

UNIVERSITE DE KHEMIS MILIANA

Faculté des Sciences et de la Technologie

Département de la technologie

Matière : Production d'eau pour les industries pharmaceutiques

Niveau : M2 Génie pharmaceutique 2020/2021

Introduction

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. Elle apparaît comme critique et doit être minutieusement surveillée et contrôlée.

Différentes qualités d'eau sont nécessaires, selon l'utilisation qui en serait faite. Ces eaux sont définies par des normes et des textes réglementaires (pharmacopée et bonne pratique et fabrication) et se remarquent par leur pureté chimique et microbiologique.

L'eau potable est la matière primaire dans la production des eaux à usage pharmaceutique. Toutefois, les paramètres physico-chimiques ou bactériologiques acceptables pour l'eau de boisson ne peuvent pas être tolérés pour les eaux à usage pharmaceutique car ils n'atteignent pas les exigences définies par les pharmacopées (l'eau potable contient des éléments indésirables solubles et/ou insolubles). Donc, un traitement supplémentaire de cette eau potable est indispensable afin d'obtenir une eau possédant les caractéristiques physico-chimiques et microbiologiques spécifiées dans les pharmacopées.

Le traitement de l'eau potable est réalisé en deux étapes : Une étape de prétraitement avec des systèmes de filtration et des adoucisseurs visant à protéger les équipements en aval afin de réduire les fréquences de maintenance (remplacement des filtres, régénération des résines, etc.). Et une étape de traitement principale par un ou plusieurs procédés (osmose inverse, distillation, déionisation ionique, déminéralisation par échange d'ions...).

Le stockage et la distribution des eaux pharmaceutiques répondent également à des exigences qualité et réglementaire.

1. Définition réglementaire

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

1.1 Textes réglementaires

La production des eaux à usage pharmaceutique est encadrée au niveau européen par les Bonnes Pratiques de Fabrication européennes (BPF) qui exposent les préceptes à appliquer dans l'exploitation, la maintenance et le suivi des systèmes d'eaux à usage pharmaceutique et impose la soumission de ces systèmes au processus de qualification. Aux Etats-Unis, la réglementation est établie par la Food and Drug Agency FDA au travers des current Good Manufacturing Practises, des « guidance for industry » et des « guidance for inspection ».

D'autre part, les pharmacopées décrivent les qualités physico-chimiques et microbiologiques requises pour chacune des eaux « monographies », les méthodes d'analyse pour accepter leur conformité et leur(s) mode(s) de génération. La conformité d'un produit à une monographie définit un niveau de qualité. À côté des deux principales pharmacopées qui sont la pharmacopée européenne (Ph. Eur) et américaine (USP), d'autres deviennent de plus en plus importantes, notamment les pharmacopées japonaise (JP) et chinoise (ChP).

Ces pharmacopées présentent quelques différences qui peuvent poser des problèmes croissants d'harmonisation. L'industriel est donc, 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. Par exemple : les BPF de l'organisation mondiale de la santé, Parenteral Drug association, les normes telles que l'ISO pour le traitement aseptique des produits de santé, l'association pour les produits propres et stériles (A3P).....

0,1 ml de solution de diphénylamine R puis, goutte à goutte et en agitant, 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote R. Placez le tube dans un bain-marie à 50 °C. Si, après 15 min, il apparaît une coloration bleue, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4,5 ml d'eau exempte de nitrate R et de 0,5 ml de solution à 2 ppm de nitrate (NO₃) R.

Sulfates. A 10 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 0,1 ml d'acide chlorhydrique dilué R et 0,1 ml de solution de chlorure de baryum RI. L'aspect de la solution ne présente aucun changement pendant au moins 1 h.

Aluminium (2.4.17) : au maximum 10 ppb, si l'eau stérilisée pour préparations injectables est destinée à la fabrication de solutions pour dialyse.

Solution prescrite. A 400 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 10 ml de solution tampon acétate pH 6,0 R et 100 ml d'eau distillée R.

Solution témoin. Mélangez 2 ml de solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R, 10 ml de solution tampon acétate pH 6,0 R et 98 ml d'eau distillée R.

