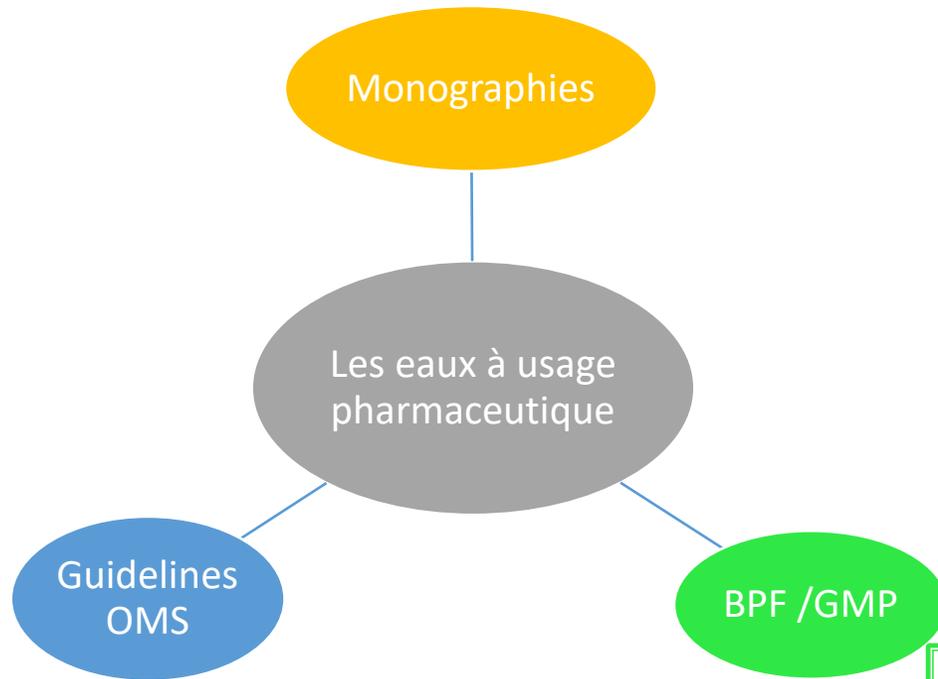


# Approche de l'annexe 1 des GMP européennes sur le maintien de l'état qualifié d'une installation d'eaux pharmaceutiques

Marie-Laure Rémézy

# Les eaux pharmaceutiques



Deux qualités d'eau principales dans les pharmacopées, à travers le monde :

- Eau purifiée (EPU)
- Eau pour préparation injectable (EPPI)

**Annexe 1 « Manufacture of Sterile Medicinal Products »**

actualisée le 22/08/2022

Water systems = §6.7 à 6.15

# Les principaux critères de qualité

Indicateurs de la  
**contamination  
bactériologique et  
microbienne**

Biocharge

Endotoxines

Indicateur de la  
**contamination  
organique**

COT

Indicateur de la  
**contamination  
ionique**

Conductivité

**§6.7:**

*"Water treatment plant and distribution systems should be designed, constructed, installed, commissioned, qualified, monitored and maintained to **prevent microbiological contamination** and to **ensure a reliable source of water of an appropriate quality.** (...)*

*Water produced should **comply with the current monograph** of the relevant Pharmacopeia."*

