

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2014

THESES 2014 TOU3 2011

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Yann BOUDIER

**Qualification d'un système de production et de distribution d'eau
pour préparations injectables**

28 mars 2014

Directeur de thèse : Mme Emilie REMOUÉ

JURY

Président : Mme Cécile ARELLANO
1^{er} assesseur : Mme Sophie CAZALBOU
2^{ème} assesseur : Mme Emilie REMOUÉ

Remerciements

A Madame Cécile Arellano, Professeur à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse. Merci d'avoir accepté de présider cette thèse. Soyez assurée de ma profonde gratitude et de ma reconnaissance.

A Madame Sophie Cazalbou, Maître de Conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse. Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assurée de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Madame Emilie Remoué, Chargée de Qualification et de Validation au sein des laboratoires Ceva Santé Animale. Merci de m'avoir accompagné au cours de cette thèse et d'avoir accepté de siéger à mon jury. Je tiens à te remercier pour tes précieux conseils et pour le partage de ton expérience de l'industrie pharmaceutique.

Je remercie mes amis : Bastien, Julie, Coralie, Stéphanie, Oliver, José, ... et tous ceux non cités ; merci pour tous les bons moments passés avec vous.

Un grand merci aux membres de ma famille qui me soutiennent depuis bien longtemps déjà. A Cyrielle : pour tous les moments partagés depuis notre enfance. A Mamie : avec ma plus chère et affectueuse tendresse.

Enfin, je remercie tout particulièrement mes Parents pour m'avoir encouragé et soutenu dans mes choix au cours de toutes ces années ; sans vous tout cela n'aurait pas été possible. Je vous dois cette réussite, Merci.

SOMMAIRE

DEFINITIONS ET ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	8
CHAPITRE I : L'ASSURANCE QUALITE ET L'ACTIVITE DE PRODUCTION	10
1. Généralités	10
1.1. L'Etablissement Pharmaceutique et le Pharmacien Responsable	10
1.2. Les textes de référence.....	10
1.3. Le médicament et la spécialité pharmaceutique	13
2. La qualité au sein de l'industrie pharmaceutique.....	14
2.1. Définition	14
2.2. Prerogatives et champs d'action de l'assurance qualité.....	15
2.3. L'activité de Qualification et de Validation	16
CHAPITRE II : LES EAUX NATURELLES ET LES EAUX POTABLES	23
1. Définition, composition et structure de la molécule d'eau	23
1.1. Définition	23
1.2. La liaison hydrogène	23
1.3. Propriétés physico-chimiques.....	24
2. Les eaux naturelles.....	25
2.1. Cycle de l'eau naturelle.....	25
2.2. Caractéristiques physico-chimiques de l'eau naturelle	27
2.3. Caractéristiques des eaux de surface.....	28
2.4. Caractéristiques des eaux souterraines	28
3. La fourniture d'eau potable	29
3.1. Définition de la potabilité d'une eau.....	30
3.2. L'eau potable mise à disposition pour l'industrie pharmaceutique	31
CHAPITRE III : LES EAUX A USAGE PHARMACEUTIQUE	42
1. Définition réglementaire	42
1.1. Textes réglementaires opposables.....	42
1.2. Recommandations	42
2. Les monographies de la pharmacopée européenne.....	42

2.1. Eau pour préparations injectables -----	43
2.2. Eau hautement purifiée -----	52
2.3. Eau purifiée-----	53
3. Les technologies de production des différents types d'eau à usage pharmaceutique--	54
3.1. Les prétraitements -----	55
3.2. Les traitements de l'eau -----	59

CHAPITRE IV : DE L'EXPRESSION DU BESOIN A LA CONCEPTION D'UN SYSTEME DE PRODUCTION ET DE DISTRIBUTION D'EPPI, APPLICATION PRATIQUE AU LABORATOIRE CEVA SANTE ANIMALE -----65

1. Présentation du laboratoire Ceva santé animale -----	65
1.1. Historique-----	65
1.2. Infrastructure et Ressources Humaines-----	65
1.3. L'activité et le portefeuille de produits-----	67
1.4. L'activité sur le site de Libourne -----	68
1.5. Le projet STAR, la rénovation de l'atelier de production des formes stériles ----	68
2. L'expression du besoin -----	68
3. Le cahier des charges -----	69
3.1. Description générale des systèmes -----	69
4. La qualification de conception -----	74
5. Les choix technologiques du laboratoire Ceva Santé Animale -----	75
5.1. L'eau potable utilisée par CEVA-----	75
5.2. Pré-filtration à 10 µm -----	76
5.3. Adoucissement-----	76
5.4. Microfiltration -----	77
5.5. Osmose inverse -----	78
5.6. Distillation-----	79
5.7. Cuve de stockage et boucle de circulation -----	81

CHAPITRE V : QUALIFICATION DU SYSTEME DE PRODUCTION ET DE DISTRIBUTION D'EAU POUR PREPARATIONS INJECTABLES -----84

1. Plan directeur de validation -----	84
1.1. Objectifs -----	84
1.2. Pilotage des activités de qualification et de validation-----	85

1.3. Estimation de la criticité des validations -----	85
2. Protocoles de qualification et fiches de test -----	86
3. Qualification du couple adoucisseur / osmoseur -----	86
3.1. Qualification d'installation -----	87
3.2. Qualification opérationnelle -----	95
4. Qualification du distillateur -----	99
4.1. Qualification d'installation -----	99
4.2. Qualification opérationnelle -----	100
5. Qualification de la boucle de distribution d'EPPI -----	101
5.1. Qualification d'installation -----	101
5.2. Qualification opérationnelle -----	104
5.3. Qualification des performances -----	114
CONCLUSION -----	118
TABLE DES MATIERES -----	119
TABLE DES TABLEAUX -----	126
TABLE DES FIGURES -----	127
BIBLIOGRAPHIE -----	128
TABLE DES ANNEXES -----	131

Définitions et abréviations

AFNOR : Association Française de NORmalisation

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ARS : Agence Régionale de Santé

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication. Elles correspondent à l'ensemble des règles émises par la commission européenne et applicables au médicament.

CAPA : Corrective and Preventive Action

CEN : Comité Européen de Normalisation

cGMP : Current Good Manufacturing Practices

COT : Carbone Organique Total

CSP : Code de la Santé Publique

DEQM : Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des soins de santé

EPPI : Eau pour préparations injectables

FDA : Food and Drug Agency

HMI : Human Machine Interface

HVAC : Heating, Ventilation and Air-conditioning

IC : Indice de Criticité

ISO : International Organization for Standardization

ISPE : International Society of Pharmaceutical Engineering

LAL : Lysat d'Amœbocytes de Limule

LD : Ligne Directrice

NEP : Nettoyage En Place

P&ID : Process and Instrumentation Diagram

PDA : Parenteral Drug Association

PDV : Plan Directeur de Validation

PVC : Poly-Vinyl Chloride

QC : Qualification de Conception

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification des Performances

SEP : Stérilisation En Place

SFSTP : Société Française des Sciences et techniques Pharmaceutiques

TH : Titre Hydrotimétrique

USP : United State Pharmacopeial convention

Introduction

La qualité est un élément incontournable des laboratoires pharmaceutiques. Ces derniers doivent mettre en œuvre tous les moyens nécessaires pour garantir la qualité des médicaments produits et pour l'améliorer de façon continue.

Selon l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique, le médicament se définit comme une substance ou une composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou qui peut être administré chez l'homme afin d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier les fonctions physiologiques. Le médicament n'apparaît pas comme un produit de consommation courante, il ne doit pas nuire à la santé de l'individu.

Selon la monographie de la pharmacopée européenne (1), les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ou animal. Les préparations injectables sont des solutions, émulsions ou suspensions stériles exemptes de micro-organismes viables. Les exigences du médicament injectable stérile sont plus contraignantes. Le fabricant doit être vigilant en raison des risques microbiologiques.

L'eau est un excipient essentiel dans la formulation des médicaments, elle est largement utilisée comme solvant, ainsi que pour le nettoyage de l'outil de production. Elle apparaît comme critique et doit être minutieusement surveillée et contrôlée. Plusieurs qualités d'eau à usage pharmaceutique coexistent à la pharmacopée. Seule « l'Eau Pour Préparations Injectables en vrac » (2) (EPPI) peut être utilisée pour la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux. En amont des contrôles qualité physico-chimiques et microbiologiques de routine, les éléments de production et la boucle de distribution de l'eau pour préparations injectables doivent être qualifiées.

Le service de l'Assurance Qualité apparaît comme un pivot essentiel de la sécurité du médicament au sein d'un laboratoire pharmaceutique. Une unité de production d'eau pour préparations injectables répond aux spécifications réglementaires de la pharmacopée, des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et aux recommandations de production, de stockage et de distribution conformément à l'état de l'art.

La qualification des équipements est un enjeu majeur en production pharmaceutique. Ainsi, un cadre réglementaire rigoureux accompagne toutes les étapes de la production des

médicaments. En accord, avec la ligne directrice 15 des BPF (3), tout fabricant doit fournir un travail de validation pour démontrer que les aspects critiques des opérations sont contrôlés. Une modification associée à l'installation, aux équipements, à l'environnement susceptible d'entraîner des variations de la qualité du produit doit être maîtrisée par une procédure de change control et validée par un programme de validation.

Selon les bonnes pratiques de fabrication, l'activité de validation est définie et documentée en amont par le Plan Directeur de Validation (PDV) ou Validation Master Plan (VMP).

La réglementation impose la rédaction d'un protocole des différentes activités de qualification associé à un rapport présentant les différents résultats obtenus.

Cette thèse a fait l'objet d'un stage de fin d'étude au sein des laboratoires Ceva, sur le site de Libourne, spécialisé dans la production de formes injectables stériles. Dans le cadre de la rénovation des ateliers et en raison d'une évolution des besoins, un nouveau système de production, de stockage et de distribution d'eau pour préparations injectables a été installé. Cet équipement est un élément fondamental et critique pour la fabrication de médicaments stériles. L'eau produite doit permettre la fabrication de médicaments garantissant la sécurité du patient, les exigences sont physico-chimiques mais aussi microbiologiques. La qualification d'une boucle d'eau nécessite une bonne maîtrise de l'installation, une analyse approfondie du système ainsi qu'une démarche détaillée et documentée.

Nous verrons dans une première partie le rôle de l'Assurance Qualité au sein d'un laboratoire pharmaceutique avec notamment son implication dans la qualification et la validation. Une seconde partie traitera des exigences réglementaires et analytiques des eaux à usage pharmaceutique. Dans une dernière partie nous traiterons d'un cas pratique : la conception et la qualification de l'adoucisseur, de l'osmoseur, du distillateur et de la boucle d'eau pour préparations injectables.

Chapitre I : L'assurance qualité et l'activité de production

1. Généralités

1.1. L'Etablissement Pharmaceutique et le Pharmacien Responsable

L'article L.5124-1 du Code de la Santé Publique (CSP) impose que « la fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution en gros de médicaments, [...] ainsi que l'exploitation de spécialités pharmaceutiques ou autres médicaments [...] ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques ». De plus, une industrie qui comporte un établissement pharmaceutique doit être détenue par un pharmacien ou un pharmacien doit participer à sa direction générale.

Selon le chapitre 1 de la gestion de la qualité des BPF, le pharmacien responsable doit être le garant de la production de médicaments adaptés à l'emploi et qui répond aux exigences du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Le patient ne doit être exposé à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité. Cet objectif de qualité engage la responsabilité du pharmacien responsable.

1.2. Les textes de référence

L'industrie pharmaceutique utilise des référentiels réglementaires définis par des textes de loi et des référentiels non opposables qui définissent des recommandations.

1.2.1. Les référentiels réglementaires

1.2.1.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

Les BPF constituent un ensemble de règles utilisées lors de la fabrication du médicament pour en garantir la sûreté, la bonne identification et la pureté. Elles définissent des éléments permettant d'assurer la qualité des médicaments et la notion « d'assurance qualité ». Ce texte a valeur de loi et son application est vérifiée par les autorités de tutelle telles que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) lors d'inspections ou lors de demandes d'autorisation de fabrication (agrément de « l'établissement

pharmaceutique »). L'accèsion au marché d'un médicament est subordonnée au respect des BPF.

En Europe, les BPF ont pour la première fois été définies au niveau communautaire avec la directive 91/3561 CEE. Puis la directive 2003/94/CE de la commission du 08 octobre 2003 a établi les nouveaux principes et les lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain. La version des BPF publiée au bulletin officiel n°2011/8bis intègre la gestion du risque qualité.

1.2.1.2. Les « Current Good Manufacturing Practises » (cGMPs)

Ce document fait foi aux Etats-Unis et est émis par la Food and Drug Agency (FDA), l'autorité de tutelle nationale. Deux textes fondamentaux issus du « Code of Federal Regulations (CFR) » sont applicables à l'industrie pharmaceutique : le 21 CFR 210 « current good manufacturing practise in manufacturing, processing, packing or holding of drugs : general » et le 21 CFR 211 « current good manufacturing practise for finished pharmaceuticals ». Les cGMPs abordent d'un point de vue pragmatique les méthodes de travail, de contrôle ou les équipements à utiliser pour atteindre un objectif de qualité.

Des divergences existent entre le système européen et américain, mais le recouvrement des deux textes est important, les attentes sont similaires pour :

- La conception, la maintenance et le nettoyage des locaux et des équipements
- L'utilisation de procédures écrites et la traçabilité de l'activité
- Un management de la qualité indépendant du système de production
- L'emploi de personnel qualifié

1.2.1.3. La pharmacopée

La pharmacopée est une norme pharmaceutique qui uniformise la composition qualitative et quantitative des médicaments grâce à un recueil de monographies. La conformité d'un produit à une monographie définit un niveau de qualité. Ce recueil comprend, selon l'article R5001 du Code de la Santé Publique :

- La nomenclature des drogues et des médicaments
- Une liste des dénominations communes des médicaments
- Les caractères des médicaments, les moyens d'identification

- Les méthodes d'essai et d'analyse à utiliser pour assurer leur contrôle

En France, la pharmacopée se base sur les textes des pharmacopées européennes et françaises.

- La pharmacopée française

La pharmacopée française dispose de spécificités nationales, elle recueille les textes et les monographies nationales en complément des monographies de la pharmacopée européenne.

Les prescriptions générales de la pharmacopée européenne s'appliquent à l'ensemble des monographies et textes de la pharmacopée française.

La pharmacopée française est à considérer comme un complément de la pharmacopée européenne.

- La pharmacopée européenne

La pharmacopée européenne est élaborée par la Commission Européenne de Pharmacopée composée de délégations nationales sous l'égide de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM). La première version de la pharmacopée européenne a vu le jour en 1964 et a permis de standardiser la qualité des produits pharmaceutiques au niveau communautaire.

- La pharmacopée américaine

L'U.S Pharmacopeial Convention (USP) est la pharmacopée américaine. Elle définit également des standards de qualité et de pureté des matières premières et des spécialités pharmaceutiques.

1.2.2. Les référentiels non opposables

1.2.2.1. Les normes

Des normes éditées par des organismes officiels peuvent faire référence à plusieurs niveaux :

- National : les normes éditées par l'Association Française de Normalisation (AFNOR).
- Communautaire : les normes issues du Comité Européen de Normalisation (CEN).

- International : les normes ISO (International Organization for Standardization) définissent un référentiel international visant à uniformiser les pratiques industrielles pour répondre à un standard de qualité.

1.2.2.2. Les référentiels d'associations d'industriels

Ces textes sont des recommandations de professionnel ou d'organismes en lien avec l'industrie pharmaceutique qui définissent les méthodologies de travail. Ces référentiels ont une approche pratique des problématiques industrielles comme par exemple les publications de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP).

La Parenteral Drug Association (PDA) travaille spécifiquement dans le domaine de l'injectable stérile. L'International Society of Pharmaceutical Engineering (ISPE) publie des articles sur la conception et la qualification des systèmes de production et de distribution d'eau, des systèmes de ventilation et dans la validation des systèmes informatisés.

1.3. Le médicament et la spécialité pharmaceutique

1.3.1. **Définition**

1.3.2. **Les exigences du stérile**

1.3.2.1. Le médicament stérile

La pharmacopée européenne définit un médicament stérile comme étant exempt de micro-organismes, de particules et de pyrogènes. La difficulté pour l'industriel est de réduire le risque de contamination du produit par l'environnement tout au long du processus de fabrication.

L'obtention de médicaments stériles est possible selon deux procédés de fabrication :

- La stérilisation terminale : le médicament non stérile est conditionné dans son récipient final puis un procédé de stérilisation permet d'éliminer la charge en micro-organismes.
- Toutes les étapes ou les étapes terminales du processus de fabrication sont aseptiques afin de maîtriser la production dans des conditions stériles.

La ligne directrice 1 des BPF définit les modalités de stérilisation acceptées pour la production des médicaments :

- La stérilisation par la chaleur (sèche ou humide),
- La stérilisation par irradiation,
- La stérilisation à l'oxyde d'éthylène,
- La filtration stérilisante qui doit être couplée dans la mesure du possible avec une stérilisation dans le récipient final.

1.3.2.2. Les préparations parentérales

Selon la pharmacopée européenne, « les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain » (1). La monographie définit plusieurs catégories de préparations parentérales :

- Les préparations injectables,
- Les préparations pour perfusion,
- Les préparations à diluer pour injection ou pour perfusion,
- Les gels injectables,
- Les implants.

Les méthodes de production des préparations stériles doivent assurer la stérilité du produit fini et doivent limiter au maximum le risque de contamination particulaire et le développement des micro-organismes. L'exigence de qualité nécessite l'utilisation d'eaux pour préparations injectables.

2. La qualité au sein de l'industrie pharmaceutique

2.1. Définition

2.1.1. La notion de qualité

Le chapitre premier des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou des « current Good Manufacturing Practises » (cGMP) définit la gestion de la qualité comme étant la production de médicaments « n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de

sécurité, de qualité ou d'efficacité » (4). L'assurance de la qualité doit couvrir tout ce qui peut impacter directement ou indirectement la qualité finale du produit fini.

De plus, une politique de qualité performante garantit que les médicaments sont produits conformément à l'autorisation de mise sur le marché et aux bonnes pratiques de fabrication pour satisfaire aux exigences.

2.1.2. L'assurance qualité et le contrôle qualité

Le management de la qualité est un concept global et intégré à tous les niveaux de la production du médicament. L'assurance qualité permet de produire des médicaments conformément aux normes et aux référentiels réglementaires en vigueur, en particulier les BPF, « elle représente l'ensemble des mesures pour s'assurer que les médicaments [...] fabriqués sont conformes et sont de qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés » (5). Son action est complémentaire au contrôle qualité qui procède à l'échantillonnage et aux contrôles analytiques. Le contrôle qualité juge à réception de la conformité des matières premières, des articles de conditionnement ainsi que des produits finis.

L'assurance qualité a donc un rôle majeur, en mettant en œuvre la politique qualité à tous les niveaux de la production pharmaceutique jusqu'à la libération des produits finis.

2.2. Prérrogatives et champs d'action de l'assurance qualité

L'Assurance Qualité s'assure que toutes les activités de l'entreprise, ayant un impact sur la qualité des produits, sont conformes avec les exigences réglementaires des BPF.

Les missions principales de l'Assurance Qualité sont :

- La vérification de la conformité des dossiers de lot qui permet de s'assurer que les actions menées de la fabrication au contrôle sont correctement tracées et conformes.
- La gestion et la rédaction de procédures décrivant les activités ayant un impact sur la qualité des produits.
- La qualification des équipements et la validation des procédés de fabrication, de répartition, de conditionnement et de contrôle des produits.
- Le suivi métrologique.
- Le traitement des non conformités et des réclamations : pour évaluer les défaillances matérielles ou humaines impactant la qualité du produit et pour apporter des actions correctives et préventives.

- La Revue Annuelle Qualité Produit : il s'agit d'une revue qualité périodique concernant tous les médicaments soumis à une autorisation de mise sur le marché, l'objectif est de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, de mettre en évidence toute évolution et d'identifier toutes les améliorations pour les produits et les procédés.
- La revue des dossiers de lots.
- La formation aux BPF des nouveaux arrivants.
- La réalisation d'audits internes.
- La rédaction de l'état des lieux envoyé annuellement à l'ANSM.

2.3. L'activité de Qualification et de Validation

La qualification des équipements et la validation des procédés sont des enjeux majeurs de la qualité pharmaceutique. En accord, avec la ligne directrice 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication, tout fabricant doit fournir un travail de validation pour démontrer que les aspects critiques des opérations sont contrôlés. Une modification associée à l'installation, aux équipements, à l'environnement susceptible d'entraîner des variations dans la qualité du produit doit être maîtrisée par une procédure de change control et validée par un programme de validation.

La procédure de change control s'assure de la maîtrise des changements d'une installation ou d'un processus. Selon les bonnes pratiques de fabrication, l'activité de validation est définie et documentée en amont par le Plan Directeur de Validation (PDV). La réglementation impose la rédaction d'un **protocole** des différentes activités de qualification et de validation, d'une **analyse de criticité** pour identifier les éléments critiques associés ainsi que l'écriture d'un **rapport** présentant les différents résultats obtenus (6).

La validation n'est pas qu'une exigence réglementaire, elle permet de s'assurer de la maîtrise qualitative du processus et de rationaliser les coûts. En effet, elle permet d'identifier les indicateurs qualité représentatifs du système et de les suivre. Ce suivi qualité permet de tendre vers le « bon du premier coup » encore appelé le « right first time ». Les retraits et les rejets de produits finis sont limités ; les rendements sont améliorés. L'industriel améliore son niveau de qualité et donc la sécurité du patient ainsi que sa productivité.

2.3.1. Plan Directeur de Validation (PDV)

Le plan directeur de validation est le premier élément produit avant toute activité de validation ou de qualification. Le paragraphe « planification de la validation » de la LD 15 des BPF (7) comporte des informations sur :

- La politique de validation et sur le programme de qualification adopté. Ce document doit être relu et approuvé par la direction, les responsables de production, de maintenance, de contrôle qualité et d'assurance qualité. Les orientations qualité retenues pour un site de production sont définies au sein du PDV, qui définit le périmètre de validation.
- Les installations ou les équipements à qualifier. Le PDV doit établir un « état des lieux » de l'outil de production. Il décrit clairement le matériel ou les équipements à qualifier sur un site (plans, schémas, ...). Une analyse des risques associés à l'utilisation des installations permet de prioriser les activités de qualification en s'intéressant aux équipements ou aux activités les plus critiques.
- La validation des activités associées à la production telles que la validation de nettoyage, elles-mêmes organisées selon une analyse de risques.
- La planification et la programmation des activités de validation. Le PDV permet de définir les services ou les personnes impliquées dans l'activité de validation. Les dates et les délais nécessaires pour la qualification sont définis.
- Le format de la documentation utilisée (protocoles, fiches de tests, analyse de risques, rapports)
- Les référentiels réglementaires associés

Dans le cadre de la réalisation de projet de grande ampleur, il est possible de rédiger un plan directeur de validation indépendant et spécifique de l'installation à valider.

2.3.2. La validation des procédés

La validation des procédés de fabrication, de répartition ou de conditionnement doit démontrer et documenter qu'un procédé fournit un produit de qualité, de façon efficace, reproductible et conforme aux spécifications. La validation porte sur trois lots de taille commerciale. En amont, tous les éléments de la production doivent être maîtrisés (8) :

- La qualification des équipements de production et des utilités.

- La validation des méthodes d'analyse.
- La validation du nettoyage. Les risques de contamination croisée entre différents lots doivent être contrôlés. Des molécules présentes sur le matériel ou sur les surfaces pourraient contaminer un lot suivant. La contamination microbiologique est également étudiée.
- La validation des systèmes informatisés.

La validation des procédés peut être effectuée selon trois méthodologies :

- La validation prospective accompagne le projet de sa conception jusqu'à sa mise en service.
- La validation concomitante se déroule lors de l'activité de production.
- La validation rétrospective est conduite sur des procédés utilisés en routine mais non encore validés.

2.3.3. La qualification des équipements

La qualification des équipements est un prérequis majeur pour valider les procédés (Cf. § I.2.3.2), elle permet de maîtriser les risques liés à l'utilisation d'un équipement. Le PDV définit une matrice de qualification où les équipements à qualifier sont détaillés. Le PDV associe une analyse de risques pour prioriser la qualification des équipements critiques. La qualification des installations ou des équipements porte sur :

- Les locaux et les zones classées de production,
- Les utilités industrielles ayant un impact sur le produit fini telles que les boucles d'eau purifiée ou d'eau pour préparations injectables, la production d'air comprimé et le réseau de distribution associé, le réseau de distribution d'azote, les générateurs de vapeur pure, les systèmes HVAC, etc.
- Les équipements de production, par exemple en centrale de pesées, en fabrication, en répartition ou au conditionnement, etc.
- Les équipements du laboratoire de contrôle qualité

2.3.3.1. Protocole de qualification

La rédaction et l'approbation d'un protocole de qualification est un prérequis nécessaire avant de réaliser des tests sur l'équipement. Ce document doit préciser les

modalités de mise en œuvre des activités de qualification ; il définit les étapes critiques et les critères d'acceptation.

Les fiches de test contiennent les informations pratiques nécessaires à la réalisation d'un test et le contexte de l'essai. Le déroulement et les critères d'acceptation du test sont définis au préalable avec le protocole. La qualification standard d'un équipement se base sur les étapes de Qualification de Conception (QC), Qualification d'Installation (QI), de Qualification Opérationnelle (QO) et de Qualification des Performances (QP).

2.3.3.2. Qualification de Conception

La conception d'un équipement doit être vérifiée et documentée conformément aux BPF (9). Pour cela, les spécifications d'un appareil doivent être conformes au cahier des charges préalablement établi avec le fournisseur ou avec l'analyse fonctionnelle.

Cette qualification doit vérifier et valider la prise en compte des besoins utilisateurs et des requis réglementaires qui sont regroupés par thèmes généraux selon l'approche des 5M (matière, moyen, main d'œuvre, milieu et méthode). La maîtrise de ces 5M doit permettre *in-fine* de maîtriser les équipements et les procédés.

La prise en compte des prérequis est vérifiée en mentionnant leur transposition technique sur l'équipement et le document technique qui en apporte la preuve.

Les éléments critiques doivent être définis dès la conception du système, ainsi que les moyens déployés pour maîtriser ces risques.

2.3.3.3. Qualification de l'Installation

La qualification d'installation est réalisée sur des installations et des équipements neufs ou ayant subi une modification (10). Cette qualification collecte des données documentaires pour s'assurer de la conformité d'installation du système définie dans le cahier des charges. Les tests associés sont réalisés hors fonctionnement pour vérifier :

- L'intégrité de l'équipement installé, pour s'assurer de la présence des composants et du raccordement aux utilités si applicable
- L'exactitude des plans, des schémas électriques ou hydrauliques
- La présence des documents techniques, des données d'étalonnage et des instructions opératoires
- La nature des matériaux de construction et des certificats matière associés

2.3.3.4. Qualification Opérationnelle

La qualification opérationnelle est postérieure à la qualification d'installation et correspond à la mise en fonctionnement du système sous utilités (électricité et fluides tels que l'air comprimé, l'azote, le vide ou l'alimentation en eau). Les non-conformités bloquantes de QI doivent être soldées avant de passer en QO (11). Le déroulement des tests permet :

- De tester l'appareil après sa mise en service pour s'assurer qu'il fonctionne conformément à ce qui est prévu dans le cahier des charges,
- De simuler des événements et donc de contrôler les situations « worst-case » (ou « pire cas »), le comportement de l'équipement est observé dans des conditions de défauts non usuelles. Ce type de test permet de garantir la sécurité pharmaceutique des médicaments produits.

2.3.3.5. Qualification des Performances

La qualification des performances se déroule quand les phases de QI et de QO sont conformes et que toutes les non-conformités bloquantes ont été levées. Cet essai est réalisé dans des conditions d'utilisation de routine ou en simulant une utilisation réelle (12). Le système ou l'équipement doit fonctionner correctement pour fabriquer un produit reproductible et de qualité.

De plus, la qualification des systèmes exige une formation adaptée du personnel et l'établissement d'un plan de maintenance préventive efficace.

2.3.4. **La procédure de change control ou de maîtrise des changements**

La réglementation impose que des dispositions soient prises « en cas de modification du matériel de production, de l'environnement (ou du site) de production, de la méthode de production [...] ou de tout autre changement susceptible d'influencer la qualité » (13).

L'impact d'une modification doit être étudié avant toute implémentation sur un site de production. La procédure de change control s'applique lorsqu'il y'a un impact direct ou indirect sur la qualité finale du produit fabriqué. La maîtrise des changements statue sur la nécessité d'une requalification ou d'une revalidation.

Une demande de change control définit l'étendue de la modification et les objectifs à atteindre. Une proposition de modification est soumise aux acteurs concernés par la

modification (services de production, de maintenance, assurance qualité, réglementaire, ...). Le groupe de travail évalue la criticité du changement (mineur ou majeur), estime son impact sur la qualité finale du produit et propose des moyens pour réduire le risque. Après évaluation, la modification est acceptée ou rejetée.

Le change control intègre une évaluation du coût, des délais et des qualifications à réaliser pour couvrir le changement.

2.3.5. La gestion des actions correctives et des actions préventives

La gestion des actions correctives et préventives, ou « Corrective Action and Preventive Action » (CAPA), est intimement liée aux bonnes pratiques de fabrication.

Cette démarche s'inscrit dans l'amélioration continue de la qualité. L'identification de situations à risque pour le produit fini doit engendrer des mesures préventives pour réduire ce risque. De la même façon, un incident identifié par une investigation doit être corrigé pour éviter la nouvelle survenue du problème, des mesures correctives adaptées doivent maîtriser le problème.

Une non-conformité ou un écart détectés sur un produit, un process, un processus ou sur le système de qualité doivent être associés à des propositions d'amélioration continue. Les actions à mettre en œuvre peuvent toucher les 5M (Matière, Milieu, Main d'œuvre, Matériel, Méthode). Chaque action identifiée doit être factuelle et précise, planifiée en fonction de l'impact potentiel de l'écart et des délais doivent être définis.

Si une action préventive ou corrective touche le matériel, une évaluation de la qualification existante est nécessaire. Une requalification doit être réalisée si la modification apportée sur l'équipement a un impact sur la qualité du produit.

2.3.6. Conclusion : le rôle du service de qualification / validation

En conclusion, la qualification permet de s'assurer que les équipements sont capables de fournir un produit de qualité pharmaceutique, conformément aux BPF. Le service de qualification et de validation est associé aux réflexions liées à :

- La définition du cahier des charges et des spécifications techniques des nouveaux équipements,
- La modification des équipements existants via les procédures de change control et les CAPA.

L'activité porte sur la qualification initiale (après la mise en service de l'équipement) et sur les requalifications intermédiaires lorsque des modifications critiques des équipements peuvent impacter la qualité des produits finis.

Chapitre II : Les eaux naturelles et les eaux potables

Plusieurs types d'eau existent dans le milieu pharmaceutique et sont choisis en fonction de l'utilisation. Ces eaux sont définies par des normes et des textes réglementaires.

