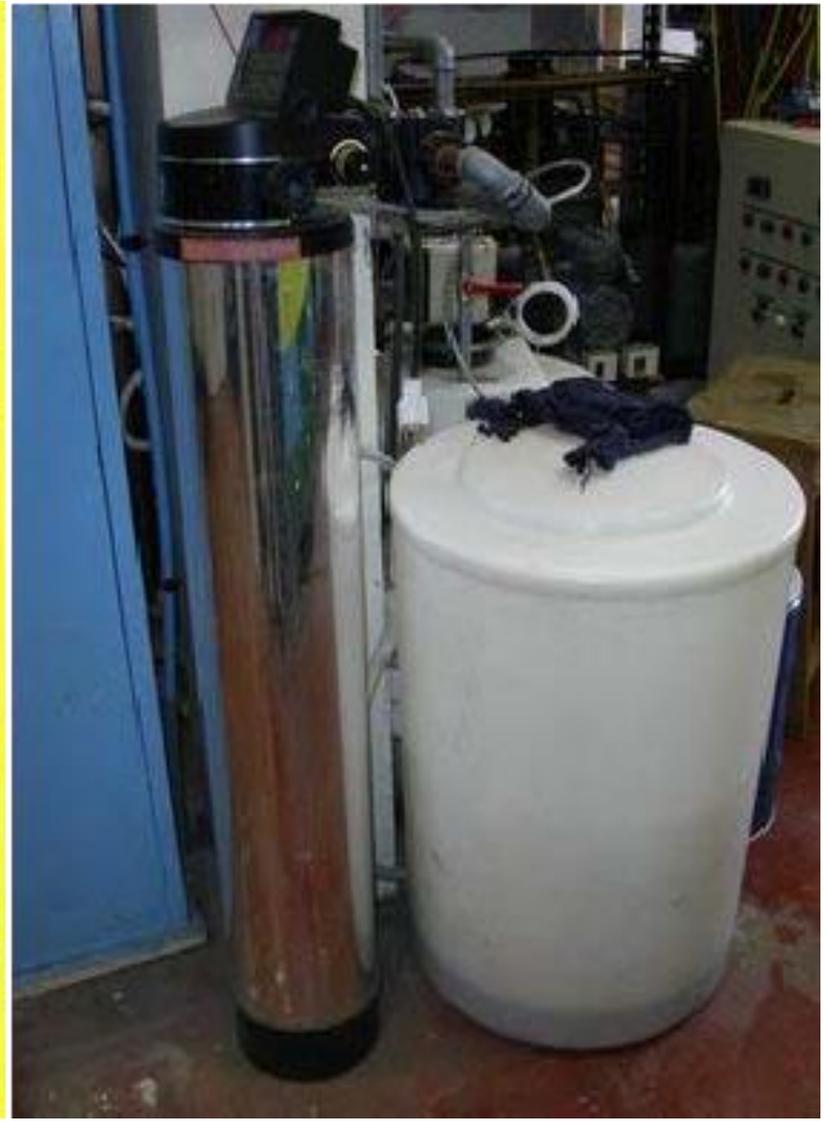




LE FONCTIONNEMENT D'UN ADOUCISSEUR EST SIMPLE EFFICACE ET ÉCONOMIQUE



L'eau "dure" traverse la résine et ressort adoucie de l'appareil. En fonction de la consommation d'eau, la résine se sature progressivement et perd de son efficacité. La saumure (eau+sel) contenue dans le bac annexe ou dans le bloc pour les monoblocs va régénérer la résine en éliminant les ions calcium et les remplaçant par des ions sodium. La régénération est prévue à 2 h du matin de façon automatique et sans intervention de votre part.





Déminéralisation

La déminéralisation est une étape du traitement physico- chimique d'une filière de production d'eau purifiée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale, d'eau pour le fonctionnement de certains appareils hospitaliers (autoclaves). Cette eau est traitée par des résines échangeuses d'anions et de cations : les ions de l'eau traitée sont échangés avec des ions H^+ et OH^- . L'eau obtenue a une conductivité qui peut être extrêmement faible (jusqu'à $0,06 \mu S/cm$) et une corrosivité importante.

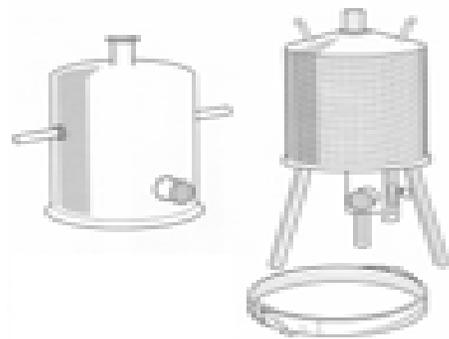
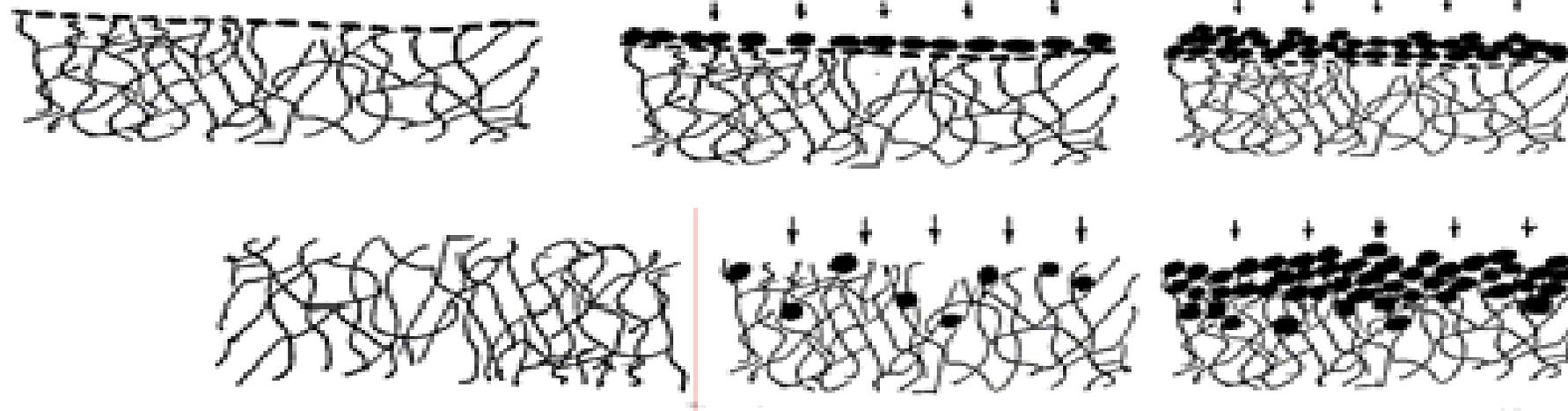




Prétraitement

➤ Filtrations

- Filtration sur cartouches micrométriques
 - La microfiltration permet l'élimination partielle des contaminant, dont la taille est comprise entre $10\ \mu\text{m}$ et $0,22\ \mu\text{m}$, aucun filtre $0,22\ \mu\text{m}$ doit être utilisé en sortie du producteur et sur la boucle de distribution.
- Filtration tangentielle :
 - L'ultrafiltration est une technique de séparation des molécules d'un fluide.
 - Le poids moléculaire constitue le facteur déterminant de la séparation, bien que des paramètres secondaires, comme la forme moléculaire et la charge puissent également jouer un rôle.





Prétraitement

➤ Filtration tangentielle

- Filtration tangentielle
 - Les molécules dont le poids moléculaire est compris entre 40 et 100 kD, sont retenues par les membranes d'ultrafiltration, alors que les sels passent dans l'ultrafiltrat.
 - L'ultrafiltration permet également de retenir les matières colloïdales et les particules (0,1 à 0,001 μm).
 - La nano-filtration (0,005 à 0,0005 μm) , est une filtration tangentielle ou frontale sur des membranes de synthèse minérale ou organique conduisant à une élimination totale des solides en suspension et une élimination partielle des éléments dissous.
 - Les sels monovalents passent au travers tandis que les sels polyvalents sont retenus.



Traitement

- Le traitement est l'ensemble des opérations permettant d'amener l'eau prétraitée (ou compatible avec les exigences du traitement aval) à une qualité répondant aux spécifications requises.
- Dans le cas de l'eau purifiée vrac, sont envisageables et peuvent être combinées : biosmose inverse, électro-désionisation, déminéralisation, distillation, ultrafiltration ou toute autres technologies comme la distillation de type thermo-compression.
- Dans le cas de l'eau pour préparations injectables vrac, il est possible de la produire à partir d'eau destinée à la consommation humaine ou de l'eau purifiée vrac.
- En Europe, comme aux USA ou au Japon, l'eau pour préparations injectables vrac peut être produite par la distillation ou technologies membranaires équivalentes (PE 9.1) sont acceptées (voir document EMA dans l'annexe 1).



Traitement

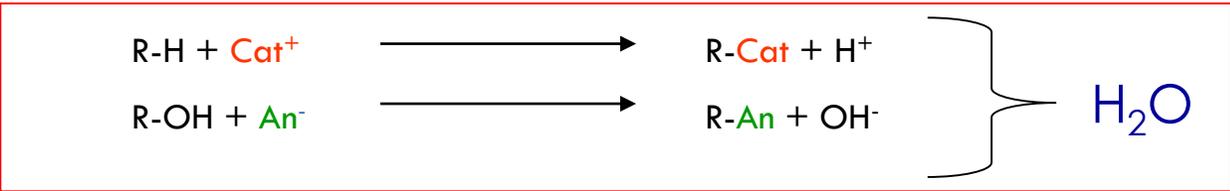
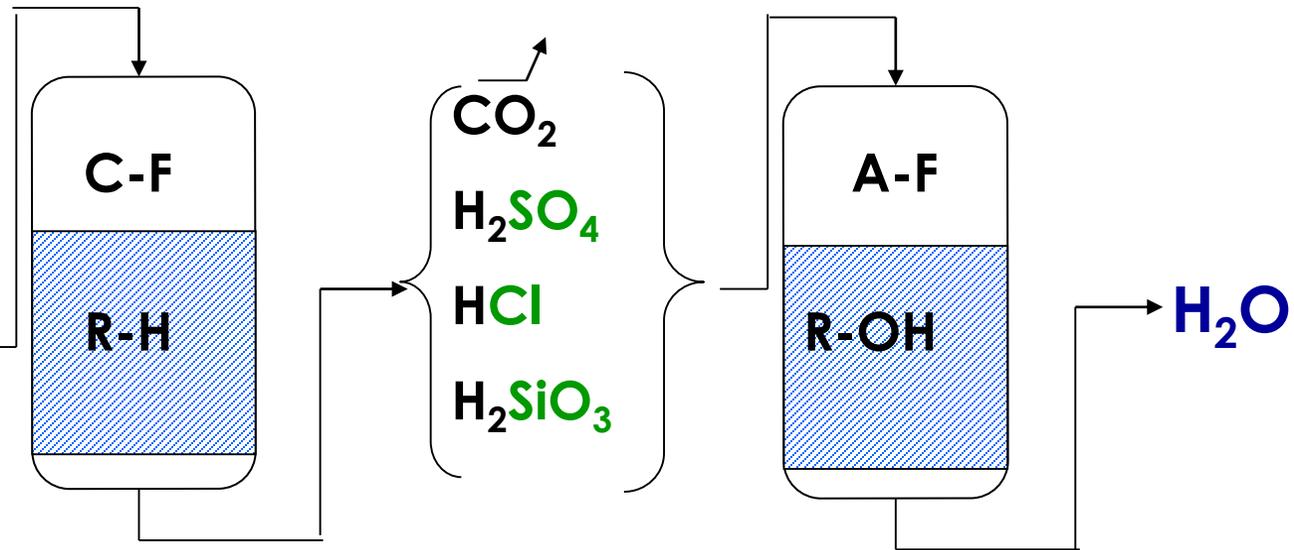
➤ Echange d'ions

- L'échange d'ions est un procédé dans lequel les anions et les cations sont adsorbés sur des résines, pour être remplacés par une quantité équivalente en charge.
- Traitement sur chaîne à lits séparés:
 - ✓ Le principe de base de la déminéralisation totale sur résines échangeuses d'ions consiste à éliminer la quasi totalité des ions présents dans l'eau par passage sur deux résines.
 - ✓ Une résine cationique qui échange des ions H^+ contre les cations de l'eau à traiter. Elle est régénérée par un acide fort.
 - ✓ Une résine anionique qui échange des ions OH^- contre les anions de l'eau à traiter. Elle est régénérée par une base forte.
- Traitement sur chaîne à lits mélangés:=
 - ✓ Ce procédé met en œuvre un seul réservoir chargé d'un mélange de résine cationique et anionique. Les lits mélangés permettent d'obtenir des eaux avec des conductivités le plus souvent inférieures à $1\mu S/cm$ et des teneurs en silice dissoute inférieures à $0,05\text{ mg/l}$. Cette résine est souvent utilisée en polissage, c'est-à-dire pour parfaire la qualité ionique de l'eau après traitement sur lits séparés.
 - ✓ Cette technique ne permet pas de diminuer de façon significative le carbone organique total et provoque fréquemment des contaminations microbiologiques



Traitement

➤ Principe de la déminéralisation par échange d'ions:

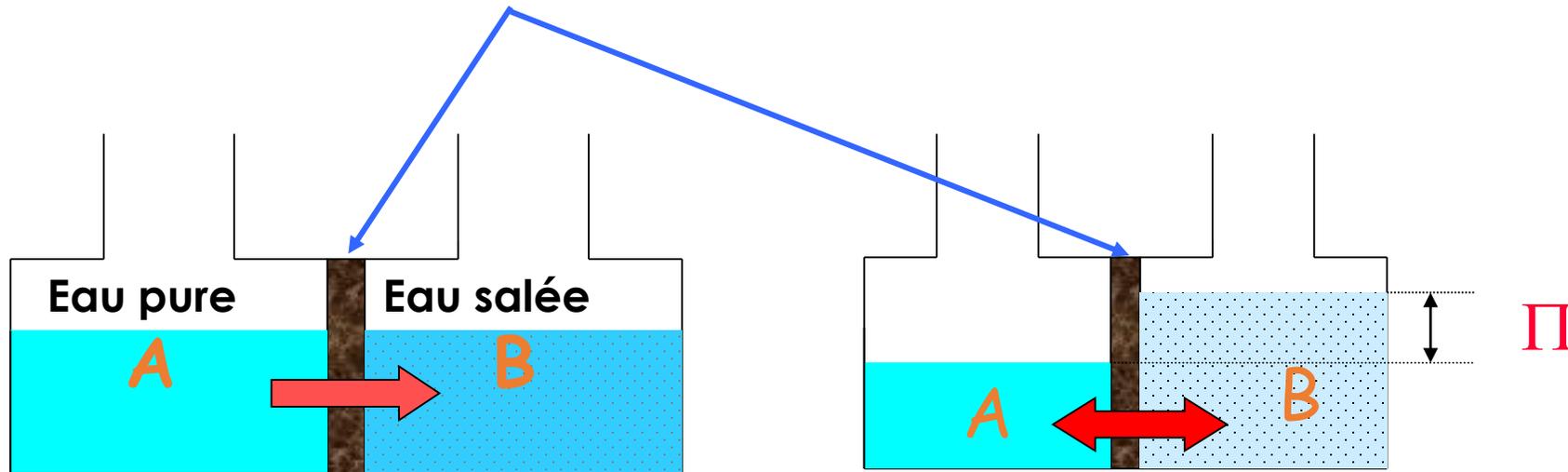




Traitement

➤ Principe de l'osmose inverse:

- L'osmose directe est un phénomène naturel de diffusion entre deux solutions de concentrations différentes à travers une membrane semi-perméable faisant office de cloison de séparation.



- L'eau pure diffuse à travers la membrane pour abaisser le taux de concentration de l'eau salée.

Π : pression osmotique de la solution A

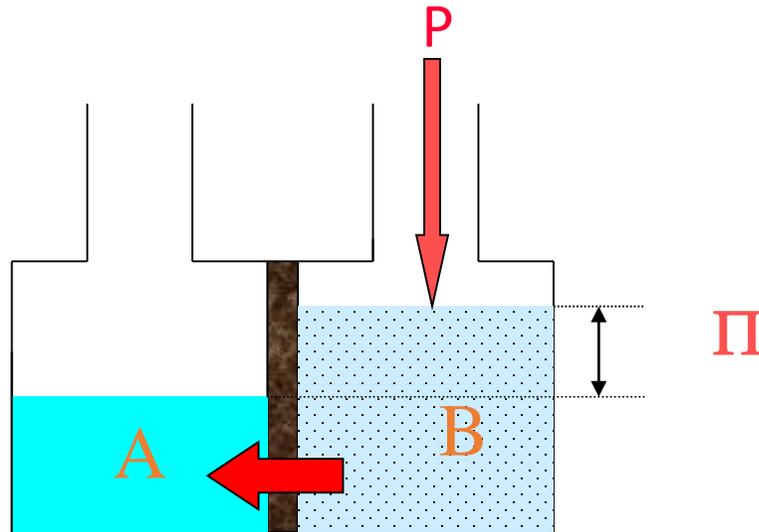
- La pression atteint une valeur qui interrompt la diffusion de l'eau pure vers l'eau salée

➡ Équilibre osmotique



Traitement

➤ Principe de l'osmose inverse:



$$P > \Pi$$

P : pression totale

Π : pression osmotique

- Le phénomène d'osmose est en fait réversible, il suffit d'appliquer à la solution la plus concentrée, une pression P supérieure à sa pression osmotique Π pour inverser le flux naturel.

