

LES BESOINS EN EAU DU CONTRÔLE QUALITÉ PHARMACEUTIQUE

Sommaire

- 3** L'eau et la pharma
- 5** L'eau dans la production et le contrôle qualité des médicaments
- 7** L'eau pour la fabrication des IPA
- 9** Le rôle de l'eau dans les défaillances du contrôle de qualité
- 13** L'eau : à la fois ingrédient et réactif
- 14** Références
- 15** Contact



SECTION 1

L'eau et la pharma

DÉFI : GARANTIR LA CONFORMITÉ DE L'EAU DANS LES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES DE CONTRÔLE QUALITÉ

L'eau est l'une des substances les plus utilisées dans l'industrie pharmaceutique. Elle sert d'ingrédient, de produit de nettoyage, de réactif et de solvant tout au long du processus de découverte de médicaments, depuis l'identification initiale de cibles médicamenteuses potentielles jusqu'à la fabrication et au contrôle de la qualité du produit final.

Cependant, l'eau peut également être soumise à un large éventail de particules, de substances chimiques et de contaminants microbiologiques, qui peuvent tous constituer des risques potentiels pour la santé.

Cela signifie que la qualité de l'eau dans les opérations de fabrication de produits pharmaceutiques doit être contrôlée efficacement.

À quel stade de production et de contrôle qualité des médicaments, l'eau utilisée doit-elle répondre aux normes de conformité réglementaire ? Suffit-il qu'elle réponde aux exigences GxP ? Comment l'eau est-elle utilisée ? Comment utiliser l'eau pour résoudre les problèmes de contrôle qualité ? Comment pouvons-nous être sûrs que les problèmes de contrôle de qualité ne proviennent pas de l'eau elle-même ? Ce ne sont là que quelques-unes des questions auxquelles nous devons répondre lorsque nous envisageons de mettre en place des systèmes de purification de l'eau adaptés aux laboratoires de contrôle qualité.

Les fabricants de produits pharmaceutiques et leurs laboratoires de contrôle de la qualité sont soumis à des exigences strictes émanant de nombreux organismes de

réglementation gouvernementaux. Les systèmes d'approvisionnement en eau et les services d'aide à la validation qui leur sont associés doivent également répondre aux exigences réglementaires GxP les plus strictes. La Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis, la State Food and Drug Administration (SFDA, en Chine), l'Agence européenne des médicaments (EMA dans l'UE) et l'Agence japonaise des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux (PMDA) jouent toutes un rôle essentiel.

Une vue d'ensemble des différentes autorités et normes est brièvement présentée dans la figure 1.

