

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 –
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Mémoire de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie
Session : JUILLET 2022

**Analyse physico-chimique des eaux à
usage pharmaceutique**

Présenté par :

- **BELLOUNES KHALED.**
- **HADJIMI ZOULIKHA.**

Devant le jury :

Pr. Gharbi. A Professeur en chimie analytique Président

Dr.Merzougui.H Maitre assistante en hydrobromatologie Examinatrice

Dr.Semmar.I Maître assistante en hydrobromatologie Examinatrice

Dr. Bouhamidi. S Maitre assistante en chimie analytique Promotrice

Remerciement

Avant tout, Nous remercions DIEU le tout puissant pour nous avoir donné le courage, la volonté et la force pour l'élaboration de ce travail.

À notre promotrice

Nous tenons à exprimer notre gratitude et notre profonde reconnaissance à notre promotrice DR BOUHAMIDI.S, pour tous ses précieux conseils et sa patience.

C'était un grand honneur d'accepter de nous diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur. Votre attachement au travail bien fait est l'objet de notre considération.

À notre Professeur et Président de jury Pr. Gharbi. A

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de ce travail. Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent votre compétence, votre sérieux et votre richesse d'enseignement.

À notre Maître et Juge de jury Dr. Merzougui. H et Dr. Semmar. I

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous sommes très sensibles à votre simplicité et à votre accueil très aimable. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude et notre profond respect.

Au laboratoire pharmaceutique SAIDAL

Nous remercions la direction de laboratoires SAIDAL Médéa qui nous ont offert, durant la période de stage les conditions de travail privilégiées nous permettant ainsi de réaliser nos objectifs dans une ambiance agréable au travail et à l'épanouissement. Notre gratitude s'adresse à tout le personnel, pour vos encouragements et pour les discussions que nous avons eues tout au long de notre thèse, pour les conseils techniques et pratiques, vous avez joués le jeu de l'entretien, et cela bien souvent sans compter votre temps. Sans vous, nous n'aurons jamais pu réaliser ce travail.

A nos très chers parents

Tant de phrases, aussi expressives soient-elles, ne peuvent montrer le degré d'amour et d'affection que nous avons pour vous. Ce travail vous est avant tout dédié, ce qui ne peut qu'exprimer notre respect et la reconnaissance de vos immenses efforts et sacrifices pour notre éducation, notre bonheur et nous procurer le meilleur. Merci d'avoir toujours été là pour nous, un grand soutien depuis tout le début de notre cursus. C'est bien grâce à vous, après Dieu, que nous sommes arrivés là.

Nous espérons pouvoir vous rendre ne serait-ce qu'un petit peu de ce que vous avez procuré. Qu'ALLAH vous préserve, vous accorde une bonne santé, la paix et une longue vie, et qu'il ne vous déçoive jamais.

A la grande famille

Merci de croire en nous, pour vos encouragements et motivations depuis toujours. Que Dieu le Tout Puissant vous garde.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BP : Pharmacopée Britannique

BPF : Bonne Pratique de Fabrication

DEQM : Direction Européenne de la qualité du médicament

DGAT : Dénombrements des germes aérobies totaux

EA : Eau adoucie

EFSA : European Food Safety Authority

EHP : Eau hautement purifiée

EP : Eau Purifiée

EPv : Eau Purifiée vrac

EPPI : Eau Pour Préparation Injectable

ESPPI : Eau Stérilisée Pour Préparation Injectable

GAT : Germes Aérobies Totaux

HPLC : High Performance Liquid Chromatography

JP : Japanese Pharmacopoeia

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCA : Pharmacie Centrale Algérienne

pH : Potentiel Hydrogène

Ph.Eur : Pharmacopée Européenne

RNV : Résidus non volatils

TA : Titre Alcalimétrique simple

TAC : Titre Alcalimétrique complet

UPLC : Ultra Performance Liquid Chromatography

USP : United States Pharmacopoeia

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Variation de la masse volumique de l'eau en fonction de la température.....	7
Tableau 2 : Variation de la viscosité en fonction de la température.....	8
Tableau 3 : Usages des différents types d'eau pharmaceutique.....	22
Tableau 4 : Températures et exigences de conductivité (eau purifiée).....	25
Tableau 5 : Classification des eaux selon la dureté.....	27
Tableau 6 : Critères de qualité de l'eau purifiée selon les pharmacopées.....	32
Tableau 7 : Critères de qualité de l'eau pour préparations injectables selon les pharmacopées	33
Tableau 8 : Exigences de la pharmacopée européenne en matière d'eau stérilisée pour préparation injectable.....	35
Tableau 9 : Températures et conductivités électriques mesurées dans l'EPv.....	63
Tableau 10: Température et potentiel d'hydrogène (pH) mesurés dans l'EPv.....	64
Tableau 11 : Valeurs expérimentales de carbone organique total de l'EPv.....	66
Tableau 12 : Températures et conductivités électrique mesurées dans l'ESPPI.....	68
Tableau 13 : Températures et potentiels d'hydrogène mesurés dans l'ESPPI.....	69
Tableau 14 : Valeurs expérimentales de carbone organique total de l'ESPPI.....	71
Tableau 15 : Variations des masses des résidus à l'évaporation de l'ESPPI.....	75

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition de l'eau dans le corps humain	4
Figure 2 : Géométrie de la molécule d'eau.....	4
Figure 3 : Représentation schématisée de la liaison hydrogène.....	5
Figure 4 : Diagramme de phase de l'eau.....	6
Figure 5 : Etat solide de l'eau.....	6
Figure 6 : Etat liquide de l'eau.....	7
Figure 7 : Etat gazeux de l'eau.....	7
Figure 8 : Filtration sur sable	15
Figure 9 : Décationisation (résine échangeuse de cations).....	16
Figure 10 : Résine échangeuse d'anion.....	17
Figure 11 : Image descriptive d'une bi-permutation sur résine.....	17
Figure 12 : Déminéralisation en lits mélangés.....	18
Figure 13 : Principe de l'adoucissement.....	18
Figure 14 : Principe de la distillation.....	20
Figure 15 : Principe de l'osmose inverse.....	20
Figure 16 : Schéma du principe de fonctionnement d'une chaîne d'ultrafiltration.....	21
Figure 17 Echelle de pH.....	26
Figure 18 : Logo du groupe SAIDAL.....	38
Figure 19 : Carte géographique représentative de l'industrie pharmaceutique SAIDAL.....	39
Figure 20 : Organigramme du complexe SAIDAL Médéa.....	41
Figure 21 : Chaîne de traitement de l'EP-SAIDAL.....	42
Figure 22 : Chaîne de traitement de l'ESPPI-SAIDAL.....	43
Figure 23 : Flacon de prélèvement de l'EPv.....	46
Figure 24 : Conductimètre de laboratoire (SAIDAL).....	50
Figure 25 : pH mètre de laboratoire (SAIDAL).....	51
Figure 26 : COT-mètre de laboratoire (SAIDAL).....	51
Figure 27 : Dessiccateur de laboratoire (SAIDAL).....	52
Figure 28: Bain-marie de laboratoire (SAIDAL).....	52
Figure 29 : Balance analytique de laboratoire (SAIDAL).....	53