➔ **Osmose Inverse**

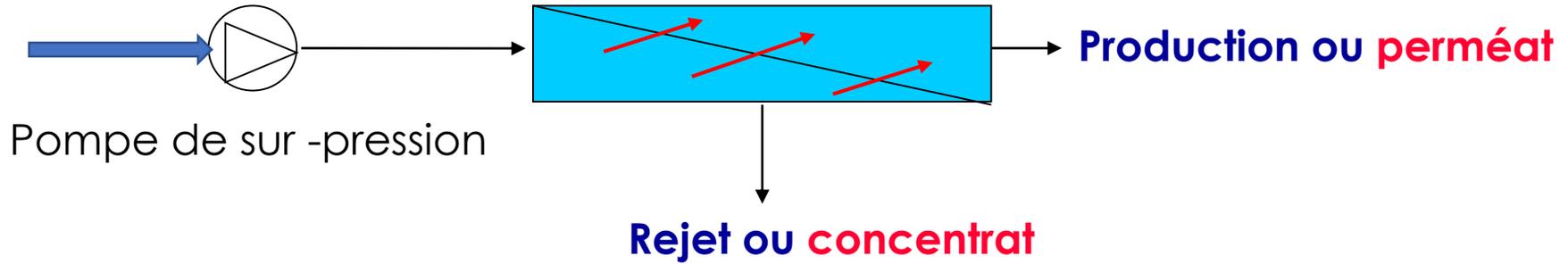
- En appliquant une pression P sur la partie B contenant les matières dissoutes, les molécules d'eau diffusent vers l'eau purifiée, partie A, simultanément, la concentration de matières dissoutes dans l'eau de l'autre côté de la membrane s'accroît, partie B.



Traitement

➤ Principe de l'osmose inverse:

Alimentation en
Eau adoucie
prétraitée



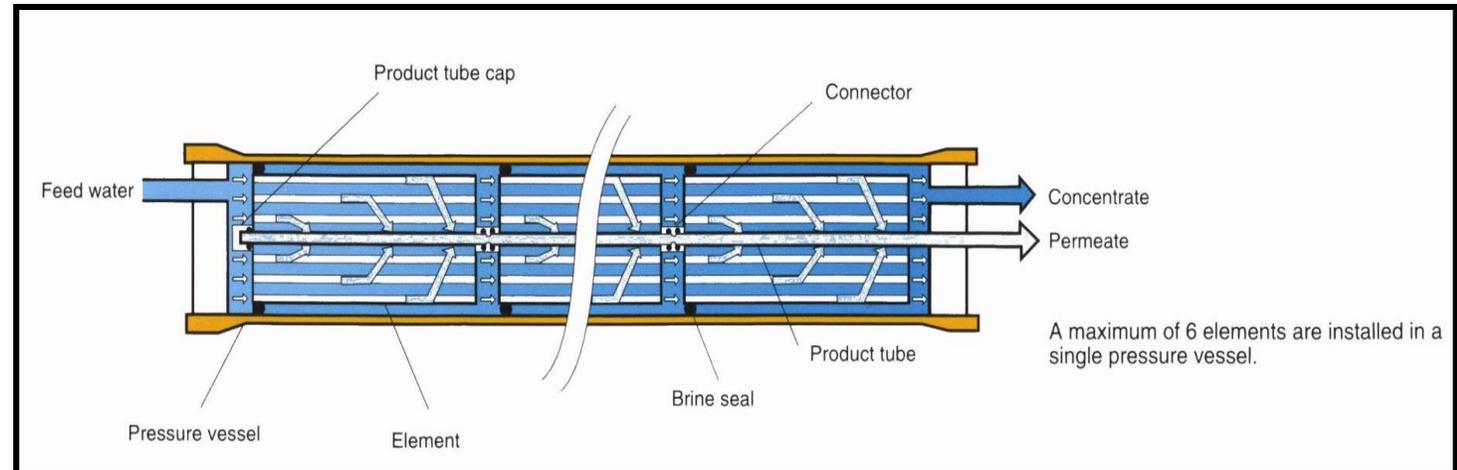
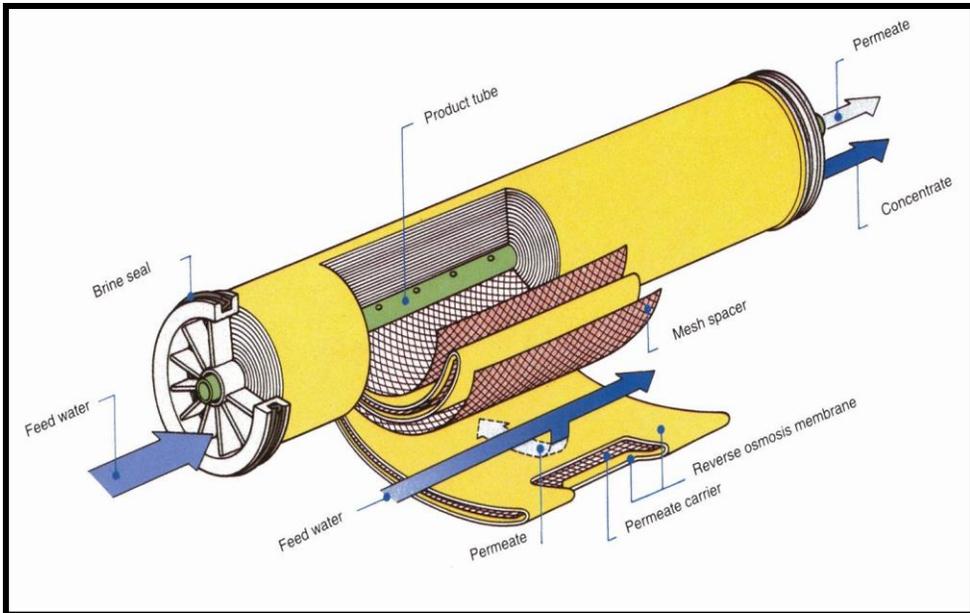
Module d'osmose Inverse



Traitement

➤ Osmose inverse

- L'osmose inverse permet la séparation de molécules de poids moléculaires très faibles (200 à 300 Daltons). Cette technologie permet d'éliminer partiellement ou totalement de l'eau à traiter la plupart des sels, les microorganismes, les matières organiques, les endotoxines
- Module d'osmose inverse







Traitement

➤ La Biosmose inverse (2 osmoseurs en série)

- Un seul étage d'osmose inverse ne suffit pas à piéger la totalité des ions.
- Cette technique nécessite l'injection de soude et/ou un système de dégazage membranaire sous vide en amont pour neutraliser le gaz carbonique dissous et obtenir en aval une conductivité conforme aux pharmacopées.
- Par injection de soude avant les membranes :





Traitement

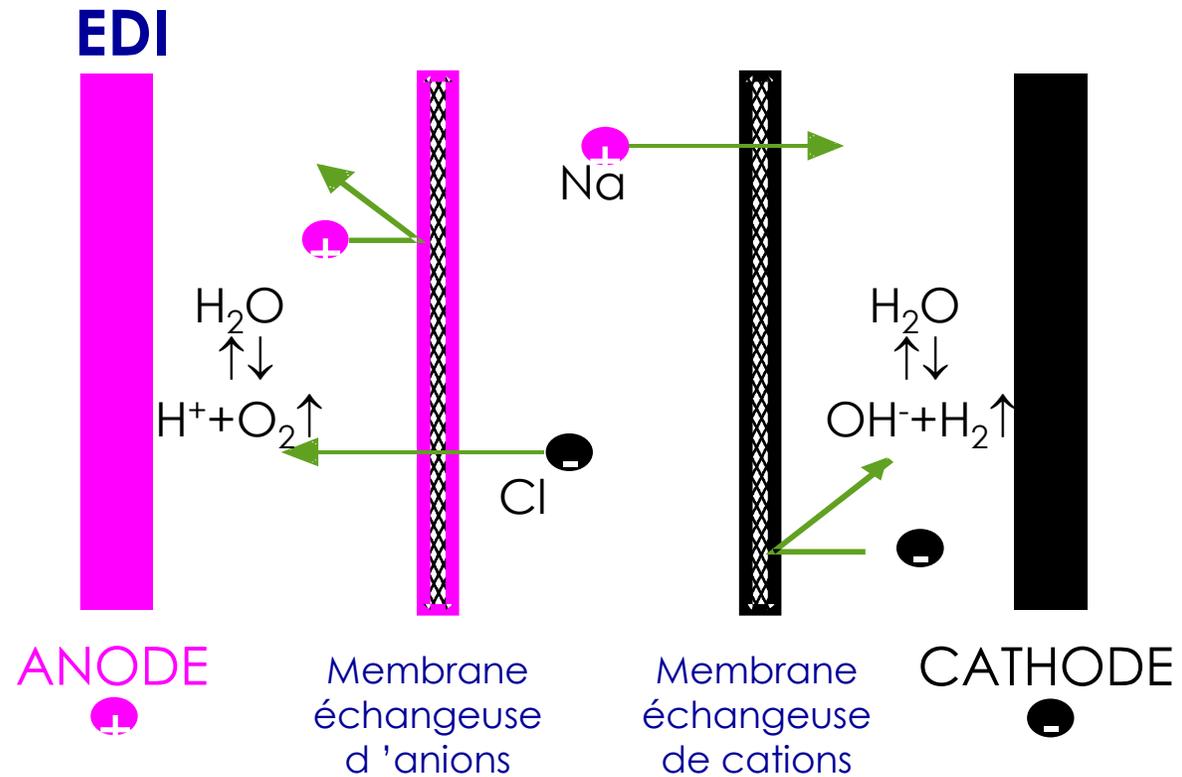
➤ Electro-désionisation

- L'électro-désionisation (EDI) est un procédé membranaire électrochimique qui est la combinaison de 2 technologies: l'électrodialyse et l'échange d'ions pour la production d'eau pure ou ultra pure et la régénération se fait à l'aide d'une différence de potentiel électrique entre deux électrodes.
- Ce procédé utilisé en complément de l'osmose inverse permet une parfaite élimination des ions pour l'obtention d'une excellente conductivité.
- Par contre cette technologie est très sensible aux oxydants et est facilement contaminée.