# Les principaux critères de qualité

Indicateurs de la  
**contamination  
bactériologique et  
microbienne**

Biocharge

Endotoxines

Indicateur de la  
**contamination  
organique**

COT

Indicateur de la  
**contamination  
ionique**

Conductivité

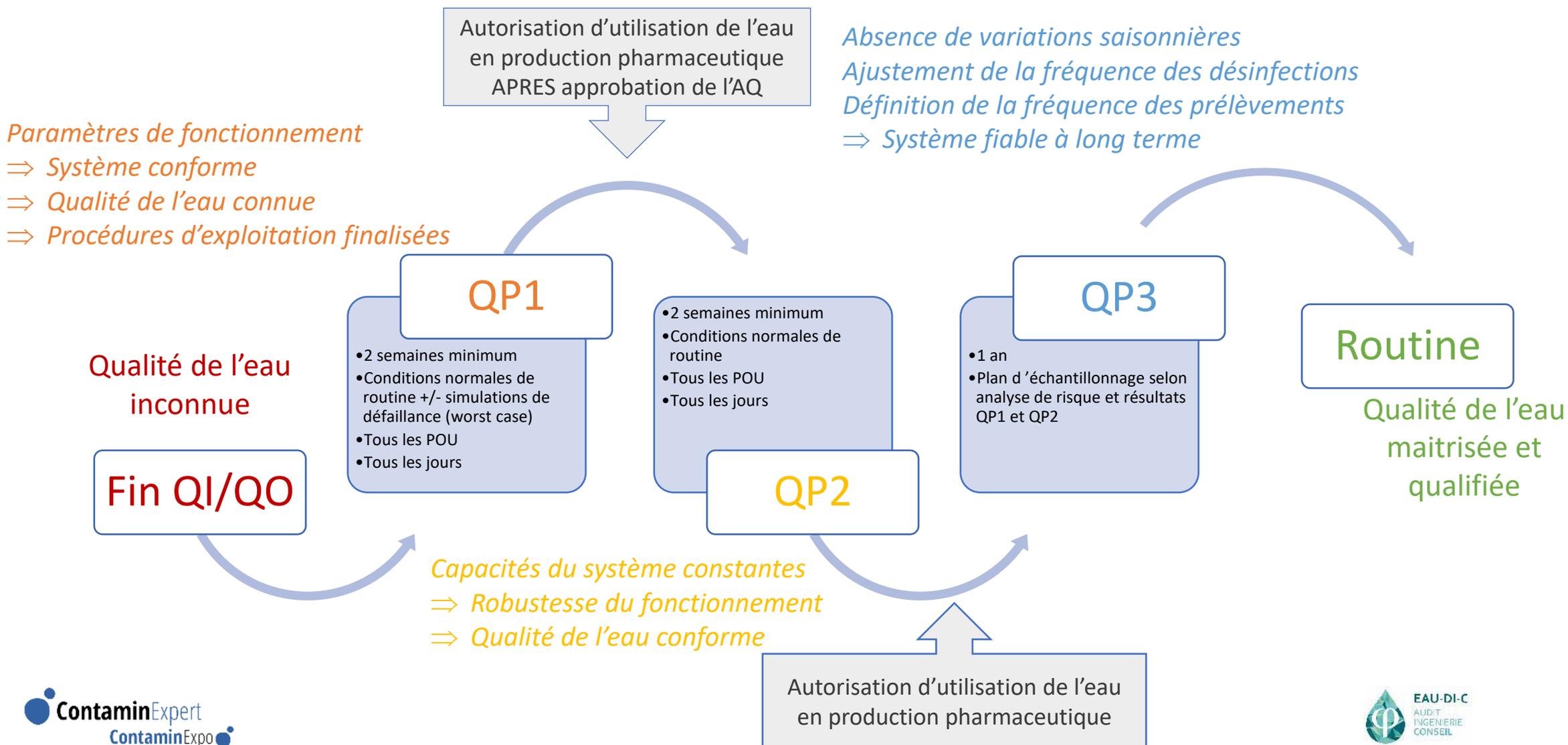
**§6.7:**

*"Water treatment plant and distribution systems should be designed, constructed, installed, commissioned, **qualified, monitored and maintained** to **prevent microbiological contamination** and to **ensure a reliable source of water of an appropriate quality.** (...)*

*Water produced should **comply with the current monograph** of the relevant Pharmacopeia."*

# La qualification des performances

§6.8: "Water systems should be **qualified and validated** to maintain the appropriate levels of **physical, chemical and microbial** control, taking the effect of **seasonal variation** into account."



