



EPPI Membranaire

Une solution de production d'eau pour
préparations injectables (EPPI)
écologique & économique ?

SOMMAIRE

- 1 A propos de Veolia Water STI
- 2 Introduction
- 3 EPPI - Eau Pour Préparations Injectables
- 4 Évolution de la réglementation
- 5 Choix technologiques
- 6 Comparatif filière membranaire vs distillation
- 7 Modèle Orion
- 8 Conclusion

À PROPOS DE VEOLIA WATER STI

Veolia Water STI (Solutions & Technologies pour l'Industrie) est spécialisé depuis plus de 40 ans dans le traitement des eaux pour les industriels et les laboratoires. Partenaire de tous vos défis, nous vous accompagnons aussi bien dans la conception et l'ingénierie de stations de traitement des eaux de grande capacité que dans la fourniture de produits, services et consommables pour vos besoins en eau du quotidien.

NOUS PROPOSONS À NOS CLIENTS DES SOLUTIONS AUDACIEUSES, PERFORMANTES ET DURABLES POUR TOUTES LES ÉTAPES DU CYCLE DE L'EAU :

- » traitement et valorisation des effluents ;
- » production d'eau de process ;
- » reuse des eaux industrielles.

8
agences en France

+ 350
collaborateurs

+ 30
ans d'expérience

61 M€
de chiffre d'affaires

+ 7 000
clients

+23 500
installations en
France

ISYS - NOTRE ÉQUIPE DÉDIÉE À LA PHARMA



Commercial & Technique
20 collaborateurs



En France
2 agences

Vente d'équipements pour la production d'eau ultra pure destinée à la fabrication de médicaments, d'injectables et de cosmétiques.



Vente d'équipements pour les eaux d'utilité et les eaux résiduelles, ainsi que pour les applications de « re-use ».



INTRODUCTION

Ce «Guide de l'eau pour préparations injectables (EPPI) par voie membranaire» est une ressource essentielle pour choisir la méthode de production la plus fiable, convenable, à un coût abordable, qui respecte à la fois votre budget et l'environnement.



DÉFIS : QUALITÉ DE L'EAU ET ENVIRONNEMENT

SOLUTIONS : COMMENT POUVONS-NOUS VOUS AIDER ?



Performances conformes aux normes en matière de qualité et de quantité d'eau traitée

Nos solutions sont conçues conformément aux directives GAMP, cGMP, ISPE et FDA et répondent aux spécifications des principales Pharmacopées mondiales, notamment l'USP et la Ph Eur.



Un fonctionnement fiable et constant

Notre présence mondiale en matière de services permet d'offrir localement des formules de maintenance prédictive et préventive personnalisées pour atténuer les risques liés à votre production.



Des exigences strictes pour contrôler et limiter l'impact environnemental

Nous avons développé une gamme de solutions pour répondre à des objectifs environnementaux spécifiques et améliorer l'efficacité de votre production.

EAU POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES

L'EPPI correspond à la qualité d'eau la plus élevée dans le milieu pharmaceutique. Elle est décrite et réglementée selon les pharmacopées des différents pays. En ce qui concerne l'Europe, il faut se référer à la monographie 0169 révisée.

Les utilisations de l'EPPI sont les suivantes :

- » fabrication de produits parentéraux et de certains produits ophtalmiques et d'inhalation;
- » finition des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) de qualité parentérale.



EXIGENCES DES PHARMACOPÉES POUR L'EPPI

Les autorités nationales et internationales ont établi des normes de qualité de l'EPPI réglementées. Les principales autorités sont les suivantes : Pharmacopée des États-Unis (USP), Pharmacopée européenne (Ph Eur), Pharmacopée japonaise (JP).

