

ATELIER D'EXPERTS

L'EAU POUR PREPARATIONS INJECTABLES : UTILISATION POSSIBLE DE SYSTÈMES MEMBRANAIRES POUR LA PRODUCTION

RÉSUMÉ

Strasbourg (France)

24 Mars 2011

Direction Européenne de la Qualité du Médicament & des Soins de Santé (DEQM)

7 allée Kastner, CS 30026

F -67081 Strasbourg

1. INTRODUCTION

Le 24/03/2011 la Direction Européenne de la Qualité des Médicaments et Soins de Santé a organisé un atelier d'experts réunissant des représentants des autorités européennes compétentes et de compagnies pharmaceutiques, ainsi que les autres acteurs concernés, pour discuter de l'utilisation des technologies membranaires pour la production d'eau à usage pharmaceutique et déterminer, en particulier, si la qualité de l'eau ainsi produite pourrait être considérée équivalente à l'eau pour préparations injectables (EPPI) qui, selon la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), est uniquement produite par des techniques de distillation.

L'atelier visait à fournir à la Commission européenne de Pharmacopée des informations sur l'éventuelle nécessité d'initier une révision de la monographie concernée (*monographie 0169 de la Ph. Eur. : Eau pour préparations injectables*) et sur l'incidence qu'une telle révision aurait sur d'autres monographies et chapitres généraux apparentés.

2. CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE INTERNATIONAL, EXPÉRIENCE ET PRÉOCCUPATIONS DES RÉGULATEURS

Les pharmacopées des trois régions de l'ICH exigent que la production d'EPPI se fasse par :

- distillation uniquement (Europe),
- distillation ou une méthode validée de manière appropriée (USA),
- techniques de distillation ou membranaires (Japon). En ce qui concerne les techniques membranaires, des exigences spécifiques en matière de conception et de fonctionnement du système doivent être prises en considération.

Suite à de récentes discussions au sein des différents comités scientifiques européens, et compte tenu des évolutions des technologies membranaires au cours de la décennie écoulée et des problèmes récents de production d'EPPI, la Commission européenne de Pharmacopée a décidé de réévaluer la pertinence d'une production d'EPPI restreinte à la seule distillation.

Préoccupations des régulateurs européens

Les préoccupations sont principalement liées à la qualité microbiologique de l'eau produite par les systèmes membranaires dont l'élément principal est une membrane d'osmose inverse (OI). Le développement progressif de biofilms dans les systèmes de ce type et la libération potentielle de micro-organismes et/ou de sous-produits sont considérés comme des problèmes majeurs.

Expérience internationale

Entre 2004 et 2010, l'Agence japonaise des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux, la Pharmacopée des États-Unis (USP) et la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.) ont procédé à plusieurs enquêtes pour identifier les pratiques en vigueur dans l'industrie pour la production d'eau, en mettant l'accent sur les systèmes membranaires. Les systèmes pour lesquels des données ont ainsi été obtenues (indépendamment de l'organisme organisateur de l'enquête) sont les suivants (seuls ou en combinaison) :

- Couplage d'au moins trois unités individuelles de purification,
- Mise en place d'une étape initiale de prétraitement de l'eau (filtrage/adoucissement),
- Couplage d'unités basées sur des principes différents (p.ex. OI, ultrafiltration, électrodéionisation...),
- Conception visant spécifiquement à réduire au minimum la formation de biofilms (éviter, par exemple, les bras morts, permettre un drainage complet...),
- Régime spécifique d'entretien/décontamination,
- Couplage de contrôles continus en cours de production et d'un échantillonnage à intervalle fixe.

En ce qui concerne les valeurs obtenues en routine par les systèmes membranaires, les données recueillies ont été globalement semblables entre les différentes régions pour le COT, les endotoxines bactériennes, la conductivité et la charge microbienne. D'autre part, des informations ont été obtenues sur l'hétérogénéité de conception de ces systèmes, ainsi que sur les divers régimes de décontamination appliqués.

Les données recueillies au cours de ces trois enquêtes ont confirmé que la qualité de l'eau produite par des systèmes membranaires conçus et exploités de manière appropriée répond aux spécifications de l'EPPI. Ces données ont également permis d'obtenir des informations actualisées sur les valeurs effectivement obtenues par ces systèmes pour les paramètres actuellement surveillés. Il est à noter, en particulier, que les spécifications actuellement prescrites dans la monographie relative à l'EPPI sont, pour des paramètres spécifiques, largement supérieures aux valeurs effectives atteintes, ce qui remet en question la pertinence de spécifications aussi élevées compte tenu de l'amélioration des performances de ces systèmes.

