

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Saad Dahlab Blida 1



Faculté Des Sciences

Département de Chimie industrielle

Option Pharmacie Industrielle

Thème

**Efficacité du système traitement d'eau
pour préparation du sérum**

Par :

BENRAMI Hamza

Encadré par :

M^{me} LARIBI. H

Co-promotrice

M^{me} HETTABI. R

Année Universitaire : 2013/2014

Remerciements

Je remercie le bon DIEU, le tout puissant de m'avoir donné la force, le courage et la volonté de mener à terme ce modeste travail.

Mes profonds remerciements et ma sincère reconnaissance s'adressent particulièrement à ma promotrice Mme LARIBI pour m'avoir proposé ce thème, de m'avoir aidé, conseillé malgré un emploi du temps très chargé. Une rencontre certes improbable, mais dont le fruit n'a fait que me propulser vers l'avant, de découverte en découverte, depuis 8 mois maintenant que votre suivi m'a ouvert les yeux vers beaucoup de choses.

MERCI !

Je remercie vivement tous les enseignants du département chimie industrielle et spécialement Mme Hadj Ziane pour sa grande disponibilité ainsi que pour tous les efforts qu'elle a fournis pour nous les étudiants.

MERCI !

Ce travail a été réalisé en partie au sein de l'unité biotique SAIDAL (Alger), sous la tutelle de Mme HETTABI RACHIDA. Je la remercie pour tous les moyens qu'elle a mis à ma disposition et de l'extrême attention dont elle a fait preuve envers et pour ses encouragements et ces bons conseils, pour toutes les explications et toute la documentation qu'il a mis à ma disposition, ainsi je remercie également Mr, Chakkar Ali, et pour toute l'équipe de l'usine de biotique de Constantine.

MERCI

Je remercie Mr, CHEKNANE de m'avoir fait l'honneur de présider le jury. Mes remerciements s'adressent à Mme AIT MESBAH et Mr, CHERIET d'avoir accepté d'examiner mon travail.

Je remercie toute personne m'ayant aidé de près ou de loin à réaliser mon travail

Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail :
Aux êtres les plus chères à mes yeux ;*

Mon père, ma mère et ma tante

*Ce travail est aussi le vôtre, sans vous je ne serais arrivée là ou j'en suis, je ne vous remercierais jamais assez.
Par vos encouragements incessants, pour votre confiance, je vous dis merci !
J'exprime ainsi tout le respect et l'amour que j'ai pour vous et pour vous témoigner ma reconnaissance pour tous vos efforts et sacrifices.*

A mes très chers frères :Billel, Aissa, Abedlhak et zohir .

Et a toutes ma familles ce travail vous est dédié.

A mes amies : Mohammed Iskandar, Sidali , Mohamed Kara, Ammar, Nazim, Youcef, Samir, Mohamed k, Abdelhamid et Ayoub, Samir, Abdel alim.

Et aussi :Dalal, Naziha , Meriem, Samiha et Aicha ,Mounia ...etc.

A toute personne m'ayant soutenu et encouragé.

Résumé :

Dans notre travail on va suivre le système du traitement d'eau et vérifier l'efficacité de ce système à partir de l'eau du puits jusqu'à l'obtention de l'eau pour préparation injectable (EPPI), par une série du traitement et par des analyses physico-chimique, microbiologique et toxicologique.

On va vérifier alors la qualité d'eau traitée et voir s'elle est conforme aux normes de la pharmacopée pour l'utilisation dans la fabrication des médicaments.

Malgré le traitement effectué dans l'unité Biotic de SAIDAL est classique, on va voir si avec la bonne étude de traitement avec les manques du nouvelle technologies utilisée dans les pays développés on va subir une eau du qualité une eau pure pour la fabrication des médicaments.

ملخص

خلال عملنا هذا سوف نقوم بتتبع نظلم تنقية المياه والتأكد من فعالية هذا النظام ابتداء من الماء الجوفي إلى غاية تحصلنا على ماء مخصص لعمليات الحقن وهذا من خلال سلسلة من المعالجة والفحوصات الفيزيائية الكيميائية والمكروبيولوجية. سوف نقوم بالتحقق من جودة الماء المعالج وإذا ما كان يطابق المعايير الموصى عليها من قبل دستور صناعة الأدوية.

رغم أن طريقة المعالجة داخل مجمع بيوتيك هي طريقة كلاسيكية سنرى إذا كان مع الدراسة المناسبة والعمل مع غياب التكنولوجيات الحديثة المستعملة في الدول المتطورة سنتحصل على ماء نقي ذو جودة لصناعة الأدوية.

Summary:

In our work we will follow the system of water treatment and verify the effectiveness of this system from the well water until water for injection (WFI), a series of treatment and by microbiologiques toxicological and physico-chemical analyzes.

We will then check the quality of treated water and see if it complies with the pharmacopoeia for use in the manufacture of drugs.

Despite the processing performed in the unit of Biotic SAIDAL is classic, we'll see if with the right treatment study with the lack of new technologies used in developed countries it will undergo a pure water water quality for the manufacture of drug.

Liste des tableaux

Tableau 1: Différents usages des eaux pharmaceutiques.....	6
Tableau 2: Concentrations des éléments de l'eau pour hémodialyse, Norme AFNOR NF S93-310 (2004).....	8
Tableau 3: Diagramme des phases du déminéralisateur Elettraqua Type MAYOR 650.....	20
Tableau 4: Etablissement de la courbe d'étalonnage (dosage des sulfates).....	34
Tableau 5: Etablissement de la courbe d'étalonnage (dosage de nitrates).....	35
Tableau 6: Etablissement de la courbe d'étalonnage (dosage des phosphates).....	37
Tableau 7: Etablissement de la courbe d'étalonnage (dosage du fer).....	39
Tableau 8: Etablissement de la courbe d'étalonnage (dosage des nitrites).....	41
Tableau 9 : Etablissement de la courbe d'étalonnage (dosage d'ammonium).....	42
Tableau 10: les normes des tests microbiologiques de l'eau de la bâche	47
Tableau 11: Limites d'acceptance pour les tests microbiologiques de l'eau osmose.....	48
Tableau 12: Les résultats de l'analyse de l'eau adoucie.....	50
Tableau 13: Les résultats de l'analyse de l'eau de chaudière.....	52
Tableau 14: Les résultats de l'analyse de l'eau osmose.....	52
Tableau 15: Les résultats de l'analyse de l'eau distillée.....	53
Tableau 16: Résultats des essais physicochimiques de l'eau du puits.....	54
Tableau 17: résultats des tests microbiologiques de l'eau osmose.....	55
Tableau 18: résultats des tests microbiologiques de l'eau du puits.....	55
Tableau 19: résultats des tests microbiologiques de l'eau du bâche.....	56

Liste des figures

Figure 1: permutation sodique.....	11
Figure 2: l'adoucisseur de l'atelier.....	14
Figure 3: mécanisme de gélification du LAL en contact des endotoxines.....	57

Sommaire

Introduction	1
Présentation de l'unité	2
Synthèse bibliographique	
Chapitre I : Généralités sur les eaux pharmaceutiques	
1. Définition d'un excipient	3
2. Les pharmacopées	3
3. Les différents types d'eau pharmaceutique	3
3.1. Eau purifiée (avua purificata)	4
3.1.1. Eau purifiée en vrac	4
3.1.2. Eau purifiée conditionnée en récipients	4
3.2. Eau hautement purifiée (aqua valde purificata)	4
3.3. Eau pour préparations injectables (aqua ad iniectabilia)	4
3.3.1. Eau pour préparation injectable en vrac	4
3.3.2. Eau stérilisée pour préparations injectables	5
4. Usages des eaux pharmaceutiques	5
5. Autres eaux	6
5.1. Eau (¹⁵O) injectable	6
5.2. Eau tritiée (³H) (solution injectable)	6
5.3. Solutions concentrées pour hémodialyse (eau pour dilution)	7
Chapitre II : Procédés de production de l'eau pour usage pharmaceutique	
1. L'adoucissement	9
1 -1. Généralités	9
1 - 2. Principe de la permutation sodique	9

Sommaire

1- 3. L'installation de l'adoucissement au niveau de l'atelier	12
1-3-1. Données techniques	12
1-3-2. Principe de fonctionnement de l'adoucisseur	13
2. La déminéralisation	15
2 - 1. Généralités	15
2 - 2. Types de déminéralisation	15
2 - 2 -1. Déminéralisation partielle	15
a - déminéralisation partielle par décarbonatation	15
b - déminéralisation partielle sur résine cationique fortes et anionique faible	16
2 -2-2. Déminéralisation totale	16
a - Déminéralisation totale par résine échangeuse d'ions a lit séparé	16
b - Déminéralisation totale par résine échangeuse d'ions à lit mélange	17
2 - 3. L'installation de déminéralisation au niveau de l'unité	17
2 - 3 - 1. Données techniques	17
2 - 4. Principe de fonctionnement	18
2 - 5. La régénération des résines du déminéralisateur	19
2- 6. Type de résines utilisées dans le déminéralisateur de l'atelier	20
2 - 6 -1. AMBERLITE IR 120	20
a- Propriétés	21
b- Granulometrie	21
c- Conditions opératoires recommandées	21
2 - 6 -2. AMBERLITE IRA 410 CI	22
a- Propriétés	22
b- Granulometrie	22

Sommaire

c- Conditions opératoires recommandées.....	22
3. La distillation.....	23
3 - 1. Généralités.....	23
3 - 2. L'installation de distillation dans l'atelier.....	23
3 - 2 - 1. Données techniques.....	24
a- Eau distillée a 25-30°C.....	24
b- Eau distillée a 85°C.....	24
3 - 2 - 2. Principe de fonctionnement.....	25
4. La stérilisation.....	26
4 - 1. Généralités.....	26
4 - 2. L'installation de stérilisation dans l'atelier.....	26
4-2-1. Données techniques.....	26
4 - 2 - 2. Principe de fonctionnement.....	27
II- Partie expérimental	
Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse	
1. Analyses physico-chimiques.....	28
1-1. Détermination des titres alcalimétrique et hydrométrique.....	28
1 -1-1. Détermination du titre alcalimétrique (TA).....	28
1 - 1 - 2. Détermination du titre alcalimétrique complet (TAC).....	28
1 -1 - 3. Détermination du titre hydrométrique total (TH).....	29
1 - 2. Détermination de la teneur en résidus secs.....	31
1 - 3. Dosage des chlorures.....	31
1 - 4. Oxygène cédé par le permanganate ou coefficient d'oxydabilité de l'eau, ou oxydabilité permanganique de l'eau.....	32

Sommaire

1 - 5. Dosage des sulfates	33
1 - 6. Dosage des nitrates	34
1 - 7. Dosage des phosphates	36
1 - 8. Dosage de sodium et de potassium	38
1 - 9. Dosage du fer (ferreux)	38
1 - 10. Dosage des nitrites	40
1 - 11. Dosage de l'azote ammoniacal	41
3. Analyse microbiologique	43
2 -1.Filtration sur membrane	43
a. Le but	43
b. Domaine d'application	43
c. Appareillage et matériel	43
2-2. Eau pour préparation injectable (EPPI)	44
2-2-1.Dénombrement des germe aérobies viables totaux	44
2-3. L'eau du réseau (bâches)	45
2-3-1. Dénombrement de la charge bactérienne totale (C.B.T)	45
2-3-2. Dénombrement des levures et moisissures (L.M)	45
2-3-3. Dénombrement de coliforme totaux (C.T)	46
2-3-4. Recherche de coliformes fécaux (E.COLI)	46
2-3-5. Recherches de chlostridium sulforeducteur (C.S.R)	46
2-3-6. Recherche de streptocoques fécaux (S.F)	46
2-4. L'eau osmosé	47
2-4-1. Dénombrement de la charge bactérienne totale (C.B.T)	47

Sommaire

2-4-2. Dénombrement de coliformes totaux (C.T)	47
2-4-3. Recherches de pseudomonace aeruginosa (P.S)	48
3 .Analyse toxicologique (Essais des endotoxines bactériennes)	48
Chapitre VI : Résultats et discussion	
1. L’analyse physico-chimique	50
1- 1. Analyse de l’eau adoucie	50
a- Résultats de l'analyse	50
b- Importance de l’eau adoucie dans l'atelier	50
c- Inconvénient du procédé	51
d- Recommandations	51
1- 2. L'analyse de F eau de chaudière	52
a- Résultats de L’analyse	52
b- Discussion	52
1- 3. Analyse de l’eau osmosé	52
a. La qualité de l'eau osmose	52
1- 4. Analyse de l’eau distillée	53
1-5. L’eau du puits	54
a- Analyse microbiologique	55
2-1. résultats obtenus	55
a- L’eau osmosé	55
b- Eau du puits	55
c- Eau du bâche	56
d- EPPI	56
2-2. Discussion des résultats	56
3. Test des endotoxines	56

Sommaire

Conclusion.....58

Références bibliographiques

Annexes



INTRODUCTION

Introduction générale

L'eau est omniprésente dans l'industrie. Il n'y a pas de produit qui n'est pas au moins rincé avec de l'eau au cours de sa production. L'eau est un composant essentiel de la production de plusieurs produits de nombreux domaines qui vont de la médecine à la biologie en passant par l'industrie pharmaceutique. Elle est essentielle à la vie de tous les êtres vivants et elle est le solvant le plus utilisé par le monde industriel.

L'eau est un « solvant universel » capable de dissoudre de nombreuses substances, qu'elles soient solides, liquides ou gazeuses. Au cours de son cycle, elle se charge en éléments divers tels que des gaz, des matières en suspension (minérales ou organiques) ; elle renferme toujours de multiples composés, en particulier des sels minéraux. C'est pourquoi « l'eau pure » n'existe pas dans la nature et doit être obtenue par des processus physico-chimiques.