Traitement

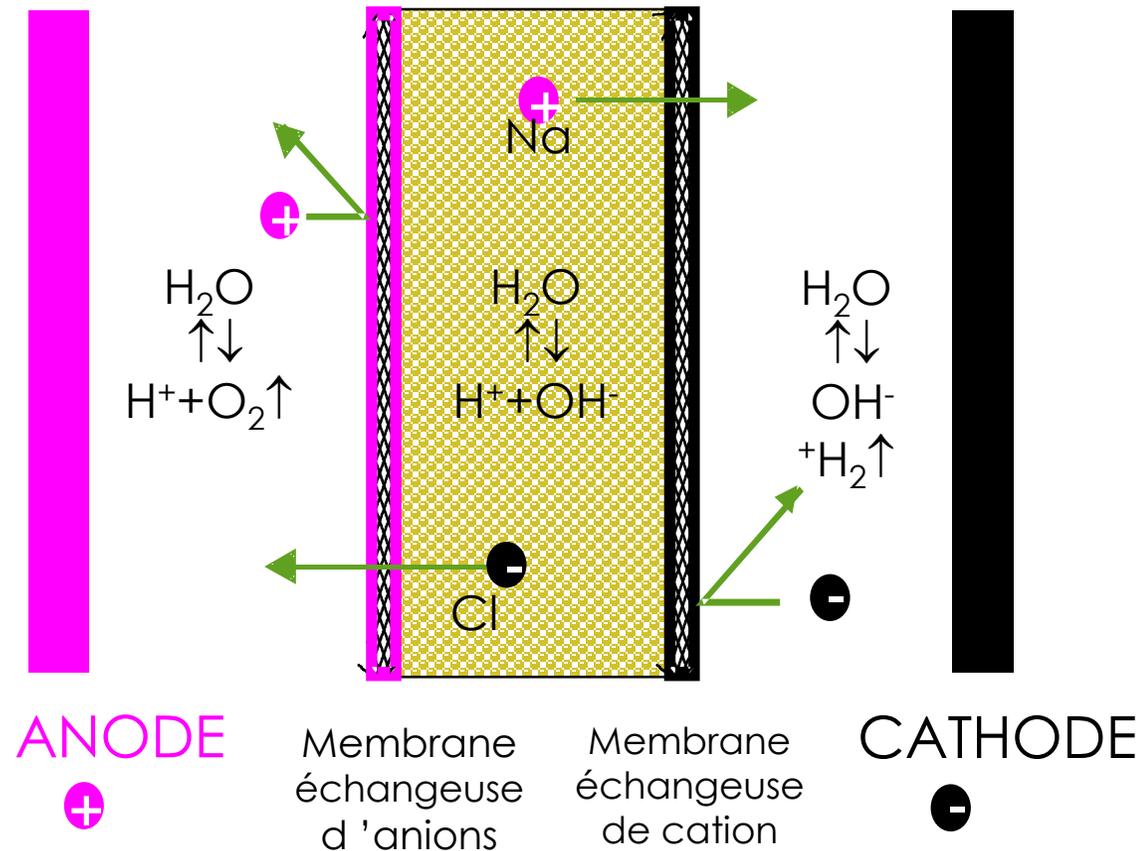
➤ Electro-désionisation





Traitement

➤ Electro-désionisation





Traitement

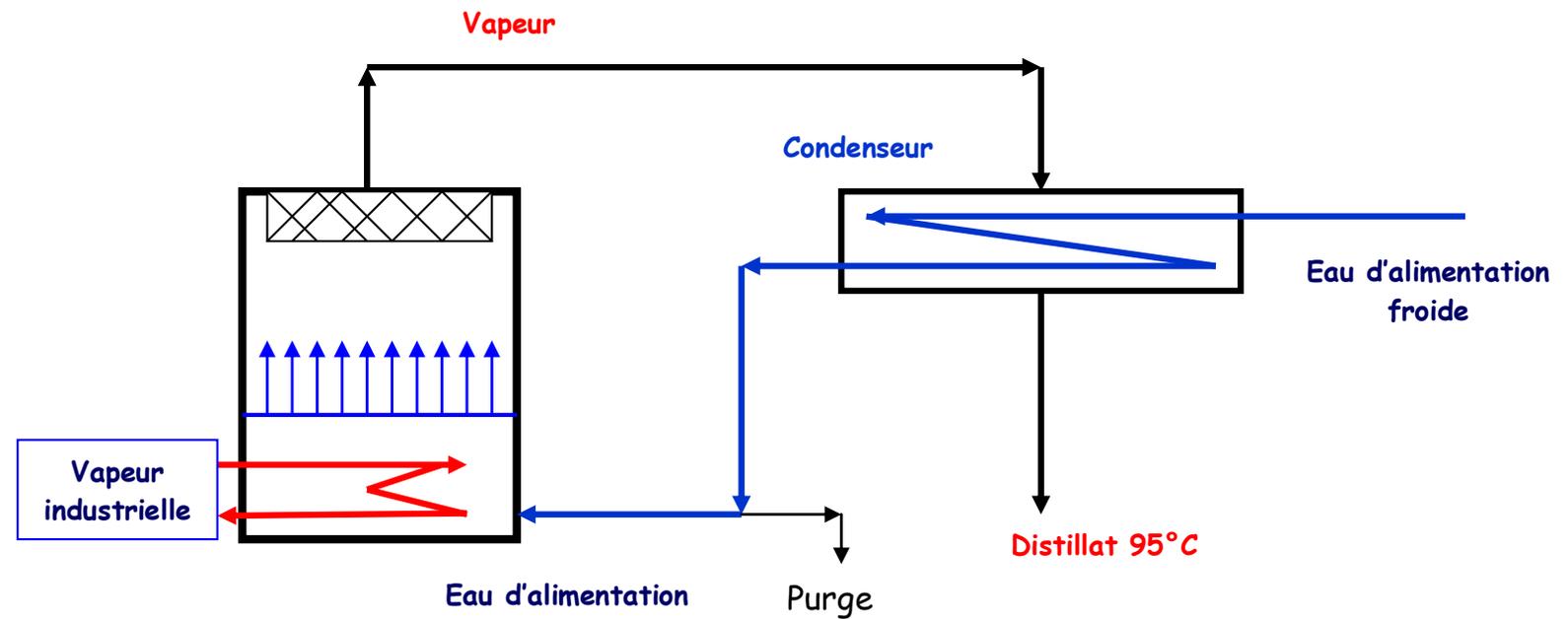
➤ Distillation

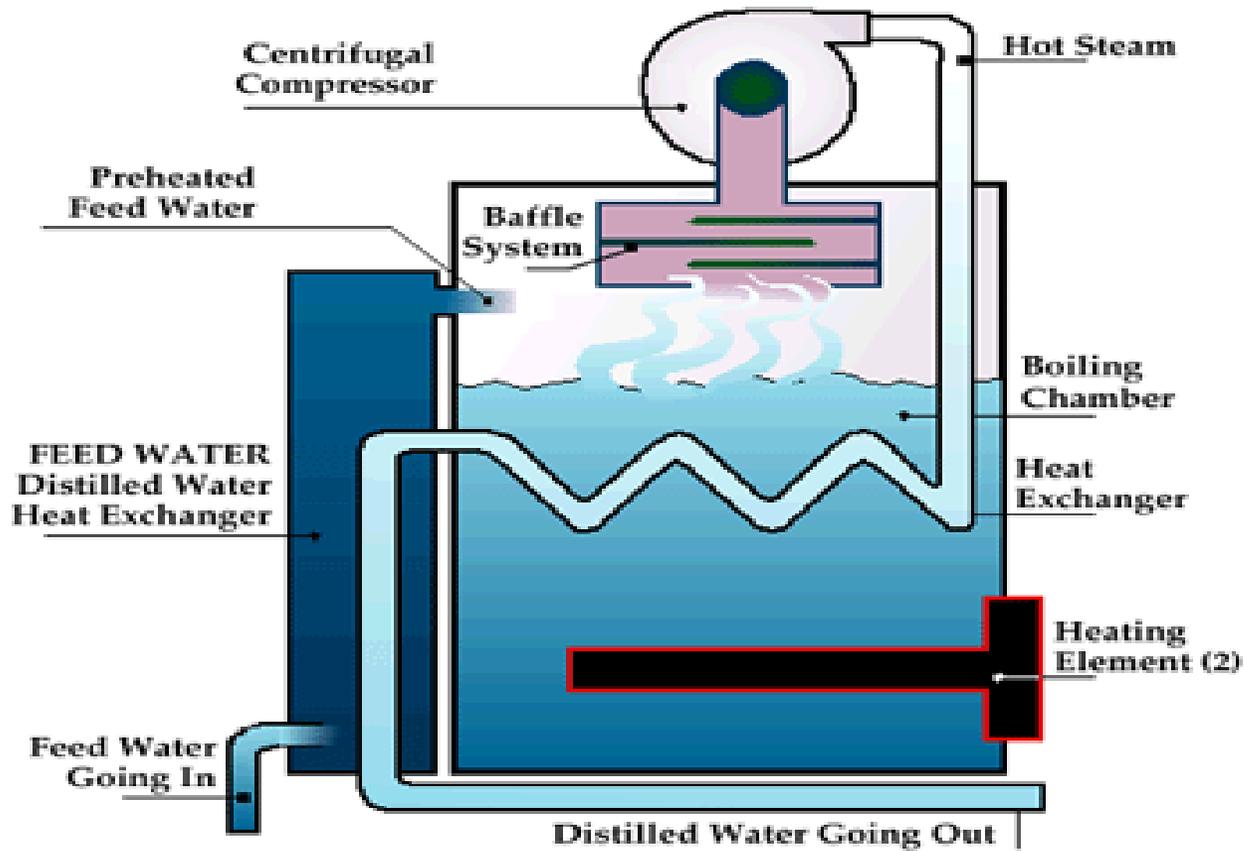
- Il existe 2 types de distillateur
 - La distillation est la technique permettant de garantir à 100% la production d'EPV.
 - La distillation est la seule technique permettant de garantir à 100% la production d'EPPIV sans bactéries et endotoxines.
 - La distillation est un procédé qui consiste à chauffer l'eau jusqu'à évaporation ; la vapeur d'eau est ensuite condensée puis collectée.
 - L'installation doit être conçue pour éviter le phénomène de primage (entraînement de gouttelettes d'eau non traitées dans la phase vapeur).
 - La distillation est la seule technique équipée d'une auto-désinfection à chaud.



Traitement

➤ Distillation

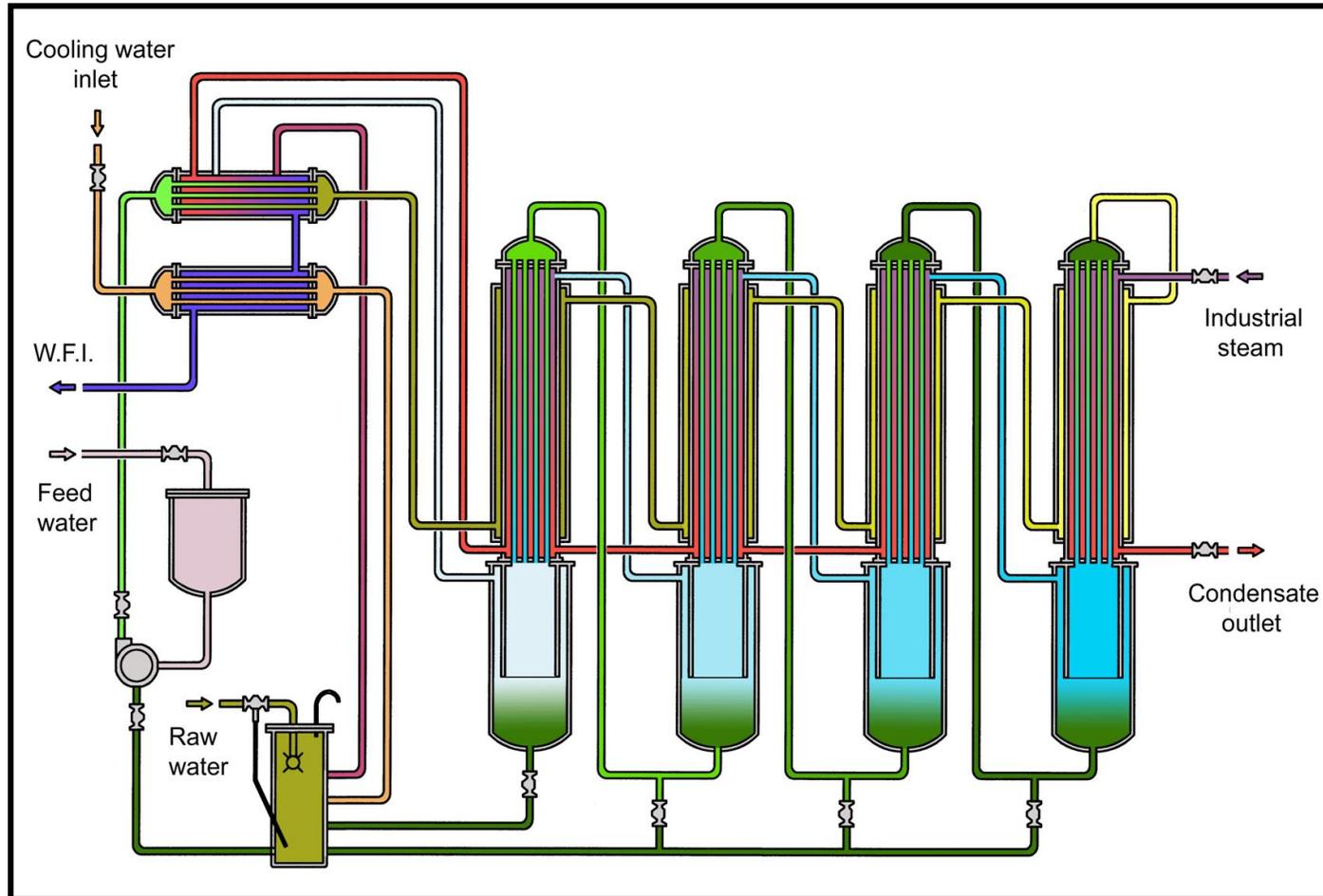




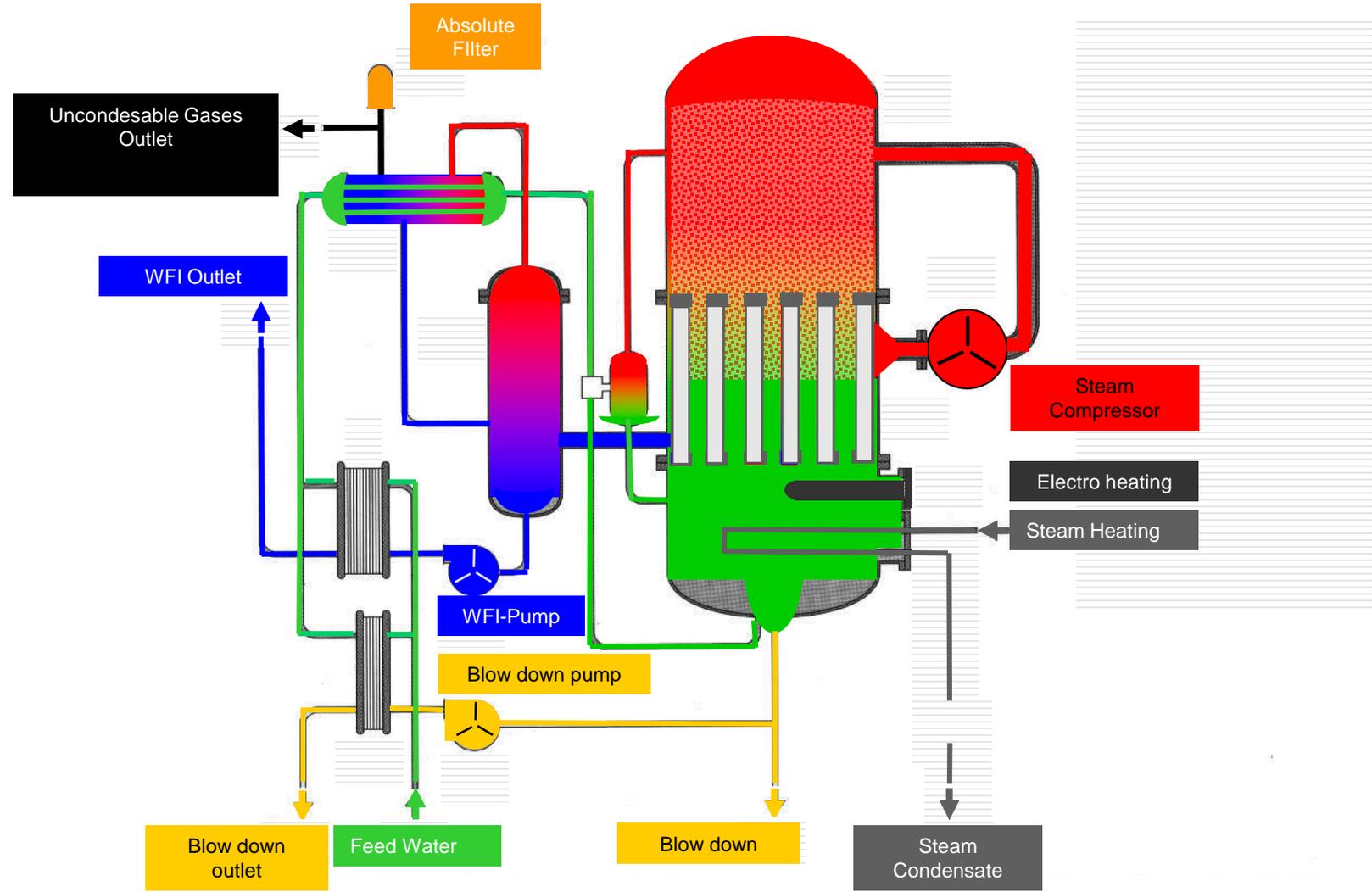


Traitement

➤ Distillation multi effets (MES)



Thermo Compression (TCS)





Traitement

➤ Distillation thermo compression (TCS)

- La distillation par thermo compression peut être alimentée à partir d'eau adoucie.
- La distillation par multi-effets doit absolument être alimentée par de l'eau déminéralisée par exemple de l'eau purifiée vrac.
- C'est la distillation qui est la technologie la plus robuste et la plus fiable pour produire de l'EPPIV.
- Jamais un utilisateur a trouvé un Biofilm dans un distillateur.



Traitement

➤ Vapeurs

- Il n'y a pas de réglementation publiée régissant l'utilisation de vapeur dans les procédés pharmaceutiques
 - Pas de minimum standard de la FDA et de l'USP
- La vapeur utilisée sur les surfaces en contact avec le « drug product » et le produit lui-même, ne doit pas contenir d'aditif volatil telles que les amines ou hydrazine (Water and Steam Guide ISPE/FDA)
- La vapeur pure « pharmaceutique » est générée à partir d'eau purifiée vrac ou de l'eau pour préparations injectables vrac et condensée doit être de l'EPPIV.
- Si la vapeur ou ses condensats ont un contact direct ou indirect avec les produits, le degré de pureté doit être identique à celui utilisé pour l'eau d'un rinçage final.



Traitement

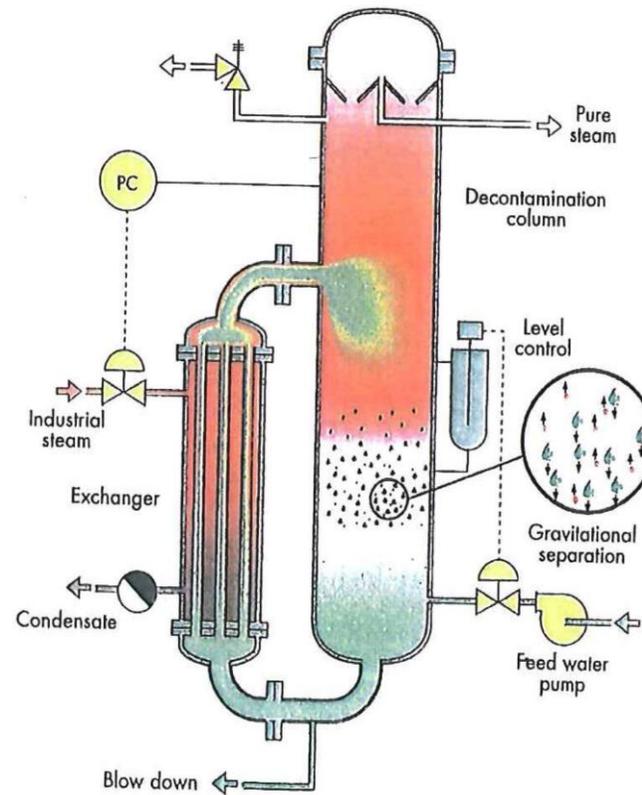
➤ Vapeurs

- Vapeur industrielle:
 - De qualité indéfinie, elle peut contenir : additifs, FeOx, Fe colloïdal, tartre, contaminant de l'eau d'alimentation
- Vapeur filtrée:
 - Filtration sur filtre inox de 10 µm, 20 µm pour éliminer les particules
- Vapeur propre
 - À partir d'eau alimentaire adoucie, déminéralisée, EPV, EPPIV
 - Par un générateur de propre
 - Peut contenir des endotoxines: condensée c'est de l'EPV
 - Ne contient pas d'additif
- Vapeur pure:
 - À partir d'eau alimentaire adoucie, déminéralisée, EPV, EPPIV
 - Par un générateur de vapeur
 - Ne doit pas contenir des endotoxines: condensé c'est de l'EPPIV
 - Ne contient pas d'additif



Traitement

➤ Générateur de Vapeur Pure





4. Distribution des eaux à usage pharmaceutique



Stockage et distribution

➤ Boucle

- La boucle doit être dimensionnée pour que **le régime de circulation de l'eau soit turbulent**, c'est-à-dire à une vitesse de 0,5 à 3 m/s au départ et 0,5 m/s au retour de la boucle aux soutirages maximum.
- En effet un régime laminaire (vitesse égale à zéro aux parois) augmente les risques d'adhésion des microorganismes en cas de contamination (Biofilm).



Stockage et distribution

- Il s'agit des moyens mis en œuvre pour permettre la mise à disposition des eaux à usage pharmaceutique aux points de soutirage tout en maintenant sa qualité.
- On inclut également cuves, pompes, échangeurs thermiques, tuyauteries, vannes et accessoires, générateurs de rayonnement UV, générateurs d'ozone (par électrolyse).
- On distingue également les éléments de gestion et de surveillance (capteurs et régulateurs), et les fluides (eau destinée à la consommation humaine, ozone, air comprimé, vapeur, eau glycolée, électricité).
- Tous les éléments en contact avec les eaux à usage pharmaceutique doivent être de qualité et rugosité homogènes : cuves, canalisations... Tout manque d'homogénéité doit être justifié.
- Le choix de la qualité des surfaces est lié aux choix technologiques mis en œuvre en terme de désinfection chimiques ou thermique.



Stockage et distribution

➤ Cuves de transit

- Les surfaces des cuves ainsi que les soudures doivent avoir une rugosité adéquate. La protection contre les contaminations extérieures est assurée par la présence d'un filtre évent 0,22 μm .
- Dans le cas de l'eau pour préparations injectables vrac, la cuve n'est pas électroplie.
- Dans le cas de l'eau pour préparations injectables vrac, le test d'intégrité du filtre évent doit être réalisé régulièrement.
- Les équipements installés ne doivent pas induire la possibilité de perte de confinement.



