

# LES EAUX À USAGE PHARMACEUTIQUE

# Plan

- Introduction
- Eaux à usage pharmaceutique
- Méthode de purification d'eau
- Production des eaux à usage pharmaceutique

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

L'eau est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèse du PA ou de la formulation du produit fini ou comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements ou des emballages primaires. Différentes qualités d'eau sont nécessaires, selon l'utilisation qui en serait faite.

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

• Les principaux contaminants de l'eau à l'état brut :

- Les particules en suspension.
- Les gaz dissous  $O_2$  ,  $CO_2$  en plus de  $NH_3$  .
- Les inorganiques dissous : qui sont responsables de la dureté de l'eau. Ils proviennent de sels minéraux.
- Les organiques dissous : sont des impuretés qui résultent des déchets industriels et domestiques , des pesticides et herbicides, et de la dégradation des végétaux
- Les microorganismes : les eaux de surface contiennent de nombreux microorganismes : amibes, bactéries, algues.

# Eaux à usage pharmaceutique

The diagram consists of three overlapping circles arranged horizontally. The leftmost circle is labeled 'Eau purifié'. The middle circle is labeled 'Eau hautement purifié'. The rightmost circle is labeled 'Eau pour préparation injectable'. The circles overlap in pairs and all three overlap in the center.

**Eau purifié**

**Eau  
hautement  
purifié**

**Eau pour  
préparation  
injectable**

## L'EAU PURIFIÉE

- Eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée.

On distingue:

Eau purifiée en vrac

et en eau conditionnée en recipient

### 1. Eau purifiée en vrac:

spécifications : selon la ph. EUR:

- Aspect : liquide limpide et incolore.
- Conductivité  $\leq 4.3 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$  à  $20^\circ\text{C}$
- GTA  $< 100 / \text{ml}$  , pas de germes fécaux
- COT  $\leq 0,5 \text{ mg/l}$
- Nitrate  $\leq 0,2 \text{ ppm}$
- Al  $\leq 10 \text{ ppb}$ ,
- Métaux lourds  $\leq 0,1 \text{ ppm}$ .

## 2. Eau purifiée conditionnée en récipients:

- EPv répartie en récipients et conservée dans des conditions visant à assurer la qualité microbiologique requise.
- L'EPc en récipients est exempte de tout additif.
- Elle doit satisfaire aux essais prescrits dans la section EPv ainsi que les essais ci dessous:

Acidité ou alcalinité, Substances oxydables,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Mg}^{+2}$ , Résidus secs :  $\leq 0,001$  % (sur 100 ml)

## EAU HAUTEMENT PURIFIÉE

Eau destinée à être utilisée dans la préparation de médicaments lorsqu'une eau d'une qualité biologique élevée est nécessaire, sauf dans les cas où l'emploi d'Eau pour préparations injectables est requis.

❖ Spécifications : selon la ph. EUR:

- Aspect : liquide limpide et incolore.
- Seuil d'alerte en GTA:10/100 ml
- COT  $\leq 0,5$  mg/l
- Conductivité  $\leq 1,1 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$  à  $20^\circ\text{C}$
- Endotoxines  $\leq 0,25$  UI/ml
- Nitrate  $\leq 0,2$  ppm
- Al  $\leq 10$  ppb
- Métaux lourds  $\leq 0,1$  ppm

## EAU POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES

- Eau destinée soit à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux (EPPI en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances ou préparations pour administration parentérale (Eau stérilisée PPI).

### EPPI vrac:

- Aspect : liquide limpide et incolore.
- Conductivité  $\leq 1,1 \mu\text{S}/\text{cm}$  à  $20^\circ\text{C}$
- Contamination bactérienne: le nombre de germes viables totaux ne doit pas dépasser de 1 UFC/100 ml
- Endotoxines  $\leq 0,25 \text{ UI}/\text{ml}$

L'EPPIV est utilisée pour les médicaments injectables :

- Excipients pour reconstituer les médicaments
- Rinçage final de tout le matériel ayant servi à la production des injectables.

**Eau stérilisée P.P.I: c'est E.P.P.I. en vrac :**

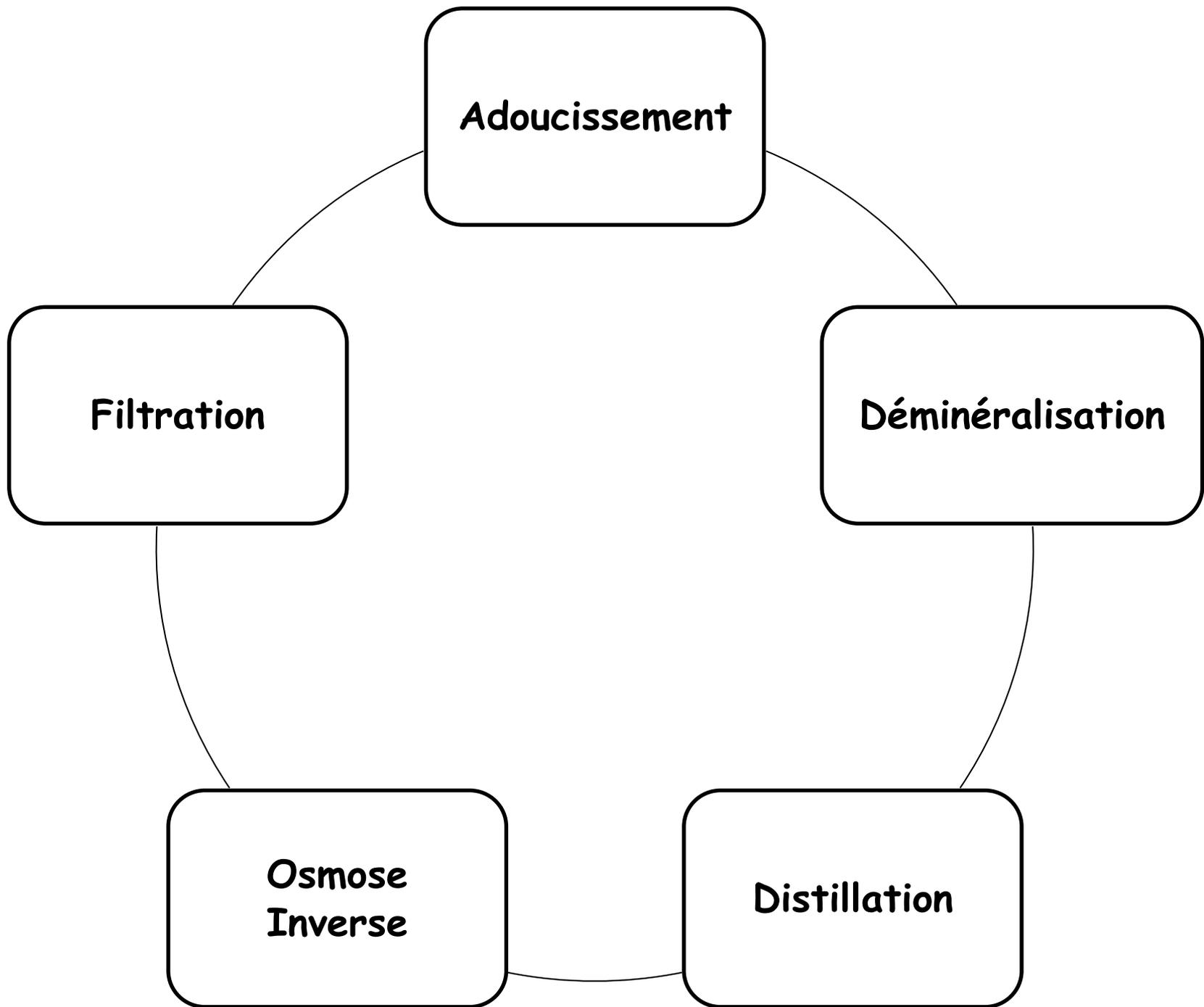
- Répartition dans des récipients appropriés.**
- Stérilisation par la chaleur.**
- Eau exempte de tout additif.**