L'eau a une constante diélectrique très élevée, elle dissout un grand nombre de corps ioniques, comme les sels en donnant les ions, ainsi que certaines substances chimiques toxiques ou non formées de molécules polaires. Cette dissolution résulte du caractère polaire des molécules d'eau qui, grâce aux charges positives et négatives qu'elles portent, sont attirées par les charges de signes contraires des ions ou molécules polaires qui leur sont proches. Cette propriété fait de l'eau, le véhicule privilégié de substances vitales ou toxiques pour le corps humain et les végétaux ce qui fait que sa consommation est régie par des normes.

Les normes de l'eau diffèrent en fonction de son usage; l'eau potable utilisée pour la consommation nécessite pas une pureté élevée. Par contre l'eau utilisée dans la fabrication de produits pharmaceutiques exige une pureté très élevée, et doit être exempte de polluants même à l'état de traces, par conséquent la qualité de l'eau est essentielle dans les processus de l'industrie pharmaceutique. Elle doit faire l'objet d'une vigilance particulière de tous les instants et doit répondre aux normes de conformité physicochimique et bactériologique définies par la réglementation de la pharmacopée.

Notre travail consiste au début, à analyser l'eau d'alimentation(eau brute) de l'unité au niveau du laboratoire central, pour déterminer l'ensemble des caractéristiques physico-chimiques et suivre analytiquement la qualité d'eau dans les différentes étapes de traitement, et connaître le principe de fonctionnement de chaque installation, et voire l'influence de la qualité de l'eau sur les différentes étapes du processus :

Adoucissement, déminéralisation, distillation, et enfin stérilisation.

Présentation de l'unité

Introduction:

L'entreprise nationale de production pharmaceutique (saidal) est née à la suite de la restructuration de la pharmacie central (PCA) en 1983.

Différentes unités font parties de sa structure :

- Unité de production «Biotic», Gue de Constantine (Alger).
- Unité de production « Pharmal », Dar El Baida (Alger).
- Unité de production d'El-Harrach (Alger).
- Unité de recherches en médicament et techniques pharmaceutiques d'El-Harrach.
- Complexe d'antibiotiques, Médéa.

L'unité Biotic :

C'est l'unité de production de spécialités pharmaceutiques parmi elles, on peut citer les solutés massifs (sérum salé et sérum glucose), l'unité est située à Gue de Constantine à une douzaine de Km de sud ouest d'Alger, créée par décret ministériel N°82-62 du 06-02-1982, exploitée en 1953, nationalisée à 51% en 1973 et à 100% le 01-01-1977.

Activité de l'unité :

L'unité à une activité chimico-pharmaceutiques, la nature des produits est pharmaceutique.

Outils de production :

La fabrication des produits est réalisée sous quatre formes :

- Liquides buvables.
- Liquides injectables.
- Formes sèches.
- Formes pâteuses

Ce qui donne cinq processus de production :

- Liquide buvable (sirop).
- Liquide buvable (ampoule).
- Forme sèche (dragée).
- Forme pâteuse (suppositoire).
- Liquide injectable (sérum).

Première Partie

SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Généralité sur les eaux à usage pharmaceutique

L'eau est le produit le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique notamment 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 sur principe actif ou de la formulation du produit fini ou comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements ou des emballages primaires. L'eau intervient également dans la stérilisation des équipements et la sanitisation des systèmes (stérilisation à la vapeur ou sanitisation à l'eau surchauffée). Elle entre donc en contact direct ou indirect avec le produit qui sera administré au patient et c'est à ce titre que le législateur a imposé un cadre réglementaire.

1. Définition d'un excipient :

Substance associée au principe actif d'un médicament, indispensable dans sa préparation, elle assure sa conservation, lui donne un volume et une présentation utilisable par le malade et permet également son identification. L'excipient joue aussi un rôle important dans la vitesse de mise à disposition de l'organisme du principe actif. Inactif quant à son intérêt thérapeutique, il peut néanmoins entraîner des effets nocifs. Il doit être autorisé par la réglementation.

2. Les pharmacopées :

Les pharmacopées définissent l'aspect normatif des qualités précises des eaux destinées à la production de produits pharmaceutiques et leur mode d'obtention.

Des seuils d'alerte et d'intervention sont établis en vue de la détection de toute évolution indésirable. Elles décrivent donc les qualités physico-chimiques et microbiologiques requises pour chacune des eaux «monographiées», les méthodes d'analyse pour valider leur conformité et leur(s) mode(s) de génération. [1]

3. Les différents types d'eau pharmaceutique :

Les eaux à usage pharmaceutique peuvent être classées en trois familles selon les pharmacopées Européenne, Américaine ou Japonaise.

- 1- Eau dite « purifiée » (EP) ;
- 2- Eau « hautement purifiée » (EHP) ;
- 3- Eau « pour préparations injectables » (EPPI).

Chapitre I : Généralité sur les eaux à usage pharmaceutique

3.1. Eau purifiée (avua purificata) :

Eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée.

3.1.1. Eau purifiée en vrac :

L'eau purifiée en vrac est préparée par distillation, par échange d'ions, par osmose inverse ou partout autre procédé approprié à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'Autorité compétente. 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.

3.1.2. Eau purifiée conditionnée en récipient :

Eau purifiée en vrac répartie en récipient et conservée dans des conditions visant à assurer la qualité microbiologique requise. L'eau purifiée conditionnée en récipients est exempte de tout additif.

3.2. 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. La technique de purification utilisée est l'ultrafiltration qui permet d'obtenir une eau hautement purifiée.

3.3. Eau pour préparations injectables (aqua ad iniectabilia):

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.

3.3.1. Eau pour préparation injectable en vrac :

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.

Chapitre I : Généralité sur les eaux à usage pharmaceutique

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. Afin de garantir l'obtention d'une eau de qualité appropriée, des méthodes validées sont appliquées et un suivi en cours de production de la conductivité électrique ainsi que des contrôles réguliers de pureté microbiologique sont effectués.

L'eau pour préparations injectables en vrac est conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination.

3.3.2. Eau stérilisée pour préparations injectables :

Eau pour préparations injectables en vrac répartie dans des récipients appropriés qui sont ensuite fermés, 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.

Examinée dans des conditions appropriées de visibilité, l'eau stérilisée pour préparations injectables est limpide et incolore. Chaque récipient contient une quantité d'eau suffisante pour permettre le prélèvement du volume nominal. [2]

4. Usages des eaux pharmaceutiques :

L'eau à usage pharmaceutique remplit plusieurs fonctions que ce soit pour la production de médicaments ou pour utilisation médicale ; ceux-ci sont résumés dans le tableau 1 ci-dessous:

Chapitre I : Généralité sur les eaux à usage pharmaceutique

Tableau 1 : Différents usages des eaux pharmaceutiques [3]

Eaux pharmaceutique	Usages
Eau purifiée (EP)	<ul style="list-style-type: none">- Préparations orales- Solutions pour nébulisation- Préparations dermatologiques- Préparations nasales et optiques- Ophtalmica- Granulés- Enrobage de comprimés- Lyophilisats non stériles- Forme finale stérile- Formes finales stériles ou non (sauf parentérales)- Parentérales lavage et np initiaux
Eau pour préparation Injectable (EPPI)	<ul style="list-style-type: none">- Parenteralia- Solutions d'hémofiltration- Solutions d'hémodiafiltration- Solutions de dialyse péritonéale- Solutions pour irrigation- Lyophilisats stériles- Forme finale parentérale- Parentérales lavage final

5. Autres eaux :

5.1. Eau (¹⁵O) injectable:

L'eau (¹⁵O) injectable est une solution stérile d' [¹⁵O] eau, à usage diagnostique. La solution contient au minimum 90% et au maximum 110% de la radioactivité due à l'oxygène-15 indiquée à la date et à l'heure figurant sur l'étiquette. L'oxygène-15 présent sous forme d'eau représente 99 % de la radioactivité totale.

5.2. Eau tritiée (^3H) (solution injectable) :

La solution injectable d'eau tritiée (^3H) est de l'eau pour préparations injectables dans laquelle une partie des molécules d'eau renferme des atomes de tritium à la place des atomes de protium. La solution peut être rendue isotonique par addition de chlorure de sodium.

Le tritium (^3H) peut être obtenu par irradiation neutronique du lithium. La solution contient au minimum 90% et au maximum 110% de la radioactivité due au tritium indiquée à la date figurant sur l'étiquette. [2]

5.3. Solutions concentrées pour hémodialyse (eau pour dilution) :

L'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse est obtenue à partir d'eau potable par distillation, par osmose inverse, par échange d'ions ou par tout autre procédé approprié. Les conditions de préparation, de transfert et de conservation permettent de limiter le risque de contamination chimique et microbienne.

Lorsque de l'eau obtenue par l'une des méthodes décrites ci-dessus n'est pas disponible, de l'eau potable peut être utilisée pour les dialyses à domicile. Dans ce cas, il convient de tenir compte de sa composition chimique, qui varie considérablement d'une localité à l'autre, et de procéder aux ajustements nécessaires de la teneur en ions pour que la composition finale de la solution diluée corresponde à l'usage prévu.

Il convient également de prendre en considération la présence éventuelle de résidus provenant du traitement de l'eau (par exemple, l'aluminium, les chloramines) et d'hydrocarbures halogénés volatils. [2]

L'exigence de qualité de l'eau pour hémodialyse peut se définir selon deux grandes lignes directrices :

- Le maintien des paramètres physico-chimiques de la solution diluée
- Ne doit pas être toxique pour le patient tout au long de sa préparation

L'eau pour hémodialyse doit présenter une qualité physicochimique constante et une innocuité totale. L'eau pour hémodialyse, élément principal entrant dans la composition du dialysât, est produite à partir de l'eau de ville. Cette eau subit différents traitements successifs (filtration, adoucissement, osmose inverse) pour éliminer au maximum électrolytes, métaux lourds, micro-organismes et autres impuretés. Pour éviter ce risque de contamination, des normes ont été définies par la pharmacopée Européenne à partir de 1977 (tableau 2). [4]

Chapitre I : Généralité sur les eaux à usage pharmaceutique

Tableau 2 : Concentrations des éléments de l'eau pour hémodialyse, Norme AFNOR NF S93-310 (2004).

Eléments	Eau dialyse (mg/l)
Eléments chlorés	0.1
Chlorures	50
Fluorures	0.2
Nitrates	2
Nitrites	0.005
Phosphates	5
Sulfates	50
Aluminium total	0.01
Ammonium	0.2
Calcium	2
Etain	0.1
Magnésium	2
Mercure	0.001
Sodium	50
Potassium	2
Zinc	0.1
Métaux lourds	<0.1
Cadmium	<0.1
Plomb	<0.1
Cuivre	<0.1

Il ressort de cette étude bibliographique que les eaux utilisées en pharmacie doivent être d'une grande pureté et les réglementations quant aux normes d'utilisation, elles sont très strictes.

Chapitre II : Procédés de production de l'eau pour usage pharmaceutique

1. L'adoucissement :

1 -1. Généralités :

Les ions calcium et magnésium sont les principaux responsables de la dureté de l'eau. Ils sont susceptibles de former des composés insolubles avec les ions carbonates, sulfates ou silicates, et avec les acides gras des savons.

Ces composés insolubles peuvent se former dans les nombreux cas d'utilisation de l'eau et conduire à des dépôts plus au moins incrustantes dits « TARTRES ».

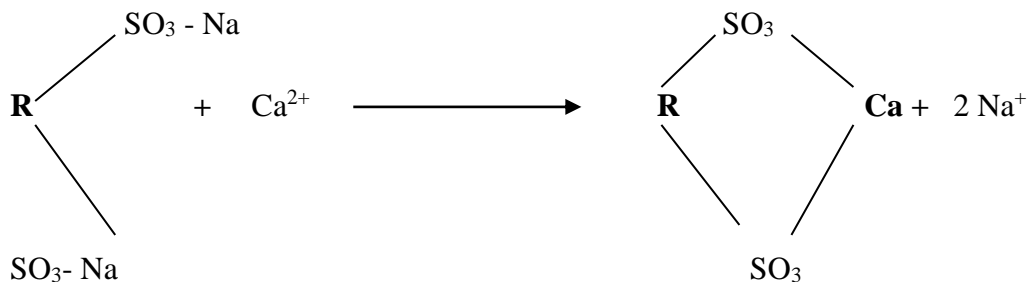
Il est nécessaire d'éliminer de l'eau le calcium et le magnésium qu'elle contient. [5]

1 - 2. Principe de la permutation sodique :

La permutation sodique met en jeu des résines de synthèse, ce sont des fines billes de polystyrène sulfoné poreux d'un diamètre généralement compris entre 0.3 et 1.5 mm.

Elles sont porteuses d'ions mobiles Na^+ et capables de les libérer pour les échanger contre les cations bivalents de l'eau avec laquelle elles sont en contact.

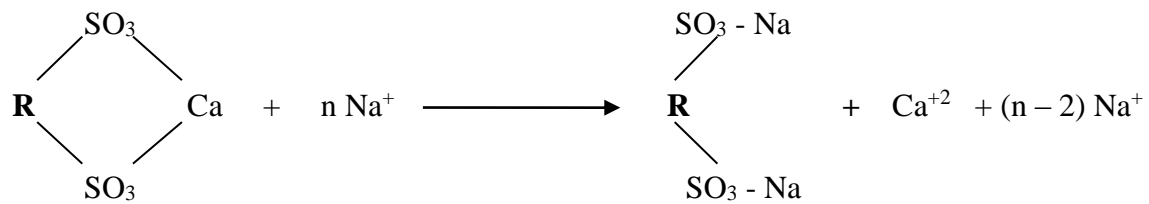
Si l'eau contient des ions Ca^{2+} , la réaction est la suivante :



R : squelette de la résine type polystyrène croisé au divinylbenzène.