Stockage et distribution

➤ Pompe

- L'eau à usage pharmaceutique produite est véhiculée dans la boucle de distribution à l'aide de pompe alimentaire : soit une pompe en fonctionnement et une en caisse (secours), soit 2 pompes montées en parallèle.
- Lorsque deux pompes sont montées en parallèle, elles peuvent fonctionner ensemble à 50% de leur débit nominal.
- Les durées d'arrêt doivent être justifiées et validées en tenant compte des microorganismes résidents et du taux moyen de contamination de la boucle.
- Lors des phases de décontamination, il faut tenir compte du rythme d'utilisation des pompes.



Stockage et distribution

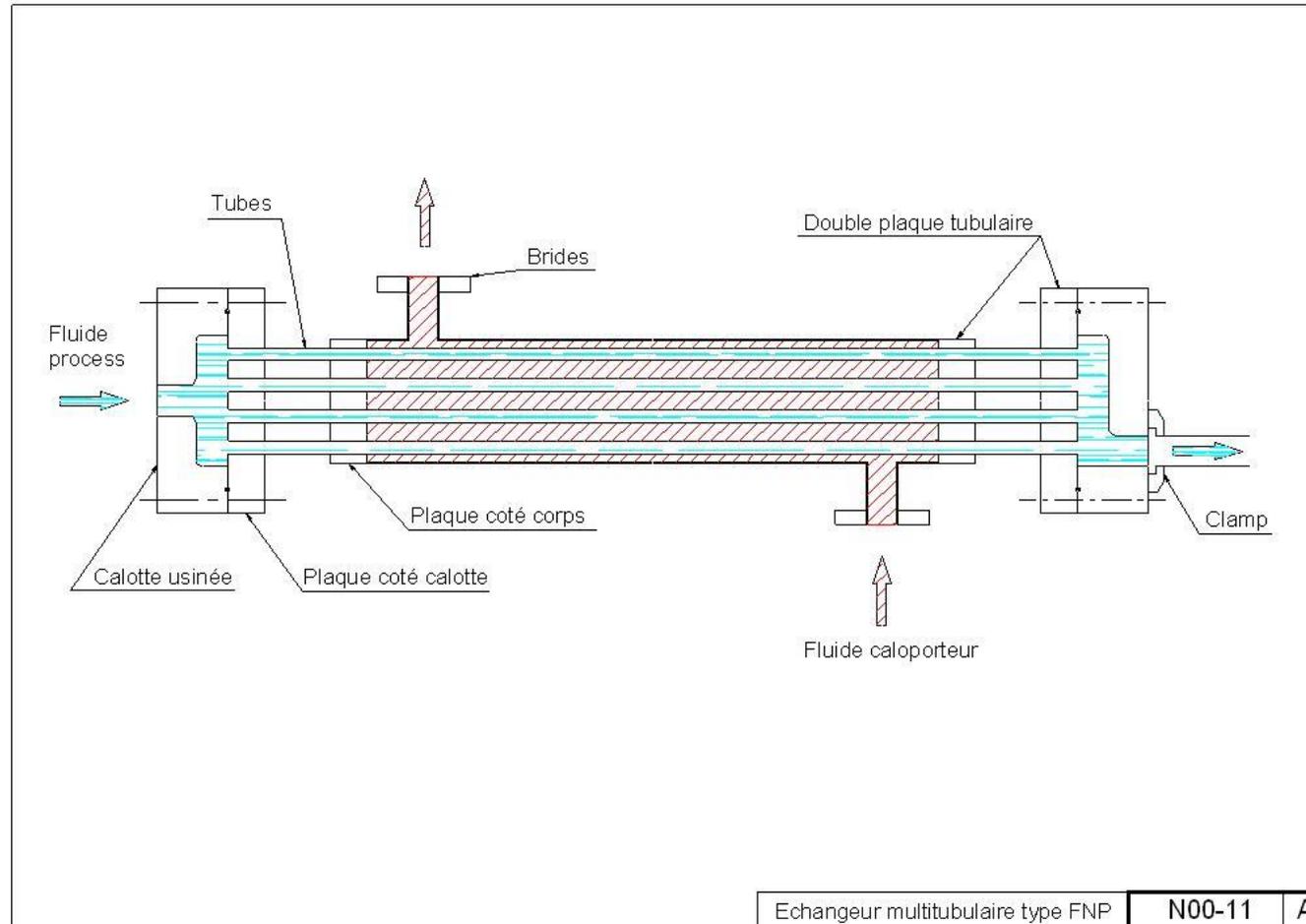
➤ Echangeurs

- L'échangeur retenu doit permettre un isolement optimal entre le liquide caloporteur, l'EPV ou l'EPPIV. Il existe deux grands types d'échangeurs.
- Il est préférable d'utiliser un échangeur tubulaire double plaque sans zone de rétention et vidangeable sur la boucle principale (la double plaque permet de visualiser une fuite). La maintenance est très aisée.



Stockage et distribution

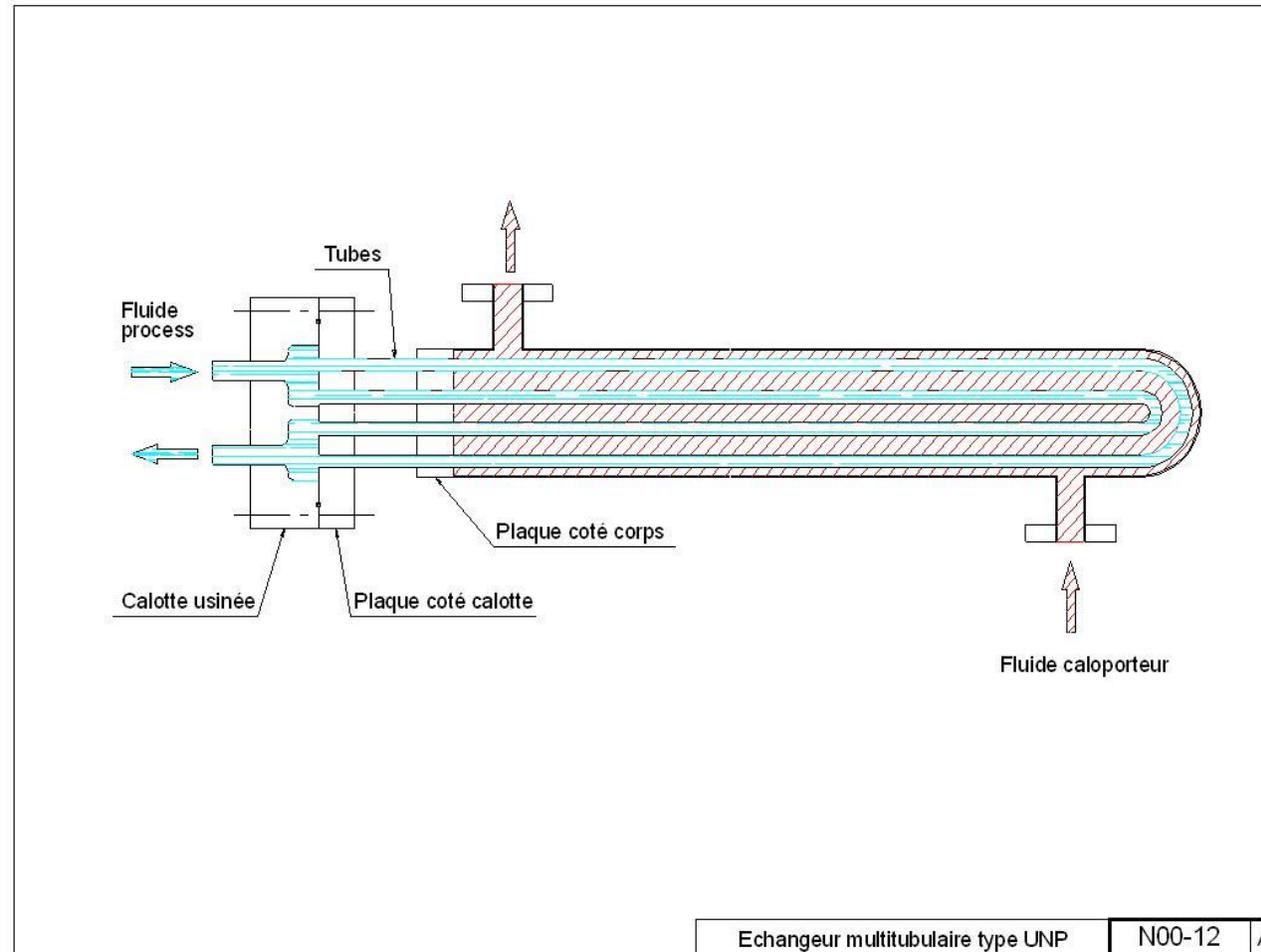
➤ Echangeur tubulaire pharmaceutique (DTS)





Stockage et distribution

- Echangeur tubulaire pharmaceutique (DTS)





Stockage et distribution

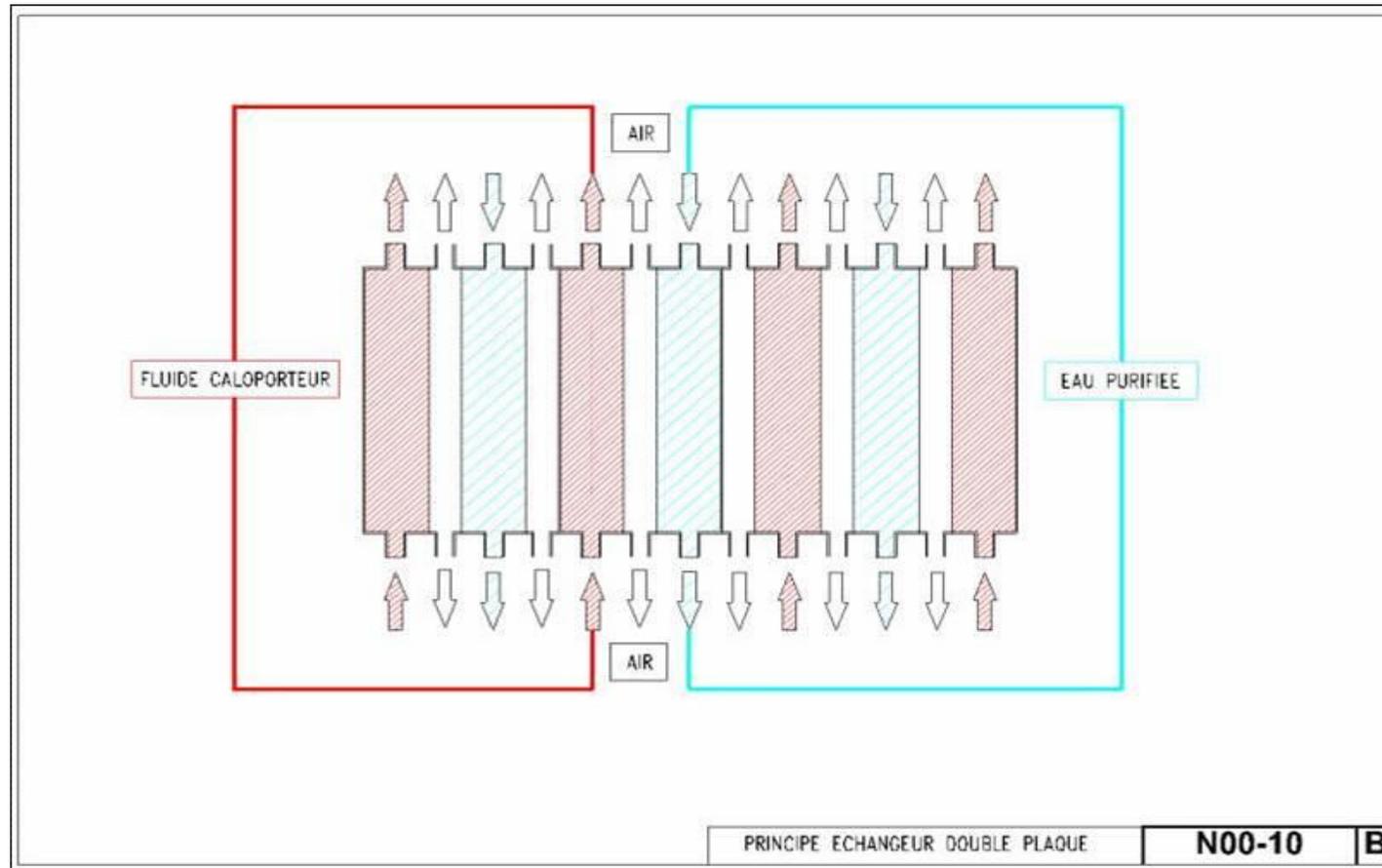
➤ Echangeur à plaque double paroi

- Ce type d'échangeur comporte des joints (en EPDM admis par la FDA).
- Les deux fluides ne sont pas en contact.
- La surveillance est possible par mesure de pression ou de conductivité.
- Cette échangeur peut être intéressant pour la récupération d'énergie.



Stockage et distribution

- Echangeur à plaque double paroi





Stockage et distribution

➤ Tuyauterie

- Le choix des matériaux composant la production et la distribution doit être apprécié en fonction du type d'utilisation retenu.
- **Plastiques** : Il faut être particulièrement attentif aux points suivants
 - Propreté initiale du tube à la mise en œuvre des collages ou des soudures.
 - Compatibilité avec le mode de désinfection retenu.
 - Tenue mécanique et aptitude au vieillissement.
 - Les colles utilisées pour assembler le PVC re-largue des organiques élevant le COT.



Stockage et distribution

➤ Tuyauterie

- Le choix des matériaux composant la production et la distribution doit être apprécié en fonction du type d'utilisation retenu.
- **Plastiques** : Il faut être particulièrement attentif aux points suivants
 - Propreté initiale du tube à la mise en œuvre des collages ou des soudures.
 - Compatibilité avec le mode de désinfection retenu.
 - Tenue mécanique et aptitude au vieillissement.
 - Les colles utilisées pour assembler le PVC sont des organiques qui élèvent le COT.



Stockage et distribution

➤ Plastiques

- Le chlorure de polyvinyle est connu par son abréviation PVC. C'est une des plus anciennes matières plastiques et la plus répandue.
- Il est employé pour des conduites d'eau potable, pour des applications alimentaires.
- Cette matière est très utilisée pour la réalisation des conduites du prétraitement.
- Le PVC ne doit plus être utilisé pour la réalisation de boucles d'eau à usage pharmaceutique à cause des matières organiques contenues dans les colles et de sa rugosité supérieure à $0,8 \mu\text{m}$.



Stockage et distribution

➤ Plastiques

- Le polypropylène (PP) est un thermoplastique du groupe des polyoléfines. Le PP est employé pour des conduites d'eau destinée à la consommation humaine, et également pour des applications alimentaires. L'assemblage des tuyauteries est réalisé par poly-fusion. Cette matière peut être utilisée pour la réalisation des conduites de tout le prétraitement.
- Le difluorure de polyvinylidène (PVDF) : est un thermoplastique hautement cristallin qui possède de remarquables propriétés mécaniques, physiques et chimiques. La plage de pression / température très étendue dans laquelle le PVDF peut être utilisé, a ouvert de tous nouveaux domaines d'application aux tuyauteries en matières plastiques entre autre son utilisation pour la réalisation de boucles de distribution d'eaux à usage pharmaceutique froides.



Stockage et distribution

➤ Plastiques





Stockage et distribution

➤ Acier inoxydable

- La tuyauterie de nuance 304L peut être utilisée pour le prétraitement.
- La tuyauterie de nuance 316L est utilisée pour le traitement essentiellement en sortie du producteur et pour la réalisation des boucles d'eaux à usage pharmaceutiques.
- La tuyauterie de nuance 316L (ASME BPE SF1) et les accessoires doivent avoir une rugosité interne, d'un Ra inférieur ou égal à 0,8 μm .
- Les machines de soudage orbital sont utilisées chaque fois que possible pour obtenir des soudures reproductibles de haute qualité.
- Il ne doit pas avoir de sous pénétration, de sur pénétration, de défaut dans la zone soudée (par exemple, inclusions, porosité, manque de fusion, fissuration).
- Pendant le soudage, la surface interne doit être protégée par un gaz, de préférence de l'argon.
- Les extrémités des tuyaux doivent être préparées pour réaliser les soudures orbitales.
- Des raccords préfabriqués (T, coudes...) sont recommandés. Les épaisseurs et diamètres doivent être identiques.



Stockage et distribution

➤ Acier inoxydable

- Le décapage
 - Le décapage des aciers inoxydables consiste à enlever une fine couche de l'acier inoxydable.
 - Des mélanges d'acide nitrique et fluorhydrique sont généralement utilisés pour décaper l'acier inoxydable.
 - Le décapage est le procédé utilisé pour enlever les couches colorées par soudage, où le niveau de chrome de la surface a été réduit.
- La passivation
 - La passivation des aciers inoxydables par l'acide nitrique est généralement réalisée après le montage de la boucle pour rétablir la couche protectrice d'oxyde de chrome.
 - Augmente la teneur en chrome dans le film passif.
Le principal mécanisme de ce processus est la dissolution sélective du fer prédominant. La passivation ne peut être réalisée que sur des surfaces propres, dégraissées et décapées.