		Ph Eur	USP	JP
Conductivité	$\mu\text{S}/\text{cm}$	< 1.1 (20°C)	< 1.3 (25°C)	< 2.1 (25°C)
Bactéries	cfu/100 ml	< 10	< 10	< 10
COT	mg/l ppb	< 0.5 mg/l	< 500 ppb	< 0.5 mg/l
Endotoxines	I.U./ml	< 0.25	< 0.25	< 0.25

ÉVOLUTION DE LA RÉGLEMENTATION

Historiquement, la distillation a été la méthode privilégiée pour produire l'EPPI dans l'industrie pharmaceutique, même si les Pharmacopées Américaines et Japonaises avaient autorisé des alternatives depuis de nombreuses années.

L'évolution de la réglementation depuis avril 2017, avec l'autorisation donnée par la Pharmacopée Européenne à une technologie autre que la distillation, a offert à l'industrie pharmaceutique un choix plus diversifié dans ses solutions de production d'EPPI.

**AVANT
AVRIL
2017**

- » En Europe, la distillation était le seul procédé autorisé pour produire de l'EPPI alors que la voie membranaire était acceptée dans la Pharmacopée Américaine depuis 1974. En 2002, l'EDQM⁽¹⁾ a autorisé l'EHPU⁽²⁾, avec les mêmes caractéristiques que l'EPPI mais produite par voie membranaire.
- » En parallèle, de nombreux laboratoires européens ont prouvé avec l'EHPU que les critères de conductivité, de bactérie, d'endotoxines et de TOC obtenus étaient très inférieurs aux critères de référence des monographies (stables et reproductibles dans le temps).

**AVRIL
2017**

La révision de la monographie sur l'EPPI autorise la production de l'eau pour préparations injectables en Europe par distillation ou par un procédé de purification, telle que l'osmose inverse couplée à une deuxième barrière membranaire adaptée.

**DEPUIS
AVRIL
2017**

L'annexe 1 des bonnes pratiques de fabrication (BPF) sur les produits stériles (EMA) a été révisée. Elle insiste sur :

- » La construction, l'installation, la mise en service et les qualifications des équipements visant à limiter le développement bactérien et des endotoxines (absence de zones mortes, drainabilité...).
- » Le suivi de l'installation (filtres) et le monitoring (TOC...).
- » La conformité de l'eau à la monographie.
- » La turbulence et la surveillance du débit.
- » L'EPPI doit être produite, stockée, distribuée de manière à minimiser le risque bactérien (exemple par circulation constante à 70°C).
- » La notion de stérilisation filtre évent cuve a disparu mais les tests d'intégrité et de prévention de la condensation sont recommandés.
- » Si la désinfection chimique est choisie, le rinçage et le contrôle bactérien et des endotoxines avant redémarrage de l'installation sont recommandés.

¹ EDQM : Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé

² EHPU : Eau hautement purifiée

CHOIX TECHNOLOGIQUES

Par distillation ou par technologie membranaire ?
Pour répondre à cette question, de nombreux paramètres doivent être pris en compte, tels que la qualification des quantités et les températures d'utilisation et le coût des utilités.



