

## **Bonnes pratiques de fabrication de l'OMS : eau à usage pharmaceutique**

### **1. Introduction**

- 1.1 Cadre du document
- 1.2 Contexte des besoins en eau et des utilisations
- 1.3 Guide applicables

### **2. Principes généraux applicable aux systèmes d'eau pharmaceutique**

### **3. Spécifications sur la qualité de l'eau**

- 3.1. Généralités
- 3.2. Eau potable
- 3.3. Eau purifiée en vrac
- 3.5. Eau hautement purifiée en vrac
- 3.6. Eau pour préparation injectable en vrac
- 3.7. Autres qualités d'eau

### **4. Application des qualités d'eau spécifiques aux procédés et formes pharmaceutiques**

### **5. Systèmes de purification d'eau**

- 5.1. Considérations générales
- 5.2. Production d'eau potable
- 5.3. Production d'eau purifiée
- 5.4. Production d'eau hautement purifiée
- 5.5 Production d'eau pour injectable(s)

### **6. Systèmes de stockage et de distribution d'eau**

- 6.1. Généralités
- 6.2. Matériaux entrant en contact avec le système de traitement d'eau à usage pharmaceutique
- 6.3. Désinfection et maîtrise de la biocharge
- 6.4. Exigences concernant les cuves de stockage
- 6.5. Exigences pour le circuit de distribution d'eau

### **7. Remarques opérationnelles**

- 7.1. Mise en service
- 7.2. Qualification
- 7.3. Surveillance du système en continu
- 7.4. Maintenance des systèmes d'eau
- 7.5. Revues du système

### **8. Inspection des systèmes d'eau**

### **Autres lectures**

---

1 Ce document est une révision des bonnes pratiques de fabrication de l'OMS pour l'eau à usage pharmaceutique, précédemment publié dans les séries de rapports techniques de l'OMS, N° 929, annexe 3, 2005

## 1. Introduction

### 1.1 Cadre du document

1.1.1 Les indications contenues dans ce document sont destinées à fournir des informations sur les spécifications disponibles de l'eau à usage pharmaceutique, des indications sur la qualité de l'eau à utiliser pour des applications particulières telles que la fabrication d'ingrédients pharmaceutiques actifs (API) et la préparation des formes pharmaceutiques, et fournir des indications sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) relatives à la conception, l'installation et l'exploitation des systèmes d'eau pharmaceutiques. Bien que ce document concerne l'eau pour usage pharmaceutique, il peut également s'appliquer à d'autres usages industriels ou d'autres usages spécifiques pour lesquels ces spécifications et ces pratiques peuvent être appliquées.

Note : Ce document ne concerne pas l'eau destinée à être utilisée dans des préparations magistrales donc formulées en petite quantité en pharmacie pour un seul individu.

1.1.2 Les indications des bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour l'eau à usage pharmaceutique contenues dans ce document sont destinées à compléter les principes généraux des BPF pour les produits pharmaceutiques publiés par l'OMS (Comité d'experts de l'OMS pour les spécifications des préparations pharmaceutiques. 37<sup>e</sup> rapport, Genève, Organisation mondiale de la santé, 2003 (OMS série rapport technique, n°908), annexe 4).

1.1.3 Ce document fait référence à des spécifications existantes, telles que celles des Pharmacopées et à des guides de l'industrie relatifs à l'utilisation, la production, le stockage, et la distribution d'eau en vrac. Le propos ici n'est pas de dupliquer ces documents et d'éviter de créer des confusions.

1.1.4 Les indications données dans ce document peuvent être utilisées entièrement ou partiellement, en fonction des applications.

1.1.5 Lorsque de petites divergences existent entre les différentes pharmacopées, le fabricant devra choisir lui-même quelle option il appliquera en fonction de l'autorisation de mise sur le marché déposée auprès de l'autorité réglementaire pharmaceutique compétente.

### 1.2 Contexte des besoins en eau et des utilisations

1.2.1 L'eau est la substance la plus répandue et la matière première ou la matière de départ dans la fabrication et la formulation de nombreux produits pharmaceutiques. Elle a des propriétés chimiques uniques du fait de sa polarité et de ses liaisons hydrogène. Cela signifie qu'elle est capable de dissoudre, absorber, ou suspendre de nombreux composés. Cela inclut des contaminants pouvant représenter un danger en eux-mêmes ou par réaction avec les substances utilisées, et donc pouvant entraîner des risques pour la santé.

1.2.2 La maîtrise de la qualité de l'eau tout au long de sa production, de son stockage et de sa distribution, notamment en termes de qualité microbiologique et chimique, est un sujet majeur. Contrairement aux procédés d'obtention d'autres produits ou excipients, l'eau est généralement puisée sur demande, et n'est pas testée ni soumise à une libération par lot avant utilisation. L'assurance de la qualité est donc essentielle pour répondre extemporanément aux exigences. De

plus, certains tests microbiologiques pouvant nécessiter des délais d'incubation, leurs résultats sont souvent connus après l'utilisation de l'eau.

1.2.3 La maîtrise de la qualité microbiologique de l'eau à usage pharmaceutique est primordiale. Certains types de micro-organismes peuvent proliférer dans les composants du système traitement, de stockage et de distribution de l'eau. Il est crucial de minimiser la contamination microbienne par une conception appropriée de ce système, une désinfection périodique et en prenant des mesures appropriées pour empêcher la croissance microbienne.

1.2.4 Différentes qualité d'eau sont nécessaires selon la voie d'administration des produits pharmaceutiques. On peut trouver ces indications relatives aux différentes qualités d'eau dans les Pharmacopées et d'autres documents associés.

### **1.3 Guides applicables**

1.3.1 Outre les indications spécifiques fournies dans ce document, plusieurs autres publications pertinentes (voir la section ...) peuvent servir de référence lors de la conception, de l'installation et de l'utilisation des systèmes de production d'eau à usage pharmaceutique.

## **2. Principes généraux applicables aux systèmes d'eau pharmaceutique**

2.1 Les systèmes de production, de stockage, et de distribution d'eau pharmaceutique doivent être conçus, installés, mis en service, qualifiés et entretenus de manière à assurer une production d'eau d'une qualité constante et appropriée. Il est nécessaire de valider le procédé de production d'eau afin de s'assurer que l'eau produite n'est pas stockée et distribuée au-delà de la capacité prévue et qu'elle répond bien à ses spécifications.