Stockage et distribution

➤ Acier inoxydable

- **Certificats matière et certificats usine ou de conformité**
 - La norme EN 10204 traite de tout ce qui concerne les certificats matière et les contrôles sur les matériaux. Elle s'applique à « tous les produits métalliques ».
 - Par ailleurs, elle s'applique à des produits autres que ceux à base de métal, les certificats d'essai peuvent être émis pour presque tous les produits (métalliques ou non métalliques).
 - Les demandes de documents de contrôle doivent être clairement émises au moment de la commande. Les documents de contrôle selon EN 10204 doivent se baser, dans tous les cas, sur la réalité des contrôles.
 - Parmi ces contrôles, il est important de faire la distinction entre le « contrôle non spécifique » et le « contrôle spécifique ».



Stockage et distribution

➤ Acier inoxydable

- **Certificats matière et certificats usine ou de conformité**
 - Conformément à la norme EN 10204, le producteur doit obligatoirement indiquer dans les documents 2.1, 2.2 et 2.3, les produits livrés sont fournis avec des “ certificats d’usine ou de conformité ” en accord avec les spécifications de la commande.
 - Les certificats matières 3.1.B ou 3.1 sont fournis par l’expert indépendant vis à vis des services de fabrication.
 - Cet expert ne participe pas à l’élaboration des caractéristiques qu’il doit confirmer.
 - Les documents de réception 3.1.B ou 3.1 sont toujours établis en fonction de contrôles spécifiques conformément aux indications figurant dans la commande.



Stockage et distribution

➤ Acier inoxydable

- Certificats matière et certificats usine

Désignation	Attestation de conformité à la commande	Relevé de contrôle	Relevé de contrôle spécifique	Certificat de réception	Procès-verbal de réception
EN 10204	2.1	2.2	2.3	3.1	3.2
Type de contrôle	Contrôle non spécifique.		Contrôle spécifique.		
Mention des résultats	Oui.		Non.		
Qui contrôle ?	Personne mandatée par le producteur, pouvant faire partie du service de fabrication.		Le contrôle ou la supervision doivent être effectués par des personnes indépendantes des services de fabrication.		
			Personne désignée comme expert.		
Qui peut délivrer le document ?	Personne mandatée par le producteur.		3.1 A. Personnes désignées d'après les règlements officiels.	3.1.B. Expert désigné par le client.	3.2. 1. Désigné par le client. 2. Désigné par le producteur.

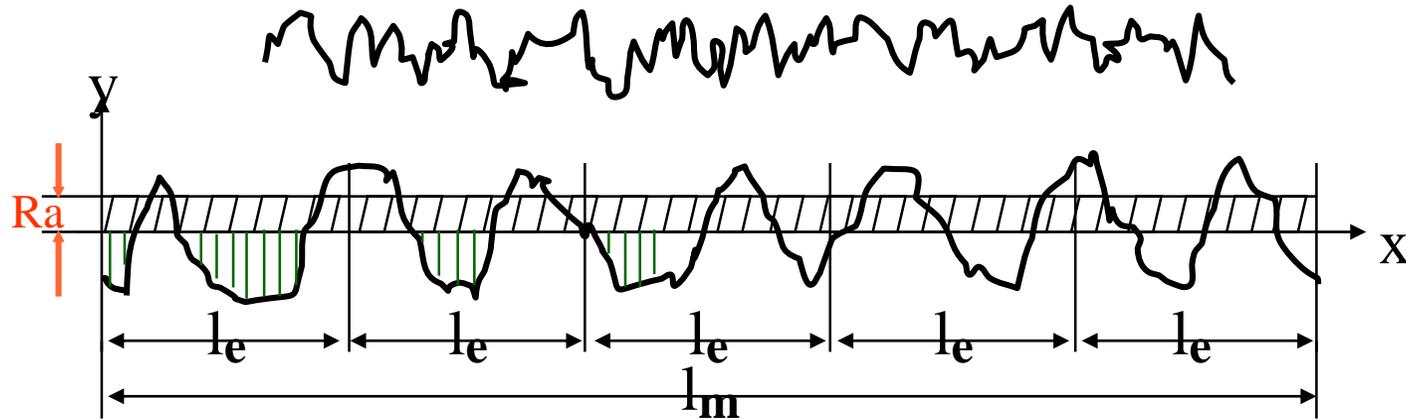


Stockage et distribution

- Rugosité de l'acier inoxydable

Rugosité

$$Ra = \frac{1}{l_m} \int_{X=0}^{X=l_m} |y| dx$$

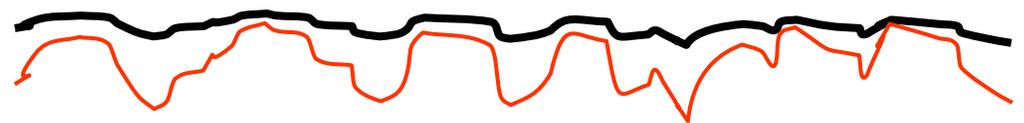


Polissage mécanique



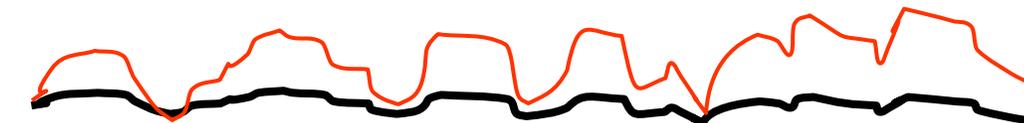
Electrodéposition

→
dépôt



Electropolissage

→
érosion



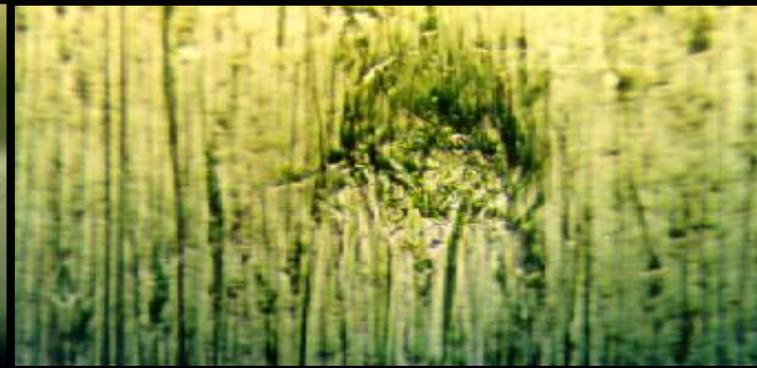


Stockage et distribution

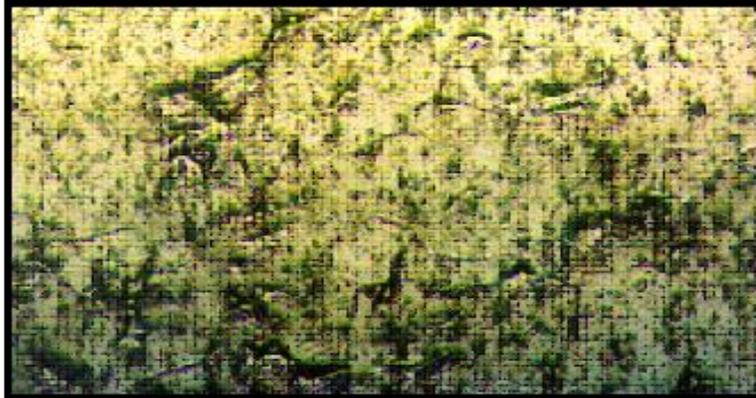
➤ Rugosité de l'acier inoxydable



Tube électropoli Ra 0,6 μm



Poli-abrasif Ra 0,4 μm



Tube réétiré Ra 0,33 μm



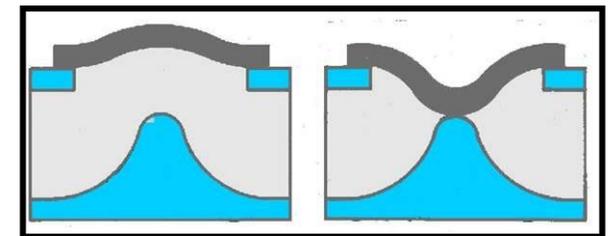
Tube électropoli Ra 0,2 μm



Stockage et distribution

➤ Vannes

- L'état de surface doit être cohérent avec celui des autres équipements.
- L'utilisateur établit son choix en fonction de ses besoins :
 - Vanne à membrane pour les réglages de débit, les prélèvements et les vidanges.
 - Vanne papillon alimentaire, sans zone de rétention, pour les isolements (vanne de barrage).
 - La vanne à boule est à proscrire car en position fermée elle emprisonne de l'eau qui stagne, source future de contamination microbologique.





Stockage et distribution

➤ Accessoires

- Les manomètres, débitmètres, thermomètres, capteurs... doivent
 - Être montés sur clamp,
 - Avoir un état de surface cohérent avec celui des autres éléments,
 - Être accompagnés de leur documentation technique,
 - Posséder leurs documents d'étalonnage initial si nécessaire.
- Ils doivent être accompagnés de leur certificat matière.
- La chaîne de mesure doit être étalonnée après mise en place sur l'installation.



Stockage et distribution

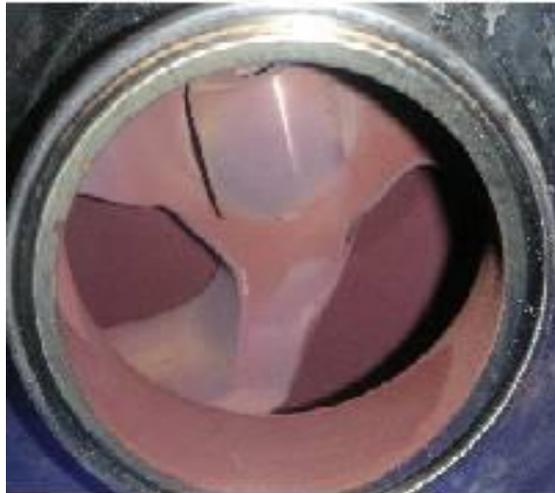
➤ La désinfection

- La désinfection est une opération au résultat momentané, permettant de se débarrasser des microorganismes indésirables présents dans les installations traitées, conformément aux objectifs fixés. Le résultat de cette opération est limité aux microorganismes présents au moment de l'opération. L'efficacité de l'opération est dépendante de l'action chimique du produit désinfectant, de la température et du temps de contact.
- En pratique, si on prend en compte uniquement les populations bactériennes, la stérilisation doit assurer la destruction de toutes les bactéries, y compris sporulées présentes, alors que la désinfection doit réduire uniquement le nombre de bactéries non sporulées (elles ont une résistance plus faible aux agents antibactériens). La stérilisation implique une méthodologie, des contrôles et des qualifications rigoureux assez compliqués à mettre en œuvre alors que dans le cas de la désinfection, un contrôle d'efficacité suffit.



