

Introduction à la formulation pharmaceutique : **Eau pour l'usage pharmaceutique**

Dr. Farshid Sadeghipour
Ecole de Pharmacie Genève - Lausanne

Eau : Pourquoi différentes qualités Ph. Eur.?

- L'eau est l'utilité la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique ou plus simplement lors de la préparation de la grande majorité des médicaments
- L'eau est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèse du PA ou de la formulation du produit fini ou comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements ou des emballages primaires.
- Différentes qualités d'eau sont nécessaires, selon l'utilisation qui en serait faite.
- La différentes qualités d'eau se remarquent par leur pureté chimique et microbiologique.

Eau : différentes qualités Ph. Eur.

- Eau purifiée (*Aqua purificata*)
 - Eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée.
- Eau hautement purifiée (*Aqua valde purificata*)
 - Eau destinée à être utilisée dans la préparation de médicaments lorsqu'une eau d'une qualité biologique élevée est nécessaire, sauf dans les cas où l'emploi d'Eau pour préparations injectables est requis.
- Eau pour préparations injectables (*Aqua ad iniectabilia*) Eau PPI
 - Eau destinée soit à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux (eau pour préparations injectables en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances ou. préparations pour administration parentérale (eau stérilisée pour préparations injectables).

Eau : différentes qualités Ph. Eur.

- **Eau pour irrigation (eau versable)**
 - Cette appellation, codifiée par la Pharmacopée Européenne dans la monographie « Préparations pour irrigation », désigne des préparations aqueuses stériles de grands volumes destinées à l'irrigation des cavités, des lésions et des surfaces corporelles, par exemple au cours d'interventions chirurgicales. Les récipients sont unidoses (flacon versable) et leur orifice ne doit pas être adaptable aux dispositifs de perfusion. L'étiquetage doit indiquer que l'eau ne doit pas être injectée, qu'elle doit être utilisée en une seule fois et que les quantités non utilisées doivent être jetées. L'eau pour irrigation doit être stérile et contenir moins de 0,5 UI/ml d'endotoxines bactériennes.

Eau : Méthodes de traitement

- **Adoucissement**
 - **Définition**
 - L'adoucissement est un traitement physico-chimique dont l'objectif est de limiter l'entartrage des canalisations et des équipements de distribution de l'eau (dépôt de carbonate de calcium et de magnésium). Il constitue le plus souvent un prétraitement dans la filière des traitements nécessaires à l'obtention d'eau purifiée, d'eau déminéralisée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale ou d'eau pour le fonctionnement de certains appareils à usage hospitalier (la blanchisserie, la production de vapeur, la production d'eau chaude, les installations de chauffage central, la production de glace technique...). **Les ions de sodium remplacent les ions calcium et magnésium.** La conductivité d'une eau adoucie n'est donc pas ou peu modifiée par rapport à la conductivité de l'eau arrivant à l'entrée de l'établissement.

Eau : Méthodes de traitement

- **Adoucissement**
 - **Appareillage**
 - L'eau est traitée par un adoucisseur : résine échangeuse de cations divalents (calcium et magnésium).
 - Les résines constituent un support favorable à la prolifération bactérienne surtout si elles fonctionnent par intermittence. On peut également constater une perte d'efficacité des résines et une usure qui conduit à la libération de particules de résines. Les adoucisseurs doivent être entretenus soigneusement et régulièrement en fonction du volume et de la dureté initiale de l'eau traitée par cet appareil : régénération chimique, désinfection,
 - Détassage et changement de résines. Les opérations d'entretien et de vérification des appareils de traitement d'eau doivent être réalisées conformément aux indications et recommandations des fournisseurs des appareils. La compatibilité avec le produit désinfectant doit être indiquée par le fabricant.

Eau : Méthodes de traitement

■ Adoucissement

- Appareillage



Eau : Méthodes de traitement

■ Déminéralisation

- Définition

La déminéralisation est une étape du traitement physico-chimique d'une filière de production d'eau purifiée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale, d'eau pour le fonctionnement de certains appareils hospitaliers (autoclaves). Cette eau est traitée par des résines échangeuses d'anions et de cations : les ions de l'eau traitée sont échangés avec des ions H⁺ et OH⁻. L'eau obtenue a une conductivité qui peut être extrêmement faible (jusqu'à 0,06 µS/cm) et une corrosivité importante.