Figure 30 : Courbe présentant l'évolution quotidienne de la conductivité et de la température de l'EP_v.....	63
Figure 31 : Courbe présentant l'évolution quotidienne de pH et de la température de l'EP_v.....	64
Figure 32 : Test de substances oxydables dans l'EP_v.....	65
Figure 33 : Courbe présentant l'évolution quotidienne du COT de l'EP_v.....	66
Figure 34: Test de nitrate de l'EP_v.....	67
Figure 35 : Test des métaux lourds de l'EP_v.....	67
Figure 36 : Ampoule de 5 ml d'ESPPI.....	68
Figure 37 : Courbe présentant l'évolution quotidienne de la conductivité et de la température de l'ESPPI	69
Figure 38 : Courbe présentant l'évolution quotidienne de pH et de la température de l'ESPPI	70
Figure 39: Test d'acidité/alcalinité d'ESPPI.....	70
Figure 40 : Test des substances oxydables d'ESPPI.....	71
Figure 41 : Courbe présentant l'évolution quotidienne du COT d'ESPPI.....	72
Figure 42 : Résultat de test sulfate de l'ESPPI.....	72
Figure 43 : Test des chlorures d'ESPPI.....	73
Figure 44 : Test de nitrate de l'ESPPI.....	73
Figure 45 : Test d'ammonium de l'ESPPI.....	74
Figure 46 : Test calcium et magnésium de l'ESPPI.....	74
Figure 47 : Courbe présentant l'évolution quotidienne des masses des résidus à l'évaporation d'ESPPI.....	75
Figure 48 : Test des métaux lourds d'ESPPI.....	76

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I : CONNAISSANCE GENERALE SUR L'EAU	
I.1 Définition de l'eau	4
I.2 Liaison hydrogène	4
I.3 Propriétés physico-chimiques de l'eau	5
I.3.1 Propriétés physiques	5
I.3.1.1 Etats de l'eau	5
I.3.1.2 Masse volumique	7
I.3.1.3 Viscosité	8
I.3.1.4 Propriétés électriques	8
I.3.2 Propriétés chimiques	8
I.3.2.1 Pouvoir solvant	8
I.3.2.2 Propriétés acido-basiques	9
I.3.2.3 Propriétés d'oxydoréduction	10
CHAPITRE II : DIFFERENTES QUALITES DE L'EAU A USAGE PHARMACEUTIQUES ET LEURUTILISATIONS	
II.1Eaux non décrites dans la pharmacopée européenne	12
II.1.1 Eau potable	12
II.1.2 Eau adoucie	12
II.2 Eaux décrites dans la pharmacopée européenne	12
II.2.1 Eau purifiée	13
II.2.2 Eau hautement purifiée	13
II.2.3 Eau pour préparation injectable	13
II.2.4 Eau pour irrigation (Eau versable)	14
II.3 Technologies de production des différents types d'eau à usage pharmaceutique	15
II.4 Usages des eaux pharmaceutiques	22
CAHAPITRE III : PARAMETRES CARACTERISTIQUES DE LA QUALITE DES EAUX PHARMACEUTIQUES	
III.1 Caractères organoleptiques	24

III.1.1 Aspect	24
III.1.2 Couleur	24
III.1.3 Turbidité	24
III.2 Paramètres physico-chimiques	25
III.2.1 Conductivité électrique	25
III.2.2 Le potentiel d'hydrogène	26
III.2.3 Les substances oxydables	26
III.2.4 Nitrates	26
III.2.5 Carbone organique total	27
III.2.6 Les métaux lourds	27
III.2.7 Le titre hydrotimétrique	27
III.2.8 Acidité/Alcalinité	28
III.2.9 Chlorures	28
III.2.10 Sulfates	29
III.2.11 Ammonium	29
III.2.12 Résidus à l'évaporation	29
III.3 Paramètres biologiques	29
CHAPITRE IV : LES EXIGENCES DES DIFFERENTES PHARMACOPEES EN MATIERE D'EAU PHARMACEUTIQUE	
IV.1 Exigences des pharmacopées en matière d'eau purifiée	31
IV.2 Exigences des pharmacopées en matière d'eau stérilisée pour préparation injectable	33
IV.3 Exigences de la pharmacopée européenne en matière d'eau stérilisée pour préparation injectable	35
PARTIE PRATIQUE	
CHAPITRE I : TERRAIN DE STAGE	
I.1 Historique	38
I.2 Filiales de groupe SAIDAL.....	39
I.3 Présentation du complexe.....	39
I.3.1 Départements et services	40
I.4 Chaines de traitement des eaux pharmaceutiques du site industriel Saidal-Médéa	41
I.4.1 Chaîne de traitement de l'eau purifiée	41

I.4.2 Chaîne de traitement de l'eau stérilisée pour préparation injectables.....	43
CHAPITRE II : MATERIELES ET METHODES	
II.1 Prélèvement de l'eau à usage pharmaceutique.....	45
II.2 Matériels	46
II.2.1 Réactifs utilisées	46
II.2.2 Appareillage	50
II.2.3 Verrerie et autres	53
II.3 Méthodes	54
CHAPITRE III : RESULTATS	
III.1 Résultats de l'analyse physico-chimique de l'eau purifiée	63
III.2 Résultats de l'analyses physico-chimique de l'eau stérilisée pour préparation.....	68
CHAPITRE IV : DISCUSSION	
DISCUSSIONS.....	78
CONCLUSION	80
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	I
RÉSUMÉ	IV
ABSTRACT	V

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'eau est la matière première ou la matière de départ dans la fabrication et la formulation de nombreux produits pharmaceutiques. Elle est utilisée également comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements ou de conditionnement primaire (1).

Plusieurs qualités d'eau à usage pharmaceutique coexistent à savoir l'eau purifié « EP », l'eau hautement purifié « EHP », et l'eau pour préparation injectable « EPPI ».

L'eau a des propriétés chimiques uniques du fait de sa polarité et de ses liaisons hydrogène. Cela signifie qu'elle est capable de dissoudre, absorber, ou suspendre de nombreux composés. Cela inclut des contaminants pouvant représenter un danger en eux-mêmes ou par réaction avec les substances utilisées, et donc pouvant entraîner des risques pour la santé humaine. D'où la nécessité de maîtriser la qualité de l'eau pharmaceutique tout au long de sa production, de son stockage et de sa distribution, notamment en termes de qualité physico-chimique et microbiologique. Les pharmacopées décrivent les qualités requises pour chacune de ces eaux (2) .

Partant de cette problématique, nous nous sommes intéressés dans ce travail au contrôle de la qualité de l'eau purifiée « EP » vrac et de l'eau stérilisée pour préparation injectable « ESPPI » de l'unité pharmaceutique SAIDAL-MEDEA, à travers des analyses physico-chimiques. Ces dernières permettent de s'assurer que les eaux étudiées sont conformes aux normes Européennes.

Pour se faire nous avons structuré notre mémoire comme suit :

Après une introduction générale, Nous verrons dans une première partie le premier chapitre « Connaissances générales sur l'eau ». Dans le deuxième chapitre ont été étudiées les différentes qualités d'eau à usage pharmaceutique et leur utilisation. Le troisième chapitre traitera les paramètres caractéristiques de la qualité des eaux pharmaceutique et dans un quatrième chapitre-nous verrons les exigences des différentes pharmacopées en matière d'eau pharmaceutique.

La deuxième partie présentera les méthodes utilisées, les résultats du travail au laboratoire et leur discussion.

CHAPITRE I
CONNAISSANCES GENERALES SUR
L'EAU

CHAPITRE I

CONNAISSANCES GÉNÉRALES SUR L'EAU

« L'eau, c'est la vie » selon le Saint Coran. L'eau est une matière simple et complexe en même temps, la vie sur terre n'aurait jamais existé sans cette matière, donc c'est un élément noble qu'on doit protéger pour les futures générations.

I.1. Définition de l'eau

Le mot "eau" vient du latin Aqua, c'est un composé chimique ubiquitaire sur la terre. L'eau est un liquide très stable qui est souvent perçue comme une substance assez ordinaire car elle est transparente, inodore, et insipide (3). Elle est le principal élément de notre organisme qui en est constitué à plus de 60% (Figure T.1) (4).