2.2 La capacité du système d'eau doit être conçue en fonction du besoin lissé et des pointes de demande des opérations. Si nécessaire, et selon l'anticipation des besoins, le système doit être conçu de façon à permettre l'augmentation de sa capacité, ou de permettre d'y apporter des modifications. Tous les systèmes, quelle que soient leur taille et leur capacité, doivent avoir une recirculation appropriée de l'eau, pour s'assurer qu'ils sont maîtrisés du point de vue chimique et microbiologique.

2.3 L'utilisation des systèmes après leur validation initiale (qualification d'installation : QI, qualification opérationnelle : QO et qualification de performance : QP) et également après toute maintenance ou modification - planifiée ou non - doit être approuvé par le service en charge de l'assurance de la qualité (AQ), au moyen de la documentation de maîtrise des modifications.

2.4 Les sources d'eau et l'eau obtenue doivent être surveillées régulièrement, chimiquement et microbiologiquement, et, si nécessaire pour la contamination en endotoxines. La performance des systèmes de purification, de stockage et de distribution de l'eau doit également être surveillée. Les enregistrements des données, l'analyse des tendances, et toutes les actions prises doivent être conservés.

2.5 Lorsque la désinfection chimique des systèmes d'eau fait partie du programme de contrôle de la bio-contamination, une procédure validée doit être suivie pour s'assurer que le processus de désinfection a été efficace et aussi que l'agent désinfectant a été éliminé efficacement.

### **3. Spécifications sur la qualité de l'eau**

#### **3.1 Généralités**

3.1.1 Les exigences suivantes concernent l'eau purifiée, stockée et distribuée en vrac. Elles ne couvrent pas la spécification de l'eau injectable destinée aux patients. Les Pharmacopées comprennent des spécifications pour ces deux types d'eau : en vrac et en récipients.

3.1.2 Les exigences des Pharmacopées ou les indications pour la qualité chimique de l'eau à usage pharmaceutique sont décrites dans les pharmacopées nationales, régionales et internationales, et les limites concernant les diverses impuretés ou classes d'impuretés y sont spécifiées ou recommandées. Les entreprises servant des marchés différents doivent définir des spécifications répondant aux exigences les plus strictes des pharmacopées applicables. De même, des exigences ou des indications concernant la qualité microbiologique de l'eau sont données dans les Pharmacopées.

#### **3.2 Eau potable**

3.2.1 L'eau potable doit être fournie sous pression positive continue, dans un système de tuyauteries exempt de défauts susceptible d'entraîner la contamination des produits.

3.2.2 L'eau potable est non modifiée, sauf pour le traitement limité de l'eau dérivée d'une source naturelle ou stockée. Les sources naturelles sont par exemple des sources, des puits, des rivières, des lacs, et la mer. L'état de la source d'eau définira le traitement requis pour la rendre propre à la consommation humaine (potable). Le traitement classique comprend la désalinisation, l'adoucissement, l'élimination de certains ions, une réduction particulaire et un traitement antimicrobien.

3.2.3 Il est fréquent que l'eau potable provienne d'un réseau public distribuant un mélange d'eau de plusieurs sources naturelles telles que listées ci-dessus. Elle peut aussi être fournie par une source distante, par exemple par une municipalité, dont la qualité doit être assurée sur ce site à l'aide d'un traitement approprié.

3.2.4 Il est aussi habituel, pour les organismes publics d'approvisionnement en eau, d'effectuer des tests, et de garantir que l'eau délivrée est bien potable. Mais ces tests sont généralement faits au point de captation de l'eau.

3.2.5 Il incombe au fabricant de produits pharmaceutiques de s'assurer que la source d'eau destinée au système de traitement de l'eau purifiée, répond aux exigences de l'eau potable. Il est possible que la première partie du système de traitement de l'eau soit utilisée pour obtenir une qualité d'eau potable, et la seconde partie pour la qualité de l'eau purifiée. Dans ce cas, le moment auquel la qualité de l'eau est rendue potable, doit être identifié et contrôlé.

3.2.6 La qualité de l'eau potable est visée par les directives de l'OMS sur l'eau potable, les standards issus de l'organisation internationale de normalisation (ISO), et d'autres organismes régionaux et nationaux. L'eau potable doit être conforme à la réglementation en vigueur établie par l'autorité compétente.

3.2.7 Si l'eau potable est directement utilisée dans certaines étapes de fabrication, ou comme eau d'alimentation pour la production de qualités d'eau pharmaceutique plus élevées, alors les tests

doivent être menés périodiquement sur le site utilisateur, pour confirmer que la qualité est conforme aux standards de l'eau potable.

### **3.3 Eau purifiée vrac**

3.3.1 L'eau purifiée vrac doit être préparée à partir d'une source d'eau au moins de qualité potable. Elle doit répondre aux spécifications en vigueur de la pharmacopée applicable en termes de pureté chimique et microbiologique comprenant des limites d'alerte et d'action appropriées. Elle doit aussi être protégée des recontaminations et de la prolifération microbienne. L'eau purifiée vrac peut être préparée par une combinaison d'osmose inverse (RO), d'électro-déionisation (EDI) et de thermocompression de vapeur (VC). Les niveaux d'alerte applicables aux systèmes d'eau doivent être déterminés à partir de la connaissance de ces systèmes puisqu'ils ne sont pas spécifiés par les Pharmacopées.

### **3.4 Eau hautement purifiée vrac**

3.4.1 L'eau hautement purifiée vrac doit être préparée à partir d'eau au moins potable. L'eau hautement purifiée vrac correspond une spécification d'eau donnée uniquement dans la Pharmacopée Européenne. Ce type d'eau doit répondre aux mêmes exigences qualité que l'eau pour préparations injectables (EPPI), comprenant la limite pour les endotoxines, mais le procédé de traitement de l'eau utilisé peut être différent. Les méthodes de production comprennent, par exemple, la double osmose inverse couplée à d'autres techniques telles que l'ultrafiltration ou la déionisation. L'eau hautement purifiée vrac peut ainsi être préparée par une combinaison de différentes méthodes comme l'osmose inverse, l'ultrafiltration et la déionisation.