Chapitre II : Procédés de production de l'eau pour usage pharmaceutique

Après la percolation à travers un volume donnée de résine, la teneur de l'eau en élément (Ca^{+2} et Mg^{+2}) disparaît son titre hydrométrique devient nul et l'eau est dite adoucie. La réaction de permutation sodique est réversible lorsque la résine est saturée, si cette résine est mise en contact avec une eau très riche en sodium (saumure). Il est donc possible de rendre à la résine sa forme active. [5]



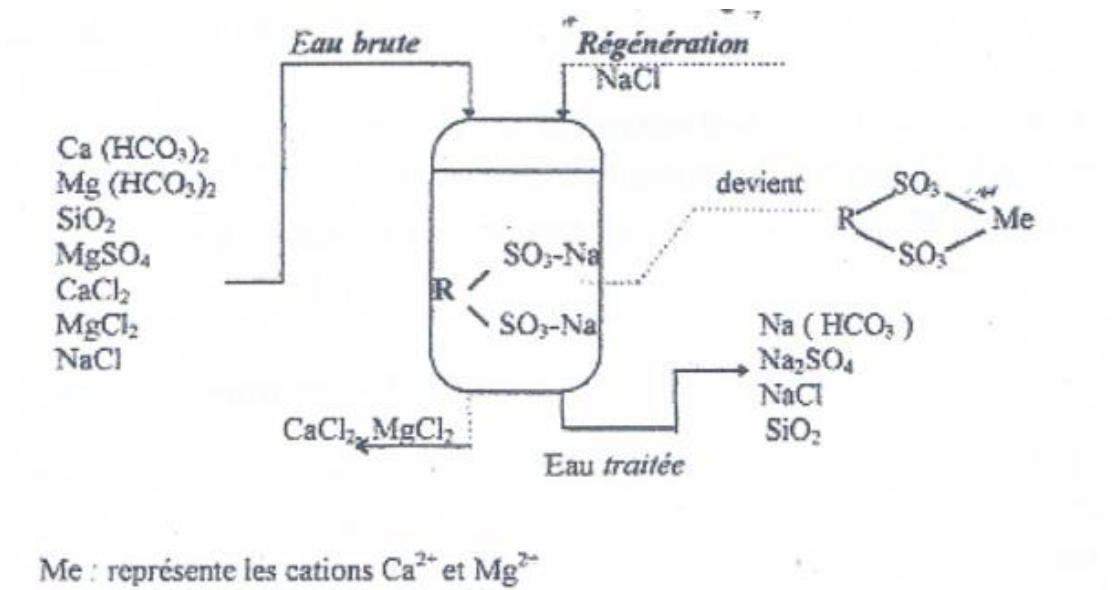


Figure1: permutation sodique

Chapitre II : Procédés de production de l'eau pour usage pharmaceutique

1-3. L'installation de l'adoucissement au niveau de l'atelier :

Au niveau de l'atelier de production des solutés massifs poches, il existe une installation d'adoucissement automatique qui est constituée par :

- Un adoucisseur automatique (ELETTRACQUA) de type « VE 200/F ».
- Un tableau électrique pour commande locale.
- Un conteneur saumure et sa tuyauterie.
- Systèmes de commande et temporisateur pour programme hebdomadaire placés dans le tableau électrique général.

Cette installation sert à la production d'eau adoucie ayant une dureté beaucoup inférieure à 2F° qui sera destinée à alimenter d'une part la chaudière et d'autre part la bache qui va servir à alimenter l'échangeur de l'autoclave dans la phase de refroidissement du cycle de stérilisation.[6]

1-3-1. Données techniques :

- tension électrique monophasée.....: 220 V, 50 Hz
- consommation électrique.....: 15 wat
- pression d'alimentation.....: 3 atm
- branchement tuyauteries principales.....: 1.1/2
- diamètre adoucisseur.....: 500 mm
- hauteur totale.....: 2100 mm
- débit minimum.....: 600 l/h
- diamètre conteneur saumure.....: 770 mm
- hauteur conteneur saumure.....: 1000 mm
- rendement par cycle avec dureté de l'eau.....: 32 000 litres
en entrée de 32 °F
- consommation de sel pour chaque régénération.....: 30 Kg à 100 %
- consommation spécifique de la régénération.....: 150 g de chlorure de
sodium à 100% par litre de résine .

Chapitre II : Procédés de production de l'eau pour usage pharmaceutique

- dureté résiduelle.....: moins de 0.5 F°

1-3-2. Principe de fonctionnement de l'adoucisseur :

L'adoucisseur automatique « VE 200/F » contient 200 litres de résine d'échange de type ionique sulfonique régénérable avec une solution saturée de sel (150 g/litre de résine en d'autres termes 30 Kg/cycle de régénération). Elle a la fonction d'éliminer la dureté de l'eau à traiter due à la présence des ions calcium et magnésium, par permutation sodique.

L'alimentation de l'eau brute se fait à l'aide de deux pompes de capacité 20 m³/ h, lorsque l'une est en service l'autre est en stand-by.

L'adoucisseur permet de produire 32 m³/ cycle de régénération suivant la qualité d'eau d'alimentation et les conditions de régénération.

La régénération est actionnée manuellement et cela en appuyant sur le bouton, elle se compose de trois phases :

- Lavage à contre courant qui dure 30 minutes.
- Aspiration de saumure qui dure 20 à 25 minutes.
- Lavage finale qui dure 30 à 35 minutes.

Les voyants lumineux nous indiquent l'état où se trouve la phase, toute la commande est faite à l'aide d'une carte électronique de régénération et de production qui donne l'impulsion électrique aux électrovannes correspondantes à une phase donnée actionnant ainsi les vannes hydrauliques (ouvertes au repôt et fermées à l'excitation), une fois la régénération est terminée, le cycle de production d'eau adoucie commence dont la dureté de l'eau est inférieure à 2°F, c'est la condition nécessaire pour affirmer que l'eau est de bonne qualité, en dépassant cette valeur on doit actionner de nouveau le bouton de régénération. [6]

Adoucisseur Automatique
type "VE 200/F"

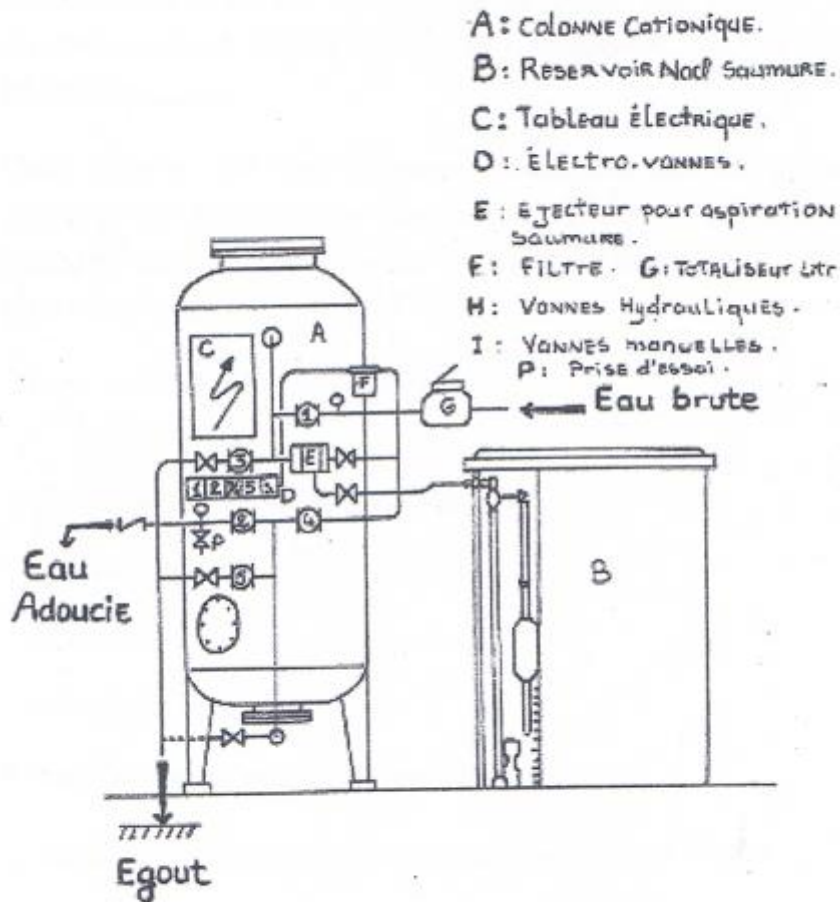


Figure2 :l'adoucisseur de l'atelier

2. La déminéralisation :

2 - 1. Généralités :

Nombreuses sont les utilisations de l'eau qui tolèrent que des teneurs globales en sels minéraux soient faibles ou nulles (chaudière, vapeur haute pression, humidification d'air, laboratoire,.....).

Dans d'autres cas des éléments précis tels que les chlorures et les bicarbonates sont gênants et doivent être éliminés de l'eau avant son utilisation, on est alors conduit à pratiquer une déminéralisation partielle ou totale de l'eau brute disponible. Les techniques les plus utilisées à cet effet sont :

* Pour la déminéralisation totale :

- l'échange d'ions.
- la décarbonatation à la chaux.
- la distillation.
- l'électrodialyse.
- l'osmose inverse.

* Pour la déminéralisation partielle :

- la décarbonatation par échange d'ions ou à la chaux.
- l'osmose inverse. [4]

2 - 2. Types de déminéralisation :

2 - 2 -1. Déminéralisation partielle :

a - Déminéralisation partielle par décarbonatation :

Cette déminéralisation s'opère par passage de l'eau brute sur une résine cationique faible (de type carboxylique) régénérée sous forme HT, le TH est réduit de sa valeur du TAC (si $TH > TAC$) ou ramenée à zéro si le TAC est supérieure au TH. Les bicarbonates (qui constituent le TAC) sont transformés en CO_2 que l'on élimine généralement par aération. [7]

Chapitre II : Procédés de production de l'eau pour usage pharmaceutique

b - Déminéralisation partielle sur résine cationique fortes et anionique faible :

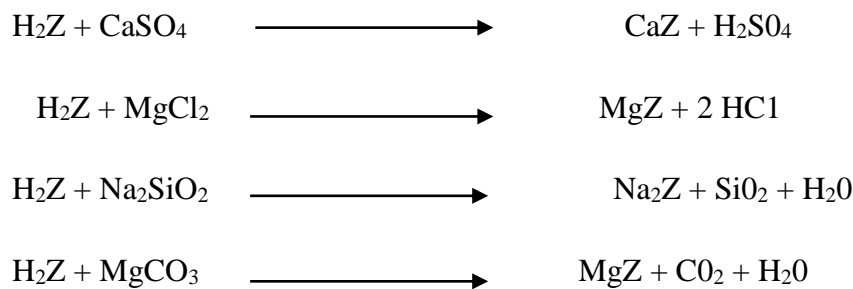
Tous les cations de l'eau sont fixés et permutés avec l'ion H^+ , tous les anions forts sont permutés avec l'anion OH^- .

L'eau traitée conserve la quasi totalité de sa silice dissoute et une certaine teneur en CO_2 (CO_2 libre d'origine + CO_2 libéré des hydrogencarbonates). [7]

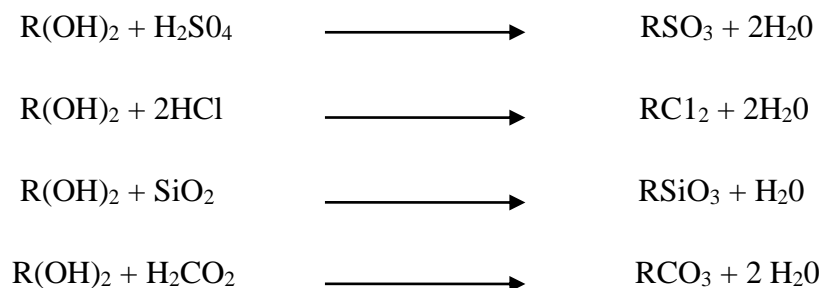
2-2-2. Déminéralisation totale :

La déminéralisation totale se pratique par la méthode d'échange d'ions, les cations et les anions sont successivement remplacés par des protons FT ions hydrogènes et des ions hydroxydes des régénérant.

Exemples



L'eau ainsi traitée ne contient plus que des acides forts ou faibles, elle passe ensuite sur résine dite échangeuses d'anions de type ROH. [7]



Z : Squelette de la résine cationique.

R : Squelette de la résine anionique.

a - Déminéralisation totale par résine échangeuse d'ions a lit séparé :

L'eau traverse successivement un échangeur de cations sous forme de H^+ régénéré à l'acide chlorhydrique puis un échangeur d'anions sous la forme OH^- régénéré à la soude. [7]

Chapitre II : Procédés de production de l'eau pour usage pharmaceutique

b - Déminéralisation totale par résine échangeuse d'ions à lit mélange :

Les deux résines échangeuses de cations et d'anions sont placées dans un seul support, deux résines sont intimement mélangées par brassage à l'air comprimée avant régénération, les résines sont placées par gravité dans un courant d'eau accédant. Après séparation des résines, chacune d'elles est régénérée séparément et respectivement avec la soude et l'acide, après rinçage de chaque ht; les résines sont à nouveau mélangées à l'air comprimé et l'appareil est prêt pour un nouveau cycle. [7]

2 - 3. L'installation de déminéralisation au niveau de l'unité :

Au niveau de l'atelier, Il existe une installation de déminéralisation qui est constituée essentiellement par les composants suivants :

- * Deux déminéralisateurs modèle MAJOR 650/S électronique.
- * Deux filtres pour eau brute modèle « 4X ».
- * Deux filtres pour eau déminéralisée modèle « PP ».
- * Une électropompe pour recyclage de l'eau déminéralisée, en acier inoxydable avec accessoires.
- * Tableau électrique général.
- * Deux cuves de stockage des régénérant.