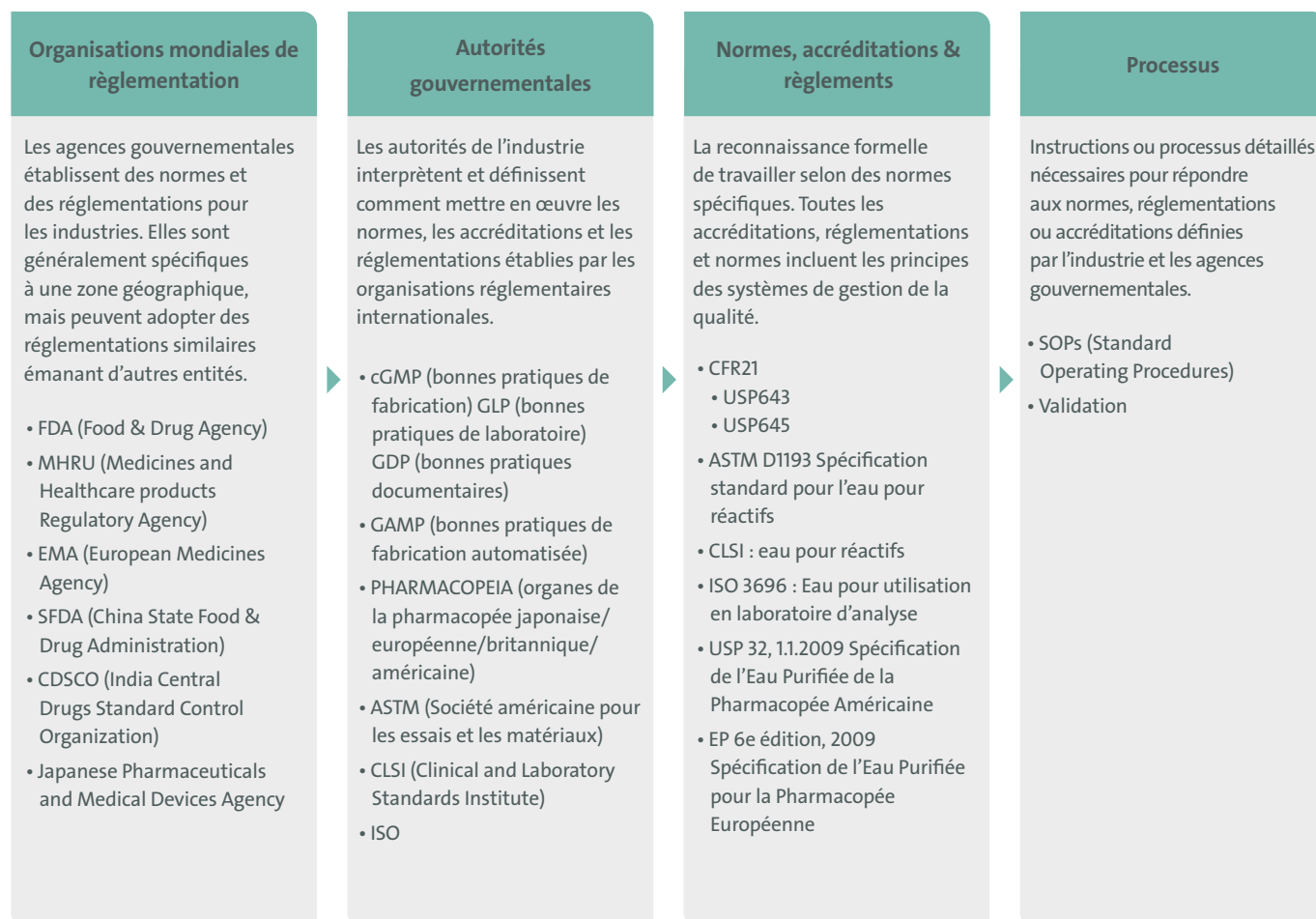


Fig. 1 : Les fabricants de produits pharmaceutiques et leurs laboratoires de contrôle de la qualité sont soumis à de nombreuses exigences émanant de plusieurs organismes gouvernementaux de réglementation.

Les laboratoires de contrôle qualité sont responsables de l'audit de la sécurité de leurs produits et sont donc soumis à des obligations supplémentaires, par rapport à des laboratoires standards d'analyses ou de recherche.

Pour la purification de l'eau, cela signifie :

- **Une piste d'audit de la signature électronique pour l'eau utilisée dans le contrôle de qualité (21 CFR Part 11)**
- **Conformité avec le texte spécifique de mesure du COT (USP 643)**
- **Une constante de cellule de +/-2% pour répondre aux exigences de précision les plus strictes (USP 645)**

Défis liés au processus de production et de contrôle de la qualité

Nous allons maintenant examiner les défis et les solutions dans trois domaines différents :

- L'eau utilisée dans le processus de production et de contrôle de qualité des médicaments assurant la conformité des laboratoires
- Besoins en eau pour la fabrication d'ingrédients pharmaceutiques actifs (API) : processus transparents et respect strict des spécifications
- Ce qui se passe lorsque le contrôle de la qualité est défaillant et comment l'eau peut aider : tirer parti de la conformité "plug and play" (prêt à l'emploi).