3.4.2 L'eau hautement purifiée vrac doit également être protégée de la recontamination et de la prolifération microbienne.

3.4.3 L'eau hautement purifiée vrac et l'EPPI ont les mêmes exigences microbiologiques.

### **3.5 Eau pour préparations injectables vrac**

3.5.1 L'eau pour préparations injectables vrac doit être préparée au moins à partir d'une qualité d'eau potable (ou de meilleure qualité) ou d'eau purifiée. L'EPPI vrac n'est pas de l'eau stérile et ne constitue pas une forme pharmaceutique. Il s'agit d'un produit intermédiaire vrac utilisé en tant qu'excipient pour la formulation. L'EPPI vrac est, selon les Pharmacopées, la plus haute qualité d'eau à usage pharmaceutique.

3.5.2 Certaines pharmacopées imposent des contraintes sur les techniques de purification autorisées pour l'obtention de la spécification EPPI vrac. La pharmacopée internationale [et la Pharmacopée Européenne, par exemple, autorise[nt] uniquement la distillation en tant qu'étape finale de purification. [A METTRE A JOUR ?](#)

3.5.3 L'EPPI vrac doit répondre aux spécifications des pharmacopées applicables concernant la pureté chimique et microbiologique (incluant les endotoxines) avec des limites d'alerte et d'action appropriées.

3.5.4 L'EPPI vrac devrait également être protégée de la recontamination et de la prolifération microbiologique.

### **3.6 Autres qualités d'eau**

3.6.1 Quand un procédé spécifique nécessite une qualité d'eau non décrite à la pharmacopée, la spécification correspondante doit être décrite dans le système qualité de l'entreprise. Il faut a minima qu'elle réponde aux exigences de la pharmacopée s'appliquant aux eaux à usage pharmaceutique concernant les formes pharmaceutiques ou les étapes du procédé visés.

## **4. Application des qualités d'eau spécifiques aux procédés et formes pharmaceutiques**

4.1 Les autorités réglementaires compétentes précisent la qualité d'eau minimale pour un usage pharmaceutique : lors de la fabrication des différentes formes pharmaceutiques et pour les différentes étapes de lavage, de préparation, de synthèse, de fabrication ou de formulation.

4.2 La qualité de l'eau utilisée doit tenir compte de la nature et de l'utilisation des produits intermédiaires ou finis ainsi que des étapes des procédés de fabrication dans lesquelles l'eau est utilisée.

4.3 L'eau hautement purifiée vrac peut être utilisée pour la préparation de produits nécessitant une eau de haute qualité (par exemple contenant peu de microorganismes et d'endotoxines) quand le procédé ou les spécifications du produit ne mentionnent pas d'exigence particulière concernant la méthode de production de l'eau telle que définie dans certaines monographies des Pharmacopées concernant cette qualité d'eau.

4.4 L'EPPI vrac doit être utilisée lors de la fabrication des produits injectables pour dissoudre ou diluer les substances, pour la fabrication des formes parentérales, et pour la fabrication d'eau stérile pour la préparation des injectables. L'EPPI vrac doit aussi être utilisée pour le rinçage final après nettoyage des équipements et des composants qui entrent en contact avec les produits injectables, mais aussi pour le rinçage final d'un procédé de nettoyage non suivi d'un procédé de dépyrogénéisation thermique ou chimique.

4.5 Quand la vapeur entre en contact avec un produit injectable dans son conditionnement final, ou avec un équipement de fabrication de produits injectables, ses condensats doivent répondre aux spécifications de l'EPPI vrac.

## **5. Systèmes de purification de l'eau**

### **5.1 Considérations générales**

5.1.1 Les spécifications officielles pour les eaux à usage pharmaceutique (par exemple celles des Pharmacopées) ne définissent pas, sauf pour l'eau pour préparation injectables en vrac, les méthodes de purification autorisées (voir paragraphe 3.5)

5.1.2 La méthode, ou la séquence des étapes de purification, retenue doit être appropriée pour l'application prévue. Les points suivants doivent être considérés au moment du choix de la méthode de traitement d'eau :

- - la spécification de la qualité d'eau finale ;
- - la quantité d'eau requise par l'utilisateur ;
- - la qualité de l'eau brute disponible et ses variations dans le temps (changements saisonniers) ;
- - la disponibilité d'installations appropriées pour la connexion du système (eau brute, électricité, vapeur, eau glacée, air comprimé, eaux usées, air extrait) ;

- - la stratégie de désinfection ;
- - les équipements de traitement d'eau disponibles sur le marché ;
- - la fiabilité et la robustesse en fonctionnement des équipements de traitement de l'eau ;
- - le rendement ou l'efficacité du système de purification ;
- - les possibilités de maintenance de cet équipement de purification de l'eau ;
- - le fonctionnement continu en tenant compte de l'usage : heures/jour et jours/an et des arrêts planifiés ;
- - les coûts totaux du cycle de vie (capital investi et coûts opérationnels incluant la maintenance)

5.1.3 Les spécifications du système de purification, de stockage et de distribution d'eau doivent prendre en compte les points suivants :

- - l'emplacement du local dans l'usine ;
- - les extrêmes de température que le système pourra subir ;
- - le risque de contamination par des relargages des matériaux en contact ;
- - l'impact défavorable par adsorption des matériaux en contact ;
- - si nécessaire, la conception hygiénique ou sanitaire ;
- - la résistance à la corrosion ;
- - l'absence de fuites ;
- - une configuration du système évitant la prolifération des microorganismes ;
- - la tolérance aux agents de nettoyage et désinfection (thermique et/ou chimique) ;
- - la stratégie de désinfection ;
- - la capacité du système et les débits requis ;
- - tous les instruments nécessaires, les points de prélèvement pour permettre de tester et de surveiller tous les paramètres de qualité critiques du système.