Nous traiterons dans une première partie de la structure et des propriétés de la molécule d'eau. Puis une seconde partie abordera le cycle de l'eau et les eaux naturelles. Enfin, une troisième et dernière partie définira la potabilité d'une eau et décrira brièvement les filières de traitement de l'eau brute afin d'obtenir de l'eau potable.

1. Définition, composition et structure de la molécule d'eau

(14)

1.1. Définition

La molécule d'eau, de formule chimique H_2O et de formule développée $H - O - H$, possède une structure chimique stable. La présence de deux doublets non liants accroît l'électronégativité de l'atome d'oxygène, à l'origine de la structure non linéaire de la molécule. Les deux liaisons covalentes forment un angle d'environ 105° . Cette structure confère à la molécule des propriétés physiques étonnantes.

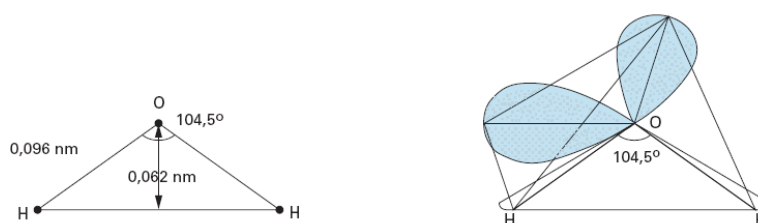


Figure 1 - Géométrie de la molécule d'eau (14)

1.2. La liaison hydrogène

L'électronégativité de l'oxygène induit un moment dipolaire à la molécule à l'origine de la liaison hydrogène : un hydrogène engagé dans une liaison covalente est attiré par un autre atome fortement électronégatif, ici l'oxygène d'une molécule voisine.

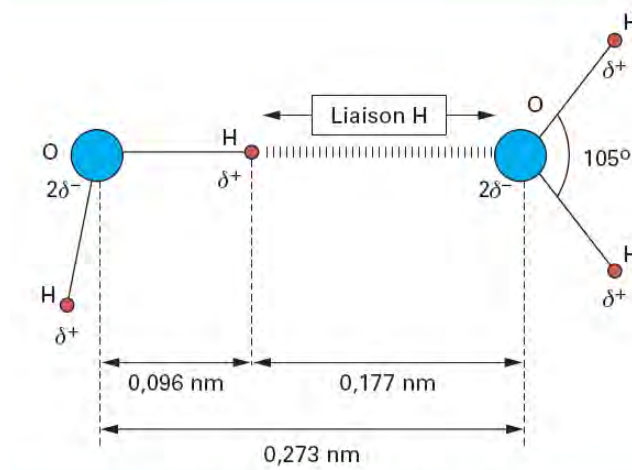


Figure 2 - Liaison hydrogène entre deux molécules d'eau (14)

Ces liaisons hydrogènes sont responsables de la cohésion intermoléculaire de l'eau et de ses propriétés physiques dont les valeurs des points de fusion et d'ébullition sont anormalement élevées.

1.3. Propriétés physico-chimiques

1.3.1. Propriétés acido-basiques

La molécule d'eau, présente des propriétés chimiques remarquables. Par autoprotolyse, une molécule d'eau peut se dissocier partiellement suivant la réaction :



L'eau présente une faible conductivité liée à la formation d'ions hydroxyle et oxonium. Deux propriétés sont possibles : l'eau est à la fois un donneur et un accepteur de protons. C'est une espèce amphotère qui possède à la fois des propriétés acides et basiques.

1.3.2. Pouvoir solvant

L'eau est un dipôle électrique qui a la propriété de solubiliser aisément les corps gazeux, les liquides polaires et les solides (en particulier les corps minéraux). La mise en solution peut être totale ou partielle et peut correspondre à :

- Une solution : lors de la solvatation, les interactions électrostatiques du corps à dissoudre sont remplacées par de nouvelles liaisons avec les molécules d'eau. Une

solvatation complète aboutit à la dissolution d'un corps et la dissolution des corps minéraux engendre une ionisation.

- Une suspension colloïdale : la solvatisation n'est que superficielle, la matière est peu dissoute en phase aqueuse. Une suspension colloïdale est une suspension homogène de nanoparticules non visibles. Une seule phase est observable à l'œil nu.
- Une solution micellaire : Un élément insoluble forme une émulsion stable en présence de tensio-actifs. Les tensio-actifs sont des molécules amphiphiles (caractère à la fois polaire et apolaire) qui diminuent la tension de surface. Des globules gras se forment et se dispersent dans la phase continue aqueuse. Les globules formées ont une taille de l'ordre du nanomètre et ne sont pas visibles à l'œil nu, seule la phase aqueuse est observable.

L'eau permet également de disperser des composants peu solubles ou insolubles :

- Une émulsion : un composé peu soluble ou insoluble peut former une émulsion en présence de tensio-actifs. La dispersion est grossière et est visible à l'œil nu.
- Une suspension : un élément solide non soluble est dispersé dans la phase aqueuse.

2. Les eaux naturelles

La ressource naturelle hydrique peut paraître banale. Toutefois, elle est à l'origine de la vie et est indispensable au métabolisme humain. De plus, le développement industriel est intimement lié à la gestion de l'eau.

2.1. Cycle de l'eau naturelle

Schématiquement, le cycle de l'eau dans la nature peut être résumé à quatre grandes étapes (15) (16). La circulation de l'eau est comparable à l'action d'un distillateur :

- Les précipitations : la vapeur d'eau présente dans l'atmosphère se condense par le jeu des modifications de température et de pression. La pression atmosphérique diminue avec l'altitude, la masse d'air chargée d'humidité est soumise à une pression plus faible, son volume a tendance à s'accroître et donc de se refroidir selon le phénomène de détente adiabatique. La capacité de l'air à contenir de l'eau à l'état diminue jusqu'à atteindre le point de rosée. Des gouttes d'eau se forment créant des nuages. L'eau

retombe sur la terre par la force de la gravité. Cette eau représente l'essentiel de l'origine de l'eau douce sur terre.

La phase aérienne du cycle de l'eau ne représente qu'une faible part du bilan hydrologique mondial. Cette eau douce équivaut à 0,05% de l'eau douce présente sur terre. Toutefois, cette étape du cycle de l'eau est très rapide avec un temps de séjour inférieur à 8 jours. Son rôle est primordial, elle permet de redistribuer l'eau à la surface de la terre.

Une autre étape est identifiée dans la phase aérienne du cycle de l'eau : l'interception. Elle correspond à la fraction de la précipitation qui n'atteint pas directement le sol mais qui est arrêtée lors de sa chute par la végétation, les constructions, les routes et plus généralement les surfaces imperméabilisées.

- Le ruissellement : les eaux de surface provenant des précipitations s'écoulent vers les étendues d'eau libre telles que les lacs, les rivières ou les mers.
- L'infiltration : une autre part de l'eau des précipitations s'infiltrent au niveau du sol pour alimenter les nappes d'eau souterraines.
- L'évapotranspiration : elle correspond à l'eau de surface vaporisée par des phénomènes physiques (évaporation directe) grâce à l'énergie disponible et qui peut être absorbée par la masse d'air concernée.

L'évapotranspiration intègre également l'eau émise par les plantes par le phénomène de transpiration. La cuticule des feuilles des végétaux est formée de stomates qui permettent le transfert de la vapeur d'eau vers l'atmosphère.

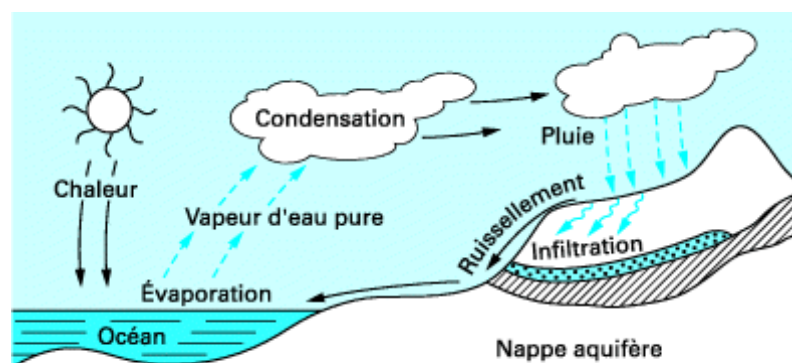


Figure 3 - Cycle de l'eau dans la nature (15)

2.2. Caractéristiques physico-chimiques de l'eau naturelle

Les eaux naturelles correspondent aux eaux souterraines, aux eaux de surface et aux eaux de mers. Pour satisfaire les besoins en eau potable, les eaux douces naturelles (eaux de surface et eaux souterraines) sont préférées aux eaux de mer. Les difficultés technologiques et les coûts élevés de traitement expliquent ce choix. La suite de cet exposé s'intéresse uniquement aux eaux douces destinées à la consommation humaine.

Les eaux naturelles ne sont pas physico-chimiquement « pures », elles sont chargées en éléments organiques, minéraux ou bactériens en fonction du milieu rencontré.

Etat ou forme des éléments dans l'eau	Nature des éléments		
Matières en suspension	Sables, argiles, boues diverses, roches en débris, matières organiques, minérales ou végétales		
Matières en émulsions	Matières organiques colloïdales Huiles minérales, goudrons, suies, pétroles, argiles colloïdales		
Matières organiques solubilisées	Tourbes, déchets végétaux, matières azotées. Produits de synthèse organique soluble, etc.		
Sels minéraux dissous	Carbonates Bicarbonates Sulfates Chlorures Nitrates Etc.	de	Calcium Magnésium Sodium Potassium Ammonium Etc.
Gaz	Oxygène azote, dioxyde de carbone, ammoniac, etc.		
Organismes vivants d'origine végétale, animale, bactérienne et virale	Plancton, algues, champignons, vers, larves d'insectes, bactéries, amibes, virus, etc.		

Tableau 1 - Classification des éléments rencontrés dans l'eau (15)

2.3. Caractéristiques des eaux de surface

Les eaux superficielles correspondent aux eaux circulantes et aux eaux stockées naturellement dans les lacs ou artificiellement avec des retenues d'eau.

Ces eaux sont facilement accessibles et captées. Par conséquent, elles sont sujettes à des pollutions d'origines naturelles ou humaines telles que l'eutrophisation (apport important en nutriments favorables au développement d'algues ou d'espèces aquatiques) et les activités industrielles.

Ces eaux présentent les caractéristiques suivantes :

- La qualité des eaux varie de façon saisonnière en suivant les changements de climat. La température, la turbidité, la coloration et la concentration en colloïdes, particules ou éléments dissous sont modifiées après des épisodes climatiques (précipitations violentes, etc.),
- Le développement d'une vie aquatique,
- La présence de matières organiques liées à la décomposition de végétaux ou de cadavres d'animaux,
- Une forte sensibilité aux activités humaines, industrielles et agricoles qui génèrent de la pollution (hydrocarbures, solvants, pesticides, herbicides, médicaments, ...),
- Une contamination en bactéries, virus et protozoaires plus ou moins marquée.

Les eaux naturelles de surface sont rarement utilisées en l'état pour l'alimentation des populations. Des traitements sont souvent nécessaires pour obtenir une eau de qualité acceptable.

2.4. Caractéristiques des eaux souterraines

Les eaux souterraines s'infiltrent dans le sol et s'accumulent pour former des réserves sous la forme de nappes libres ou de nappes captives. Les propriétés physico-chimiques de ces eaux sont influencées par la traversée des milieux géologies rencontrées :

- Ces eaux peuvent être fortement chargées en éléments minéraux dissous,
- Elles sont caractérisées par une grande pureté microbiologique,
- La composition chimique est stable au cours du temps,
- Ces eaux présentent une faible teneur en dioxygène dissous.

Les réserves localisées à une faible profondeur peuvent être sujettes à de pollutions en particules avec des micropolluants minéraux (métaux lourds) ou des dérivés azotés (engrais et pesticides). Ces eaux peuvent être contaminées et non potables. Généralement, les forages profonds sont de meilleure qualité.

Des données qualitatives comparatives sont résumées dans le tableau suivant :

Caractéristiques	Eaux de surface	Eaux profondes
Température	Fonction des saisons	Constante
Turbidité, matières en suspension et colloïdes	Variable et parfois élevée	Faible ou nulle
Minéralisation globale	Variable en fonction du terrain, des précipitations et des rejets	Plus importante que les eaux de surface et généralement constante
Fe et Mn divalents	Généralement absents	Généralement présents
CO ₂ agressif	Généralement absent	Présent en grande quantité
O ₂ dissous	A saturation	Absent
Sulfure d'hydrogène (H ₂ S)	Absent	Présent
Ammonium (NH ₄ ⁺)	Présent dans les eaux polluées	Présent et non nécessairement lié à une pollution bactérienne
Nitrates (NO ₃ ⁻)	Peu abondants sauf en cas de pollution	Abondant, majorés par les apports azotés (engrais)
Micropolluants minéraux et organiques	Souvent Présents	Absent sauf en cas de pollution accidentelle (forte rémanence)
Eléments vivants	Bactéries, virus, algues, protozoaires	ferrobactéries

Tableau 2 - Comparaison des eaux de surface et des eaux profondes (15)

3. La fourniture d'eau potable

L'eau potable est le premier élément dans la production des eaux à usage pharmaceutique. Cette eau peut provenir d'un point de captage traité par l'industriel pour produire de l'eau

adaptée à la consommation humaine. Plus couramment, l'eau potable est issue du réseau de distribution public. Cette dernière ne nécessite pas de traitement supplémentaire de l'industriel mais seulement un suivi de la qualité.

3.1. Définition de la potabilité d'une eau

Les spécificités de l'eau potable sont définies au niveau européen par la Directive relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine 98/83/CE. Cette Directive est transposée en droit interne par le décret 2001-1220, présent dans le Code de la Santé Publique avec l'article législatif L1321.

Ce décret définit les limites de qualité des eaux douces superficielles nécessaires à la production d'eau destinée à la consommation humaine :

- Les paramètres organoleptiques couleur et odeur
- Les paramètres physico-chimiques liés à la structure naturelle des eaux
- Les paramètres de substance indésirable tels que les nitrates, l'ammoniaque, les hydrocarbures dissous, les phénols, ...

De plus, le décret 2001-1220 définit les limites de qualité des eaux de distribution destinées à la consommation humaine. Concernant la microbiologie, les eaux ne doivent contenir aucun coliforme et aucun entérocoque, signe de contamination fécale. Les paramètres physico-chimiques étudiés sont repris dans le tableau suivant.

Contaminants organiques	
Acrylamide	0,10 µg/L
Benzène	1,0 µg/L
Benzo[a]pyrène	0,010 µg/L
Chlorure de vinyle	0,5 µg/L
1,2-dichloroéthane	3,0 µg/L
Epichlorhydrine	0,10 µg/L
Hydrocarbures aromatiques polycycliques	0,1 µg/L
Microcystine-LR	1µg/L
Pesticides	0,10 µg/L Sauf aldrine, dieldrine, heptachlore, heptachlorépoxyde à 0,03 µg/L

Total pesticides	0,50 µg/L
Tétrachloroéthylène et trichloroéthylène	10 µg/L
Total trihalométhanes (THM)	100 µg/L
Contaminants minéraux	
Antimoine	5,0 µg/L
Arsenic	10 µg/L
Baryum	0,7 mg/L
Bore	1,0 mg/L
Bromates	10 µg/L
Cadmium	5,0 µg/L
Chrome	50 µg/L
Cuivre	2,0 mg/L
Cyanures totaux	50 µg/L
Fluorures	1,5 mg/L
Mercure total	1,0 µg/L
Nickel	20 µg/L
Nitrates	50 mg/L
Nitrites	0,5 mg/L
Plomb	10 µg/L
Sélénium	10 µg/L
Paramètres organoleptiques	
Turbidité	1 NFU

Tableau 3 - Limites de qualité des eaux de distribution destinées à la consommation humaine

Ce décret s'applique pour l'usage domestique, la boisson, la cuisson et la préparation d'aliments. De plus, l'article premier élargit le domaine d'application pour « la fabrication, la transformation, la conservation ou la commercialisation de produits ou de substances, destinés à la consommation humaine ». Ce texte définit la qualité d'eau potable, c'est-à-dire l'eau brute qui sert de matière première à l'industrie pharmaceutique.

3.2. L'eau potable mise à disposition pour l'industrie pharmaceutique

3.2.1. Fourniture d'eau

Deux possibilités s'offrent à l'industriel pour l'approvisionnement en eau potable :

- A partir d'un point de forage ou d'un captage propre à l'établissement pharmaceutique puis traité pour être rendu potable,

- Grâce à un réseau de distribution public, un fournisseur indépendant est alors chargé du traitement, de la distribution et de la conformité de l'eau avec le décret 2001-1220.

Ce dernier cas est le plus courant. Néanmoins, le point d'utilisation d'eau de l'industriel est situé en fin de circuit de distribution. Cette situation est critique, l'eau doit être conforme à toutes les étapes de la distribution jusqu'à l'utilisateur final.

Pour cela des contrôles de qualité sont diligentés par des laboratoires d'analyses agréés par le Ministère chargée de la Santé. Ces analyses sont effectuées lors de la production de l'eau potable après les traitements initiaux, lors du stockage et tout au long de la distribution de l'eau potable.

L'industrie pharmaceutique peut recevoir l'eau potable d'un réseau de distribution, l'Agence Régionale de Santé (ARS) est en charge des analyses. L'industriel fournit des eaux à usage pharmaceutique de qualité pharmacopée uniquement à partir d'eau potable.

Dans le cas où l'industriel assure lui-même la production d'eau potable, il doit être en mesure de traiter les eaux de surface ou les eaux de captage pour produire une eau potable conforme. La production d'eau potable est soumise à l'autorisation préalable de l'ARS, Les analyses de contrôle qualité associées sont impérativement effectuées par un laboratoire accrédité par l'ARS.

3.2.2. Techniques de production d'eau potable

Les eaux superficielles et les eaux souterraines peuvent être contaminées par des polluants d'origine humaine. Il s'avère nécessaire d'effectuer des traitements sur les captages pour fournir une eau de bonne qualité.

Ainsi de nombreux procédés sont disponibles sans qu'un type de traitement puisse assurer tous les objectifs de qualité. Les filières de traitement sont conçues en association des procédés physiques de filtration et des procédés physico-chimiques.

3.2.3. Les filières de traitement

L'eau prélevée et destinée à la production d'eau potable est prise en charge dans une filière de traitement c'est-à-dire dans la succession de plusieurs opérations unitaires. Une filière se définit par la succession de trois groupes d'étapes de traitement et d'une désinfection terminale. Le choix des procédés utilisés varie en fonction de la nature de l'eau brute (eau de

surface ou eau de captage) et de l'objectif qualité mais le schéma de traitement reste identique (17) :

- Une étape de traitement physico-chimique en lien avec les caractéristiques intrinsèques de l'eau brute captée tels que l'oxydation, le dessablage, le tamisage, la dénitrification, l'adoucissement, ...
- Une étape de clarification avec des procédés de coagulation, floculation, décantation et filtration,
- Une étape de finition associant une filtration sur charbon actif et une ozonation.

Les traitements à appliquer en fonction des paramètres chimiques des eaux brutes sont indiqués en annexe 1.

3.2.3.1. Filières de traitement des eaux souterraines

La filière de traitement des eaux est une succession d'étapes unitaires qui permet d'obtenir une eau de qualité destinée à la consommation humaine. Une filière de traitement doit inclure une désinfection qui peut être précédée de trois autres étapes (prétraitement physico-chimiques, clarification et traitement d'affinage).

Différentes techniques existent en fonction de la qualité de l'eau brute (17):

- Les eaux souterraines d'excellente qualité sont uniquement désinfectées, avec une faible quantité résiduelle de chlore lors de la distribution pour éviter la prolifération bactérienne sans modifier les caractères organoleptiques,
- Les eaux souterraines turbides sont traitées par des techniques de coagulation, de floculation, de filtration en profondeur suivies d'une désinfection terminale,
- Les eaux riches en fer ou en manganèse subissent une oxydation, une aération complétée d'une oxydation chimique ou biologique, puis une filtration en profondeur voire une ultrafiltration,
- Les eaux bicarbonatées peuvent être adoucies sur des résines échangeuses d'ions ou chimiquement à la soude suivie d'une filtration sur sable,
- Les eaux riches en ammoniacque sont oxydées par chloration ou par nitrification biologique,
- Les eaux riches en nitrates sont traitées par échange d'ions ou par dénitrification biologique suivie d'une ultrafiltration,
- Les eaux polluées par les pesticides sont filtrées sur un lit de charbon actif.

3.2.3.2. Les opérations unitaires de traitement de l'eau brute

3.2.3.2.1. La clarification

L'eau brute doit être débarrassée de tous les éléments particuliers macroscopiques ou microscopiques responsables de la turbidité de l'eau. La clarification précède les traitements d'affinage et de désinfection. (18)

La première étape est la floculation. Elle consiste à déstabiliser les colloïdes, à agglomérer les particules fines et à adsorber les substances dissoutes ou les molécules organiques en solution sous l'action d'un coagulant. Le coagulant est souvent un sel d'acide fort métallique (sulfate de cuivre, sulfate d'aluminium, chlorure ferrique, etc.) qui réagit avec les éléments à éliminer. Des flocons se forment jusqu'à obtenir un floculat d'hydroxyde métallique de taille suffisante.

L'étape de floculation est suivie au choix :

- d'une décantation des agglomérats formés.
- d'une flottation. Ce procédé consiste à injecter de fines bulles d'air sous le floculat pour modifier sa masse volumique. Les particules agglomérées remontent à la surface et sont éliminées.

La clarification se termine par une troisième étape de filtration sur un lit de matières granuleuses. Le pouvoir filtrant est lié à l'épaisseur de matériau traversé et est inversement proportionnel à la dimension caractéristique du grain moyen. Plusieurs types de filtres existent, les plus utilisés sont les filtres à sable qui sont facilement régénérables par des lavages à contre-courant à l'eau et à l'air, le seuil de filtration va de 10 à 100 μm en fonction de la granulométrie (19).

Il existe également des filtres multicouches dont la granulométrie décroît avec le sens de circulation de l'eau. Les particules à filtrer les plus grosses sont arrêtées sur la partie supérieure du filtre et ne colmatent pas les petits canalicules des couches inférieures du filtre. Pour éviter le mélange des différentes couches, la densité des matériaux augmente en suivant le sens de circulation de l'eau.

3.2.3.2.2. L'oxydation chimique

L'oxydation avec des réactifs chimiques pour les traitements des eaux répond à deux problématiques (20) :

- La précipitation des sels de fer ou de manganèse par l'ozone ou le permanganate de potassium
- La désinfection des germes pathogènes ou l'inactivation des virus avec le chlore, le dioxyde de chlore ou l'ozone.

L'ozone possède une double action. Il précipite les composés du fer et du manganèse et peut facilement éliminer la couleur et l'odeur des eaux naturelles. L'ozone possède une action rapide sur les bactéries, les virus, les protozoaires et les micro-algues pour des taux de traitement faible.

L'hydrolyse du chlore (Cl_2) en solution génère l'acide hypochloreux et des ions hypochlorites en fonction du pH. L'activité bactéricide et virucide est liée à la teneur en acide hypochloreux. Cependant le chlore peut se combiner avec l'ammoniaque (formation de chloramine) ou des molécules organiques (par exemple, formation de chlorophénol) indésirables pour la santé humaine. Le chlore est aujourd'hui préféré à faible dose et en fin de traitement, après ozonation, pour son effet rémanent sur le réseau de distribution.

3.2.3.2.3. L'adsorption

Le charbon actif finement divisé est capable de fixer à sa surface des corps dissous, en particulier des molécules organiques (20).

Le traitement au charbon actif est souvent réalisé lors de l'étape de clarification (Cf. § II.3.2.3.2.1). Mais il peut être retrouvé au niveau de filtres sous la forme de charbon actif en grains. Il présente une granulométrie élevée pour adsorber des molécules et n'intervient pas directement dans la filtration. Le charbon actif est un moyen de lutte efficace contre le mauvais goût, les odeurs et la couleur des eaux.

Ces filtres au charbon peuvent également agir comme catalyseur après un surtraitement au chlore, en décomposant le dichlore (Cl_2) ou l'acide hypochloreux (HClO) en solution.

3.2.3.2.4. Les traitements biologiques

Certains micro-organismes permettent des traitements biologiques et dégradent des composés minéraux et organiques grâce à des mécanismes oxydo-réducteurs (20).

- Les bactéries nitrifiantes oxydent l'ammoniaque par un mécanisme de nitrification (formation de nitrites avec bactéries de type nitrosomonas) puis en nitrification (formation de nitrates par bactéries de type nitrobacter),
- Les bactéries nitrato-réductrices dégradent les nitrates par une réaction de réduction sous la forme d'azote gazeux,
- Les zooglées bactériennes : Des colonies bactériennes résident sur un filtre de charbon actif macroporeux qui absorbent et dégradent les matières organiques. L'adsorption sur le charbon actif joue ici un rôle secondaire.
- Les bactéries de type Leptothrix ou Gallionella sont utiles au cours de procédés de déferrisation biologique. Elles produisent des enzymes dans le milieu qui catalysent la réaction d'oxydation du fer par l'oxygène.
- Des bactéries sont capables de démanganiser les eaux brutes. Certaines bactéries possèdent des enzymes qui catalysent spécifiquement la réaction d'oxydation. D'autres bactéries modifient localement le pH. Ce paramètre favorise l'oxydation du manganèse par l'oxygène de l'air.

3.2.3.2.5. Les résines échangeuses d'ions

Les résines anioniques et cationiques sont utilisées dans le traitement des eaux brutes (20). Le principe de la technique repose sur l'adsorption d'ions chargés sur une matrice solide qui présente une charge électrique inverse. Les ions de la solution sont attirés par la charge électrique opposée de la matrice. Les liaisons ioniques sont déplacées, en retour la résine libère en solution des ions et assure la neutralité électrique de la solution.

Les résines échangeuses d'ions sont utilisées pour adoucir l'eau (échange des ions calciums par des ions sodiums) et pour la dénitrification (échange des ions nitrates par des ions chlorures).

Un tableau récapitulatif reprend les utilisations courantes des résines échangeuses d'ions pour le traitement des eaux brutes.

Résine	Cation fixée	Utilisation
<i>Résines échangeuses de cations</i>		
R – Na ⁺	Mg ²⁺ et Ca ²⁺	Adoucissement
R – H ⁺	Tous les cations	Déminéralisation
<i>Résines échangeuses d'anions</i>		
R – Cl ⁻	NO ₃ ⁻	Dénitratation
R – OH ⁻	Tous les anions	Déminéralisation

Tableau 4 - Présentation des résines échangeuses d'ions

3.2.3.2.6. Les membranes

La séparation membranaire isole des particules de taille inférieure au micromètre, ce que ne peut faire la filtration classique. La dimension des pores à la surface de la membrane caractérise son pouvoir filtrant encore appelé « seuil de coupure ». Une pression d'eau est appliquée sur la membrane qui filtre les éléments au regard de son seuil de coupure. (20)

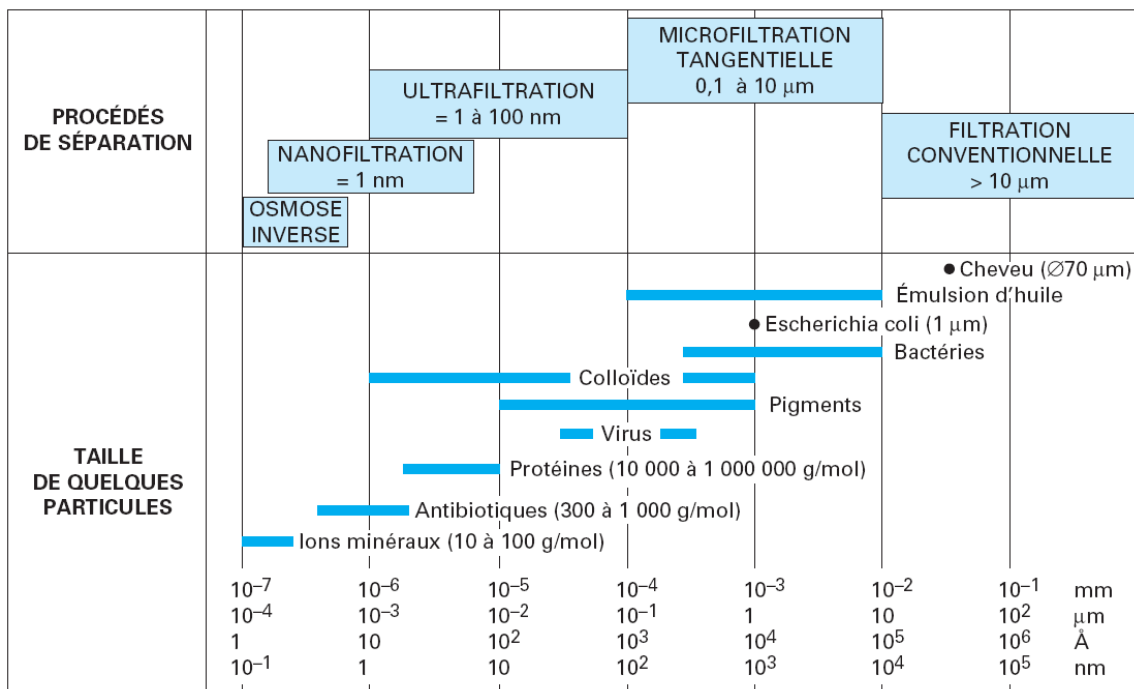


Figure 4 - Seuil de coupure des techniques de filtration et taille des particules (21)

- La microfiltration et l'ultrafiltration sont deux procédés fonctionnant à basse pression. La porosité de la membrane pour la microfiltration est de l'ordre de 0,1 µm. Dans le cas de l'ultrafiltration, la porosité descend à 0,01µm. Ces deux techniques permettent

de retenir certaines macromolécules en suspension, les micro-organismes, les bactéries ainsi que les virus.

- La nanofiltration possède un seuil de coupure plus bas ($0,001\mu\text{m}$) et nécessite des pressions plus élevées. Elle arrête les éléments en suspension et retient un pourcentage variable des molécules dissoutes dans l'eau.
- L'osmose inverse est une séparation membranaire où une forte pression est appliquée sur la solution à filtrer.

En considérant deux solutions de concentration différente séparées par une membrane semi-perméable, le phénomène de l'osmose est défini par un flux d'eau de la solution la moins concentrée vers la plus concentrée afin d'obtenir des concentrations identiques de part et d'autre de la membrane.

L'osmose inverse consiste à appliquer une pression supérieure à la pression osmotique sur la solution à filtrer (riche en molécules dissoutes) pour obtenir de l'eau pure. Cette technique permet de filtrer les molécules dissoutes de petite taille, les sels dissous ou les ions métalliques (21).