SECTION 2

L'eau dans la production et le contrôle qualité des médicaments

DÉFI: VEILLER À CE QUE LES LABORATOIRES RESTENT CONFORMES LORSQUE L'EAU EST UTILISÉE DANS LE PROCESSUS DE PRODUCTION ET DE CONTRÔLE QUALITÉ DES MÉDICAMENTS

Étant donné que l'eau est produite "à la demande", avec toutes les variables que cela implique, comment pouvons-nous être sûrs que les problèmes de contrôle de qualité ne proviennent pas de l'eau elle-même ? Ce n'est là qu'un des défis que nous devons relever lorsque nous envisageons d'installer des systèmes de purification de l'eau dans les laboratoires de contrôle de la qualité pharmaceutique. Voici quelques-uns de ces défis :

i. Comment produire de l'eau adaptée au contrôle qualité "à la demande" ?

Le contrôle de la qualité de l'eau pour la production pharmaceutique et le CQ, tout au long des processus de production, de stockage et de distribution, y compris la qualité microbiologique et chimique, est une préoccupation majeure. Contrairement à d'autres ingrédients de produits et de procédés, le défi à relever pour l'ensemble de l'industrie pharmaceutique est de contrôler la

qualité de l'eau, qui est généralement produite à la demande et ne fait pas l'objet d'une libération par lots avant utilisation.

Il est donc essentiel de garantir la qualité de l'eau pour répondre à la demande : d'où la nécessité de disposer de systèmes de purification de l'eau conformes et de procédures opératoires normalisées (PON ou SOP) associées, qui soient traçables et puissent être validées.

SOLUTION:

Les systèmes de purification de l'eau pour la production et le contrôle de qualité des médicaments doivent être considérés comme des systèmes à impact direct et à qualité critique qui doivent être qualifiés. Cette qualification doit suivre la convention de validation de la conception ou de la qualification de la conception (QC), de la qualification de l'installation (QI), de la qualification opérationnelle (QO) et de la qualification des performances (QP). De plus amples informations sur la manière de procéder à la qualification des performances des systèmes de purification de l'eau figurent au point 4.

ii. Comment éviter la contamination microbienne de l'eau pour le contrôle de qualité ?

La vérification et le contrôle de la qualité microbiologique de l'eau pour le contrôle de qualité pharmaceutique est une priorité absolue, d'autant plus que certains tests microbiologiques peuvent nécessiter des périodes d'incubation, de sorte que les résultats sont susceptibles d'être décalés par rapport à l'utilisation de l'eau. Certains types de micro-organismes peuvent proliférer dans les composants de traitement de l'eau et dans les systèmes de stockage et de distribution, produisant des biofilms. Il est très important de minimiser la contamination microbienne en procédant à une désinfection de routine et en prenant des mesures appropriées pour empêcher la prolifération microbienne, et que ce processus soit traçable et puisse être validé, idéalement par une gestion numérique.

SOLUTION:

L'équipement de traitement de l'eau, les systèmes de stockage et de distribution utilisés dans les processus de contrôle de la qualité doivent présenter des

caractéristiques permettant de contrôler la prolifération des microbes dans des conditions normales d'utilisation, ainsi que des techniques de désinfection ou de stérilisation du système après une intervention d'entretien ou de modification. Les techniques employées doivent être prises en compte lors de la conception du système et leurs performances doivent être prouvées lors des activités de mise en service et de qualification.

iii. Comment s'assurer de la pureté de l'eau destinée à l'injection ?