5.1.4 La conception, la configuration et le schéma du système de purification, de stockage et de distribution d'eau doivent aussi prendre en compte les considérations physiques suivantes :

- - la possibilité de collecter les échantillons ;
- - l'espace disponible pour l'installation ;
- - les charges de structure du bâtiment ;
- - les accès nécessaires à la maintenance ;
- - la possibilité de manipuler en sécurité les produits de régénération et de désinfection.

## **5.2 Production d'eau potable**

5.2.1 L'eau potable est obtenue à partir d'une source d'eau brute telle qu'un puits, une rivière ou un barrage. Il n'y a pas de méthode imposée pour le traitement de l'eau brute afin de produire de l'eau potable depuis une source spécifique d'eau brute.

5.2.2 Les procédés classiques employés par les utilisateurs ou par les fournisseurs d'eau incluent :

- la désalinisation
- la filtration
- l'adoucissement
- la désinfection ou la désinfection (par exemple par injection d'hypochlorite de sodium)
- l'enlèvement du fer (ions ferreux)
- la floculation
- la réduction de la concentration de matières spécifiques inorganiques et/ou organiques

5.2.3 La qualité de l'eau potable doit être surveillée régulièrement pour tenir compte des variations saisonnières, de l'environnement ou des changements de fournisseurs qui ont un impact sur la qualité de la source d'eau.

5.2.4 Des contrôles supplémentaires doivent être considérés lors de tout changement de source d'eau brute, de technique de traitement ou de configuration des installations.

5.2.5 Une analyse de tendance peut être utilisée pour identifier les changements. Si la qualité de l'eau potable change de manière significative, même en restant dans ses spécifications, l'utilisation directe de cette eau comme une eau à usage pharmaceutique, ou comme eau d'entrée pour des traitements, doit être réexaminé et le résultat de cet examen doit être documenté.

5.2.6 Quand l'eau potable est obtenue en interne par traitement de l'eau brute, les étapes de traitement d'eau utilisées et la configuration des systèmes doivent être documentées. Aucune modification du système ou de ses opérations ne doit être réalisées avant qu'une revue soit faite et que la modification approuvée par le département AQ en accord avec les procédures de maîtrise du changement.

5.2.7 Quand l'eau potable est stockée et distribuée par l'utilisateur, les systèmes de stockage ne doivent pas permettre la dégradation de la qualité de l'eau avant usage. Après un tel stockage, des tests doivent être réalisés en routine selon une méthode définie. La conception du système et son fonctionnement devraient assurer un renouvellement ou une recirculation de l'eau stockée suffisante pour prévenir de la stagnation.

5.2.8 Le système d'eau potable est généralement considéré comme un « système à impact indirect » qui ne requiert pas de qualification.

5.2.9 L'eau potable achetée en vrac et transportée à l'utilisateur par camion-citerne présente des problèmes et risques supplémentaires par rapport à la fourniture d'eau par canalisation. L'évaluation du fournisseur et les activités de certification, incluant la confirmation de l'acceptation du véhicule de livraison, doit être effectuée de la même manière que pour n'importe quelle autre matière première.

5.2.10 L'équipement et les systèmes utilisés pour produire de l'eau potable doivent être drainables et désinfectables. Les cuves de stockage doivent être fermées avec des événements appropriés, et doivent permettre une inspection visuelle et pouvoir être drainées et désinfectées. Les tuyauteries de distribution doivent être drainables, ou rincées et désinfectées.

5.2.6

5.2.7 Une attention spéciale doit être portée au contrôle de la contamination microbienne des filtres à sable, des lits de charbon et des adoucisseurs. Quand les microorganismes ont infecté un système, cette contamination peut rapidement former des biofilms et se propager ainsi dans tout le système. Les techniques pour contrôler la contamination telles que le rinçage à contre-courant (back-flushing), la désinfection chimique et/ou thermique et les régénérations fréquentes doivent être considérées.

### **5.3 Production d'eau purifiée**

5.3.1 Toute technique ou toute séquence de techniques de purification qualifiée appropriée peut être utilisée pour préparer de l'eau purifiée. L'eau purifiée est généralement produite par échange d'ions, osmose inverse, ultrafiltration et/ou électro-déionisation et distillation.

5.3.2 Les points suivants doivent être considérés lors de la configuration d'un système de purification d'eau ou lors de la définition des cahiers des charges (URS : User Requirement Specifications) :

- la qualité de l'eau d'entrée et ses variations saisonnières ;
- la quantité d'eau requise par l'utilisateur ;
- la spécification de la qualité d'eau requise ;
- la séquence des étapes de purification requises ;
- les consommations d'énergie ;
- la composition du pré-traitement nécessaire pour protéger les étapes finales de purification ;
- l'optimisation des performances, incluant le rendement et l'efficacité des étapes de traitement ;
- les points de prélèvement situés à des endroits appropriés et conçus pour éviter les éventuelles contaminations ;
- les étapes de traitement doivent comprendre une instrumentation appropriée pour la mesure des paramètres tels que le débit, la pression, la température, la conductivité, le pH et taux de carbone organique.

5.3.3 Les systèmes fonctionnant à température ambiante tels que les résines d'échange d'ions, l'osmose inverse et l'ultrafiltration sont particulièrement sensibles aux contaminations microbiennes, en particulier quand l'équipement est en stase lorsqu'il n'y a pas ou peu de demande d'eau. Il est essentiel de considérer les mécanismes de contrôle microbiologique et de désinfection. La méthode de désinfection de chaque étape de purification doit être définie et doit inclure la vérification et l'élimination des agents utilisés. L'efficacité doit être documentée.

5.3.4 Les points suivants doivent être considérés :

- le maintien d'un débit minimum permanent dans le système d'eau est recommandé ;
- le contrôle de température du système par échangeur ou par refroidissement du local d'eau afin de réduire le risque de développement microbien (valeur guide <25°C) ;
- la désinfection par ultra-violets ;
- la sélection de composants qui peuvent être périodiquement désinfectés thermiquement ;
- l'utilisation de méthodes de désinfection chimique (incluant les agents comme l'ozone, le peroxyde d'hydrogène et/ou l'acide peracétique) ;
- la désinfection thermique >65°C.
- 

## **5.4 Production d'eau hautement purifiée**

5.4.1 L'eau hautement purifiée peut être produite par double osmose inverse associée à l'ultrafiltration ou à une autre technique ou à d'autres séquences de techniques de purification qualifiée appropriées.