Eau : Méthodes de traitement

■ Déminéralisation

- Appareillage

- Les déminéralisateurs peuvent être en lits séparés quand les résines échangeuses d'anions et de cations sont individualisées, ou en lits mélangés quand les deux résines sont contenues dans un dispositif unique.
- Les résines constituent un support favorable à la prolifération bactérienne surtout si elles fonctionnent par intermittence. Les déminéralisateurs doivent être entretenus soigneusement et régulièrement en fonction du volume et de la charge minérale initiale de l'eau traitée par les résines : régénération chimique, désinfection, détassage et changement de résines.
- Les opérations d'entretien et de vérification des appareils de traitement d'eau doivent être réalisées conformément aux indications et recommandations des fournisseurs des appareils.

Eau : Méthodes de traitement

- **Déminéralisation**
 - **Appareillage**



Eau : Méthodes de traitement

- **Osmose**
 - **Définition**

- L'osmose inverse est un traitement physico-chimique et antimicrobien. Il est le plus souvent mis en oeuvre après un adoucissement et une ou plusieurs filtration(s) et peut constituer le dernier traitement d'une filière de traitement d'eau purifiée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale, d'eau pour le fonctionnement de certains appareils à usage hospitalier (autoclaves, laveurs désinfecteurs...).
- L'osmose inverse est réalisée par passage de l'eau à traiter sur une membrane semi-perméable qui assure la rétention de la majorité des composés présents dans l'eau (particules, colloïdes, ions contaminants organiques y compris endotoxines bactériennes et micro-organismes).
- L'osmose vise à extraire les substances inorganiques et organiques de l'eau. La conductivité d'une eau osmosée est plus faible que celle de l'eau initiale et sa corrosivité importante.

Eau : Méthodes de traitement

- **Osmose**
 - **Définition (suite)**

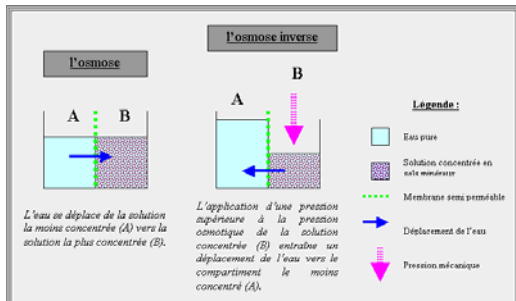
■ Les traitements par membranes d'osmose ne doivent pas être considérés comme des traitements stérilisants car malgré leur grande efficacité de filtration, il peut se produire des fuites minimes de micro-organismes, en particulier de virus, et des biofilms peuvent coloniser les canalisations et les réservoirs en aval du traitement.

- **Appareillage**

■ Les osmoseurs doivent être entretenus soigneusement et régulièrement en fonction du volume et de la charge minérale et particulaire de l'eau traitée : désinfection et changement de membranes. Les opérations d'entretien et de vérification des appareils de traitement d'eau doivent être réalisées conformément aux indications et recommandations des fournisseurs des appareils.

Eau : Méthodes de traitement

- Osmose
 - Principes



Eau : Méthodes de traitement

- Osmose
 - Appareillage



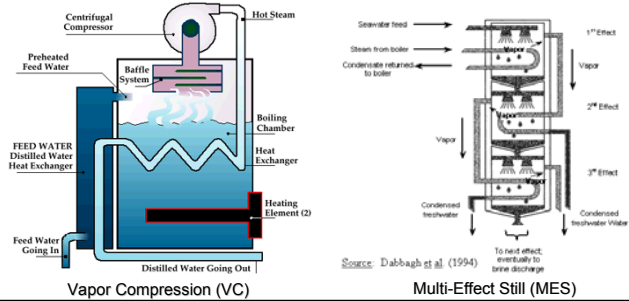
Eau : Méthodes de traitement

- Distillation
 - Définition
 - ☞ La distillation constitue le plus souvent le traitement physico-chimique ultime d'une filière de production d'eau purifiée ou d'eau pour préparation injectable. L'eau obtenue est d'une très grande pureté physico-chimique et microbiologique, sa conductivité est extrêmement faible (jusqu'à 0,06 micro-siemens par centimètre ($\mu\text{S}/\text{cm}$) et sa corrosivité importante. Si la distillation est pratiquée dans de bonnes conditions, l'eau distillée est exempte d'endotoxines.
 - Appareillage
 - ☞ L'eau distillée est produite par chauffage, évaporation, puis condensation sur une paroi froide, de la fraction volatile de l'eau introduite dans l'appareil.