L'installation permet de produire une eau déminéralisée avec un degré de pureté chimique inférieur à 2 μ s .charge bactérienne limitée.

2 - 3 - 1. Données techniques :

➤ Capacité du desionisateur :

- débit horaire min..... 500 l/h
- débit horaire moy..... 4500 l/h
- débit horaire max 600 l/h
- pression de l'eau d'alimentation..... 3 atm

Chapitre II : Procédés de production de l'eau pour usage pharmaceutique

- débit du cycle avec 60°f de salinité..... 23 m³
 - Pureté de l'eau desionisée avec 3 colonnes :
- résistivité électrique.....> .5 000 000 ohms/cm
- conductivité électrique.....< 1 µs/cm
- résidu de sels (ppm. CaCO₃).....< 0.5 ppm
- colonne cationique.....330 litres de résines
- colonne anionique.....360 litres de résines
- colonne lit-mixte.....80 litres de résines
- puissance installée.....1 KW

- Réactifs nécessaire pour la régénération :

- Acide chlorhydrique (HCl) :
 - solution de 95 lt à 32 %
 - densité 19-20 °Bè
 - poids spécifique 1.16
- Soude caustique (NaOH) :
 - solution de 100 lt à .30 %
 - densité 36°Bé
 - poids spécifique 1.332

2 - 4. Principe de fonctionnement :

Les substances dissoutes dans l'eau à traiter sont retenues par trois filtres avec deux résines échangeuses d'ions. Elles retiennent les sels minéraux et aussi d'autres substances dissoutes dans l'eau. On obtient à la sortie de l'appareil l'eau déminéralisée.

Lorsque les résines sont saturées avec les substances retenues, on les régénère par traitement avec :

- Acide chlorhydrique pour la colonne canonique.
- Soude caustique pour la colonne anionique. et on les rince ensuite à l'eau.

Chapitre II : Procédés de production de l'eau pour usage pharmaceutique

2 - 5. La régénération des résines du déminéralisateur:

Elle se compose par les phases suivantes :

Phase 01: Production.

Phase 02 : Lavage contre courant pour séparation avec de l'eau brute.

- Lavage de la résine cationique de haut vers le bas.
- Lavage contre courant de la colonne mixte.
- Lavage contre courant de la colonne anionique.

Phase 03 : Rinçage contre courant et passage du régénérant.

- Lavage contre courant de la colonne cationique.
- Rinçage contre courant de la colonne mixte.
- Rinçage contre courant de la colonne anionique.

Phase 04 : Passage de régénérant.

- Passage de l'acide a traves la colonne cationique.
- Passage de la soude traverse la colonne anionique.

Phase 05 : Balayage de la résine anionique.

- Lavage direct de la colonne cationique.
- Rinçage contre courant de la mixte.

Phase 06 : Rinçage lent.

- Lavage de la colonne cationique.
- Lavage de la colonne mixte.
- Lavage de la colonne anionique.

Phase 07 : Rinçage rapide.

- Lavage direct de la colonne cationique.

Chapitre II : Procédés de production de l'eau pour usage pharmaceutique

- Rinçage contre courant de la colonne mixte et la colonne anionique.

Phase 08 : Mélange et repos.

- Rinçage contre courant de la colonne mixte.

- Balayage de la résine anionique et mélange de la colonne.

Tableau 3: Diagramme des phases du déminéralisateur Elettraqua Type MAYOR 650.

Numero de Phase	Designation de la phase	Vanne position ouverte	Durée de la Phase(min)
01	Production	02 05 09 13	à saturation
02	Lavage contre courant pour séparation	03 05 08 11	08
03	Rinçage contre-courant	04 06 07 10 11	08
04	Passage des régénérants	01 04 07	40
05	Balayage de la résine anionique	03 05 07 11	24
06	Rinçage lent	03 05 09 14	44
07	Rinçage rapide	03 05 08 11	08
08	Mélange et repos	02 07 12	08

2- 6. Type de résines utilisées dans le déminéralisateur de l'atelier :

2 - 6 -1. AMBERLITE IR 120:(Résine échangeuse de cations fortement acide).

C'est un échangeur de type gel, son squelette est à base de polystyrène réticulé et ses groupements fonctionnels sont des sulfonâtes.

Elle est utilisée pour radoucissement et la déminéralisation des eaux dans les installations régénérées à co-courant, elle est caractérisée par une excellente stabilité physique, chimique et thermique, une grande vitesse d'échange ionique et une capacité d'échange élevée. [6]

Chapitre II : Procédés de production de l'eau pour usage pharmaceutique

a- Propriétés:

Squelette..... Copolymère styrène divinylbenzene

Groupements fonctionnelsSulfonâtes

Aspect physique Billes de couleur ambre

Forme ionique livrée Na^+

Capacité d'échange totale> 2 eq/1 (forme Na^+)

Rétention d'humidité44 à 49 % (forme Na^+)

Densité..... 1.26 à 1.30 (forme Na^+)

Masse volumique apparente.....770 à 860 g/1 (forme Na^+)

b- Granulometrie:

Taille effective..... > 430 μm

Diamètre moyen 600 a 800 μm

Coefficient d'uniformité < 1.9

Gonflement réversible maximal Na^+ H^+ : 10 %

Résistance chimiqueInsoluble dans les acides et bases dilués et les solvants usuels.

c- Conditions opératoires recommandées:

Régénération HCl H_2SO_4 NaCl

Débit (vol/h).....2 à 8 2 à 20 2 à 8

Concentration %.....5 à 8 0.7 à 6 10

Temps de contact minimal..... 30 minutes

Chapitre II : Procédés de production de l'eau pour usage pharmaceutique

2 - 6 -2. AMBERLITE IRA 410 CI :

(Résine échangeuse d'anions fortement basique).

Son squelette est à la base de polystyrène réticulé, elle est caractérisée par un excellent aspect optique, un bon rendement de régénération et elle se rince facilement. L'application principale de cette résine est le traitement de l'eau en en chainage simple à deux colonne : un échangeur de cation, un échangeur (anions). L'AMBERLITE IRA 410 CI à une meilleur régénérabilité que la IR 120 et offre donc une capacité utile plus élevée. En revanche, son affinité pour la silice est plus faible, elle sera donc utilisée principalement pour des eaux dont le rapport silice/totale anions est $< 30\%$. [6]

a - Propriétés:

Squelette Copolymère styrène divinyl benzène

Groupements fonctionnels $-N^+(CH_3)$; C_2H_4OH

Aspect physique..... Billes transparentes jaunes pâle

Forme ionique livrée Chlorure

Capacité d'échange totale >1.3 eq /l (5 forme Cl^-)

Rétention d'humidité 45 à 55 % (forme Cl^-)

Densité..... 1.085 à 1.115 (forme Cl^-)

Masse volumique apparente.....680 g/l

b - Granulometrie:

Moyenne harmonique..... 600 à 750 μm

Coefficient d'uniformité < 1.6

Gonflement réversible maximal..... Cl^- OH^- : 20%

c - Conditions opératoires recommandées :

RégénérationNaOH

Débit 2 à 8 Vol/h

Chapitre II : Procédés de production de l'eau pour usage pharmaceutique

Concentration 2 à 4%

Taux 40 à 100 g/l

Temps de contact minima..... 30 minutes

3. La distillation :

3 - 1. Généralités :

La distillation est la seule méthode qui garantit avec une certitude absolue la production d'eau pharmaceutique ultra pure stérile, apyrogène. [6]

3 - 2. L'installation de distillation dans l'atelier :

Il existe deux distillateurs de type « MASCARINI » série HR à thermocompression, modèle STILMÀS de capacité de production 2000 litres/h alimentés par de l'eau déminéralisée. [6]

L'installation est composée par les parties suivantes :

1 - Chambre de chauffage.

2 - Compresseur de la vapeur.

3 - dome.

4 - Condensateur.

5 - Echangeur de chaleur.

6 - Moteur du compresseur.

7 - Programme temporisé journalier ou hebdomadaire :

- Contrôle automatique de la pureté du distillateur avec enregistreuse.
- Contrôle automatique du niveau d'eau d'alimentation.
- Contrôle automatique de la pression d'exercice et du chauffage auxiliaire.
- Totalisateur eau distillée.
- Compte heure.
- Dispositif de sécurité pour arrêt automatique du distillateur.
- Dispositif pour transférer l'eau distillée en pression à la cuve de stockage ou utilisateur.

Chapitre II : Procédés de production de l'eau pour usage pharmaceutique

- Vannes automatiques pour le réseau eau distillée.
- Dispositif pour le contrôle de conductibilité de l'eau produite.

3 - 2 - 1. Données techniques :

Il existe deux types d'eau distillée :

a - Eau distillée a 25-30 C°:

- Chauffage électrique : 5 Kw/h
- Moteur compression : 30 Kw/h
- Chauffage vapeur : 9 Kg/h
- Moteur compression : 30 Kw/h

b -Eau distillée a 85°c:

- Chauffage électrique : 120 Kw/h
- Moteur compresseur : 30 Kw/h
- Chauffage vapeur : 200 Kg/h
- Moteur compresseur : 30 Kw/h

Consommation dans la phase de préchauffage :

- Avec résistance électrique : 74 Kw/h
- Avec vapeur : 128 Kg/h

Durée du préchauffage avec l'unité froide :

- 2h avec résistance électrique.
- 1h30 avec vapeur.

Eau d'alimentation (deminéralisée) : 2260 litres/h.

Pression d'eau distillée 1.1 Bar.

Pression de la vapeur 2.5 Bar.

Chapitre II : Procédés de production de l'eau pour usage pharmaceutique

Air comprimé : 2-5 litres/h minimum 3 Bar.

3 - 2 - 2. Principe de fonctionnement :

L'eau d'alimentation pré-traitée(déminéralisée) rentre dans l'appareil par la soupape PV 109.1 où est pré- chauffée à 85 °C en contre courant par l'eau distillée produite dans l'échangeur à plaque E 112.

Par la suite l'eau préchauffée rentre dans le condensateur El 13 ou augmente de nouveau sa température au détriment du mélange gaz-vapeur en circulation dans le manteau du E 133.

Par le régulateur de niveau mécanique Le 109 (qui pourvoit à maintenir constant le niveau de l'eau dans l'appareil), l'eau d'alimentation rentre dans la section d'évaporation de la colonne de distillation D3 00, où atteindre la température d'évaporation par la vapeur en circulation dans le serpentin ou par les résistances installées.

Le compresseur volumétrique à piston roulants Cl 18 aspire et comprime la vapeur produite dans le condenseur central, en augmentant sa température à 125 °C - 130 °C.

La vapeur condensée (eau distillée) et les gaz incondensables mélangés à la vapeur en condensation rentrent dans la colonne hydrostatique SI 12, qui opere comme un réservoir de stockage de l'eau distillée produite .les gaz incondensables mélangés à la vapeur en condensation rentrent dans le condenseur El 13, ou arrive la séparation et pendant que les gaz incondensable sont expulsés a travers la soupape PV 113, la vapeur condensée reste dans la colonne hydrostatique.

La pompe PI 12 à travers l'échangeur à plaque El 12, pourvoit a envoyer l'eau distillée continue dans la colonne hydrostatique à l'utilisation si sa conductivité est bonne. Sinon, l'eau distillée est envoyée au décharge par la soupape PV 112.

En cas de production d'eau distillée chaude, simultanément à la pompe Pi 12 s'ouvre la vanne PV 109.3 qui by-pass l'échangeur El 12.

Le concentré salin est envoyé au décharge par la soupape PV110.5. La soupape V 110.2 doit être réglée sur une capacité de 10 à 20% de la production de Peau distillée. [6]

Chapitre II : Procédés de production de l'eau pour usage pharmaceutique

4. La stérilisation

4 - 1. Généralités :

C'est une méthode de désinfection qui permet la destruction des micros -organismes pouvant provoquer des troubles graves. La stérilisation représente l'avant dernière phase avant la production finale du Sérum « Poches » prêt à être mis sur le marché (hôpitaux). [6]

4 - 2. L'installation de stérilisation dans l'atelier :

Les autoclaves automatiques de stérilisation à eau surchauffée de type horizontal modèle F. O.W ont été conçus pour la stérilisation de solutions parentérales de grand volume contenues dans des bouteilles en verre ou poches de plastique et ce, en conformité avec les règles émises par la FDA (Food and Drug Administration), règles connues sous le nom de CGMP (Current Good Manufacturing Practis) en d'autres termes règles de bonnes pratiques de fabrication. [6]

Il existe dans l'atelier deux autoclaves de stérilisation composés par :

- *Structure de supporte en acier au carbone (SKID).
- * Façade et porte en acier inoxydable AISI 304 (18 % Cr, 8% Ni).
- *Chambre de stérilisation en acier inoxydable AISI 316 (18% Cr, 8% Ni, 2.5% Mo. 0.4% Ti).
- *Châssis de la porte en AISI 304.
- *Isolation de l'autoclave : l'autoclave est recouvert de matériaux d'isolation d'une épaisseur de 80 mm avec une tôle d'aluminium qui recouvre l'ensemble.
- *Pompes de circulation d'eau en acier inoxydable.
- *Echangeur de chaleur à plaques en AISI.
- *Gestion computerisé de l'autoclave SUPERSPECTRA.

4-2-1. Données techniques :

- Autoclave modèle : FEDEGARI F. O. W .
- Dimension utile de la chambre L x H x P = 1300 x 1500 x 6500 mm
- Diamètre du cylindre 2000 mm .