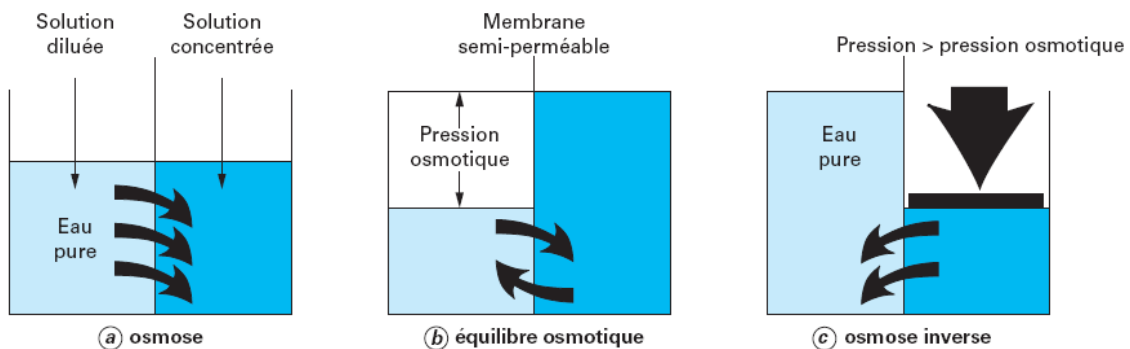


Figure 5 - Principe de l'osmose inverse (21)

3.2.4. Les éléments résiduels de l'eau potable

Par définition, l'eau potable est propre à la consommation humaine. Toutefois, les paramètres physico-chimiques ou bactériologiques acceptables pour l'eau de boisson ne peuvent pas être tolérés pour les eaux à usage pharmaceutique. D'une part, la composition d'une eau potable utilisée comme matière première influence le choix de procédés de traitement pour obtenir de l'eau à usage pharmaceutique. D'autre part, ce niveau d'exigence supérieur permet de garantir la sécurité sanitaire du patient et la compatibilité avec les process de production.

Les exigences sanitaires sont définies par les pharmacopées et seront définies dans le chapitre suivant (chapitre III : les eaux à usage pharmaceutique). Nous aborderons ici les risques liés à la production d'eau à usage pharmaceutique.

3.2.4.1. Les éléments inorganiques dissous

Les sels minéraux présents dans l'eau peuvent nuire à la production d'eau à usage pharmaceutique en favorisant l'apparition de composés insolubles. Les résidus de calcium ou de magnésium se déposent sur les surfaces des canalisations ou sur les membranes filtrantes utiles au traitement de l'eau potable.

Un dépôt d'éléments inorganiques peut diminuer les rendements des traitements, servir de support au développement de micro-organismes et générer un biofilm.

3.2.4.2. Les éléments organiques dissous

Ces éléments proviennent des rejets industriels, agricoles ou individuels (solvants, pesticides, médicaments, ...) ou peuvent être relargués par le réseau de distribution. Ces molécules de grandes tailles peuvent colmater les équipements de traitement de l'eau potable tels que les membranes d'osmose inverse, les résines échangeuses d'ions et plus généralement les procédés fonctionnant par filtration.

De plus, certains de ces composés peuvent servir de nutriments et faciliter le développement de micro-organismes. Ils sont des facteurs favorisant le développement du biofilm.

3.2.4.3. Le biofilm

(22)

3.2.4.3.1. Définition

Le biofilm est un ensemble de colonies bactériennes vivant au sein d'une matrice complexe. La matrice est un polymère de polysaccharides, de protéines, de faibles quantités d'acides nucléiques et de lipides. Cette structure facilite l'adhésion de micro-organismes (bactéries, champignons, algues, protozoaires) à la surface d'éléments solides dont les canalisations des réseaux de distribution. Au sein d'un biofilm, les bactéries développent des mécanismes d'adhérence qui leur permettent de se développer sur des surfaces lisses. La

matrice permet le développement symbiotique de micro-organismes qui présentent des facilités d'adaptation à leur environnement.



Figure 6 - Biofilm de *Legionella pneumophila* formé sur de l'acier inoxydable (22)

3.2.4.3.2. La formation du biofilm

Des germes sont naturellement présents dans les réseaux d'adduction alors que d'autres peuvent pénétrer accidentellement un circuit lors de modifications de l'installation (travaux, etc.). Les bactéries sont entraînées dans le circuit de distribution. Le biofilm se forme en quatre étapes sur une surface présentant une association de protéines et de nutriments favorable au développement bactérien :

- Le micro-organisme est transporté passivement par le flux dans le réseau d'eau et passe à proximité d'un support à coloniser. Par chimiotactisme, la bactérie adhère rapidement et de façon réversible par des liaisons non spécifiques.
- L'étape suivante est la phase d'adhésion permanente, la bactérie crée de nouvelles structures exopolymériques et des appendices cellulaires pour s'ancrer.
- Pendant la phase de maturation, le biofilm croît et acquiert une structure tridimensionnelle par multiplication cellulaire.
- A maturité et en cas d'un manque d'apport d'éléments nutritifs, des fragments de biofilm peuvent se détacher du support initial. Le flux hydrodynamique à l'intérieur des canalisations (forces de cisaillement) facilite la dispersion des bactéries, à l'origine d'un pic de contamination du fluide. Les bactéries peuvent contaminer à distance les surfaces saines du réseau.

3.2.4.3.3. Les conséquences du biofilm sur le circuit de distribution

Les bactéries présentent des phénotypes modifiés et adaptés à leur environnement. Les micro-organismes sont moins sensibles voire résistants aux traitements désinfectants, prolifèrent et peuvent contaminer les réseaux de distribution lors de relargages. Le biofilm impacte directement la qualité microbiologique de l'eau.

Le biofilm est également responsable des mécanismes d'initiation de corrosion de l'acier inoxydable (matériau utilisé pour les boucles de distribution d'eau à usage pharmaceutique). La composition chimique de la surface varie, la couche passive est déstabilisée. Des éléments constitutifs du circuit peuvent contaminer l'eau distribuée.

Chapitre III : Les eaux à usage pharmaceutique

1. Définition réglementaire

1.1. Textes réglementaires opposables

Les eaux à usage pharmaceutique sont définies au niveau européen par la Pharmacopée Européenne. De plus, la production des eaux est encadrée par les Bonnes Pratiques de Fabrication qui découlent des directives européennes.

Aux Etats-Unis, la réglementation est établie par la FDA au travers des current Good Manufacturing Practises, des « guidance for industry » et des « guidance for inspection ». L'eau est qualitativement définie avec les monographies de l'U.S Pharmacopeial Convention. L'industriel doit se conformer aux normes de l'autorité dont il dépend ainsi qu'aux normes des pays où il exporte.

1.2. Recommandations

Des recommandations peuvent être données par des organismes privés sur les modalités de production et de contrôle des eaux à usage pharmaceutique. Ces textes n'ont pas de valeur légale mais permettent des consensus sur l'état de l'art. On peut citer par exemple la SFSTP qui publie des articles sur les méthodologies de production, de qualification et de contrôle qualité des eaux à usage pharmaceutique ; les guides BPF de l'organisation mondiale de la santé (23), la parenteral drug association, les normes telles que l'ISO 13408-1 pour le traitement aseptique des produits de santé, l'association pour les produits propres et stériles (A3P), l'Association pour la Prévention et l'Etude de la Contamination (ASPEC), etc.

2. Les monographies de la pharmacopée européenne

Les pharmacopées définissent les normes qualitatives et opposables des eaux à usage pharmaceutique. Les procédés d'obtention et les méthodes de contrôle qualité sont également décrits.

La réglementation européenne définit les types d'eau suivants grâce aux monographies de :

- L'eau pour préparations injectables qui répond à deux qualificatifs, l'eau pour préparations injectables en vrac et l'eau stérilisée pour préparations injectables destinée à être répartie dans des récipients appropriés.

La réglementation européenne impose que l'eau pour préparations injectables soit produite par un procédé de distillation. L'USP autorise les procédés d'ultrafiltration et d'osmose inverse pour la production d'EPPI alors que la réglementation européenne définit la monographie de « l'eau hautement purifiée », les exigences de qualité sont identiques à l'EPPI.

- L'eau hautement purifiée.
- L'eau purifiée qui peut être également en vrac ou destinée à être conditionnée.

2.1. Eau pour préparations injectables

L'EPPI est destinée à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicules aqueux (EPPI en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances ou de préparations pour administration parentérale (eau stérilisée pour préparations injectables) (2). Nous développerons ici les essais réalisés pour le contrôle de l'EPPI en vrac.

2.1.1. Contamination microbiologique

Des mesures adaptées sont prises lors de la production et du stockage de l'EPPI pour prouver que la contamination microbienne est maîtrisée.

200 mL d'eau pour préparations injectables sont filtrés stérilement sur une membrane à 0,45µ puis incubés à 35°C pendant cinq jours sur un milieu gélosé R2A.

Constituants	Quantité
Extrait de levure	0,5 g
Peptone protéose	0,5g
Hydrolysate de caséine	0,5g
Glucose	0,5g
Amidon	0,5g
Phosphate dipotassique	0,3g
Sulfate de magnésium anhydre	0,024g

Constituants	Quantité
Pyruvate de sodium	0,3g
Gélose	15,0 g
Eau purifiée	Qsp 1000 mL

Tableau 5 - Composition du milieu gélosé R2A (2)

Ce milieu pauvre en nutriments est utilisé pour favoriser la pousse de bactéries stressées ou rendues résistantes au chlore par rapport aux espèces à croissance rapide.

Au maximum, 10 unités formants colonies peuvent être retrouvées pour 100 millilitres d'eau pour préparations injectables, déterminées par filtration sur une membrane dont la taille nominale des pores n'excède pas 0,45 µm.

2.1.2. Recherche d'endotoxines

2.1.2.1. Définition des endotoxines

Les bactéries à gram-négatif présentent une paroi externe composée de deux membranes définissant un espace périplasmique.

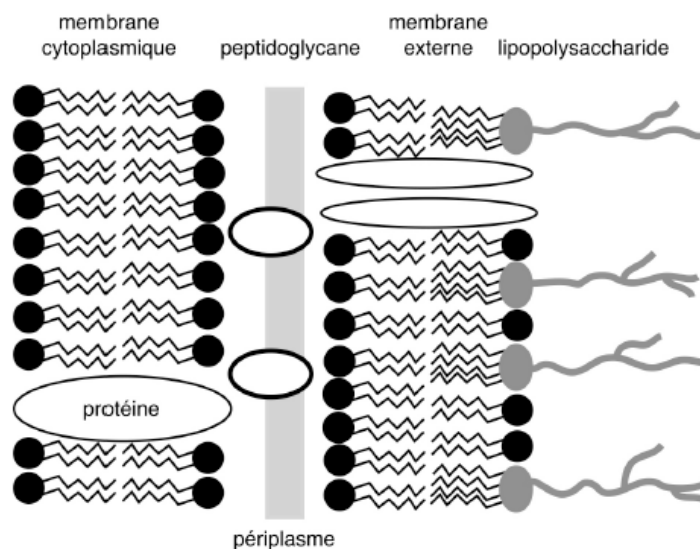


Figure 7 - Structure schématique de la paroi d'une bactérie à gram-négatif (24)

Les endotoxines sont des lipopolysaccharides constitutifs de la membrane externe de la paroi des bactéries à gram négatif. Ils sont constitués d'un « lipide A » qui correspond à des dérivés de la glucosamine sur lesquels sont attachés des acides gras. La partie saccharidique est composée d'un polysaccharide central et d'une « chaîne latérale O ».

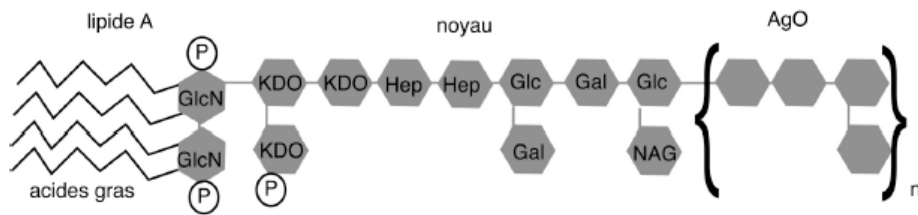


Figure 8 - Lipopolysaccharides de la membrane externe (24)

L'élément toxique du lipopolysaccharide est le lipide A. Il peut avoir une structure macromoléculaire en formant un ensemble complexe de résidus lipidiques. Le lipide A présente les propriétés associées à l'endotoxicité et à la bactériémie gram-négative.

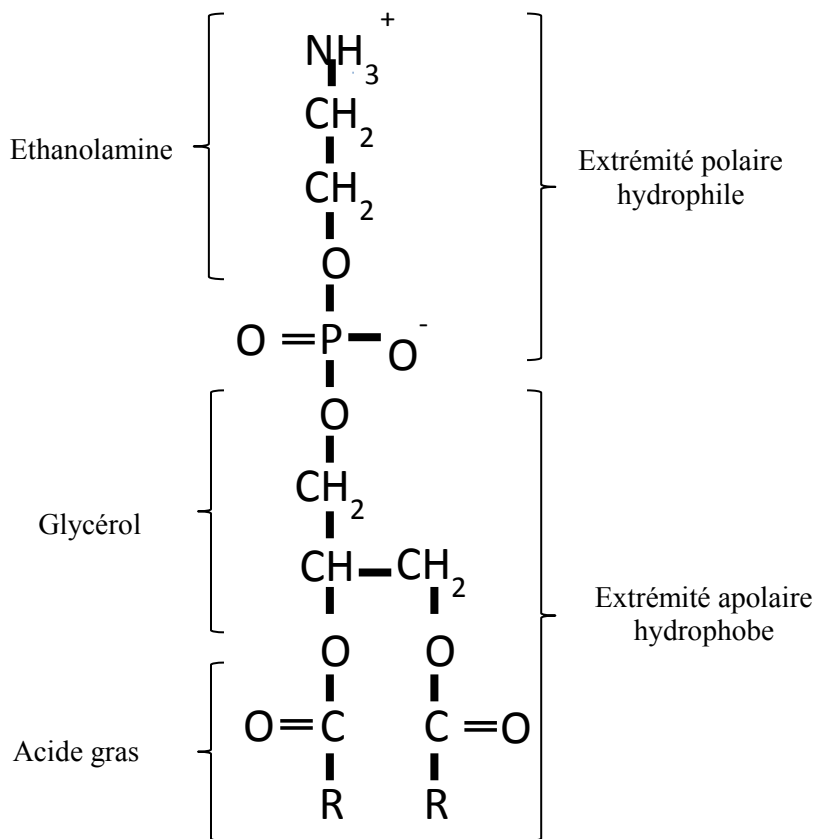


Figure 9 - Structure du lipide A constitutif des lipopolysaccharides

Ces endotoxines sont thermostables, faiblement immunogènes et présentent une structure conservée quelle qu'en soit l'origine bactérienne. L'effet biologique du lipide A est indirect en activant des systèmes ou des molécules de l'hôte.

L'administration à l'homme induit des effets systémiques généraux : augmentation de la température centrale, état de choc pouvant aller jusqu'au collapsus, coagulation

intravasculaire disséminée et fibrinolyse, syndrome inflammatoire, diarrhée ainsi que des hémorragies digestives (25).

La pharmacopée fixe la limite en endotoxines à 0,25 UI/mL de l'eau pour préparations injectables.

2.1.2.2. L'essai des endotoxines bactériennes

La recherche des endotoxines bactériennes se fait conformément à la monographie 2.6.14 de la pharmacopée européenne (26). L'essai est destiné à la détection et à la quantification des endotoxines produites par des bactéries à gram-négatif. Le principe du test est basé sur l'utilisation d'un Lysat d'Amœbocytes de Limule (LAL) provenant du sang de limule qui coagule en présence d'une concentration minimale d'endotoxine bactérienne, selon la cascade biochimique :

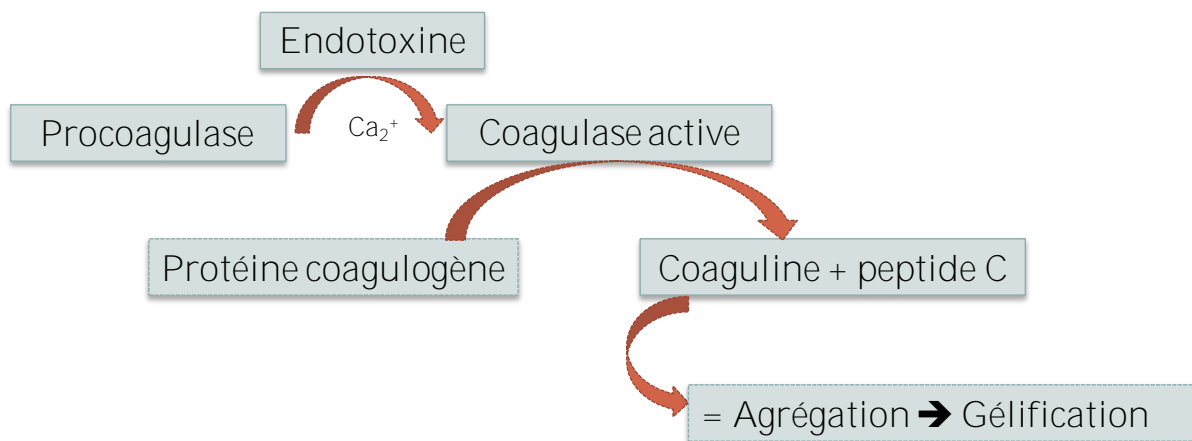


Figure 10 - cascade biochimique impliquée dans la détection des endotoxines (27)

Le coagulogène est une protéine scindée en deux molécules dont la coaguline. Ce dernier composé est insoluble et forme un gel par réticulation.

Trois techniques sont décrites à la pharmacopée : la gélification, la turbidimétrie et la colorimétrie.

- La méthode de l'essai limite avec la technique de gélification est la méthode historique, initialement présente à la pharmacopée. Cette technique est basée sur la propriété du lysat d'amœbocytes de coaguler en présence d'endotoxines. La concentration minimale en endotoxines permettant la formation du gel est la

sensibilité déclarée du lysat. L'essai limite décrit dans la pharmacopée compare la solution à examiner à deux témoins positifs et un témoin négatif.

[Endotoxines] / Solution à laquelle sont ajoutées les endotoxines	Résultats attendus si solution à examiner conforme	Résultats attendus si solution à examiner non conforme	
Néant / Solution à examiner diluée	Négatif	Positif	Solution à analyser
2λ / Solution à examiner diluée	Positif	Positif	Témoin positif
2λ / Eau pour essai des endotoxines bactériennes	Positif	Positif	Témoin positif
Néant / Eau pour essai des endotoxines bactériennes	Négatif	Négatif	Témoin négatif
Avec λ : sensibilité déclarée du lysat en UI / mL			

Tableau 6 - Essai limite des endotoxines bactériennes, technique de gélification (26)

Cette méthode peut être semi-quantitative en réalisant des dilutions géométriques de la solution à examiner et de l'eau pour essai enrichie en endotoxines bactériennes.

- Techniques colorimétriques. Le test repose sur le clivage d'un complexe peptide-chromogène synthétique pour induire une coloration de la solution à examiner. La technique peut être automatisée en laboratoire.

Deux méthodes sont possibles : dans le cas d'une réaction en point final, la coloration ou l'absorbance du mélange sont proportionnelles à la réaction de clivage du peptide-chromogène en présence d'endotoxines.

La méthode cinétique mesure le temps nécessaire à l'obtention d'une valeur définie de coloration ou d'absorbance.

- Techniques turbidimétriques. Le clivage du coagulogène modifie la turbidité de la solution. Comme pour le suivi par colorimétrie, le dosage peut être en point final ou cinétique.

Les tests utilisant les lysats d'amœbocytes sont spécifiques des endotoxines bactériennes, contrairement à la recherche de pyrogènes sur le lapin. De plus, la technique du LAL ne nécessite pas de réaliser des tests sur l'animal, la sensibilité et la reproductibilité sont meilleures alors que la quantité de médicaments nécessaire à l'analyse est réduite.

Néanmoins, cette technique ne détecte pas les substances pyrogènes autres que les endotoxines bactériennes. Les risques de faux positifs sont également élevés et nécessitent de travailler avec du matériel de prélèvement et de laboratoire apyrogènes (27).

2.1.3. Recherche de nitrates

5 mL d'eau pour préparations injectables sont ajoutés à une solution de chlorure de potassium et une solution de diphénylamine. L'oxydation de la diphénylamine par les ions nitrates en milieu acide conduit à la formation d'un dérivé N,N'diphénylène-diphénoquinone-diimine de coloration bleue. Cette coloration est comparée visuellement à un témoin dont la limite en nitrates est fixée à 0,2 ppm.

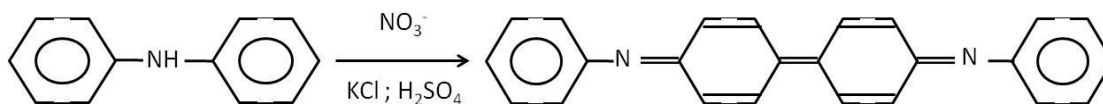


Figure 11 - Réaction d'identification des nitrates

2.1.4. Recherche du carbone organique total

Le Carbone Organique Total (COT) est un indicateur de la pollution ou de la contamination de l'eau par des molécules organiques. Ces molécules peuvent signer une présence bactérienne, des polluants nuisibles à la santé de l'individu ou une contamination de l'eau par le circuit de distribution (relargage à partir d'éléments plastiques constitutifs).

La recherche du COT est réalisée conformément à la monographie « Carbone organique total dans l'eau pour usage pharmaceutique » (28). La limite en carbone organique total est fixée à 0,5mg/L soit 500 ppb. La mesure du carbone organique total est une méthode d'analyse quantitative et non spécifique où la structure chimique des contaminants organiques présents dans l'eau n'est pas connue. Cette technique permet d'obtenir rapidement et pour un coût d'utilisation limité une indication sur le degré de contamination de l'eau.

Le principe de la technique est basé sur l'oxydation en milieu acide fort ou radicalaire des molécules en dioxyde de carbone (CO₂). La teneur en COT mesurée est liée à la formation de CO₂ dans l'échantillon. Néanmoins, l'oxydation du carbone touche à la fois les molécules minérales et organiques. Une oxydation poussée en milieu acide fort conduit à la formation de CO₂ quelle que soit la molécule organique d'origine, le dernier état d'oxydation du carbone est obtenu.

La mesure de COT peut être réalisée au laboratoire, deux possibilités analytiques existent :

- une première mesure du carbone est réalisée avant oxydation de l'échantillon et permet de déterminer la valeur du carbone inorganique (CI). Une seconde mesure est réalisée après oxydation de l'échantillon et qui correspond au carbone total (CT). Ces deux valeurs sont directement mesurables. Le carbone organique total est déduit de la relation suivante,

$$CT = COT + CI$$

$$COT = CT - CI$$

- le carbone inorganique est éliminé avant toute mesure en dégazant l'échantillon. Le carbone minéral est alors négligeable face au carbone organique, néanmoins une quantité négligeable de molécules organiques volatiles peut être « purgée » au cours de cette opération.

La mesure du carbone est réalisée après oxydation complète de l'échantillon où $COT \approx CT$.

La pharmacopée autorise également le suivi en ligne du COT. Ce cas apparaît intéressant car il permet une mesure en continu de la qualité de l'eau dans l'installation et apporte un suivi précis des tendances et des non conformités qui peuvent survenir. Cette technique est très sensible, le suivi en ligne s'affranchit des prélèvements et donc du risque de faux positifs par contamination tel que l'alcool utilisé pour la désinfection du point de prélèvement.

Dans les deux cas, pour les analyses de laboratoire ou les analyses en ligne, le principe reste le même. L'oxydation peut être réalisée à haute température dans un four thermique en présence d'un catalyseur (Pt), avec une lampe UV ou en présence d'un oxydant chimique (persulfate de calcium).

2.1.5. Mesure de la conductivité

La conductivité est le reflet de la présence d'ions minéraux dissous dans l'eau pour préparations injectables. L'EPPI est normalement faiblement chargée en ions. Le principe de la mesure est basé sur la circulation des ions entre deux électrodes plongées dans la solution. La valeur de conductivité est proportionnelle à la concentration en ions. Ainsi, une valeur anormalement élevée de conductivité est le signe d'une contamination en éléments minéraux.

La conductivité d'une solution (σ) dépend du nombre d'ions et s'exprime en Siemens par mètre et est définie par la relation (29) :

$$\sigma = \sum_{i=1}^n z_i \cdot \lambda_i \cdot [X_i]$$

Avec, z_i : nombre absolu de charges portées par l'ion,

λ_i : conductivité molaire ionique en S.m².mol⁻¹,

$[X_i]$: concentration des ions en solutions en mol.m⁻³.

Les valeurs de conductivité acceptées par la pharmacopée sont fonction de la température et sont données dans le tableau suivant :

Température (°C)	Conductivité (µS.cm ⁻¹)
0	0,6
5	0,8
10	0,9
15	1,0
20	1,1
25	1,3
30	1,4
35	1,5
40	1,7
45	1,8
50	1,9
55	2,1
60	2,2
65	2,4
70	2,5
75	2,7
80	2,7
85	2,7
90	2,7
95	2,9
100	3,1

Tableau 7 - Températures et exigences de conductivité (2)

2.1.6. Recherche d'aluminium

La recherche d'aluminium (30) est effectuée uniquement pour de l'EPPI destinée à la fabrication de solutions pour dialyse. La pharmacopée européenne fixe la limite maximale à 10 ppb.

L'essai se base sur une réaction de complexation. L'hydroxyquinoléine est le réactif mis en présence avec la solution à examiner. L'aluminium III est chélaté par 3 molécules d'hydroxyquinoléine, le composé tri-hydroxyquinoléine d'aluminium III se forme et est suivi par fluorescence.

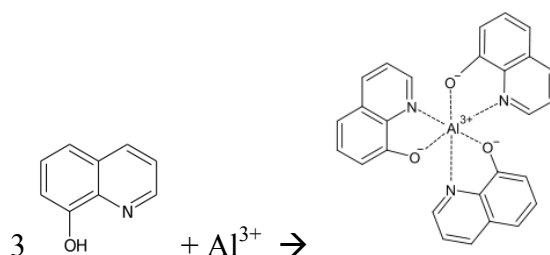


Figure 12 - Réaction d'identification de l'aluminium

2.1.7. Critères d'acceptation définis par la monographie de l'EPPI

	Critères d'acceptation
Aspect	Liquide, limpide et incolore
Conductivité	≤ 1,1 S/cm à 20°C
Carbone organique total	< 0,5 mg/L
Nitrates	≤ 0,2 ppm
Germes aérobies viables totaux	< 10 germes / 100 mL
Pyrogènes	< 0,25 UI/mL

Tableau 8 – Critères d'acceptation pour les essais de l'eau pour préparations injectables

2.2. Eau hautement purifiée

L'eau hautement purifiée est destinée à être utilisée dans la préparation de médicaments lorsqu'une eau de qualité biologique élevée est nécessaire, sauf dans le cas où l'emploi d'eau pour préparations injectables est requis (31).

Elle diffère de l'EPPI uniquement par son mode d'obtention. Cette eau peut être produite par des procédés d'osmose inverse, d'ultrafiltration et de déionisation. Une surveillance des

paramètres physico-chimiques et microbiologiques est exigée, les exigences sont identiques à celles de l'EPPI :

	Critères d'acceptation
<u>Aspect</u>	Liquide, limpide, incolore
<u>Contamination microbiologique</u> <ul style="list-style-type: none"> - Volume d'échantillonnage supérieur à 200 mL - Filtre à 0,45µ Milieu gélosé R2A, 5 jours à 35°C	≤ 10 UFC / 100 mL
<u>Endotoxines</u>	< 0,25 UI/mL
<u>Nitrates</u>	≤ 0,2 ppm
<u>COT</u>	≤ 0,5 mg/L
<u>Conductivité</u>	< 1,1 µS.cm ⁻¹ à 20°C
<u>Aluminium</u> (si solution pour dialyse)	≤ 10 ppb

Tableau 9 - Critères d'acceptation pour les essais de "l'eau hautement purifiée"

2.3. Eau purifiée

L'eau purifiée est « destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée » (32). Cette eau est produite à partir d'une eau potable destinée à la consommation humaine et stockée dans des conditions limitant la croissance des micro-organismes et les contaminations.

	Critères d'acceptation
<u>Contamination microbiologique</u> <ul style="list-style-type: none"> - Filtre à 0,45µ - Milieu gélosé R2A, 5 jours à 35°C 	≤ 100 UFC / mL
<u>Nitrates</u>	≤ 0,2 ppm
<u>COT</u>	≤ 0,5 mg/L
<u>Métaux lourds</u>	≤ 0,1 ppm
<u>Conductivité</u>	< 4,3 µS.cm ⁻¹ à 20°C
<u>Endotoxines</u> (si solution pour dialyse)	< 0,25 UI/mL
<u>Aluminium</u> (si solution pour dialyse)	≤ 10 ppb

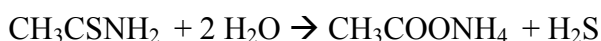
Tableau 10 - Critères d'acceptation pour les essais de « l'eau purifiée »

2.3.1. Métaux lourds

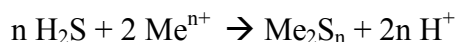
L'essai satisfait à la monographie 2.4.8 de la pharmacopée européenne (33). La méthode générale de la pharmacopée détecte les métaux lourds qui précipitent à pH 3,5 sous forme de sulfures colorés. Le thioacétamide détecte le plomb, le cuivre, l'argent, le mercure, le cadmium, le bismuth, le ruthénium, l'or, le platine, le palladium, le vanadium, l'arsenic, l'antimoine, l'étain et le molybdène.

200 mL de la solution à examiner est chauffée au bain marie en présence de 0,15 mL d'acide nitrique jusqu'à réduction du volume à 20 mL. Cette étape à chaud correspond à une oxydation du métal résiduel.

L'ajout du réactif thioacétamide en solution permet de générer lentement du sulfure d'hydrogène (H₂S) selon l'équation :



Le gaz formé réagit alors avec les ions métalliques présents dans la solution selon la réaction :



Le sulfure forme alors un précipité insoluble qui donne une coloration brune à la solution. La solution à examiner est comparée à une solution témoin formée de 10 mL d'une solution à 1 ppm de Pb. Les résultats sont donc exprimés en « équivalent plomb » même si la sensibilité des différents métaux n'est pas la même (34).

3. Les technologies de production des différents types d'eau à usage pharmaceutique

Comme nous l'avons vu précédemment, l'eau à usage pharmaceutique provient du réseau d'eau potable. L'eau est une matière première critique pour l'industrie pharmaceutique. La qualité de l'eau potable mise à disposition n'est pas suffisante pour les utilisations courantes telles que les activités de process ou de nettoyage. Le critère de potabilité n'atteint pas les exigences définies par la pharmacopée européenne. Les eaux destinées à la consommation humaine peuvent contenir des éléments indésirables, insolubles (en suspension, colloïdes) ou solubles (ions, molécules organiques).

Le niveau de qualité exigée par l'utilisateur (eau purifiée, eau hautement purifiée ou eau pour préparations injectables) oriente principalement les choix technologiques. Les coûts de maintenances (préventive et curative), de contrôles et le dimensionnement des installations sont également considérés (35).

En général, la production des eaux à usage pharmaceutique à partir d'eau potable suit le schéma suivant :

- Un prétraitement de l'eau, avec des systèmes d'ultrafiltration et des adoucisseurs visant à protéger les équipements en aval (filtres, membranes, résines, colonnes à distillation, etc.) afin de réduire les fréquences de maintenance (remplacement des filtres, régénération des résines, etc.).