5.4.2 Les indications fournies au paragraphe 5.3 pour l'eau purifiée sont également valables pour l'eau hautement purifiée.

## **5.5 Production d'eau pour injectable(s)**

5.5.1. Certaines pharmacopées prescrivent ou limitent la dernière étape de purification autorisée pour la production d'EPPI vrac. La distillation est la technique de préférence ; elle est considérée comme la technique la plus robuste du fait du changement de phase et dans certains cas d'autres opérations effectuées à haute température.

5.5.2 Les points suivant doivent être considérés lors de la configuration d'un système de purification d'eau ou lors de la définition des URS :

- la qualité de l'eau d'alimentation ;
- la spécification de la qualité d'eau requise ;
- la quantité d'eau nécessaire ;
- le dimensionnement optimal du ou des générateurs équipé(s) d'un contrôle variable pour éviter une fréquence trop élevée de séquences marche/arrêt ;
- les fonctions de purge et de vidange ;
- les événements liés au refroidissement pour éviter l'entrée de contaminations.

5.5.3 Les conseils fournis au paragraphe 5.3 pour l'eau purifiée sont également valables pour l'eau pour préparations injectables.

## **6. Stockage d'eau et systèmes de distribution**

Cette section s'applique aux eaux à usage pharmaceutique : EPU, EHPU et EPPI vrac. Le stockage et la distribution d'eau doivent être adaptés à l'unité de purification pour assurer la fourniture d'eau d'une qualité constante aux points d'utilisation et assurer un fonctionnement optimal de cet équipement de purification.

### **6.1 Généralités**

6.1.1 Le système de stockage et de distribution doivent être considérés comme des éléments clés du système entier et doivent être conçus pour être entièrement intégrés au système de purification

6.1.2 Une fois que l'eau a été purifiée selon une méthode appropriée, elle peut être utilisée directement, ou, plus souvent, dirigée vers une cuve de stockage pour être ensuite distribuée aux points de puisage. Le texte suivant décrit les exigences de stockage, de distribution et des points de puisage.

6.1.3 Le stockage et la distribution doivent être conçus pour prévenir la prolifération microbienne et la recontamination de l'eau (EPU, EHPU, EPPI vrac) après traitement. Ils doivent être pourvus de systèmes d'enregistrement en ligne et/ou hors ligne pour s'assurer que la spécification d'eau appropriée est maintenue.

### **6.2 Matériaux en contact avec les systèmes d'eau à usage pharmaceutique**

6.2.1 Cette section s'applique aux équipements de production d'EPU, d'EHPU, et d'EPPI vrac ainsi qu'aux systèmes associés de stockage et de distribution associés.

6.2.2 Les matériaux qui entrent en contact avec des eaux à usage pharmaceutique, y compris les tuyauteries, vannes, raccords, joints, diaphragmes et instruments, doivent être choisis pour répondre aux objectifs suivants :

- *Compatibilité.* La compatibilité et l'adéquation des matériaux doivent répondre à toute l'étendue des températures de fonctionnement et des produits chimiques possibles entrant en contact avec le système au repos, en opération et pendant la désinfection.
- *Prévention des interactions.* Tous les matériaux en contact avec les eaux à usage pharmaceutique doivent être non réactifs dans l'étendue des températures de fonctionnement et de désinfection du système.

- *Résistance à la corrosion.* Les différentes eaux purifiées (EPU, EHPU et EPPI vrac) sont hautement corrosives.

- 

De manière à prévenir la défaillance du système et la contamination de l'eau, les matériaux choisis doivent être appropriés, la méthode de montage doit être contrôlée avec soin, et tous les raccords et composants doivent être compatibles avec la tuyauterie utilisée. Les matériaux appropriés en plastique sanitaire et en acier inoxydable sont acceptables pour les eaux à usage pharmaceutique. Quand l'acier inoxydable est utilisé il doit être au moins de la qualité AISI 316. En général la qualité AISI 316L ou une qualité supérieure est utilisée.

Le système doit être passivé après son installation ou après une modification importante. Quand une passivation accélérée est entreprise, le système doit d'abord être soigneusement nettoyé et le procédé de passivation doit être conduit selon une procédure documentée et clairement définie.

- *Finition interne lisse.* L'eau purifiée est sensible à la contamination microbienne et l'installation est sujette à la formation de biofilms quand les systèmes de stockage et de distribution sont employés à température ambiante. Des surfaces internes lisses permettent d'éviter les rugosités et les fissures dans les systèmes d'eaux à usage pharmaceutique. Les fissures peuvent être une source de contamination et de formation de biofilms du fait de la possibilité d'accumulation des microorganismes. Les fissures sont aussi souvent un point de départ de la corrosion. La finition interne des matériaux doit avoir une rugosité moyenne arithmétique pas plus grande que 0.8 micromètres (Ra). Quand l'acier inoxydable est utilisé, des techniques de polissage mécanique et d'électro-polissage peuvent être utilisées. L'électro-polissage améliore la résistance de l'acier inoxydable à la corrosion de surface.
- *Assemblage.* Les matériaux sélectionnés doivent pouvoir être assemblés aisément par soudure d'une manière maîtrisée. Le contrôle du procédé devrait inclure, au minimum, la qualification des opérateurs, la documentation des réglages de soudure, des échantillons (coupons) de soudure, l'enregistrement de chaque soudure et le contrôle visuel d'une proportion définie de soudures, par exemple, 100% des soudures réalisées manuellement et 10% des soudures faites automatiquement.
- *Conception des brides, des raccords et des vannes.* Lorsque des brides, des raccords ou des vannes sont utilisés, ils doivent être de conception hygiénique ou sanitaire. Des vérifications appropriées doivent être réalisées pour s'assurer que les joints et les diaphragmes corrects sont utilisés et qu'ils sont ajustés et serrés correctement. Les connexions filetées devraient être évitées.
- *Documentation.* Tous les composants du système doivent être documentés entièrement et attestés par des certificats matières originaux ou des copies conformes.
- *Matériaux.* Les matériaux adéquats pouvant être considérés comme des éléments sanitaires comprennent l'acier inoxydable 316L (faible taux de carbone), le polypropylène, le polyvinylidène-difluorure et le perfluoroalkoxy. Le choix des matériaux doit tenir compte de la méthode de désinfection prévue. D'autres matériaux tels que le chlorure de polyvinyle non plastifié (uPVC) peuvent être utilisés pour les équipements de traitement conçus pour de l'eau moins pure tels les échangeurs d'ions ou les adoucisseurs.