Eau : Méthodes de traitement

■ Distillation

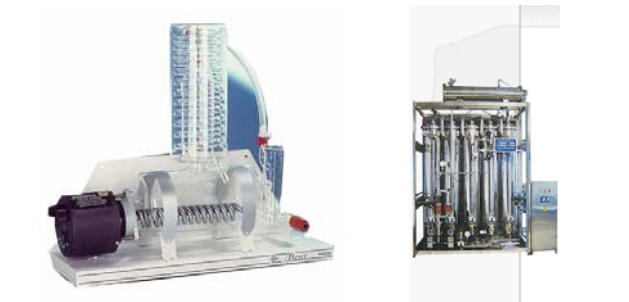
■ Principes



Eau : Méthodes de traitement

■ Distillation

■ Appareillage



Eau : Méthodes de traitement

■ Filtration

■ Définition

- La filtration est une méthode classique de séparation des particules physiques (et donc des micro-organismes de taille et comportement identiques) par passage sur un support dont le seuil de rétention permet de distinguer par ordre croissant d'efficacité : microfiltration, ultrafiltration et nanofiltration.
- La filtration permet, selon le seuil de rétention moyen du filtre utilisé, d'éliminer divers types de particules et microorganismes à plusieurs endroits d'une filière de production ou de distribution d'eau : préfiltration (en général de 1 à 5 µm), filtration en ligne, filtration terminale.
- En milieu hospitalier, la filtration a surtout pour objectif d'éliminer la contamination bactérienne et sera donc le plus souvent employée au plus près du point d'usage.

Eau : Méthodes de traitement

Filtration

Appareillage et Matériel

Deux principes sont utilisés en filtration :

- le piégeage au sein de médias filtrants de type fibreux sur la profondeur du filtre (filtration en profondeur). Le diamètre des pores est irrégulier et supérieur à celui des particules à retenir et différents phénomènes électriques et physiques sont utilisés dans ce piégeage ;
- la rétention par tamisage à la surface d'un média de type polymérique dont les pores sont parfaitement calibrés (filtration en surface). Ce procédé n'utilise que le principe physique de rétention de particules d'un diamètre supérieur à celui des pores dans le cas d'un flux de filtration perpendiculaire au filtre, voire inférieur dans le cas d'un flux tangentiel puisque s'ajoute l'effet de force de cisaillement.

Eau : Méthodes de traitement

Filtration

Appareillage et Matériel (suite)

Il existe deux types de filtres :

- des filtres réutilisables un certain nombre de fois (après désinfection ou stérilisation). Au-delà d'un certain nombre d'utilisations et en fonction de l'usage de l'équipement, des micro-organismes peuvent traverser le filtre. L'établissement doit s'assurer du maintien de la qualité des filtres dans le temps, en tenant compte des indications du fabricant, par la mise en oeuvre de tests d'intégrité comme le point bulle ou le test de diffusion
- des filtres à usage unique qui doivent être renouvelés (souvent au bout de quelques jours).

- Attention à la concentration de la pollution microbienne qu'ils peuvent relarguer à n'importe quel moment accidentellement.
- Une attention toute particulière aux opérations d'entretien, de maintenance et de contrôles analytiques.
- Ces dispositifs entraînent une perte de charge parfois importante. Toute variation anormale de celle-ci doit attirer l'attention sur un dysfonctionnement.

Eau : Méthodes de traitement

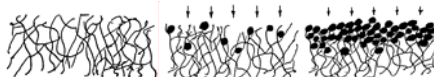
Filtration

Principes

Filtres Ecrans



Filtres en profondeur



Eau : Méthodes de traitement

Traitement par rayonnement ultraviolet

Définition

☞ Ce traitement consiste en une irradiation de l'eau par un rayonnement ultraviolet. Il appartient à la catégorie des traitements biocides de transformation, à l'opposé des traitements physiques de rétention, et il a pour objectif de transformer des micro-organismes vivants en micro-organismes non viables mais certains d'entre eux peuvent, s'ils ne sont pas suffisamment inactivés, recouvrer ultérieurement leurs propriétés initiales.