Une déchloration de l'eau potable est envisagée pour ne pas endommager les membranes d'osmose inverse et les systèmes de déionisation.

- Une étape de traitement de l'eau par des techniques de filtration par osmose inverse, par déionisation ionique ou par distillation.

Le stockage et la distribution des eaux pharmaceutiques répondent également à des exigences qualité et réglementaire. Les moyens mis en œuvre doivent maintenir la qualité des eaux produites au cours du temps et jusqu'aux points de distributions. Ces systèmes sont conçus autour de réseaux « bouclés » associés à des pompes pour faire circuler l'eau rapidement entre la cuve de stockage et le réseau de distribution. La qualité des surfaces au contact de l'eau (plastique, acier inoxydable) est fonction du type d'eau à produire. La qualité et la rugosité des matériaux doivent être homogènes sur l'ensemble du réseau ou de la boucle.

Ces systèmes sont conçus pour produire, stocker et distribuer des eaux pharmaceutiques en accord avec les exigences physico-chimiques et bactériologiques définies par la pharmacopée.

3.1. **Les prétraitements**

(36)

3.1.1. La filtration

L'eau potable qui alimente le système peut subir un premier traitement par filtration sur sable afin de réduire le nombre de matières en suspension ou sur charbon actif lors d'une étape de déchloration.

En application industrielle, les filtres sont lavés à contre-courant à des valeurs de faible pression.

3.1.2. L'adoucissement

L'adoucissement est un prétraitement pour éliminer les ions calcium et magnésium en solution. Ces éléments se déposent dans les canalisations et sur les membranes filtrantes et génèrent du tartre (précipitation de bicarbonates, sulfates et chlorures de sodium ou de calcium) à l'origine d'un colmatage et d'une perte de rendement.

L'adoucissement consiste à remplacer les ions magnésium et calcium par des ions sodium grâce à des résines échangeuses (permutation sodique). Les ions calcium et magnésium déplacent les liaisons ioniques du sodium qui est lié à la résine. Le sodium est libéré en solution et l'eau est adoucie.

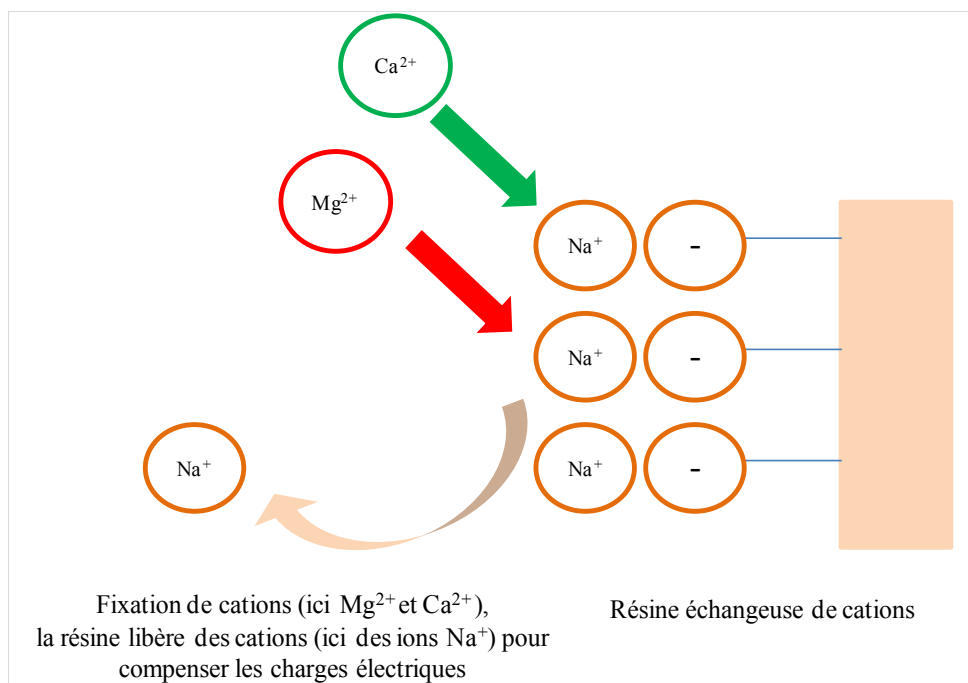


Figure 13 - Principe d'une résine échangeuse d'ions

Les adoucisseurs sont présents afin de garantir l'abattement du Titre Hydrotimétrique (TH) qui mesure la dureté de l'eau. La dureté totale correspond à la somme de tous les ions alcalino-terreux présents (Ca^{2+} , Mg^{2+}) indépendamment de l'anion présent. Elle est directement corrélée à la dureté temporaire qui disparaît après ébullition grâce aux ions bicarbonates ou carbonates, et à la dureté permanente liée aux ions sulfates et chlorures.

En milieu industriel, la résine échangeuse d'ion est régénérée en fin de cycle par :

- Une phase de détassage correspond à une circulation rapide d'un flux d'eau propre au travers de la résine échangeuse d'ions avec une mise à l'égout directe. Cette étape permet de décolmater la résine avant la régénération proprement dite.
- Une phase de saumurage où une solution saturée de chlorure de sodium circule dans la résine. Les liaisons des ions calcium et magnésium sont déplacées de la résine grâce à l'apport massif d'ions sodium.

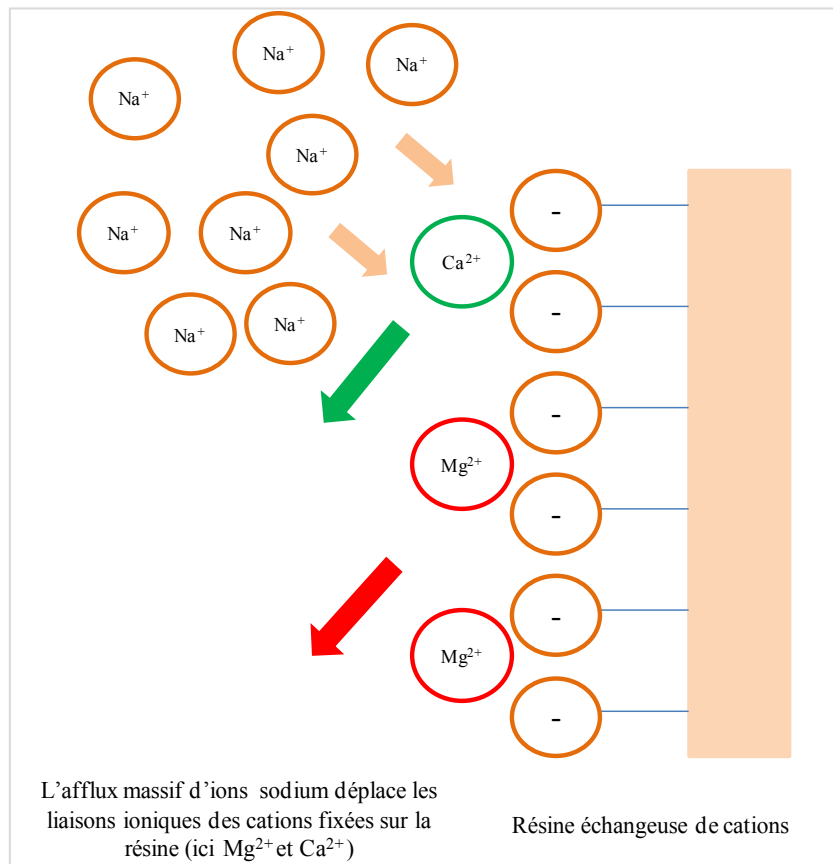


Figure 14 - Régénération d'une résine échangeuse d'ions

- Une phase de rinçage pour éliminer le chlorure de sodium en solution et en excès au niveau de la résine.
- En fin de cycle, l'asepsie de la résine est maintenue par électro-chloration. Une source de courant continue est appliquée dans la solution de chlorure de sodium via deux électrodes.

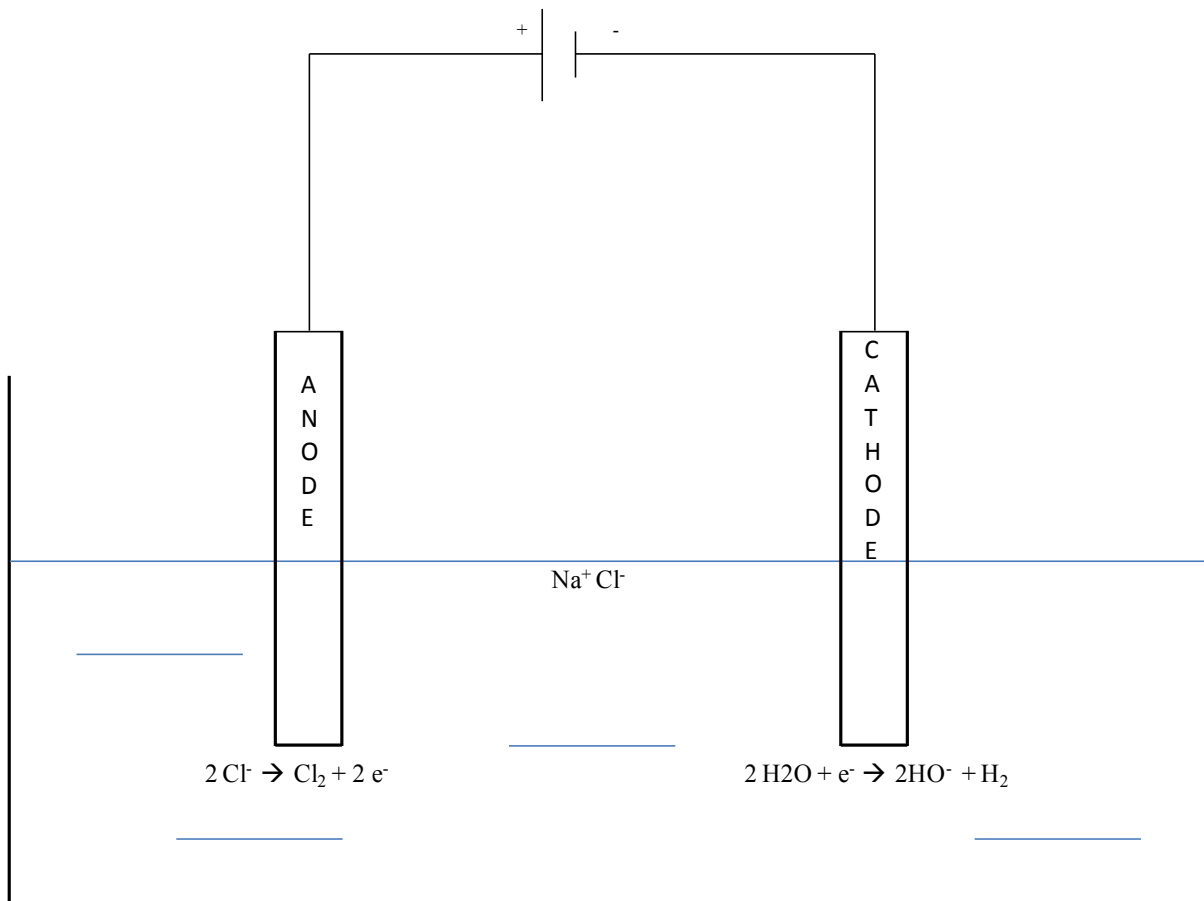


Figure 15 - Principe de l'électrochloration

La réaction d'oxydoréduction génère du dichlore qui s'hydrolyse en milieu basique (ions hydroxydes) pour former de l'hypochlorite de sodium selon la réaction



L'hypochlorite de sodium protège la résine des contaminations bactériennes et garantit la propreté bactériologique des équipements de filtration. Le pouvoir oxydant de cette espèce chimique interfère sur le métabolisme cellulaire (dégradation enzymatique), les acides gras et les phospholipides membranaires des bactéries.

3.1.3. La déchloration

La déchloration est une étape de prétraitement nécessaire afin de ne pas endommager les équipements de traitement, en particulier les membranes d'osmose inverse.

3.1.3.1. Déchloration chimique

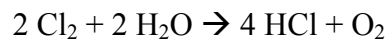
La méthode chimique au bisulfite de sodium est couramment utilisée. Le bisulfite de sodium réagit avec les ions chlorures présents en solution selon la réaction :



3.1.3.2. Filtration au charbon actif

(37)

Les filtres au charbon actif possèdent des propriétés d'adsorption et peuvent réduire les matières en suspension. Mais ces filtres au charbon agissent comme catalyseur après un surtraitement au chlore, selon la réaction :



3.1.4. L'ultrafiltration

Ce type de prétraitement est utilisé pour les eaux potables riches en matières en suspension, pour supprimer les colloïdes en solution, les composés organiques de masse moléculaire élevée. Les membranes d'ultrafiltration permettent d'éliminer un pourcentage de bactéries présentes dans l'eau. Les procédés de filtration ont été décrits précédemment dans le paragraphe II.3.2.3.2.6 « membranes ».

Les membranes d'ultrafiltration peuvent être composées de céramiques ou de molécules organiques.

Ces membranes travaillent en filtration frontale pour les eaux peu chargées en colloïdes ou en solides en suspension, en tangentiel pour des eaux plus riches.

Pour prévenir le risque de colmatage, les membranes des filtres sont lavées avec de l'eau ultrafiltrée par passage à contre-courant.

3.2. Les traitements de l'eau

(36)

3.2.1. L'échange d'ions

Des résines échangeuses d'ions sont utilisées pour éliminer les composés inorganiques dissous c'est-à-dire déminéraliser l'eau. Plusieurs types de résines existent (20) :

- Les résines échangeuses de cations sont des polymères présentant des charges électriques négatives grâce à des groupements sulfonates ou carboxylates le plus souvent. Contrairement aux résines faibles utilisées pour l'adoucissement, les résines de déminéralisation libèrent un proton en présence d'un cation. Ces résines sont régénérées en présence d'un acide fort (acide chlorhydrique).
- Les résines échangeuses d'anions présentent des groupements ammoniums quaternaires régénérées par passage d'une base forte (hydroxyde de sodium).

3.2.2. L'osmose inverse

3.2.2.1. Usage de l'osmose inverse dans le traitement des eaux à usage pharmaceutique

Un traitement par osmose inverse est envisagé pour obtenir de l'eau chimiquement pure dénuée de contaminants. Cette technique permet d'éliminer les molécules ainsi que tous les sels présents en solution. Le principe est abordé dans le chapitre II paragraphe 3.2.3.2.6 « les membranes ».

Plusieurs applications sont possibles dans l'utilisation des osmoseurs :

- Les osmoseurs utilisés en tête sont destinés à la déminéralisation de l'eau potable qui est traitée en parallèle par un passage sur des lits mélangés de résines échangeuses d'ions
- Les osmoseurs utilisés en tant que filtres terminaux du fait de leur seuil de coupure extrêmement bas. Les membranes formées d'acétate de cellulose ou de polyacrylamide retiennent les éléments non-éliminés par les traitements précédents : matières en suspension, colloïde, bactéries, molécules organiques avec des masses moléculaires supérieures à 300. Le perméat présente des niveaux de COT très bas de l'ordre de 5 à 15 ppb.

Généralement, l'osmoseur présente une configuration multi-étagée afin d'optimiser les performances et augmenter le rendement. Ce procédé permet d'économiser une quantité

importante d'eau prétraitée. La double osmose inverse consiste à traiter le rétentat d'un premier étage sur un second étage.

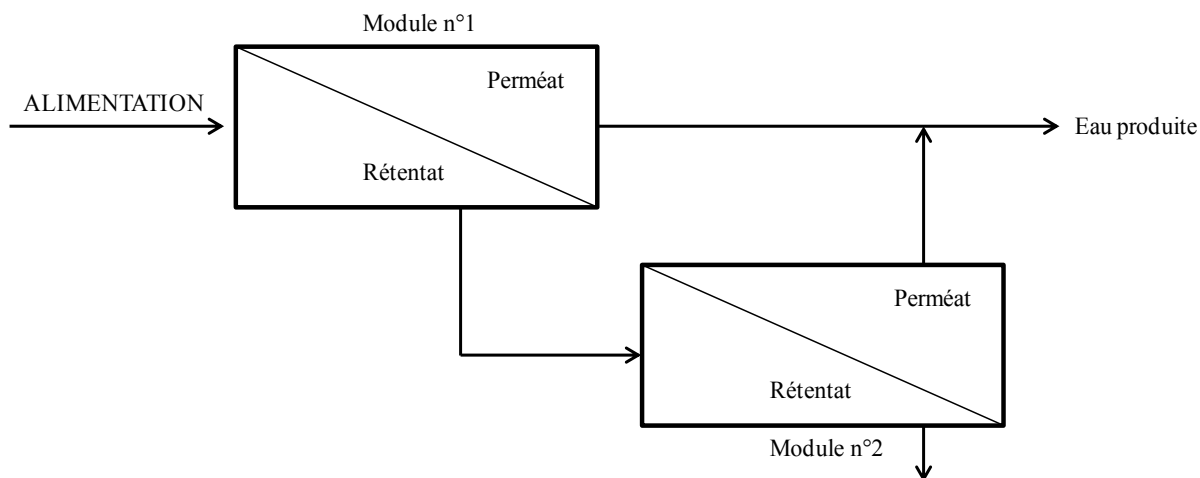


Figure 16 - Principe de l'osmose inverse multi-étagée ou double osmose inverse

3.2.2.2. Qualité du perméat

- Qualité physique

Le traitement par osmose inverse élimine les particules solides, les matières en suspension ainsi que les colloïdes. De plus, la qualité de l'eau traitée ne varie pas avec les conditions opératoires (composition initiale de l'eau à traiter, pression d'alimentation ou rendement de la filtration).

- Qualité chimique minérale

L'osmose inverse est théoriquement capable d'éliminer les ions en solution. La qualité de l'eau obtenue dans le perméat est fonction des fuites ioniques au travers de la membrane. La qualité chimique minérale peut varier avec des paramètres tels que la température, la pression de l'eau en entrée, le pH, etc.

- Qualité chimique organique

Le pouvoir de rétention de cette technique est très important pour les molécules organiques. Théoriquement l'eau obtenue par osmose inverse est exempte de pyrogènes (molécules de haut poids moléculaire) et de bactéries. La pharmacopée américaine autorise cette technique pour la production d'eau pour préparations injectables.

Toutefois, une rupture de l'intégrité des membranes expose à un risque majeur de contamination.

- Qualité microbiologique

La technique permet la filtration des bactéries. Cependant, une détérioration minime des membranes expose à un risque de biocontamination et de développement secondaire.

- La production d'eau pour préparations injectables

Comme nous venons de voir, l'osmose inverse permet d'éliminer les matières en suspension, les colloïdes, les macromolécules, les ions en solution (en association avec les résines échangeuses d'ions).

L'osmose inverse est théoriquement capable de produire une eau qui répond aux essais de la monographie de l'eau pour préparations injectables. En effet, les taux de conductivité, de COT, de pyrogènes sont maîtrisés tout comme la biocontamination.

La pharmacopée américaine autorise ce procédé pour produire de l'eau pour préparations injectables.

Cependant, la détérioration ponctuelle d'une membrane de filtration ou d'un joint d'étanchéité pourrait favoriser la contamination de l'eau et le développement bactérien. La pharmacopée européenne interdit l'utilisation de ce procédé et exige toujours l'emploi de la distillation pour produire de l'eau pour préparations injectables.

3.2.3. La distillation

La distillation est le procédé exigé pour la production de l'EPPI en accord avec la pharmacopée européenne. L'eau qui alimente le système est prétraitée par adoucissement, par déionisation ou par filtration. Sa charge ionique et les teneurs de matières en suspension, organiques ou de colloïdes doivent être les plus faibles possibles.

La production d'EPPI par distillation à partir d'eau potable est possible, mais les risques d'entartrage des installations sont importants. L'eau prétraitée est qualitativement proche de l'eau purifiée.

3.2.3.1. La distillation à simple effet

Ce procédé est le plus simple à mettre en œuvre. L'eau est chauffée jusqu'à son point d'ébullition puis refroidie par un condenseur. L'eau condensée est stockée puis distribuée. Cette technique est peu utilisée aujourd'hui contrairement à la distillation à multiples effets en raison de son faible rendement énergétique.

3.2.3.2. La distillation à multiples effets

La distillation à multiples effets est le procédé le plus couramment utilisé pour produire de l'EPPI. Le principe de la distillation à multiples effets est présenté en annexe 2.

Des colonnes avec des condenseurs de chaleur sont disposées en série. L'échangeur de la première colonne est chauffée par de la vapeur industrielle à haute pression jusqu'à ébullition de la colonne d'eau. La vapeur est transférée sur la deuxième colonne où l'on maintient une pression plus faible, la vapeur issue de la première colonne se condense et transfère son énergie vers l'eau à traiter dans la seconde colonne. Cette eau se vaporise et est dirigée vers la colonne suivante.

Toutes les colonnes produisent de l'EPPI mais avec des valeurs décroissantes de températures d'ébullition et de pressions. Des valeurs croissantes de vide sont appliquées en tête des colonnes.

3.2.3.3. La thermocompression

(35) (38)

La technique de distillation par thermocompression est un procédé alternatif pour produire de l'EPPI. Elle est utilisée en routine dans le dessalement de l'eau de mer. Dans ce procédé, la colonne à distillation est couplée à un compresseur pour condenser la vapeur pure produite. Cette technologie est aujourd'hui plébiscitée pour son rendement énergétique meilleur que la distillation à multiples effets.

Le principe de la thermocompression est présenté en annexe 3.

L'eau d'alimentation est préchauffée par l'EPPI déjà produite puis est injectée dans la colonne de distillation. Un apport d'énergie au niveau de la colonne vaporise l'eau d'alimentation en tête de colonne. Un compresseur condense la vapeur produite en sortie de colonne. La compression de la vapeur libère de l'énergie sous forme de chaleur et génère de l'eau à l'état liquide ; l'EPPI surchauffée est alors réintroduite dans la colonne du distillateur

via un échangeur afin de vaporiser l'eau d'alimentation. Enfin l'EPPI formée passe au travers du premier échangeur pour préchauffer l'eau d'alimentation de la colonne de distillation.

Chapitre IV : De l'expression du besoin à la conception d'un système de production et de distribution d'EPPI, application pratique au laboratoire Ceva Santé Animale

1. Présentation du laboratoire Ceva santé animale

1.1. Historique

Ceva est un laboratoire pharmaceutique spécialisé dans la production de médicaments vétérinaires. L'entreprise est à l'origine une filiale de Sanofi-Aventis « Sanofi Santé Nutritionnelle Animale », racheté par les salariés via trois « Leveraged Management Buy-Out » en 1999. Avec la dernière opération de rachat par les salariés, réalisée en 2007, la direction et les employés de Ceva ont acquis une participation majoritaire dans la société.

1.2. Infrastructure et Ressources Humaines

Actuellement le neuvième groupe pharmaceutique vétérinaire au monde, Ceva Santé Animale est implanté dans quarante-trois pays avec seize centres de Recherche & Développement, vingt-deux sites de production et près de trois mille collaborateurs dans le monde entier.

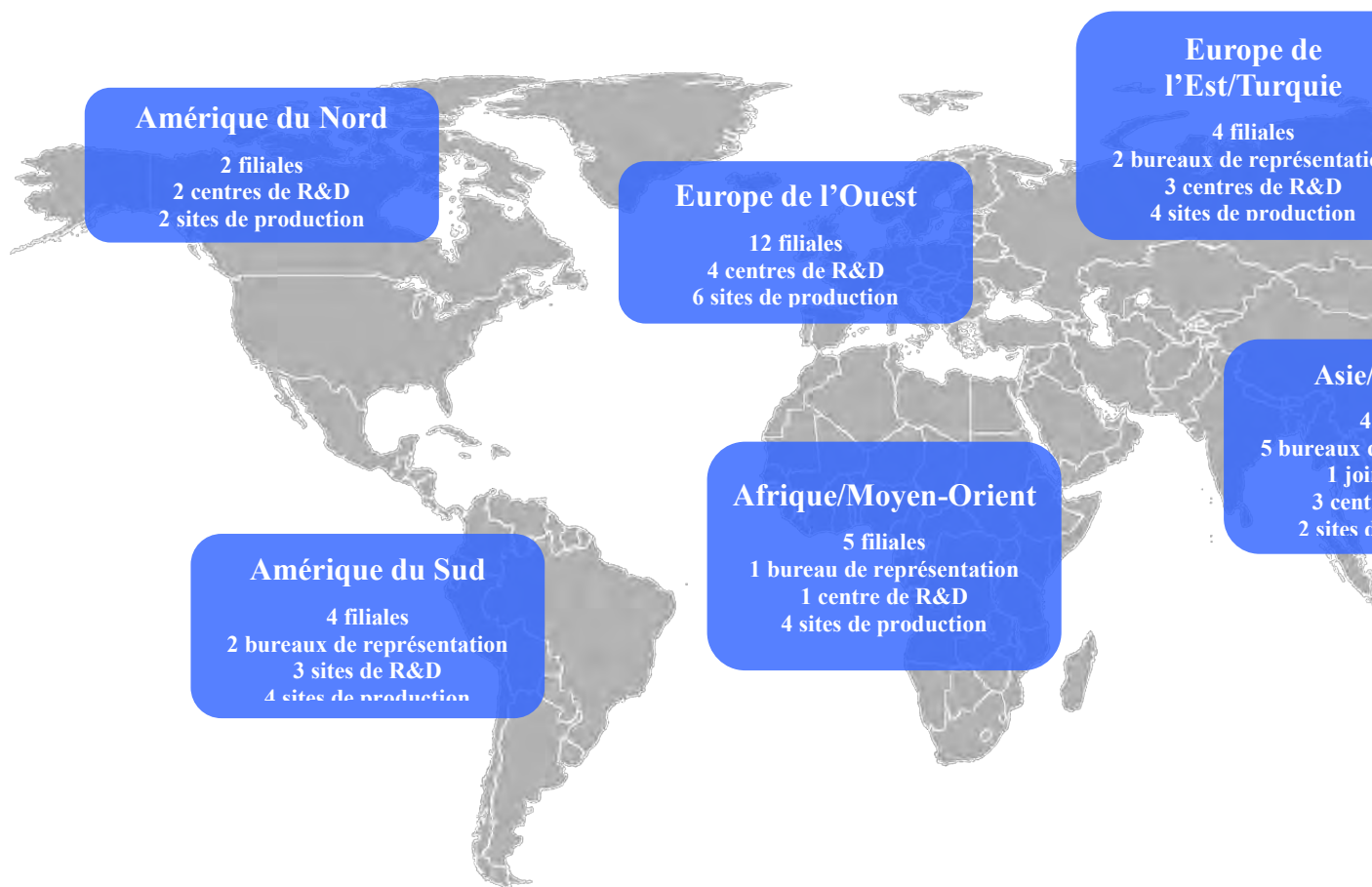


Figure 17 - Implantation du laboratoire Ceva Santé Animale

Dans le monde, CEVA regroupe 5 pôles d'expertise internationaux :

- Médicaments et produits pharmaceutiques en France (Libourne et Loudéac)
- Vaccins et produits biologiques en Hongrie (Budapest), aux Etats-Unis (Kansas city)
- Alimentation animale : Italie (Cavriago).

Ceva est l'entreprise qui enregistre la plus forte croissance depuis dix ans dans le secteur de la pharmacie vétérinaire, avec un chiffre d'affaire de plus de 600 millions d'euros et une croissance annuelle supérieure à 10% (Figure 2).



Figure 18 - Croissance annuelle et évolution du chiffre d'affaire

1.3. L'activité et le portefeuille de produits

Les activités du groupe se concentrent autour de la recherche et développement, la fabrication, la commercialisation de produits pharmaceutiques et biotechnologiques pour les animaux de compagnie, les volailles, les ruminants et les porcs.

Le portefeuille produit s'adresse principalement aux professionnels des filières animales d'élevage industriel et traditionnel. De par ces activités, CEVA possède une expertise particulière reconnue dans plusieurs domaines thérapeutiques :

- La prévention et les vaccins (volailles, ruminants et porcs)
- Le système nerveux et le comportement (animaux de compagnie)
- L'endocrinologie et la maîtrise de la reproduction (ruminants et porcs)
- L'antibiothérapie
- Les produits divers (antiparasitaires, désinfection, nutrition, ...).

Les spécialités pharmaceutiques du groupe CEVA sont produites sous des formes galéniques variées : injectables, lyophilisats, comprimés, implants et collyres.

1.4. L'activité sur le site de Libourne

Le site de Libourne abrite le siège social et international du groupe, la filiale commerciale et le pôle pharmaceutique. Ce dernier regroupe les lignes de production, le laboratoire de contrôle qualité, la recherche et développement et les services supports.

1.5. Le projet STAR, la rénovation de l'atelier de production des formes stériles

Le projet STAR (STERile Area Revamping) est un projet de réfection global du site de Libourne. Au cours de mon stage de fin d'études, j'ai pu participer à la mise en service et à la qualification des ateliers de pesée, des zones de fabrication et de répartition.

Au cours de ce projet, de nouvelles utilités plus performantes ont été déployées sur le site de Libourne : une nouvelle boucle d'eau pour préparations injectables, de nouveaux réseaux d'air comprimé, d'azote, de vapeur pure et de vide ont été mis en service.

De plus, les flux personnels et matières premières ont été intégralement repensés en vue d'optimiser les process de production et la sécurité sanitaire des produits.

Le projet s'accompagne également de l'installation de nouveaux équipements de production. En accord avec la ligne directrice quinze des bonnes pratiques de fabrication, l'intégralité du matériel est qualifiée pour prouver que tous les aspects critiques sont contrôlés.

2. L'expression du besoin

A l'origine du projet, une industrie exprime un besoin qui définit les exigences pour la conception du futur système. Des paramètres clés sont à prendre en compte très tôt lors de la naissance du projet.

- Besoin quantitatif : Définir les besoins quantitatifs de l'eau mise à disposition par l'installation. Ces besoins sont définis au niveau de l'installation complète et individuellement au niveau de chacun des points de puisage présents dans les salles.
- Besoin qualitatif : Définir le niveau de qualité de l'eau produite par l'installation.
- Contrôle de la robustesse de l'installation : Concevoir une installation capable de distribuer une eau conformément aux besoins qualitatifs et quantitatifs, à tout moment et pour tous les points de puisage.
- Les débits des points d'utilisation

- Le nombre de points d'utilisation
- Les températures de stockage et de distribution
- Aspect énergétique et efficacité de l'installation : Penser une unité de production et de distribution capable de fournir une eau de qualité à moindre coût et ayant le plus faible impact environnemental.
- Architecture et agencement du circuit de distribution : Maîtriser la nature des matériaux entrant dans la conception du système et la forme des canalisations. En tout point du réseau, la vitesse de circulation, le débit, la température et la physicochimie de l'eau doivent être constants. De plus, le régime d'écoulement doit rester turbulent.
- Coût d'utilisation et de maintenance.
- Respect des normes de qualité, de sécurité et des bonnes pratiques d'ingénierie.

3. Le cahier des charges

La rédaction du cahier des charges est le premier document qui permet de lier le client et son fournisseur. En effet, ce document permet de faire correspondre à un besoin exprimé par le client une solution technique réalisable par le fournisseur.

