

CARBONE ORGANIQUE TOTAL

# Mesure en continu du COT en industrie pharmaceutique

Par A. BOUTON et R. SCHMID, Swan

Parmi les différents aspects du contrôle de la qualité de l'eau à usage pharmaceutique, la mesure du carbone organique total (COT) est devenue durant la dernière décennie un paramètre essentiel de validation. De plus en plus précis, les systèmes en ligne se développent afin d'optimiser les coûts, les fréquences et les durées de maintenance.

**A**u cours de ces dix dernières années, la mesure du carbone organique total (COT) a pris une importance primordiale dans l'ensemble des domaines d'application du traitement des eaux, que ce soit pour la production d'eau potable ou pour l'industrie (pharmaceutique, semi-conducteurs, production d'énergie...). Depuis 1998, l'industrie pharmaceutique a inclus la mesure du COT dans les contrôles obligatoires (USP <643> et EP <2244>) pour valider les méthodes de production d'eau purifiée (EPU) et d'eau pour

préparation injectable (EPI). Le taux de COT entraîne la mise en production ou non de l'eau et peut avoir un impact significatif sur les processus de fabrication des produits pharmaceutiques et biologiques. Avec ces normes, les instruments de mesure en continu se sont développés et ont évolué afin de répondre à une demande de réactivité face à un événement contaminant. Initialement, la limite supérieure en COT (500 ppb) était déterminée par la limite de réponse des instruments de mesure. Nous en sommes loin aujourd'hui avec une précision de



La réduction du taux de carbone organique total est un passage essentiel de l'obtention d'eau purifiée.

0,1 ppb. Le nouveau défi des fabricants d'analyseurs chimiques en continu est de réduire les coûts, les fréquences et les durées de maintenance, tout en conservant voire augmentant la fiabilité de ces instruments. Rendre accessible au personnel la maintenance de l'instrument de mesure par une simplification permet d'éliminer l'indisponibilité longue en raison des réparations ou des pièces retournées. Les coûts de fonctionnement par instrument seraient également clairement diminués. L'accent est également mis sur le développement de méthodes automatiques

de vérification des analyseurs afin de garantir un fonctionnement optimal entre les tests de conformité (*system suitability test* ou « SST ») et/ou les maintenances. Dans la conception des instruments, l'accent est donc porté sur une mise en œuvre simple et un fonctionnement sûr.

## Méthodes de détermination

Aujourd'hui, les méthodes de détermination du COT sont principalement les suivantes : la décomposition thermique, l'oxydation UV-persulfate et l'oxydation UV directe.

### Décomposition thermique

Avec ce procédé (figure 1), les particules organiques sont détruites par des températures élevées. De cette manière, les composants non dissous (solides en suspension ou débris d'usure) sont aussi complètement décomposés.

C'est une méthode commune, en particulier avec de fortes charges en COT (par exemple des eaux usées municipales).

### Oxydation UV-persulfate

L'oxydation par voie humide avec de la lumière UV et du persulfate (figure 2) est largement répandue et considérée comme « la norme », en particulier avec de l'eau purifiée et les applications d'eau ultrapure. Parmi les avantages de cette méthode, une large gamme opérationnelle (inférieure à 1 ppb à plus de 100 ppm) et une haute précision.

### Oxydation directe par UV

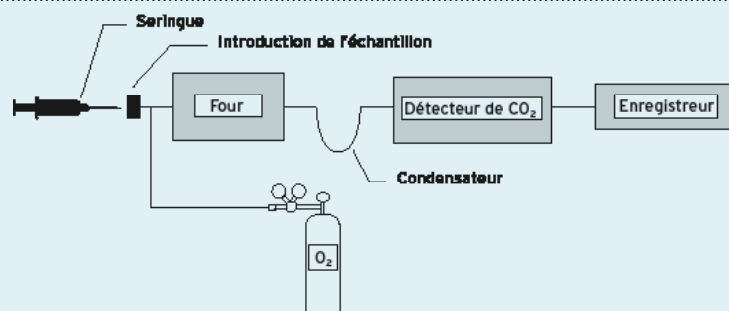
L'oxydation UV directe est appliquée seulement à l'eau ultrapure car la conductivité de l'eau en entrée doit être faible. Cette méthode est rapide et très fiable. Les produits chimiques ne sont pas nécessaires. Il est à noter que la concentration en COT est limitée à 1000 ppb (selon les fabricants). Ces instruments se sont beaucoup développés au cours des dernières années.