Eau : Méthodes de traitement

Traitement par rayonnement ultraviolet

Définition

☞ Le site d'action de ces rayonnements au sein des micro-organismes est l'ADN. Les longueurs d'onde les plus efficaces sont celles comprises entre 250 et 260 nm. Les phénomènes d'auto-réparation des micro-organismes peuvent être activés par des rayonnements supérieurs à 320 nm. Toute garantie de désinfection par les rayonnements ultraviolets impose donc une dose d'irradiation suffisante pour inactiver les micro-organismes, exprimés en joules par mètre carré (J/m^2), de l'ordre de 70 pour les bactéries les plus fragiles à 200-400 pour les parasites.

Eau : Méthodes de traitement

Traitement par rayonnement ultraviolet

Définition

☞ C'est un traitement photochimique non rémanent. Tout ce qui absorbe des rayonnements dans l'eau à traiter constituera une interférence à son efficacité : molécules organiques ou minérales (Fe^{++} , Mn^{++}), matières en suspension, colloïdes. Si l'eau traitée doit être distribuée en réseau ou stockée, il convient de vérifier qu'il n'existe pas de phénomène de reviviscence des micro-organismes mal inactivés par les rayonnements UV ou ayant réparé leurs lésions.

Eau : Méthodes de traitement

■ **Traitement par rayonnement ultraviolet**

- **Appareillage**
 - Les lampes UV basse pression/basse énergie sont aujourd'hui agréées pour le traitement de l'eau potable après avoir vérifié leur efficacité dans des conditions d'emploi très draconiennes (réacteurs spécialement adaptés). Il n'en est pas de même pour les lampes moyenne pression/haute intensité, basse pression/haute énergie, ou système flash, très souvent proposés aux établissements de santé dans le cadre d'un usage de désinfection des eaux pour des usages plutôt discontinus, mais pour lesquels des essais d'efficacité démonstratifs sont en attente.
 - Il n'est pas simple de suivre en temps réel l'efficacité du traitement (absence de rémanence) et un contrôle par cellule photosensible est un minimum exigible sans réelle garantie.
 - L'installation doit être dimensionnée en fonction des débits à traiter. Le fonctionnement de l'installation doit pouvoir être contrôlé à tout moment. Les lampes ou générateurs d'ultraviolets doivent être remplacés suivant les indications du constructeur. Un nettoyage régulier de l'installation doit être assuré

Eau : Méthodes de traitement

■ **Traitement par rayonnement ultraviolet**

- **Appareillage**



Eau : différentes qualités Ph. Eur. et usages

■ **Produits pharmaceutiques stériles**

Parenteralia	Eau PPI
Ophtalmica	EP
Solutions d'hémofiltration	Eau PPI
Solution d'hémodiafiltration	Eau PPI
Solution de dialyse péritonéale	Eau PPI
Solutions pour irrigation	Eau PPI
Préparations nasales et otiques	EP
Préparations dermatologiques	EP

Eau : différentes qualités Ph. Eur. et usages

■ Produits pharmaceutiques non-stériles

Préparations orales	EP
Solutions pour nébulisation	EP sauf cas spéciaux : EPPI
Préparations dermatologiques	EP sauf cas spéciaux : Eau potable
Préparations nasales et otiques	EP
Préparations rectales et vaginales	EP

Eau : différentes qualités Ph. Eur. et usages

■ Eau utilisée durant la fabrication d'un médicament mais absente dans la formulation finale

Granulés	EP
Enrobage de comprimés	EP
Utilisée dans la formulation préalable à la lyophilisation non-stérile	EP
Utilisée dans la formulation préalable à la lyophilisation stérile	EPPI

Eau : différentes qualités Ph. Eur. et usages

■ Eau utilisée durant la fabrication des API (PA)

- Pour tout API (Active pharmaceutical ingredient ou principe actif) ne devant pas être stérile et ne devant pas être dans une forme finale stérile, l'eau potable peut être utilisée.
- Durant l'étape finale de l'isolement et de purification, même si le PA ne doit pas être stérile, mais la forme finale est stérile (mais non-parentérale), l'EP doit être utilisée.
- Si la forme finale est un parentéral, l'Eau PPI doit être utilisée.