Dans le cas de la réalisation d'un système de production et de distribution d'EPPI, le client dicte ses besoins au fournisseur grâce au cahier des charges. La rédaction du document implique à la fois les services de production, techniques et d'assurance qualité.

Le fournisseur répond au cahier des charges en intégrant les besoins clients mais aussi les contraintes de traçabilité et de sécurité.

3.1. Description générale des systèmes

Ce document est rédigé en accord entre Ceva et le fournisseur pour synthétiser les besoins de l'utilisateur sur les utilités propres dans le cadre du projet de rénovation des blocs stériles. Il définit également les critères d'acceptation utilisés lors de la qualification.

3.1.1. L'eau pour préparations injectables

Pour répondre aux exigences réglementaires définies par la pharmacopée (2), le système va produire l'EPPI grâce à un distillateur multi-effets puis la transférer dans une cuve de stockage. Cette cuve est liée à une boucle principale et à des sous-boucles de distribution.

L'EPPI est utilisée pour les process de fabrication car elle entre dans la composition de certaines formules, le nettoyage en laverie et le Nettoyage En Place (NEP).

3.1.1.1. Les exigences de propreté, de nettoyabilité et de stérilité

Paramètres	Besoin
Matériau métallique en contact avec l'EPPI	Production, stockage et distribution : inox 316L avec certificat 3.1
Matériau non métallique en contact avec l'EPPI	Certificat USP classe VI
Rugosité des matériaux en contact avec l'EPPI	Cuve de stockage : Rugosité (Ra) \leq 0,6 μ m Production et distribution : Ra \leq 0,8 μ m
Traçabilité des soudures	Contrôle à 100% des soudures manuelles Contrôle statistique à 10% des soudures orbitales
Vidangeabilité / bras morts	Purges disponibles en points bas Absence de bras mort et règle des 3D sur l'ensemble de l'installation (la longueur du bras mort doit être inférieure à 3 fois le diamètre du tuyau)
Pentes	Pentes \geq 1% pour faciliter la vidange complète de l'installation en ouvrant les points de puisage. Cette pente limite les eaux stagnantes
Maîtrise de la contamination	Stockage à 80°C, +/- 5 °C Stérilisation de la boucle à l'eau surchauffée à 121°C Recirculation permanente de l'EPPI Régime d'écoulement turbulent, Re > 30 000
Prises d'échantillon	<ul style="list-style-type: none"> - En sortie de distillateur - En départ de boucle principale - En retour de toutes les sous-boucles - Une pour chaque local

Tableau 11- Description du système, exigences de propreté, de nettoyabilité et de stérilité de l'EPPI

Les critères de qualité des matériaux (nature et rugosité) répondent aux standards pharmaceutiques des systèmes d'eau pour préparations injectables.

L'inox 316L est retenu car sa teneur en oxyde de chrome le rend peu réactif et peu sensible à la corrosion. Les faibles taux de rugosité limitent les risques de formation de biofilm, en complément de la circulation du fluide avec un régime turbulent.

3.1.1.2. Les exigences de dimensionnement

Paramètres	Besoin
Volume de la cuve	8 m ³ utile
Capacité totale du distillateur	Débit ≥ 3m ³ /h
Boucles de distribution	<ul style="list-style-type: none"> - 1 boucle principale à 80°C - 1 sous-boucle « froide » par atelier

Tableau 12 - Description du système, exigences de dimensionnement de l'EPPI

3.1.1.3. Les paramètres procédé

Paramètres	Besoin
Paramètres opératoires en tout point de la boucle	
Aspect	Liquide, limpide et incolore
Conductivité	≤ 1,1 μS/cm à 20°C
Nitrates	≤ 0,2 ppm
COT	< 0,5 mg/L
Contamination microbiologique	≤ 10 UFC/mL
Température, en départ et retour de boucle	T > 80°C
Température de circulation dans la boucle principale	T > 70°C
Sections	Adaptées à la vitesse de circulation en boucle et aux débits imposés
Conception	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de raccords vissés - Tous les éléments doivent être soudés (soudures lisses et sans défauts) - Pompes, vannes et raccords sanitaires - Boucle calorifugée pour éviter tout point froid - Rinçage de la tuyauterie (mise à

Paramètres	Besoin
	l'égout) entre le distillateur et la cuve à chaque démarrage
Stockage	Cuve de stockage vidangeable
Event	Mise à l'air du système par filtre hydrophobe stérilisant à 0,2 µm avec enveloppe chauffante pour permettre l'élimination des condensats
Alarmes	
La supervision des défauts doit alerter sur les points suivants	Alarmes de sécurité associées à un arrêt complet du système : <ul style="list-style-type: none"> - Niveau très bas de cuve de stockage - Température très basse de cuve de stockage - Défaut de la pompe de circulation - Défaut fuite Alarmes de distribution associées à un arrêt des autorisations de puisage: <ul style="list-style-type: none"> - Température en retour de boucle non conforme - Conductivité en retour de boucle non-conforme - COT en retour de boucle non-conforme - Nombre de Reynolds ou débit en retour de boucle non-conformes

Tableau 13 - Description du système, les paramètres procédé de l'EPPI

3.1.2. L'eau osmosée

Le système produit de l'eau osmosée par l'intermédiaire d'un prétraitement suivi d'une osmose inverse. L'eau osmosée doit être en circulation permanente couplée à une cuve de disconnexion. Elle est utilisée pour alimenter le distillateur et le générateur de vapeur pure. L'eau osmosée produite n'est pas déclarée conforme aux exigences de la pharmacopée européenne de l'eau purifiée car elle n'est utilisée que pour alimenter des équipements et n'entre pas dans la composition des produits. Toutefois, le système est capable de produire de

l'eau de qualité identique, ces paramètres seront vérifiés mais ne font pas partie des critères d'acceptation de la qualification.

3.1.2.1. Les exigences de propreté, de nettoyabilité et de stérilité

Paramètres	Besoin
Matériau métallique en contact avec l'eau osmosée	Production et distribution : inox 316L avec certificat 3.1
Matériau non métallique en contact avec l'eau alimentant l'osmoseur	Alimentation : PVC
Rugosité des matériaux en contact avec l'eau osmosée	Production et distribution : $Ra \leq 0,8 \mu m$
Traçabilité des soudures	Contrôle à 100% des soudures manuelles Contrôle statistique à 10% des soudures orbitales
Vidangeabilité / bras morts	Purges disponibles en points bas Absence de bras mort et règle des 3D
Pentes	Pentes $\geq 1\%$ pour faciliter la vidange complète de la boucle
Maîtrise de la contamination	- Production : sanitisation chimique - Distribution : sanitisation chimique - Recirculation permanente de l'osmoseur
Prises d'échantillon	- En sortie d'osmoseur - En retour de boucle

Tableau 14 - Description du système, exigences de propreté, de nettoyabilité et de stérilité de l'eau osmosée

3.1.2.2. Les exigences de dimensionnement

Paramètres	Besoin
Volume de la cuve	Boucle froide alimentant le distillateur (besoins d'EPPI) et le générateur de vapeur pure
Capacité totale de l'osmoseur	Débit $\geq 6m^3/h$

Tableau 15 - Description du système, exigences de dimensionnement de l'eau osmosée

3.1.2.3. Les paramètres procédé

Paramètres	Besoin
Paramètres opératoires en tout point de la boucle d'eau osmosée	
Aspect	Liquide, limpide et incolore
Conductivité	$\leq 4,3 \mu\text{S/cm}$ à 20°C
Nitrates	$\leq 0,2$ ppm
Métaux lourds	$\leq 0,1$ ppm
Substances oxydables	Coloration légèrement rose
Contamination microbiologique	≤ 100 UFC/mL
Température de boucle	$T < 80^\circ\text{C}$
Sections	Adaptées à la vitesse de circulation en boucle et aux débits imposés
Stockage	Cuve de disconnexion
Alarmes	
La supervision des défauts doit alerter sur les points suivants	<p>Alarmes de sécurité associées à un arrêt complet du système :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niveau très bas de cuve de disconnexion - Défaut de la pompe de circulation - Défaut production eau osmosée <p>Alarmes de distribution associées à un arrêt des autorisations de puisage:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Température de boucle non conforme - Conductivité en retour de boucle non-conforme - Vitesse et/ou débit d'eau dans la boucle non-conforme - Cycle de décontamination non-conforme

Tableau 16 - Description du système, les paramètres procédé de l'eau osmosée

4. La qualification de conception

La qualification de conception est liée aux premières étapes du projet (39), elle précède la qualification d'installation. Cette qualification est confondue avec la rédaction et

l'acceptation du cahier des charges et la description générale des systèmes. La QC n'a pas été abordée directement lors des opérations de qualification et ne sera pas détaillée dans le chapitre V « Qualification d'un système de production et de distribution d'eau pour préparations injectables ». Lors des premières étapes du projet, la rédaction et l'acceptation du cahier des charges ainsi que la description générale des systèmes a valeur de qualification de conception.

La qualification de conception est réalisée de manière implicite :

- le cahier des charges a été rédigé en fonction des contraintes techniques sur l'installation (inox 316L, absence de bras mort, présence de pentes sur les tuyauteries, etc.) et des contraintes réglementaires de la pharmacopée européenne en ce qui concerne les critères d'acceptation sur l'EPPI.
- à réception des offres par les entreprises ayant été consultées, chaque offre a été étudiée de façon à sélectionner l'entreprise qui répondait au mieux à toutes les contraintes définies dans le cahier des charges

La QC valide les choix technologiques proposés par le fournisseur en accord avec les exigences réglementaires de la pharmacopée européenne et des BPF. La QC s'assure que le système de production, de stockage et de distribution d'EPPI pensé par le fournisseur est conçu pour satisfaire les besoins qualitatifs et quantitatifs en eau. Elle vérifie que les moyens de contrôle adaptés sont mis en œuvre pour le contrôle et le maintien au cours du temps de l'installation et de l'eau produite.

5. Les choix technologiques du laboratoire Ceva Santé Animale

5.1. L'eau potable utilisée par CEVA

Les analyses de l'eau potable utilisée pour la production d'eau pour préparations injectables ont orienté les choix technologiques de production d'EPPI.

Cette eau n'est pas chargée en fer et manganèse. Néanmoins, la dureté de l'eau et les taux résiduels de chlore doivent être traités avant la production d'EPPI.

5.2. Pré-filtration à 10 µm

Le premier prétraitement consiste à une filtration à 10µm. L'eau de ville est débarrassée des matières en suspension par un filtre à cinq manches (10µm) puis elle est stockée dans une cuve tampon de mille litres utile au fonctionnement de l'adoucisseur installé en aval.

L'installation de cuves tampons entre les différents équipements permet de fonctionner à pression et débit constants, afin de ne pas perturber le fonctionnement des équipements de traitement ou de filtration.

La tuyauterie est en PVC et le corps des filtres est en acier. L'eau n'est pas de qualité pharmaceutique, la réglementation n'impose pas de contraintes particulières sur la nature des matériaux ou leur état de surface. Les exigences sont identiques à une installation d'eau potable.

5.3. Adoucissement

L'adoucisseur permet d'abaisser la dureté de l'eau en échangeant les ions Ca^{2+} et Mg^{2+} par des ions Na^+ . Son rôle est de protéger les membranes d'osmose et le distillateur installés en aval, il augmente le rendement des unités de traitement en les protégeant du colmatage et de l'entartrage.

Le schéma de principe de l'adoucisseur et de l'osmoseur est présenté en annexe 4. L'eau stockée dans la cuve d'eau pré-filtrée est pressurisée par une pompe centrifuge pour adapter le débit au fonctionnement de l'adoucisseur.

Il est composé de deux unités de résines échangeuses d'ions. La régénération des résines en fin de cycle est automatique par la recirculation de saumure (solution saturée de chlorure de sodium). Le corps de l'adoucisseur est en acier résistant aux acides et aux bases et la tuyauterie d'alimentation est en PVC.



Figure 19 - Adoucisseur à régénération automatique

En sortie de l'adoucisseur la dureté de l'eau est analysée en ligne par un contrôleur de TH. Les analyses en continu permettent de connaître précisément les tendances de l'eau traitée. Le fonctionnement est automatisé et permet d'alerter l'utilisateur lors de non-conformités (dureté trop élevée). Ces résultats permettent une intervention rapide après une déviation ou une défaillance du système.

L'eau adoucie est ensuite conditionnée par des produits chimiques :

- Une déchloration au bisulfite de sodium pour ne pas interagir avec les membranes d'osmose inverse
- Antiscaling pour limiter la concentration de silice sur les membranes de l'osmoseur. De l'hydroxyde de sodium à 30% est injectée afin de dissoudre la silice

5.4. Microfiltration

Un étage de filtration à $1\mu\text{m}$ est installé à la sortie de l'adoucisseur et avant la cuve de disconnexion d'osmose inverse. Cet élément est à considérer comme un pré-traitement avant l'étape d'osmose inverse.

5.5. Osmose inverse

Une cuve, couplée à une pompe de circulation et montée avant l'osmoseur, a trois fonctions :

- Une fonction de disconnexion : la cuve a un rôle tampon pour rompre les pressions, avant l'osmose. L'osmoseur peut travailler à pression et débit constants sans à coups
- Une fonction de recirculation : une boucle de recirculation entre les étages de l'osmoseur et la cuve permet la recirculation de l'eau sans arrêt de l'osmoseur pendant les phases d'attente,
- Une fonction de nettoyage en place de l'osmoseur. Une pompe d'injection de produit de nettoyage (acide ou basique) est couplée à la boucle afin d'automatiser le nettoyage de la ligne.

Le schéma de principe de l'adoucisseur et de l'osmoseur est présenté en annexe 4. L'eau est déminéralisée par passage sur les membranes de l'osmoseur principal composé de trois tubes (Cf. principe de la technique § II.3.2.3.2.6 « les membranes »). Le perméat alimente le distillateur alors que le concentrat est traité sur un deuxième osmoseur afin d'améliorer le rendement.

Pour 100 litres d'eau adoucie alimentant le système :

- 75 litres d'eau osmosée (le perméat) sont produits en sortie du premier osmoseur
- Les 25 litres de concentrat sont alors dirigés vers l'osmoseur de récupération afin de subir un second traitement par osmose inverse. Le rendement de récupération est proche des 50% ; 12 à 13 litres de perméat sont réintroduits dans la cuve de disconnexion.

Au final, le rendement global de l'installation d'osmose inverse avoisine les 85%.

Les tuyauteries des osmoseurs sont réalisées en inox 316L avec une rugosité inférieure à 1,2µm pour le circuit d'alimentation de l'osmoseur, et inférieure à 0,8µm en sortie de l'osmoseur principal. Ce type d'acier est retenu sur les installations à usage pharmaceutique, car la couche passive riche en oxyde de chrome est stable chimiquement et résiste à la corrosion. La faible rugosité des surfaces permet de limiter les phénomènes d'adhérence et la formation de biofilm.



Figure 20 - Osmoseur

5.6. Distillation

Le distillateur est l'équipement spécifique pour la production de l'eau pour préparations injectables. En sortie de l'équipement, l'eau doit répondre à la monographie de la pharmacopée européenne de l'EPPI.

La technique de distillation à effets multiples a été retenue pour ce projet en raison de son rendement et de la qualité de l'EPPI délivrée. Le distillateur est constitué de cinq colonnes de distillation disposées en série. Le transfert d'énergie d'une colonne vers la colonne suivante est assuré par des échangeurs thermiques qui vaporisent ou condensent l'eau présente dans les colonnes.

Le principe de la distillation à effets multiples est présenté en annexe 2.

5.6.1. **Production de vapeur pure**

L'eau osmosée est préchauffée au travers d'un condenseur. Ce dispositif est un échangeur thermique avec la vapeur pure produite par la dernière colonne. L'énergie libérée par la vapeur pure en se condensant est transférée à l'eau osmosée qui se réchauffe.

L'échangeur de chaleur de la première colonne est chauffée par de la vapeur industrielle à haute pression jusqu'à ébullition de la colonne d'eau osmosée. La vapeur pure produite en tête de la première colonne ne génère pas directement de l'EPPI mais sert à produire la vapeur pure utilisée pour :

- les process de Stérilisation En Place (SEP)
- alimenter l'échangeur chaud de la deuxième colonne
- alimenter le dégazeur en amont du système

5.6.2. Production d'EPPI

L'eau osmosée est préchauffée au travers d'un condenseur. Ce dispositif est un échangeur thermique avec la vapeur pure produite par la dernière colonne. L'énergie libérée par la vapeur pure en se condensant est transférée à l'eau osmosée qui se réchauffe.

L'eau préchauffée traverse ensuite une chambre de dégazage où de la vapeur pure produite par la première colonne est injectée. L'augmentation rapide de température libère les gaz dissous (CO_2 et O_2) afin de diminuer le pouvoir oxydant de ces éléments et la conductivité de l'eau d'alimentation.

La vapeur issue de la première colonne sert à vaporiser la seconde colonne d'eau à un couple température / pression plus faible. La vapeur de la première colonne transfère son énergie sur l'échangeur chaud de la deuxième colonne afin de vaporiser l'eau présente.

La vapeur de la première colonne est mise à l'égout et les échangeurs des colonnes n°2, 3, 4 ainsi que le condenseur de la colonne n°5 produisent de l'EPPI.

Un contrôle de conductivité en ligne est réalisé à la sortie du distillateur. Si la conductivité est non-conforme au seuil définie par la pharmacopée européenne, l'eau produite est envoyée à l'égout. L'EPPI conforme pour la conductivité est ensuite transférée à une cuve de stockage couplée à une boucle de circulation.

Le montage en série de cinq colonnes permet d'améliorer les rendements.

Ce distillateur peut également faire office de générateur de vapeur pure. L'eau vaporisée produite en tête de colonne 1 peut être transférée au réseau de vapeur pure afin d'alimenter les différents équipements lors des cycles de Stérilisation En Place (SEP). L'équipement est capable de générer de la vapeur pure au cours de la distillation ou séparément.



Figure 21 - Distillateur à effets multiples

5.7. Cuve de stockage et boucle de circulation

L'installation spécifique à l'eau pour préparations injectables réalisée sur le site de Libourne comprend les équipements, les organes de contrôle et de mesures permettant de stocker et de distribuer l'EPPI vers les points de puisage conformément aux BPF (40). Les équipements de stockage et de distribution sont conçus en acier inoxydable austénitique 316L et permettent d'inhiber le développement bactérien grâce à une circulation constante et une température supérieure à 80 degrés.

Ils permettent également la sanitisation des éléments de production, de stockage et de distribution à 121 °C. L'installation de stockage et de distribution de l'EPPI est composée des éléments développés dans les paragraphes suivants (41), un schéma de principe est présenté en annexe 5.

5.7.1. Cuve de stockage

Une cuve de stockage d'une contenance de 8000 litres assure un volume suffisant à disposition des utilisateurs. Les phases de distillation sont longues, l'EPPI ne peut pas être produite à la demande et doit être stockée.

La rugosité de la cuve et des soudures est adaptée à l'usage et doit être inférieure à $0,8\mu$. La mise à l'air de la cuve est protégée des contaminations extérieures par un filtre évent à $0,22\mu$.

5.7.2. Boucle de circulation principale

Une boucle principale assure la circulation continue de l'EPPI stockée, à une température constante avec un régime turbulent et avec un débit en retour de boucle égal à $10\text{m}^3/\text{h}$.

Cette boucle est associée à une pompe électrique en départ de boucle pour la circulation de l'eau. La pompe est de qualité alimentaire, vidangeable et stérilisable à l'eau surchauffée à 121°C . La boucle distribue de l'EPPI à 80°C pour les applications process et pour les nettoyages en place. Le retour de boucle intègre un échangeur thermique chaud pour maintenir une eau circulante égale à 80°C .

La boucle principale est monitorée pour les paramètres physico-chimiques :

- de température,
- de conductivité,
- de COT.

La technologie retenue pour la mesure du COT repose sur l'acidification de l'EPPI en milieu acide afin de convertir le carbone inorganique en CO_2 . Une première mesure de CO_2 détermine le carbone inorganique.

Une seconde oxydation radicalaire sous UV et en présence de persulfate transforme le carbone organique en CO_2 . Une seconde mesure détermine le carbone total.

La quantification du CO_2 formé est suivie par une mesure de conductivité.

5.7.3. Sous-boucles froides de circulation

Des sous-boucles froides alimentées par la boucle principale permettent de distribuer aux points de distribution une EPPI avec une température modulable. Ces sous-boucles fonctionnent via des échangeurs à eau glacée et des économiseurs pour mettre à disposition de l'utilisateur une EPPI entre 30 et 80°C .



Figure 22 - Echangeur d'une sous-boucle froide

Chapitre V : Qualification du système de production et de distribution d'eau pour préparations injectables

Après les phases de conception, d'installation et de mise en service des équipements de production et de distribution d'eau pour préparations injectables, le système doit être qualifié. La qualification permet de s'assurer que l'eau produite puis distribuée par la boucle est conforme aux exigences définies dans le cahier des charges et que les paramètres ne varient pas au cours du temps.

La qualification est conduite en amont par le PDV qui définit la politique de validation et par les protocoles de validation de QI, QO et de QP qui regroupent les tests à effectuer pour qualifier le système.

1. Plan directeur de validation

1.1. Objectifs

Un PDV propre au projet STAR de rénovation des blocs stériles a été rédigé par le responsable validation et qualification. Ce plan directeur de validation planifie la qualification des locaux, des utilités et des équipements nouvellement installés sur le site de Libourne. Il inclut également les validations de nettoyage, la validation analytique et informatique.

Le document est validé par les acteurs concernés par le projet à savoir le responsable de production, le responsable de développement industriel, le responsable de maintenance, le responsable de contrôle qualité et le responsable assurance qualité.

Le PDV décrit :

- le périmètre de validation,
- les responsabilités des différents acteurs,
- les méthodologies à appliquer pour la validation
- Le planning prévisionnel
- Les exigences documentaires
- Le suivi de la validation

Le responsable de qualification a un rôle majeur puisqu'il concourt à définir la politique de validation et à son déploiement sur le terrain. D'un point de vue pratique, il coordonne les activités, rédige et vérifie les protocoles ainsi que les rapports et assure la gestion documentaire des qualifications. Enfin, il participe à la réalisation des tests sur le terrain.

1.2. Pilotage des activités de qualification et de validation

Un « comité de validation » a été créé lors de la naissance du projet STAR et est constitué de membres permanents directement impactés par les choix techniques retenus sur le site, à savoir :

- Le responsable de production
- Le responsable assurance qualité
- Le responsable des qualifications et des validations
- Le responsable du service maintenance

Ce comité oriente la stratégie de la validation. Il discute des projets en cours et des nouveaux projets. Le comité analyse les problèmes rencontrés lors des qualifications et juge de leur impact et de leur criticité.

1.3. Estimation de la criticité des validations

Les validations sont priorisées en fonction de leur niveau de criticité, c'est-à-dire l'impact sur le produit fini. Ainsi trois niveaux de criticité ont été définis : mineur, majeur et critique. Une analyse de criticité basée sur l'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC) est conduite pour les équipements du projet. Un score global de criticité est calculé par le produit de la fréquence des non-conformités, la gravité de la défaillance et la probabilité de la détection. Chaque paramètre a une cotation de 1 à 3 :

- Fréquence : basée sur le nombre de non-conformités et de réclamations clients constatées
- Gravité : basée sur le contact entre l'équipement objet de l'analyse de criticité et le produit (contact direct ou indirect)
- Détection : basée sur la fréquence des contrôles, à 100% ou par échantillonnage statistique

L'Indice de Criticité correspond à : $IC = Fréquence (F) \times Gravité (G) \times Détection (D)$.

Une matrice des indices de criticité permet d'estimer le risque de l'équipement sur le produit fini :

Gravité x Probabilité		Fréquence		
		1	2	3
1x1	1	1	2	3
1x2	2	2	4	6
1x3	3	3	6	9
2x2	4	4	8	12
2x3	6	6	12	18
3x3	9	9	18	27

Tableau 17 - Matrice définissant la criticité des validations

En raison du risque qualité fort de l'EPPI sur les médicaments stériles, les IC de l'osmoseur, du distillateur et de la boucle d'eau pour préparations injectables sont jugés majeurs.

2. Protocoles de qualification et fiches de test

La rédaction et l'approbation d'un **protocole de qualification** sont des pré-requis nécessaires avant de réaliser des tests sur l'équipement. Ce document doit préciser les modalités de mise en œuvre des activités de qualification ; il définit les étapes critiques et les critères d'acceptation.

Les **fiches de test** contiennent les informations pratiques nécessaires à la réalisation d'un test et le contexte de l'essai. Le déroulement et les critères d'acceptation du test sont définis au préalable avec le protocole. Ces documents sont utilisés pour toutes les étapes de qualification déroulées sur le site : QI, QO et QP.

3. Qualification du couple adoucisseur / osmoseur

Le système assure la pré-filtration de l'eau de ville à 10 μ , son adoucissement et enfin sa déminéralisation par passage sur des membranes d'osmose inverse. Les tests communs à tous

les nouveaux équipements seront décrits par la suite, ainsi que les tests spécifiques à l'adoucisseur et à l'osmoseur.

3.1. Qualification d'installation

La qualification d'installation est réalisée sur le nouvel équipement et comporte des données sur l'installation, l'appareillage et l'étalonnage. Le but des tests est de prouver de façon documentée que l'équipement réceptionné est conforme au projet initial et aux besoins de Ceva, en accord avec le cahier des charges (39). Le protocole de QI décrit l'activité de qualification par l'intermédiaire de tests et définit les critères d'acceptation (42). Les tests consistent à vérifier visuellement que tous les éléments sont installés sur l'équipement en accord avec les données techniques :

- Vérification du système
- Présence et positionnement des éléments (vannes, capteurs...)
- Identification des éléments
- Vérification documentaire
- Vérification du câblage électrique
- Vérification de l'identification et du sens de circulation des fluides
- Vérification de l'étalonnage des capteurs critiques
- Vérification des éléments informatiques associés au système

Les tests issus du protocole (43) permettent de vérifier la conformité documentaire et la conformité de la nouvelle installation en statique hors utilisation.

Les activités et les résultats de qualification sont reportés sur les fiches de tests correspondantes. Les écarts et les anomalies sont décrits le plus précisément possible. Les fiches de tests et le rapport de qualification qui en résulte doivent être fidèles à l'état de l'installation en fin de qualification.

Les informations mentionnées permettent de faire le bilan des problèmes de l'installation et permettent de définir les actions correctives adaptées pour résoudre les non-conformités.

3.1.1. Levées des réserves du Factory Acceptance Test (FAT)

Les FAT correspondent à des tests préliminaires réalisés par Ceva directement chez le fournisseur avant la livraison du matériel sur le site. Ces tests reprennent des paramètres étudiés en QI et en QO pour s'assurer que le système de production d'eau est conforme aux spécifications préétablies.

Des observations ou des non-conformités notifiées lors de la FAT doivent être levées lors des étapes terminales de qualification.

3.1.2. Vérification du système

Le tout premier test consiste à vérifier l'équipement installé sur place. Il doit être conforme aux exigences du cahier des charges et au descriptif du fournisseur (numéro de série, etc.)

3.1.3. Vérification documentaire

Des documents critiques pour l'équipement doivent être présents, référencés et validés. Il s'agit des documents permettant l'installation, la mise en service, l'utilisation en routine et la maintenance de l'équipement. Ces documents sont regroupés dans le DOE (Dossier des Ouvrages Exécutés) qui comprend :

- Le descriptif de fonctionnement associé à l'analyse fonctionnelle qui synthétise les modalités de fonctionnement de l'équipement.
- des documentations techniques des équipements avec les spécifications et les déclarations de conformité CE.
- La nomenclature du matériel qui référence les éléments de l'installation et leur quantité. Un numéro d'identification spécifique (code alpha-numérique) est attribué pour chaque composant.
- le P&ID (Piping and Instrumentation Diagram) qui est un plan définissant les flux avec les équipements installés et l'instrumentation

- L'isométrie qui correspond au dessin technique de la tuyauterie industrielle.
- les schémas électriques.
- les manuels d'utilisation et d'installation.
- la qualification des soudeurs : ce document correspond à l'habilitation des opérateurs réalisant les soudures.
- La qualification du mode opératoire de soudage.
- les certificats métrologiques établis par un organisme indépendant qui vérifie l'étalonnage des équipements critiques ainsi que la procédure de calibration de chaque instrument de mesure.
- Le cahier de soudage détaillant l'enregistrement de chaque soudure réalisée sur la tuyauterie en contact avec l'EPPI avec le mode opératoire utilisé, le nom du soudeur, la date de réalisation et le numéro de coulée de l'inox utilisée. Les certificats matières de l'inox utilisé et les rapports endoscopiques sont joints, ainsi que le contrôle endoscopique des soudures.
- Les dossiers matières et de rugosité pour les équipements en inox, en contact direct avec le produit pour s'assurer de la qualité de l'acier inoxydable. L'acier inoxydable doit être de qualité 316L et le matériau polymère utilisé au niveau des joints ou des raccords (par exemple le téflon) doit posséder un certificat matière FDA.
- Les dossiers de nettoyage et de passivation.
- Le cahier de maintenance qui planifie la nature et la fréquence des activités de maintenance, les protocoles et les consommables à utiliser.
- Non-conformités :

Quatre non-conformités ont été observées lors du test. La déclaration de conformité CE, les instructions d'utilisation et de maintenance ainsi que des certificats de rugosité pour la tuyauterie en acier inoxydable étaient absents.

Ces non-conformités documentaires ne sont pas bloquantes et nécessitent une actualisation des documents par le fournisseur avant la fin de la qualification opérationnelle.

3.1.4. Vérification du matériel.

La vérification du matériel consiste à s'assurer de :

- la présence physique du matériel sur le site,
- le positionnement des éléments par rapport au P&ID,
- le repérage c'est-à-dire la présence d'un code alphanumérique sur chaque élément de l'équipement pour l'identifier,
- la documentation propre au matériel et de la concordance avec la nomenclature,
- la présence de certificats d'étalonnage est vérifiée pour les capteurs et les sondes critiques.

Dans le cadre de la qualification de l'osmoseur et de l'adoucisseur, l'objectif du test est de vérifier la présence et la conformité des éléments de l'unité de traitement de l'eau. Ce test contrôle l'emplacement des éléments sur l'adoucisseur ou l'osmoseur, la conformité du repérage et la référence de chaque élément en le comparant au P&ID. Les éléments vérifiés sont :

- Les filtres
- Les vannes
- La cuve de stockage en amont de l'adoucisseur
- La cuve de disconnexion de l'osmoseur
- Les contrôleurs de niveau associés aux cuves
- Les manomètres
- Les pompes de circulation
- Les membranes d'osmose
- Le débitmètre
- Les sondes de mesure (conductivité, température, pH)

- Non-conformités :

Des non-conformités ont été observées lors de la réalisation du test :

Non-conformités observées	Actions correctives menées
<p><u>Mauvais référencement fournisseur</u> : La cartouche de filtration pour évent ne possède pas la bonne référence de fournisseur</p>	<p>Aucun impact sur l'équipement, La documentation technique de l'équipement est présente</p>
<p><u>Erreur P&ID</u> : Mauvaise localisation d'une sonde de mesure de pH</p>	<p>Aucun impact sur l'équipement, Mise à jour documentaire du P&ID suivie par une CAPA</p>
<p><u>Erreur P&ID</u> : Mauvaise identification et positionnement d'une vanne</p>	<p>Aucun impact sur l'équipement, Mise à jour documentaire du P&ID suivie par une CAPA</p>

Tableau 18 - Non-conformités observées sur la vérification des composants - QI de l'osmoseur

Après étude, ces non conformités ne sont pas bloquantes et ne nuisent pas au fonctionnement général de l'équipement. Néanmoins, une modification du PID et des documents est nécessaire pour avoir des informations actualisées en cas d'intervention sur l'équipement ou lors de la maintenance.