Chapitre II : Procédés de production de l'eau pour usage pharmaceutique

- Pression du service 4 Bar
- Température maximale de service 128°C.
- Nombre de palles 06
- Nombre de poches de 1000 ml - 4500
- consommation :
- Puissance électrique installée 40 KW
- Vapeur pression 4.5 Bar / 3000 Kg par cycle de stérilisation
- Pression de l'air comprimée 4.5 Bar
- eau déminéralisée Pression 1.5 Bar
- 1 400 litres pour recharger la machine en eau déminéralisée
- eau de refroidissement (eau adoucie) Pression 4.5 Bar Débit 50 m³/h température 25°C

4 - 2 - 2. Principe de fonctionnement :

Au démarrage, la partie inférieure de la chambre est remplie d'eau déminéralisée dont le niveau est réglé automatiquement sous la première rangée de poches.

L'eau est soutirée de la sortie inférieure par l'intermédiaire d'une pompe, en passant à travers un échangeur de chaleur, il tombe sous forme de rideaux de pluie sur les poches.

Pour réchauffer l'eau de circulation, une vanne automatique laisse passer la vapeur à travers chaque plaque de l'échangeur, quand la température dans les poches atteint la valeur requise, la vanne module automatiquement les déperditions naturelles de chaleur.

La température est maintenue à la valeur désirée pour le temps désire par l'intermédiaire d'un temporisateur contrôlé par le SUPERSPECTRA. La vanne modulante de vapeur se ferme et une vanne d'amenée d'eau froide (eau adoucie contenue dans la bêche) s'ouvre laissant passer l'agent de refroidissement vers l'échangeur. De cette manière, l'eau de circulation (déminéralisée) est refroidie, et par voie de conséquence les poches sont refroidies de manière à permettre le déchargement sans risques ou-problèmes.

Durant la phase de chauffage, stérilisation et refroidissement, la pression dans l'autoclave est constamment maintenue à un niveau permettant de contrebalancer la pression régnant dans les poches. [6]

Deuxième Partie



**PARTIE
EXPERIMENTALE**

Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse

1. Analyses physico-chimiques

1-1. Détermination des titres alcalimétrique et hydrométrique :

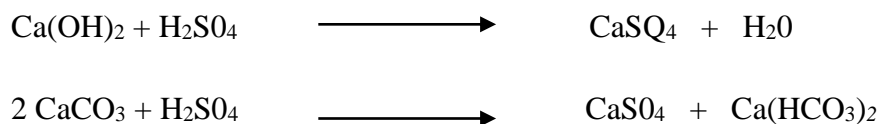
1 -1-1. Détermination du titre alcalimétrique (TA) :

Il permet de connaître en bloc la dose totale en hydroxydes et la moitié des carbonates. [8]

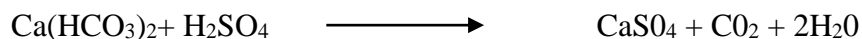
a -Principe :

Le virage du rose à l'incolore de la phénolphtaline se fait pour $\text{pH} < 8.3$, c'est à dire dès qu'il ya des traces de bicarbonates libres dans la solution.

Le titrage se termine lorsque les réactions suivantes sont complétées :



La fin du titrage est marquée par la troisième réaction qui commence seulement à se produire:



b - Mode opératoire :

A 100 ml d'eau brute contenue dans une capsule, on ajoute 2 à 3 gouttes de solution alcoolique de phénolphtaline puis on titre par une solution d'acide chlorhydrique $\text{HCl } 0.1 \text{ N}$ jusqu'à passage de la coloration rose à l'incolore ($\text{pH} = 8.3$) Soit « V » le nombre en ml de $\text{HCl } 0.1 \text{ N}$ utilisé pour obtenir le virage.

V : exprime le TA en meq/l.

$V \times 5$: exprime le TA en F° .

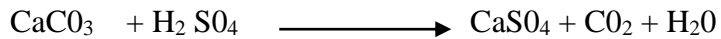
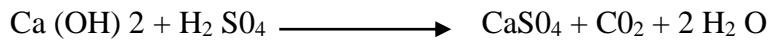
1 - 1 - 2. Détermination du titre alcalimétrique complet (TAC):

Il permet de connaître en bloc la dose en hydroxydes et les bicarbonates et l'autre moitié des carbonates non titrées.

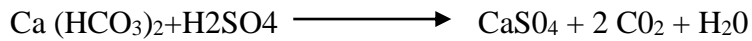
a - Principe :

Le virage du jaune à l'orange de Phéliantine (méthyle orange) se fait pour $\text{pH} < 4.5$, c'est à dire dès qu'il ya des traces d'acide fort libre dans la solution, le titrage se termine lorsque :

Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse



La fin du titrage est marquée par la réaction :



b - Mode opératoire :

A la même capsule qui contient l'eau à analyser (pour le TA), ajouter 2 à 3 gouttes de méthyl orange et titrer de nouveau avec la même solution d'acide chlorhydrique 0.1 N jusqu'à passage de la coloration jaune au jaune orangé (pH = 4.3). S'assurer qu'une goutte en excès provoque le passage de la coloration jaune au jaune orange à (pH=4.3).

Soit « V » le nombre en ml de HCl 0.1 N versé depuis le début du dosage, retrancher de ce volume 0.5 ml (quantité d'acide nécessaire pour le virage d'indicateur) qui est un peu faible que le pH de neutralisation exacte de l'hydrogénocarbonate.

V- 0.5 : exprime le TAC en meq/l.

(V- 0.5) x 5 : exprime le TAC en f°.

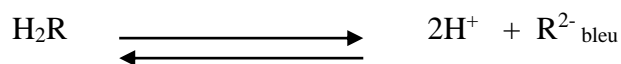
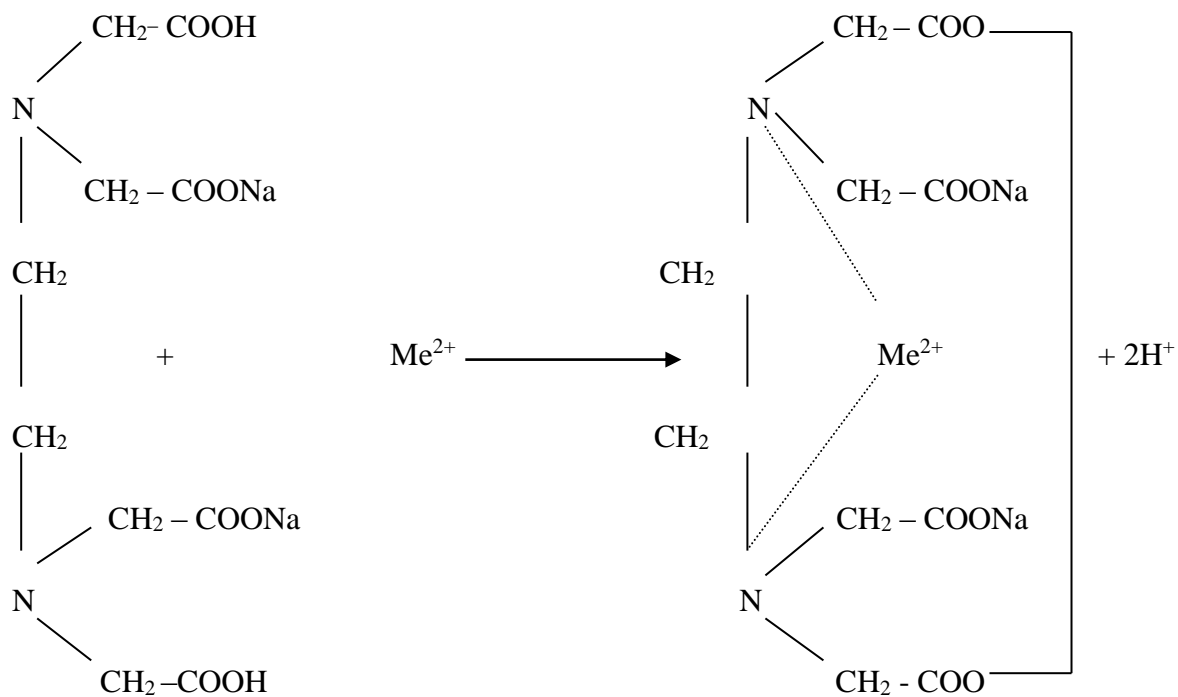
1 -1 - 3. Détermination du titre hydrométrique total (TH) :

Il permet la détermination de la teneur en sels de calcium et de magnésium présente dans l'eau et qui sont les responsables de sa dureté.

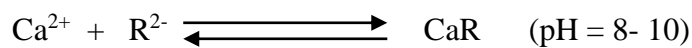
a - Principe :

Passage de la coloration de la solution du rouge vigneux de Féricrome noir (colorant azoïque) au bleu foncé lors de titrage d'un échantillon d'eau dans un milieu alcalin (pH = 10) par le complexant III (EDTA 0.01 N).

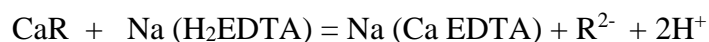
Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse



Ou



Rouge vigneux



Rouge incolore incolore bleu

vigneux

b - Mode opératoire :

Mettre 100 ml d'eau à analyser dans une capsule, lui ajouter 10 ml de la solution tampon (pH = 10), 8 à 10 gouttes d'indicateur noir d'érichrome « T » puis on titre avec la solution EDTA 0.1 M.

Le passage de la coloration de rouge vigneux au bleu foncé indique la fin de la réaction

Soit :

A : le nombre de millilitres de solution titrante.

Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse

B : le nombre de millilitres de l'échantillon d'eau prélevée.

Dureté = $(A \times 0.1 \times 1000) / B$ en meq/l : Dureté = $(A \times 0.1 \times 1000) \times 5 / B$ en F°

1 - 2. Détermination de la teneur en résidus secs :

a - Principe :

La détermination des résidus secs permet d'obtenir la teneur globale en sels dissous.

Elle est basée sur la méthode gravimétrique.

b - Mode opératoire :

Evaporer progressivement au bain marie un volume de 100 ml d'eau à analyser dans une capsule tarée, une fois toute l'eau est évaporée, la capsule est portée à l'étuve (105°C) pendant quatre heures puis laisser refroidir pendant un quart d'heure au dessiccateur, puis peser immédiatement.

c – Expression des résultats:

La teneur en résidus secs est donnée par la relation suivante :

$$T = m - m_0$$

m : la masse de la capsule tarée avec le résidu sec.

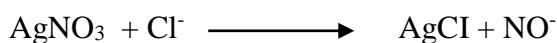
M₀ ; la masse de la capsule tarée vide.

1 - 3. Dosage des chlorures

(Méthode de Mohr)

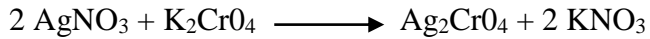
a - Principe :

Les chlorures sont dosés en milieu neutre par une solution titrée de nitrate d'argent en présence de chromate de potassium, la fin de la réaction est indiquée par l'apparition de la teinte rouge (caractéristique du chromate d'argent). Les réactions mises en jeu :



blanc excès

Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse



b - Mode opératoire:

A 100 ml d'eau à analyser préalablement filtrée, ajouter 2 à 3 gouttes d'acide nitrique pur si nécessaire et 3 gouttes de solution de chromate à 50 %. Titrer avec une solution de nitrate d'argent 0.1 M jusqu'à virage de la coloration jaune au rouge de la solution.

Soit « V » le nombre de millilitres de AgNO_3 à 0.1 N.

c – Expression des résultats:

Pour une prise d'essai de 100 ml d'eau à analyser, La teneur en Cl^- exprimée en mg /l.

$$[\text{Cl}^-] = (\text{V} \times \text{N} \times 35.5 \times 1000 \times \text{Q}) / 100$$

Q : Facteur de correction de la solution AgNO_3

1 - 4. Oxygène cédé par le permanganate ou coefficient d'oxydabilité de l'eau, ou oxydabilité permanganique de l'eau.

a - Principe :

Cette détermination a pour but l'évaluation globale des matières organiques contenues dans l'eau que l'on oxyde par le KMnO_4 . Comme il est impossible d'écrire une équation quantitative simple d'oxydation, on exprime les résultats en quantité d'oxygène consommé dans des conditions fixées arbitrairement ou en quantité d'oxygène empruntée au KMnO_4 par les matières organiques d'origine essentiellement végétale contenues dans l'eau.

b - Mode opératoire :

A 100 ml d'eau à analyser, ajouter 10 ml d'acide sulfurique (H_2SO_4 concentré) et porter rapidement en ébullition puis ajouter 10 ml de KMnO_4 0.1 N, et porter à nouveau à ébullition pendant 10 minutes (obtention d'une coloration rose claire). Ajouter à chaud 10 ml d'acide oxalique 0.1 N, la solution devient claire. Titrer immédiatement par le KMnO_4 0.1 N jusqu'à apparition de la coloration rose claire.

c-Expression des résultats :

La valeur d'oxydabilité en mg/l est égale à :

Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse

$(a-b) \times f \times 316 / V(\text{pe})$

a : Consommation de KMnO_4 0.1 N en ml de l'échantillon,

b : Consommation de KMnO_4 0.1 N en ml de l'eau distillée,

f : Facteur de correction de KMnO_4 .

$V(\text{pe})$: Volume de la prise d'essai d'eau à analyser.

1 - 5. Dosage des sulfates

a - Principe :

Les ions sont précipités par le chlorure de baryum sous forme de sulfate de Baryum qui sous les conditions du test, se présente comme une suspension fine distribuée de façon uniforme et mesurée par spectroscopie ultra-violet à la longueur d'onde de 440 nm.

b - Réactifs :

- Eau déminéralisée sans sulfate (eau distillée).

- Solution standard de sulfate d'ammonium :

Dissoudre 1.375 g de sulfate d'ammonium $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ dans 1000 ml d'eau distillée.

-Solution acide de chlorure de sodium :

Dissoudre 240 g de chlorure de sodium dans l'eau distillée, ajouter 20 ml d'acide chlorhydrique ($d = 1.19$) et porter à 1000 ml avec de l'eau distillée.