L'eau pour injection (PPI) est la qualité la plus élevée de l'eau pharmacopée à usage pharmaceutique et désigne toute eau destinée à l'ingestion humaine. L'eau pour injection doit être préparée à partir d'une eau d'alimentation qui soit a minima de l'eau potable. L'eau PPI n'est pas de l'eau stérile et n'est pas une forme galénique finale. Il s'agit d'un produit intermédiaire en vrac. L'eau pour injection doit être utilisée dans les préparations de produits injectables, pour dissoudre ou diluer des substances ou des préparations destinées à l'administration parentérale avant leur utilisation, et comme eau

stérile pour la préparation des injections. L'eau pour injection doit également être utilisée pour le rinçage final après le nettoyage de l'équipement et des composants qui entrent en contact avec les produits injectables, ainsi que pour le rinçage final lors d'un processus de lavage sans apport ultérieur de chaleur. Lorsque la vapeur entre en contact avec un produit injectable dans son contenant final ou avec un équipement de préparation de produits injectables, elle doit également être conforme à la spécification relative à l'eau pour injection lorsqu'elle est condensée.

SOLUTION:

Pour s'assurer que l'eau réponde aux spécifications de l'eau PPI en ce qui concerne son niveau de pureté, et pour avoir la certitude que tout problème de contrôle de qualité est dû aux ingrédients et non à l'eau elle-même, la seule solution est d'utiliser un système de purification de l'eau conforme aux GMP ou à des réglementations équivalentes, afin que l'eau soit entièrement contrôlée avant d'être utilisée dans les processus de production et de contrôle de qualité.



SECTION 3

Eau pour la fabrication des IPA

DÉFI : GARANTIR LA TRANSPARENCE DES PROCESSUS ET LE RESPECT STRICT DES SPÉCIFICATIONS

L'eau est largement utilisée comme matière première dans la production, le traitement et la formulation d'ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA), de produits intermédiaires et de produits pharmaceutiques finis (PPF). Que peut-il se passer avec les matières premières qui entrent dans

la production d'un médicament ? Comment une eau conforme peut-elle contribuer à relever les défis qui se posent ?

La qualité des IPA a un effet significatif sur l'efficacité et la sécurité des médicaments. En effet, des IPA mal

fabriqués ou compromis peuvent entraîner de graves problèmes, notamment des maladies, voire des décès. La qualité de l'eau requise dépend du stade de synthèse de l'IPA : il peut s'agir d'un IPA intermédiaire, de l'IPA final ou du nettoyage de l'IPA.

TYPES DE PROCESSUS/PRODUITS	TYPES DE SYSTÈMES DE DISTRIBUTION D'EAU REQUIS
Étapes initiales et intermédiaires de l'IPA	Eau équivalente aux exigences locales en matière d'eau potable (c'est-à-dire eau municipale). L'eau désionisée peut être utilisée à la place de l'eau municipale.
Nettoyage de l'IPA (à l'exception des étapes finales de rinçage de l'IPA)	Eau équivalente aux exigences locales en matière d'eau potable (par exemple l'eau de process)
IPA Final	Eau purifiée USP/EP
Nettoyage IPA (étapes de rinçage final)	Eau purifiée USP/EP

Fig. 2 Détermination de la qualité de l'eau requise pour un procédé API.
USP : United States Pharmacopeia ; EP : Pharmacopée européenne¹

La qualité acceptable de l'eau dépend aussi fortement de l'étape à laquelle elle doit être utilisée au cours de la fabrication, de l'étape de traitement ultérieure et de la nature du produit final. Cependant, toutes les étapes ne nécessitent pas une eau ultrapure et conforme, comme le montre la figure 2.

L'utilisation d'une eau de qualité inférieure dans les étapes initiales et intermédiaires de l'API se justifie comme suit :

- Il y a généralement un ajout supplémentaire de solvant et/ou une distillation avant de commencer la fabrication de l'IPA final.
- L'ajout de solvants et/ou une distillation minimisent la croissance des micro-organismes.
- L'impact du risque sur l'IPA final est minimisé par l'ajout ultérieur de solvant et/ou la distillation avant de commencer la fabrication de cette étape.