Toutes les méthodes mentionnées précédemment ont leurs avantages et leurs inconvénients, selon les gammes de mesure et la précision souhaitées. Pour cette raison, il est important de choisir l'instrument exactement en fonction de son application et de son environnement.

### Oxydation directe par UV : simple rapide et fiable

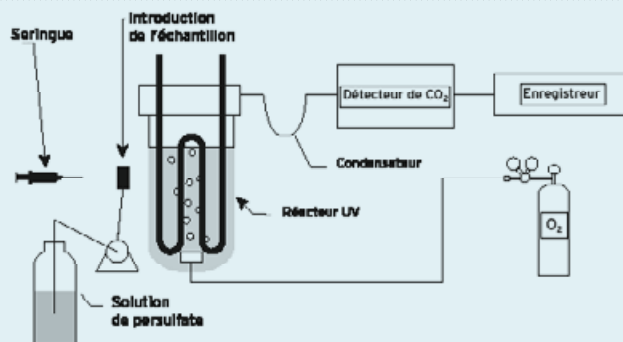
Après une première mesure de la conductance, l'échantillon passe dans le réacteur UV. Dans

#### 1 Décomposition thermique



Les particules organiques sont détruites à haute température, y compris les composés non dissous.

#### 2 Oxydation UV-persulfate



Très précise, cette méthode dispose en outre d'une large gamme opérationnelle (de moins de 1 ppb à plus de 100 ppm).

cette conception (figure 3), l'eau est acheminée directement sur la surface de la lampe UV, ce qui augmente l'efficacité de la lampe. Après cette oxydation, la conductance de l'eau est à nouveau mesurée. La concentration de COT est calculée à partir de la différence entre les valeurs des deux capteurs. CIT : carbone inorganique total. C'est la partie qui provient de sources inorganiques ou minérales, par exemple le CO<sub>2</sub>. La valeur est mesurée/déterminée par le premier capteur.

COT : carbone organique total. Cette partie provient de sources

biologiques, par exemple des biofilms ou des cellules.

CT : carbone total : CIT + COT = CT. Cette valeur est déterminée par le deuxième capteur. Le CIT dans les applications courantes est presque exclusivement composé de CO<sub>2</sub>. Dans la plupart des usines EPPI le CIT est plus élevé que le COT. Ce type d'instrument est conçu pour fonctionner simplement. Toutes les pièces d'usure peuvent être remplacées rapidement et sans trop d'efforts. Un bon exemple est le réacteur : avec la lampe UV, il forme un seul élément. Pour l'entretien, il peut être échangé comme ➔

Dans la conception des instruments, l'accent est porté sur la simplicité de la mise en œuvre et la sûreté du fonctionnement.

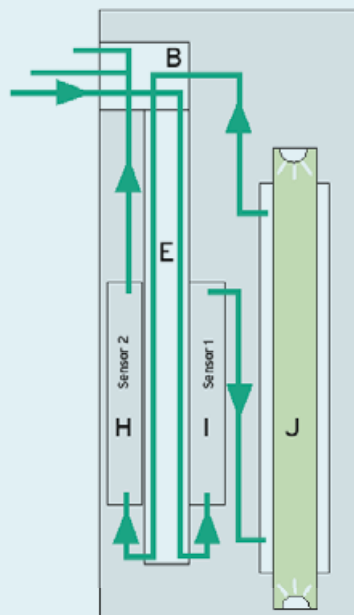
Il existe deux méthodes de compensation différentes selon le domaine d'application choisi.