Aucun matériau entrant en contact avec les eaux à usage pharmaceutiques ne doit contenir de produits chimiques pouvant être extraits par l'eau. Les plastiques doivent être non toxiques et doivent être compatibles avec tous les produits chimiques utilisés. Ils doivent être au moins fabriqués avec des matériaux de grade alimentaire. Leurs caractéristiques chimiques et biologiques doivent être conformes aux pharmacopées ou aux autres recommandations pertinentes.

Des précautions doivent être prises pour définir les limites de fonctionnement des zones où la circulation d'eau est réduite et où un débit turbulent ne peut pas être atteint. Le débit minimum et les taux de renouvellement doivent être définis.

### 6.3 Désinfection et maîtrise de la biocharge

6.3.1 Les systèmes de production, de stockage et de distribution d'eau (eau purifiée, eau hautement purifiée et eau pour préparation injectable vrac) doivent comprendre des dispositifs de contrôle de la prolifération microbienne ou de désinfection, en usage normal comme après une modification ou après une intervention de maintenance. Les techniques employées doivent être choisies au moment de la conception du système et doivent tenir compte des interactions possibles entre matériaux et techniques de désinfection.

6.3.2 Les systèmes fonctionnant à une température élevée (par exemple > 65°C) sont généralement moins sensibles aux contaminations microbiologiques que les systèmes fonctionnant à des températures plus basses. Quand des températures plus basses sont nécessaires en raison du procédé de production employé ou des exigences d'utilisation de cette eau, des précautions particulières doivent être prises pour prévenir l'entrée et la prolifération de contaminants microbiologiques (voir section 6.4.3).

### 6.4 Exigences concernant les cuves de stockage

#### 6.4.1 Généralités

6.4.1.1 La cuve de stockage d'eau utilisée dans un système a plusieurs fonctions importantes. La conception et le dimensionnement de cette cuve doivent tenir compte des points suivants :

#### 6.4.2 Capacité

6.4.2.1 La capacité de la cuve de stockage doit être déterminée sur la base des exigences suivantes :

- la nécessité de fournir une capacité tampon entre la capacité nominale de production d'eau de l'équipement et les variations de la demande instantanée aux points d'utilisation.
- la nécessité de maintenir l'équipement de production en mode semi-continu de manière à éviter de stresser cet équipement par des séquences trop fréquentes de démarrage et d'arrêt.
- la capacité de stockage doit être suffisante pour pallier les conséquences d'un événement tel qu'une petite panne ou l'indisponibilité du système de production durant un cycle de régénération ou de désinfection.

Au moment du calcul du dimensionnement de cette capacité de stockage il convient de prendre en compte le besoin d'eau relatif à l'achèvement d'un cycle de fabrication, le besoin de recirculation de l'eau pour éviter ou minimiser toute stagnation ou toute autre demande de ce genre.

#### 6.4.3 Remarques sur la maîtrise de la contamination

6.4.3.1 Les points suivants doivent être pris en compte pour une maîtrise efficace de la contamination :

- l'espace supérieur d'une cuve de stockage est une zone à risque où l'air entre en contact avec les gouttelettes d'eau (de condensation) à des températures qui favorisent la prolifération des microorganismes. On doit considérer l'utilisation de boules d'aspersion ou d'autres dispositifs pour mouiller les surfaces que ce soit en utilisation normale, en désinfection chimique et/ou thermique.
- les piquages sur la cuve doivent être disposés de manière à éviter les zones mortes où les microorganismes pourraient nicher.
- les filtres évènements des cuves sont destinés à permettre les variations de niveau dans ces cuves. Ces filtres doivent être antibactériens, hydrophobes et, idéalement, doivent être installés de manière à pouvoir tester leur intégrité en place, mais la vérification séparée de leur intégrité est aussi

acceptable. L'utilisation de filtres évents thermostatés doit être considérée pour les systèmes soumis à une désinfection thermique périodique pour éviter la condensation dans ces filtres, condensation qui pourrait bloquer les filtres et conduire à une contamination des cuves de stockage

- lorsqu'il existe des soupapes de sécurité ou des disques de rupture sur les cuves (pour les protéger d'une sous/surpression), ces dispositifs doivent être de conception sanitaire. Les disques de rupture doivent être fournis avec des indicateurs externes de rupture pour s'assurer que la perte d'intégrité du système est détectée.

## **6.5 Exigences pour le circuit de distribution d'eau**

### 6.5.1 Généralités

6.5.1.1 La distribution d'eau (purifiée, hautement purifiée et eau pour préparation injectable vrac) doit être effectuée à l'aide d'une boucle recirculée en permanence. La croissance des contaminants dans la cuve et dans la boucle doit être maîtrisée. L'emploi d'un système de distribution qui serait non bouclé (à sens unique) doit être fortement justifié.

6.5.1.2 L'installation de filtres dans la boucle de distribution ou aux points de puisage pour maîtriser la contamination ne doit normalement pas se faire. Ces filtres risqueraient de dissimuler la contamination du système.

### 6.5.2 Echangeurs et maîtrise de la température

6.5.2.1 Des précautions doivent être prises, lorsque des échangeurs de température sont utilisés dans un système pour réchauffer ou refroidir l'eau à usage pharmaceutique, afin d'éviter la contamination par le fluide caloporteur. Le type d'échangeur le plus sûr est celui à double tubes ou à double plaques à condition de veiller à la conception du bâti. Lorsque ces types ne sont pas utilisés, une autre approche consiste à maintenir le fluide caloporteur à une pression inférieure à celle de l'eau à usage pharmaceutique. Cette dernière approche n'est en général pas adoptée pour l'eau pour préparation injectable vrac.