## Comparaison des différentes eaux à usage pharmaceutique

Essai	EP		EHP	EPPI	
	Vrac	Cond. Réc.		Vrac	Stér. PPI
Carbone organique total	< 0,5 mg/l	< 0,5 mg/l	< 0,5 mg/l	< 0,5 mg/l	< 0,5 mg/l
Acidité ou alcalinité	NON	OUI	NON	NON	OUI
Conductivité (20 °C) $\mu\text{S}/\text{cm} <$	4,3	1,1	1,1	1,1	25 ( $\leq 10 \text{ ml}$ ) 5 ( $>10 \text{ ml}$ )
Substance oxydables	OUI	OUI	NON	NON	OUI
Nitrates : < 0,2 ppm	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Sulfates	NON	OUI	NON	NON	OUI
Aluminium : < 10 ppb	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Ammonium : < 0,2 ppm	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Ca & Mg	NON	OUI	NON	NON	OUI
Métaux lourds : < 0,1 ppm	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Contamination particulaire	NON	NON	NON	NON	PNV Essai A ou Essai B
Stérilité	NON	NON	NON	NON	OUI
Endotoxines bactériennes	<0,25UI/ml		<0,25UI/ml	<0,25UI/ml	<0,25UI/ml
Germes aérobies viables Totx	100 UFC/ml	10 UFC/ml	10 UFC/100 ml	10 UFC/100 ml	Stérile



# MÉTHODES DE TRAITEMENT DE L'EAU



# ADOUCCISSEMENT

Traitement physico-chimique.

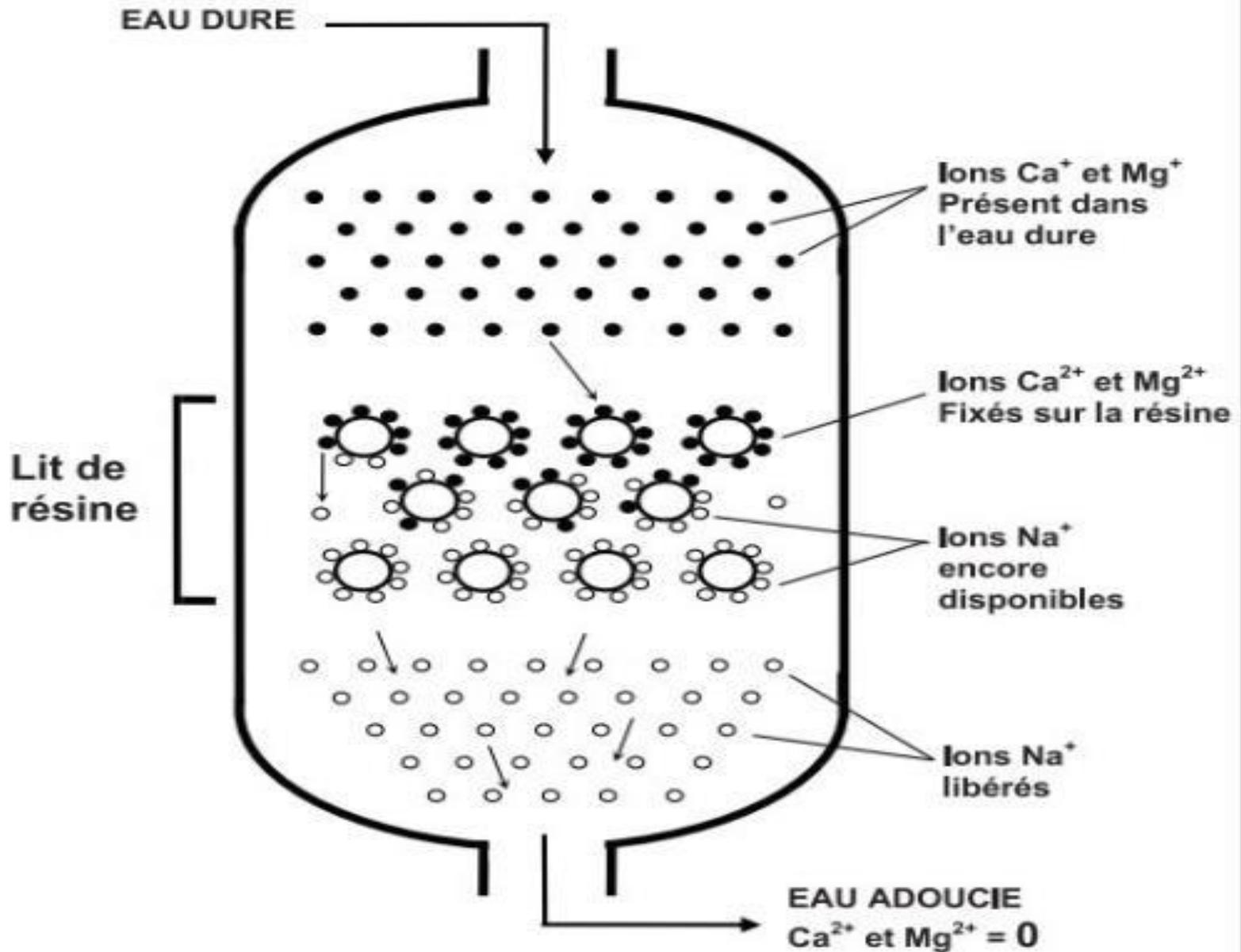
Objectif: limiter l'entartrage des canalisations et des équipements (dépôt de  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{MgCO}_3$  ).

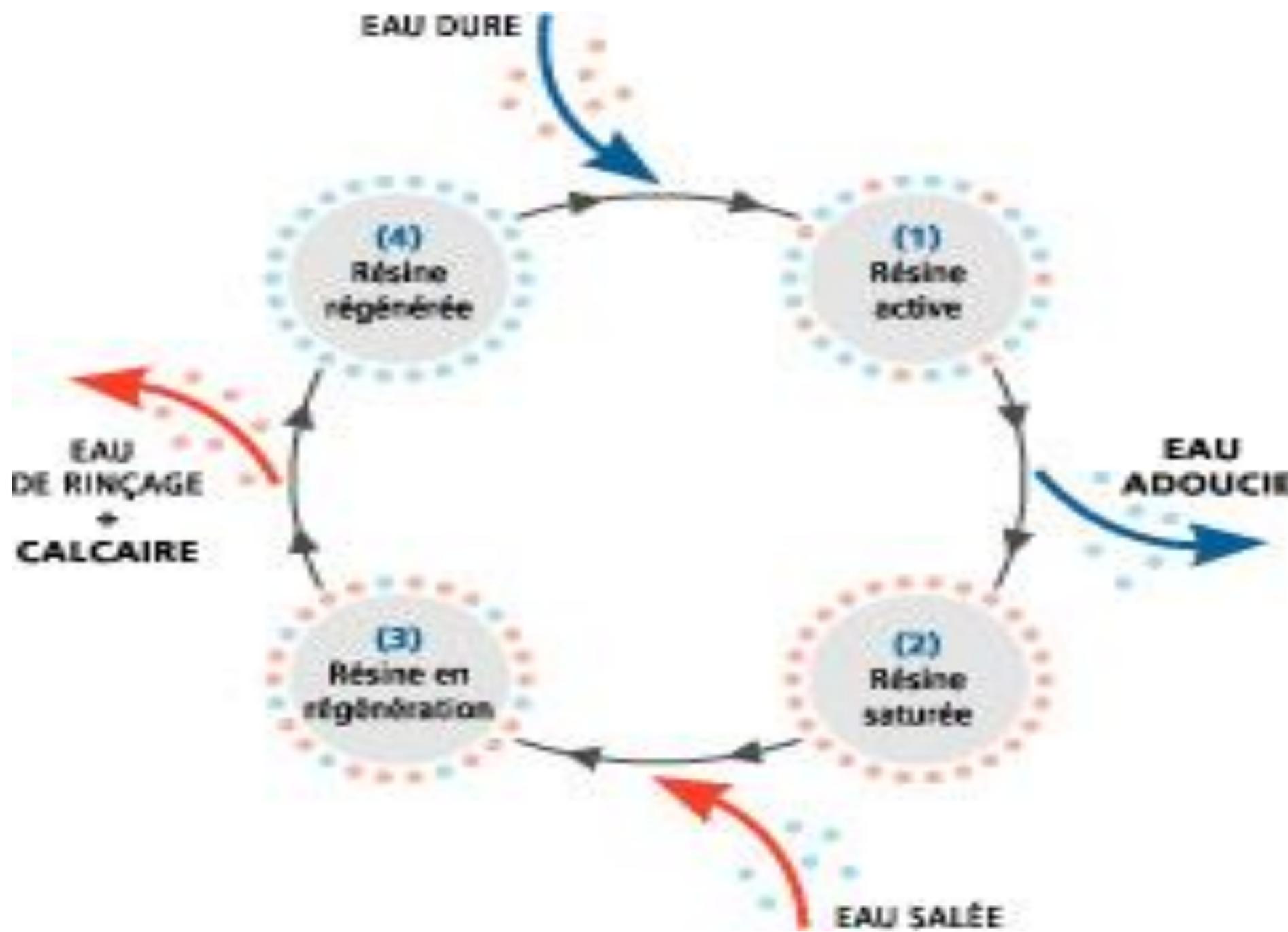
Constitue un prétraitement dans la filière des traitements d'eau purifiée, d'eau déminéralisée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénal.