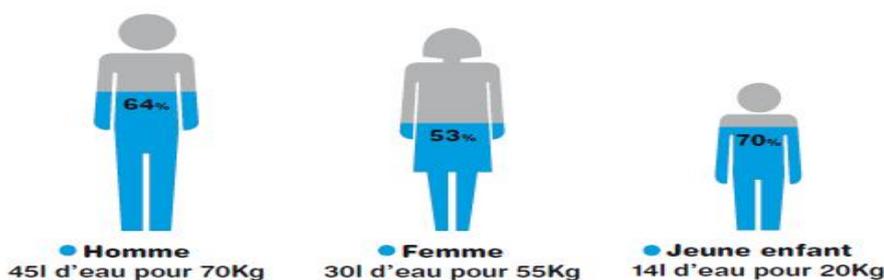


Figure 1 Répartition de l'eau dans le corps humain

Non seulement, elle est un nutriment vital, mais elle est aussi impliquée dans de nombreuses fonctions physiologiques essentielles telles que la digestion, l'absorption, la thermorégulation et l'élimination des déchets (5).

La molécule d'eau, de formule chimique H_2O et de formule développée $H - \overline{O} - H$, qui résulte de l'assemblage d'un atome central d'oxygène par deux liaisons simples avec deux atomes d'hydrogène, possède une structure chimique stable. La présence de deux doublets non liants accroît l'électronégativité de l'atome d'oxygène, à l'origine de la structure non linéaire de la molécule. Les deux liaisons covalentes forment un angle d'environ 104.45° . Cette structure confère à la molécule des propriétés physiques étonnantes (6) (Figure 2).

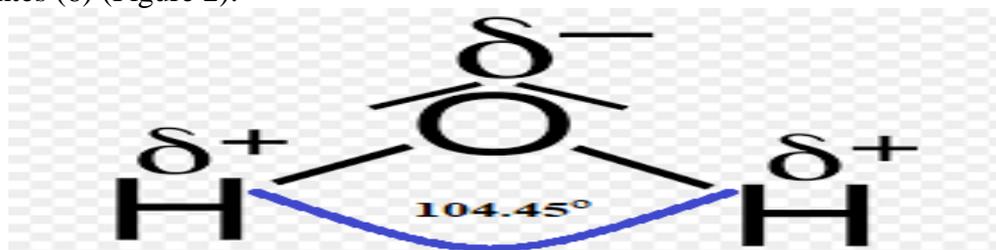


Figure 2 Géométrie de la molécule d'eau

I.2. Liaison hydrogène

La liaison hydrogène est une interaction électrostatique entre un atome d'hydrogène (lié à un atome électronégatif) et un atome très électronégatif, tel que l'atome d'oxygène (Figure 3). La longueur de la liaison hydrogène est définie comme la distance entre les centres de ces deux atomes.

CHAPITRE I

CONNAISSANCES GÉNÉRALES SUR L'EAU

Les liaisons hydrogène peuvent être intramoléculaires ou intermoléculaires.

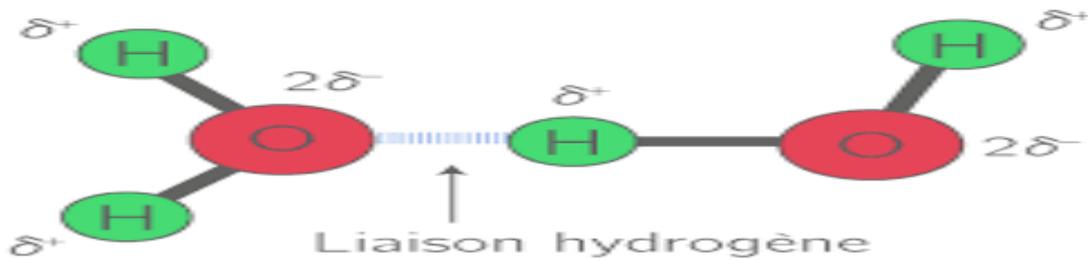


Figure 3 Représentation schématique de la liaison hydrogène intermoléculaire

La présence de liaisons hydrogènes entre les molécules d'eau entraîne des propriétés physico-chimiques particulières pour la phase liquide. Par exemple, l'énergie nécessaire pour élever de 1°C la température d'un gramme d'eau liquide est plus importante que pour les autres molécules organiques. Ceci est lié à l'existence des liaisons hydrogènes qu'il faut briser par un apport supplémentaire d'énergie. De même, les températures de changement d'état de l'eau sont particulièrement élevées. Ces liaisons hydrogènes rendent l'eau très stable.

I.3. Propriétés physico-chimiques de l'eau

I .3.1. Propriétés physiques

I .3.1.1 Etats de l'eau

L'eau est le seul composé naturel qui existe sous trois formes distinctes ; forme solide, liquide et gazeuse.

Sous l'action conjuguée de la température et la pression atmosphérique, elle change d'état par rupture des liaisons hydrogènes qui unissent les molécules d'eau entre elles (Figure 4).

CHAPITRE I

CONNAISSANCES GENERALES SUR L'EAU

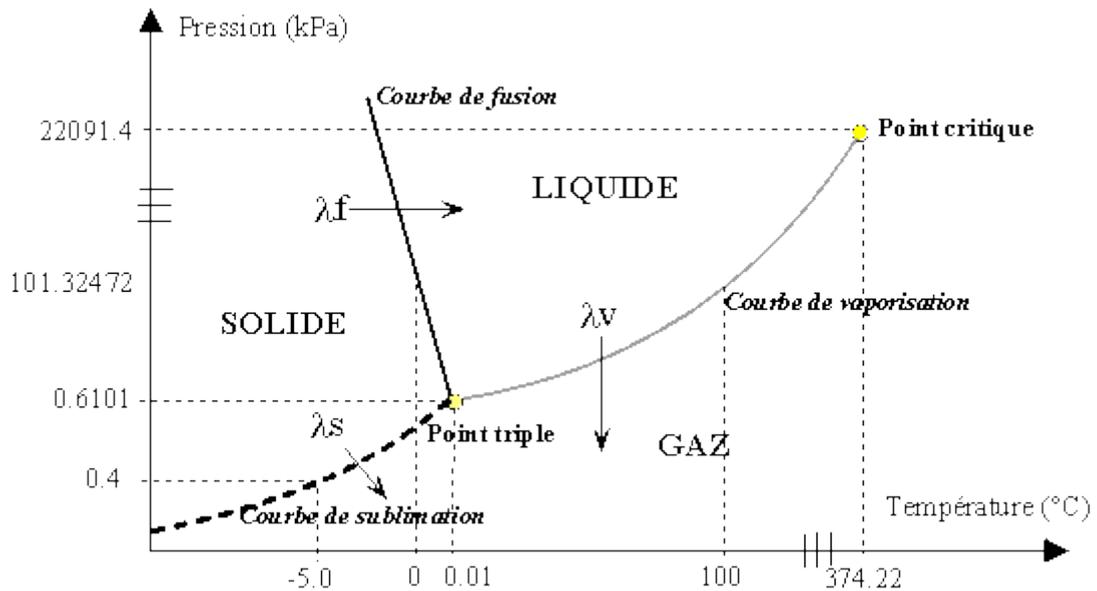


Figure 4 Diagramme de phase de l'eau

➤ **Etat solide :**

Il est obtenu en dessous de 0 °C sous la pression atmosphérique. Les molécules d'eau sont disposées suivant un tétraèdre avec une molécule d'eau centrale et quatre autres disposées suivant les quatre sommets d'un tétraèdre régulier. Le réseau cristallin qui en résulte est hexagonal.

Les molécules sont assemblées par des liaisons hydrogène, chaque atome d'hydrogène d'une molécule d'eau étant lié à l'atome d'oxygène de la molécule voisine (Figure 5).