Solution à blanc. Mélangez 10 ml de solution tampon acétate pH 6,0 R et 100 ml d'eau distillée R.

Ammonium : dans le cas de récipients d'un volume nominal inférieur à 50 ml : au maximum 0,6 ppm ; dans le cas de récipients d'un volume nominal égal ou supérieur à 50 ml : au maximum 0,2 ppm.

Dans le cas de récipients d'un volume nominal inférieur à 50 ml : à 20 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 1 ml de solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R. Après 5 min, examinez la solution suivant l'axe vertical du tube. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un témoin préparé simultanément par addition de 1 ml de solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R à un mélange de 4 ml de solution à 3 ppm d'ammonium (NH₄) R et de 16 ml d'eau exempte d'ammonium R.

Dans le cas de récipients d'un volume nominal supérieur ou égal à 50 ml : à 20 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 1 ml de solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R. Après 5 min, examinez la solution suivant l'axe vertical du tube. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un témoin préparé simultanément par addition de 1 ml de solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R à un mélange de 4 ml de solution à 1 ppm d'ammonium (NH₄) R et de 16 ml d'eau exempte d'ammonium R.

Calcium et magnésium. A 100 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 2 ml de solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,0 R, 50 mg de mélange composé au mordant noir 11 R et 0,5 ml d'édétate de sodium 0,01 M. Il apparaît une coloration bleu franc.

Résidu à l'évaporation : au maximum 4 mg (0,004 pour cent) dans le cas des récipients de volume nominal inférieur ou égal à 10 ml ; au maximum 3 mg (0,003 pour cent) dans le cas des récipients de volume nominal supérieur à 10 ml.

Évaporez à siccité, au bain-marie, 100 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, puis desséchez le résidu à l'étuve à 100-105 °C.

Contamination particulière : particules non visibles (2.9.19). L'eau stérilisée pour préparations injectables satisfait, selon le cas, à l'essai A ou à l'essai B.

Stérilité (2.6.1). L'eau stérilisée pour préparations injectables satisfait à l'essai de stérilité.

Endotoxines bactériennes (2.6.14) : moins de 0,25 UI/ml.

01/2009-0008

EAU PURIFIÉE

Aqua purificata

H₂O *M_r* 18,02**DÉFINITION**

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

Eau purifiée en vrac**PRODUCTION**

L'eau purifiée en vrac est préparée par distillation, par échange d'ions, par osmose inverse ou par tout autre procédé approprié à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'Autorité compétente.

L'eau purifiée en vrac est conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination.

Surveillance microbiologique. Au cours de la production et de la conservation, des mesures appropriées sont prises pour garantir que le nombre de germes microbiens est convenablement contrôlé et maîtrisé. Des seuils d'alerte et d'intervention sont établis en vue de la détection de toute évolution indésirable. Dans des conditions normales, est considéré comme seuil d'intervention approprié, un dénombrement microbien de 100 UFC/ml, déterminé par filtration sur une membrane dont la taille nominale des pores n'excède pas 0,45 µm, en utilisant du milieu gélosé R2A et en incubant à 30-35 °C pendant au moins 5 jours. Le volume de l'échantillon est choisi en fonction du résultat attendu.

Milieu gélosé R2A

Extrait de levure	0,5 g
Peptone protéose	0,5 g
Hydrolysat de caséine	0,5 g
Glucose	0,5 g
Amidon	0,5 g
Phosphate dipotassique	0,3 g
Sulfate de magnésium anhydre	0,024 g
Pyruvate de sodium	0,3 g
Gélose	15,0 g
Eau purifiée	qs 1000 ml

Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,2 ± 0,2 après stérilisation. Procédez à la stérilisation par chauffage à l'autoclave à 121 °C pendant 15 min.

Fertilité du milieu gélosé R2A

— **Préparation des souches de référence.** Utilisez des suspensions standardisées stables des souches de référence ou préparez des suspensions comme indiqué dans le tableau 0008-1. Les cultures sont effectuées selon un système de lot de semence tel que les microorganismes viables utilisés pour l'inoculation n'aient pas subi plus de 5 passages à partir du lot de semence primaire d'origine. Cultivez séparément chacune des souches bactériennes comme indiqué dans le tableau 0008-1. Utilisez de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0 ou de la solution tampon phosphate pH 7,2 pour préparer les suspensions témoins. Utilisez les suspensions dans les 2 h, ou dans les 24 h si elles sont conservées à 2-8 °C.