### 3 Oxydation directe par UV



Dans cette conception, l'eau est acheminée directement sur la surface de la lampe UV.  
Source : Swan instruments d'analyse.

### 4 Moniteurs nouvelle génération



B : entrée et sortie réacteur ; E : échangeur de chaleur ; J : lampe UV et réacteur ; I : mesure la température avant oxydation ; H : mesure la température après oxydation.

→ une composante *via* un système « plug & play ». En peu de temps, il peut être remplacé par un opérateur de la compagnie. Cette configuration permet des entretiens indépendants, répondant ainsi à l'une des principales préoccupations des unités pharmaceutiques. En outre, les dimensions du réacteur sont extrêmement compactes. La faible distance entre la lampe UV et le réacteur permet d'atteindre néanmoins

une efficacité d'irradiation beaucoup plus élevée.

### L'influence de la température

Avec la méthode directe aux UV, la température a plus d'influence sur le résultat du test. Pour réduire ce phénomène, les moniteurs « nouvelle génération » disposent d'un réacteur équipé en amont d'un échangeur de chaleur.

Le moniteur stabilise la température de l'échantillon de 42 à 43 °C, non seulement pour la mesure en ligne mais aussi pour l'étalonnage (figure 4).

### Compensation CO<sub>2</sub>

Des conditions de température stables sont les principes de base pour des résultats de tests précis et fiables. Cependant, la méthode de compensation est également importante. Voilà pourquoi les mesures de la conductance sont réalisées à une même température. En effet, la conversion après mesure à une température commune de référence peut être fondée sur des algorithmes différents. Pour cette raison, deux méthodes de compensation différentes existent, selon le domaine d'application choisi.

### Modèle CO<sub>2</sub>

L'eau pour des applications pharmaceutiques et EPU ne contient par définition pas de sels. Elle peut contenir des traces de composés de carbone organique (COT) et le dioxyde de carbone dissous (CIT) dans l'atmosphère. Ce CO<sub>2</sub> devrait être la seule source de CIT.

Un exemple réel avec des chiffres arrondis :

- conductance au premier capteur (COND 1) : 0,6  $\mu\text{S}$  à 42 °C ;
- conductance au second capteur (COND 2) : 0,8  $\mu\text{S}$  à 42 °C.

La conductance absolue de l'eau à cette température est d'environ 0,12  $\mu\text{S}$ . La différence de 0,48  $\mu\text{S}$  au niveau du premier capteur doit donc venir du CO<sub>2</sub>.

À partir de COND 1, le CIT peut être calculé à partir de la corrélation nette entre la conductivité et la concentration en dioxyde de carbone. Les valeurs correspondantes pour les différentes températures sont totalisées et enregistrées



#### Les points de mesure en pharmaceutique

Le schéma de la production d'eau purifiée avec les points de mesure classique à télécharger sur [ProcessPropre.fr](http://ProcessPropre.fr)

dans l'instrument constituant un abaque de corrélation. Les moniteurs « nouvelle génération » possédant un échangeur thermique, les mesures de la conductance en entrée et en sortie se feront à une même température comme illustré dans cet exemple.

Le CIT calculé, la proportion organique est convertie en CO<sub>2</sub> par la lampe UV. Par conséquent, la valeur au capteur 2 est supérieure à celle du capteur 1.

COND 2 - COND 1 = 0,2 µS

Le niveau de concentration en COT peut désormais être calculé en utilisant la même corrélation que pour le CIT (COND 1), puisque tout le COT est transformé en CO<sub>2</sub>,

Pour valider cette configuration, l'étalonnage se fait avec une solution choisie de 1 ppm. Si les résultats s'écartent plus fortement que prévu de la valeur cible, c'est que :

- certaines exigences n'ont pas été remplies (hors gamme, hors application...);
- les paramètres de fonctionnement sont mal ajustés ;
- l'instrument souffre d'un dysfonctionnement.