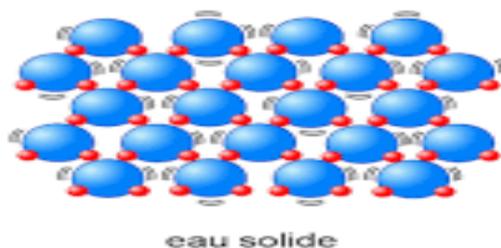


Figure 5 État solide de l'eau

➤ **Etat liquide :**

Au cours de la fusion de la glace, les liaisons hydrogènes se rompent, le cristal s'effondre et les molécules se rapprochent les unes des autres, la masse volumique augmente jusqu'à une valeur maximale correspondant à une température de 4 °C sous 1 atmosphère (7).

CHAPITRE I CONNAISSANCES GENERALES SUR L'EAU

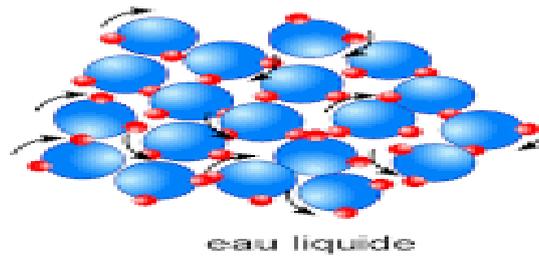


Figure. 6 État liquide de l'eau

➤ **Etat gazeux :**

Dans l'atmosphère, l'eau existe sous forme de gaz. C'est la vapeur d'eau présente dans l'air humide. Elle ne correspond qu'à 0.001 % de l'eau de la terre (8).

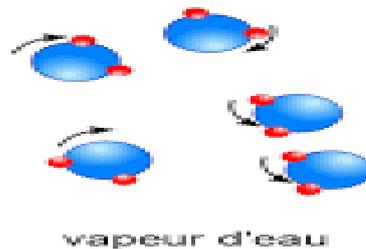


Figure. 7 État gazeux de l'eau

I.3.1.2 Masse volumique

La masse volumique est une grandeur physique qui caractérise la masse d'un matériau par unité de volume. Elle est déterminée par le rapport :

$$\rho = m / V$$

où « m » est la masse de la substance homogène occupant un volume « V » (9) .

L'unité de mesure de la masse volumique dans le système international est le kilogramme par mètre cube « kg.m⁻³ »

La masse volumique de l'eau change en fonction de la température.

Tableau 1. Masse volumique de l'eau en fonction de la température (10)

T(C°)	Masse volumique kg.m ⁻³	T(C°)	Masse volumique kg.m ⁻³
0	999.82	20	998.29
5	1000	25	997.13
10	999.77	50	988.02
15	999.19	100	958.05

CHAPITRE I

CONNAISSANCES GENERALES SUR L'EAU

I.3.1.3 Viscosité

Elle est définie comme l'ensemble des phénomènes de résistance au mouvement d'un fluide pour un écoulement avec ou sans turbulence. Elle est exprimée en pascal seconde, ou en poise.

Cette propriété de l'eau change en fonction de la température, de la salinité de l'eau et la pression atmosphérique. La viscosité de l'eau diminue lorsque la température croît. En revanche, elle augmente avec la teneur en sels dissous. La pression a également un effet non négligeable sur la viscosité de l'eau. La variation de viscosité se traduit toujours par une augmentation de la viscosité avec la pression (11).

Tableau 2 Variation de la viscosité en fonction de la température (12)

Température C°	Viscosité Pa.s
0	1.787×10^{-3}
20	1.002×10^{-3}
100	0.2818×10^{-3}

I.3.1.4 Propriété électrique

L'eau est légèrement conductrice. La conductivité de l'eau pure ne doit pas dépasser $4.2 \mu\text{S}/\text{cm}$ à 20°C , elle augmente lorsque des sels sont dissous dans l'eau et elle varie en fonction de la température (13).

I .3.2. Propriétés chimiques

I.3.2.1 Pouvoir solvant

L'eau est un dipôle électrique qui a la propriété de solubiliser aisément les corps gazeux, les liquides polaires et les solides (en particulier les corps minéraux). La mise en solution peut être totale ou partielle et peut correspondre à :

- Une solution : lors de la solvatation, les interactions électrostatiques du corps à dissoudre sont remplacées par des nouvelles liaisons avec les molécules d'eau. Une solvatation complète aboutit à la dissolution d'un corps et la dissolution des corps minéraux engendre une ionisation.
- Une suspension colloïdale : la solvatation n'est que superficielle, la matière est peu dissoute en phase aqueuse.

CHAPITRE I

CONNAISSANCES GENERALES SUR L'EAU

Une suspension colloïdale est une suspension homogène de nanoparticules non visibles. Une seule phase est observable à l'œil nu.

- Une solution micellaire : Un élément insoluble forme une émulsion stable en présence de tensio-actifs. Les tensio-actifs sont des molécules amphiphiles (caractère à la fois polaire et apolaire) qui diminuent la tension de surface. Des globules gras se forment et se dispersent dans la phase continue aqueuse. Les globules formées ont une taille de l'ordre du nanomètre et ne sont pas visibles à l'œil nu, seule la phase aqueuse est observable.

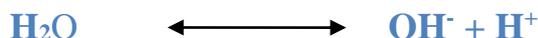
L'eau permet également de disperser des composants peu solubles ou insolubles :

- Une émulsion : un composé peu soluble ou insoluble peut former une émulsion en présence de tensio-actifs. La dispersion est grossière et est visible à l'œil nu.
- Une suspension : un élément solide non soluble est dispersé dans la phase aqueuse (14).

I.3.2.2 Propriété Acido-basique

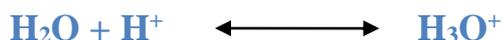
❖ L'eau en tant qu'acide

L'eau H_2O joue le rôle d'un **acide** au sein du couple acide base (H_2O/OH^-). La molécule d'eau cède un proton H^+ pour former sa base conjuguée, l'ion hydroxyde de formule OH^- .



❖ L'eau en tant qu'une base

L'eau joue également le rôle d'une **base** au sein du couple acide base (H_3O^+/H_2O). Dans ce cas, la molécule d'eau capte un proton H^+ pour former son acide conjugué, l'ion hydronium de formule H_3O^+ .



Selon le couple acide-base considéré, l'eau peut jouer le rôle d'un acide ou d'une base. On dit qu'elle est un **ampholyte**.

❖ Autoprotolyse de l'eau

Une autoprotolyse est une réaction de transfert de proton entre deux molécules semblable (H_2O), l'une joue le rôle d'acide, et l'autre celui de base.



CHAPITRE I

CONNAISSANCES GENERALES SUR L'EAU

I.3.2.3 Propriété d'oxydoréduction

Dans le phénomène d'oxydoréduction, l'eau peut jouer :

- ❖ Le rôle d'un donneur d'électrons, elle est réductrice, l'accepteur d'électrons est un oxydant avec formation d'oxygène :



- ❖ Le rôle d'un accepteur d'électrons, elle est oxydante, le donneur d'électrons est un réducteur avec libération d'hydrogène :



Les phénomènes d'oxydoréduction présentent une grande importance dans tous les domaines du traitement de l'eau notamment pour :

- ✓ la déminéralisation par permutation ;
- ✓ précipiter des composés dissous (fer, manganèse, sulfures) ;
- ✓ transformer des polluants non biodégradables en substances assimilables par les bactéries dans un traitement biologique ultérieur ;
- ✓ éliminer l'oxygène dissous afin de limiter le risque de corrosion dans les circuits d'eau industrielle (15).

CHAPITRE II

DIFFÉRENTES QUALITÉS D'EAU A
USAGE PHARMACEUTIQUE ET
LEURUTILISATIONS

CHAPITRE II

DIFFERENTES QUALITES D'EAU A USAGE PHARMACEUTIQUE ET LEUR UTILISATIONS

Plusieurs types d'eau existent dans le milieu pharmaceutique et sont choisis en fonction de leur utilisation. Ces eaux sont définies par des normes et des textes réglementaires (14).