3.1.5. Vérification des utilités

Ce test vérifie la conformité des raccordements électriques, pneumatiques et hydrauliques de l'installation.

Pour le fonctionnement de l'adoucisseur et de l'osmoseur, la pression d'air comprimé d'alimentation doit être de 7 bars et la tension électrique mesurée à l'alimentation doit être de 400V sur trois phases.

Les tests de raccordement hydraulique vérifient le débit d'alimentation d'eau brute, les types raccords et le diamètre des tuyauteries. Ces tests s'assurent que la circulation et l'écoulement d'eau au sein de l'équipement est conforme aux spécifications du fabricant.

- Non-conformités :

Non-conformité observée	Action corrective menée
Pression d'alimentation en air comprimé mesurée à 6 bars (inférieure à la pression théorique de 7 bars)	Aucun impact sur l'équipement, La valeur de fonctionnement est donnée à titre indicatif par le fournisseur. La pression minimale requise est de 4 bars

Tableau 19 - Non-conformité observée sur la vérification des utilités - QI de l'osmoseur

3.1.6. Vérification du câblage électrique

La vérification documentaire s'assure de la présence des schémas électriques mais la qualification s'assure de la conformité du câblage des équipements.

Les protocoles de qualification imposent la vérification du câblage « fil à fil » des armoires électriques en conformité avec les schémas électriques. Ces tests permettent à la fois de contrôler les schémas électriques et le câblage des équipements. Le but est de s'assurer que les schémas sont corrects et clairs de façon à faciliter les interventions techniques.

- Non-conformités :

Sept non conformités sont observées, elles ne nuisent pas au fonctionnement de l'équipement qui est correctement raccordé. Ces non-conformités sont non bloquantes et sont uniquement documentaires, les actions correctives consistent à des mises à jour des schémas électriques avant l'utilisation de l'équipement en routine.

3.1.7. Vérification de l'étalonnage

La criticité des instruments de mesure doit être analysée par une analyse de risque afin de déterminer les équipements qui doivent être étalonnés.

Dans le cadre de la QI de l'adoucisseur et de l'osmoseur, l'étalonnage des instruments de mesure ne remet pas en cause la qualité de l'EPPI produite ou des produits finis. Cependant deux indicateurs de niveau pour des pompes doseuses d'injection de réactif sont jugées critiques car une défaillance de l'indicateur entraînerait un fonctionnement à vide de la pompe et une casse du matériel.

Le risque est maîtrisé en contrôlant et étalonnant les indicateurs tous les cinq ans.

Des tests de qualification spécifiques à l'installation de la boucle d'eau ont été conduits et sont présentés dans les paragraphes suivants.

3.1.8. Vérification de l'absence de bras mort

L'ensemble de la tuyauterie est construite selon le critère des 3D, c'est-à-dire que la longueur du bras mort doit être inférieure à trois fois le diamètre du tuyau. Tous les points critiques de l'installation qui présentent des bras morts sont vérifiés après la livraison du matériel.

3.1.9. Vérification des pentes

La présence, le sens et la valeur des pentes sont vérifiées sur les tuyauteries process sur l'installation. Les pentes des tuyauteries sont des éléments critiques des installations d'EPPI car elles permettent de vidanger efficacement l'eau résiduelle en cas de besoin, en limitant le phénomène d'eau stagnante.

3.1.10. Vérification des fluides

La QI vérifie la nature, le sens de circulation et l'identification des fluides. Les tuyaux qui constituent le circuit de distribution comportent des pictogrammes permettant une vérification visuelle rapide.

3.1.11. Vérification du montage des vannes

Leur présence et leur positionnement sont vérifiés lors de la QI. L'inclinaison des vannes permet la vidangeabilité selon des critères définis. Ces éléments sont critiques au même titre que les pentes des tuyauteries.

3.1.12. Conclusion

Aucune non-conformité bloquante n'est identifiée en QI. Les actions correctives menées exigent une mise à jour documentaire des schémas électriques et des P&ID avant l'utilisation de routine de l'équipement. Le passage en QO est autorisé.

3.2. Qualification opérationnelle

Les tests vérifient le fonctionnement dynamique de l'adoucisseur et de l'osmoseur hors usage de routine. De plus des défauts sont générés lors d'un fonctionnement normal pour s'assurer du comportement de l'équipement, cette qualification tient compte des « pires cas » possibles (39) (44).

Plusieurs types de tests sont réalisés sur l'adoucisseur et l'osmoseur, ils s'intéressent :

- Au fonctionnement général,
- Au fonctionnement dégradé,
- Au comportement de l'installation lors de la survenue de défauts.

3.2.1. Vérification de la mise en fonctionnement de l'équipement

L'objectif des tests est de vérifier le fonctionnement automatique ou manuel des éléments lors de la mise en route de l'osmoseur.

3.2.1.1. Commande des équipements au pupitre opérateur

Un premier test s'assure que le pilotage par l'interface de l'automate permet d'actionner les équipements : les vannes, les pompes de circulation, etc. doivent être commandées à partir du pupitre et doivent être fonctionnelles.

3.2.1.2. Vérification du fonctionnement de l'adoucisseur

3.2.1.2.1. Vérification de remplissage de la cuve d'eau brute

Le niveau de la cuve d'eau brute située en amont de l'adoucisseur est asservi au fonctionnement de l'équipement. Ainsi, la vidange de la cuve doit entraîner l'ouverture des vannes de circuit de remplissage.

3.2.1.2.2. Vérification du fonctionnement de la séquence de régénération de l'adoucisseur

La résine échangeuse d'ions de l'adoucisseur est régénérée par passage d'une solution saturée de chlorure de sodium. Pour cela, l'adoucisseur est couplé à un bac de saumure qui permet un apport de chlorure de sodium dans l'installation.

Le test mis en œuvre vérifie que la circulation de la solution de chlorure de sodium est effective jusqu'aux résines de l'adoucisseur. Nous vérifions le fonctionnement des vannes présentes sur le circuit et la distribution du chlorure de sodium.

3.2.1.3. Vérification du fonctionnement de l'osmoseur

3.2.1.3.1. Vérification du fonctionnement de la cuve de disconnexion

La cuve de disconnexion possède trois rôles vis-à-vis de l'osmoseur :

- La cuve permet de réguler la pression d'alimentation avant que l'eau ne passe sur les membranes,
- La recirculation de l'eau osmosée en l'absence de demande du distillateur pour conserver une pression constante dans le circuit afin de ne pas endommager les membranes de filtration,
- Le nettoyage en place de l'osmoseur par ajout de produits de nettoyages.

Un test s'assure du fonctionnement de la pompe de circulation et du fonctionnement séquentiel des vannes pour assurer la recirculation de l'eau de la cuve de disconnexion vers l'osmoseur.

3.2.1.3.2. Vérification de la synchronisation de fonctionnement osmoseur / distillateur

Le fonctionnement de l'osmoseur est asservi aux demandes en eau du distillateur. Lors d'une demande en eau du distillateur, l'osmoseur doit être capable de démarrer ou de modifier son fonctionnement de la cuve de disconnexion vers l'alimentation du distillateur.

Des tests vérifient le fonctionnement de l'osmoseur, lors du démarrage de l'osmoseur ou lors du basculement de l'osmoseur d'une phase de recirculation vers une phase de production, une phase de rinçage des membranes d'osmose doit précéder la production d'eau. Le transfert de l'eau vers le distillateur n'est autorisé que si la valeur de conductivité est inférieure à une limite seuil.

3.2.1.3.3. Vérification du nettoyage en place de l'osmoseur

- Vérification du fonctionnement des pompes doseuses

Des pompes doseuses sont installées sur la boucle de circulation de la cuve de disconnexion afin d'injecter des produits acide, basique ou des biocides lors des phases de nettoyage en place.

Un test complémentaire vérifie la fonctionnalité et le débit de ces pompes lors d'une phase de nettoyage en mesurant les volumes d'agent de nettoyage injectés au cours du temps.

- Vérification des cycles de nettoyage en place

Un test vérifie le fonctionnement séquentiel des vannes, des pompes doseuses et de la mise à l'égout des agents de nettoyage au cours d'un cycle de nettoyage en place.

3.2.1.4. Tests de défauts de fonctionnement de l'osmoseur

Cette étape de QO doit vérifier le comportement de l'installation face à la survenue de défauts. Seuls les tests principaux sont présentés, ces tests permettent de vérifier les anomalies suivantes :

Paramètre critique testé	Objectif du test
<u>Niveau bas de la cuve de disconnexion</u> de l'osmoseur après un arrêt de l'alimentation en eau adoucie	S'assurer que l'osmoseur passe en mode « recirculation » avec l'affichage du défaut d'alimentation en eau adoucie pour conserver un niveau minimal d'eau dans le système
<u>Niveau très bas de la cuve de disconnexion</u>	S'assurer qu'un niveau dangereusement bas arrête la pompe de circulation pour ne pas endommager le matériel
<u>Défaut de conductivité</u>	S'assurer qu'une valeur trop élevée de conductivité lors de la production de l'eau osmosée entraîne l'arrêt de l'osmoseur. L'eau n'est pas transférée au distillateur
<u>Défaut de débit sur le circuit d'alimentation des osmoseurs</u>	S'assurer qu'une diminution du débit en dessous d'une valeur seuil arrête l'osmoseur afin de ne pas endommager les membranes
<u>Défaut dureté de l'eau en entrée de l'osmoseur</u>	- Seuil 1 d'alerte : s'assurer que l'interface affiche le message d'information

Paramètre critique testé	Objectif du test
	<p>« défaut dureté » sans arrêter la production.</p> <p>L'eau adoucie peut être utilisée pour la production d'eau osmosée mais une intervention de maintenance sur le système est nécessaire pour corriger le problème</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seuil 2 d'alarme : s'assurer que pour des valeurs très élevées de dureté l'osmoseur passe automatiquement en mode de recirculation avec un arrêt de la production

Tableau 20 - Tests de défauts de fonctionnement de l'osmoseur

3.2.1.5. Vérification du fonctionnement de l'automate

La QO permet de vérifier les droits d'accès et d'utilisation du pupitre HMI (Human Machine Interface). Seules des personnes ayant un profil autorisé peuvent intervenir dans le paramétrage de l'équipement. Un test s'assure que ces paramètres sont accessibles par l'ajout d'un identifiant et d'un mot de passe.

De plus, le système informatique doit tracer les événements et les interventions grâce à l'historisation des données : les alarmes, les défauts du système ainsi que la connexion et les modifications apportées par un utilisateur doivent être horodatés par le système.

3.2.2. **Conclusion**

Lors de la réalisation des tests de QO, aucune non-conformité bloquante n'a été identifiée. Suite à cette qualification, des tests de qualification de performances n'ont pas été réalisés spécifiquement sur l'installation. En effet, l'eau produite par l'osmoseur n'est pas une eau à usage pharmaceutique et n'entre pas dans les process de fabrication de Ceva. L'eau osmosée est considérée comme une eau d'alimentation du distillateur.

4. Qualification du distillateur

La qualification du distillateur suit un protocole général de qualification proche de l'osmoseur. Les tests génériques, identiques à l'osmoseur, ne sont pas développés dans les paragraphes suivant. Les particularités du système, les non-conformités observées et les méthodes résolutive appliquées sont abordées.

4.1. Qualification d'installation

4.1.1. Vérification de la conformité des soudures

La position des soudures de l'installation est vérifiée par rapport au plan isométrique. De plus les registres de suivi des soudures et les épreuves de soudures sont examinés : 10% des soudures réalisées à l'orbitale et 100% des soudures manuelles doivent être contrôlées visuellement ou par contrôle endoscopique.

4.1.2. Résultats

Les non-conformités observées concernaient l'absence de documents et des écarts relevés sur le matériel. Elles sont détaillées avec leur mesure corrective dans le tableau suivant :

Non-conformités observées	Actions correctives
<p><u>L'absence de documents.</u> Les instructions de maintenance et d'utilisation étaient manquantes bien que la documentation fournisseur soit complète. Cette non-conformité est non-bloquante, les documents actualisés doivent être présents avant l'utilisation en routine de l'équipement.</p>	<p>Mise à jour des documents (maintenance et utilisation) suivie par une CAPA</p>
<p><u>L'absence de sondes de température</u> sur l'arrivée d'eau glacée au niveau du condenseur et sur la mise à l'égout du condenseur. Ces éléments étaient absents sur le distillateur et mentionnées sur le P&ID.</p>	<p>Installation des sondes suivies par une CAPA : Ces sondes ne sont pas critiques pour le fonctionnement du distillateur, leur installation a été réalisée avant la fin de la QO</p>

Non-conformités observées	Actions correctives
Un <u>rétrécissement</u> d'un tuyau physiquement présent en sortie du dégazeur n'était pas mentionné sur le P&ID	Mise à jour du P&ID suivie par une CAPA
<u>Références erronées présentes sur la nomenclature</u> du matériel bien que l'installation des équipements soit correcte	Mise à jour de la nomenclature suivie par une CAPA

Tableau 21 - Non-conformités observées lors de la QI du distillateur

4.1.3. Conclusion

Aucune des non-conformités observées étaient bloquantes pour le passage en QO. Les actions correctives étaient suivies par la gestion des CAPA.

4.2. Qualification opérationnelle

La QO vérifie le fonctionnement à vide de l'équipement et son comportement lors de la survenue de défauts. En plus des tests génériques de QO, les tests portaient sur le fonctionnement de l'équipement ainsi que les systèmes de contrôle, à savoir :

- Le fonctionnement automatique et manuel de la production de vapeur pure,
- Le fonctionnement automatique et manuel de la production d'EPPI,
- La production simultanée de vapeur pure et d'EPPI,
- La stérilisation du distillateur et du circuit d'eau osmosée alimentant le distillateur,
- Les alarmes des niveaux d'eau dans les colonnes de distillation,
- Les alarmes de température et de pression dans les colonnes de distillation,
- Les alarmes de pression basse et haute pour la vapeur pure,
- Les alarmes de conductivité de l'eau osmosée d'alimentation, de l'EPPI et de la vapeur pure produite,
- Le contrôle qualité de la vapeur pure et d'EPPI réalisé une fois par semaine pendant trois semaines, en accord avec les exigences de la pharmacopée européenne.

Les non-conformités observées sont regroupées dans le tableau suivant :

Non-conformités observées	Actions correctives
<u>Capacité de production d'EPPI</u> : la capacité de production d'EPPI est de 2700	L'installation est acceptée en l'état. La capacité de production reste adaptée aux

Non-conformités observées	Actions correctives
L/h, inférieure aux 3000L/h théoriques	besoins en EPPI de CEVA
<p><u>Stérilisation du circuit d'eau osmosée :</u></p> <p>Le fonctionnement de la stérilisation du circuit d'eau osmosée décrit dans le manuel opérateur est faux, il est impossible de stériliser le circuit</p>	<p>Mise à jour du manuel utilisateur pour décrire les étapes permettant de réaliser la stérilisation</p>

Tableau 22- Non-conformités observées lors de la QO du distillateur

Les résultats de QO ont autorisé le passage en QP pour la production de vapeur (la QP de la vapeur pure n'est pas abordée dans cette thèse). La qualification de performances de l'EPPI est réalisée avec la boucle et n'est pas effectuée spécifiquement sur le distillateur.

5. Qualification de la boucle de distribution d'EPPI

La qualification d'installation de la boucle d'eau pour préparations injectables suit le même processus que les qualifications de l'adoucisseur, de l'osmoseur ou du distillateur. Les tests génériques de QI ou de QO communs à tous les équipements (vérification documentaire, du câblage électrique, du raccordement aux utilités, etc.) détaillés dans les paragraphes de qualification de l'adoucisseur et de l'osmoseur ne sont pas détaillés. Seuls les tests spécifiques à la boucle sont traités avec les non-conformités observées et les actions correctives menées.

5.1. Qualification d'installation

(45)

5.1.1. Tests de QI génériques à une boucle d'EPPI

Les tests de qualification spécifiques à une installation d'EPPI ont été abordés dans les paragraphes de qualification de l'adoucisseur, de l'osmoseur et du distillateur et ne sont pas détaillés. Ils sont repris afin de définir une liste synthétique des actions menées :

- Vérification du système
- Vérification documentaire

- Vérification du matériel et des différents composants
- Vérification de l'étalonnage des sondes critiques
- Vérification du câblage électrique
- Vérification des utilités telles que l'alimentation en eau, en électricité ou en air comprimé
- Vérification de la nature, du sens de circulation et de l'identification des fluides
- Vérification de l'absence de bras mort selon selon le critère des 3D, c'est-à-dire que la longueur du bras mort doit être inférieure à trois fois le diamètre du tuyau
- Vérification du sens et de la valeur des pentes avant la pose des calorifuges sur l'installation
- Vérification du montage des vannes. L'inclinaison des vannes permet la vidangeabilité de l'installation selon des critères définis
- Vérification de la conformité des soudures. La position des soudures de l'installation est vérifiée par rapport au plan isométrique ainsi que les contrôles visuels ou endoscopiques des soudures

5.1.2. Levées des réserves du Factory Acceptance Test (FAT)

Les FAT correspondent à des tests préliminaires réalisés par Ceva directement chez le fournisseur avant la livraison du matériel sur le site. Ces tests reprennent des paramètres étudiés en QI et en QO pour s'assurer que le système de production d'eau est conforme aux spécifications préétablies.

Des observations ou des non-conformités notifiées lors de la FAT doivent être levées lors des étapes terminales de qualification.

5.1.3. Vérification documentaire

Lors de la réalisation de la QI de la boucle, le DOE doit être complet. La boucle est le dernier équipement en contact avec l'EPPI avant sa distribution, une attention particulière est portée aux éléments suivants :

- Les éléments en acier inoxydable sont associés à des certificats matière et de rugosité. L'acier inoxydable doit être de qualité 316L et de rugosité inférieure à 0,8 μ .
- Les éléments en polymères doivent présenter un certificat FDA.

- Les dossiers de nettoyage et de passivation qui assurent l'inertie chimique de l'inox avant son utilisation de routine.

5.1.4. **Non-conformités observées lors de la QI**

- Non-conformités bloquantes

Quatre non-conformités étaient bloquantes, la résolution du problème et la levée des non conformités est impérative avant le passage en qualification opérationnelle :

- Lors de la livraison du matériel un manomètre était absent en sortie d'un échangeur thermique.
- Une inversion de repérages de câbles existait pour deux capteurs critiques, un capteur de niveau d'eau et un capteur de température présents sur la cuve de stockage.
- Lors de la QI, la passivation de la cuve de stockage et de la boucle de distribution n'était pas réalisée. Cette étape de traitement des surfaces à l'acide nitrique est critique, elle permet l'inertage de l'acier inoxydable au contact du fluide et ainsi limiter sa réactivité chimique.
- L'épreuve hydraulique de la boucle n'était pas réalisée. Aucun procès-verbal n'était fourni.

- Levée des non-conformités bloquantes

Les actions correctives mises en place consistaient à installer le manomètre absent, à modifier le repérage inversé des câblages, à verser au dossier de qualification les PV de passivation et d'épreuve hydraulique après leur réalisation.

- Non-conformités non bloquantes

D'autres non-conformités ont été observées au cours de la qualification d'installation. Elles concernaient :

- L'absence du dossier d'endoscopie des soudures. Les clichés n'étaient pas fournis lors de la réalisation de la QI.
- Le positionnement physique d'un manomètre et d'un point d'échantillonnage à proximité de la sortie de cuve était inversé par rapport au P&ID.

- Le manque de tags d'identification sur des équipements de la boucle de distribution (vannes, capteurs de pression, pompes)

- Levées des non-conformités non bloquantes

Ces non-conformités doivent être résolues avant l'utilisation de l'appareil en routine, mais le passage en QO reste possible. La résolution des non-conformités consistaient à documenter le dossier d'endoscopie des soudures, à mettre à jour le plan P&ID et à ajouter les tags aux équipements non-identifiés.

5.2. Qualification opérationnelle

(46)

Plusieurs types de tests sont réalisés sur la boucle, la qualification tient compte des « pires cas » possibles en générant des défauts lors d'un fonctionnement normal. Les tests sont développés dans les paragraphes suivants, ils s'intéressent :

- Au fonctionnement général,
- Au fonctionnement dégradé,
- Au comportement de l'installation lors de la survenue de défauts.

5.2.1. Tests électriques

Au préalable, les tests de câblage électrique ont été réalisés lors de la FAT et sont conformes.

5.2.1.1. Conformité des tensions

Les fiches de test électrique vérifient les conformités des tensions et des puissances dans chacune des armoires et des coffrets électriques.

Les conditions initiales, avant la réalisation du test, nécessitent que les disjoncteurs, interrupteurs ou sectionneurs du circuit électrique testé soient ouverts.

Lors de la réalisation effective du test, les disjoncteurs sont enclenchés les uns après les autres et les valeurs de tension sont relevées. Les critères d'acceptation sont définis dans le tableau suivant :

Tension nominale (Volts)	24	220	400
-----------------------------	----	-----	-----

Critères d'acceptation (Volts)	+/- 10% 21,6 < U < 24,6	+/- 10% 198 < U < 242	0 / +10% 400 < U < 440
-----------------------------------	----------------------------	--------------------------	---------------------------

Tableau 23 - Critères d'acceptation des tensions mesurées en QO

5.2.1.2. Tests des entrées et des sorties de l'automate

Le but des tests consiste à vérifier les entrées TOR (Tout Ou Rien) de l'automate c'est-à-dire que l'action d'un capteur engendre bien un changement d'état de l'entrée de l'automate, ainsi que les sorties TOR de l'automate c'est-à-dire qu'une action de l'automate engendre bien un changement d'état sur l'actionneur piloté par la sortie automate.

Le changement d'état de l'automate est vérifié pour tous les capteurs de l'installation tels que les fins de course associés aux vannes, les capteurs de niveau d'eau, les sondes de températures, de pression, de conductivité, etc.

5.2.2. **Tests des utilités**

5.2.2.1. Air comprimé

Les fiches de test des utilités contrôlent les défauts de pression d'air comprimé. Les conditions initiales du test imposent que la boucle d'EPPI soit en fonctionnement.

Puis, la fermeture de l'alimentation en air comprimé doit générer un message de défaut sur le pupitre opérateur, la fermeture des vannes et la mise à l'arrêt de la boucle. En effet, les ouvertures / fermetures de chaque vanne sont pilotées par l'air comprimé, la boucle ne peut donc pas fonctionner correctement en cas de défaut d'air comprimé. Les arrivées d'air comprimé de chaque coffret pneumatique de l'installation sont testées et un défaut d'air comprimé doit systématiquement arrêter la boucle.

5.2.2.2. Alimentation électrique et arrêts d'urgence

Les tests des utilités permettent également de contrôler les défauts d'alimentation électrique. Une panne d'alimentation non générale doit entraîner l'arrêt de la boucle, l'arrêt de la régulation chaude et la fermeture de toutes les vannes.

Enfin, ces tests d'utilités vérifient le fonctionnement des boutons d'arrêt d'urgence et la réaction de l'installation pour ce défaut.

5.2.3. Tests de fonctionnement

Les fiches de test de fonctionnement vérifient les plages limites d'utilisation de l'équipement en conditions normales. Ces tests contrôlent les paramètres de fonctionnement de l'ensemble du stockage et de la distribution de l'EPPI, à savoir :

- La pression et la température de la cuve,
- La régulation de température de la boucle de distribution
- Les mesures de conductivité et de COT
- Le fonctionnement d'ouverture et de fermeture des vannes
- Les débits de chacune des vannes
- Le fonctionnement des pompes de circulation
- La régulation des pressions en départ et en retour de boucle
- Le remplissage de la cuve par le distillateur
- Les débits de sous-tirage maximum par boucles lors des demandes importantes de puisage

5.2.4. Tests des défauts de distribution d'EPPI

Ces tests vérifient le comportement de la boucle d'eau lorsqu'un défaut survient sur l'installation. Pour cela, le défaut est généré directement sur l'équipement afin de connaître sa réaction. Les paramètres critiques testés durant la QO et l'intérêt des tests sont présentés dans le tableau suivant :

Paramètres critiques testés	Objectif du test
Niveau très bas de cuve (seuil de défaut entraînant l'arrêt de l'installation)	Contrôler le risque de détérioration de la pompe de circulation (fonctionnement en sous-charge)
Niveau bas de cuve (seuil d'alarme entraînant l'interdiction des puisages)	
Niveau haut de cuve	Contrôler le risque de surpression lié à un volume d'eau circulant supérieur aux limites hautes et le risque de débordement de la cuve
Niveau très haut de cuve (seuil d'alarme entraînant la vidange automatique de l'installation)	
Les ruptures de fils des capteurs de l'installation	Contrôler le comportement de l'installation face à une perte d'acquisition des données
Une température supérieure au seuil haut de	Contrôler les risques :

Paramètres critiques testés	Objectif du test
température de la cuve	<ul style="list-style-type: none"> - D'une température d'eau circulante trop élevée - D'apparition du phénomène de rouging (dégradation de l'inox) qui favorise le relargage d'éléments métalliques constitutifs de l'installation et la formation de biofilm
Une température inférieure au seuil bas de température de la cuve	Contrôler le risque microbiologique
Les discordances d'ouverture et de fermeture des vannes entraînant un arrêt de l'installation	Contrôler un défaut de position des vannes ouvertes / fermées
Une pression supérieure au seuil d'alarme très haut en départ de boucle entraînant un arrêt de la pompe et des puisages	Contrôler le risque de surpression de l'installation (risque de détérioration de la pompe et des vannes)
Une pression supérieure au seuil d'alarme très haut en retour de boucle entraînant un arrêt de la pompe et des puisages	
Une pression inférieure au seuil d'alarme très bas en départ de boucle entraînant un arrêt de la pompe et des puisages	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôler le risque de détérioration de la pompe de circulation (fonctionnement en sous-charge) - Contrôler le risque d'une ouverture massive de la boucle de distribution
Une pression inférieure au seuil d'alarme très bas en retour de boucle entraînant un arrêt de la pompe et des puisages	
Une température supérieure au seuil haut de température en retour de boucle interdisant les puisages et un arrêt de la régulation chaude du retour de boucle	Contrôler les risques : <ul style="list-style-type: none"> - D'une température d'eau circulante trop élevée - D'apparition du phénomène de

Paramètres critiques testés	Objectif du test
Une température supérieure au seuil très haut de température en retour de boucle entraînant un arrêt de la pompe et des puisages	rouging (dégradation de l'inox) qui favorise le relargage d'éléments métalliques constitutifs de l'installation et la formation de biofilm
Une température inférieure au seuil bas de température en retour de boucle entraînant une interdiction de puisage	Contrôler le risque microbiologique
Une température inférieure au seuil très bas de température en retour de boucle entraînant une interdiction de puisage	
Une valeur de conductivité au-delà de la valeur seuil interdit les puisages	Contrôler le risque de non-conformité de la conductivité de l'eau circulante dans la boucle
Une valeur de COT supérieure au seuil haut entraîne l'apparition d'un message d'avertissement sans interdire les puisages de la boucle	Contrôler le risque de non-conformité du COT de l'eau circulante dans la boucle
Une valeur de COT supérieure au seuil très haut interdit les puisages sur la boucle	
Un débit bas en retour de boucle doit fermer les puisages en cours et interdire de nouveaux puisages	Contrôler les risques : <ul style="list-style-type: none"> - de détérioration de la pompe de circulation (fonctionnement en sous-charge) - de formation de biofilm en conservant un régime d'écoulement turbulent
Un débit très bas en retour de boucle doit fermer les points de puisage et arrêter l'installation	

5.2.5. Tests durant la stérilisation

Les fiches de test vérifient le fonctionnement du cycle de stérilisation de la cuve de stockage et de la boucle de distribution d'EPPI. Un cycle de stérilisation est composé d'une phase de vidange afin de maintenir un niveau d'eau adaptée, d'une phase de montée en

température, d'une phase plateau de 30 minutes à 121°C suivie d'une phase de refroidissement. Au cours d'un cycle l'utilisation de la boucle est interdite et aucun puisage n'est autorisé.

Le test de fonctionnement de la stérilisation s'assure que l'enchaînement des phases et les températures de consigne sont respectés ainsi que l'interdiction de puisage.

Des tests des défauts pendant la stérilisation 121°C sont également conduits pendant l'opération de sanitisation, le protocole appliqué est proche des défauts rencontrés en utilisation de routine.

5.2.6. Tests de gestion des utilisateurs

Les fiches de test de gestion des utilisateurs s'intéressent à la gestion des droits d'accès et la fonction d'audit-trail (journal d'événements) ou d'historisation des données en accord avec le 21 CFR part 11 émis par la FDA. Ce texte n'est pas un référentiel applicable en Europe, toutefois il fait référence dans le domaine des enregistrements électroniques.

Des groupes d'utilisateurs sont enregistrés dans le système en fonction de leur niveau d'intervention sur la boucle. Les tests vérifient que les groupes utilisateurs sont créés : opérateur, superviseur, maintenance, métrologie et administrateur. Chaque profil utilisateur doit pouvoir se connecter et se déconnecter ; les actions possibles d'un utilisateur doivent être en accord avec son profil. Par exemple, la modification de paramètres critiques de régulation de la boucle est réservée au profil administrateur.

De plus, l'audit-trail doit tracer efficacement les modifications apportées au système. Des tests de QO vérifient qu'une action effectuée sous un profil utilisateur donné est enregistré dans un historique.

5.2.7. Non-conformités observées en QO

Trois tests sont détaillés dans ce paragraphe. Ces trois tests sont critiques et se sont révélés non-conformes. Ils ont fait l'objet d'un suivi approfondi par l'assurance qualité.

5.2.7.1. Tests de puisage

Ces tests doivent s'assurer que les points de puisage de la boucle principale et secondaire sont fonctionnels. La gestion par l'automate doit permettre d'ouvrir et de fermer les vannes pour des utilisations en cours de process.

De plus, la mesure des débits de chaque point d'utilisation doit être conforme au cahier des charges.

5.2.7.1.1. Déroulement du test

L'électrovanne est commandée au pupitre HMI. L'ouverture et la fermeture de la vanne sont contrôlées en zone de production. Simultanément, un débitmètre étalonné est installé au point d'utilisation pour vérifier la conformité du débit utilisateur, le critère d'acceptation est fixé à +/- 10% du débit théorique.