2. Tests physicochimiques et microbiologiques des eaux à usage pharmaceutique

La qualité imposée aux eaux pour usage pharmaceutique dépend de l'usage qui en est fait. Cette qualité est quantifiée dans les différentes pharmacopées par la concentration en différents constituants naturels de l'eau (ions, métaux, endotoxines, bactéries, substances oxydables...).

Nous présentons ici les principaux tests physicochimiques et microbiologiques réalisés pour le contrôle de la qualité des eaux à usage pharmaceutique.

2.1 Tests physicochimiques

➤ *Mesure de la conductivité*

La conductivité est le reflet de la présence d'ions minéraux dissous dans l'eau. 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 selon la relation :

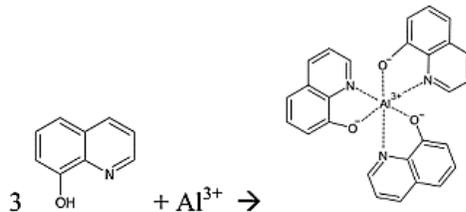
Avec, z_i : nombre absolu de charges portées par l'ion,
 λ_i : conductivité molaire ionique en $S.m^2.mol^{-1}$,
 $[X_i]$: concentration des ions en solutions en $mol.m^{-3}$.

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

Les valeurs de conductivité acceptées par la pharmacopée sont fonction de la température. Une valeur anormalement élevée de conductivité est un signe d'une contamination en éléments minéraux.

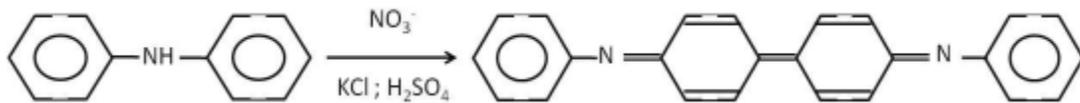
➤ *Recherche d'aluminium*

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. La pharmacopée européenne fixe la limite maximale à 10 ppb



➤ **Recherche de nitrates**

5 mL d'eau 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'diphenylene-diphenyloxydiimine de coloration bleue. Cette coloration est comparée visuellement à un témoin dont la limite en nitrates est fixée à 0,2 ppm.



➤ **Métaux lourds**

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 : $C_2H_5SN + 2 H_2O \rightarrow C_2H_7O_2N + H_2S$

Le gaz formé réagit alors avec les ions métalliques présents dans la solution selon la réaction : $n H_2S + 2 Me^{n+} \rightarrow Me_2S_n + 2n H^+$

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 de 1 ppm de Pb. Les résultats sont donc exprimés en « équivalent plomb » même si la sensibilité des différents métaux n'est pas la même.

➤ **Recherche des substances oxydables**

Chauffez à ébullition pendant 5min un mélange de 100ml d'eau, de 10 ml d'acide sulfurique dilué de 0,1ml et de permanganate de potassium 0,02M. La solution reste légèrement colorée en rose.

Ce test, pendant longtemps, était le seul essai qui pouvait tenter de prouver l'absence ou une présence très limitée de résidus organiques dans l'eau pour l'usage pharmaceutique.

Ensuite, l'essai de carbone organique total semblait remplacer complètement cet essai. Aujourd'hui les deux essais sont exigés et sont complémentaires, puisque le fait de l'absence d'un groupe de substances ne semble pas exclure l'absence de l'autre.

➤ ***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 aussi une présence bactérienne et des polluants nuisibles à la santé de l'individu. La limite en carbone organique total est fixée à 0,5mg/L soit 500 ppb.

La recherche du COT est réalisée conformément à la monographie « Carbone organique total dans l'eau pour usage pharmaceutique ». Elle est réalisée en deux étapes :

- *L'oxydation du carbone pour le transformer en dioxyde de carbone (CO₂)* : Les méthodes fréquentes d'oxydation incluent l'utilisation d'agents chimiques (tels que les persulfates), la combustion (généralement à l'aide d'un catalyseur), l'exposition à la chaleur, l'exposition à une radiation ionisante (par exemple la lumière ultraviolette), ou une combinaison de ces méthodes.