II.1 Eaux non décrites dans la Pharmacopée Européenne PE

II.1.1 Eau potable

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'eau potable comme étant celle dont la consommation est sans danger pour la santé, elle ne contient pas d'agents pathogènes ou d'agents chimiques à des concentrations pouvant nuire à la santé. Les normes appliquées à une telle eau ne devraient pas être inférieures à celles proposées dans la dernière édition de "Normes internationales pour l'eau potable" publiée par l'OMS.

II.1.2 Eau adoucie

L'eau douce est essentielle à la santé et au maintien des écosystèmes qui fournissent notre alimentation ainsi que d'autres biens et services essentiels. Environ 2,5% de l'eau présente sur terre est de l'eau douce, en bonne partie inaccessible. Une eau adoucie est une eau pauvre en calcium Ca^{2+} et en magnésium Mg^{2+} (16).

II.2 Eaux décrites dans la Pharmacopée Européenne

Trois pharmacopées régissent la production d'eaux à usage pharmaceutique : l'américaine (USP), l'europpéenne (Ph.Eur) et la japonaise (PJ).

La pharmacopée européenne

La Pharmacopée Européenne Ph.Eur est un ouvrage de référence unique en matière de contrôle qualité des médicaments. Les normes officielles qui y sont publiées fournissent une base scientifique au contrôle qualité durant toute la vie des médicaments qui définit :

- ❖ Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire).
- ❖ Les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.
- ❖ L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

Elle est élaborée par la Commission Européenne de Pharmacopée composée de délégations nationales sous l'égide de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM). La première version de la pharmacopée européenne a vu le jour en 1964 et a permis de standardiser la qualité des Produits pharmaceutiques au niveau communautaire

CHAPITRE II
DIFFERENTES QUALITES D'EAU A USAGE PHARMACEUTIQUE
« TRAITEMENTS ET UTILISATION »

II.2.1 Eau purifié

L'eau purifiée est l'unité la plus utilisée dans le domaine pharmaceutique, « elle est destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée » (17).

L'eau purifiée peut être également en vrac ou conditionnée en récipients.

- **Eau purifié en vrac(EP_v)** : préparée par distillation, par échange d'ions, par osmose inverse ou par tout autre procédé approprié à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'autorité compétente. 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. (18)
- **Eau purifié conditionnée en récipient** : Est une eau purifiée en vrac répartie en récipients et conservée dans des conditions visant à assurer la qualité microbiologique requise. L'eau purifiée conditionnée en récipients est exempte de tout additif. (18).

II.2.2 Eau hautement purifié

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.

L'eau hautement purifiée est obtenue par des procédés appropriés à partir d'une eau destinée à la consommation humaine. Les procédés de production de cette eau comporte, un système d'osmose inverse à double passage, combinée à des techniques appropriées telle l'ultrafiltration et la déionisation pour l'obtention d'une eau dite hautement purifiée ou ultra pure (19).

II.2.3 Eau pour préparations injectables

- **Eau pour préparations injectables en vrac (EPPI)**

L'EPPI est obtenue à partir de l'eau potable ou purifiée par distillation (20).

C'est une eau destinée à la préparation industrielle de médicaments, dont le véhicule est aqueux, administrés par voie parentérale. Elle doit répondre aux exigences de qualité de la Pharmacopée Européenne pour l'eau purifiée en vrac. Elle n'est pas nécessairement stérile car c'est le produit final qui sera stérilisé. (21).

CHAPITRE II

DIFFERENTES QUALITES D'EAU A USAGE PHARMACEUTIQUE ET LEUR UTILISATIONS

- **Eau stérilisée pour préparations injectables (ESPPI)**

L'eau pour préparations injectables stérilisée est destinée à la dissolution de préparation pour administration parentérale au moment de l'emploi. Elle doit répondre aux exigences de qualité de la pharmacopée européenne pour l'eau hautement purifiée, mais en plus doit être stérile (21).

II.2.4 Eau pour irrigation (eau versable)

Les préparations pour irrigation peuvent être des solutions préparées en dissolvant une ou plusieurs substances actives, des électrolytes ou des substances osmotiquement actives dans de l'eau pour préparation injectable, ou peuvent être constituées de cette eau seule. Dans ce dernier cas, la préparation peut être étiquetée « Eau pour irrigation ».

Cette appellation, codifiée par la Pharmacopée Européenne dans la monographie « Préparations pour irrigation », désigne des préparations aqueuses stériles de grands volumes destinées à l'irrigation des cavités, des lésions et des surfaces corporelles, par exemple au cours d'interventions chirurgicales. Les récipients sont unidoses (flacon versable) et leur orifice ne doit pas être adaptable aux dispositifs de perfusion. L'étiquetage doit indiquer que l'eau ne doit pas être injectée, qu'elle doit être utilisée en une seule fois et que les quantités non utilisées doivent être jetées (22).

CHAPITRE II

DIFFERENTES QUALITES D'EAU A USAGE PHARMACEUTIQUE ET LEUR UTILISATIONS

II.3 Technologies de production des différents types d'eau à usage pharmaceutique

Comme nous l'avons vu précédemment, l'eau à usage pharmaceutique provient du réseau d'eau potable. L'eau est une matière première critique pour l'industrie pharmaceutique. La qualité de l'eau potable mise à disposition n'est pas suffisante pour les utilisations courantes telles que les activités de production ou de nettoyage. Le critère de potabilité n'atteint pas les exigences définies par la pharmacopée européenne. Les eaux destinées à la consommation humaine peuvent contenir des éléments indésirables, insolubles (en suspension, colloïdes) ou solubles (ions, molécules organiques).

Le niveau de qualité exigée par l'utilisateur (eau purifiée, ou eau pour préparations injectables) oriente principalement les choix technologiques (23).

En général, la production des eaux à usage pharmaceutique à partir d'eau potable suit le schéma suivant :

+ Filtration :

La filtration est un procédé de séparation dans lequel on fait percoler un mélange solide-liquide à travers un milieu poreux (filtre) qui idéalement retient les particules solides et laisse passer le liquide (filtrat). On distingue principalement la filtration sur sable et la filtration sur charbon actif.

- Filtration sur sable :

C'est une méthode d'épuration biologique qui consiste à faire passer l'eau à traiter à travers un lit de matériau filtrant (le sable) à une vitesse de 0,1 à 0,2 m/h. Au cours de ce passage, la qualité de l'eau s'améliore considérablement par la diminution du nombre de microorganismes (bactéries, virus, kystes), par l'élimination de matières en suspension et colloïdales et par des changements dans sa composition chimique (Figure 8).

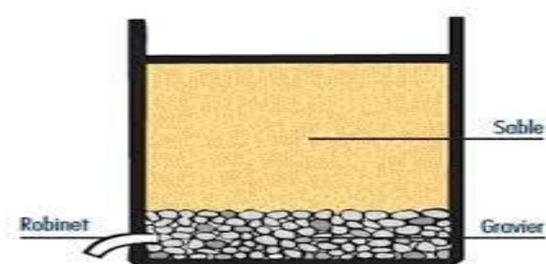


Figure 8 Filtration sur sable

CHAPITRE II

DIFFERENTES QUALITES D'EAU A USAGE PHARMACEUTIQUE ET LEUR UTILISATIONS

- Filtration sur charbon actif

La filtration sur charbon actif consiste à biodégrader et oxyder les matières organiques ainsi qu'à éliminer ou absorber certains micropolluants pour améliorer le goût, l'odeur et la couleur de l'eau. Utilisé également comme catalyseur, il permet d'éliminer le chlore résiduel et les chloramines (24).