- Boucle de distribution :

Point de puisage	Usage associé au puisage	Débit Théorique (m ³ /h)	Débit mesuré (m ³ /h)	Conforme / Non conforme
<i>Atelier de fabrication</i>				
Point n°1	Nettoyage En Place (NEP)	2,5	2,6	C
Point n°2		2,5	2,4	C
Point n°3		2,5	3,9	NC
Point n°4		2,5	4,2	NC
Point n°5		2,5	2,6	C
Point n°6		2,5	4,9	NC
Point n°7		2,5	2,7	C
Point n°8		2,5	3,7	NC
Point n°9	Process	4	4	C
Point n°10	Nettoyage	0,6	3,3	NC
Point n°11		1	3,5	NC
Point n°12		0,6	2,4	NC
Point n°13	Process	4	4,3	NC
Point n°14		4	4	C
<i>Atelier de répartition</i>				
Point n°15	NEP	2	2,2	C
Point n°16		2	2,0	C
Point n°17		2	2,8	NC
Point n°18		2	2,2	C

Tableau 24 - Mesure des débits au niveau des points d'utilisation

Ce test a permis de montrer que toutes les électrovannes étaient fonctionnelles du point de vue de leur ouverture / fermeture.

Neuf valeurs de débits sont non-conformes, la non-conformité du point n°13 est liée au débit maximum du point qui doit être limité à 4 m³/h.

5.2.7.1.2. Mesures correctives

La première mesure prise a été de régler les débits des vannes défailtantes mais ce nouveau paramétrage était impossible sur site. Après vérification, les longueurs des tiges de limiteurs de débit des vannes à membrane étaient insuffisantes. Ce défaut sériel d'usine empêchait les réglages des débits dans la plage d'utilisation souhaitée.

Pour résoudre ce problème, toutes les vannes installées au cours du projet ont été vérifiées et des vis spécifiques ont été ajoutées en bout de tiges des actionneurs de vannes. Après modifications, un nouveau réglage des débits à des valeurs conformes a été effectué :

Point de puisage	Débit Théorique (m ³ /h)	Débit mesuré (m ³ /h)	Conforme / Non conforme
Point n°3	2,5	2,51	C
Point n°4	2,5	2,52	C
Point n°6	2,5	2,51	C
Point n°8	2,5	2,51	C
Point n°10	0,6	0,62	C
Point n°11	1	1,02	C
Point n°12	0,6	0,6	C
Point n°13	4	4,0	C
Point n°17	2	2,0	C

Tableau 25 - Mesure des débits après la mise en place des actions correctives

5.2.7.2. Tests de la température de l'EPPI mise à disposition aux points de puisage manuels (sous-boucles froides)

L'EPPI présente dans la boucle principale circule à 80°C et peut être utilisée pour les process de production ou pour le nettoyage. Néanmoins, l'EPPI mise à disposition des opérateurs aux éviers lors d'une demande de puisage manuel est réglée à 30°C.

5.2.7.2.1. Déroulement du test

Ce test doit montrer que la température de l'eau mise à disposition des opérateurs est inférieure à 35°C. La température de l'eau mesurée au cours du test était supérieure à 50°C, au-delà des exigences définies dans le cahier des charges. Le risque associé à cette non-conformité touche à la sécurité des opérateurs.

5.2.7.2.2. Mesures correctives

Ces valeurs élevées de température étaient dues à l'inertie thermique des sondes de températures présentes dans des doigts de gant situées aux deux extrémités de la boucle (Cf. Annexe 5 – Principe de la sous-boucle froide à 30°C).

Deux mesures correctives ont été prises :

- Augmenter la conductivité thermique des sondes de température présentes sur l'installation afin d'améliorer la réponse de l'automate lors des changements de température,
- Subordonner l'ouverture des vannes manuelles lorsque l'intégralité de la sous-boucle est refroidie. Les deux sondes de température, situées en départ et en fin de la sous-boucle, doivent être à la température de consigne pour que les vannes puissent s'ouvrir.

Le nouveau système a été qualifié. Un protocole de qualification complémentaire qui couvre les problèmes de température des sous-boucles froides et de l'analyse en ligne du carbone organique total a été rédigé (Cf. § V.5.2.8).

5.2.7.3. Tests de l'analyseur en ligne de COT (Carbone Organique Total)

Le COT est un indicateur de la pollution ou de la contamination de l'eau par des molécules organiques. Ces molécules peuvent signer une présence bactérienne, des polluants nuisibles à la santé de l'individu ou une contamination de l'eau par le circuit de distribution. La recherche du COT est réalisée conformément à la monographie de la pharmacopée européenne « carbone organique total dans l'eau pour usage pharmaceutique » (28). La mesure du carbone organique total est une méthode d'analyse quantitative et non spécifique qui peut être réalisée au laboratoire de contrôle qualité ou directement en ligne avec un

analyseur en continu. Le suivi en ligne du COT apparaît primordial car il permet une mesure continue de la qualité de l'eau dans l'installation et apporte un suivi précis des tendances.

5.2.7.3.1. Déroulement du test

Les tests de qualification du COTmètre ont mis en évidence le bon fonctionnement de l'automate et l'intégration des seuils d'alarme et de défaut pour des valeurs élevées et très élevées de COT.

Néanmoins, une erreur de la chaîne de mesure empêchait la remontée de la valeur exacte du COT analysée en ligne, un manquement dans la programmation de l'automatisme ne remontait pas les alarmes d'erreur interne du COTmètre.

5.2.7.3.2. Mesures correctives

Ces non-conformités critiques ont nécessité la modification de l'installation avec un nouveau câblage du COTmètre et un complément de programmation de l'automate pour intégrer les erreurs internes du COTmètre.

Une requalification associée à un nouveau protocole et au déroulement de nouveaux tests a été effectuée pour s'assurer de la conformité du système.

5.2.8. Complément de qualification – Rédaction d'un protocole suite aux non-conformités

Un protocole de qualification complémentaire (47) a été rédigé pour couvrir les non-conformités rencontrées avec la température élevée des points de puisage des sous-boucles froides et les défauts du COT-mètre.

Il reprenait des éléments de qualification d'installation. Les documents impactés par les changements de l'installation devaient être mis à jour. Le test vérifiait la présence de la documentation technique et de la procédure d'installation du COTmètre, le schéma électrique et le descriptif fonctionnel de la boucle d'EPPI mis à jour.

Un second test de QI examinait les nouveaux raccordements électriques du COTmètre en accord avec les schémas électriques mis à jour.

De plus ce protocole reprenait des éléments de QO avec la simulation de défauts touchant le COTmètre tels que la survenue de messages d'erreur en cas de défauts de l'appareil ou la fermeture des points de puisage pour des valeurs de COT élevées.

Un dernier test vérifiait la température mise à disposition par la sous-boucle froide et l'arrêt des points de puisage manuel en cas de température supérieure à 35°C.

Tous les tests réalisés étaient conformes et permettent de qualifier l'installation. Le passage en QP est autorisé.

5.3. Qualification des performances

Les tests de QP vérifient la conformité de l'eau pour préparations injectables selon la monographie de la pharmacopée européenne en vigueur (39). Des analyses physico-chimiques et microbiologiques sont conduites durant une phase intensive de vingt jours ouverts puis par un monitoring pendant onze mois (48).

Les résultats des analyses de la phase intensive autorisent l'utilisation de l'EPPI en production. L'étude prolongée de la boucle sur une année permet de prévenir le risque de formation du biofilm dont le développement est très lent. De plus, la QP permet de suivre le « rouging » de l'acier inoxydable (49). Ce phénomène se caractérise par une coloration des surfaces de l'inox sous l'influence des températures supérieures à 50°C. Les quantités d'oxydes de fer augmentent et rendent l'acier inoxydable poreux aux ions extérieurs. L'acier relargue alors des oxydes de fer qui peuvent contaminer les réseaux de distribution d'EPPI (50).

5.3.1. Choix des points de prélèvements

La boucle d'EPPI a été initialement conçue avec des points de prélèvement sur l'ensemble de l'installation de manière à pouvoir réaliser un prélèvement par boucle dans chaque local dans lequel l'EPPI est distribuée. En phase intensive, tous les points d'échantillonnage sont prélevés et sont analysés pendant un mois.

Ces points de prélèvements sont standardisés, des milliflex® du fournisseur millipore sont installés sur clamp afin de faciliter les prélèvements bactériologiques. Ces prélèvements bactériologiques sont réalisés en ligne directement au point d'échantillonnage grâce au dispositif MicropreSure®. Une membrane de filtration est présente sur le dispositif qui est ensuite transférée sur un milieu de culture.



Figure 23 - Point de prélèvement standardisé sur la boucle d'EPPI



Figure 24 - Prélèvement bactériologique au niveau d'un point d'échantillonnage stérile avec un dispositif MicropreSure®

5.3.2. Analyses physico-chimiques et microbiologiques

L'EPPI est échantillonnée au niveau de points de prélèvements spécifiques. Ces points de puisage sont représentatifs de la boucle de distribution et sont situés à proximité d'équipements réputés critiques (échangeurs thermiques, retour de boucle, ...).

Conformément à la monographie de la pharmacopée européenne, les analyses comportent une vérification visuelle de l'EPPI, une mesure de la conductivité, du COT et du taux de nitrate.

La microbiologie nécessite la numération de germes totaux après incubation ainsi que la recherche de pyrogènes.

5.3.3. Suivi en ligne des paramètres d'EPPI

Les paramètres critiques de la boucle d'eau sont suivis en permanence par l'automate de distribution d'EPPI. Les paramètres en retour de boucle suivant doivent être conformes à tout moment :

- Température supérieure à 80°C
- Débit supérieur à 10 m³/h
- Conductivité inférieure à 1,1µS/cm
- Carbone organique total en retour de boucle inférieur à 0,5mg/L

Un suivi régulier des rapports de fonctionnement permet de s'assurer qu'aucun défaut ou alarme ne survient sur la boucle d'EPPI

5.3.4. Phase intensive

5.3.4.1. Principe du test

Tout d'abord, de l'eau pour préparations injectables est produite en routine par la boucle d'eau mais elle n'est pas utilisée en production au cours de la phase QP1. Chaque point de prélèvement est testé quotidiennement pendant cinq jours.

Si toutes les analyses sont conformes l'utilisation d'EPPI est possible en production lors de la phase QP2. Les prélèvements se font selon les mêmes modalités que la phase QP1 pendant cinq jours.

Enfin la dernière phase QP3 se déroule sur dix jours avec deux prélèvements par semaine de chaque point.

De plus, les analyses de la phase intensive ont permis de déterminer les points de prélèvements « worst-case » de l'installation, c'est-à-dire les points les plus sensibles aux contaminations physico-chimiques ou microbiologiques.

5.3.4.2. Résultats

Un point d'échantillonnage stérile est apparu critique vis-à-vis du COT. Cette valeur conforme mais élevée peut être liée à l'utilisation d'alcool éthylique, une molécule organique, pour désinfecter le robinet. Une procédure de prélèvements de l'EPPI a été rédigée (51). Les points d'échantillonnage doivent être purgés avant tout prélèvement. L'alcool servant à désinfecter l'extérieur de la vanne est injecté seulement avant le prélèvement microbiologique, afin de ne pas perturber les résultats de COT.

Les résultats de la phase intensive ont montré que tous les points prélevés au cours des QP1, QP2 et QP3 étaient conformes.

5.3.5. **Monitoring**

L'objectif de ce test est de s'assurer de la qualité physico-chimique et microbiologique de l'EPPI produite sur onze mois, en complément de la phase intensive. Les analyses physico-chimiques et microbiologiques sont identiques à la phase intensive, mais elles s'inscrivent dans les analyses de routine réalisées par le laboratoire de contrôle qualité. Les points apparaissant les plus critiques du point de vue de leur utilisation ont été sélectionnés en fonction des résultats de la phase intensive.

La phase de monitoring se poursuit jusqu'en juin 2014 avant de pouvoir conclure sur la qualité de l'eau pour préparations injectables.

Conclusion

La qualification du système de production et de distribution d'EPPI s'est inscrite dans une démarche globale de modernisation des ateliers. Cette mesure vise à contrôler tous les aspects critiques pouvant influencer la qualité des produits. Un laboratoire pharmaceutique doit limiter les risques associés à l'utilisation des médicaments injectables stériles.

La rédaction de cette thèse et mon activité au sein du laboratoire Ceva Santé Animale m'ont permis de comprendre la démarche proactive de la qualification. Cette démarche de qualification ou de validation s'inscrit dans un process global allant de la conception de l'équipement, sur le papier, jusqu'à son utilisation en routine.

J'ai pu constater la difficulté de réaliser un projet d'envergure et de le mener à bien dans les délais imposés. La rénovation des ateliers de production stérile a nécessité un travail transversal avec les équipes de production, de méthodologie industrielle, de maintenance et de qualification.

Cette thèse m'a permis de connaître les différents aspects de l'activité de production et de comprendre les enjeux du management de la qualité au sein d'un laboratoire pharmaceutique travaillant dans le stérile. J'ai pu aborder la qualité d'un point de vue pratique et opérationnelle avec la qualification d'équipements et d'utilités, tout en considérant les exigences réglementaires propres à l'industrie pharmaceutique.

La conformité de la qualification du système de production et de distribution d'EPPI a été un des éléments fondamental du projet STAR, qui permet d'optimiser et d'augmenter la capacité de production en respectant les exigences réglementaires. L'eau reste une matière première primordiale en fabrication.

A la fin de la rédaction de cette thèse, le projet n'est pas terminé. En effet, la qualification de performances de la boucle d'eau doit s'étendre sur une année complète. Toutefois, les phases de QI et de QO ont été validées et ont permis de fiabiliser et de corriger les défauts inhérents à un nouveau système. Les premiers résultats de QP sont conformes et permettent de sécuriser l'utilisation de l'EPPI.

Table des matières

DEFINITIONS ET ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	8
CHAPITRE I : L'ASSURANCE QUALITE ET L'ACTIVITE DE PRODUCTION	10
1. Généralités	10
1.1. L'Etablissement Pharmaceutique et le Pharmacien Responsable	10
1.2. Les textes de référence.....	10
1.2.1. Les référentiels réglementaires.....	10
1.2.1.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).....	10
1.2.1.2. Les « Current Good Manufacturing Practises » (cGMPs).....	11
1.2.1.3. La pharmacopée	11
1.2.2. Les référentiels non opposables.....	12
1.2.2.1. Les normes	12
1.2.2.2. Les référentiels d'associations d'industriels.....	13
1.3. Le médicament et la spécialité pharmaceutique	13
1.3.1. Définition	13
1.3.2. Les exigences du stérile.....	13
1.3.2.1. Le médicament stérile	13
1.3.2.2. Les préparations parentérales.....	14
2. La qualité au sein de l'industrie pharmaceutique.....	14
2.1. Définition	14
2.1.1. La notion de qualité.....	14
2.1.2. L'assurance qualité et le contrôle qualité.....	15
2.2. Prérogatives et champs d'action de l'assurance qualité.....	15
2.3. L'activité de Qualification et de Validation	16
2.3.1. Plan Directeur de Validation (PDV)	17
2.3.2. La validation des procédés	17
2.3.3. La qualification des équipements.....	18
2.3.3.1. Protocole de qualification	18
2.3.3.2. Qualification de Conception	19
2.3.3.3. Qualification de l'Installation	19
2.3.3.4. Qualification Opérationnelle.....	20
2.3.3.5. Qualification des Performances	20

2.3.4.	La procédure de change control ou de maîtrise des changements -----	20
2.3.5.	La gestion des actions correctives et des actions préventives -----	21
2.3.6.	Conclusion : le rôle du service de qualification / validation -----	21
CHAPITRE II : LES EAUX NATURELLES ET LES EAUX POTABLES-----		23
1.	Définition, composition et structure de la molécule d'eau -----	23
1.1.	Définition -----	23
1.2.	La liaison hydrogène -----	23
1.3.	Propriétés physico-chimiques-----	24
1.3.1.	Propriétés acido-basiques-----	24
1.3.2.	Pouvoir solvant-----	24
2.	Les eaux naturelles -----	25
2.1.	Cycle de l'eau naturelle-----	25
2.2.	Caractéristiques physico-chimiques de l'eau naturelle -----	27
2.3.	Caractéristiques des eaux de surface-----	28
2.4.	Caractéristiques des eaux souterraines -----	28
3.	La fourniture d'eau potable -----	29
3.1.	Définition de la potabilité d'une eau-----	30
3.2.	L'eau potable mise à disposition pour l'industrie pharmaceutique -----	31
3.2.1.	Fourniture d'eau-----	31
3.2.2.	Techniques de production d'eau potable -----	32
3.2.3.	Les filières de traitement-----	32
3.2.3.1.	Filières de traitement des eaux souterraines -----	33
3.2.3.2.	Les opérations unitaires de traitement de l'eau brute -----	34
3.2.3.2.1.	La clarification-----	34
3.2.3.2.2.	L'oxydation chimique-----	35
3.2.3.2.3.	L'adsorption-----	35
3.2.3.2.4.	Les traitements biologiques -----	36
3.2.3.2.5.	Les résines échangeuses d'ions-----	36
3.2.3.2.6.	Les membranes -----	37
3.2.4.	Les éléments résiduels de l'eau potable -----	38
3.2.4.1.	Les éléments inorganiques dissous -----	39
3.2.4.2.	Les éléments organiques dissous-----	39
3.2.4.3.	Le biofilm -----	39
3.2.4.3.1.	Définition -----	39
3.2.4.3.2.	La formation du biofilm -----	40

3.2.4.3.3. Les conséquences du biofilm sur le circuit de distribution -----	41
CHAPITRE III : LES EAUX A USAGE PHARMACEUTIQUE -----	42
1. Définition réglementaire -----	42
1.1. Textes réglementaires opposables-----	42
1.2. Recommandations -----	42
2. Les monographies de la pharmacopée européenne-----	42
2.1. Eau pour préparations injectables -----	43
2.1.1. Contamination microbiologique -----	43
2.1.2. Recherche d'endotoxines -----	44
2.1.2.1. Définition des endotoxines-----	44
2.1.2.2. L'essai des endotoxines bactériennes -----	46
2.1.3. Recherche de nitrates -----	49
2.1.4. Recherche du carbone organique total -----	49
2.1.5. Mesure de la conductivité-----	50
2.1.6. Recherche d'aluminium-----	52
2.1.7. Critères d'acceptation définis par la monographie de l'EPPI -----	52
2.2. Eau hautement purifiée -----	52
2.3. Eau purifiée-----	53
2.3.1. Métaux lourds -----	54
3. Les technologies de production des différents types d'eau à usage pharmaceutique--	54
3.1. Les prétraitements -----	55
3.1.1. La filtration -----	56
3.1.2. L'adoucissement -----	56
3.1.3. La déchloration-----	59
3.1.3.1. Déchloration chimique -----	59
3.1.3.2. Filtration au charbon actif-----	59
3.1.4. L'ultrafiltration-----	59
3.2. Les traitements de l'eau -----	59
3.2.1. L'échange d'ions-----	60
3.2.2. L'osmose inverse -----	60
3.2.2.1. Usage de l'osmose inverse dans le traitement des eaux à usage pharmaceutique-----	60
3.2.2.2. Qualité du perméat -----	61
3.2.3. La distillation -----	62
3.2.3.1. La distillation à simple effet -----	63

3.2.3.2. La distillation à multiples effets	63
3.2.3.3. La thermocompression	63

CHAPITRE IV : DE L'EXPRESSION DU BESOIN A LA CONCEPTION D'UN SYSTEME DE PRODUCTION ET DE DISTRIBUTION D'EPPI, APPLICATION PRATIQUE AU LABORATOIRE CEVA SANTE ANIMALE -----65

1. Présentation du laboratoire Ceva santé animale	65
1.1. Historique	65
1.2. Infrastructure et Ressources Humaines	65
1.3. L'activité et le portefeuille de produits	67
1.4. L'activité sur le site de Libourne	68
1.5. Le projet STAR, la rénovation de l'atelier de production des formes stériles	68
2. L'expression du besoin	68
3. Le cahier des charges	69
3.1. Description générale des systèmes	69
3.1.1. L'eau pour préparations injectables	69
3.1.1.1. Les exigences de propreté, de nettoyabilité et de stérilité	70
3.1.1.2. Les exigences de dimensionnement	71
3.1.1.3. Les paramètres procédé	71
3.1.2. L'eau osmosée	72
3.1.2.1. Les exigences de propreté, de nettoyabilité et de stérilité	73
3.1.2.2. Les exigences de dimensionnement	73
3.1.2.3. Les paramètres procédé	74
4. La qualification de conception	74
5. Les choix technologiques du laboratoire Ceva Santé Animale	75
5.1. L'eau potable utilisée par CEVA	75
5.2. Pré-filtration à 10 µm	76
5.3. Adoucissement	76
5.4. Microfiltration	77
5.5. Osmose inverse	78
5.6. Distillation	79
5.6.1. Production de vapeur pure	79
5.6.2. Production d'EPPI	80
5.7. Cuve de stockage et boucle de circulation	81
5.7.1. Cuve de stockage	82
5.7.2. Boucle de circulation principale	82
5.7.3. Sous-boucles froides de circulation	82

CHAPITRE V: QUALIFICATION DU SYSTEME DE PRODUCTION ET DE DISTRIBUTION D'EAU POUR PREPARATIONS INJECTABLES	84
1. Plan directeur de validation	84
1.1. Objectifs	84
1.2. Pilotage des activités de qualification et de validation	85
1.3. Estimation de la criticité des validations	85
2. Protocoles de qualification et fiches de test	86
3. Qualification du couple adoucisseur / osmoseur	86
3.1. Qualification d'installation	87
3.1.1. Levées des réserves du Factory Acceptance Test (FAT)	88
3.1.2. Vérification du système	88
3.1.3. Vérification documentaire	88
3.1.4. Vérification du matériel.	90
3.1.5. Vérification des utilités	92
3.1.6. Vérification du câblage électrique	93
3.1.7. Vérification de l'étalonnage	93
3.1.8. Vérification de l'absence de bras mort	94
3.1.9. Vérification des pentes	94
3.1.10. Vérification des fluides	94
3.1.11. Vérification du montage des vannes	94
3.1.12. Conclusion	94
3.2. Qualification opérationnelle	95
3.2.1. Vérification de la mise en fonctionnement de l'équipement	95
3.2.1.1. Commande des équipements au pupitre opérateur	95
3.2.1.2. Vérification du fonctionnement de l'adoucisseur	95
3.2.1.2.1. Vérification de remplissage de la cuve d'eau brute	95
3.2.1.2.2. Vérification du fonctionnement de la séquence de régénération de l'adoucisseur	95
3.2.1.3. Vérification du fonctionnement de l'osmoseur	96
3.2.1.3.1. Vérification du fonctionnement de la cuve de disconnexion	96
3.2.1.3.2. Vérification de la synchronisation de fonctionnement osmoseur / distillateur	96
3.2.1.3.3. Vérification du nettoyage en place de l'osmoseur	96
3.2.1.4. Tests de défauts de fonctionnement de l'osmoseur	97
3.2.1.5. Vérification du fonctionnement de l'automate	98
3.2.2. Conclusion	98

4.	Qualification du distillateur-----	99
4.1.	Qualification d'installation-----	99
4.1.1.	Vérification de la conformité des soudures -----	99
4.1.2.	Résultats-----	99
4.1.3.	Conclusion -----	100
4.2.	Qualification opérationnelle -----	100
5.	Qualification de la boucle de distribution d'EPPI -----	101
5.1.	Qualification d'installation-----	101
5.1.1.	Tests de QI génériques à une boucle d'EPPI -----	101
5.1.2.	Levées des réserves du Factory Acceptance Test (FAT)-----	102
5.1.3.	Vérification documentaire -----	102
5.1.4.	Non-conformités observées lors de la QI-----	103
5.2.	Qualification opérationnelle -----	104
5.2.1.	Tests électriques-----	104
5.2.1.1.	Conformité des tensions -----	104
5.2.1.2.	Tests des entrées et des sorties de l'automate -----	105
5.2.2.	Tests des utilités-----	105
5.2.2.1.	Air comprimé -----	105
5.2.2.2.	Alimentation électrique et arrêts d'urgence -----	105
5.2.3.	Tests de fonctionnement -----	106
5.2.4.	Tests des défauts de distribution d'EPPI -----	106
5.2.5.	Tests durant la stérilisation -----	108
5.2.6.	Tests de gestion des utilisateurs -----	109
5.2.7.	Non-conformités observées en QO-----	109
5.2.7.1.	Tests de puisage -----	109
5.2.7.1.1.	Déroulement du test -----	110
5.2.7.1.2.	Mesures correctives-----	111
5.2.7.2.	Tests de la température de l'EPPI mise à disposition aux points de puisage manuels (sous-boucles froides) -----	111
5.2.7.2.1.	Déroulement du test -----	112
5.2.7.2.2.	Mesures correctives-----	112
5.2.7.3.	Tests de l'analyseur en ligne de COT (Carbone Organique Total) -----	112
5.2.7.3.1.	Déroulement du test -----	113
5.2.7.3.2.	Mesures correctives-----	113
5.2.8.	Complément de qualification – Rédaction d'un protocole suite aux non-conformités-----	113

5.3. Qualification des performances -----	114
5.3.1. Choix des points de prélèvements -----	114
5.3.2. Analyses physico-chimiques et microbiologiques -----	116
5.3.3. Suivi en ligne des paramètres d'EPPI-----	116
5.3.4. Phase intensive -----	116
5.3.4.1. Principe du test -----	116
5.3.4.2. Résultats -----	117
5.3.5. Monitoring -----	117
CONCLUSION -----	118
TABLE DES MATIERES -----	119
TABLE DES TABLEAUX -----	126
TABLE DES FIGURES-----	127
BIBLIOGRAPHIE -----	128
TABLE DES ANNEXES-----	131

Table des tableaux

Tableau 1 - Classification des éléments rencontrés dans l'eau (15).....	27
Tableau 2 - Comparaison des eaux de surface et des eaux profondes (15)	29
Tableau 3 - Limites de qualité des eaux de distribution destinées à la consommation humaine	31
Tableau 4 - Présentation des résines échangeuses d'ions.....	37
Tableau 5 - Composition du milieu gélosé R2A (2).....	44
Tableau 6 - Essai limite des endotoxines bactériennes, technique de gélification (26).....	48
Tableau 7 - Températures et exigences de conductivité (2)	51
Tableau 8 – Critères d'acceptation pour les essais de l'eau pour préparations injectables	52
Tableau 9 - Critères d'acceptation pour les essais de "l'eau hautement purifiée"	53
Tableau 10 - Critères d'acceptation pour les essais de « l'eau purifiée ».....	54
Tableau 11- Description du système, exigences de propreté, de nettoyabilité et de stérilité de l'EPPI.....	70
Tableau 12 - Description du système, exigences de dimensionnement de l'EPPI	71
Tableau 13 - Description du système, les paramètres procédé de l'EPPI.....	72
Tableau 14 - Description du système, exigences de propreté, de nettoyabilité et de stérilité de l'eau osmosée	73
Tableau 15 - Description du système, exigences de dimensionnement de l'eau osmosée	73
Tableau 16 - Description du système, les paramètres procédé de l'eau osmosée	74
Tableau 17 - Matrice définissant la criticité des validations.....	86
Tableau 18 - Non-conformités observées sur la vérification des composants - QI de l'osmoseur.....	92
Tableau 19 - Non-conformité observée sur la vérification des utilités - QI de l'osmoseur	93
Tableau 20 - Tests de défauts de fonctionnement de l'osmoseur.....	98
Tableau 21 - Non-conformités observées lors de la QI du distillateur	100
Tableau 22- Non-conformités observées lors de la QO du distillateur.....	101
Tableau 23 - Critères d'acceptation des tensions mesurées en QO	105
Tableau 24 - Mesure des débits au niveau des points d'utilisation	110
Tableau 25 - Mesure des débits après la mise en place des actions correctives	111

Table des figures

Figure 1 - Géométrie de la molécule d'eau (14).....	23
Figure 2 - Liaison hydrogène entre deux molécules d'eau (14).....	24
Figure 3 - Cycle de l'eau dans la nature (15)	26
Figure 4 - Seuil de coupure des techniques de filtration et taille des particules (21)	37
Figure 5 - Principe de l'osmose inverse (21).....	38
Figure 6 - Biofilm de <i>Legionella pneumophila</i> formé sur de l'acier inoxydable (22)	40
Figure 7 - Structure schématique de la paroi d'une bactérie à gram-négatif (24).....	44
Figure 8 - Lipopolysaccharides de la membrane externe (24).....	45
Figure 9 - Structure du lipide A constitutif des lipopolysaccharides.....	45
Figure 10 - cascade biochimique impliquée dans la détection des endotoxines (27)	46
Figure 11 - Réaction d'identification des nitrates	49
Figure 12 - Réaction d'identification de l'aluminium.....	52
Figure 13 - Principe d'une résine échangeuse d'ions.....	56
Figure 14 - Régénération d'une résine échangeuse d'ions.....	57
Figure 15 - Principe de l'électrochloration.....	58
Figure 16 - Principe de l'osmose inverse multi-étagée ou double osmose inverse.....	61
Figure 17 - Implantation du laboratoire Ceva Santé Animale	66
Figure 18 - Croissance annuelle et évolution du chiffre d'affaire	67
Figure 19 - Adoucisseur à régénération automatique	77
Figure 20 - Osmoseur.....	79
Figure 21 - Distillateur à effets multiples	81
Figure 22 - Echangeur d'une sous-boucle froide	83
Figure 23 - Point de prélèvement standardisé sur la boucle d'EPPI	115
Figure 24 - Prélèvement bactériologique au niveau d'un point d'échantillonnage stérile avec un dispositif MicropreSure®	115

Bibliographie

1. **EDQM.** Pharmacopée européenne, Monographie "Préparations parentérales" (01/2008:0520). 2011. Vol. 1, pp. 790 - 793.
2. —. Pharmacopée européenne, Monographie "Eau pour préparations injectables" (01/2009:0169). 2011. Vol. 2, pp. 2059 - 2062.
3. **ANSM.** Bonnes Pratiques de Fabrication 2011/8bis LD15.
4. —. Bonnes Pratiques de Fabrication 2011/8bis Ch1. Principe. 2011.
5. —. Bonnes Pratiques de Fabrication 2011/8bis Ch1.1. 2011.
6. **Girault, MJ.** La validation : un outils essentiel dans la culture qualité. 1997, Vol. 7, 5, pp. 346-348.
7. **ANSM.** Bonnes Pratiques de Fabrication 2011/8bis LD15.2-5. *Planification de la validation.*
8. **Morris, JM.** Validation : a European perspective. *STP Pharma Pratiques.* 1997, Vol. 7, 5, pp. 383-388.
9. **ANSM.** Bonnes Pratiques de Fabrication 2011/8bis LD15.9-10. *Qualification de la conception.*
10. —. Bonnes Pratiques de Fabrication 2011/8bis LD15.11. *Qualification de l'installation.*
11. —. Bonnes Pratiques de Fabrication 2011/8bis LD15.13-15. *Qualification opérationnelle.*
12. —. Bonnes Pratiques de Fabrication 2011/8bis LD15.16-18. *Qualification des performances.*
13. —. Bonnes Pratiques de Fabrication 2011/8bis LD15.43.
14. **Mouchet, Pierre et Roustan, Michel.** Caractéristiques et propriétés des eaux - eau pure et eaux naturelles. *Techniques de l'ingénieur, Dossier W110.* 02 10 2011.
15. **Boeiglin, Jean-Claude.** Contrôle des eaux douces et de consommation humaine. *Techniques de l'ingénieur, Dossier P4210.* 10 09 2010.
16. **Cosandey, C. et Robinson, M.** *Hydrologie continentale.* s.l. : Armand Colin, 2012. ISBN 978-2-200-24617-4.
17. **Bernard Legube, Pierre Mouchet.** Eaux de distribution - filières de traitement. *Techniques de l'ingénieur, Dossier W5510.* 10 08 2010.
18. **Godart, Hugues.** Eaux de distribution - Clarification. *Techniques de l'ingénieur, Dossier C5199.* 10 05 2000.