Stockage et distribution

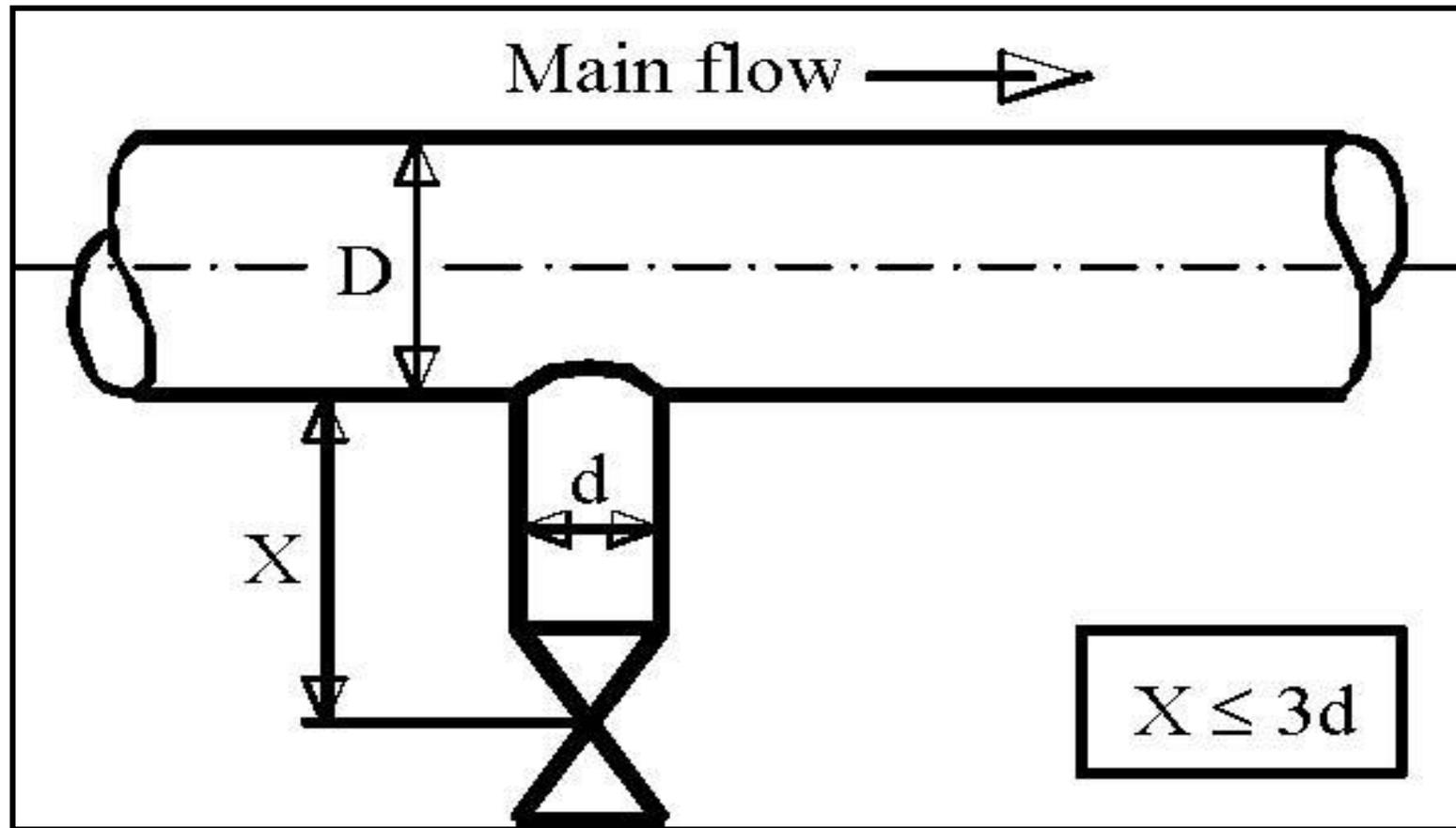
➤ Rouge ou Rouging





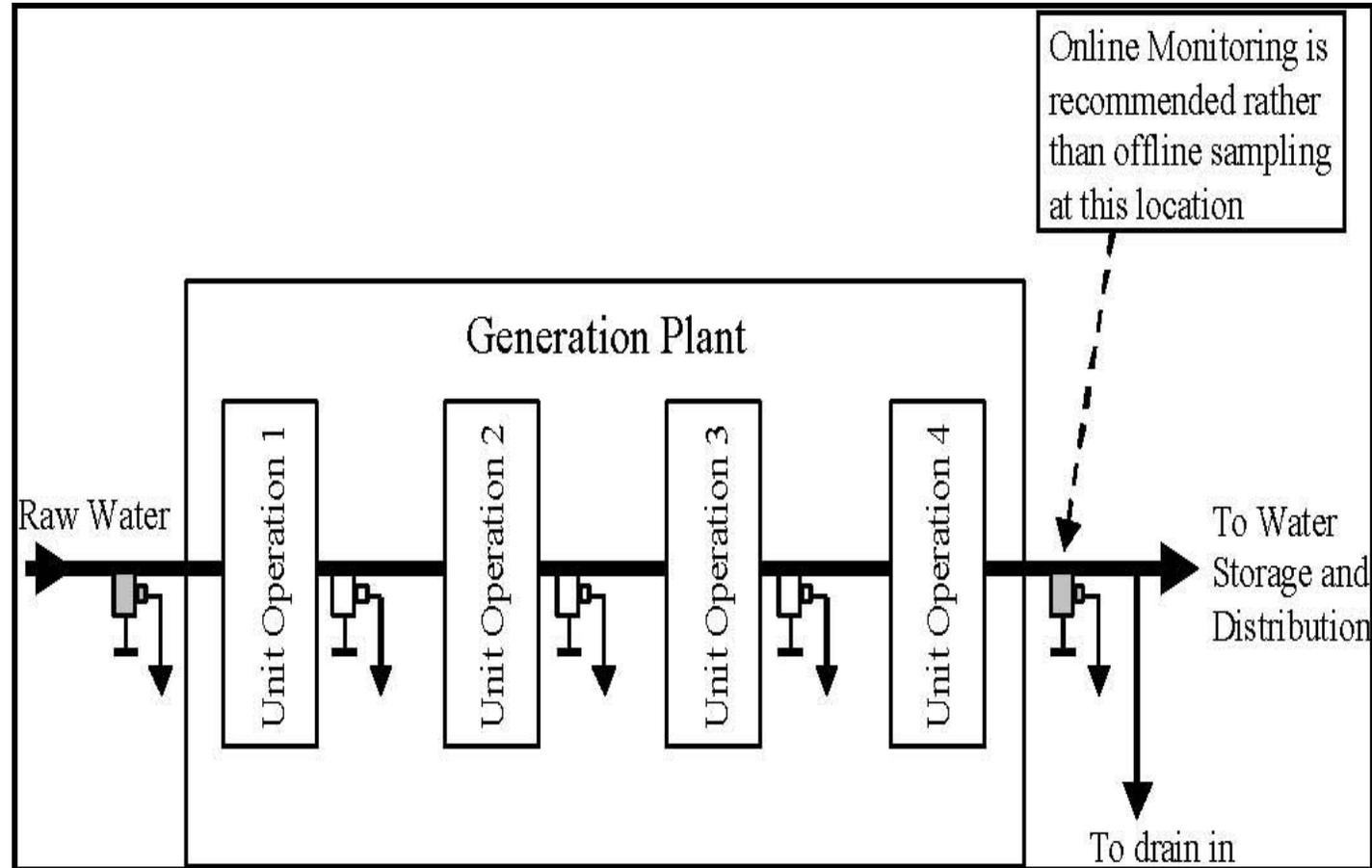
Stockage et distribution

➤ Bras mort



Stockage et distribution

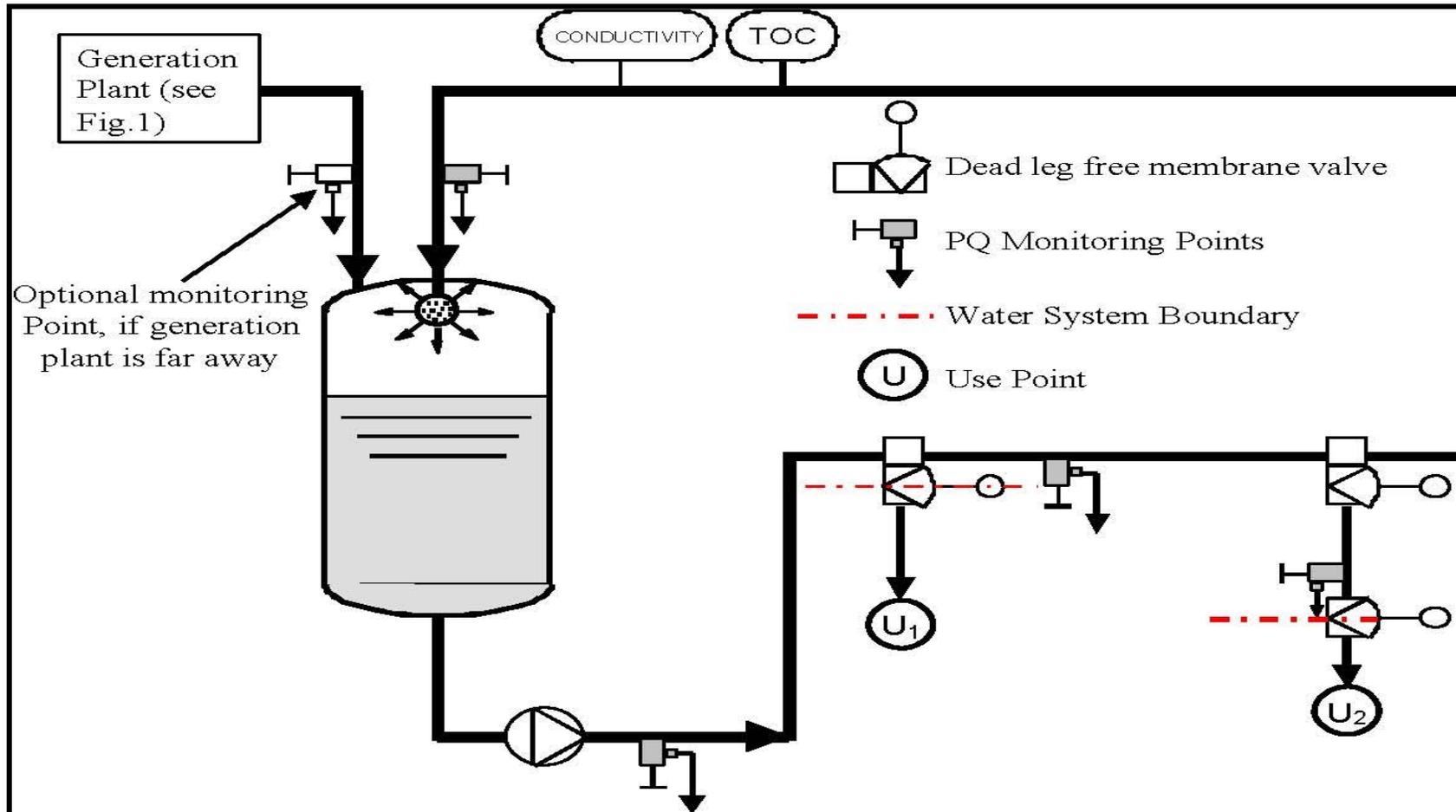
➤ Prise d'échantillon





Stockage et distribution

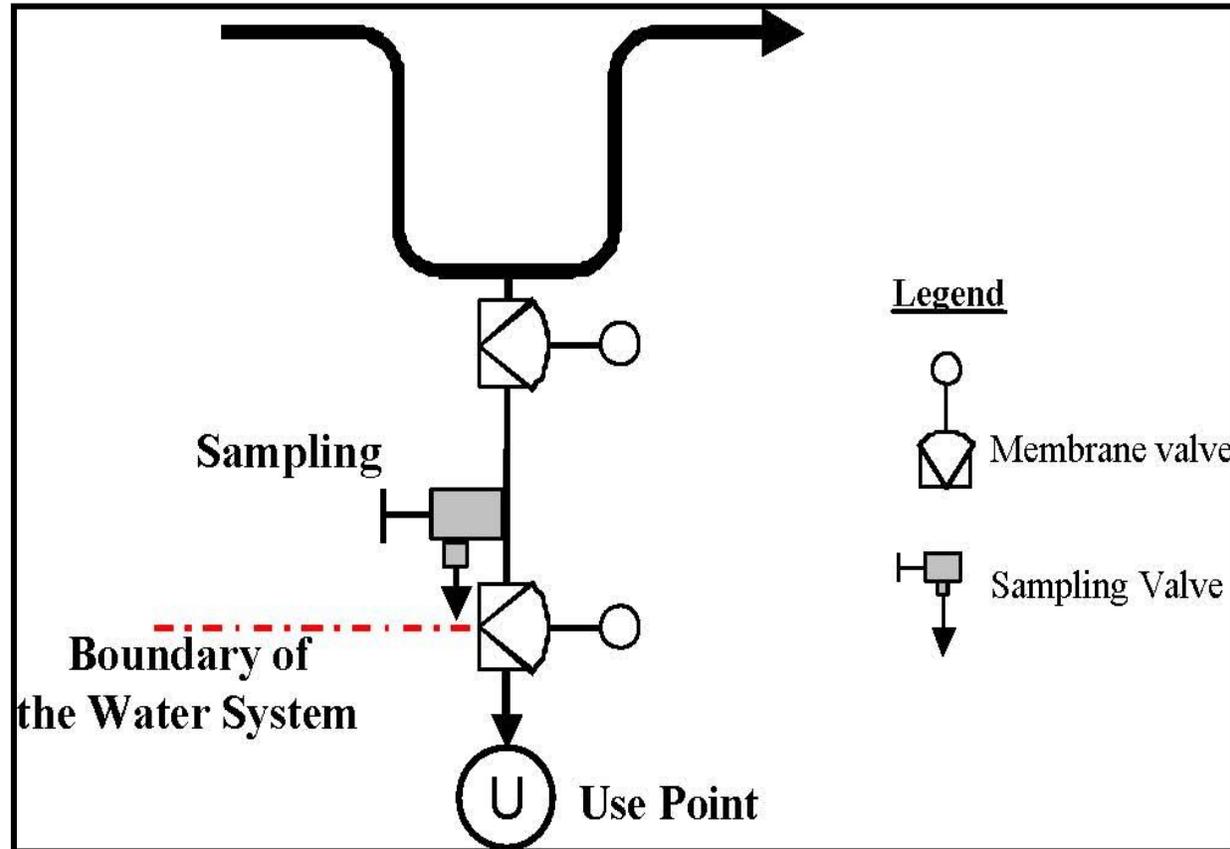
➤ Instrumentation et PES





Stockage et distribution

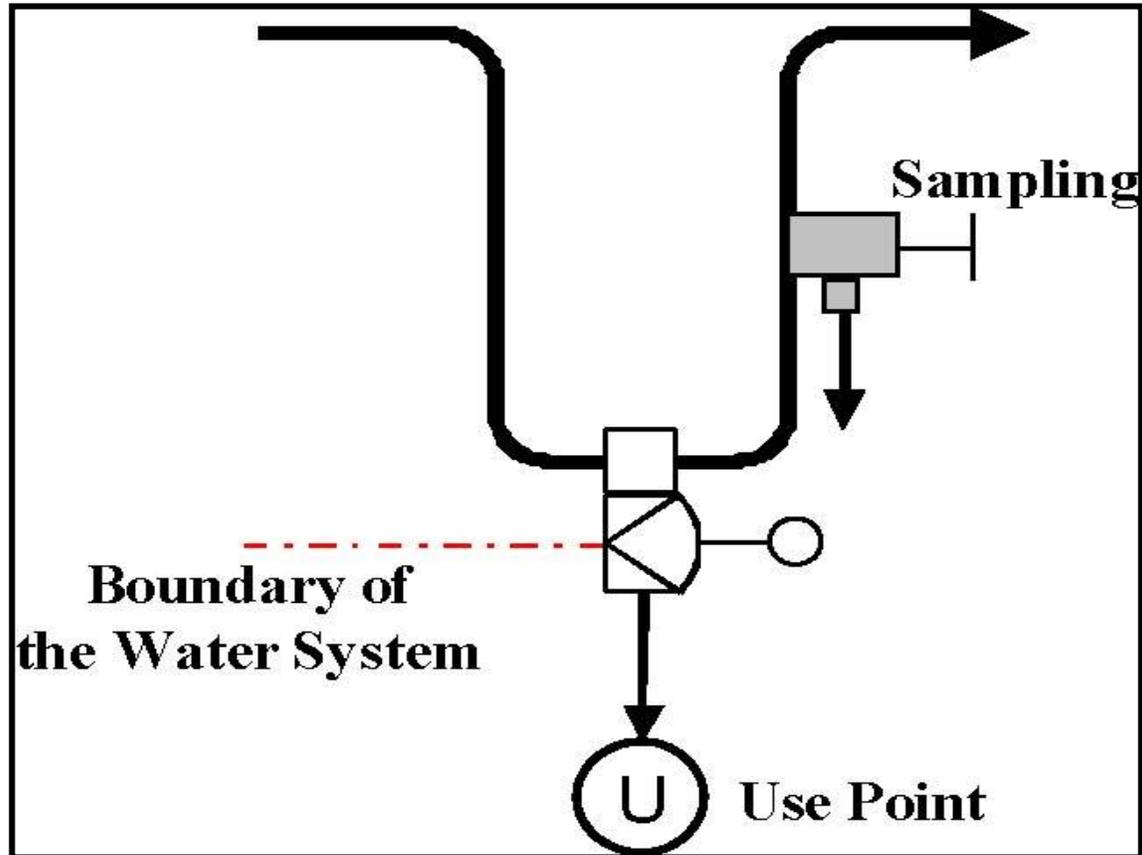
➤ Instrumentation et PES





Stockage et distribution

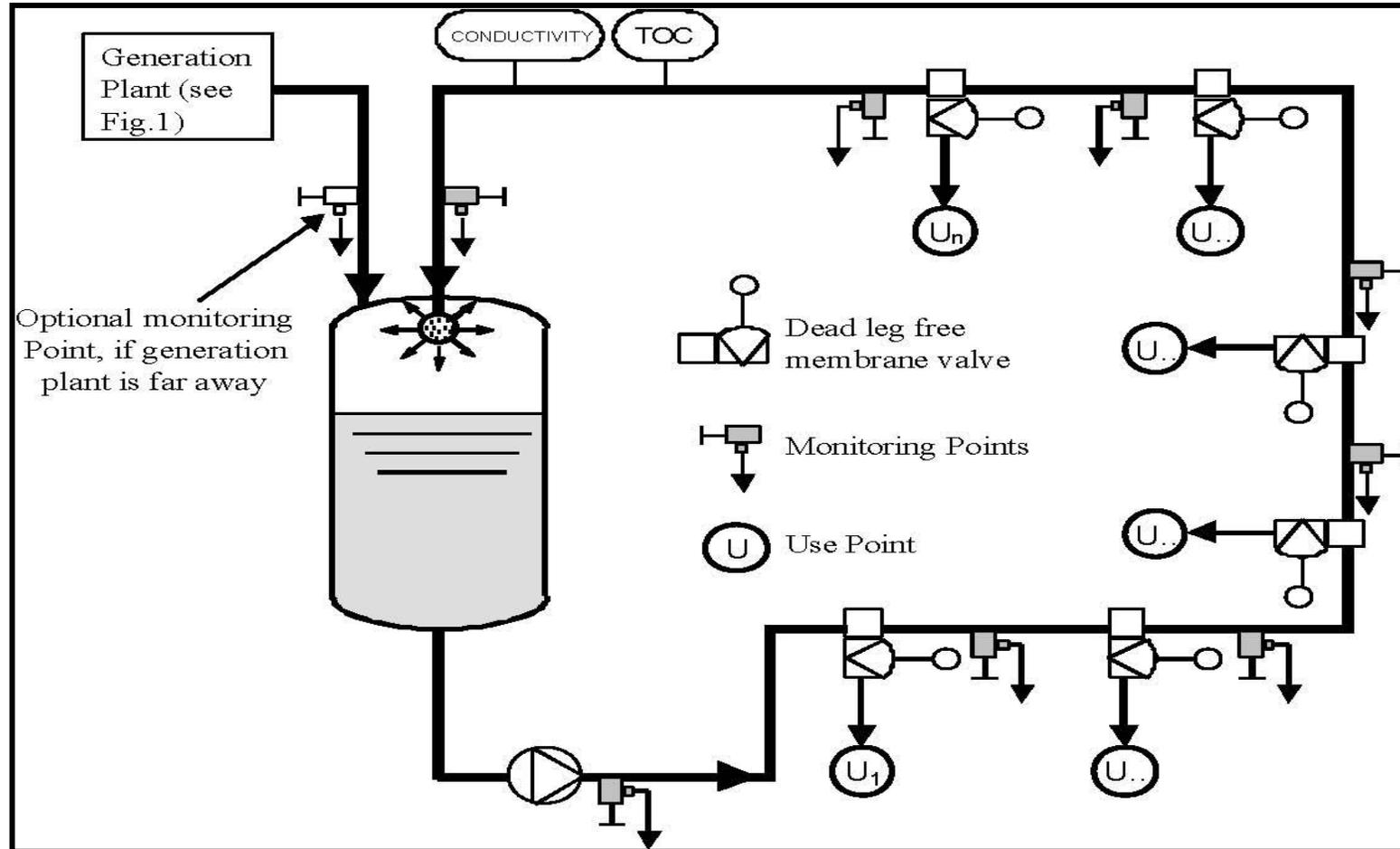
➤ Instrumentation et PES





Stockage et distribution

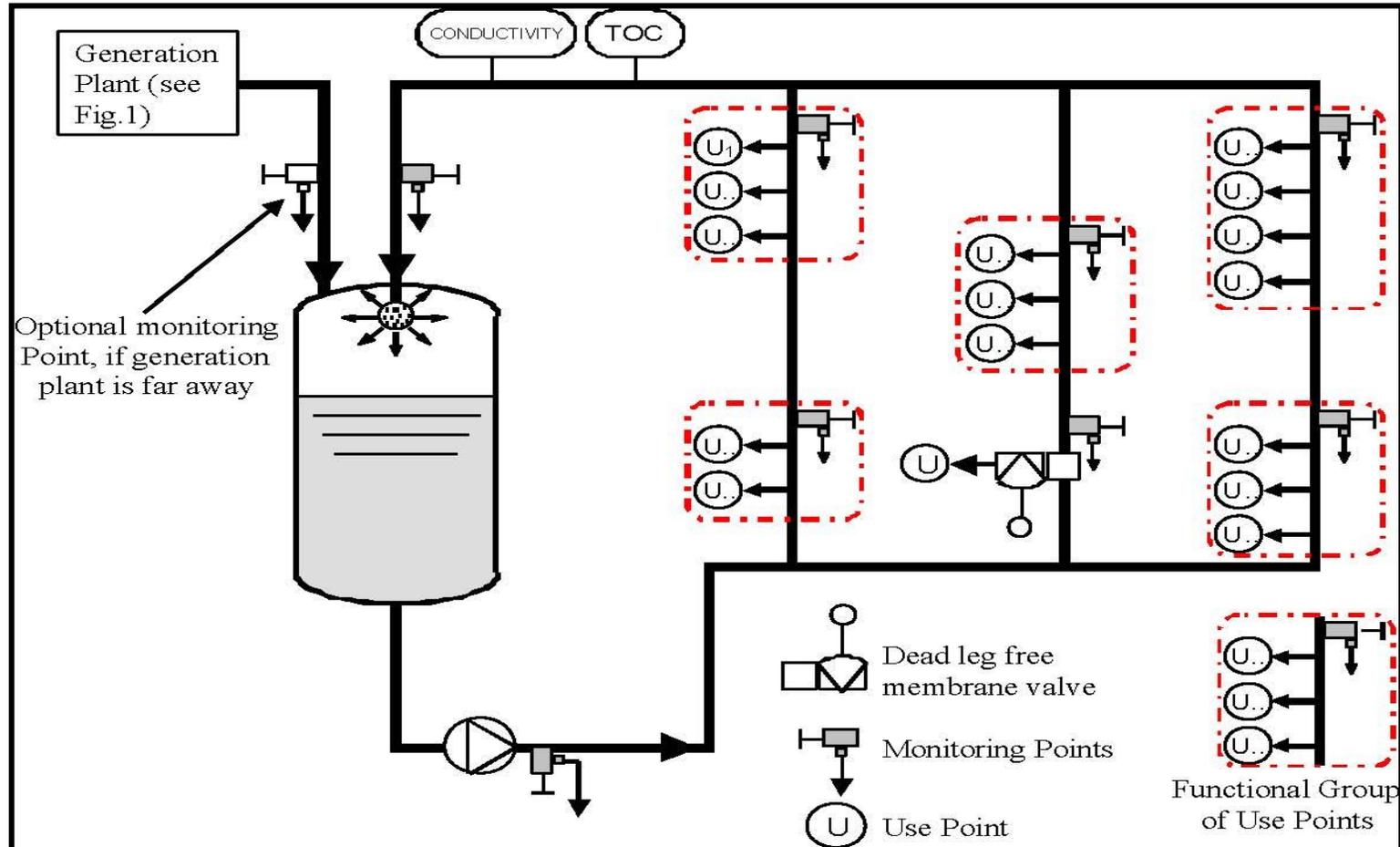
➤ Instrumentation et PES





Stockage et distribution

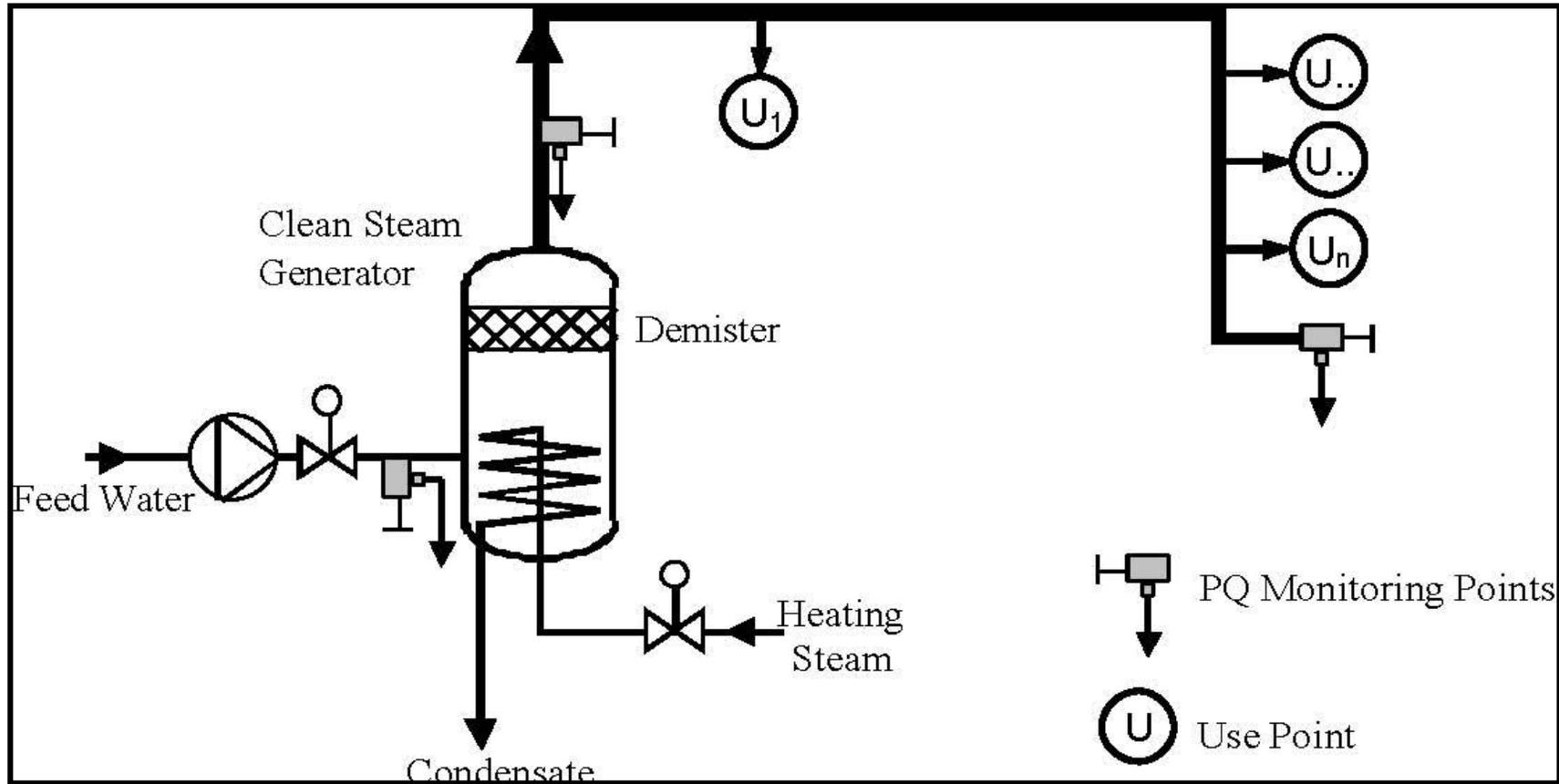
➤ Instrumentation et PES





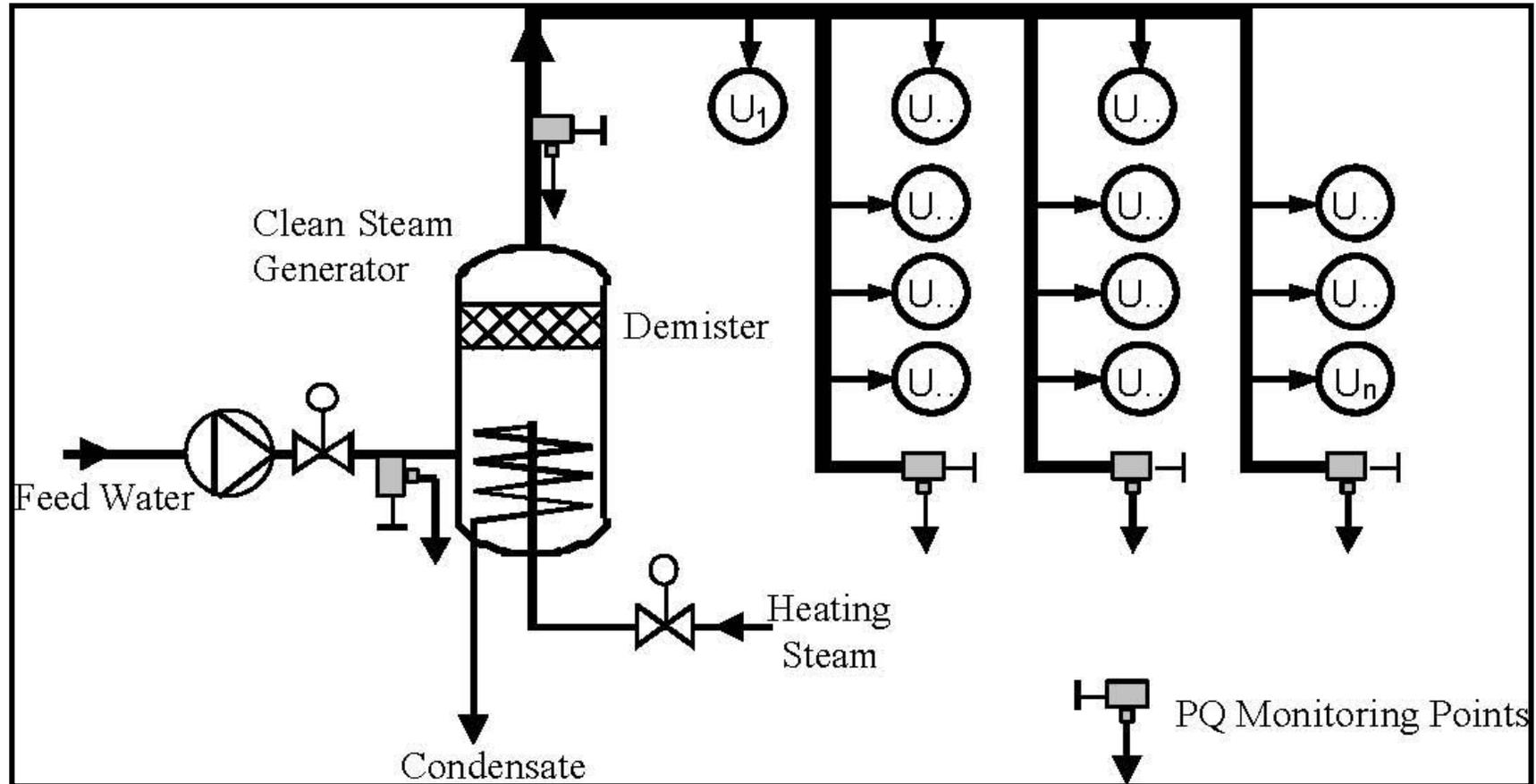
Stockage et distribution

➤ Instrumentation et PES



Stockage et distribution

➤ Instrumentation et PES





5. Instrumentation



Conductivité

➤ Influence de la température; recommandations de l'USP

- A 25°C: limite = 1.3 $\mu\text{S/cm}$

TEMP (°C)	CONDUCTIVITE NON COMPENSEE MAXIMUM ($\mu\text{S/cm}$)	TEMP (°C)	CONDUCTIVITE NON COMPENSEE MAXIMUM ($\mu\text{S/cm}$)
0	0.6	50	1.9
5	0.8	55	2.1
10	0.9	60	2.2
15	1.0	65	2.4
20	1.1	70	2.5
25*	1.3*	75	2.7