Eau : différentes qualités Ph. Eur. et usages

- **Eau utilisée durant les cycles de nettoyage et de rinçage**
 - Pour tout PA ne devant pas être stérile et ne devant pas être dans une forme finale stérile, l'eau potable peut être utilisée pour les rinçages initial et final
 - Pour les formes finales, non-stériles ou stériles (sauf les parentérales), les même règles que pour la production sont appliquées c'est-à-dire l'EP
 - Pour les parentérales, si pour le rinçage et le NEP (CIP) initiaux, l'EP peut être tolérée, pour les étapes de nettoyage finale, l'EPPI est exigée, même si l'EHP peut être acceptée, mais preuve et validation à l'appui

Eau purifiée (Aqua purificata) EP

- **Eau purifiée en vrac**
 - **Production**
 - ⌘ L'eau purifiée en vrac est préparée par distillation, par échange d'ions, par osmose inverse ou par tout autre procédé approprié à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'Autorité compétente.
 - ⌘ Au cours de la production et de la conservation, des mesures appropriées sont prises pour garantir que le nombre de germes aérobies viables totaux est convenablement contrôlé et maîtrisé. Des seuils d'alerte et d'intervention sont établis en vue de la détection de toute évolution indésirable.
 - ⌘ L'eau purifiée en vrac est conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination.
 - ⌘ Essai du carbone organique total (COT) : < 0,5 mg/l, ou
 - ⌘ Substances oxydables : la solution reste légèrement rose.

Eau purifiée (Aqua purificata)

- **Eau purifiée en vrac**
 - **Caractères** : Liquide limpide et incolore
 - **Essais**
 - ⌘ Conductivité, Nitrates, Aluminium (si l'eau purifiée en vrac est destinée à la préparation de solutions pour dialyse), Ammonium, Métaux lourds, Endotoxines bactériennes (si l'eau purifiée en vrac est destinée à la préparation de solutions pour dialyse sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes).
 - **L'étiquette indique dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour dialyse.**

Eau purifiée (Aqua purificata)

- **Eau purifiée conditionnée en récipients**
 - **Caractères** : Liquide limpide et incolore
 - **Essais**
 - L'eau purifiée conditionnée en récipients satisfait aux essais prescrits dans la section Eau purifiée en vrac ainsi qu'aux essais complémentaires suivants:
 - Acidité ou alcalinité, Substances oxydables, Chlorures, Sulfates, Ammonium, Calcium et magnésium
 - Résidu à l'évaporation: au maximum 0,001 pour cent (sur 100 ml)
 - **L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour dialyse**

Eau hautement purifiée (Aqua valde purificata)

- **Production**
 - L'eau hautement purifiée est obtenue par des procédés appropriés à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'Autorité compétente.
 - Les procédés de production actuels comprennent par exemple l'osmose inverse à double passage, combinée à d'autres techniques appropriées telle l'ultrafiltration et la désionisation. L'utilisation et l'entretien corrects du système sont essentiels.
 - Mesures appropriées au cours de la production et de la conservation, idem EP.
- **Caractères** : Liquide limpide et incolore
- **Essais** : Conductivité, Nitrates, Aluminium (si l'eau hautement purifiée est destinée à la préparation de solutions pour dialyse), Métaux lourds
- **Endotoxines bactériennes**
- **L'étiquette indique dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour dialyse.**

Eau PPI (Aqua ad iniectionabilia)

- **Eau PPI en vrac**
 - **Production**
 - L'eau pour préparations injectables en vrac est obtenue soit à partir d'une eau destinée à la consommation humaine, comme établi par l'Autorité compétente, soit à partir d'une eau purifiée, par distillation dans un appareil dont les surfaces en contact avec l'eau sont constituées de verre neutre, de quartz ou d'un métal approprié. Cet appareil est muni d'un dispositif efficace pour empêcher le primage.
 - L'entretien correct de l'appareil est essentiel. La première fraction du distillat, obtenue lors de la mise en marche, est rejetée. Le distillat est ensuite recueilli.
 - Mesures appropriées au cours de la production et de la conservation, idem EP.

Eau PPI (Aqua ad iniectionabilia)

■ Eau PPI en vrac

- **Caractères : liquide limpide et incolore**
- **Essais**
 - Carbone organique total, Conductivité, Nitrates, Aluminium, Métaux lourds,
 - Endotoxines bactériennes

Eau PPI (Aqua ad iniectionabilia)

■ Eau stérilisée pour préparations injectables

- **Définition**
 - C'est une eau destinée à la dissolution, au moment de l'emploi, de préparation pour administration parentérale.
 - Eau pour préparations injectables en vrac répartie dans des récipients appropriés qui sont ensuite fermés (ampoule pour les petits volumes et flacon de verre avec opercule en caoutchouc et bague de sertissage en aluminium pour les volumes de 100 ml à 10 000 ml) , puis stérilisés par la chaleur, dans des conditions telles que l'eau reste conforme à la limite spécifiée dans l'essai des endotoxines bactériennes.
 - L'eau stérilisée pour préparations injectables est exempte de tout additif.