- *La mesure le dioxyde de carbone généré* : elle est réalisée la plupart du temps par sonde capteur infrarouge non dispersif (NDIR). Cette technique consiste à appliquer un faisceau infrarouge à un échantillon. L'échantillon à analyser contenant du dioxyde de carbone est placé entre une cellule émettrice d'infrarouge et une cellule réceptrice qui mesure le rayonnement infrarouge non absorbé. La différence entre la quantité l'infrarouge émis et l'infrarouge reçu correspond à l'absorption du rayonnement par le dioxyde de carbone ; cette absorption est directement proportionnelle à la quantité de CO₂ présent.

Ce transmetteur de dioxyde de carbone délivre des mesures sous la forme d'un signal analogique, qui sera ensuite convertit en signal graphique.

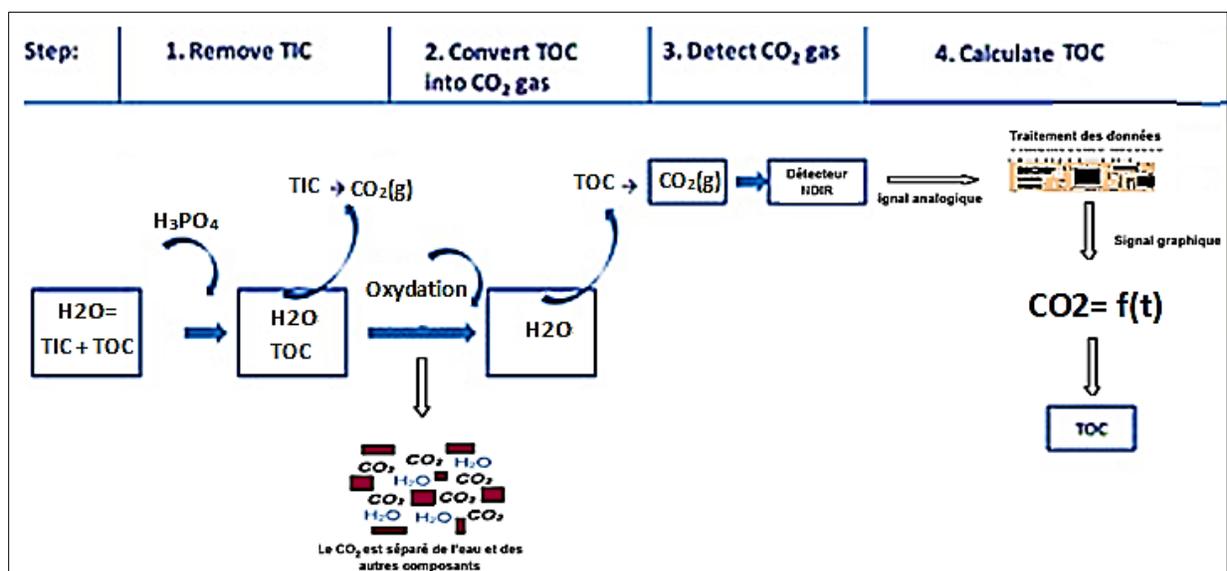
Néanmoins, l'oxydation du carbone touche à la fois le carbone minérale (CO₂, carbonate et bicarbonate) et le carbone organique. Deux approches sont possibles pour calculer COT :

* Mesurer le carbone inorganique CI et déduire le résultat de la teneur en carbone total CT : une première mesure du carbone est réalisée avant oxydation de l'échantillon et permet de

déterminer la valeur CI. Une seconde mesure est réalisée après oxydation de l'échantillon et qui correspond au CT. Ces deux valeurs sont directement mesurables. Le carbone organique total est déduit de la relation suivante : $COT = CT - CI$. Cette approche n'est pas préférée car elle peut donner des résultats erronés.