- Solution aqueuse de glycérine à 50% en volume.

-Chlorure de baryum cristallisé ($\text{BaCl}_2, 2\text{H}_2\text{O}$), ce sel doit être broyer finement.

Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse

Tableau4: Etablissement de la courbe d'étalonnage.

Numéro de fiole	I	II	III	IV	T	Essai	
						Ancien puit	Nouveau puit
Solution de Sulfates (ml)	2	4	6	8	0	0	0
Eau distillée (ml)	98	96	94	92	100	100	100
Eau à analyser (ml)	0	0	0	0	0	100	100
Correspondance mg/ml de Sulfates	•0.02	0.04	0.06	0.08	0	Cx	Cx'
Absorbance	0.159	0.350	0.572	0.775	0	0.474	0.605

1 - 6. Dosage des nitrates :

a - Principe :

En présence de salicylate de sodium, les nitrates donnent du paranitrosalicyfate de sodium, coloré en jaune et susceptible d'un dosage colorimétrique.

b - Réactifs :

-Solution de salicylate de sodium :

Dissoudre 0.125 g de salicylate de sodium dans 25 ml d'eau distillée

- Solution de NaOH et de tartrate double de sodium et de potassium : Dissoudre 60 g de NaOH dans une quantité d'eau distillée, puis ajouter 9 g de tartrate double de sodium et de potassium et on complète par de l'eau distillée jusqu'à 150 ml.

Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse

Laisser refroidir avant de compléter à 1000 ml cette solution, elle doit être conservée dans un flacon en polystyrène.

- Solution mère d'azote :

Dissoudre 0.7222 g de nitrate de potassium dans 1000 ml d'eau distillée puis ajouter 1 ml de chloroforme.

- Solution fille d'origine nitrique à 5 mg/l :

On prend 2.5ml de la solution mère d'azote puis on complète par de l'eau distillée jusqu'à 50ml.

tableau 5: Etablissement de la courbe d'étalonnage.

Numero de capsule	Témoin	I	II	III	IV	Essai	
						Ancien	Nouveau
Solution fille 5 mg/l (ml)	0	1	3	5	7	0	0
Eau distillée (ml)	10	9	7	5	0	0	0
Solution de salicylate de sodium (ml)	1	1	1	1	1	1	1
Correspondance (mg/l) d'azote nitrique	0	0.5	1	2.5	5	C _x	C _{x'}
Eau à analyser (ml)	0	0	0	0	0	100	100
Absorbance	0	0.125	0.345	0.625	1.012	1.030	1.290

d - Mode opératoire :

Evaporer à sec au bain marie ou à l'étuve à 75 - 80°C. (Chauffer lentement sans pour autant surchauffer), laisser refroidir. Reprendre le résidu par 2 ml de H₂SO₄, attendre 10 minutes,

Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse

ajouter 15 ml du mélange hydroxyde de sodium tartrate double (coloration jaune). Effectuer la lecture au spectromètre à la longueur d'onde de 420 nm.

1 - 7. Dosage des phosphates :

a - Principe :

En solution acide et en présence de molybdate d'ammonium, les phosphates forment un complexe phosphomolybdique réduit par l'acide ascorbique, ce complexe devient bleu et se prête alors à une évaluation colorimétrique.

b - Réactifs :

Solution (A) : Molybdate d'ammonium..... 1.25 g

Eau distillée.....50 ml

Solution (B) : Acide sulfurique pur..... 14 ml

Eau distillée.....50 ml

Solution (C) : Acide ascorbique.....0.5 g

Eau distillée.....50 ml

Solution de mélange :

Prendre (A) + (B) - 25 ml du mélange + 25 ml de (C)

Solution mère à 1000 mg/l de PO_4^{2-} :

Phosphate hydrogénopotassique..... 1.432 g

Eau distillée..... 1000 ml

Solution fille à 10 mg/l de PO_4^{2-}

Amener 1 ml de la solution mère et compléter à 100 ml avec de l'eau distillée.

Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse

Tableau 6 : Etablissement de la courbe d'étalonnage.

Numéro des fioles	I	II	III	IV	V	T	E	Essai
							Ancien puit	Nouveau Puit
Solution étalon PQ ₄ ² " (ml)	2	4	6	8	10	0	0	0
Eau distillée (ml)	38	36	34	32	30	40	0	0
Eau à analyser	0	0	0	0	0	0	20	20
Solution mélange (ml)	5	5	5	5	5	5	5	5
Correspondance mg/ml de PO/~	0.4	0.8	1.2	1.6		0	Cx	Cx'
Absorbance	0.025	0.110	0.171	0.208	0.279	0	0.057	0.069

d – Mode opératoire:

Compléter le volume à 50 ml avec de l'eau distillée

Eau à analyser.....20 ml

Solution mélange.....5 ml

Eau distillée.....25 ml

Porter au bain marie à 80 °C durant 20 minutes, laisser refroidir puis passer au spectromètre à la longueur d'onde 820 nm.

Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse

1 - 8. Dosage de sodium et de potassium

a- Principe:

La détermination des concentrations en ions sodium et potassium est basée sur la méthode de photométrie de flamme.

b- Réactifs:

* Solution de sodium 100 mg/l :

- Dissoudre 25.43 mg de chlorure de sodium dans 100 ml d'eau distillée.

* Solution de potassium 100 mg/l :

- Dissoudre 19.1 mg de chlorure de potassium dans 100 ml d'eau distillée.

c- Mode opératoire:

* pour le sodium :

- Réglage à zéro de l'appareil avec de l'eau distillée.

- Réglage à 100 % de l'appareil avec la solution 100 mg/l de sodium (opérer deux fois au moins).

- Introduire l'eau à analyser dans l'appareil et faire la lecture.

* Pour le potassium :

Les mêmes étapes que pour le sodium sauf qu'il faut régler l'appareil avec la solution de potassium 100 mg/l

1 - 9. Dosage du fer (ferreux) :

(Méthode au rhodanate de potassium)

a - réactifs :

- Acide sulfurique concentrée.

- Permanganate de potassium à 0.1 N.

- Acide chlorhydrique à 50 %.

- Acide oxalique à 0.1 N :

Peser 6.3 g d'acide oxalique et dissoudre dans 1000 ml d'eau distillée.

Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse

- Rhododate de potassium à 20% :

Dissoudre 20 g de KCN dans 100 ml d'eau distillée.

- Solution mère de sulfate de fer (ferreux) à 100 mg/l de Fe^{2+} :

Peser 0.864 g de $(NFLO? Fe (SO_4)_2, 6FPO$ et dissoudre dans Eau distillée, ajouter 2 ml d'acide chlorhydrique, et compléter à 1000 ml avec de Eau distillée.

- Solution fille à 5 mg/l de Fe^{2+} :

On prend 50 ml de la solution mère de Fe^{2+} et on complète à 1000 ml avec de l'eau distillée.

b - Mode opératoire :

Mettre 50 ml d'eau à analyser dans une fiole de 200 ml, ajouter 2.5 d'acide sulfurique (H_2SO_4) 10% dilué; 2.5 ml de $KMnO_4$ à 0,1 N. Porter à ébullition pendant 3 à 5 minutes.

Décolorer la solution à chaud avec l'acide oxalique, puis colorer attentivement avec $KMnO_4$, puis ajouter 5 ml de rhododate de potassium. Mélanger, Faire la lecture à la longueur d'onde = 500 nm.

Tableau 7 : Etablissement de la courbe d'étalonnage.

N° Fioles	I	II	III	IV	T	Essai
Solution fille Fe^{2+} 5 mg/l (ml)	1	3	5	10	0	0
Eau distillée (ml)	49	47	45	40	50	0
Eau à analyser	0	0	0	0	0	50
Correspondance (mg/l)	0.1	0.3	0.5	1	0	Cx
Densité optique (Absorbance)	0.010	0.040	0.130	0.159	0	0.03

Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse

1 - 10. Dosage des nitrites

(Méthode au réactif de lombard ou de zambelli)

a - Principe:

L'action de l'acide chlorhydrique sur les nitrites présente dans l'eau conduit à la formation d'acide sulfanilique. Pour donner un composé diazoté.

b - Réactifs:

- Réactif de zambelli :

Dissoudre dans 65 ml d'acide chlorhydrique($d= 1.19$), 1 g d'acide sulfanilique et 1.5 g de phénol dans 156.25 ml d'eau distillée. On chauffe légèrement pour permettre la dissolution des produits, on ajoute ensuite 33.75 g de chlorure d'ammonium et on complète à 250 ml avec de l'eau distillée.

- Solution mère étalon :

On dissout 0.345 g de nitrite de sodium dans 1000 ml d'eau distillée.

- Solution fille étalon :

On prend 10 ml de la solution mère et on complète à 1000 ml avec de l'eau distillée.

Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse

Tableau 8 : Etablissement de la courbe d'étalonnage.

Numéro des fioles	I	II	III	IV	V	T	Essai
Solution fille (ml)	1	5	10	15	20	0	0
Eau distillée (ml)	49	45	40	35	30	100	0
Correspondance en mg/l	0.046	0.23	0.46	0.69	0.92	0	Cx
Eau à analyser (ml)	0	0	0	0	0	0	50
Reactif de zambelli (ml)	2	2	2	2		2	2
Absorbance	0.028	0.200	0.220	0.277	0.365	0	0.06

c - Mode opératoire :

Mélanger et attendre dix minutes, puis alcaliniser avec 2 ml d'ammoniaque. En présence de nitrites il se développe une coloration jaune. On mesure alors la densité optique à 435 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

1 - 11. Dosage de l'azote ammoniacal

a - Principe :

L'ammoniaque et les composés ammoniacaux réagissent avec le réactif de Nessler, donnant un complexe jaune brunâtre ou rougeâtre.

La coloration obtenue est comparée à celle d'une gamme étalon (colorimétrie visuelle). On peut apprécier l'intensité de la coloration à l'aide d'un colorimètre à une longueur d'onde de 400 -425 nm.

b - Réactifs :

- Solution de tartrate double de sodium et de potassium :

Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse

Dissoudre 500 g de sel avec de l'eau distillée, et compléter à 1000 ml avec le même solvant.

- Réactif de Nessler : mélanger à part égale :

Solution (A) : Iodure de potassium.....36.5 g

Iodure de mercure.....50 g

Compléter à 1000 ml avec de l'eau distillée.

Solution (B) : Hydroxyde de potassium..... 150 g

Compléter à 1000 ml avec de l'eau distillée.

- Solution mère de NH_4Cl à 1 g/l de NH_4^+ :

Prendre 2.97 g de NH_4Cl , compléter à 1000 ml avec de l'eau distillée.

- Solution fille à 10 g/l de NH_4^+ :

Prendre 1ml de la solution mère, et compléter à 100 ml avec de l'eau distillée.

Tableau 9 : Etablissement de la courbe d'étalonnage.

Numéro des fioles	I	II	III	IV	V	T	Essai
Solution fille 10 mg/i (ml)	3	5	10	15	20	0	0
Eau distillée (ml)	47	45	40	35	30	50	0
Solution tartrate de Na^+ et K' (ml)	2	2		0		2	9
Reactif de nessler (ml)	2	2			2	2	
Eau à analyser (ml)	0	0	0	0	0	0	50.
Ab sorbane	0.08	0.120	0.292	0.393	0.471	0	0.025
Correspondance (mg/1)	0.6	1	N	S	4	0	Cx

Laisser reposer 10 minutes puis passer au spectrophotomètre à la longueur d'onde 420 nm.

2 .Analyse microbiologique

2 -1.Filtration sur membrane :

a. Le but :

Ce mode opératoire a pour but de déterminer, par la technique de filtration la contamination microbienne dans l'eau rentrant dans la fabrication, ainsi que dans les solutions des poches et en flacon avant la stérilisation.

b. Domaine d'application :

Il s'applique à l'eau rentrant dans la fabrication des solutés massifs en flacon et en poches avant leur stérilisation

c. Appareillage et matériel :

- hotte à flux laminaire.
- Pince stériles en acier inoxydable (stérile sur flamme directe).
- Ciseaux stérilisable à la flamme.
- Bec bunsen.
- Etuve d'incubation (25°C, 37°C, 43°C).
- Membrane stérile filtrante en ester de cellulose de porosité de 0.45 µm.
- Boîtes de pétri stérile de 55 mm de diamètre.
- Eau distillé stérile en flacon de 90 ml.
- Pipettes graduées stériles de 10 ml.
- Pipettes pasteur stériles.
- Milieu de culture appropriée : count agar, Mac conkey, viande de foie agar, sabouraud agar, slametz et bartley agar, gélosé cetrimide, préparé selon le mode opératoire approprié.

Appareillage de filtration sous vide compose de deux rampes de filtration, chacune d'elle est munie de :

- Trois supports (collecteurs) en acier inoxydable.
- Trois disques en acier inoxydable porte membrane stérile (placés entre le support et l'entonnoir).
- Trois entonnoirs en acier inoxydable, sur la face interne de ces derniers sont indiqués deux traits :
 - Le premier trait inférieur correspond à la valeur 100 ml.

Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse

- Le deuxième trait supérieur correspond à la valeur 200 ml.

A la base de chaque rampe de filtration se situe des valeurs de contrôle (robinets de control).

Ce système est branché pour un tuyaux à une à une grande fiole sous vide (pour recueillir la solution filtré, la fiole sous vide est elle même branché par un tuyau à une pompe à vide).

Préparation et stérilisation du matériel de filtration :

Le matériel de filtration (supports, disques en acier, pince et entonnoirs, et rampes de filtration) est nettoyé et stérilisé selon les indications respectives des modes opératoires appropriés.

La stérilisation de ce matériel peut éventuellement être effectuée à la flamme à l'aide du bec bunsen ou d'un flambeur après chaque manipulation.