6.5.2.2 Quand des échangeurs sont utilisés ils doivent être installés sur des boucles ou des sous-boucles en recirculation permanente pour éviter d'avoir une stagnation de l'eau qui serait inacceptable.

6.5.2.3 Quand la température est abaissée pour des raisons de procédé, la diminution de température doit être la plus brève possible. Il doit être démontré pendant la qualification du système que les cycles de refroidissement et leurs durées sont satisfaisants pendant la qualification du système.

### 6.5.3 Pompes de recirculation

6.5.3.1 Les pompes de recirculation doivent être d'une conception sanitaire avec des joints appropriés pour empêcher la contamination du système. Lorsque des pompes de secours sont installées elles doivent l'être en évitant les zones mortes.

Une attention particulière doit être apportée pour éviter la contamination des systèmes dotés de pompes montées en parallèle, en particulier s'il peut y avoir de l'eau stagnante dans la pompe qui n'est pas utilisée.

### 6.5.4 Techniques de maîtrise de la contamination

6.5.4.1 Les systèmes de purification de l'eau doivent être désinfectés en suivant des procédures appropriées de désinfection chimiques ou thermique (production et distribution). Les procédures et les conditions utilisées (tels que les temps et les températures) doivent être adaptées.

6.5.4.2 Les techniques suivantes peuvent être utilisées, seules ou en combinaison, pour maîtriser la contamination :

- établissement et maintien d'un écoulement turbulent dans les systèmes de distribution de l'eau pour réduire la formation de biofilms ;
- conception du système avec la longueur de tuyauterie la plus courte possible ;
- isolations des tuyauteries des systèmes opérés à température ambiante des tuyauteries chaudes situées à proximité ;
- conception minimisant les bras morts qui ne doivent pas dépasser 3 fois le diamètre du tuyau (mesuré depuis la paroi interne du tuyau jusqu'au centre de la vanne d'utilisation), là où le risque potentiel de stagnation existe ;
- montage des manomètres avec une membrane de séparation du système ;
- utilisation de vannes sanitaires à membrane ;
- pour les systèmes désinfectés à la vapeur emploi de tuyauteries en pente entièrement drainables ;
- le développement des microorganismes peut être inhibé par :
  - des générateurs UV dans le circuit ;
  - le maintien du système à chaud (au-delà de 65°C) ;
  - une désinfection périodique du système avec de l'eau chaude (valeur guide >70°C) ;
  - une désinfection périodique du système avec de l'eau surchauffée ou de la vapeur pure ;
  - une désinfection chimique de routine avec de l'ozone ou un autre agent chimique adapté.

Quand la désinfection chimique est employée, il est essentiel de prouver que le désinfectant a été éliminé avant de ré-utiliser l'eau. L'ozone peut être détruit grâce aux rayonnements ultraviolets.

## **7. Remarques de fonctionnement**

### **7.1 Mise en service des systèmes d'eau**

7.1.1 Une mise en service réussie, bien organisée et bien documentée et une qualification du système est un prérequis à une validation réussie des systèmes d'eau.

7.1.2 L'étape de mise en service doit comprendre l'achèvement du montage, le paramétrage, les contrôles, les réglages de la boucle et l'enregistrement des paramètres de performance du système. S'il est prévu d'utiliser ou de référer aux données de la mise en service pour la validation, alors la qualité du travail de mise en service, les données et la documentation associées doivent être en accord avec les exigences du plan de validation.

### **7.2 Qualification**

7.2.1 Les systèmes d'eau à usage pharmaceutique (eau purifiée, eau hautement purifiée et eau pour préparation injectable en vrac) sont considérés comme directement impactants et ces systèmes critiques doivent être qualifiés. La qualification doit suivre le plan d'approbation de la conception et suivre l'étape de revue ou de qualification de conception du système, et de qualification opérationnelle de performance.

7.2.2 Ce guide n'a pas pour but de définir les exigences des étapes classiques de la qualification (QD, QI et QO) mais plutôt de l'approche spécifique de la QP qui doit être utilisée pour les systèmes d'eau pharmaceutique pour démontrer leur performance constante et fiable. Une approche en trois phases doit être employée pour atteindre l'objectif qui est de démontrer la fiabilité et la robustesse du système sur une période prolongée au-delà de la mise en service. Les tests de la source d'eau doivent être inclus dans le programme de validation et doivent être poursuivis en surveillance de routine. La source d'eau source doit répondre aux exigences de l'eau potable et à d'autres spécifications internes.

*Phase 1.* Prélèvements quotidiens ou un suivi en continu pour vérifier la qualité de l'eau d'alimentation. Surveillance intensive du système par des tests sur une période de deux semaines. Pendant cette période le système doit fonctionner en permanence sans défaillance et sans déviation de sa performance. En général l'eau produite pendant cette période n'est pas utilisée pour la production de produits finis pharmaceutiques. Les points suivants doivent être inclus dans cette approche :

- réalisation, selon un plan défini, d'analyses chimiques et microbiologiques ;
- prélèvement ou suivi en continu de la qualité de l'eau d'alimentation ;
- prélèvement ou suivi en continu pour chaque étape du procédé de purification de l'eau ;
- prélèvement ou suivi en continu de chaque point de puisage et d'autres définis ;
- définition de plages de fonctionnement appropriées ;
- développement et rédaction des procédures opératoires, de nettoyage, de désinfection et de maintenance ;
- démonstration que l'eau produite et distribuée est bien de la qualité et de la quantité attendues ;
- emploi et amélioration des procédures (SOP) pour l'utilisation, la maintenance, la désinfection et le dépannage du système ;
- vérification des niveaux d'alerte provisoires ;
- développement et amélioration de la procédure en cas de défaillance.

*Phase 2.* Période supplémentaire de deux semaines de surveillance intensive, avec mise en œuvre des procédures établies durant la phase 1, et après achèvement satisfaisant de cette première phase. Le plan de prélèvement doit normalement être identique à celui de la phase 1. L'utilisation de l'eau pour la production de produits finis pharmaceutiques pendant cette période peut être acceptée à condition que la mise en service et les données recueillies pendant la phase 1 démontrent que la qualité de l'eau est appropriée et que cette utilisation est approuvée par le département d'AQ approuve cette pratique. Cette approche doit également :

- démontrer un fonctionnement constant dans les conditions établies ;
- démontrer, quand le système fonctionne selon les procédures (SOP), une production et une distribution d'eau de la quantité et de la qualité attendue.