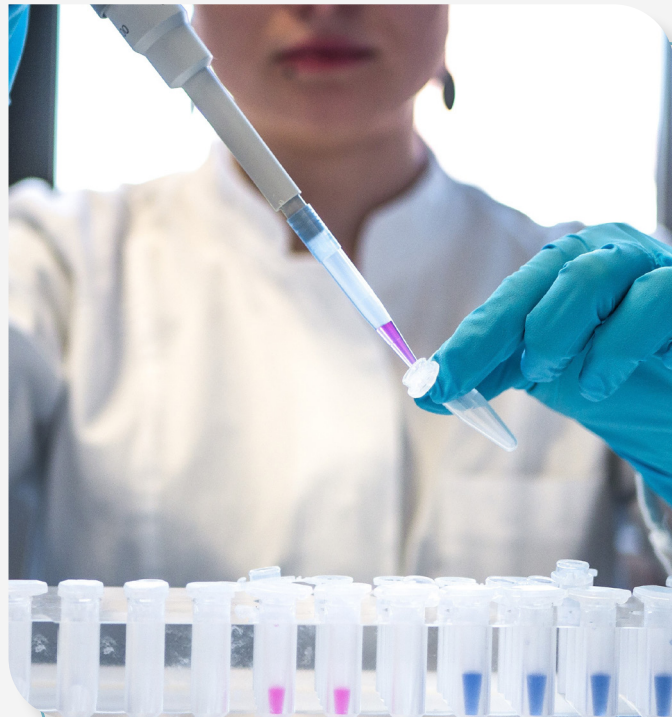
LES TECHNOLOGIES DE PRODUCTION

- » La distillation assure à travers un processus de changement d'état (vaporisation), l'élimination des impuretés dans l'eau et permet d'atteindre des seuils très faibles en bactériologie et en endotoxines, tels que requis pour l'EPPI.
- » Les systèmes basés sur l'osmose permettent l'obtention d'EPPI par l'ajout de technologies telles que l'électrodéionisation et l'ultrafiltration. L'ultrafiltration représente une deuxième barrière qui réduit le taux d'endotoxines et de bactéries en sortie du producteur, toujours en vue d'obtenir une EPPI conforme.



BON À SAVOIR !

La **durée de vie des membranes** présentes dans un osmoseur dépend de nombreux facteurs, tels que la qualité de l'eau alimentant le système, la maintenance et le nettoyage nécessaires. En moyenne, les membranes ont une durée de vie de **minimum 3 ans**.



LE STOCKAGE & LA DISTRIBUTION

- » Indépendamment des techniques de production, le stockage et la distribution doivent être étudiés avec soin de manière à minimiser le risque de développement bactériologique et également afin de faciliter les étapes de désinfection.
- » L'avantage avec la distillation réside dans le maintien de l'eau distillée produite dans une cuve et donc dans une boucle à température élevée, ce qui permet de limiter le développement bactérien.
- » Les boucles d'eau, alimentées par des technologies de production où l'osmose est au cœur du système, fonctionnent à température ambiante. Ces systèmes nécessitent des désinfections thermiques régulières de manière à contrôler le développement bactérien.



LES COÛTS / LES RISQUES

- » La sélection d'une technologie de production d'EPPI est fonction du montant de l'investissement qui peut être consacré au projet et du risque que l'on est prêt à assumer. Il s'agit donc d'un équilibre entre les coûts et les risques. La Distillation Multi Effet (MED) est sur ce plan très fiable, notamment en comparaison avec la technologie de Distillation par Compression de Vapeur (VCD), car elle ne possède aucun équipement en mouvement. Le risque de panne est réduit.

AVANTAGES LIÉS À L'EPPI PRODUITE PAR VOIE MEMBRANAIRE



Ultra fiable

Obtention d'une EPPI avec un excellent niveau de qualité minérale et bactériologique, dans le respect des Pharmacopées.



En faveur de l'environnement

Niveaux de consommation en eau et énergie remarquablement réduits, sans parler de l'empreinte carbone plus faible.