2-2. Eau pour préparation injectable (EPPI) :

a. Méthode :

Ce contrôle consiste à déterminer, en utilisant la technique de filtration sur membrane (selon les indications du mode opératoire approprié), le paramètre suivant :

Dénombrement des germes aérobies viables totaux.

b. Prélèvement :

Le prélèvement est effectué au niveau des ateliers de fabrication des solutés massifs poches à partir des cuves de préparation.

2-2-1.Dénombrement des germes aérobies viables totaux :

- Filtrer 200 ml de l'échantillon à analyser à travers une membrane filtrante stérile.
- Déposer la membrane sur le milieu gélosé R2A.
- Incuber à 30-35°C pendant 5 jours.
- Faire la numération des colonies développées

Limites d'acceptation :

La limite d'acceptation est pour un nombre de germe aérobies viables totaux de 10 UFC /100ml.

Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse

2-3. L'eau du réseau (bâches) :

a. Méthode

Ce contrôle consiste à déterminer, par la méthode de la filtration sur membrane (spécifie sur un mode opératoire approprié) les paramètres suivants :

- Dénombrement de la charge bactérienne total (C.B.T).
- Dénombrement des levures et moisissures(L.M).
- Dénombrement des coliformes totaux (C.T).
- Dénombrement de coliformes fécaux (C.F).
- Recherche de Clostridium sulforéducteur (C.S.R).
- Recherche des spérocoques fécaux (S.F).

b. Prélèvement

Les points de prélèvement sont :

- Au niveau du robinet de l'eau du puits I et II.
- A partir de la bache d'eau de l'atelier soluté massif poche et de la bache de l'atelier soluté massif flacon.

Réaliser le prélèvement de l'eau du puits I et II et de la bache de l'atelier soluté massifs poche selon les instructions appropriées.

NB : si l'analyse n'est pas effectué immédiatement après prélèvement conserver l'échantillon au réfrigérateur pendant au maximum 24 heures.

2-3-1. Dénombrement de la charge bactérienne totale (C.B.T) :

- Diluer aseptiquement 10 ml d'échantillon à analyser dans 90 ml d'eau distillé stérile.
- Homogénéiser, puis filtrera travers une membrane filtrante stérile.
- Déposer la membrane sur le milieu Count agar.
- Incuber à 37°C plus au moins 2°C pendant 48 heures.
- Faire la numération des colonies développées, et multiplier ce nombre par 10 pour avoir le résultat en UFC/100 ml.

2-3-2. Dénombrement des levures et moisissures (L.M) :

- Diluer aseptiquement 10 ml d'échantillon à analyser dans 90 ml d'eau distillé stérile.
- Homogénéiser, puis filtrer à travers une membrane filtrante stérile.
- Déposer la membrane sur le milieu Agar glucosé de sabouraud.

Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse

- Incuber à 25°C plus au moins 20°C pendant 5 jours.
- Faire la numération de colonies développées, et multiplier ce nombre par 10 pour avoir le résultat en UFC/100 ml.

2-3-3. Dénombrement de coliforme totaux (C.T) :

- Filtrer 100 ml d'échantillon à analyser à travers une membrane filtrante stérile.
- Déposer la membrane sur le milieu MAC Conkey Agar.
- Incuber à 37°C pendant 48 heures.
- Compter les colonies développées rouges.

2-3-4. Recherche de coliformes fécaux (E.COLI) :

- Filtrer 100 ml d'échantillon à analyser à travers une membrane filtrante stérile.
- Déposer la membrane sur le milieu MAC Conkey Agar .
- Incuber à 44°C plus au moins 1°C pendant 24 heures.
- Compter les colonies développées rouges.

2-3-5. Recherches de chlostridium sulforeducteur(C.S.R) :

- Mettre l'échantillon au bain marie à 80°C pendant 10 mn, pour déterminer les formes végétatives, refroidir.
- Filtrer 100 ml à travers une membrane filtrante stérile.
- Déposer la membrane dans la boîte pétri et couler dessus la gélose viande de foie liquéfiée et maintenue à 45°C.
- Incuber à 37°C pendant 72 heures
- Compter les colonies développées noires.

NB : ce contrôle n'est effectué qu'une fois tous les 15 jours.

2-3-6. Recherche de streptocoques fécaux (S.F) :

- Filtrer 100 ml d'échantillon à analyser à travers une membrane filtrante stérile.
- Déposer la membrane sur le milieu Slametz et Bartley.
- Incuber à 37°C plus au moins 2°C pendant 48 heures.
- Compter les colonies développées rouges.

NB : ce contrôle n'est effectuée qu'une fois par mois.

Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse

Tableau 10 : les normes des tests microbiologiques de l'eau de la bache

TEST	NORME /100 ml
C.B.T	10 ³ UFC/ 100 ml
L.M	10 ⁴ UFC/ 100 ml
C.T	00
C.F	00
C.S.R	00
S.F	00

2-4. L'eau osmose :

Ce contrôle consiste à déterminer, en utilisant la technique de filtration sur membrane selon les indications des modes opératoires appropriés, les paramètres suivants :

- Dénombrement de la charge bactérienne totale (C.B.T).
- Dénombrement de coliformes totaux (C.T).
- Recherches de pseudomonaceeruginosa.

a. Prélèvement :

Le prélèvement de l'eau osmosé est effectué au niveau de la station traitement des eaux de l'atelier de fabrication des ses solutés massifs poches, et celui de l'eau déminéralisé au niveau de la station traitement des eaux de l'atelier de fabrication des solutés massifs flacon.

2-4-1. Dénombrement de la charge bactérienne totale (C.B.T) :

- Diluer aseptiquement 10 ml d'échantillon à analyser dans 90 ml d'eau distillé stérile.
- Homogénéiser, puis filtrer à travers une membrane filtrante stérile.
- Déposer la membrane sur le milieu count agar.
- Incuber à 37°C plus ou moins 2°C pendant 48 heures.
- Faire la numération des colonies développées, et multiplier ce nombre par 10 pour avoir le résultat en UFC/ 100 ml

2-4-2. Dénombrement de coliformes totaux (C.T) :

- Filtrer 100 ml d'échantillon à analyser à travers une membrane filtrante stérile.
- Déposer la membrane sur le milieu Mac Conkey Agar
- Incuber à 37°C pendant 48 heures
- Compter les colonies développées rouges.

Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse

2-4-3. RECHERCHES DE PSEUDOMENACE AERUGINOSA (P.S):

- Filtrer 200 ml d'échantillon à analyser à travers une membrane filtrante stérile.
- Déposer la membrane sur le milieu cetricimide agar.
- Incuber la membrane à 37°C pendant 72 heures.
- Identifier les colonies développées de couleur verte

Tableau 11 : Limites d'acceptance pour les tests microbiologiques de l'eau osmosé :

TEST	NORMES
C.B.T	500 UFC/ 100 ml
C.T	00 UFC/ 100 ml
P.S	00 UFC/ 100 ml

3 .Analyse toxicologique

Essais des endotoxines bacteriennes:

La méthode avec laquelle l'essai a été réalisé est la méthode de gélification, utilisée pour sa simplicité, la décision de déclarer le résultat de l'essai positif ou négatif reposant sur la présence ou de l'absence de gélification visible à l'œil nu.

a. Réactifs :

Le lysat d'amoebocytes de limule (LAL).

Préparation du réactif LAL :

Le réactif est préparé à partir du sang d'un animal marin (limule) qui est un fossile marin vivant dans les eaux côtières Atlantique du Canada jusqu'en Floride.

Les limules sont pêchés puis transférés dans des laboratoires ou leur sang est prélevé sur anticoagulant, une aiguille stérile et apyrogène est enfoncé dans la cavité intracardiaque de l'animal, l'écoulement se fait spontanément et s'arrête dès que l'animal a donné 80% de son sang. Les 20% restant correspondent au volume viable minimum. Un animal donne entre 150 et 250ml de sang.

Chapitre III : Matériels et méthodes d'analyse

b. Mode opératoire:

Après prélèvement de l'échantillon à analyser dans des flacons dépyrogénisés(c'est-à-dire stérilisée à une température à plus de 220 °C). Faire une prise d'essais de 100µl qu'on mélange à 100µl de réactif LAL.

Laisser pendant une heure. [2]

NB : Cet essai est réalisé seulement pour les eaux à usage pharmaceutique.

Chapitre IV : Résultats et discussion

1. L'analyse physico-chimique

1- 1. Analyse de l'eau adoucie :

a. Résultats de l'analyse :

Tableau 12: Les résultats de l'analyse de l'eau adoucie.

SPECIFICATION	UNITE	NORMES	RESULTATS
pH	-	7-8.5	7.2
Dureté totale (TH)	°F	< 2	0.5
Taux d'alcalinité (TA)	°F	absence	absence
Taux d'alcalinité complet (TAC)	°F	<35	2.5

b. Importance de l'eau adoucie dans l'atelier:

L'eau adoucie a une grande importance dans l'atelier car elle est utilisée dans les différentes étapes de production, parmi les quelles :

- Alimentation de la chaudière (production de la vapeur).
- La stérilisation : phases chauffage et refroidissement.
- La distillation : alimentation du chiller (production d'eau froide).

Pour cela l'eau adoucie doit être débarrassée du calcium et du magnésium qui sont les principaux responsables de l'entartrage des installations (tuyauterie, échangeur de chaleur) qui engendre une diminution de pression par perte de charge et mauvaise conduction thermique (échangeur de chaleur). Ce problème provoque une augmentation du temps de stérilisation, parfois jusqu'à 180 minutes au lieu de 105 minutes.

Chapitre IV : Résultats et discussion

c. Inconvénient du procédé :

- Absence d'un voyant lumineux montrant la qualité de l'eau à la sortie (TH), ce qui nous oblige à chaque fois de faire la prise d'échantillons et procéder à l'analyse (consommation importante des réactifs).
- Rendement de la production inférieur à celui mentionné dans le manuel d'instruction, cela est dû à la faible quantité de résine d'une part et d'autre part la qualité du corps de l'adoucisseur en acier ordinaire libérant ainsi de l'oxyde de fer qui se transforme en hydroxydes formant une fine pellicule (enrobage) sur la bille de résine qui entraîne la diminution du pouvoir d'échange.

d. Recommandations :

- Dans le cas où les résultats ne répondent pas aux normes un deuxième adoucisseur au niveau local chaudière avec le corps de l'adoucisseur est prévu en polystyrene armé, facilement démontable et inspectable comme pour le cas du déminéralisateur, alimentant d'une part la cuve de la chaudière et la bache d'eau adoucie d'autre part.
- Prévoir un voyant lumineux par l'intermédiaire d'une sonde de dureté, un signal sonore qui nous renseigne sur l'état de la résine.
- Prévoir d'alimenter la bache d'eau adoucie avec de l'eau déminéralisée pour diminuer ou atténuer la dureté déjà existante dans l'eau adoucie de la bache

Chapitre IV : Résultats et discussion

1- 2. L'analyse de l'eau de chaudière :

a. Résultats de L'analyse :

Tableau 13: Les résultats de l'analyse de l'eau de chaudière.

SPECIFICATION	UNITE	NORMES	RESULTATS
pH	-	9-11	9.7
Taux d'alcalinité (TA)	°F	20-70	77
Taux d'alcalinité complet (TAC)	°F	40 – 100	126.5
Dureté totale (TH)	°F	< 2	0.43

b. Discussion :

Les valeurs de TA et de TAC trouvées d'après l'analyse ne respectent pas les normes, car il n'existe pas assez de carbonates et de bicarbonates libres (ionique) dans l'eau de chaudière, ils sont à l'état combinée (CaCO_3 et MgCO_3). En effet, lors de la prise d'échantillon, on a observé une grande présence de dépôts. Ces dépôts sont formés sous l'action de la température grâce à la présence du calcium et de magnésium, ce qui explique que la chaudière a été alimentée avec une eau dure.

1- 3. Analyse de l'eau osmose :

a. La qualité de l'eau osmose :

Tableau 14: Les résultats de l'analyse de l'eau osmosé.

CONTROLE	UNITE	NORMES	RESULTATS
pH	-	5-7	5.80
conductivité	$\mu\text{s}/\text{cm}$	< 4.3	3.9

Les résultats sont conformes aux normes

Chapitre IV : Résultats et discussion

1- 4. Analyse de l'eau distillée :

Résultats de l'analyse :

Tableau 15: Les résultats de l'analyse de l'eau distillée.

CONTROLE	UNITE	NORMES	RESULTATS
pH	-	5.5 - 6.5	6.3
Conductivité	µS/cm	<2	0.746
Chlorures	-	Absence	Absence

Dans l'atelier, on produit de l'eau distillée froide et chaude. L'eau distillée froide est destinée d'une part à la production de sérum dont elle représente 95% et 99% dans la fabrication de sérum à base de glucose et de chlorure de sodium respectivement, et d'autre part pour le lavage du film.

Pour de l'eau distillée chaude, elle est utilisée uniquement dans la sanitisation des lignes et cuves de préparation. Donc elle doit être d'une qualité extrêmement pure chimiquement (conductivité < 2µS/cm) et bactériologiquement pure (apyrogène exempt de bactéries).

Le rendement de la distillation dépend principalement de la qualité d'eau d'alimentation (eau déminéralisée) qui doit avoir une conductivité inférieure à 2 µs/cm.

Pour cela nous recommandons un maximum de protection de la station de déminéralisation avec une filtration grossière à savoir un filtre à sable qui permet de retenir les grosses particules situées en amont de la bêche à eau.