✚ La déminéralisation par permutation :

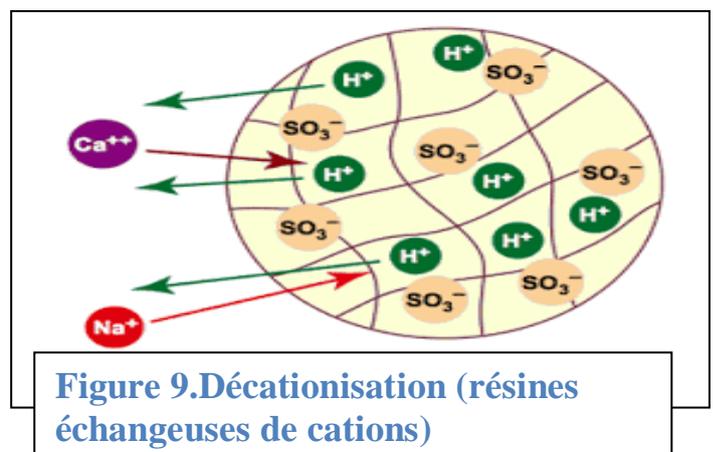
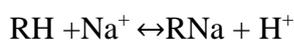
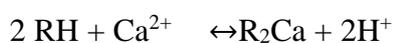
Est une étape du traitement physicochimique d'une filière de production d'eau purifiée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale et d'eau pour le fonctionnement de certains appareils hospitaliers (20).

Principe

Passage de l'eau à purifiée par des résines échangeuses de cation puis des échangeurs d'anion ; les ions de l'eau traitée sont échangés avec des ions H^+ et OH^- . Ceux-ci vont se recombinaison pour former de nouvelles molécules d'eau. Le passage sur ces deux résines constitue la bi permutation. Elle donne une eau parfaitement déminéralisée ($\approx 0,01$ mg/ml de sels ionisés) (20).

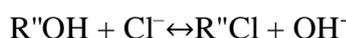
- **Echangeurs de cations**

Les résines échangeuses de cations sont des polymères présentant des charges électriques négatives grâce à des groupements sulfonates ou carboxylates le plus souvent. Contrairement aux résines faibles utilisées pour l'adoucissement, les résines de déminéralisation libèrent un proton en présence d'un cation. La réaction d'échange de cations se déroule comme suit :



- **Echangeurs d'anions**

Les résines échangeuses d'anion présentent des groupements ammonium quaternaires. La réaction d'échange d'anions se déroule comme suit :



CHAPITRE II
DIFFERENTES QUALITES D'EAU A USAGE PHARMACEUTIQUE
« TRAITEMENTS ET UTILISATION »

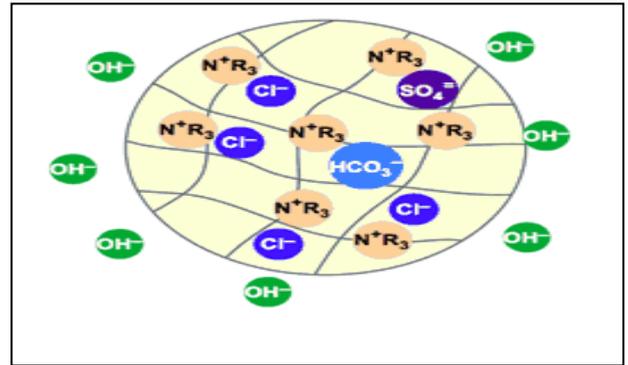
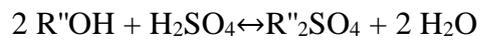
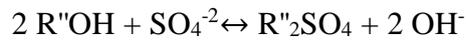


Figure 10. Résine échangeuses d'anion

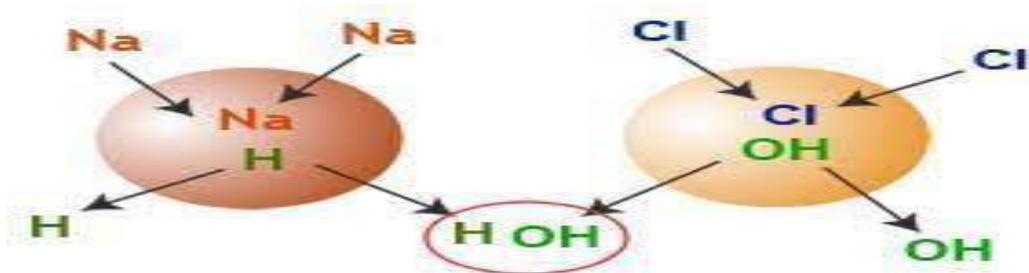


Figure 11. Image descriptive d'une bi-permutation sur résine (25)

- **Appareillage :**

Les déminéralisateurs peuvent être :

- En lits séparés quand les résines échangeuses d'anions et de cations sont individualisées.
- En lits mélangés quand les deux résines sont contenues dans un dispositif unique.

La bi-permutation sur lit mélangé donne une eau parfaitement déminéralisée.

CHAPITRE II

DIFFERENTES QUALITES D'EAU A USAGE PHARMACEUTIQUE ET LEUR UTILISATIONS



Figure 12 Déminéralisateur en lits mélangés

+ L'adoucissement

L'adoucissement est un traitement physico-chimique dont l'objectif est de limiter les ions calcium et magnésium en solution, et les remplacer par des ions sodiums grâce à des résines échangeurs de cations divalents (26).

Principe

L'eau dure passe sur un lit de résine cationique, préalablement chargée de sodium Na^+ , qui échange les ions calcium Ca^{2+} et magnésium Mg^{2+} , responsables de la dureté de l'eau, contre des ions sodium Na^+ (26).

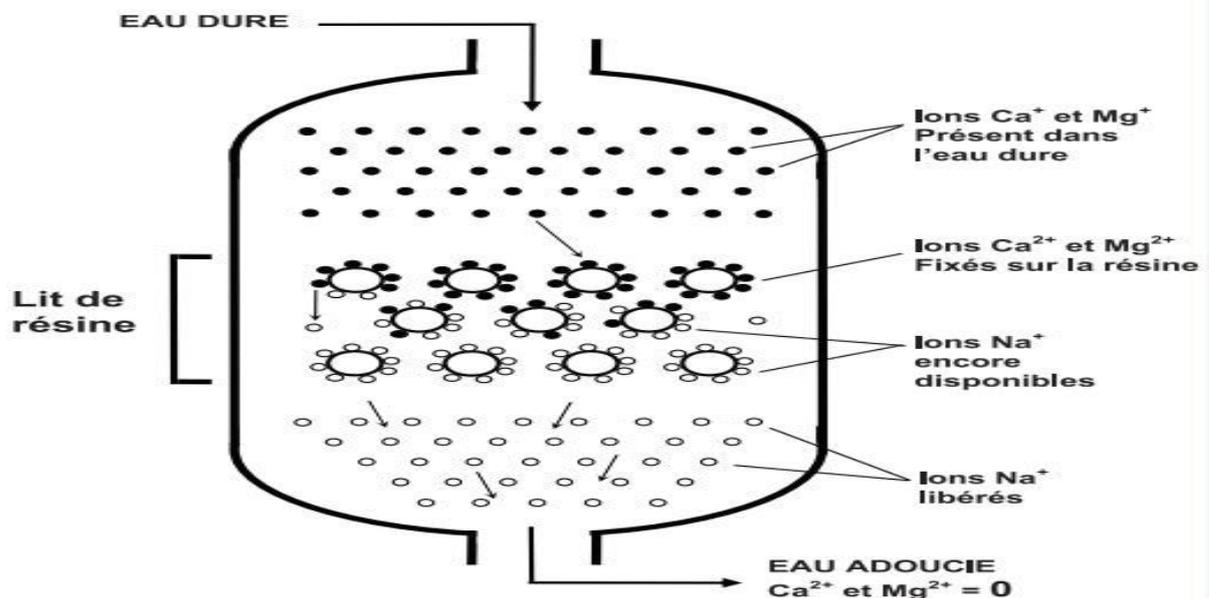


Figure 13 Principe De l'adoucissement

CHAPITRE II

DIFFERENTES QUALITES D'EAU A USAGE PHARMACEUTIQUE ET LEUR UTILISATIONS

La distillation

La distillation est un procédé utilisé dans l'industrie pharmaceutique. Cette technique permet de purifier l'eau pour la préparation des médicaments surtout. L'eau distillée est produite par chauffage, évaporation, puis condensation sur une paroi froide, de la fraction volatile de l'eau introduite dans l'appareil. L'eau obtenue est d'une très grande pureté physico-chimique et microbiologique, sa conductivité est extrêmement faible (27).