19. **Mériguet, Georges.** Filtration - Technologie. *Techniques de l'ingénieur, Dossier J3510.* 10 09 1997.
20. **Godart, Hugues.** Eaux de distribution - Traitements unitaires. *Techniques de l'ingénieur, Dossier C5200.* 10 05 2000.
21. **Aimar, Pierre, Bacchin, Patrice et Maurel, Alain.** Filtration membranaire (OI, NF, UF, MFT) - Aspects théoriques : mécanismes de transfert. *Techniques de l'ingénieur, Dossier J2789.* 10 02 2010.
22. **Jouenne, Thierry.** Biofilms bactériens. *Techniques de l'ingénieur, Dossier bio600.* 10 05 2008.
23. **WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations.** WHO good manufacturing practises : water for pharmaceutical use. *WHO technical report series n°970.* 2012.
24. **Grosjean, Jérôme, et al., et al.** *Bactériologie et virologie pratique.* s.l. : De Boeck, 2009. ISBN : 978-2-8041-6398-3.
25. **Prescott, Harley, Klein, Wiley, Sherwood, Woolverton.** *Microbiologie.* [éd.] De Boeck. 2010. pp. 829-831. ISBN 978-2-8041-6012-8.
26. **EDQM.** Pharmacopée européenne, Monographie "Essai des endotoxines bactériennes" (01/2010:20614) (2.6.14). 2011. Vol. 1, pp. 187-191.
27. **D Verjat Trannoy, C Vadrot, C Danan, A Rachon.** Analyses en microbiologie - Produits stériles. *Techniques de l'ingénieur.* 10 12 2006, Vol. 3, 354, pp. 1 - 14.
28. **EDQM.** Pharmacopée européenne, Monographie "Carbone organique total dans l'eau pour usage pharmaceutique" (01/2008:20244) (2.2.44). 2011. Vol. 1, p. 73.
29. **Grécias, Pierre.** *Chimie 1ère année PCSI.* s.l. : Tec & doc Lavoisier, 2009. pp. 664-666. ISSN : 1764-4704 ; ISBN : 978-2-7430-1129-1.
30. **EDQM.** Pharmacopée européenne, Monographie "Aluminium" (01/2008:20417) (2.4.17). 2011, Vol. 1, p. 129.
31. —. Pharmacopée européenne, Monographie "Eau hautement purifiée" (01/2009:1927). 2011. Vol. 2, pp. 2057 - 2059.
32. —. Pharmacopée Européenne, Monographie "Eau purifiée" (01/2009:0008). 2011. Vol. 2, pp. 2061 - 2064.
33. —. Pharmacopée européenne, Monographie "Métaux lourds" (07/2010:20408) (2.4.8). 2011, pp. 125-127.

34. —. Pharmacopée européenne, Guide technique pour l'élaboration des monographies. 2011.
35. **Dubreuil, Aurélie.** Dossier "Eau pharmaceutique une matière première clé". *Industrie Pharma*. 07/08 2013, 73.
36. **F. Caire-Maurisier, P. Clair,.** Production et distribution d'eau à usage pharmaceutique, application à la pharmacie centrale des armées. *Médecine et armée*. 2002, Vol. 30, 4.
37. **Mouchet, Pierre.** Traitement des eaux avant utilisation - Substances dissoutes. *Techniques de l'ingénieur - Dossier G1171*. 2000, pp. 1-19.
38. **Danis, Patrick.** Dessalement de l'eau de mer. *Techniques de l'ingénieur - Dossier J2700*. 10 06 2003.
39. **Commission SFSTP, E. Corler, J. Delmas, MN. De Vallée, JP. Guillemot, R. Neri, X. Scotto Di Liguori.** Qualification des systèmes de traitement et de distribution de l'eau à usage pharmaceutique. *STP Pharma Pratiques*. 2000, Vol. 10, 6, pp. 325-360.
40. **ANSM.** Bonnes Pratiques de Fabrication 2011/8bis LD1.59. *Fabrication de médicaments stériles*.
41. **Veolia Water.** "Descriptif de fonctionnement : stockage et distribution d'EPPI".
42. **Commission SFSTP, A. Euzen, T. André, T. Bauer, L. Fontaine, D. Guillebert, P. Menozzi, P. Michel, F. Nacher.** Guide qualification d'un équipement dans les industries de santé. 1999, Vol. 9, 3, pp. 212-224.
43. **Ceva.** Protocole de QI "Vérifier l'installation de traitement d'eau Eurowater".
44. —. Protocole de QO - "Vérifier l'installation de traitement d'eau Eurowater".
45. **Veolia Water.** "Protocole de qualification d'installation : production et stockage d'EPPI".
46. —. "Protocole de qualification opérationnelle : production et stockage d'EPPI".
47. **Ceva.** Protocole de qualification - "Complément de qualification de la boucle d'EPPI".
48. —. Protocole de QP - "Vérifier la qualité de l'EPPI délivrée par la boucle de distribution".
49. **ISPE.** Rouge in pharmaceutical water and steam systems. *Pharmaceutical engineering*. 2009, Vol. 29, 4.
50. **Latieule, Sylvie.** Rouging des inox : La prévention monte en puissance. *Industrie.com Actualité et services pour les professionnels de l'industrie*. [En ligne] 01 06 2011. [Citation : 04 02 2014.] <http://www.industrie.com/pharma/rouging-des-inox-la-prevention-monte-en-puissance,39622>.
51. **Ceva.** Procédure interne d'entreprise - "Prélèvements de l'eau distillée pour contrôle".

Table des annexes

Annexe 1 : Filières de traitement	127
Annexe 2 : Principe de la distillation à effets multiples	129
Annexe 3 : Principe de la distillation par thermocompression	130
Annexe 4 : PID de l'osmoseur et de l'adoucisseur	131
Annexe 5 : Schéma de principe de la boucle principale et des sous-boucles froides	132


Annexe 1 : Filières de traitement (17)


- Eaux souterraines

EAUX SOUTERRAINES D'EXCELLENTE QUALITÉ

Filière EP0 

EAUX SOUTERRAINES TURBIDES avec MO éventuelle

Filière EP1c 

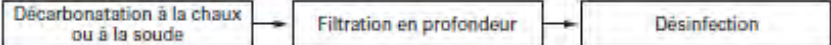
Filière EP1a 

EAUX SOUTERRAINES avec FER et/ou MANGANESE

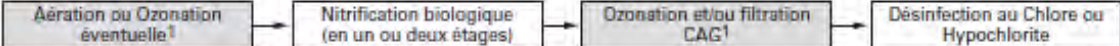
Filière EP2c 

Filière EP2c bis 


EAUX SOUTERRAINES fortement BICARBONATÉES CALCIQUES


Filière EP3c 

EAUX SOUTERRAINES avec NH₃


Filière EP4c 


EAUX SOUTERRAINES avec PESTICIDES ou autres micropolluants organiques


Filière EP5c 

Filière EP5a 

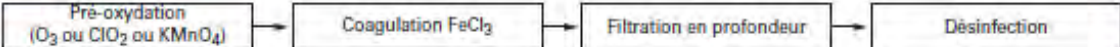
EAUX SOUTERRAINES avec NITRATES

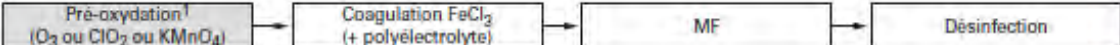
Filière EP6c 

Filière EP6c bis 

Filière EP6a 

EAUX SOUTERRAINES avec ARSENIC

Filière EP7c 

Filière EP7a 

Filière EP7a bis 

1. Étape éventuelle.

2. Filtration rapide (le plus souvent) ou filtration lente.

3. Filtration rapide (physico-chimique) pouvant être précédée d'une décantation ou d'une flottation à air dissous.

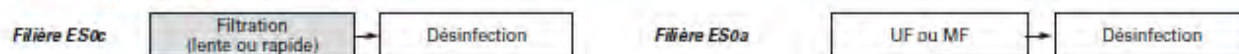
4. Dans la majorité des cas, 2 étages de filtration si présence simultanée de fer et de manganèse.

5. GHF : Granulé d'hydroxydes de fer.

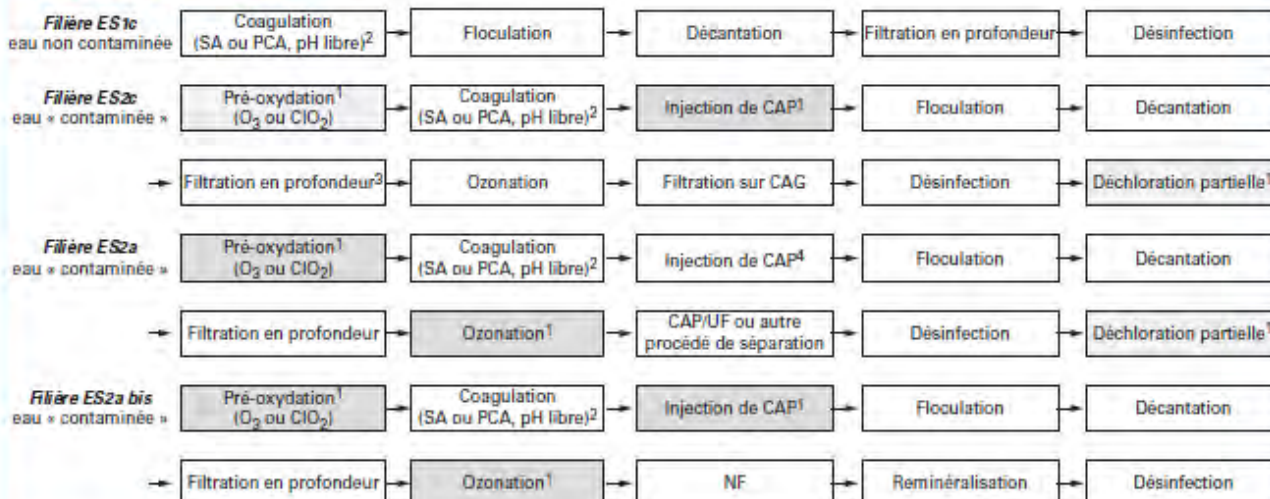
Les étapes d'ajustement du pH et de reminéralisation ne figurent pas sur les diagrammes, à l'exception de la déferrisation et de la démanganisation où l'ajustement de pH doit être prévu à titre optionnel dans le procédé.

- Eaux superficielles

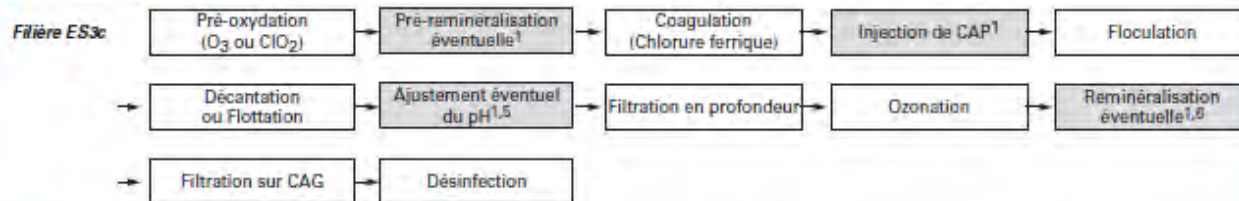
EAUX SUPERFICIELLES D'EXCELLENTE QUALITÉ



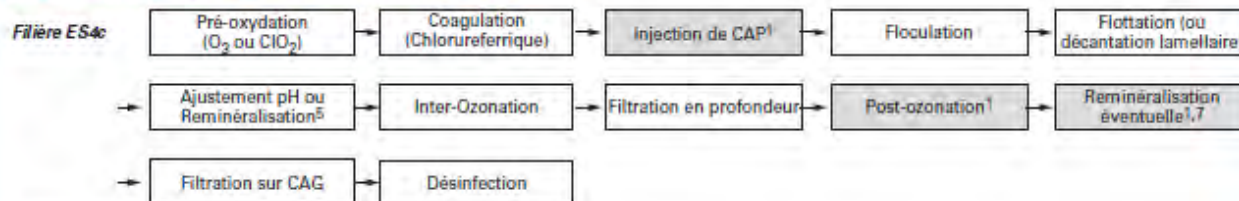
EAUX DURES DE COURS D'EAU



EAUX DOUCES DE COURS D'EAU



EAUX DOUCES DE RETENUES (avec une très forte teneur en MO)



1. Etape éventuelle.

2. SA : sulfate d'alumine - PCA : Polychlorure d'aluminium.

3. Filtration rapide (le plus souvent) ou filtration lente.

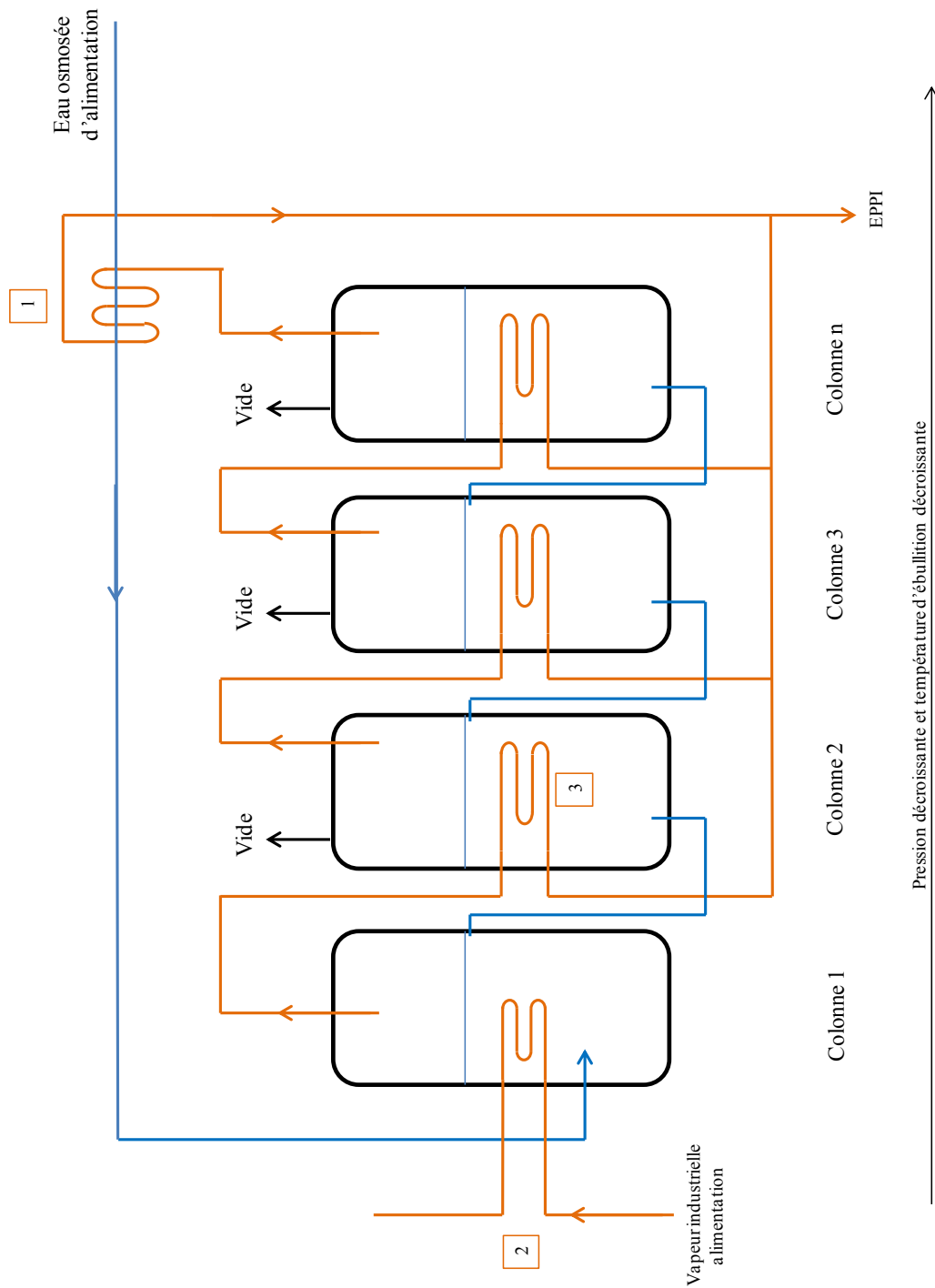
4. Seulement dans le cas du procédé CAP/UF (concentrat de l'ultrafiltration).

5. À éviter quand potentiel élevé de formation de bromates.

6. Reminéralisation conseillée avant filtre CAG pour éviter problème de turbidité.

7. Au cas où la reminéralisation n'est pas prévue avant l'inter-ozonation (c'est-à-dire peu de problèmes de manganèse ou élimination correcte avant l'inter-ozonation).

Les technologies avancées présentées dans les filières ES2a et ES2a bis peuvent être insérées dans les filières ES3c et ES4c.



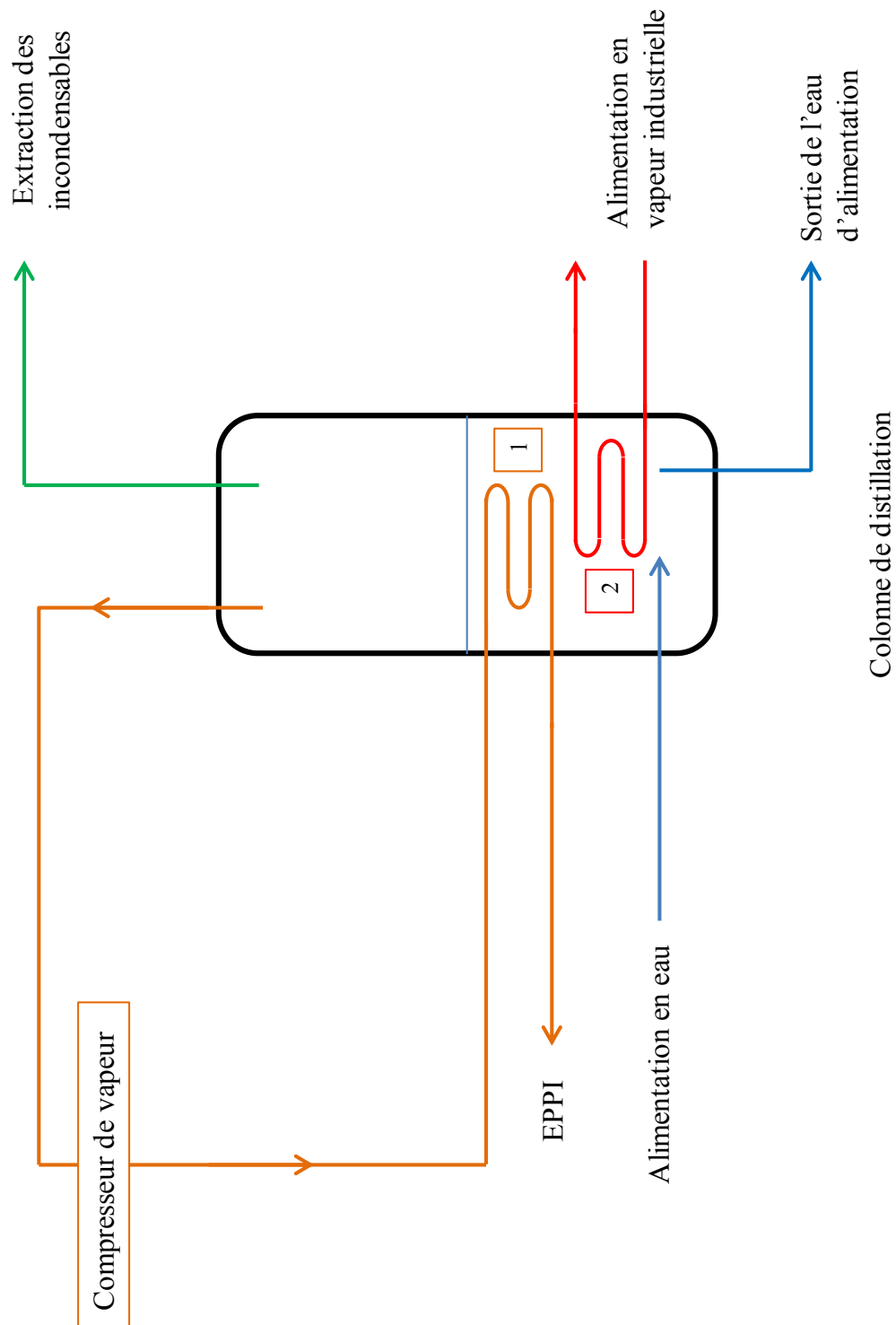
Annexe 2 : Principe de la distillation à effets multiples

[1] : Préchauffage de l'eau d'alimentation grâce à un échangeur thermique alimenté en vapeur pure produite par la dernière colonne.

[2] : Echangeur thermique alimenté en vapeur industrielle servant à chauffer l'eau de la colonne n°1 à ébullition.

[3] : Echangeur thermique permettant la condensation de la vapeur pure (obtention d'EPPI) et l'ébullition de l'eau osmosée.

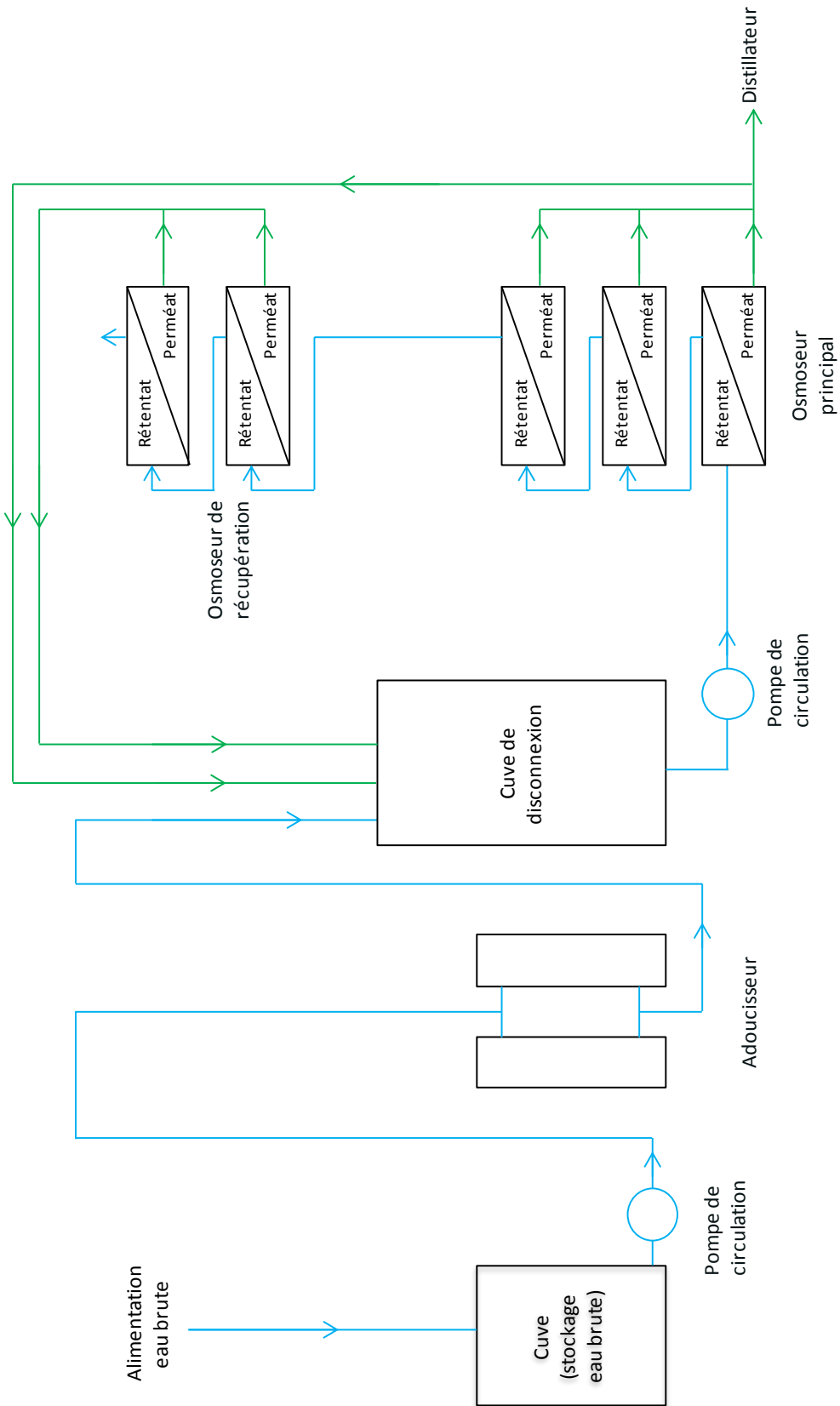
Annexe 3 : Principe de la distillation par thermocompression



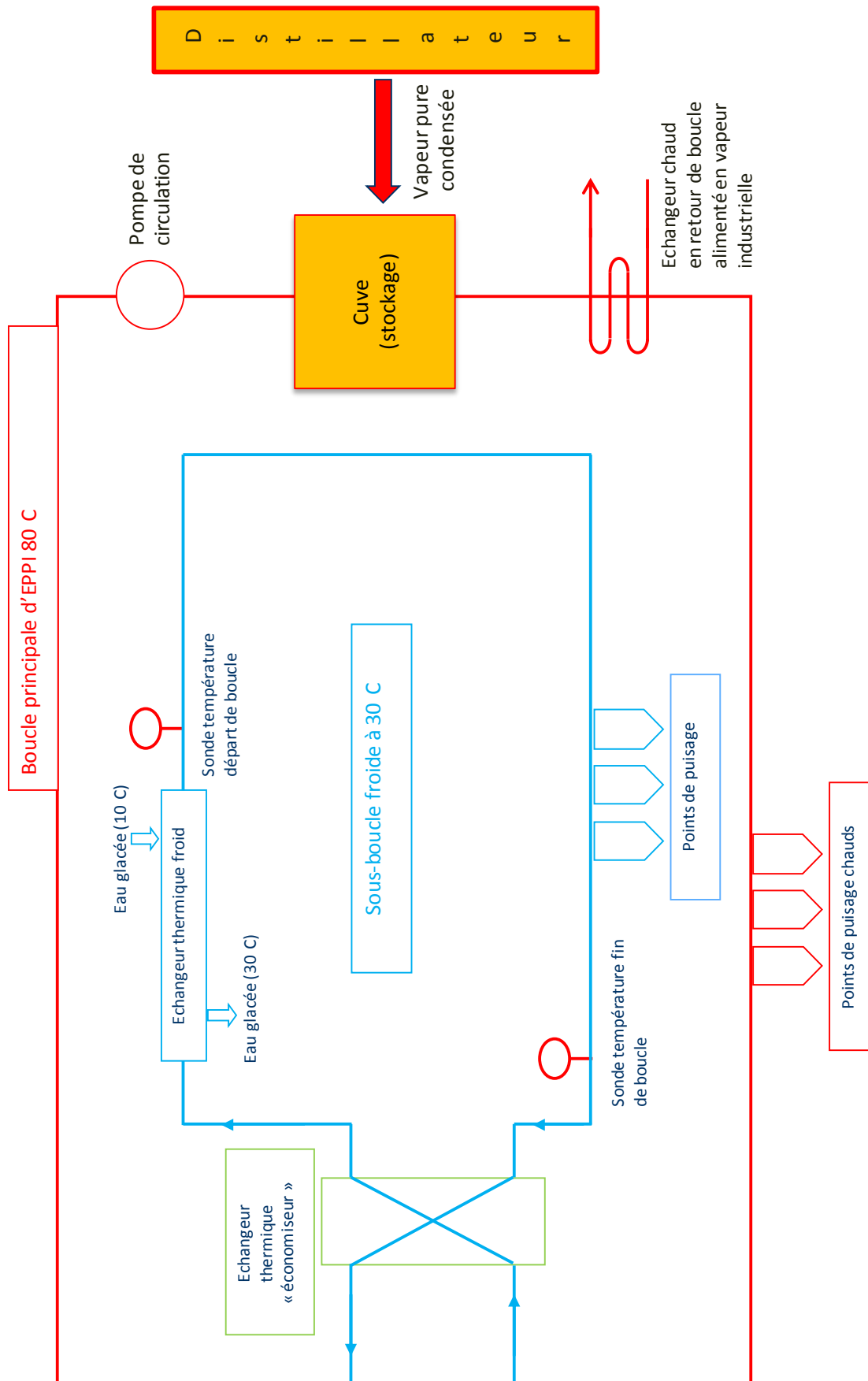
[1] : Echangeur thermique EPPI surchauffée / eau d'alimentation

[2] : Echangeur thermique alimenté en vapeur industrielle servant à chauffer l'eau de la colonne jusqu'à ébullition.

Annexe 4 : Schéma de principe de l'osmoseur et de l'adoucisseur



Annexe 5 : Schéma de principe de la boucle principale et des sous-boucles froides



TITLE:

Qualification of a production and distribution system for water for injection

SUMMARY:

The qualification of a production and distribution system for Water For Injection (WFI) enables to insure that water for pharmaceutical use complies with regulatory requirements defined within Good Manufacturing Practices (GMP) and European Pharmacopeia.

The first chapter deals with quality assurance within a pharmaceutical company. The second part defines drinkable water and the third chapter determines water for pharmaceutical use and the different ways of production. Then a fourth part is focused on industrial needs and the conception of a production and distribution system for water for injection. To conclude, the last chapter describes the issues and the qualification of the system in order to produce water for pharmaceutical use.

KEY WORDS:

Qualification, Production, Distribution, Water for injection, WFI

RESUME en français

La qualification d'un système de production et de distribution d'Eau Pour Préparations Injectables (EPPI) permet de s'assurer que l'eau à usage pharmaceutique mise à disposition est conforme aux exigences réglementaires définies par les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et la Pharmacopée européenne. Le premier chapitre traite de l'assurance qualité au sein d'un laboratoire pharmaceutique. Puis la seconde partie définit les eaux potables alors qu'un troisième chapitre détermine les eaux à usage pharmaceutique et les moyens de production associés. Une quatrième partie aborde l'expression des besoins de l'industriel et la conception d'un système de production et de distribution d'EPPI. Enfin, un dernier chapitre décrit les enjeux et la qualification du système afin de produire une eau de qualité pharmaceutique.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES :

Qualification, Production, Distribution, Eau Pour Préparations Injectables, EPPI

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

35 chemin des maraîchers

31062 Toulouse Cedex 9

Directeur de thèse :

Emilie REMOUÉ