Economique

Coûts d'investissement réduits et encombrement très faible



SURMONTER ET ANTICIPER LES RISQUES

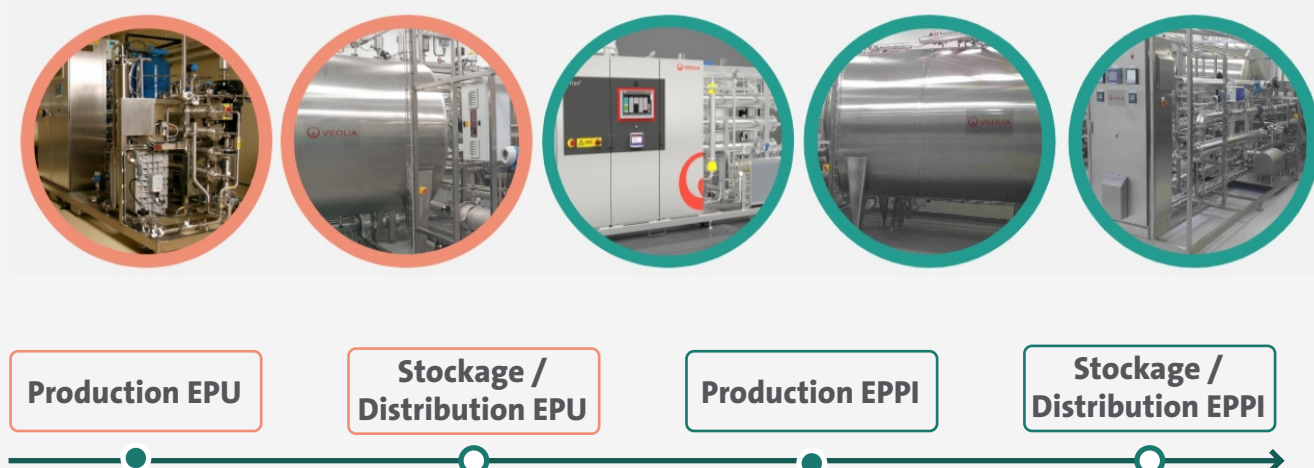
- » Quel que soit le système de distillation considéré, celui-ci doit être conçu par une société expérimentée. Il devra respecter dans sa conception les recommandations directives pharmaceutiques, être correctement mis en service et qualifié, et par la suite être suivi et faire l'objet d'une maintenance appliquée.
- » Pour les systèmes à base d'osmose inverse, une attention particulière sera à prêter aux membranes. Il est ainsi nécessaire de désinfecter régulièrement les membranes en utilisant de l'eau à température élevée et de mesurer le carbone organique total à différents endroits du processus de production, et bien entendu de mesurer la conductivité. La possibilité d'effectuer des tests bactériologiques rapides ne doit pas être omise.

COMPARATIF FILIÈRE

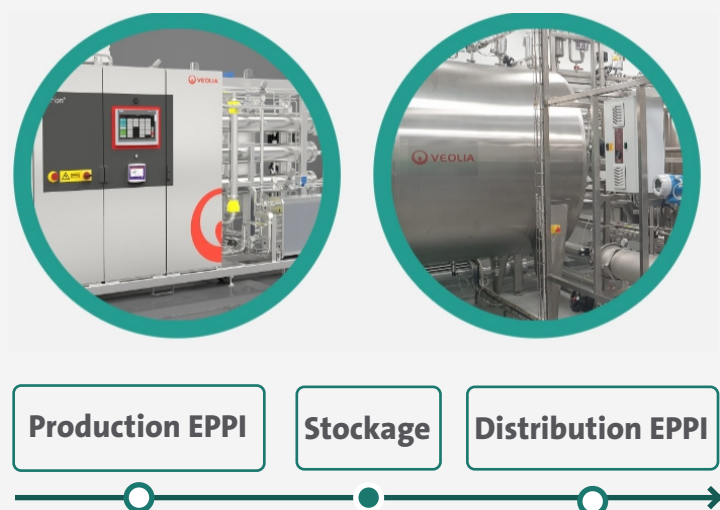
MEMBRANAIRE vs DISTILLATION

Les comparaisons sont basées sur le vécu de nos clients concernant la production de l'EPPI. Les résultats suivants exposent les avantages des solutions membranaires en termes d'investissement, d'emplacement, de consommation énergétique et en eau par rapport aux procédés de distillation.