# Le maintien de l'état qualifié

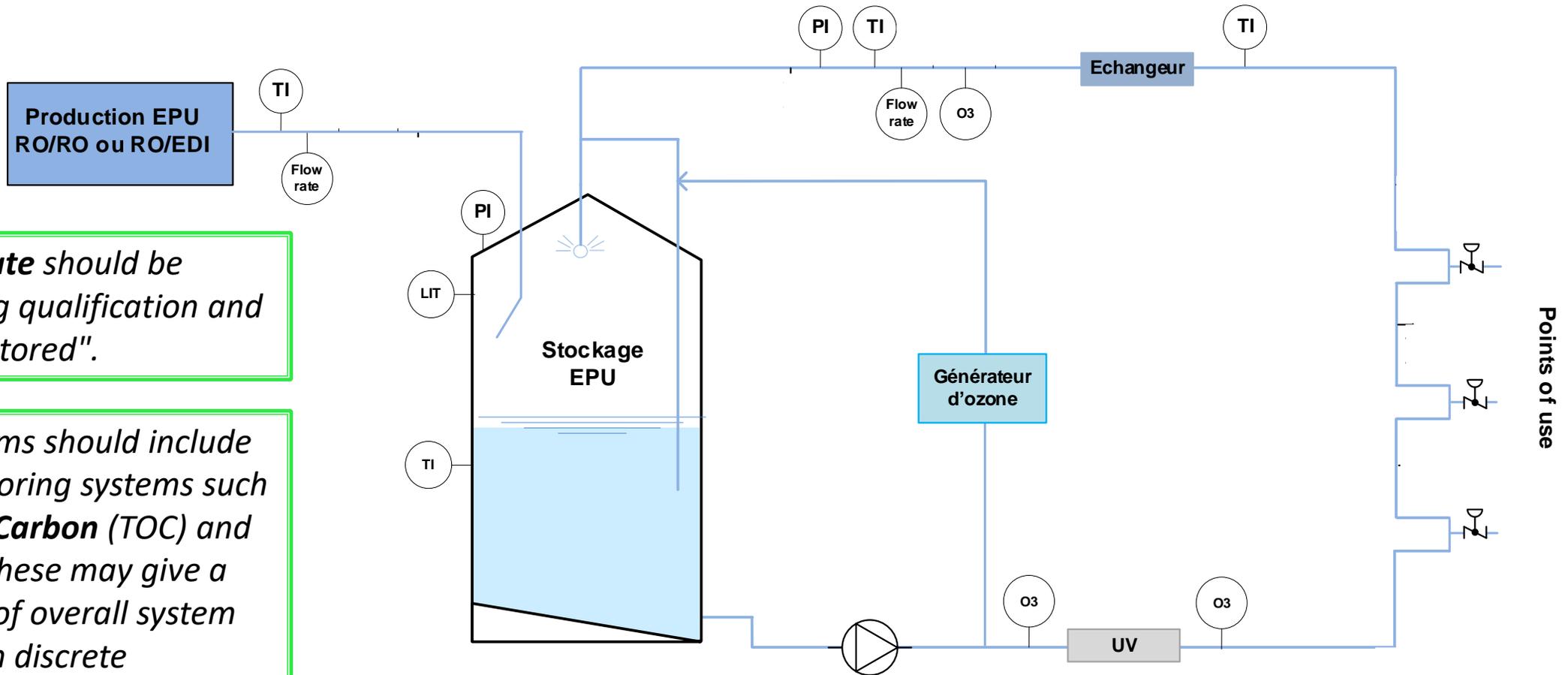
## Qualifications

- QP1, 2 et 3
- Pendant 1 an
- Contrôles renforcés
- Base de données  
Qualité de référence



**§ 6.13:** *"Alert levels should be based on the initial qualification data and thereafter periodically reassessed on data obtained during subsequent re-qualifications, routine monitoring, and investigations."*

# Exemple d'une boucle d'EPU ozonée à 20°C



§ 6.9 "The **flow rate** should be established during qualification and be routinely monitored".

§ 6.15 "WFI systems should include continuous monitoring systems such as **Total Organic Carbon (TOC)** and **conductivity**, as these may give a better indication of overall system performance than discrete sampling.  
**Sensor locations** should be based on risk".

# Le maintien de l'état qualifié

**§ 6.13:** " **Review of ongoing monitoring data** should be carried out to identify any adverse trend in system performance. Sampling programmes should **reflect the requirements of the CCS** and should include all outlets and points of use, at a specified interval, to ensure that representative water samples are obtained for analysis on a regular basis."