Eau PPI (Aqua ad iniectionabilia)

■ Eau stérilisée pour préparations injectables

- **Caractères : Aspect: liquide limpide et incolore**
- **Essais**
 - Carbone organique total, Acidité ou alcalinité, Conductivité, Substance oxydables, Chlorures, Sulfates, Ca & Mg, Nitrates, Aluminium, Ammonium, Métaux lourds,
 - Résidus à l'évaporation : < 4 mg (0.004%) (≤ 10 ml) ou < 3 mg (0.003%) (> 10 ml) sur min. 100 ml
 - Endotoxines bactériennes
 - Contamination particulaire : particules non visibles. L'eau stérilisée pour préparations injectables satisfait, selon le cas, à l'essai A ou à l'essai B.
 - Stérilité : L'eau stérilisée pour préparations injectables satisfait à l'essai de stérilité.

Comparaison des 3 qualités

Essai	EP		EHP	EPPI	
	Vrac	Cond. Réc.		Vrac	Stér. PPI
Carbone organique total	< 0,5 mg/l	< 0,5 mg/l	< 0,5 mg/l	< 0,5 mg/l	< 0,5 mg/l
Acidité ou alcalinité	NON	OUI	NON	NON	OUI
Conductivité (20 °C) µS/cm <	4,3	1,1	1,1	1,1	25 (≤10 ml) 5 (>10 ml)
Substance oxydables	OUI	OUI	NON	NON	OUI
Nitrates : < 0,2 ppm	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Sulfates	NON	OUI	NON	NON	OUI
Aluminium : < 10 ppb	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Ammonium : < 0,2 ppm	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Ca & Mg	NON	OUI	NON	NON	OUI
Métaux lourds : < 0,1 ppm	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Contamination particulaire	NON	NON	NON	NON	PNV Essai A ou Essai B
Stérilité	NON	NON	NON	NON	OUI
Endotoxines bactériennes	<0,25UI/ml	<0,25UI/ml	<0,25UI/ml	<0,25UI/ml	<0,25UI/ml
Germes aérobies viables Totx	100 UFC/ml	10 UFC/ml	10 UFC/100 ml	10 UFC/100 ml	Stérile

Comparaison des 3 qualités

Essai	EP		EHP	EPPI	
	Vrac	Cond. Réc.		Vrac	Stér. PPI
Carbone organique total	< 0,5 mg/l	< 0,5 mg/l	< 0,5 mg/l	< 0,5 mg/l	< 0,5 mg/l
Acidité ou alcalinité	NON	OUI	NON	NON	OUI
Conductivité (20 °C) µS/cm <	4,3	1,1	1,1	1,1	25 (≤10 ml) 5 (>10 ml)
Substance oxydables	OUI	OUI	NON	NON	OUI
Nitrates : < 0,2 ppm	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Sulfates	NON	OUI	NON	NON	OUI
Aluminium : < 10 ppb	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Ammonium : < 0,2 ppm	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Ca & Mg	NON	OUI	NON	NON	OUI
Métaux lourds : < 0,1 ppm	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Contamination particulaire	NON	NON	NON	NON	PNV Essai A ou Essai B
Stérilité	NON	NON	NON	NON	OUI
Endotoxines bactériennes	<0,25UI/ml	<0,25UI/ml	<0,25UI/ml	<0,25UI/ml	<0,25UI/ml
Germes aérobies viables Totx	100 UFC/ml	10 UFC/ml	10 UFC/100 ml	10 UFC/100 ml	Stérile

Substances oxydables

Portez à ébullition 100 ml d'eau avec 10 ml d'acide sulfurique dilué R. Ajoutez 0,2 ml de permanganate de potassium 0, 0,2 M et portez à ébullition pendant 5 min. La solution reste légèrement rose.

- Ce test, pendant longtemps, était le seul essai qui pouvait tenter de prouver l'absence ou une présence très limitée de résidus organiques dans l'eau pour l'usage pharmaceutique
- Ensuite, l'essai de carbone organique total semblait remplacer complètement cet essai
- Aujourd'hui les deux essais sont exigés et sont complémentaires, puisque le fait de l'absence d'un groupe de substances ne semble pas exclure l'absence de l'autre.