30	1.4	80	2.7
35	1.5	85	2.7
40	1.7	90	2.7
45	1.8	95	2.9
		100	3.1



6. Ozone



Ozone

➤ Modification triatomique de l'oxygène



➤ Dosages de 10 à 20 ppb

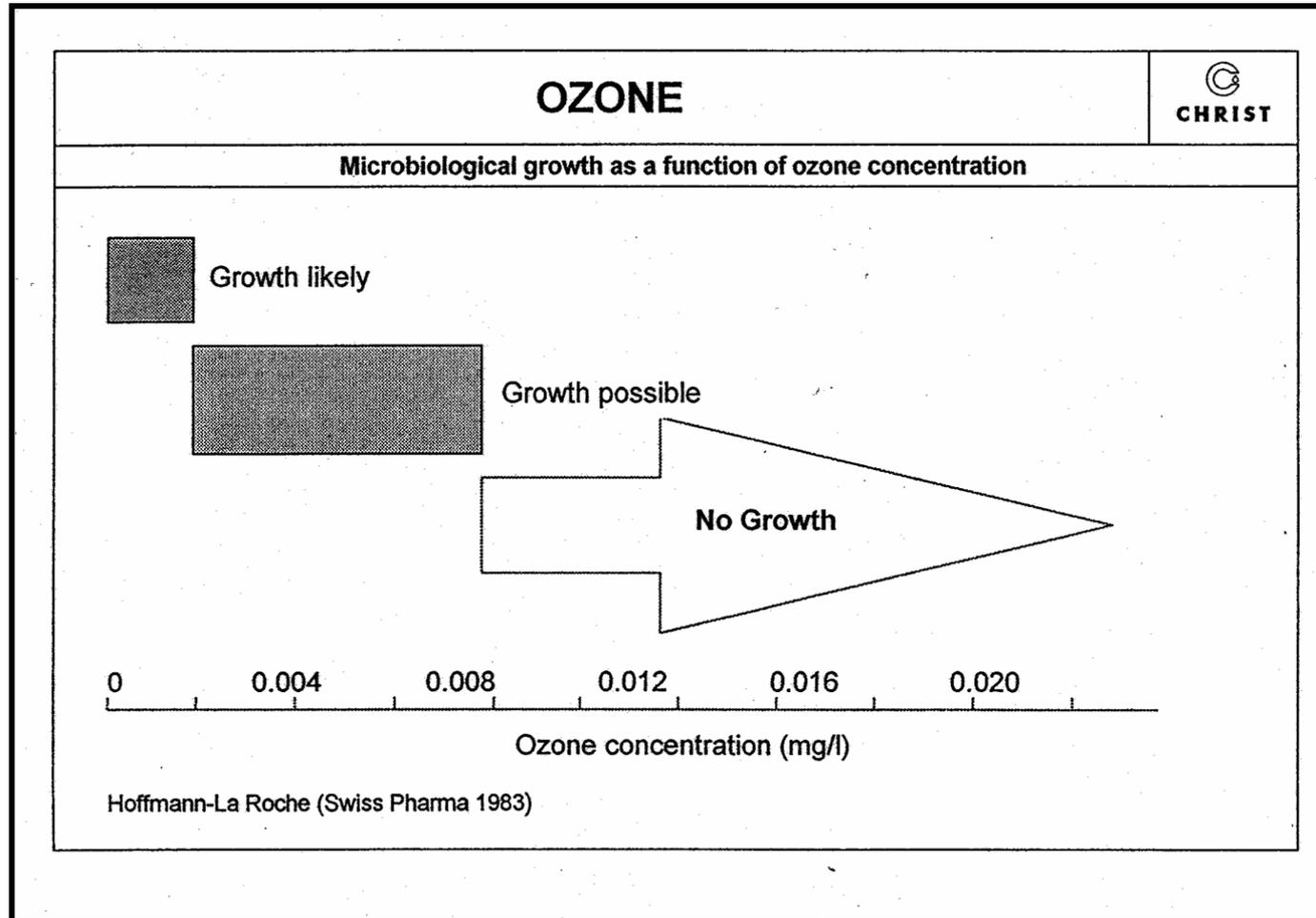
- L'un des agents oxydants les plus puissants
- Un des composants de l'air
- Fort pouvoir oxydant (2,08 V)
- Effet désinfectant
- Destruction de l'enveloppe des bactéries
- Destruction de l'enveloppe des virus
- Destruction des endotoxines bactériennes
- Action rapide : moins de 4 minutes



Ozone

- Réduction du COT
- Demi vie courte dans l'eau ultra pure, moins de 20 minutes à pH 7 et à 25°C
- Évite toute formation de biofilm
- Rapidement efficace dès de faibles concentrations
- Décomposition totale rapide

Ozone





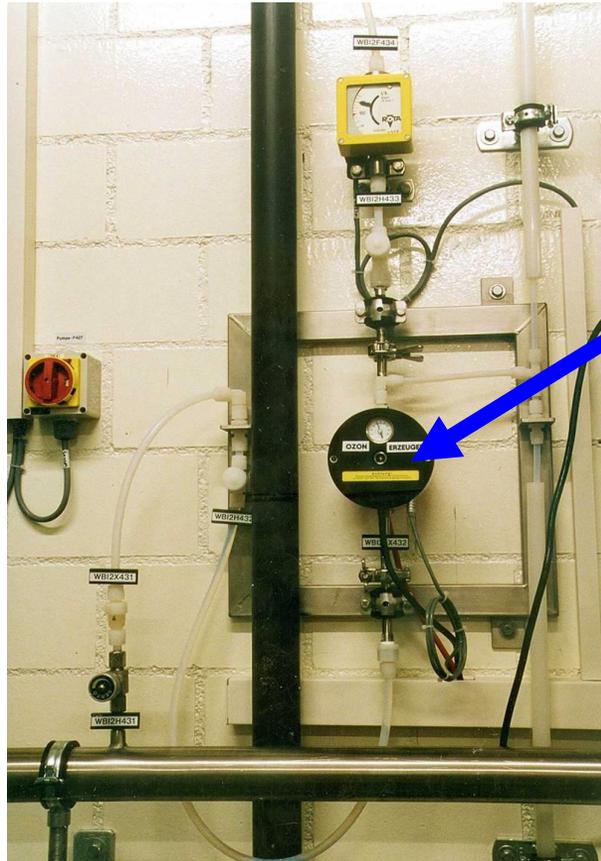
Dosages

➤ Désinfection des boucles d'eau purifiée vrac à l'ozone

- Maintien d'une concentration d'ozone dans la cuve de transit d'eau purifiée vrac en période de soutirage
 - ✓ 7 à 10 ppb en sortie de la cuve de transit,
 - ✓ 0 à 5 ppb en sortie du générateur rayonnements ultra violets (les rayonnements UV détruisent l'ozone).
- Maintien d'une concentration d'ozone dans la boucle d'eau purifiée vrac en période de non soutirage
 - ✓ 10 à 15 ppb dans la boucle.