## Suivi de routine

- Revue périodique
- Suivi des tendances
- Plan d'échantillonnage (CCS)

## Qualifications

- QP1, 2 et 3
- Pendant 1 an
- Contrôles renforcés
- Base de données qualité de référence

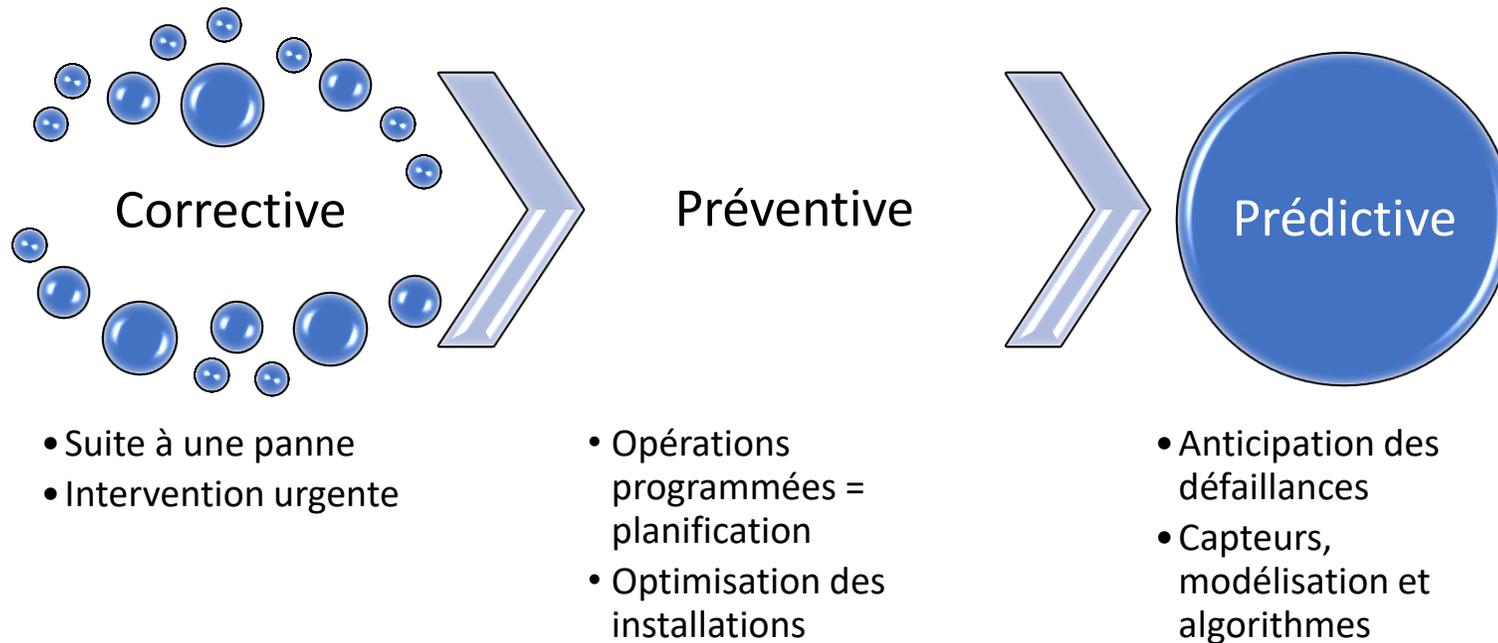
## Monitoring

- Définition des niveaux d'alertes et d'action
- Plan d'échantillonnage selon analyse de risque

## Maintenance & Métrologie

# La maintenance

- Répondre aux exigences BPF
- Suivre le système Qualité lié aux installations



Stratégie de  
maintenance

§ 6.12: "To minimize the risk of biofilm formation, **sterilisation, disinfection or regeneration of water systems** should be carried out according to a **predetermined schedule** and as a remedial action following out-of-limit or specification results.

*Disinfection of a water system with chemicals should be followed by a validated rinsing/flushing **procedure**"*

# Le maintien de l'état qualifié

§ 6.14: "Alert level excursions should be **documented and reviewed**, and include an **investigation** to determine whether the excursion is a single (isolated) event or if results are indicative of an adverse trend or system deterioration."