L'eau traitée par un **adoucisseur** : résine échangeuse de cations divalents (calcium et magnésium).

Les ions de  $\text{Na}^+$  remplacent les ions  $\text{Ca}^{+2}$  et  $\text{Mg}^{+2}$

# Principe:



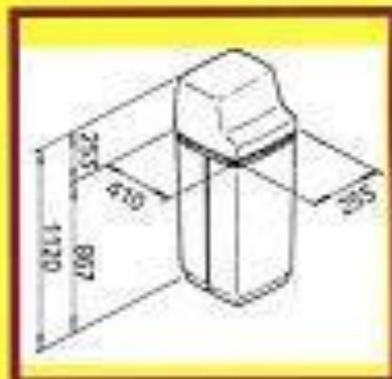
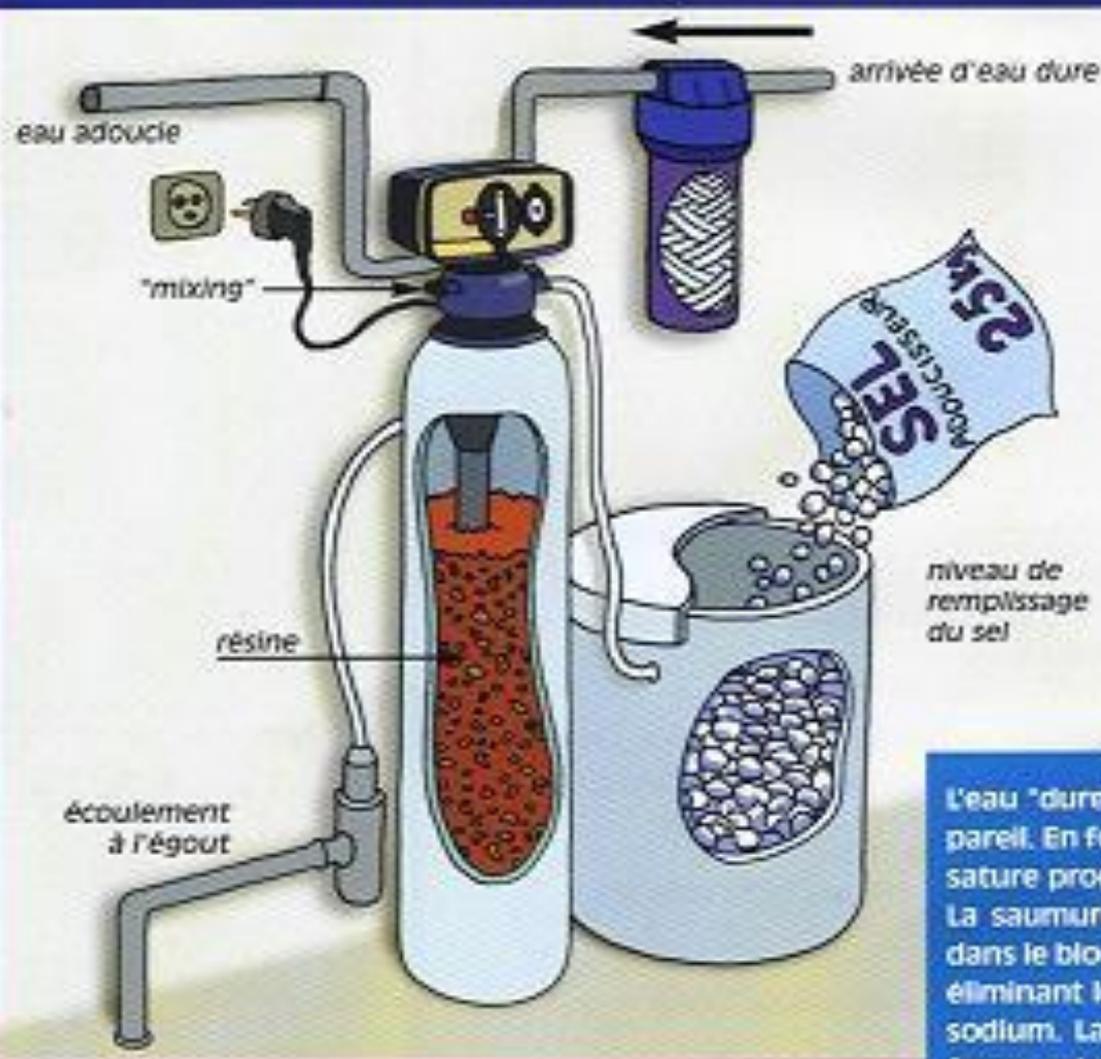


- La saturation de la résine impose sa régénération, qui s'effectue avec des pastilles de NaCl.
- Les ions  $\text{Na}^+$  se fixent à nouveau sur la résine tandis que les ions  $\text{Ca}^{++}$  et  $\text{Mg}^{++}$  sont évacués à l'égout sous forme de  $\text{CaCl}_2$  et de  $\text{MgCl}_2$ .

### Avantages/inconvénients:

- Installation facile à mettre en œuvre
- Les adoucisseurs nécessitent un entretien soigné et régulier : régénération chimique, désinfection, et changement de résines.

## LE FONCTIONNEMENT D'UN ADOUCISSEUR EST SIMPLE EFFICACE ET ÉCONOMIQUE



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

# DÉMINÉRALISATION PAR PERMUTATION

Traitement physicochimique d'une filière de production d'eau purifiée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale, d'eau pour le fonctionnement de certains appareils hospitaliers (autoclaves).