Lorsqu'il n'y a pas d'autre ajout de solvant ou de distillation avant l'ajout d'eau - généralement l'isolement

final de l'IPA - une qualité d'eau plus élevée est nécessaire pour minimiser l'impact sur l'IPA final. En général, le rinçage final de l'équipement et des conteneurs/enveloppes doit être effectué avec une eau de même qualité que celle utilisée à l'étape finale de la fabrication de l'IPA ou de l'eau utilisée en tant qu'excipient dans un médicament.

SOLUTION:

A ce dernier stade (isolation et formulation finales de l'IPA), il est essentiel d'utiliser un système de purification de l'eau qui réponde aux normes de conformité réglementaire. Ces systèmes minimisent les risques en garantissant que la qualité de l'eau est facilement mesurée et automatiquement enregistrée dans le cadre du processus de contrôle de qualité. Ils réduisent également la probabilité d'une erreur humaine, minimisant ainsi les temps d'arrêt.



SECTION 4

Le rôle de l'eau dans l'échec du contrôle de qualité

DÉFI: UTILISER L'EAU POUR COMPRENDRE CE QUI S'EST PASSÉ LORSQUE LE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ A MAL TOURNÉ

Les laboratoires pharmaceutiques de contrôle de la qualité remplissent l'une des fonctions les plus importantes de la production pharmaceutique

Une grande partie de la réglementation des cGMP concerne le laboratoire de contrôle de la qualité et les essais de produits. Des concepts similaires s'appliquent aux médicaments en vrac.²

Que se passe-t-il lorsque les choses tournent mal entre le laboratoire de contrôle de la qualité et la production, lors de l'essai d'un médicament ? Comment l'eau conforme peut-elle contribuer à résoudre ces problèmes ? De graves problèmes peuvent survenir si des médicaments de mauvaise qualité passent à travers les mailles du filet du contrôle de la qualité. Il s'agit notamment, mais pas exclusivement, des problèmes suivants :

- Absence d'effet thérapeutique pouvant entraîner une maladie prolongée ou le décès
- Réactions toxiques ou indésirables
- Gaspillage de ressources financières limitées
- Diminution de l'efficacité (et de la confiance) de l'ensemble du système de soins de santé.

Les caractéristiques suivantes d'un médicament déterminent sa qualité :

LES DÉTERMINANTS DE LA QUALITÉ DES MÉDICAMENTS

Identité	L'ingrédient actif correct est présent
Pureté	Le médicament n'est pas contaminé par des substances potentiellement nocives
Efficacité	La quantité correcte d'ingrédient actif est présente, généralement entre 95 et 110% de la quantité indiquée sur l'étiquette.
Uniformité	Cohérence de la forme et de la taille de dosage.
Biodisponibilité*	Doit être constante pour fournir un résultat thérapeutique prévisible.
Stabilité	L'activité du médicament est assurée pendant la période mentionnée sur l'étiquette du produit, c'est-à-dire jusqu'à la date de péremption.
Norme de la pharmacopée	Un médicament est considéré comme étant de "bonne qualité" si ses caractéristiques sont conformes aux normes décrites dans une pharmacopée largement acceptée, telle que la Pharmacopée britannique (BP), la Pharmacopée européenne (EP), la Pharmacopée internationale (IP) ou la Pharmacopée des États-Unis (USP).

*La biodisponibilité est définie ici comme la rapidité et l'exhaustivité avec lesquelles un médicament administré pénètre dans la circulation sanguine. Il existe des différences de biodisponibilité entre les fabricants d'un même produit. Par conséquent, une évaluation minutieuse des médicaments génériques peut être nécessaire avant l'achat et l'utilisation.