3. CAPACITÉS TECHNOLOGIQUES MODERNES ET EXPÉRIENCE DES COMPAGNIES PHARMACEUTIQUES

Capacité et performance des systèmes de distillation modernes et des systèmes membranaires modernes

Pour les systèmes membranaires modernes, l'OI n'est plus utilisée comme étape finale dans la production d'eau en raison de faiblesses connues. D'autres modules lui sont préférés, comme l'ultrafiltration. Chacune des étapes de traitement successives dans un système membranaire est basée sur différents principes de travail et la qualité de l'eau se construit à chaque étape. Les opérations de décontamination réalisées, et leur fréquence, ont été mises en avant comme des éléments critiques dans la garantie d'un système maîtrisé. Des informations ont été fournies sur les systèmes membranaires utilisés dans d'autres industries (semi-conducteurs, électronique, par exemple), sur les spécifications appliquées pour l'eau ultrapure requise par ces industries et sur la conception des systèmes utilisés. Pour certains paramètres, les exigences sont équivalentes à des spécifications 1000 fois plus strictes que celles relatives à l'EPPI.

Il a également été souligné que les avancées en matière de technologie et des matériaux utilisés pour la production de membranes ont constitué un facteur majeur d'amélioration au cours des dix dernières années, notamment en matière de performance et d'intégrité des membranes concernées.

Expérience des compagnies pharmaceutiques

Les représentants des compagnies pharmaceutiques ayant fourni une importante quantité de données lors de l'enquête ont eu l'occasion de présenter les systèmes membranaires actuellement en service dans leurs sociétés pour la production d'eau hautement purifiée. Ces présentations leur ont également permis de souligner les problèmes auxquels ils ont été confrontés lors de l'installation et de l'exploitation de leur système, les domaines dans lesquels des indications supplémentaires des autorités seraient utiles et les enquêtes supplémentaires qu'ils ont dû mener lorsque des problèmes sont survenus.

4. DISCUSSION GÉNÉRALE

La Commission européenne de Pharmacopée devrait-elle recommander l'ouverture d'une discussion sur une révision de la monographie de l'EPPI envisageant des systèmes alternatifs à la distillation pour la production d'EPPI ?

Les participants ont convenu que des connaissances et une expérience suffisantes ont été acquises depuis le moment où la question a été soulevée pour la première fois, à la fin des années 90, et qu'une discussion sur les alternatives à la distillation dans le cadre de la Ph. Eur. serait bénéfique. Cependant, une telle évolution étant susceptible d'induire des changements significatifs dans la monographie, plusieurs éléments à prendre en considération ont été examinés plus en détail.

Présence de micro-organismes dans les systèmes de traitement de l'eau

En ce qui concerne les systèmes membranaires, la présence de micro-organismes dans les systèmes de production est admise par les participants, en particulier pour les systèmes fonctionnant à température ambiante. L'objectif des unités successives dans ces systèmes est de réduire progressivement le niveau des contaminants en fonction de leurs caractéristiques.

Les données résultant des différentes études de cas montrent que les divers incidents de contamination de l'ensemble du système (production + distribution) ont tous été décelés et que le système était à nouveau maîtrisé après qu'aient été effectués un entretien et/ou une décontamination appropriés.

La surveillance de la flore dans le système a également été considérée comme un élément essentiel pour permettre l'adaptation de la procédure de décontamination à la résistance connue des micro-organismes concernés.

Contrôle et surveillance des micro-organismes dans les systèmes membranaires

En théorie, la manière la plus appropriée d'assurer le contrôle des micro-organismes serait de veiller à ce qu'aucun d'entre eux ne soit autorisé à pénétrer dans le système et que ce dernier soit opéré et entretenu dans des conditions strictes, conformément aux BPF. Bien que la stricte application des BPF soit considérée comme la pratique courante dans l'industrie pharmaceutique, les systèmes de purification de l'eau ne seront jamais des systèmes totalement clos, du fait de leur fonction première. L'alimentation en eau brute, l'entretien des équipements et les points de distribution de l'eau produite sont autant de points d'entrée potentiels dans le système pour les micro-organismes.

Paramètres critiques mis en évidence pour le contrôle des micro-organismes :

- Biofilm adhérent aux parois internes du système de production/distribution :
 - o État normal des colonies bactériennes
 - o Influence de la conception du système (rugosité, bras mort, débit...)
 - o Environnement oligotrophe pour diminuer le taux d'accroissement du biofilm
 - o Micro-organismes thermophiles et biofilm établi moins sensibles à la chaleur
- Qualité de l'eau d'alimentation :
 - o Variabilité de la flore microbiologique de l'eau d'alimentation
 - o Qualité saisonnière de l'eau d'alimentation (surtout si l'eau de surface est utilisée)
 - o Possible incidence sur le choix du site et la conception du système.
- Évolution des technologies des membranes permettant une résistance accrue de la membrane à haute température (supérieure à 120 °C), sous une pression élevée et dans un environnement hostile (soude caustique)
- Les stratégies de décontamination doivent envisager des approches multiples pour optimiser l'élimination des micro-organismes (thermique + chimique) et ne pas compter sur un unique principe (par exemple, eau chaude à 80 °C)

- Adapter les stratégies de décontamination à la connaissance des contaminants potentiels
- Surveillance étroite du vieillissement des membranes par le biais de contrôles d'intégrité en ligne pour éviter les pannes.