PRODUCTION D'EPPI PAR DISTILLATION



PRODUCTION D'EPPI PAR VOIE MEMBRANAIRE



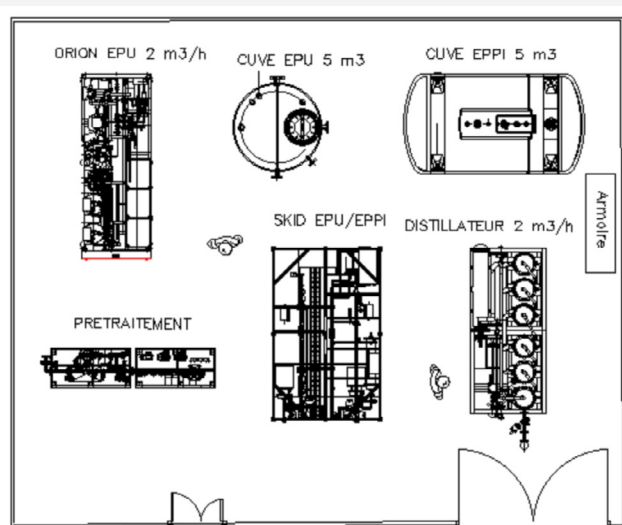
Pour le schéma type de production d'EPPI par distillation, il va falloir tout d'abord produire de l'eau purifiée via un producteur RO-CDI ou RO à double passe. Cette eau purifiée sera ensuite stockée dans une cuve puis envoyée via un skid de distribution et une boucle au distillateur qui lui-même stockera l'EPPI dans une cuve traditionnellement à chaud. Cette eau sera ensuite distribuée via un skid départ de boucle et une boucle. Ce schéma est relativement long mais fonctionne toujours efficacement.

Quant à l'EPPI par voie membranaire, le processus est beaucoup plus simple car le nombre d'équipements est divisé par deux.

COMPARATIF FILIÈRE EMPREINTE AU SOL



IMPLANTATION VOIE DISTILLATION



120 m² de surface pour cette filière classique

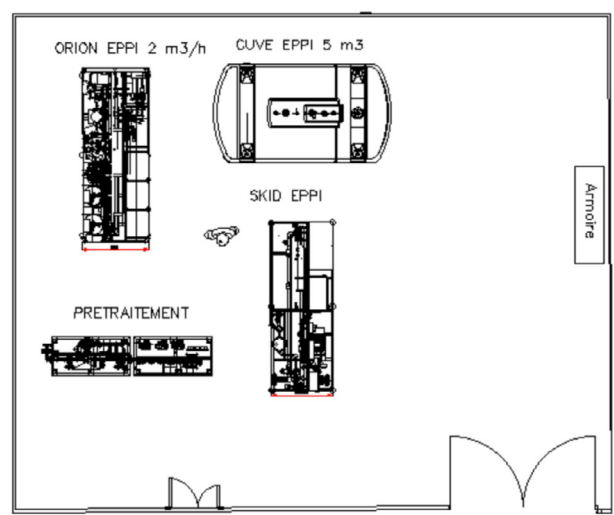
En terme d'emprise au sol, on observe qu'il y a des équipements communs dans les 2 cas avec notamment la présence d'un prétraitement pour l'eau potable.

En revanche, pour la Distillation, il faut ajouter un producteur d'EPU ainsi qu'une cuve et un skid double pour distribuer l'EPU vers le distillateur.

BON À SAVOIR !

Le **gain moyen** en surface au sol est de **30 à 50%** avec la voie **membranaire**.

IMPLANTATION VOIE MEMBRANAIRE



80 m² de surface pour cette filière

APPROCHE OPEX

FILIÈRE 2 M³/H

Contrairement à un système de distillation classique où l'on passe par une étape de montée en température de l'eau de 20°C à 100°C (soit 331 KJ/Kg d'eau), puis de l'état d'eau à l'état de vapeur (environ 2260 KJ/Kg d'eau), la production d'EPPI par voie membranaire à froid fonctionne sans aucun apport de chaleur.