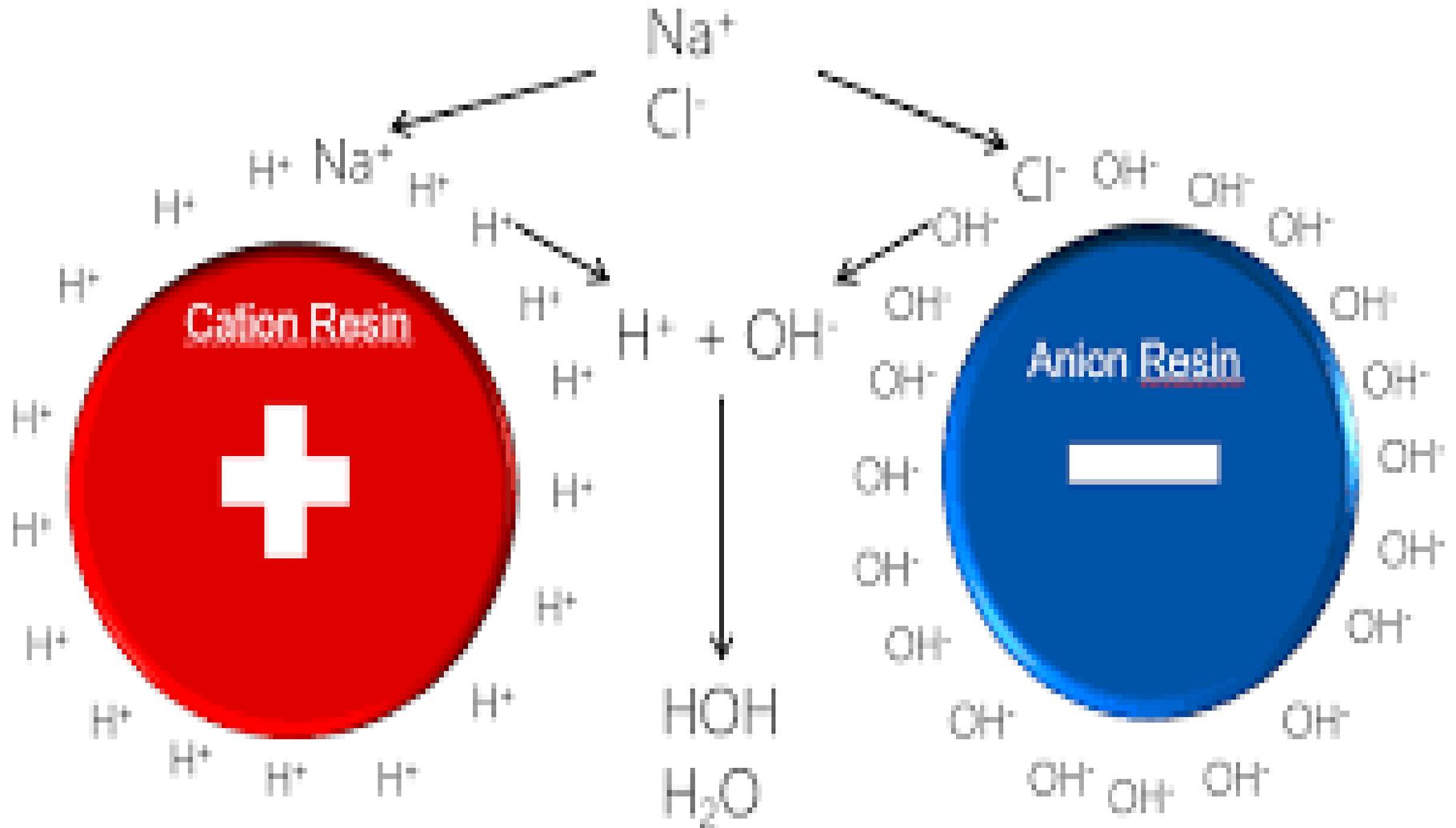
Cette eau est traitée par des résines échangeuses d'anions et de cations : les ions de l'eau traitée sont échangés avec des ions  $H^+$  et  $OH^-$ .

Les résines sont composés d'un lit tridimensionnel de haut polymère sur lequel sont greffés des groupements fonctionnels ionisés ou ionisables qui lui confèrent la propriété d'échangeur d'ions:

➤ Cationique: le plus souvent copolymère styrène-divinylbenzène (polystyrène) sur lequel sont greffés des groupements sulfonates ( $-SO_3^-$ ), carboxylates ( $-CO_2^-$ ) et aminodiacétate ( $-N(CH_2CO_2^-)_2$ ).

➤ Anioniques: le plus souvent copolymère styrène-divinylbenzène (polystyrène) ou squelette polyacrylique sur lequel sont greffés des groupements ammonium quaternaire ou tertiaire...

# Principe d'élimination des ions



L' équipement est composé:

1. Un contenair contenant la résine échangeuse de cation et un contenant la résine échangeuse d'anion.
2. De deux cuves de stockage d'agent de régénération des résines:
  - l'une contenant une solution d'acide chlorhydrique,
  - L'autre contenant de la lessive de soude.

Les résines peuvent être mélangées dans le même contenair: lits mélangés.

Dans ce cas la régénération se fait par un organisme spécialisé après séparation anions/cations au préalable.

# LITS SÉPARÉS



# LITS MÉLANGÉS



Déminéralisateur  
mural

## Principaux inconvénients:

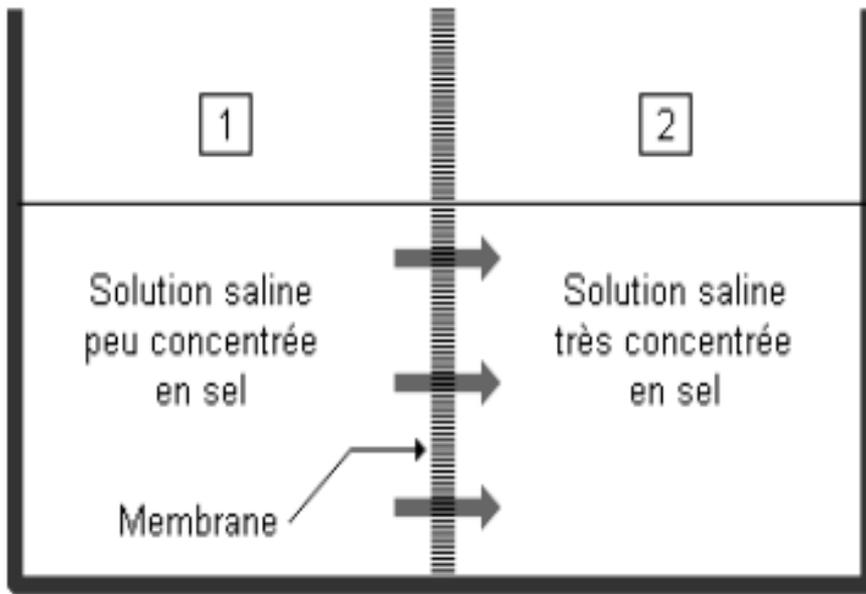
- Utilisation de produit chimique pour la régénération,
- Inefficace vis-à-vis les germes présents dans l'eau à traiter

## Remarque:

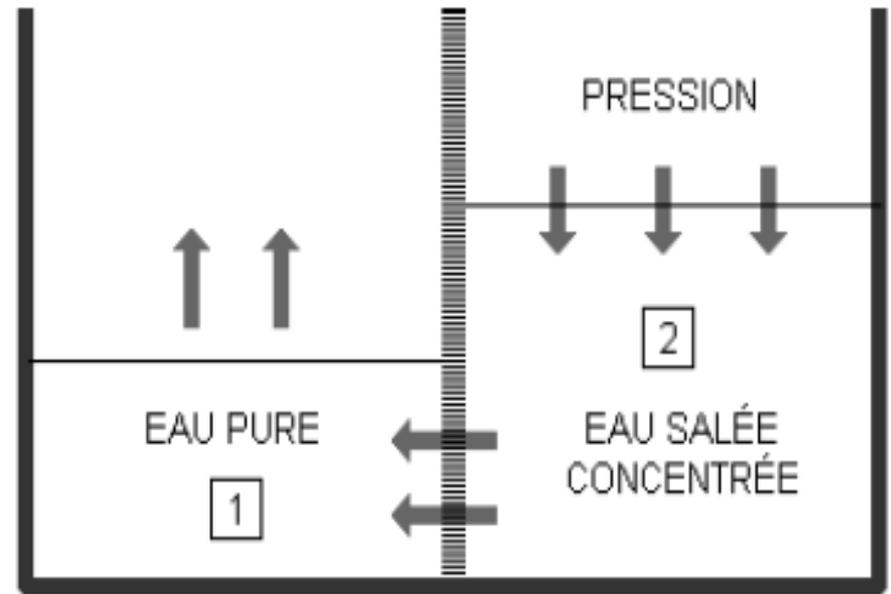
Les déminéralisateurs doivent être entretenus soigneusement : régénération chimique, désinfection, détassage et changement de résines.