En ce qui concerne la surveillance des micro-organismes, des essais sont effectués hors ligne et sur des échantillons liquides.

Une telle pratique est conforme aux exigences réglementaires et adaptée à la détection d'une contamination massive. Toutefois, sa pertinence pour la surveillance du système de manière rapide et continue a suscité des interrogations liées à la nature des biofilms et du fait que la libération de micro-organismes et d'autres sous-produits à partir du biofilm ne serait pas linéaire. Les techniques modernes de microbiologie (ChemScan, ultrafluorescence, cytométrie en flux) ont été examinées et considérées comme des outils potentiellement puissants pour :

- Réduire le délai d'obtention des résultats et permettre de déclencher plus rapidement des mesures préventives/curatives et
- améliorer la sensibilité de la détection de micro-organismes,

Ou :

- Servir de systèmes de surveillance en ligne (sous réserve que leur intégration dans le système de purification de l'eau soit techniquement réalisable).

Les possibilités d'obtenir des échantillons de surface représentatifs ont été examinées. Cependant, il est peu probable que la collecte de ces échantillons soit gérable dans un système de production à échelle industrielle. Néanmoins, les systèmes permettant la collecte d'échantillons de surface (appareil de Robbins, par exemple) présenteraient un intérêt significatif au niveau d'un laboratoire pour identifier la flore microbienne susceptible de pénétrer dans le système de production.

Par conséquent, les pratiques actuelles concernant les échantillons liquides devront se poursuivre. D'autre part, le moment et la localisation de l'échantillonnage pourraient être corrélés à des déclencheurs (par exemple : fluctuation d'un paramètre physico-chimique) à partir des mesures effectuées en ligne à travers le système.

Monographie de l'EPPI et adéquation des spécifications actuelles lors de l'examen des systèmes membranaires.

Lorsque les spécifications de la monographie de la Ph.Eur. sur l'EPPI ont été établies, seuls la technique de distillation et les contaminants potentiels susceptibles d'être associés à cette technique avaient été envisagés. Les spécifications actuelles de la monographie de l'EPPI ne sont plus jugées appropriées vis-à-vis des contaminants potentiels associés à l'utilisation de systèmes membranaires pour la production d'eau.

Néanmoins, des sous-produits ou des restes de micro-organismes seraient de nature organique et auraient probablement un impact sur les paramètres actuellement surveillés dans la monographie. Il est considéré que la libération de telles matières dans le système aurait une incidence sur le COT et la conductivité.

En conséquence, l'adjonction d'exigences relatives à la stabilité des valeurs du COT et de la conductivité mesurées en ligne pourrait fournir des informations sur la présence potentielle de micro-organismes dans le système ou sur la libération de sous-produits.

Une réduction significative de la spécification du COT serait conforme aux données réelles présentées et permettrait également un contrôle supplémentaire en réduisant la disponibilité des nutriments.

En ce qui concerne la charge microbienne, la possibilité de réduire le niveau actuel devrait être considérée. Des modifications concernant la détection de micro-organismes par des méthodes microbiologiques rapides ou par des milieux de culture modifiés adaptés aux bactéries susceptibles d'être présentes dans le système, en fonction de l'eau d'alimentation et d'une flore environnementale spécifique, pourrait en outre être envisagées.

Enfin, des méthodes supplémentaires (essai d'activation des monocytes, par exemple, pour les composés susceptibles de déclencher une réponse immunitaire chez l'homme, ou d'autres essais appropriés) pourraient être intégrées pour déceler des sous-produits biologiquement actifs libérés par des micro-organismes, en plus de l'essai actuellement recommandé des endotoxines bactériennes qui est axé sur les endotoxines de bactéries Gram négatives.

5. CONCLUSIONS

La qualité des débats et des données fournies par les intervenants a été très appréciée. Contrairement à l'atelier organisé en 1999, les représentants des autorités de réglementation ont estimé que les raisons fournies par la Commission européenne de Pharmacopée étaient suffisantes pour recommander le lancement de discussions sur l'utilisation possible de systèmes membranaires pour la production d'eau pour préparations injectables. Toutefois, ces discussions devront prendre en considération les questions soulevées lors de l'atelier au sujet d'une révision des spécifications en vigueur, de l'introduction de méthodes supplémentaires et de l'obligation de gérer les contaminants susceptibles d'être présents dans de tels systèmes et d'assurer un niveau de sécurité acceptable du produit. Enfin, l'impact de ce sujet sur les autorités réglementaires et les compagnies pharmaceutiques étant jugé très important, les participants de l'atelier ont vivement recommandé que des discussions se tiennent via un forum multidisciplinaire impliquant les différents acteurs, afin de garantir une couverture suffisante de tous les aspects de la question.