Chapitre IV : Résultats et discussion

1-5. L'eau du puits :

Tableau 16 : Résultats des essais physicochimiques de l'eau du puits

TEST	RESULTATS	NORMES
<u>PARAMETRE FONDAMENTAUX</u>		
pH	7.02	6.5 à 8.5
Conductivité	1190	< 1250 μ S / cm
Titre Alcalimétrique (TA)	00	0F°
Titre alcalimétrique complet (TAC)	32.5	35°F
Titre Hydrométrique (TH)	30.3	10-35°F
Chlorures	239.85	250 mg /l
Sulfates	118.4	250 mg/l
Nitrates	23	25 mg/l
Sodium	/	100 mg/l
Potassium	/	10 mg/l
Résidu sec	627	1500 mg/l
Oxydabilité au KmnO ₄	3.3	< 5 mg/l
<u>PARAMETRES INDESIRABLES</u>		
AMMONIUM	00	0.4 mg/l
PHOSPHATES	0.9	1.0 mg /l
NITRITES	0.059	0.1 mg/l
FER TOTAL	0.004	0.3 mg/l

Discussion :

D'après les résultats qu'on a obtenu on remarque qu'elles sont conformes, mais c'est rarement que l'on retrouve ce cas car l'eau du puit est influencée par des facteurs naturels tels que le

Chapitre IV : Résultats et discussion

changement des saisons et de la décomposition des plantes...etc, ce qui affecte sa composition.

Alors dans notre cas on fait un traitement simple sans aucun changement dans le système de traitement, et si les résultats ne sont pas conformes on attribué un changement dans le système selon les résultats obtenus.

2. Analyse microbiologique :

2-1. Résultats obtenus :

a. L'eau osmose :

Tableau 17 : Résultats des tests microbiologiques de l'eau osmose :

Tests	Cuve 3000 l [UFC/100 ml]	Cuve 5000 l [UFC/100 ml]
C.B.T	27	115
C.T	Abs	Abs
P.S	Abs	Abs

b. Eau de puit :

Tableau 18 : Résultats des tests microbiologiques de l'eau de puit

Tests	Résultats en UFC/ml
C.B.T	64
L.M	00
C.T	00
C.F	00
S.F	00
C.S.R	00

Chapitre IV : Résultats et discussion

c. Eau du bêche :

Tableau 19 : Résultats des tests microbiologiques de l'eau du bêche

Tests	Résultats en UFC/ml
C.B.T	60
L.M	06
C.T	00
C.F	00
S.F	00
C.S.R	00

d. EPPI : le test de dénombrement des germes aérobies viables totaux a donné la

Valeur : **02UFC/100ml**

2-2. Discussion des résultats :

Le contrôle de la pureté microbiologique des eaux analysées, a révélé une absence de toute trace bactérienne et donc conforme, comme cité dans la pharmacopée européenne [2]

Quant à l'eau pour préparation injectable le fait qu'elle soit exempte de bactéries est dû aux nombreuses filtrations subit (jusqu'à 0,45µm),

3. Test des endotoxines :

Le test s'est avéré positif, l'échantillon d'eau contenant des endotoxines du au fait que le contact de cette eau avec le réactif LAL a provoqué une gélification selon le mécanisme suivant :

Chapitre IV : Résultats et discussion

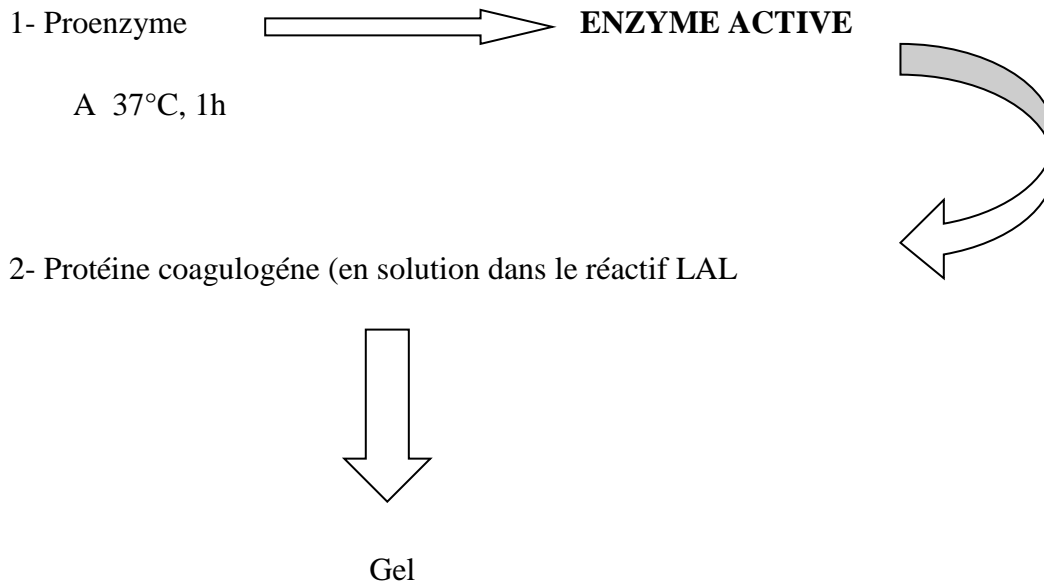



Figure 3: Mécanisme de gélification du LAL en contact des endotoxines

Le flacon avec lequel le prélèvement a été fait a été stérilisé à 121°C pendant 30min ce qui détruit les bactéries tout en laissant des débris de parois bactérienne, là ou les endotoxines sont présente. Contrairement à une dépyrogénéisation à 220°C cela les aurait détruits.

L'étude des paramètres de la qualité d'une eau à usage pharmaceutique de l'unité SAIDAL spécialisée dans la fabrication de médicaments et de produits pharmaceutiques a montré que les eaux traitées sont de grande pureté et ne présentent aucun danger quant à leur utilisation par les patients. Une eau d'une grande pureté qui satisfait à tous les essais.



**CONCLUSION
GENERALE**

Conclusion

Les industries pharmaceutiques utilisent des ressources naturelles en eau, ce qui les contraints à l'emploi des traitements les plus poussés de leurs eaux de process pour les besoins de leur production.

Ceci est la conséquence d'un cadre réglementaire strict régissant leurs activités et leur imposant une qualité d'eau très élevée si elle entre en contact direct ou indirect avec le produit finit. L'industriel de la pharmacie n'a d'autres alternatives que de répondre aux exigences des bonnes pratiques de fabrication et des pharmacopées.

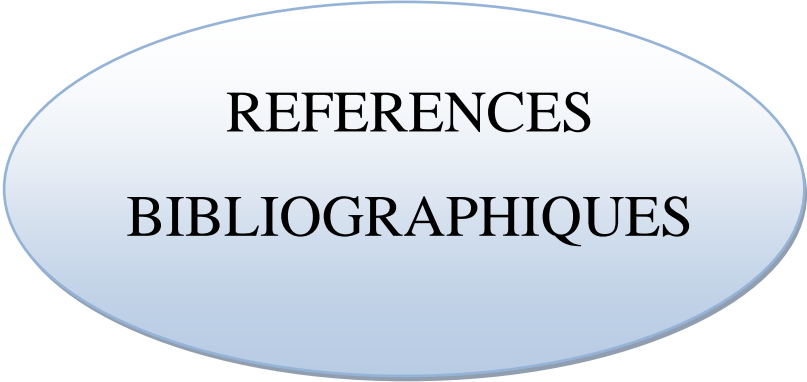
Ce travail nous a donc permis de comprendre le rôle que joue l'eau dans la fabrication d'un médicament, et donc la nécessité de l'utilisation d'une eau ultra pure dans l'industrie pharmaceutique.

Une des questions principales du mémoire était de connaître la composition chimique et microbiologique de l'eau pour usage pharmaceutique, c'est dans ce contexte que nous avons effectué des essais physicochimiques et microbiologiques réalisés sur des échantillons d'eaux prélevées dans les unités de production d'eau BIOTIC « SAIDAL »,

Comme nous l'avons longuement dit dans ce mémoire, toutes les analyses effectuées sont régies par la pharmacopée Européenne.

Nous avons pu voir que tous les essais (pH, conductivité, nitrates, substances oxydables, bactéries...), étant conformes aux normes imposées par la pharmacopée Européenne, témoigne aussi de la validation de la chaîne de purification d'eau.

Nous pouvons ainsi dire, que le leader national du médicament générique, SAIDAL contribue autant que possible à prévenir, traiter et améliorer la qualité de vie des citoyens en répondant aux besoins médicaux majeurs.



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

[1] : Jacques DANGOUMAU et all. (2006). Pharmacologie général.

[2] : Pharmacopée Européenne. (2008).6.0 édition.

[3] : Farshid Sadghipour. Cours de 2eme année de master en pharmacie. Préparation pharmaceutique en petites quantités, eau pour l'usage pharmaceutique, introduction à la formulation pharmaceutique : Ecole de pharmacie, Genève, LAUSSANE, P4, 8-10.

[4] : Contrôle Qualité en Hémodialyse, A.M. Collin, A. Detalminil, Projet TSIBH, UTC, 04-

05. URL: <http://www.utc.fr/~farges/>

[5] : la pratique de l'eau, édition Paris, Lewis COIN.

[6] : Manuel d'instruction de l'unité, volume 6, 7, 8, 9.

[7] : séparation par résine échangeuse d'ions.

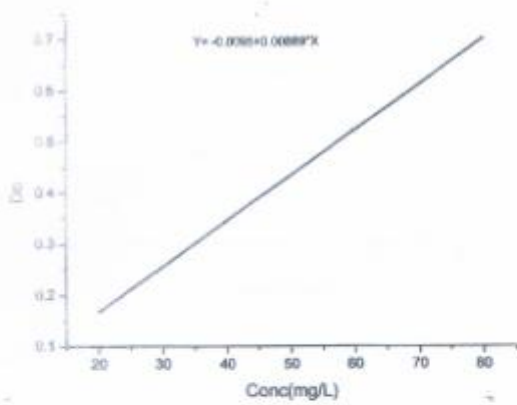
B. TRIMOLLON

[8] : J. RODIER, l'analyse de l'eau.

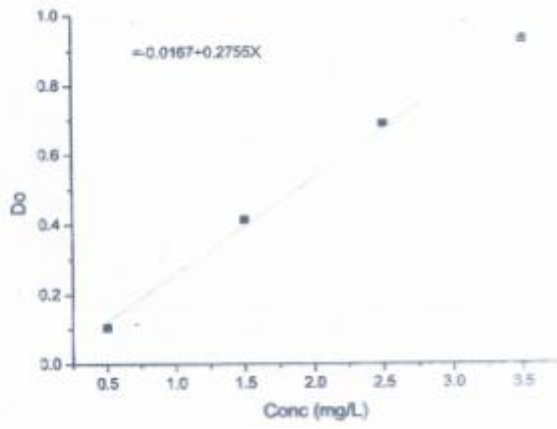


ANNEXES

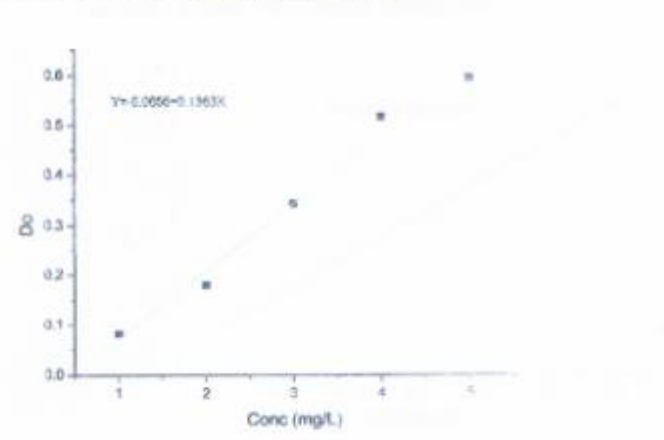
Annexe 1 : courbe d'étalonnage sulfates



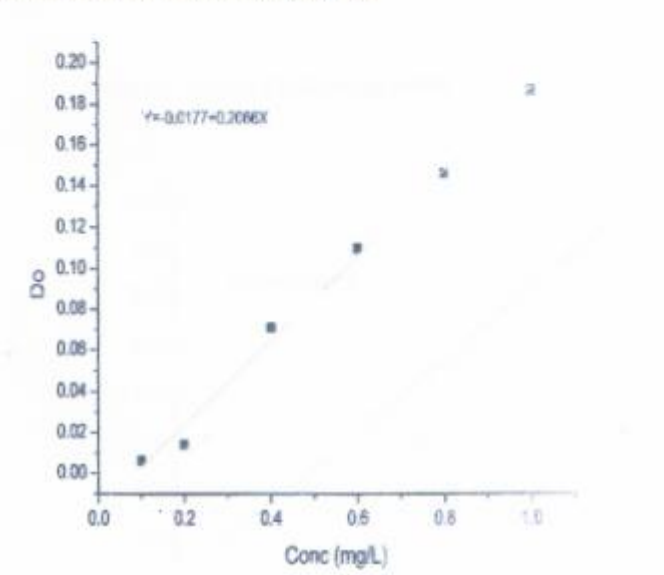
Annexe 2 : courbe d'étalonnage nitrates



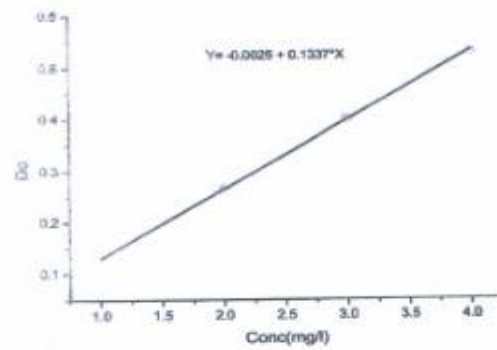
Annexe3 : courbe d'etalonnage phosphates



Annexe 4 : courbe d'etalonnage du fer



Annexe 5 : courbe d'étalonnage ammonium



Annexe 6 : courbe d'etalonnage nitrite