# OSMOSE INVERSE

L'osmose inverse (OI) traitement physicochimique utilise un système de membranes qui agissent comme un filtre très fin qui élimine l'essentiel des contaminants (particules, colloïdes, ions , contaminants organiques y compris endotoxines bactériennes et micro-organismes).



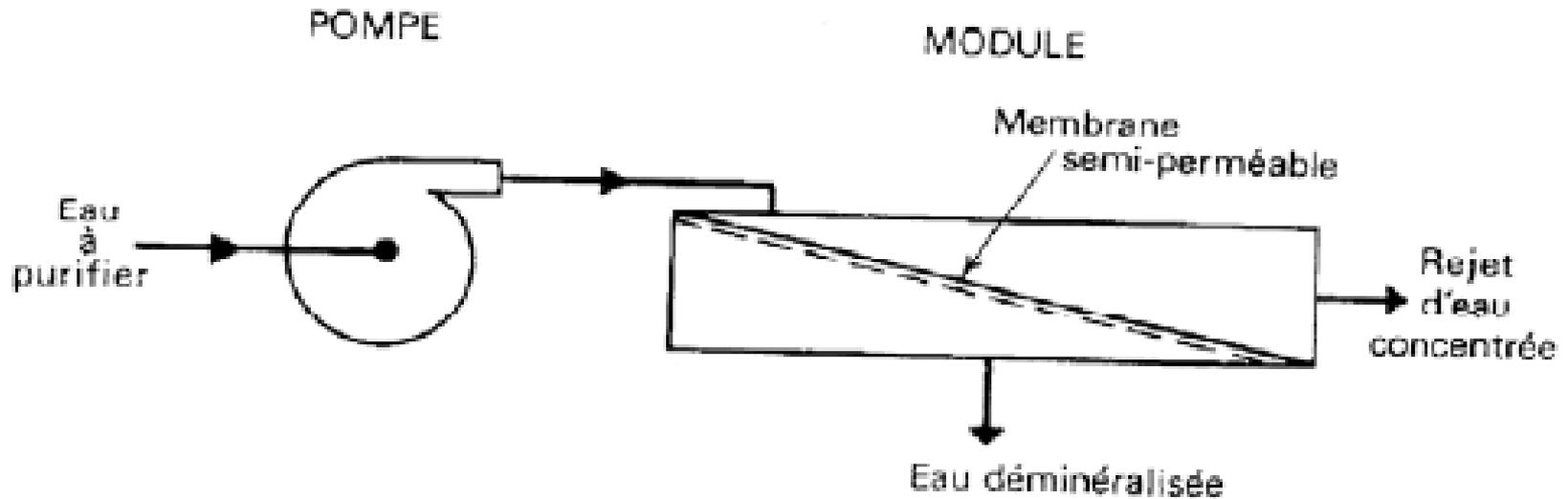
osmose



Osmose inverse

**Osmose:** transfert de l'eau de la solution la moins concentrée vers la solution la plus concentrée.

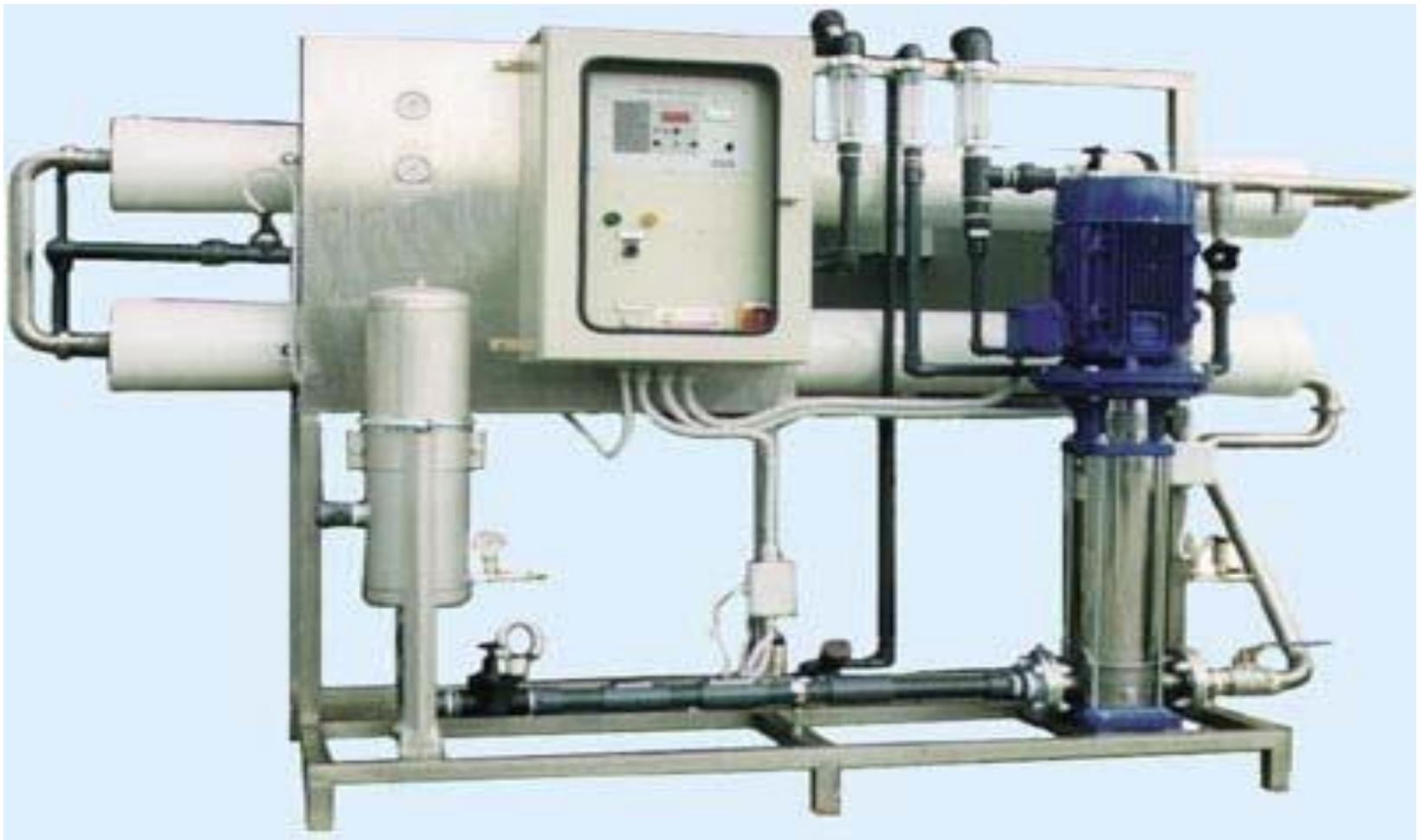
En appliquant une pression forte sur le compartiment contenant la solution la plus concentrés => inversion du phénomène.(osmose inverse)=> passage de l'eau du milieu concentré vers le milieu dilué.



### Osmose inverse : éléments essentiels d'une installation

L'eau pénètre dans la cartouche et sous la pression d'alimentation, les molécules d'eau traversent la membrane, tandis que les autres molécules sont rejetées en permanence avec une partie de l'eau non filtrée.

A l'issue de cette étape d'osmose, on obtient de l'eau avec une conductivité de l'ordre de  $10 \mu\text{s}/\text{cm}$ .



**NB: Les osmoseurs doivent être entretenus soigneusement et régulièrement, le nettoyage chimique et bactériologique se fait automatiquement, la fréquence est déterminée selon le colmatage des membranes avant la réduction du débit de l'osmoseur.**

# ELECTRODÉIONISATION

L'électrodéionisation est utilisée pour éliminer, en aval de l'osmose inverse, les dernières traces de contaminants dissous dans l'eau et produire une eau déminéralisée ultra pure.