Cette détermination des CIT et COT est, dans les conditions mentionnées ci-dessus, une méthode absolue, sans ajustement. C'est uniquement une comparaison avec une cible réelle. L'étendue d'une

possible divergence est spécifiée par le fabricant.

#### Compensation linéaire

Cette méthode est utile s'il n'y a pas de relation claire entre la concentration en COT et la conductivité.

Avec de telles applications, un modèle (Λ) conductance/COT peut être établi par la production de « solutions d'étalonnage » qui couvrent les gammes conductance et COT de l'application.

La dépendance en température de la conductivité de ces échantillons ne doit être prise en compte que lors de l'étalonnage et lorsque les mesures en ligne sont effectués à

différentes températures. Comme vu précédemment, un moniteur de nouvelle génération stabilise la température de l'échantillon (échangeur de chaleur) non seulement pour la mesure en ligne, mais aussi pour l'étalonnage, à 42 à 43 °C. Afin de permettre des mesures à des températures différentes, la conductance d'entrée et de sortie de réacteur est convertie à 25 °C. Le réglage standard est de 2 % par degré Celsius. Cette valeur peut être modifiée manuellement. Dans le mode linéaire, l'étalonnage est effectué par la mesure d'une solution définie (saccharose 1 ppm). L'appareil calcule la pente effective sur la base du résultat du ➔



25 ans d'expertise...



... en toute confiance

Un test d'adéquation est la seule possibilité de tester un instrument COT dans la pratique.



La détermination du COT passe par trois méthodes possibles : décomposition thermique, oxydation UV-persulfate et oxydation UV directe.

→ test et affiche cette valeur. Si la modification de pente est comprise dans la limite de tolérance du moniteur, l'ajustement peut être enregistré. Par expérience, les valeurs se situent dans une fourchette de 0,15 à 0,30.

### Application pharmaceutique : contraintes et particularités

#### Points de mesure

Dans les usines d'EPPI et EPU modernes, la plupart des mesures sont effectuées en différents points. Dans les usines pharmaceutiques, ils sont typiquement situés après la distillation, dans le réservoir de stockage, à l'entrée et la sortie des boucles et, bien sûr, au(x) point(s) d'utilisation.

#### Exigences de l'USP <643>

La mesure de COT peut être effectuée soit en ligne soit en laboratoire sur un instrument étalonné. La mesure en ligne apparaît plus représentative de l'état de la boucle d'eau purifiée et permet

d'adopter une attitude proactive conjuguée à une rapidité d'intervention si cela est nécessaire. L'analyseur de COT doit présenter une limite de détection inférieure ou égale à 0,05 ppm de COT.

Le contrôle du COT sur les eaux compendiales doit tenir compte de la réponse corrigée de l'analyseur après passage d'un étalon à 500 ppb de COT. Dans ce cadre, les eaux purifiées ainsi que les eaux pour préparation injectable doivent présenter des niveaux de COT inférieurs ou égales à 0,5 ppm. Pour finir, un test de conformité (SST) doit être réalisé périodiquement sur un appareil étalonné. Le SST valide l'aptitude du COT à fournir des données analytiques fiables. Le qualificatif « périodique » laisse le champ libre aux interprétations. Ainsi, la régularité du test dépend de plusieurs paramètres tels que le système de traitement, le type d'analyseur, les protocoles internes... De manière générale, un SST doit être effectué après chaque étalonnage. Le principe du SST est fondé sur l'analyse successive d'un produit

facile à oxyder (saccharose) et d'un produit difficile à oxyder (1,4-benzoquinone), puis de calculer le rapport des réponses obtenues.

#### Test de fonction

Comme nous venons de le voir, les instruments qui sont utilisés pour des applications pharmaceutiques doivent passer un test d'adéquation du système (SST) en conformité avec la pharmacopée standard. Les spécifications des solutions d'essai sont décrites en détail dans ces monographies. Si un test est effectué dans des usines qui produisent conformément aux directives de l'USP, les solutions doivent être réalisées avec les réactifs certifiés par l'USP. En raison du niveau élevé de la dilution, la durée de stockage de la solution est limitée à quelques semaines.