TYPES DE TESTS CQ

Les protocoles d'assurance qualité (AQ) comprennent la mesure et l'enregistrement des tests CQ pertinents pour les médicaments avant leur mise sur le marché et leur distribution. Des processus d'AQ et de CQ efficaces sont essentiels à l'intégrité de l'industrie pharmaceutique et à la crédibilité du système de soins de santé. Ils garantissent que lorsque les choses tournent mal, le problème peut être facilement retracé et le produit retiré du système, qu'il soit en train de subir

des tests de libération de lots avant sa distribution ou qu'il ait déjà été mis sur le marché. Un médicament devra être rappelé s'il s'avère qu'il n'est pas conforme aux normes et qu'il est déjà sur le marché. Des processus de communication rapide doivent être mis en place, y compris des systèmes de contrôle des stocks qui suivent la distribution aux usines par numéro de lot, et les rappels doivent être classés en fonction du risque pour le consommateur, allant de l'absence d'effet clinique indésirable à la possibilité de maladie grave ou de

décès, en passant par des maladies temporaires ou légères.

Les tests CQ peuvent être divisés en techniques analytiques, tests microbiologiques et analyses officielles.

La limite de détection de chaque méthode analytique doit être suffisamment sensible pour détecter le niveau acceptable établi du résidu ou des contaminants. Des méthodes appropriées, sensibles et spécifiques, doivent être utilisées dans la mesure du possible, et peuvent inclure des méthodes chromatographiques.

D'autres méthodes peuvent inclure (seules ou en combinaison) la mesure du carbone organique total (COT), du pH ou de la conductivité, la spectroscopie UV et le dosage immuno-enzymatique (ELISA).

Afin de ne pas impliquer directement l'eau elle-même dans d'éventuels problèmes de contrôle de la qualité et d'obtenir une sensibilité maximale dans ces tests analytiques, il est recommandé d'utiliser des systèmes de purification de l'eau conformes.

L'eau de type I est utilisée pour la plupart des techniques analytiques. Les tests d'analyse microbiologique exigent que l'eau soit stérile, bien que l'eau de type II suffise habituellement.

SOLUTION:

Les systèmes de purification de l'eau utilisés dans les tests de contrôle de qualité pharmaceutique doivent suivre les directives de l'OMS en matière de qualification (QC/QI/QO/QP).³

En outre, ces systèmes doivent être simples à utiliser, avec une conformité "plug and play", de sorte que l'eau qu'ils produisent soit constamment contrôlée et validée en amont de tous les tests de contrôle de qualité.

En ce qui concerne la qualification des performances, ces lignes directrices ont été définies de manière assez détaillée, avec une approche en trois phases pour prouver la fiabilité et la robustesse du système sur une période prolongée.

RÉPARTITION DES TESTS CQ SELON LES TECHNIQUES ANALYTIQUES

Techniques d'analyses

HPLC, UPLC, LC/MS/MS, ELISA, SDS-PAGE

Tests microbiologiques

Dosage des endotoxines bactériennes, analyse de la charge biologique (par exemple, numération totale des organismes vivants), identification microbienne, essais antibiotiques microbiologiques.

Analyse officinale

Une série de tests, y compris certaines des techniques ci-dessus, pour s'assurer que le produit final répond aux normes de la pharmacopée.



PHASE 1

Une période d'essai de 2 à 4 semaines doit être consacrée à la surveillance intensive du système. Au cours de cette période, le système doit fonctionner en continu sans défaillance ni écart de performance. Les procédures suivantes doivent être incluses dans l'approche de l'essai.

- **Effectuer des tests chimiques et microbiologiques conformément à une méthode définie.**
- **Prélever un échantillon de l'eau d'alimentation entrante pour en vérifier la qualité.**
- **Échantillonner quotidiennement après chaque étape du processus de purification.**
- **Prélever quotidiennement des échantillons à chaque point d'utilisation et à d'autres points d'échantillonnage définis.**
- **Élaborer des plages de fonctionnement appropriées.**
- **Élaborer et finaliser les procédures d'exploitation, de nettoyage, de désinfection et d'entretien.**
- **Démontrer la production et la distribution d'eau de la qualité et de la quantité requises.**
- **Utiliser et améliorer les procédures opérationnelles standard (POS) pour le fonctionnement, l'entretien, la désinfection et le dépannage.**
- **Vérifier les niveaux d'alerte et d'action provisoires.**
- **Élaborer et perfectionner la procédure d'essai-erreur.**