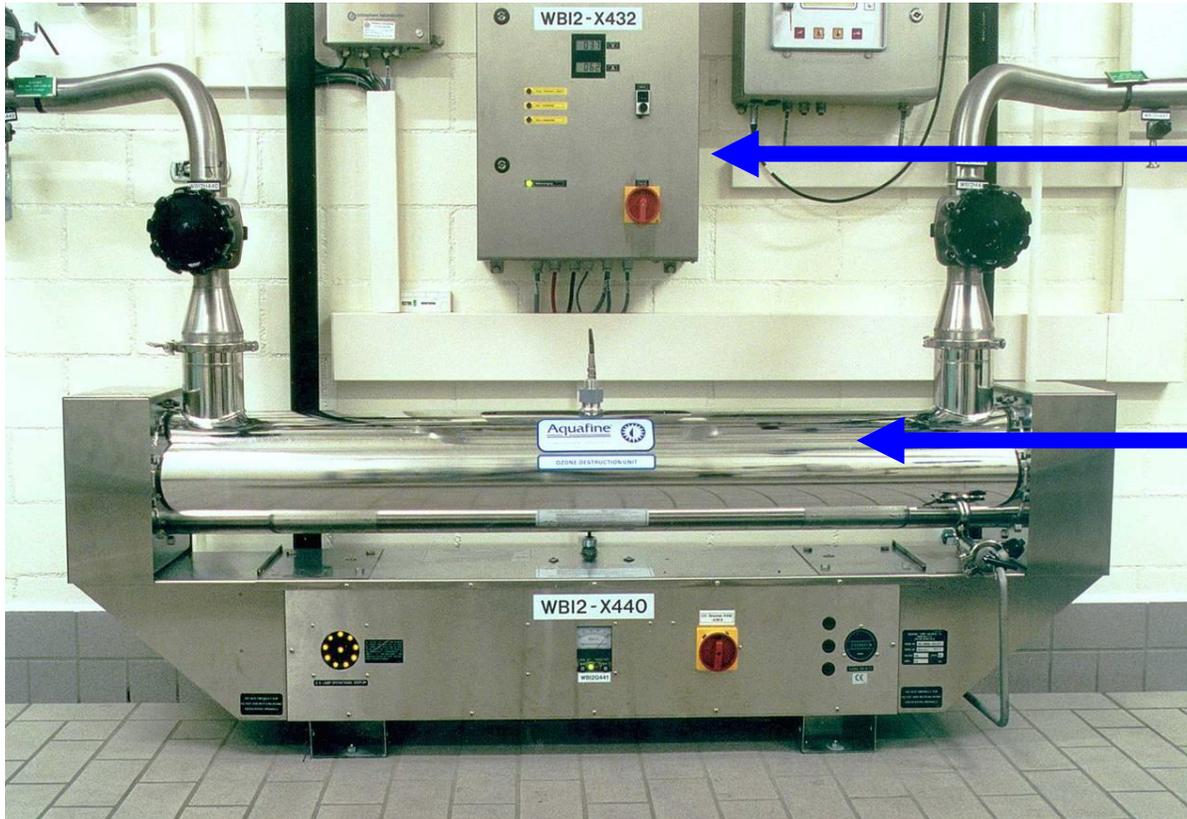
Matériel



**Cellule de
production
du STERITRON**



Matériel

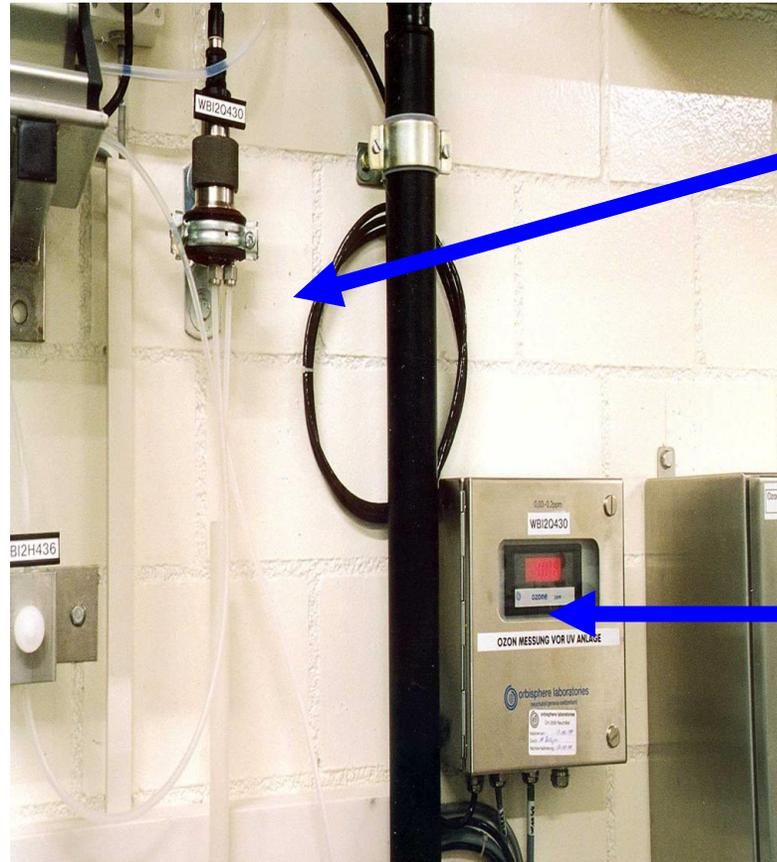


**Armoire du
Générateur
d'ozone**

**Générateur de
rayonnements UV**

Matériel

Ou colorimètre de marque SWAN



Cellule de mesure

Analyseur d'ozone
produit
et résiduel



Avantages de l'ozone électrolytique

- Gaz instable
- Destruction instantanée par rayonnement UV
- Destruction instantanée à la chaleur
- Destruction instantanée sur charbon
- Pas d'effet rémanent
- Économique en consommables et main d'œuvre
- Contraintes d'installation et d'exploitation réduites
- Fonctionnement entièrement automatique
- Surveillance et traçabilité de présence ou non
- Sensibilité de la mesure: 5 ppb
- Produit à partir d'eau purifiée vrac
- Aucun apport extérieur
- Très efficace à faible concentration
- Pas de produit chimique
- Pas de stockage de produits dangereux
- Sécurité maîtrisée
- Efficacité prouvée
- Traçabilité de son efficacité
- Procédé écologique



Avantages de l'ozone électrolytique

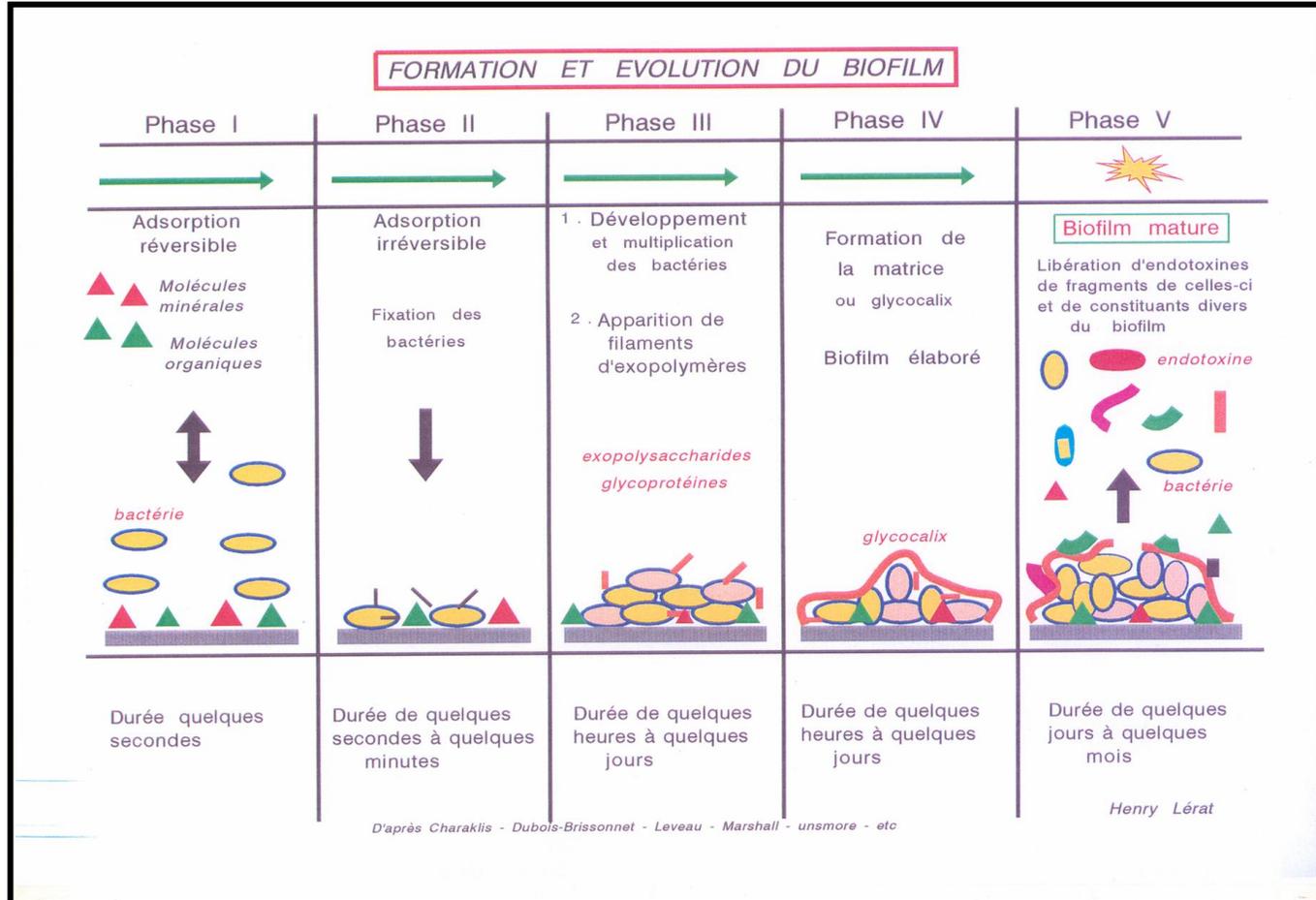
- Qualité obtenue lors d'une désinfection à l'ozone d'une boucle d'eau purifiée vrac
 - Moins de 10 CFU / 100 ml de bactéries
 - Moins de 0,25 UI / ml d'endotoxines bactériennes



6. Biofilm

Biofilm

➤ Formation et évolution

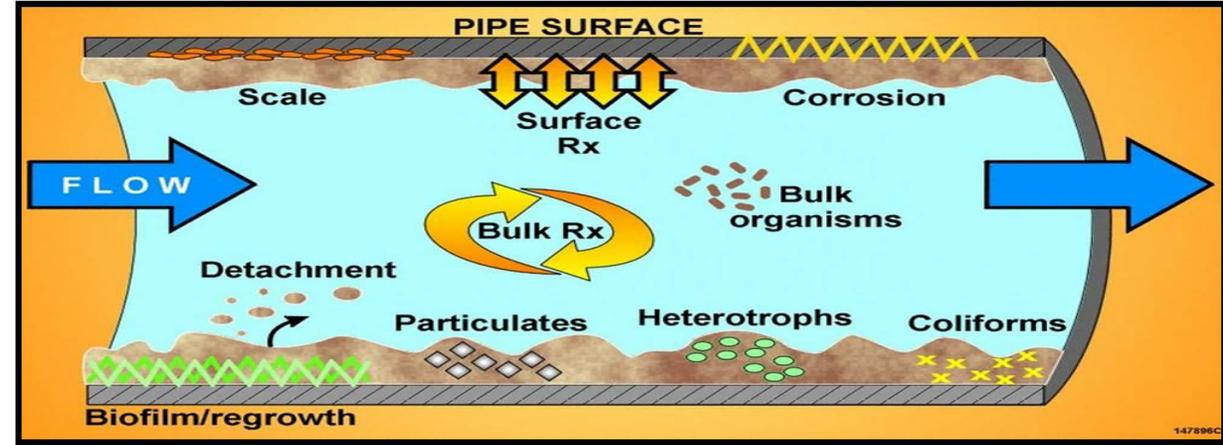
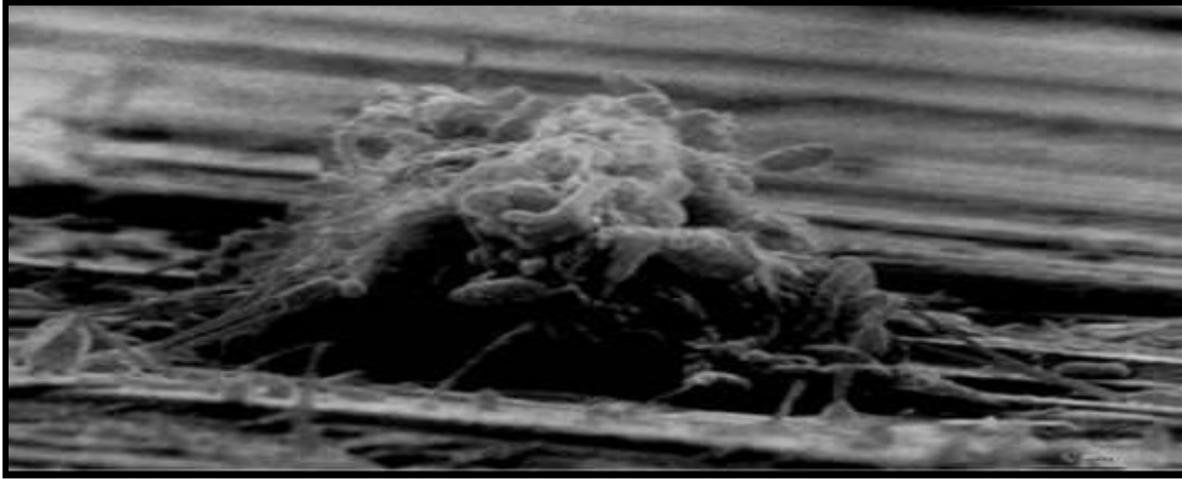




Biofilm

- Les composés organiques incluant des nutriments chimiques se fixent sur la surface des matériaux (film organique).
- Les bactéries se collent aux nutriments attachés sur les tuyaux et s'en nourrissent (manteau d'hydrate de carbone).
- Les molécules résultantes se nomment les glycoprotéines et les glycolipides.
- Les bactéries forment un biofilm : la glycocalice
- La glycocalice joue un rôle dans le ralentissement ou l'arrêt de la croissance de cellules du biofilm.
- De plus en plus de nutriments sont capturés.
- Les particules sont aussi capturées.
- Le biofilm devient un environnement de vie.

Biofilm





Biofilm

- De faibles augmentations de COT (de 1 à 5 %) ont pour origine une augmentation de la reproduction bactérienne ou un détachement du biofilm des parois internes de la canalisation.
- Les bactéries se fixent presque immédiatement sur les nutriments pour former le biofilm.
- Une fraction de biofilm présente dans le flux liquide pourra coloniser tout autre emplacement de la boucle situé en aval de son point de décrochage.
- La présence d'un Biofilm qui se détache est constaté par une contamination bactérienne aléatoire des points d'utilisation.



8. Microbiologie : Maîtrise de la contamination



Techniques microbiologique

- Méthodes microbiologiques de dénombrement
- Recherche des microorganismes potentiellement pathogènes
- Identification des microorganismes
- Recherche du taux d'endotoxines bactériennes



Techniques microbiologique

- Le choix des méthodes est laissé à l'appréciation des laboratoires sous réserve qu'elles soient validées (y compris pour les récentes méthodes rapides).
- En cas d'utilisation de milieux de culture achetés prêts à l'emploi, le contrôle à réception de la fertilité et de la stérilité sont pertinents (ne pas se contenter de l'éventuel bulletin de contrôle du fournisseur).



Identification des microorganismes

- Dans la plupart des cas, un nombre limité d'espèces est présent de manière continue dans un système de production d'eau pharmaceutique.
- Après avoir à plusieurs reprises identifié les microorganismes présents (par exemple pendant la QP), un microbiologiste expérimenté pourra confirmer la présence du ou des quelques types de microorganismes "habituels" en s'appuyant sur l'aspect des colonies et l'observation microscopique après coloration.
- Des photographies de référence peuvent également être utiles.
- Une identification complète (genre et espèce) sera réalisée en cas d'apparition de souches suspectes, d'augmentation anormale du nombre de colonies et/ou à une périodicité prédéfinie pour revalider le résultat des identifications initiales.



Recherche du taux d'endotoxines bactérienne

- Le dosage du taux d'endotoxines est requis uniquement pour l'eau PPI Vrac, à l'eau hautement purifiée vrac ou l'eau purifiée vrac destinée à la préparation de solutions pour dialyse.
- Il est cependant intéressant de suivre son évolution au cours du temps dans l'eau purifiée vrac, car cette mesure est un excellent indicateur de la présence de biofilm dans les canalisations (sous réserve d'utiliser une méthode de dosage quantitative).