Un SST est la seule possibilité de tester un instrument COT dans la pratique. Les instruments avec détection UV directe, les lampes UV utilisation qui ont une durée de vie de six mois. Pour chaque remplacement de la lampe, un SST est nécessaire, donc au moins deux tests par an. De plus beaucoup d'utilisateurs utilisent ces solutions SST certifiées au-delà des intervalles de validation appropriés, voire pour des tests mensuels. Il en résulte des coûts de logistique et de temps considérables, ainsi qu'un manque de qualité de ces tests.

La vérification automatique fonctionnelle des moniteurs nouvelle génération peut simplifier considérablement ces procédures.

Le mode opératoire est proche de l'habituel SST. Les solutions très concentrées (saccharose et benzoquinone) qui sont utilisées peuvent être conservées jusqu'à trois mois. Ces solutions sont diluées automatiquement avec de l'eau d'essai par



Téléchargez le comparatif paramètre par paramètre des principaux appareils de mesure du COT sur [ProcessPropre.fr](http://ProcessPropre.fr)

l'intégration *via* une pompe péristaltique. Les deux solutions sont mesurées l'une après l'autre. De ces valeurs, il est possible de déterminer l'efficacité fonctionnelle et l'état de l'instrument, sur la base du même calcul que pour un SST. De cette façon, les fonctions essentielles de l'instrument peuvent facilement être testées sans manipulation ou ajustement. L'utilisateur est en mesure de tester l'instrument régulièrement et aussi de réduire le nombre de tests coûteux et laborieux.

Le contrôle fonctionnel est activé manuellement ou programmable à une fréquence déterminée par l'utilisateur.

Les solutions utilisées ne sont pas soumises aux directives pharmaceutiques, de sorte qu'elles peuvent être fabriquées par le laboratoire interne ou les exploitants. Les substances de base peuvent être obtenues auprès des fournisseurs chimiques locaux. Cependant, ils doivent remplir les exigences de qualité pour analyse.

#### Passage d'échantillons manuellement

Une autre évolution des analyseurs en continu est de permettre le passage d'échantillons ponctuels sans devoir modifier la configuration de l'analyseur. Il suffit de visser une bouteille d'échantillon à la

connexion correspondante : il est alors possible d'effectuer une mesure en ayant juste à pousser sur un bouton. Tant que le test manuel est actif, les résultats des valeurs précédentes sont en attente pour éviter une fausse alerte ou que les données ponctuelles soient enregistrées dans le suivi en continu. Après prélèvement de l'échantillon, l'instrument est rincé pendant une période prédéfinie avant de libérer le passage de l'eau suivie en continu et la sortie du signal d'informations.

#### Conclusion

La méthode d'oxydation directe par UV fournit des valeurs fiables

et rapides, les conditions de l'industrie pharmaceutique et ses règlements étant remplies. Avec les méthodes novatrices des nouvelles générations de moniteurs COT, tant pour l'analyse des résultats (CO<sub>2</sub>) que pour la vérification d'efficacité (test de fonction), ces instruments correspondent aux attentes futures. Compte tenu des facteurs d'utilisation et de la gestion quotidienne, ils offrent une plus-value non négligeable en termes d'efficacité et une réduction des coûts d'investissement et de maintenance. ■

Il va sans dire qu'en anglais, les sigles deviennent TOC (total organic carbon), TIC (total inorganic carbon) et TC (total carbon).

## Dosage d'endotoxines en 15 minutes

C'est bien le temps qu'il vous faudra maintenant pour la réalisation de vos tests LAL avec la sécurité d'une méthode conforme pharmacopée et validée FDA

Nous sommes tellement convaincus des bénéfices que le **PTS** et le **MCS** apporteront à votre laboratoire que nous vous invitons à en tester un gratuitement.

[www.stopwastingtimeandmoney.net](http://www.stopwastingtimeandmoney.net)