* Eliminer d'abord le carbone inorganique présent dans l'échantillon par acidification en utilisant H_3PO_4 . Tous les carbonates dissous sont convertis en gaz CO_2 qui sera éliminé. Ensuite, convertissez les espèces organiques en gaz CO_2 par oxydation, mesurez le gaz sur le détecteur et convertissez le résultat en valeur COT.

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. 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.

2.2 Tests microbiologiques

➤ Contamination microbologique

200 mL d'eau sont filtrés stérilement sur une membrane à $0,45\mu$ puis incubés à $35^\circ C$ pendant cinq jours sur un milieu gélosé R2A. Ce milieu est pauvre en nutriments, il est utilisé pour favoriser la pousse de bactéries stressées ou rendues résistantes au chlore par rapport aux espèces à croissance rapide.

➤ *Recherche d'endotoxines*

Les endotoxines sont des lipopolysaccharides constitutifs de la paroi des bactéries à gram négatif. Ces endotoxines sont thermostables, faiblement immunogènes et présentent une structure conservée quelle qu'en soit l'origine bactérienne. 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.

La pharmacopée fixe la limite en endotoxines à 0,25 UI/mL.

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

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

3. Types des eaux a usage pharmaceutique

Les types d'eau à usage pharmaceutique sont définis dans les pharmacopées par les monographies :

-L'eau purifiée EP (purified water PW dans la pharmacopée américaine) qui peut être en vrac ou destinée à être conditionnée.

- L'eau pour préparations injectables EPPI (water for injection dans la pharmacopée américaine) 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.

- Les eaux en vrac sont généralement produites sur le site où elles sont utilisées. Et les eaux conditionnées sont produites, emballées et / ou stérilisées pour préserver la qualité microbienne tout au long de la durée de vie des états emballés.

3.1 Eau purifiée EP

➤ *EP en vrac*

L'eau purifiée 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. Elle est « destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée ».

Cette eau subit les tests de Conductivité, Nitrates, Substances oxydables, Ammonium, Métaux lourds, et des tests d'Aluminium et d'endotoxines bactériennes (si l'eau purifiée en vrac est destinée à la préparation de solutions pour dialyse). L'étiquette indique dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation des solutions pour dialyse.

Des différences existent entre la pharmacopée européenne et américaine pour les exigences de qualité de ce type d'eau.

➤ *L'eau purifiée conditionnée en récipients*

L'eau purifiée conditionnée en récipients est de l'eau purifiée en vrac répartie en récipients pour un usage commercial ailleurs et elle est exempte de tout additif. Il existe un potentiel de contamination microbienne et d'autres altérations de la qualité de cette eau non stérile. Ainsi, cette eau doit être préparée et stockée de manière à limiter la croissance microbienne et /ou simplement utilisée en temps opportun avant que la prolifération microbienne ne la rende impropre à l'utilisation.

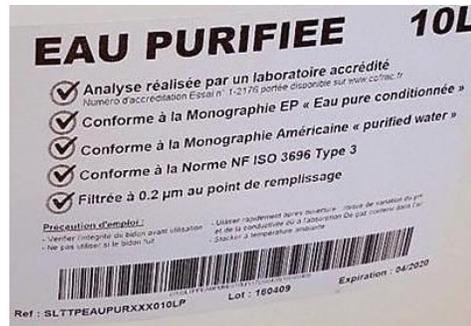
Cette eau satisfait aux essais prescrits pour l'EP en vrac ainsi qu'aux essais complémentaires suivants : Acidité ou alcalinité, Sulfates, chlorure, Calcium et magnésium...). L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour dialyse.

Exemple :

Eau purifiée non stérile bidon de 10L qualité Pharmacopée Européenne, France Eau

Application :

- Rinçage du matériel médico-chirurgical lors des protocoles de désinfection ne nécessitant pas d'eau stérile.
- Rinçage final des instruments de laboratoire
- Nettoyage en salle blanche
- Préparation de solutions pour automate
- Réalisation de solutions tampons



✚ D'autre type d'eau purifiée est décrite dans la pharmacopée américaine (stérile purified water : eau répond à toutes les exigences chimiques de l'eau purifiée conditionne dans des récipients ainsi qu'au test de stérilité).

Exemple :

L'eau purifié stérile, flacon de 50ml.