L'électrodéionisation continue (EDI) combine des résines échangeuses d'ions et des membranes sélectives (anioniques et cationiques) de charge avec un courant électrique continu pour éliminer les espèces ioniques de l'eau.

L'EDI intervient après l'osmose inverse pour éliminer les ions et les sels restants.

Avec une électrodéionisation, la valeur cible de conductivité est de  $0,2\mu S/cm$ ,



# DISTILLATION

La distillation constitue souvent le traitement physicochimique ultime d'une filière de production d'eau purifiée ou d'eau pour préparation injectable.

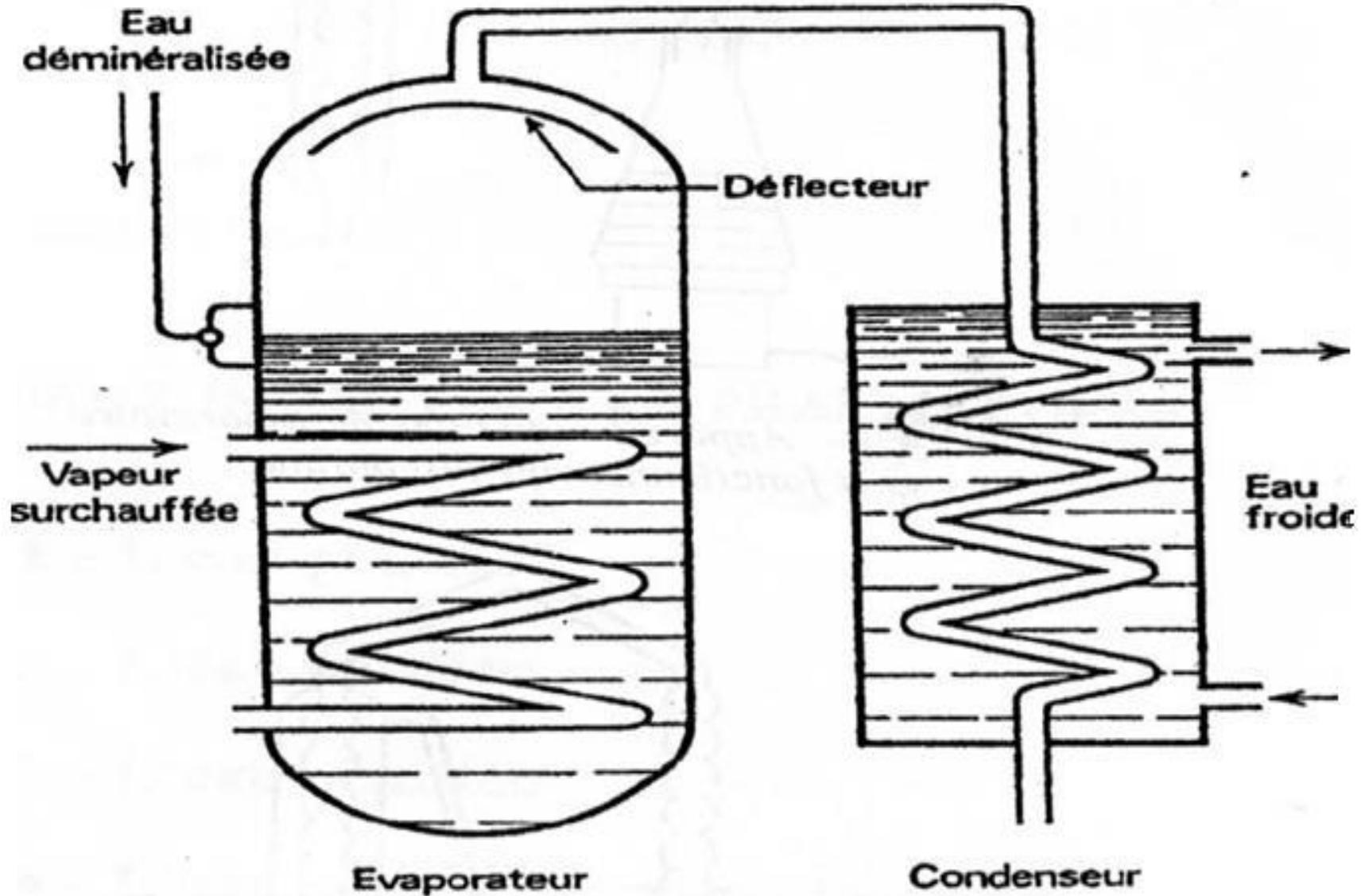
L'eau obtenue : grande pureté physico-chimique et microbiologique : conductivité extrêmement faible (jusqu'à  $1.1\mu\text{S}/\text{cm}$  à  $20^\circ\text{C}$ ).

Si la distillation est pratiquée dans de bonnes conditions, l'eau distillée est exempte d'endotoxines.

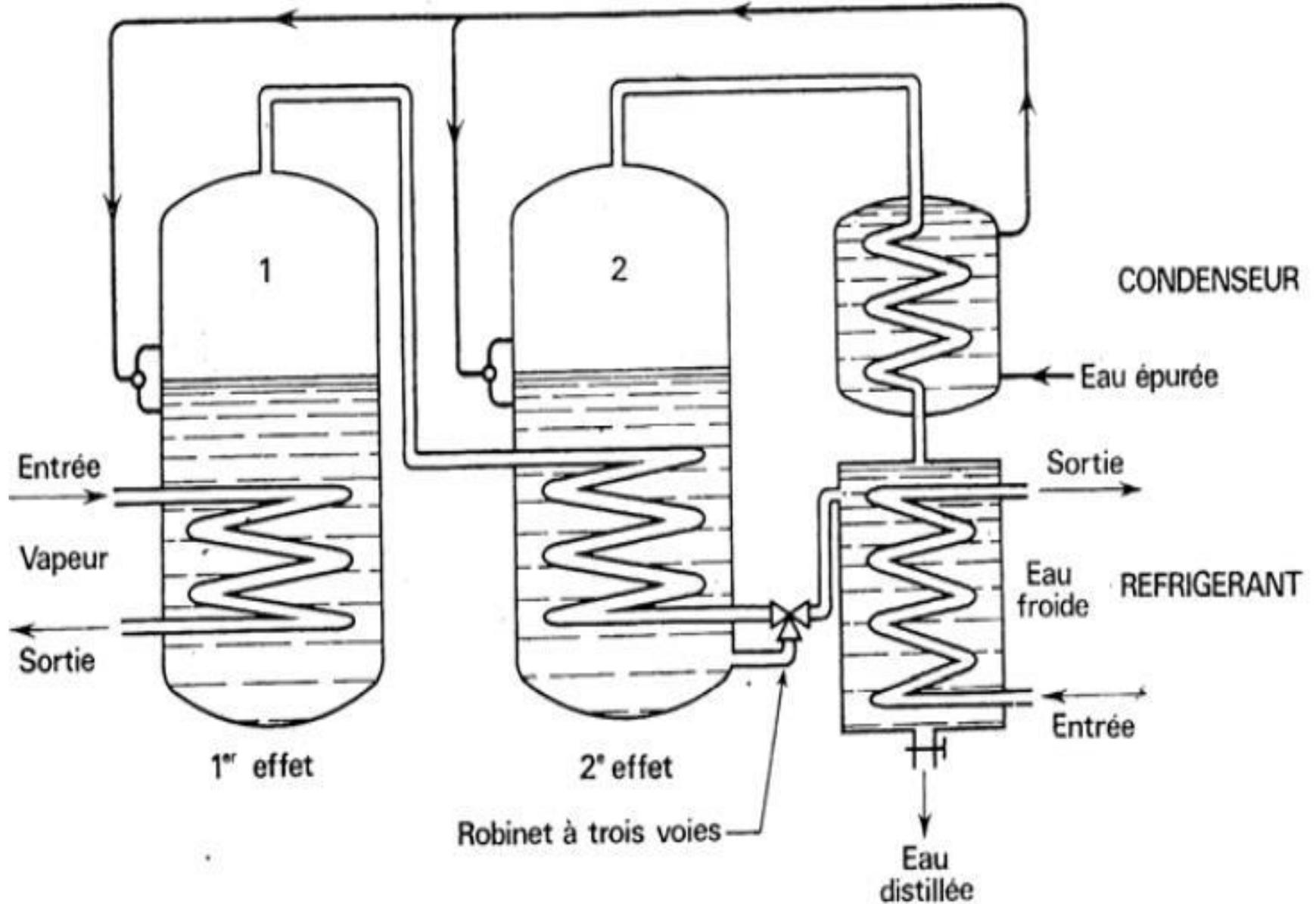
L'eau distillée est produite par chauffage, évaporation, puis condensation sur une paroi froide, de la fraction volatile de l'eau introduite dans l'appareil. En milieu industrielle plusieurs techniques de distillation sont utilisées:

# Appareils industriels :

## Distillateur à simple effet:

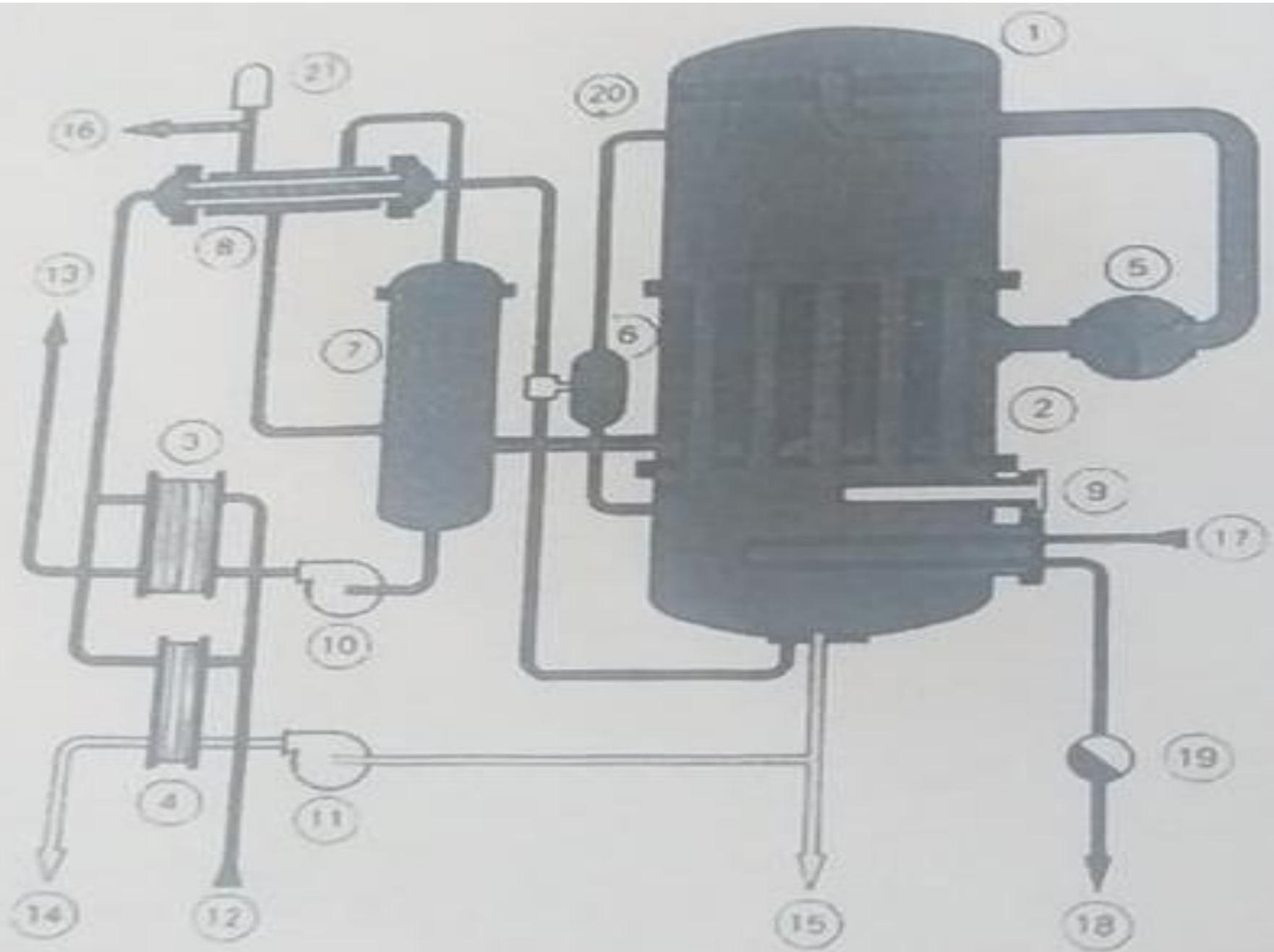


# Distillateur à effet multiple:



## Distillateur par thermo compression:

La distillation par thermo-compression permet de réduire la consommation d'énergie et d'éviter le recours à un condenseur, qui est consommateur d'eau puisque la condensation de la vapeur s'effectue naturellement lors de la récupération d'énergie dans l'installation.



1. chambre d'évaporation
2. échangeur interne
3. 2<sup>e</sup> préchauffeur
4. 1<sup>er</sup> préchauffeur
5. thermocompresseur
6. régulateur de niveau
7. dégazage
8. 3<sup>e</sup> préchauffeur (tubulaire)
9. résistance
10. pompe distillat
11. pompe concentrat
12. eau d'alimentation
13. sortie e.p.p.i.
14. rejet concentrat
15. vidange générale
16. sortie des non condensables
17. échangeur de vapeur industrielle
18. condensats de vapeur industrielle
19. purgeur condensats
20. dévésiculeur (anti-primage)
21. filtre évent

1. l'EP arrive dans le premier prechauffeur, puis le deuxième puis le préchauffeur tubulaire.
2. L'eau préchauffée arrive au fond de la chambre d'évaporation.
3. Elle est portée à la température de vaporisation (échangeur de vapeur industriel ou résistance).
4. La vapeur formé s'élève en haut et est condensée par le thermocompresseur.
5. Le thermocompresseur injecte la vapeur comprimé dans l'échangeur interne permettant à la dernière phase de vaporisation de l'eau d'être finaliser.
6. La vapeur pure en cédant ses calories se condense en distillat.
7. Le distillat passe par un poste de degazage, l'eau distillé sera comprimée et régulée à la température prévue pour son utilisation lors de son passage sur le second pré chauffeur. (voir le *phi 41 pharmacotechnie industrielle 2 éme édition, page 448* )

## Distillateur par thermo compression:



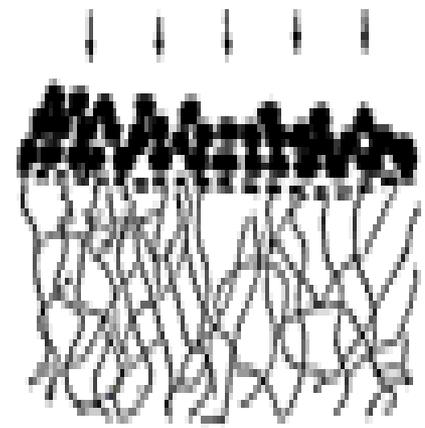
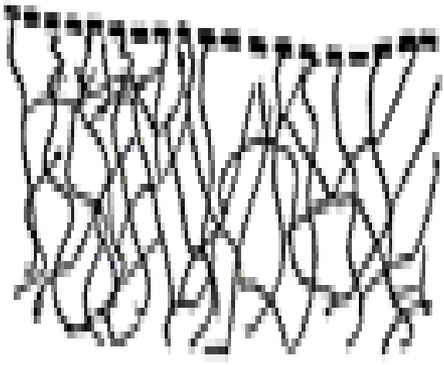
# FILTRATION

La filtration : méthode classique de séparation des particules physiques (et donc des micro-organismes) par passage sur un support dont le seuil de rétention est : microfiltration, ou ultrafiltration ou nanofiltration

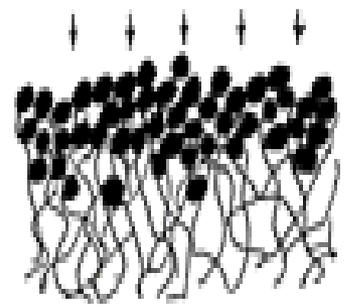
Deux principes sont utilisés en filtration :

- le piégeage au sein de médias filtrants de type fibreux sur la profondeur du filtre (filtration en profondeur).
- la rétention par tamisage à la surface d'un média de type polymérique dont les pores sont parfaitement calibrés (filtration en surface).