- **Principe**

Le mélange placé dans le ballon est chauffé jusqu'à ébullition. L'eau qu'il contient est alors vaporisée tandis que les composés dissous restent. La vapeur d'eau traverse en suite un réfrigérant. A son contact, la vapeur d'eau se refroidit et se liquéfie pour former des gouttelettes qui coulent et forment le distillat (28).

- **Types de distillation**

Distillation à simple effet : le procédé le plus simple à mettre en œuvre. L'eau est chauffée jusqu'à son point d'ébullition puis refroidie par un condenseur. L'eau condensée est stockée puis distribuée. Cette technique est peu utilisée aujourd'hui contrairement à la distillation à multiples effets en raison de son faible rendement énergétique.

Distillation à multiples effets : Des colonnes avec des condenseurs de chaleur sont disposées en série. L'échangeur de la première colonne est chauffé par de la vapeur industrielle à haute pression jusqu'à ébullition de la colonne d'eau. La vapeur est transférée sur la deuxième colonne où l'on maintient une pression plus faible, la vapeur issue de la première colonne se condense et transfère son énergie vers l'eau à traiter dans la seconde colonne. Cette eau se vaporise et est dirigée vers la colonne suivante. Toutes les colonnes produisent de l'EPPI mais avec des valeurs décroissantes de températures d'ébullition et de pressions. Des valeurs croissantes de vide sont appliquées en tête des colonnes.

CHAPITRE II

DIFFERENTES QUALITES D'EAU A USAGE PHARMACEUTIQUE ET LEUR UTILISATIONS

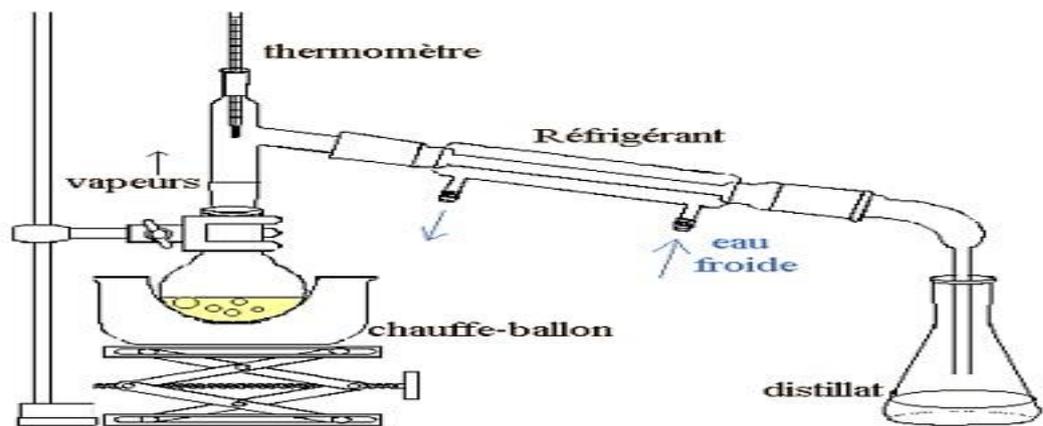


Figure 14 Principe de la distillation

✚ L'osmose inverse

Le phénomène de l'osmose inverse est un traitement physico-chimique et antimicrobien, consiste à appliquer une pression supérieure à la pression osmotique sur la solution à filtrer (riche en molécules dissoutes) pour obtenir de l'eau pure. (29).

- **Principe**

L'osmose inverse est réalisée par passage de l'eau à traiter sur une membrane semi-perméable qui assure la rétention de la majorité des composés présents dans l'eau (particules, colloïdes, ions, contaminants organiques y compris endotoxines bactériennes et micro-organismes), il vise à extraire les substances inorganiques et organiques de l'eau (Figure 15).

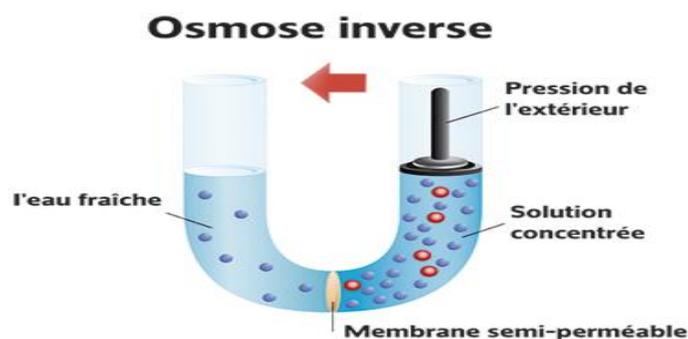


Figure 15 Principe de l'osmose inverse

CHAPITRE II

DIFFERENTES QUALITES D'EAU A USAGE PHARMACEUTIQUE ET LEUR UTILISATIONS

✚ Ultrafiltration

Technique de filtration sous pression permettant de séparer les molécules en fonction de leur taille à l'aide de membranes de perméabilité très sélective. L'ultrafiltration :

- N'éliminent pas les sels minéraux ;
- Éliminent les pyrogènes, les particules non dissoutes, les virus ;
- Nécessite un pré-filtration pour éviter le colmatage rapide.

• Principe

Le principe de ce procédé est de fractionner, par passage à travers d'une membrane poreuse sous l'action d'un gradient de pression les constituants d'un liquide en fonction de leurs caractéristiques de taille et/ou de charge à partir d'un liquide donné, on obtient deux fractions :

- Le concentré (retenta) retenu dans le circuit d'alimentation / recyclage.
- Le perméat ou filtrat qui est le liquide ayant traversé la membrane.

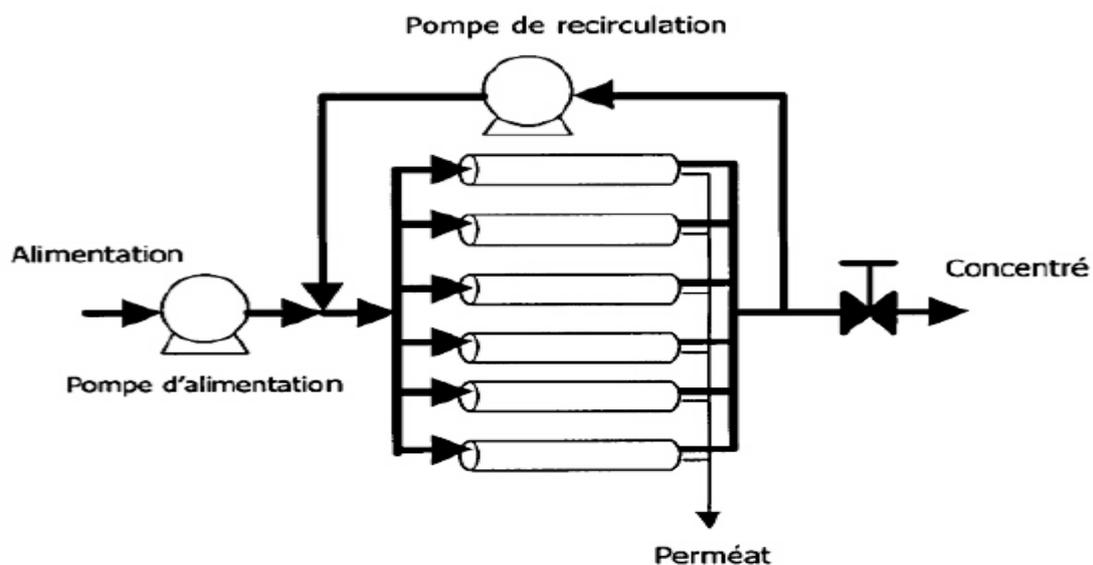


Figure 16 Schéma représentant le principe de fonctionnement d'une chaîne d'ultrafiltration