# Résultats hors spécifications: que faire?



## Procédure envisageable de gestion d'une OOS

### Les investigations comprennent notamment:

- La recherche des causes possibles (prélèvement, analyse...)
- L'impact sur la qualité du produit

§ 6.14: "Each action limit excursion should be investigated to **determine the probable root causes** and any **potential impact on the quality of products** and manufacturing processes as a result of the use of the water"

# Résultats hors spécifications: que faire?

**Les actions à mener** peuvent varier:



En période de qualification	En routine
<p>Suivi sur plusieurs jours du <b>même point</b> pour confirmation de la OOS</p> <p>+/- identification des <b>contaminants</b> afin de relier les germes retrouvés à la population habituelle du système</p> <p><b>Désinfection ou action corrective</b> prévue</p> <p>Reprise des prélèvements sur une <b>période plus longue</b></p>	<p>En cas de résultats invalidés, <b>re-prélèvement</b> du même point pour confirmation.</p> <p>Si résultats validés, traitement à l'identique qu'un <b>résultat OOS</b> en Contrôle Qualité.</p>

# Résultats hors spécifications: que faire?



## Procédure envisageable de gestion d'une OOS

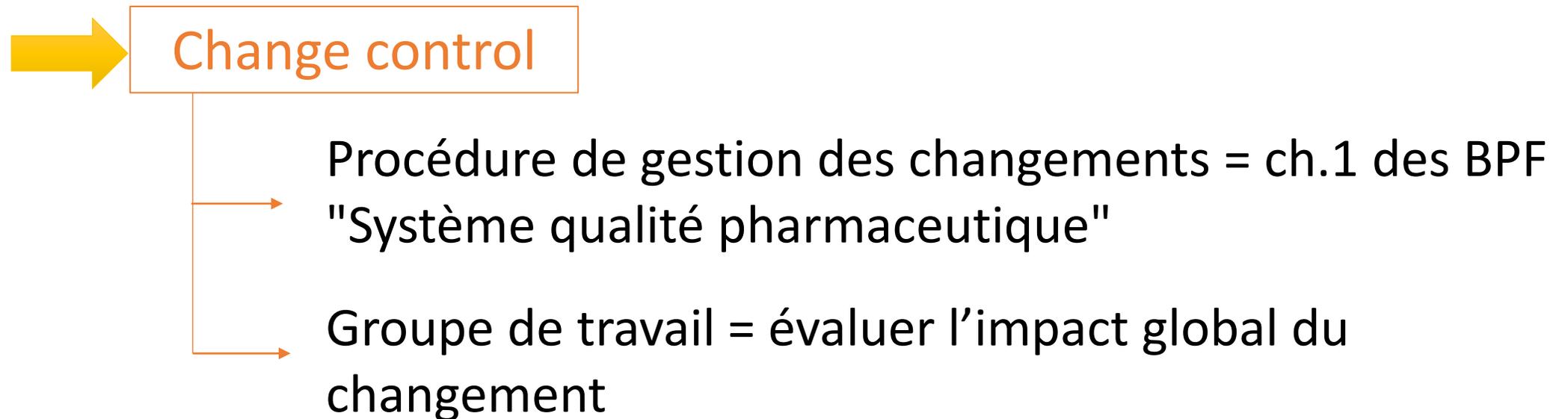
Aides précieuses pour la prise de décision:

- ➔ Situation du point OOS par rapport aux résultats des **autres points**
- ➔ **Corrélation des analyses** physico-chimiques et microbiologiques

# Résultats hors spécifications: que faire?

Si **OOS trop fréquent** :

- Modification de la spécification possible
- +/- lors de la revue annuelle



# Résultats hors spécifications: que faire?

Si OOS induit une **intervention sur les installations nécessaire**, par exemple :

- Transformation des équipement décrits dans le procédé qualifié
- Utilisation de nouveaux équipements
- Modification importante des conditions de production
- Changement de méthode pour le contrôle de la qualité...



**Analyse de risque**  
**Requalification totale ou partielle**



# Maintien de l'état qualifié = exploitation des données

**Données d'exploitation**  
Ex: dureté de l'eau brute, chlore résiduel, ozone, température retour de boucle, débit retour de boucle...