Applications :

- Nettoyage des plaies, des ampoules, des éraflures et petites blessures ainsi que des brûlures simples et superficielles.



3.1 Eau pour préparations injectables EPPI

➤ *Eau PPI en vrac :*

L'eau pour préparations injectables en vrac est obtenue soit à partir d'une eau destinée à la consommation humaine soit à partir d'une eau purifiée. L'eau finie doit répondre à toutes les exigences chimiques de l'eau purifiée ainsi qu'à une qualité microbiologique supplémentaire. Les deux pharmacopées européenne et américaine sont harmonisées sur les seuils limites des principaux paramètres physico-chimiques et bactériologiques.

Elle est destinée soit à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicules aqueux et des autres préparations ou le contenu en endotoxines doit être contrôlé.

➤ Eau stérilisée pour préparations injectables

C'est une eau pour préparations injectables en vrac répartie dans des récipients appropriés qui sont ensuite fermés (ampoule en verre ou en plastique pour les petits volumes, flacon de verre ou en plastique pour les volumes de 100 ml à 1000 ml, ou des poches), puis stérilisés par la chaleur, dans des conditions telles que l'eau reste conforme à la limite spécifiée dans l'essai des endotoxines bactériennes.

Cette eau est destinée à la dissolution, au moment de l'emploi, de préparation pour administration parentérale et elle est exempte de tout additif.



En plus des tests réalisés pour EPPI en vrac, l'eau stérilisée PPI subit des tests supplémentaires de (acidité et alcalinité, sulfate, substances oxydantes, calcium et magnésium, Contamination particulaire) et doit satisfaire à l'essai de **stérilité**.

✚ Notion de stérilité

La pharmacopée européenne définit un médicament stérile comme étant exempt de micro-organismes, de particules et de pyrogènes. 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 microorganismes.

- Toutes les étapes ou les étapes terminales du process de fabrication sont aseptiques afin de maîtriser la production dans des conditions stériles.

Les BPF définit les modalités de stérilisation acceptées pour la production des médicaments (stérilisation par la chaleur sèche ou humide, stérilisation par irradiation, stérilisation à l'oxyde d'éthylène, filtration stérilisante qui doit être couplée dans la mesure du possible avec une stérilisation dans le récipient final).

Les critères d'acceptation des différentes qualités d'eau sont présentés dans le tableau suivant :

Essai	EP		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
Acidité ou alcalinité	NON	OUI	NON	OUI
Conductivité (20 °C) μ S/cm <	4,3	1,1	1,1	25 (\leq 10 ml) 5 (>10 ml)
Substance oxydables	OUI	OUI	NON	OUI
Nitrates : < 0,2 ppm	OUI	OUI	OUI	OUI
Sulfates	NON	OUI	NON	OUI
Aluminium : < 10 ppb	OUI	OUI	OUI	OUI
Ammonium : < 0,2 ppm	OUI	OUI	OUI	OUI
Ca & Mg	NON	OUI	NON	OUI
Métaux lourds : < 0,1 ppm	OUI	OUI	OUI	OUI
Contamination particulaire	NON	NON	NON	PNV Essai A ou Essai B
Stérilité	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	Stérile

✚ 3.2 Eau hautement purifiée de la pharmacopée européenne

Auparavant une autre monographie était présente dans la pharmacopée européenne (EHP). La qualité de cette eau était identique à celle de l'EPPI. La seule différence entre les deux types d'eau est le mode d'obtention.

Cependant, Après une révision de la monographie *Eau pour préparations injectables* qui a autorisé le recours à des procédés d'obtention équivalents à ceux utilisés pour l'EHP, la monographie *Eau hautement purifiée* est devenue redondante et donc supprimée en 2019 de la Pharmacopée Européenne suivant une décision de la Commission européenne de Pharmacopée.

3.4 Différentes qualités d'eau et usages

La qualité de l'eau utilisée doit tenir compte de la nature et de l'utilisation prévue du produit fini et du stade auquel l'eau est utilisée. Les tableaux suivants fournissent des exemples généraux à titre indicatif :

➤ *Eau utilisée durant la fabrication des PA*

Pour tout PA ne devant pas être stérile et ne devant pas être dans une forme finale stérile, l'eau potable peut être utilisée. Durant l'étape finale de l'isolement et de purification, même si le PA ne doit pas être stérile, mais la forme finale est stérile, l'EP doit être utilisée. Cependant, Si la forme finale est un parentéral, l'Eau PPI doit être utilisée.