On constate aussi que si l'on doit produire de l'EPPI chaude par voie membranaire, ce qui nécessite de chauffer, derrière le producteur, l'eau à 85°C (température couramment acceptée), on économise la chaleur latente (de vaporisation (les 2260 KJ/Kg d'eau)). On reste donc moins énergivore qu'avec un système de distillation classique. Dans les deux cas, il y a besoin d'un refroidissement à l'eau glacée mais là encore, celui du procédé membranaire est bien moins important car il s'agit seulement de maintenir une eau en dessous de 20°C pour éviter tout développement bactérien.

BON À SAVOIR !

Une consommation
énergétique
et en eau
13 fois moindre !



	EPPI membranaire	EPPI par distillation
Nombre J	350	350
Heures	16	16
Conso horaire kW électrique	7	2.5
KWh année	39 200	14 000
Coût électricité	5 880.00 €	2 100.00 €
Coût vapeur	35.72 €	101 050.00 €
Consommation eau glacée KWh	9 800	73 497
Coût Eau glacée	3 714.20 €	27 854.40 €
Bilan utilités annuel	9 629.92 €	131 004.40 €

CES DIFFÉRENTES COMPARAISONS SE BASENT SUR LES CARACTÉRISTIQUES DE NOTRE SOLUTION MEMBRANAIRE ORION.

MODÈLE ORION



La solution Orion existe depuis une **vingtaine d'années** chez Veolia, et elle n'a cessé d'évoluer. **Sa dernière version, l'Orion MK3**, permet de répondre à la législation en cours et propose à l'industrie pharmaceutique la **production de l'EPPI à froid par voie membranaire**.

CHIFFRES CLÉS

- » Le système comprend, en standard, une Osmose Inverse (OI) à passe unique ou à double passe, un dégazage membranaire pour éliminer principalement le dioxyde de carbone dissous, ainsi qu'une électro-déionisation en continu permettant d'obtenir une conductivité plus de dix fois inférieure à 1,0 $\mu\text{S}/\text{cm}$ au point d'utilisation.
- » Désinfection régulière à 80°C
- » Carbosoft TTS : l'adoucisseur est aussi sanitisable à 80°C
- » Mesure de TOC en ligne
- » Membrane d'ultrafiltration pour assurer l'élimination des endotoxines.

AVANTAGES

Économies et respect de l'environnement

- » Réduction des coûts énergétiques et des consommations d'eau
- » Gains de matières premières lors des phases de recyclage
- » Optimisation des rejets

Grande flexibilité des débits de production

- » Débits allant de 0,5 jusqu'à 20 m³/h

Monitoring et contrôle optimisé

- » Portail sécurisé HUBGRADE (données de production en temps réel, traçabilité complète)

Normes de qualité d'eau requises par les Pharmacopées Américaine et Européenne et réglementations telles que : FDA, USP, cGMP, GAMP et ISPE

Conformité microbiologique & performances régulières grâce au prétraitement, à l'osmose inverse, à la membrane de dégazage, au système d'électrodéionisation continu et au module d'ultrafiltration, couplés à une désinfection à 80°C.

CONCLUSION

Le technologie membranaire est devenue une véritable solution de production d'eau hautement purifiée à faible teneur en endotoxines, conformément aux spécifications de l'EPPI. La force principale de la technologie membranaire est que cela fonctionne sans produit chimique, avec une consommation en eau et d'énergie relativement faible.

De plus, un système de production d'eau pure existant peut être transformé en installation de production d'EPPI, sans nécessiter des coûts d'investissement importants. Enfin, l'encombrement de la technologie membranaire est très limité, et est donc idéal pour s'intégrer dans des espaces restreints.



AVANTAGES LIÉS À LA TECHNOLOGIE MEMBRANAIRE



Emprise au sol réduite

Le gain moyen en surface au sol est de 30 à 50 %



Solution écologique

Une consommation énergétique 13 fois moindre



Solution économique

L'investissement est divisé par 2



Ressourcer le monde

Veolia Water Technologies

L'Aquarène - 1 place Montgolfier - 94417 Saint-Maurice Cedex - France

tél. +(33) 01 45 11 55 55

www.veoliawatertechnologies.fr