# Filtres Ecrans



# Filtres en profondeur



# Notion de boucle

La notion de boucle est un élément constitutif obligatoire d'une centrale d'eau purifiée. À partir de la cuve de stockage elle doit alimenter:

- Postes de soutirage situés aux différents points de fabrication,
- Alimentation des équipements (machine à laver, autoclave, cuve de fabrication...)

Le matériel tuyauterie: acier inoxydable 316 L (tube à rugosité  $0.8 \mu\text{m}$ : nettoyage facile+ bon écoulement de l'eau+ bactéries ou les salissures ne peuvent adhérer sur les parois en inox)

**Pour garantir la qualité microbiologique de l'eau:**

- 1. Vitesse minimale de circulation de l'eau 1.5 m/s et pas moins de 0.8 m/s lors du puisage.**
- 2. Raccourcir les bras morts, notamment aux point de puisage (un bras mort = longueur de tuyaux supérieur à trois fois son diamètre).**
- 3. Stocker l'eau à une température limitant la prolifération (80 °C ou inférieur à 15 °C)**
- 4. Désinfection physique ou chimique**

# Comparaison entre les différentes méthodes de purification

	Échangeurs d'ion	RO	UF	distillation
Sels minéraux	+++	++	0	+++
Molécules organiques	+	++	++	+++
colloïdes	0	+++	+++	+++
Particules non dissoutes	0	+++	+++	+++
μorg et virus	0	+++	+++	+++
pyrogènes	0	+++	+++	+++

0: pas d'élimination / + :élimination faible / ++ élimination ± importante/ +++: élimination totale ou presque totale

**REMARQUE**

1. Avant les installations de purification de l'eau, se trouve généralement une installation de prétraitement qui permet de préparer l'eau avant de la purifier.

Cette étape dépend de la charge particulaire de l'eau.

Le pré traitement le plus couramment utilisé:

un filtre à sable suivi d'une filtration frontale (des particules supérieures à 10 microns sont récupérées sur le filtre permettant de protéger les filtres en aval et les membranes d'osmose et de réduire la fréquence de leur remplacement. Le coût supplémentaire est ainsi rapidement amorti .

2. Après l'adoucissement, une déchloration est souvent nécessaire pour éviter que le chlore perce les membranes d'osmose et détériore les systèmes d'électrodéionisation, ceci se fait le plus souvent à travers une résine de charbon actif.

3. Des filtres peuvent être placés après la résine de charbon actif pour éliminer les particules restant dans l'eau et les fines de résines qui auraient pu s'échapper de l'adoucisseur.

# Production des eaux à usage pharmaceutique



## Eau purifiée

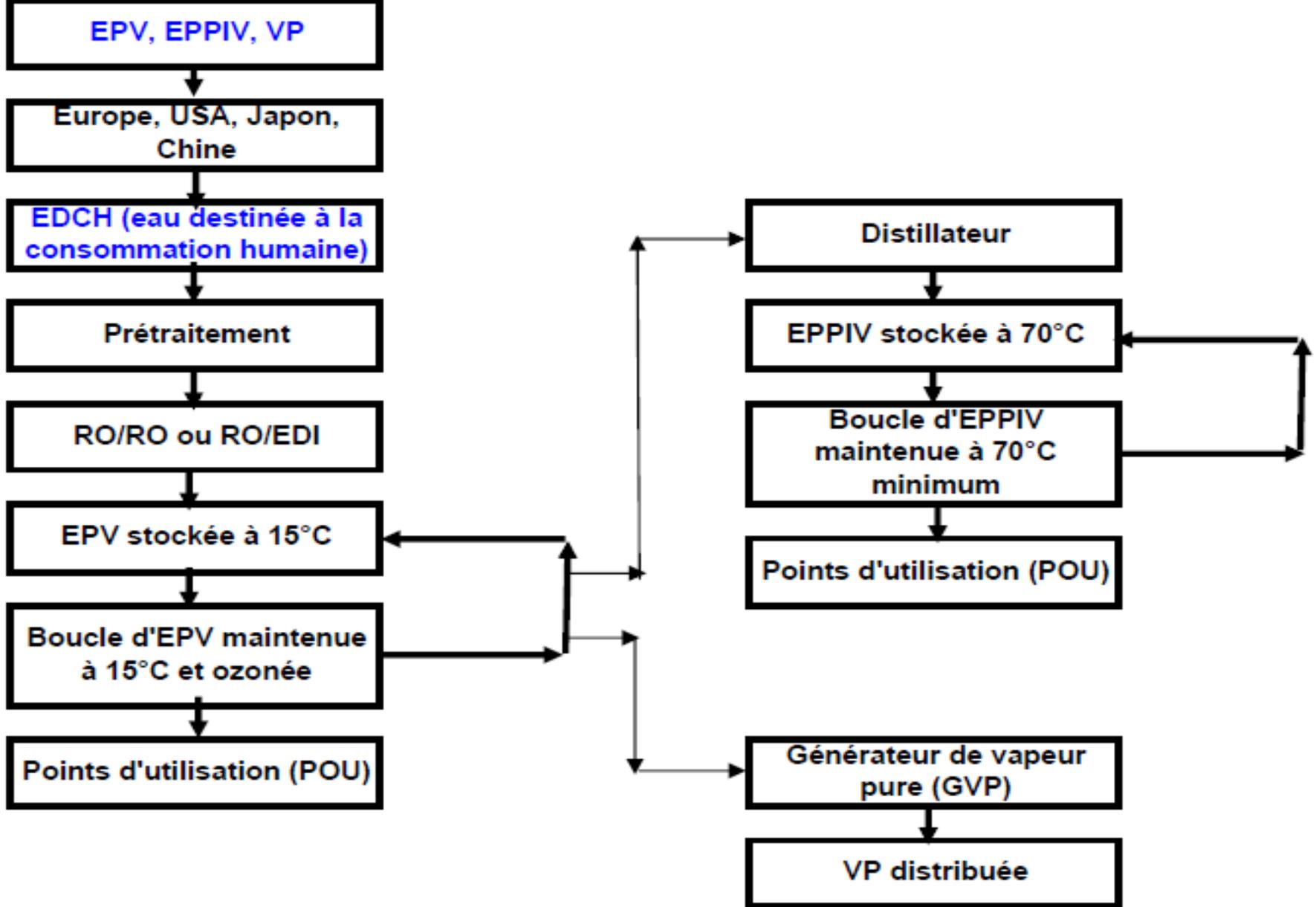
Les techniques de production les plus utilisées sont les suivantes :

- Deux osmoseurs en série perméat (RO/RO)
- Un osmoseur suivi d'une électrodéionisation (RO/EDI)
- Un distillateur de type « thermo-compression » (TC)

## Eau pour préparation injectable

Les techniques de production les plus utilisées dans le monde sont les suivantes :

- Distillation par multi-effet
- Distillation par thermo-compression
- Aux USA il est possible de trouver un producteur composé de RO/RO/UF ou de RO/EDI/UF.
- Au Japon il est possible à partir d'EP d'utiliser un producteur d'EPPI composé d'un ensemble RO/UF.
- Remarque : En Europe et en Chine, la production d'EPPIV ne peut se faire que par distillation.



Production et distribution des eaux à usage pharmaceutique  
(Commun à toutes les pharmacopées)