PHASE 2

Après l'achèvement satisfaisant de la phase 1, une nouvelle période d'essai de 2 à 4 semaines devrait être consacrée à la poursuite d'une surveillance intensive tout en déployant toutes les procédures opérationnelles normalisées améliorées. Le plan d'échantillonnage doit être généralement le même que celui de la phase 1. L'eau peut être utilisée à des fins de fabrication au cours de cette phase. L'approche devrait également :

- **Démontrer un fonctionnement cohérent dans les limites prévues ;**
- **Démontrer une production et une distribution constantes de l'eau en quantité et en qualité requises lorsque le système est exploité conformément aux modes opératoires normalisés.**

PHASE 3

Elle dure généralement un an après l'achèvement satisfaisant de la phase 2. L'eau peut être utilisée à des fins de fabrication au cours de cette phase, dont les objectifs et les caractéristiques sont les suivants :

- **Démontrer une performance fiable et prolongée.**
- **Veiller à ce que les variations saisonnières soient évaluées.**
- **Les lieux d'échantillonnage, les fréquences d'échantillonnage et les tests devraient être ramenés au schéma de routine normal sur la base des procédures établies et éprouvées au cours des phases 1 et 2.**

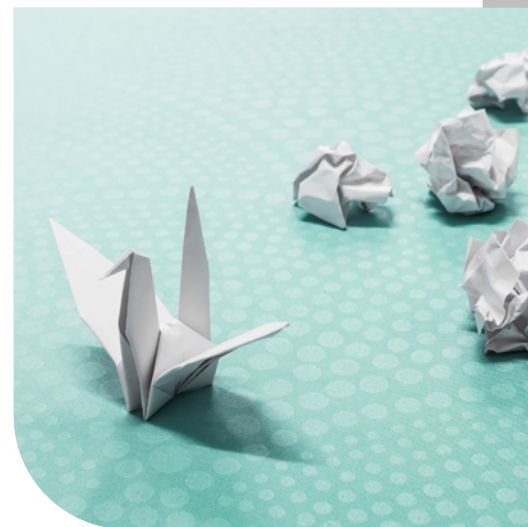
SECTION 5

L'eau : à la fois ingrédient et réactif

DES SYSTÈMES D'APPROVISIONNEMENT EN EAU CONFORMES SONT LA CLÉ D'UN CQ RÉUSSI

Le contrôle qualité est une étape cruciale du processus de production pharmaceutique : son échec peut être catastrophique pour la réputation d'une entreprise et la motivation de son personnel. Fournir aux équipes de CQ des solutions simples, automatisées et validées pour les différentes étapes du processus de CQ réduira considérablement les risques d'échec, ce qui se traduira potentiellement par une diminution des temps d'arrêt et une augmentation de la productivité. Cela est particulièrement important dans le cas de l'eau.

L'omniprésence de l'eau dans la production pharmaceutique et le processus de contrôle qualité signifie que nous devons veiller à la qualité de l'eau, à la fois en tant qu'ingrédient pur et en tant que composant clé des réactifs utilisés dans l'éventail de tests de contrôle qualité. En tirant parti des capacités intrinsèques des systèmes de purification de l'eau validés, ainsi que des directives de la pharmacopée et de l'OMS, cette difficulté peut être réglée, afin d'assurer le succès de la production de médicaments et du processus de contrôle de qualité.



Références



1. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QualityAssurancePharmVol2.pdf
Consulté le 15 décembre 2021.

2. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-guides/pharmaceutical-quality-control-labs-793>
Consulté le 15 décembre 2021.

3. <https://www.ivtnetwork.com/article/api-pharmaceutical-water-systems-part-i-water-system-design>
Consulté le 15 décembre 2021.

www.veoliawatertechnologies.fr

infosti@veolia.com

