

## FICHE TECHNIQUE N°2 : EAU POUR PREPARATION INJECTABLE

### CONTENU D'UN DOSSIER

1 : de demande d'ouverture

2 : de modification substantielle\* entraînant une installation ou une modification d'une installation de fabrication d'eau pour préparation injectable

\*Selon l'article R 5124-10 et non-répertoriée dans l'autorisation d'ouverture d'établissement en vigueur

### Éléments standards constitutifs du dossier

Informations générales	1	2
Motivations du projet	x	x
Activité de fabrication et forme pharmaceutique concernées	x	x
Consommation journalière prévue	x	x
Capacité envisagée ( <i>production horaire et stockage</i> )	x	x
Description d'ensemble / globale	x	x
Synthèse des modifications apportées par rapport à l'existant		x
Mesure de confinement durant les travaux incluant un engagement sur la formation du personnel extérieur		x
Impact éventuel sur les activités pharmaceutiques en cours (global et par phase)		x
<b>Planning prévisionnel (phasage)</b>		
Début des travaux	x	x
Opérations de qualifications/validations	x	x
Mise en route de l'installation	x	x
Engagement du Pharmacien responsable ou du Pharmacien Délégué à informer l'ANSM de tout ajustement significatif dans la planification	x	x
<b>Plans</b>		Comparatif avant /après (le cas échéant)
Plan de masse	x	x
Plan détaillé des locaux	x	x
Schéma de principe de l'installation (y compris les points de prélèvements)	x	x
<b>Qualité et origine de l'eau brute</b>		
Eau de ville	x	x
Eau de forage : <ul style="list-style-type: none"> <li>- preuve de la potabilité de l'eau</li> <li>- caractéristiques du forage / sécurité environnementale</li> <li>- sécurité du puisage : protection par rapport aux pollutions extérieures</li> <li>- état de distribution</li> </ul>	x	x

## Éléments standards constitutifs du dossier (suite)

<b>Installations</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<i>Système de production d'eau purifiée</i>		
Description du système (osmoseur, résine échangeuse d'ions, cuve de stockage...)	<b>x</b>	<b>x</b>
<i>Distillateur</i>		
Principe général de fonctionnement	<b>x</b>	<b>x</b>
Caractéristiques principales de l'équipement (qualité des matériaux, échangeurs thermiques, élimination du risque lié au primage, condenseur et fluide de refroidissement)	<b>x</b>	<b>x</b>
<i>Configuration de la boucle</i>		
Matériau	<b>x</b>	<b>x</b>
Tuyauterie (rugosité et qualité des soudures)	<b>x</b>	<b>x</b>
Longueur maximale des piquages	<b>x</b>	<b>x</b>
Vannes (type et séquence d'ouverture) type de joint	<b>x</b>	<b>x</b>
Pente quantifiée et/ou capacité à être vidangée	<b>x</b>	<b>x</b>
Absence de bras morts	<b>x</b>	<b>x</b>
Contrôle de la pression positive dans la boucle ou d'un débit continu	<b>x</b>	<b>x</b>
Position des points de prélèvement	<b>x</b>	<b>x</b>
Température de l'eau en circulation	<b>x</b>	<b>x</b>
Liste des capteurs et instruments de mesure et d'enregistrement tels que conductivimètre, TOC, thermomètre, débitmètre, manomètre, pH (lien avec contrôles en cours)	<b>x</b>	<b>x</b>
Principe de désinfection	<b>x</b>	<b>x</b>
<i>Pompes</i>		
Caractéristiques techniques	<b>x</b>	<b>x</b>
Matériau	<b>x</b>	<b>x</b>
Gestion du fonctionnement en discontinu si plusieurs pompes	<b>x</b>	<b>x</b>
<i>Echangeur</i>		
Caractéristiques techniques	<b>x</b>	<b>x</b>
Matériau	<b>x</b>	<b>x</b>
<i>Stockage</i>		
Capacité	<b>x</b>	<b>x</b>
Matériau	<b>x</b>	<b>x</b>
Configuration verticale ou horizontale	<b>x</b>	<b>x</b>
Forme du fond	<b>x</b>	<b>x</b>
Méthode de mesure de niveau	<b>x</b>	<b>x</b>
Sécurité point bas	<b>x</b>	<b>x</b>
Température de stockage	<b>x</b>	<b>x</b>
Système d'arrivée dans la cuve	<b>x</b>	<b>x</b>
Principe de désinfection	<b>x</b>	<b>x</b>
<b>Contrôles en cours</b>		
Contrôles physico-chimiques et bactériologiques	<b>x</b>	<b>x</b>
Plan d'échantillonnage	<b>x</b>	<b>x</b>
Système de détection / Alerte / Alarme	<b>x</b>	<b>x</b>
<b>Gestion des anomalies</b>		
Assurance de rejet automatique en cas de résistivité non conforme	<b>x</b>	<b>x</b>
Assurance de rejet systématique en cas de résistivité non conforme	<b>x</b>	<b>x</b>
<b>Plan directeur de qualification/validation</b>		
Lignes directrices du protocole	<b>x</b>	<b>x</b>

## Éléments complémentaires disponibles au démarrage de l'installation

<b>Installations</b>
<i>Distillateur</i>
Séparation des incondensables et des condensables
<i>Configuration de la boucle</i>
Circulation de l'eau turbulente quantifiée
Matériaux et tuyauterie
Qualité des soudures, présence de certificats
Orientation des raccords pour le montage des éléments de contrôle
Vannes (montage, orientation)
Passivation de l'inox après montage de l'ensemble de l'installation
<i>Echangeur</i>
Principe d'étanchéité des fluides (eau purifiée / fluide caloporteur)
Capacité à être vidangé
<i>Stockage (cuve) de l'eau p.p.i.</i>
Qualité des soudures, rugosité de la cuve
Piquage au point le plus bas
Filtre évent 0,22 µm chauffé si stockage d'eau chaude
Système de refroidissement
Inertage
<b>Pompe</b>
Principe de désinfection
<b>Contrôles en cours et suivi métrologique</b>
Gestion des lots d'eau lors du démarrage ou suite à la modification
<i>Différents types d'équipements</i>
Paramètres de contrôles et sécurités des équipements principaux (TOC, conductivité, thermomètre, débitmètre ...)
Description des alarmes (bloquantes, non bloquantes, informatives)
<i>Contrôles physico-chimiques et bactériologiques</i>
Modes opératoires
Fréquence des contrôles selon qualification
<b>Suivi d'exploitation</b>
Enregistrements
Cahier de suivi
Instructions de fonctionnement
Instructions de maintenance
Instructions de désinfection
<b>Gestion des anomalies</b>
Mesures prises en cas d'arrêt (définies lors de la validation)
Investigations en cas de résultats en dehors des limites
<b>Qualification / Validation</b>
Qualification d'installation (protocole rédigé à l'ouverture, qualification réalisée lors du démarrage)
Qualification opérationnelle (protocole rédigé à l'ouverture, qualification réalisée lors du démarrage)
Qualification de performance (protocole rédigé lors du démarrage)
Fréquences de requalification

Remarque : Il est rappelé que l'établissement doit envoyer une notification préalable à l'ANSM avant la première fabrication avec de l'eau PPI produite par osmose inverse selon le document « *Information des fabricants de matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) et de médicaments à usage humain concernant la production d'eau pour préparations injectables par un procédé autre que la distillation (osmose inverse notamment)* » de décembre 2017 et qu'il doit tenir compte des éléments fournis dans le « *Questions and answers on production of water for injections by non-distillation methods – reverse osmosis and biofilms and control strategies* » du 1<sup>er</sup> août 2017.