Suivis techniques =  
Contrôles de maintenance



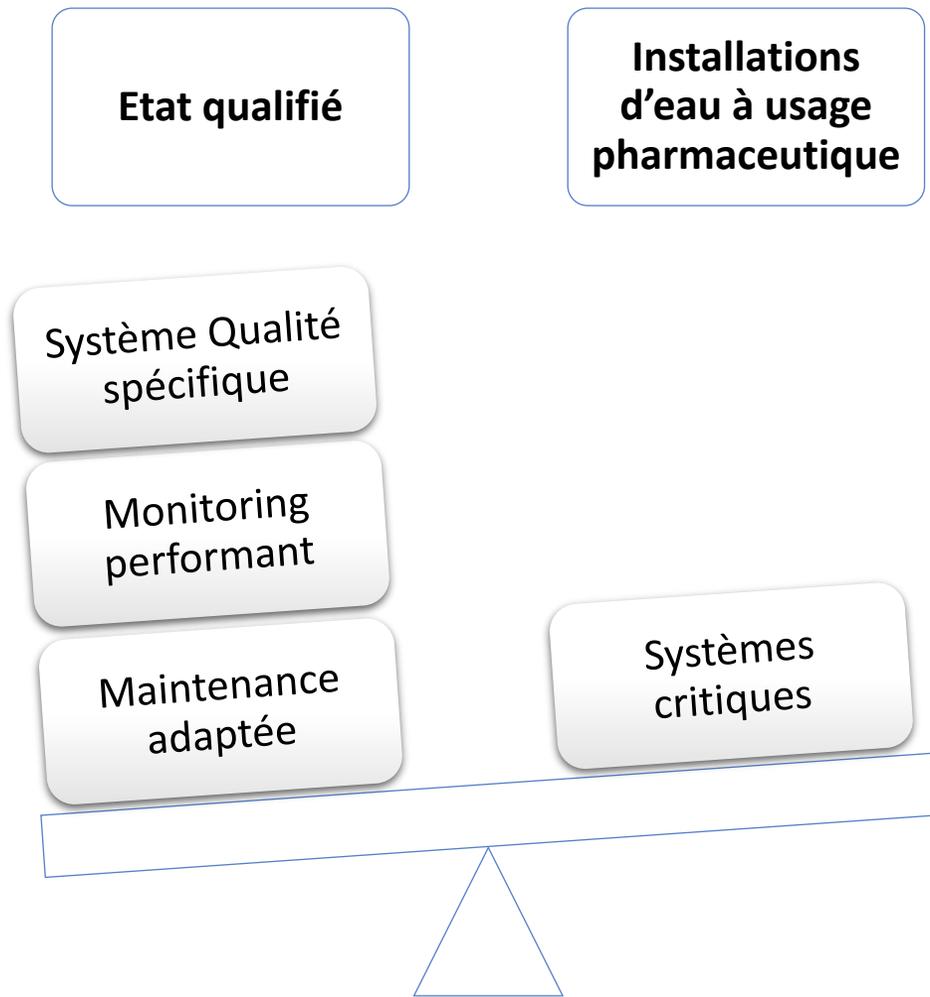
**Ensemble des paramètres définis par les pharmacopées**  
= conductivité, COT, microbiologie +/- endotoxines, nitrates et métaux lourds

Analyses qualité =  
Dossier de lot

Revue annuelle =  
Maintien de l'état qualifié

Synthèse des résultats Qualité  
Actions correctives  
Modifications ou changements  
Evènements majeurs...

# Conclusion



## Annexe 1 des GMP – Water Systems:

- Précise certains points techniques (débit, capteurs en ligne...)
- Conforte l'approche globale de gestion du risque (CCS)
- Insiste sur l'importance d'un monitoring adapté et sur le traitement des données générées:
  - Niveaux d'alerte
  - Investigations
  - Revues périodiques...

=> Texte important  
à mettre en œuvre avant  
août 2023

# Merci de votre attention

Marie-Laure Rémézy



---

*l'expertise pharma au service de l'eau*

---