Carbone organique total - COT

- **Le dosage du carbone organique total (COT ou TOC in english) est une méthode de mesure indirecte des substances organiques présentes dans l'eau pour l'usage pharmaceutique. Cette méthode peut également servir à contrôler le déroulement de diverses, opérations intervenant dans la préparation des médicaments.**
- **Méthodologie Ph. Eur.**
 - **Décrit les procédures à suivre pour qualifier la méthode choisie et interpréter les résultats dans le cadre d'un essai limite plutôt que prescrire une méthode particulière :**
 - Une solution étalon est analysée à intervalles réguliers, déterminés en fonction de la fréquence des mesures. Cette solution est préparée avec une substance présumée facilement oxydable (par exemple, le saccharose), à concentration telle que la réponse instrumentale obtenue corresponde à la limite de teneur en COT fixée. La conformité du système est vérifiée au moyen d'une solution préparée avec une substance présumée difficilement oxydable (par exemple la 1,4-benzoquinone).

Carbone organique total - COT

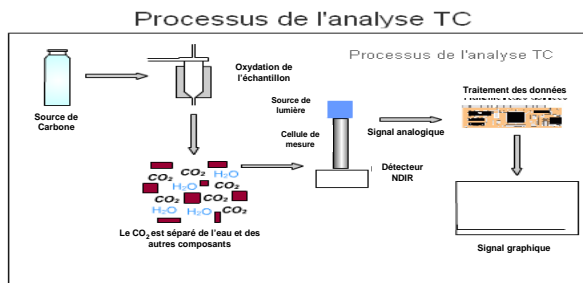
- **Méthodologie Ph. Eur.**
 - **Principes de bases de tous les types d'appareils utilisés :**
 - oxydation complète en dioxyde de carbone des molécules organiques contenues dans l'échantillon d'eau, puis analyse quantitative du dioxyde de carbone produit et, à partir de la valeur obtenue, détermination par le calcul de la teneur en carbone de l'eau
 - L'appareil utilisé doit permettre de différencier le carbone organique du carbone inorganique, présent sous forme de carbonate. Deux approches sont possibles:
 - Mesurer le carbone inorganique et déduire le résultat de la teneur en carbone total,
 - Eliminer de l'échantillon le carbone inorganique présent avant de procéder à l'oxydation.
 - Certaines molécules organiques peuvent également être entraînées au cours de cette opération, mais l'eau pour usage pharmaceutique ne contient que des quantités négligeables de carbone organique susceptible d'être ainsi co-éliminé.

Carbone organique total - COT

- **Méthodologie Ph. Eur.**
 - **Appareillage**
 - Utilisez un appareil étalonné, installé en ligne ou autonome. A intervalles de temps appropriés, vérifiez la conformité du système comme décrit ci-dessous. La limite de détection de l'appareil, spécifiée par le fabricant, $\leq 0,05$ mg de carbone/litre.
 - **Préparation de la verrerie :**
 - Nettoyez soigneusement la verrerie par une méthode permettant d'éliminer les matières organiques. Utilisez de l'eau COT pour la phase finale de rinçage.
 - **Eau COT :**
 - Utilisez de l'eau hautement purifiée satisfaisant aux spécifications suivantes:
 - Conductivité: inférieure ou égale à $1,0 \mu\text{S/cm}$ à 25°C
 - COT $\leq 0,1$ mg/litre
 - Selon le type d'appareil utilisé, les teneurs en métaux lourds et en cuivre peuvent être des facteurs critiques. Il convient de se conformer aux instructions du fabricant.

Carbone organique total - COT

■ Principes de l'analyse de COT



Carbone organique total - COT

■ Principes de l'analyse de COT

- **Oxydation de l'échantillon**
 - Oxydation chimique
 - Oxydation par combustion

http://www.shimadzu.com/toc_virtualadvisor/

NDIR

■ Non Dispersive Infrared Spectroscopy (spectroscopie infrarouge non dispersive)

Cette technique consiste à appliquer un faisceau infrarouge à un échantillon à analyser et à mesurer les longueurs d'onde d'absorption de ce rayonnement. Chaque longueur d'onde d'absorption correspond à un élément bien précis contenu dans l'échantillon. Les NDIR travaillent dans une bande d'absorption étroite.

NDIR