➤ *Produits pharmaceutiques stériles*

Le PPI est requis pour les produits destinés à l'administration parentérale et cela inclut les solutions d'hémodialyse. Pour plus de commodité, l'industrie pharmaceutique utilise souvent cette eau pour l'irrigation et l'inhalation et pour les préparations ophtalmiques, stériles nasales / auriculaires et cutanées.

Parenteralia	Eau PPI
Ophthalmica	Eau PPI
Solutions d'hémofiltration	Eau PPI
Solution d'hémodiafiltration	Eau PPI
Solution de dialyse péritonéale	Eau PPI
Solutions pour irrigation	Eau PPI
Préparations nasales et otiques	Eau PPI
Préparations dermatologiques	Eau PPI

• *Eau pour hémodialyse*

Dans les cas d'insuffisance rénale, l'hémodialyse est la solution pour éliminer les déchets du corps. La dialyse consiste à mettre en contact le sang avec un liquide stérile (le dialysat) dont la composition est proche de celle du plasma (le liquide qui compose 60 % du sang environ) au travers d'une membrane qui sert de filtre.

Le dialysat est fabriqué par dilution des solutions salines concentrées. On appelle l'eau utilisée pour la dilution une « Eau pour hémodialyse ». Cette eau est produite et utilisée sur place. Elle peut être emballé et stocké dans des contenants non réactifs qui empêchent la pénétration bactérienne.

- **Eau pour irrigation (eau versable)**

Des solutions stériles de grands volumes destinées à l'irrigation des cavités, des lésions et des surfaces corporelles, par exemple au cours d'interventions chirurgicales.

- **Eau pour inhalation**

Les solutions pour inhalation sont des préparations liquides ou solides destinées à être administrées dans les poumons sous forme de vapeurs ou d'aérosols. Elles contiennent un ou plusieurs principes actifs qui peuvent être dissous ou dispersés dans un excipient approprié.

Les eaux pour irrigation et inhalation sont fournies dans des tailles de 1L ou 2L, sous forme de sac flexible ou de bouteille rigide.



➤ **Produits pharmaceutiques non-stériles**

À l'exception des vaccins non stériles à usage non parentéral et de certaines préparations de nébuliseur, l'eau purifiée est la qualité d'eau acceptable pour tous les produits non stériles.

Le PPI est recommandé afin de garantir la sécurité des vaccins et la qualité du sauf justification contraire (c'est-à-dire pour certains vaccins vétérinaires non stériles à usage non parentéral, l'eau purifiée peut être accepté).

Dans certains états pathologiques, par exemple. Fibrose kystique, les médicaments administrés par nébulisation doivent être stériles et apyrogènes. Dans de tels cas, du WFI doit être utilisé.

Préparations orales	EP
Solutions pour nébulisation	EP sauf cas spéciaux : EPPI
Préparations dermatologiques	EP sauf cas spéciaux : Eau potable
Préparations nasales et otiques	EP
Préparations rectales et vaginales	EP

➤ **Eau utilisée durant la fabrication d'un médicament mais absente dans la formulation finale**

Granulés	EP
Enrobage de comprimés	EP
Utilisée dans la formulation préalable à la lyophilisation non-stérile	EP
Utilisée dans la formulation préalable à la lyophilisation stérile	EPPI

➤ **Eau utilisée durant les cycles de nettoyage et de rinçage**

Pour tout PA ne devant pas être stérile et ne devant pas être dans une forme finale stérile, l'eau potable peut être utilisée pour les rinçages initial et final.

Pour les formes finales, non-stériles ou stériles (sauf les parentérales), les mêmes règles que pour la production sont appliquées c'est-à-dire l'EP.

Pour les parentérales, l'EP peut être tolérée pour le rinçage et le nettoyage en place initiaux, mais, pour les étapes de nettoyage finale, l'EPPI est exigée.