*Phase 3.* La phase 3 s'étend classiquement sur une période d'une année après le bon achèvement de la phase 2. L'eau peut être utilisée pour la production de produits finis pharmaceutiques pendant cette période avec les objectifs suivants :

- démontrer une performance fiable sur une longue période ;

- s'assurer que les variations saisonnières sont évaluées.

La localisation et la fréquence des prélèvements et le nombre d'analyses doivent logiquement être ramenés au modèle établi pour la surveillance de routine selon les procédures établies et éprouvées pendant les phases 1 et 2.

### **7.3 Surveillance du système en continu**

7.3.1 A la fin de la phase 3 du protocole de qualification du système d'eau pharmaceutique, une revue de ce système doit être entreprise. Après cette revue, un plan de surveillance de routine doit être établi selon les résultats de la phase 3.

La surveillance doit inclure la combinaison de données de surveillance obtenues avec des instruments en ligne (avec des systèmes d'alarme appropriés et qualifiés) pour des paramètres tels que le débit, la pression, la température, la conductivité et le carbone organique total, et des tests d'échantillon hors ligne pour les paramètres physiques, chimiques et microbiologiques. Les échantillons doivent être prélevés aux points de puisage ou à d'autres points dédiés si les points de puisage ne peuvent pas être utilisés. Tous les échantillons d'eau doivent être prélevés selon une même méthode décrite dans les procédures de production. Il doit y avoir une procédure appropriée de rinçage et de drainage.

7.3.2 Des tests doivent être effectués pour s'assurer que la pharmacopée en vigueur et que les spécifications de l'entreprise sont atteintes. Si nécessaire, cela peut inclure la qualité microbiologique de l'eau. Les données de la surveillance doivent faire l'objet d'analyses de tendance (la tendance doit normalement être de  $\pm 2$  sigma). Des limites d'alerte et d'action appropriées doivent être établies en se basant sur l'historique des données.

7.3.3 Toute tendance à un dépassement répété des limites d'alerte doit déclencher une investigation approfondie de la cause d'origine et être suivie d'actions correctives appropriées.

### **7.4 Maintenance des systèmes d'eau**

7.4.1 Les systèmes d'eau pharmaceutique doivent être entretenus selon un programme de maintenance maîtrisé et établi par écrit qui prend en compte les points suivants :

- une fréquence de maintenance définie pour les éléments du système ;
- un programme d'étalonnage ;
- des procédures (SOP) pour les tâches spécifiques ;
- un contrôle des pièces de rechange approuvées ;
- l'émission d'un plan et d'instructions de maintenance claires ;
- la revue et l'approbation des systèmes pour leur utilisation à l'achèvement des travaux ;
- l'enregistrement et la revue des problèmes et des défauts notés pendant la maintenance.

### **7.5 Revue du système**

7.5.1 Les systèmes d'eau pharmaceutique (eau purifiée, eau hautement purifiée et eau pour préparation injectable en vrac) doivent être revus à des intervalles réguliers et appropriés. L'équipe en charge de la revue doit inclure des représentants de l'ingénierie, de l'AQ, de la microbiologie, de la production et de la maintenance. Cette revue doit prendre en compte des sujets tels que :

- les modifications effectuées depuis la précédente revue ;
- la performance du système ;
- la fiabilité ;
- les tendances qualité ;
- les défaillances ;

- les investigations ;
- les résultats de suivi hors spécifications
- les changements apportés à l'installation ;
- la documentation à jour de l'installation ;
- les cahiers de route (log books)
- la liste des procédures applicables et leur statut.

7.5.2 Pour les nouveaux systèmes, ou les systèmes révélant une instabilité ou un manque de fiabilité, les points suivants doivent également être revus :

- le besoin d'investigation ;
- les actions correctives et actions préventives (CAPA) ;
- la qualification (QD, FAT, QI, SAT, QO, QP) ou les documents équivalents de vérification ainsi que les données de suivi du système.

## 8. Inspection des systèmes d'eau

4.1 Les systèmes d'eau à usage pharmaceutique (eau purifiée, eau hautement purifiée, eau pour préparations injectables en vrac) sont sujets à des inspections réglementaires périodiques. De plus, les utilisateurs doivent conduire des audits de routine et des auto-inspections des systèmes d'eau installés.

4.2 Ce guide BPF peut être utilisé comme une base d'inspection. Un examen dans l'usine de l'unité de production d'eau et des tuyauteries visibles (incluant les points de puisage) doit être effectué pour s'assurer que le système est correctement conçu, installé et entretenu (par exemple, qu'il n'y a pas de fuites et que le système correspond aux plans de tuyauterie et instrumentation (P&ID)). La liste suivante donne les thèmes et un ordre logique pour l'inspection ou l'audit des systèmes d'eau à usage pharmaceutique :

- un plan à jour du système d'eau montrant tous les équipements du système depuis l'arrivée d'eau jusqu'aux points de puisage avec les points de prélèvement et leurs désignations ;
- les plans de tuyauterie approuvés (par exemples orthographiques et/ou isométriques)
- un programme de prélèvement et de suivi avec un plan de tous les points de prélèvements ;
- un programme de formation pour le prélèvement des échantillons et leur analyse ;
- la fixation des niveaux d'alerte et d'action ;
- le suivi des résultats et l'évaluation des tendances ;
- une inspection de la dernière revue annuelle du système ;
- une revue de chaque changement effectué sur le système depuis le dernier audit et une vérification de la bonne exécution du contrôle du changement ;
- une revue des déviations enregistrées et de leurs investigations ;
- une inspection générale du système pour vérifier son statut et son fonctionnement ;
- une revue de maintenance, des défaillances et des registres des réparations ;
- la vérification de l'étalonnage des instruments critiques.

8.3. Pour un système établi qui a été démontré être sous contrôle, ce périmètre de revue doit aussi être démontré que le système est approprié.

## **9. Acknowledgement**

The translation of this Annex has been produced with the financial assistance of the European Union.