CHAPITRE II

DIFFERENTES QUALITES D'EAU A USAGE PHARMACEUTIQUE

TRAITEMENT ET UTILISATION

Traitement par rayonnement ultraviolet (action stérilisante)

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

II.4 Usages des eaux pharmaceutiques

L'eau à usage pharmaceutique remplit plusieurs fonctions que ce soit pour la production de médicaments, le contrôle qualité ou pour l'utilisation médicale. (30).

Celles-ci sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 Usages des différents types d'eaux pharmaceutiques

Eaux pharmaceutiques	Usages
Eau purifiée (EP)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Production et préparation des médicaments : <ul style="list-style-type: none"> -Préparations orales, solutions pour nébulisation, préparations dermatologiques, préparations nasales, granulés, enrobage des comprimés, lyophilisats non stériles ; -Nettoyage, et rinçage des équipements. ➤ Au laboratoire de contrôle qualité : <ul style="list-style-type: none"> - Dosage ; -Préparation des réactifs et tampons ; -Analyses par spectrophotométrie UV/Vis.
Eau hautement purifiée (EHP)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Au laboratoire de contrôle Qualité : <ul style="list-style-type: none"> - Analyses par chromatographie : HPLC (<i>high performance liquid chromatography</i>), UPLC (<i>Ultra Performance Liquid Chromatography</i>) -Analyse microbiologique. ➤ Dans l'industrie biomédicale : <ul style="list-style-type: none"> Préparation des produits stériles : sérum, solutions ophtalmiques, et milieux de culture.
Eau pour préparation injectable (EPPI)	<ul style="list-style-type: none"> - Solutions d'hémofiltration ; - Solutions de dialyse péritonéale ; - Lyophilisats stériles ; - Forme finale parentérale.

Chapitre III
PARAMÈTRES
CARACTÉRISTIQUES DE LA
QUALITÉ DES EAUX
PHARMACEUTIQUES

CHAPITRE III

PARAMETRES CARACTERISTIQUE DE LA QUALITE DES EAUX PHARMACEUTIQUES

L'estimation de la qualité physico-chimique d'une eau s'effectue par la mesure d'un ensemble de paramètres constituant l'eau. Le laboratoire contrôle qualité est chargé d'effectuer les analyses physico-chimiques et microbiologiques pour valider la conformité de ces eaux.

III.1 Caractères organoleptiques

Les caractères organoleptiques sont : l'aspect, la couleur, l'odeur, et la turbidité.

III.1.1 Aspect

Selon la Pharmacopée Européenne, L'eau à analyser doit être un liquide, limpide et incolore. (31) . Elle doit être appréciée soigneusement à l'œil nu. L'échantillon est prélevé dans un flacon en verre incolore.

On observe :

- S'il existe un dépôt de particules ;
- S'il existe des éléments qui flottent au sein du liquide ;
- S'il existe une opalescence ou un trouble (32).

III.1.2 Couleur

La couleur d'une eau pharmaceutique est due à l'absorption sélective par des substances dissoutes ; ainsi à sa turbidité d'où l'importance de définir :

- ✚ Une coloration Vraie ou réelle lorsqu'elle est due aux seules substances dissoutes (ex : anions et cations).
- ✚ Une coloration Apparente quand les substances en suspension y ajoutent leur propre coloration (ex: acide humique).

Les couleurs réelles et apparentes sont approximativement identiques dans l'eau claire et les eaux de faible turbidité (32).

III.1.3 Turbidité

La turbidité d'un milieu est définie comme la réduction de la transparence d'un liquide en présence de particules solides lorsqu'une radiation traverse un milieu dans lequel ces particules sont dispersées (33). C'est un indicateur essentiel de la qualité de l'eau. Cette turbidité doit être traitée car elle est constituée de matières en suspension et de particules colloïdales auxquelles s'accrochent de nombreux micro-organismes.

CHAPITRE III PARAMETRES CARACTERISTIQUE DE LA QUALITE DES EAUX PHARMACEUTIQUES

III.2 Paramètres physico-chimiques

III.2.1 Conductivité électrique

La conductivité électrique d'une eau (γ) est la conductance d'une colonne d'eau comprise entre deux électrodes métalliques de 1 cm² de surface et séparées l'une de l'autre de 1 cm. Elle est l'inverse de la résistivité électrique (ρ) (32). La mesure de la conductivité permet d'apprécier la minéralisation globale de l'eau (concentration en électrolytes dissoutes).

$$\gamma = 1/\rho = (1/R) \times (L/S)$$

- γ : conductivité (en $\Omega^{-1} \cdot m^{-1}$ ou S. m⁻¹).
- ρ : résistivité (en $\Omega \cdot m$).
- R : résistance (en Ω).
- L : distance entre les deux électrodes (en m).
- S : surface de chaque électrode (en m²).

L'unité de mesure communément utilisée est le Siemens (S/m) exprimée souvent en micro siemens/cm ($\mu\text{S}/\text{cm}$) ou milli siemens (ms/cm).

La conductivité varie en fonction de la température (tableau 4).

Tableau 4 Températures et exigences de conductivité (eau purifiée) (Ph.Eur 9^{ème} Edition)

Température (°C)	Conductivité ($\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$)
0	2.4
10	3.6
20	4.3
25	5.1
30	5.4
40	6.5
50	7.1
60	8.1
70	9.1
75	9.7
80	9.7
90	9.7
100	10.2

Pour l'eau stérilisée pour préparation injectable :

La conductivité est au maximum 25 $\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ dans le cas des récipients de volume nominal inférieur ou égal à 10 ml ; au maximum 5 $\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ dans le cas des récipients de volume nominal supérieur à 10 ml (Ph.Eur 9^{ème} Edition).

CHAPITRE III PARAMETRES CARACTERISTIQUE DE LA QUALITE DES EAUX PHARMACEUTIQUES

III.2.2 Potentiel hydrogène « pH »

Le pH d'une solution aqueuse est le cologarithme décimal de l'activité de la solution en ions hydronium H_3O^+ . Sa détermination est effectuée par mesure de la différence de potentiel entre deux électrodes judicieusement choisies plongeant dans la solution à examiner (32).

$$pH = - \log_{10} a_{H_3O^+}$$

Le pH est un paramètre largement utilisé permettant de définir la qualité de l'eau. Il doit être étroitement surveillé au cours de toutes opérations de traitement (32).

En chimie, par convention, on considère que le pH de l'eau pure comme celui qui correspond à la neutralité : $pH=7$ à $25^\circ C$. Autrement dit, toute solution de pH inférieur à 7 (à $25^\circ C$) est considérée comme acide et toute solution de pH supérieure à 7 (à $25^\circ C$) est considérée comme alcaline (Figure 17).



Figure 17. Echelle de pH

III.2.3 Substances oxydables

L'analyse de la présence des substances oxydables est vraiment très importante au cours de la production de l'eau à usage pharmaceutique. Parce que ce test pendant longtemps était le seul essai qui permet de prouver l'absence ou la présence très limitée de résidus organiques dans l'eau pour l'usage pharmaceutique.

III .2.4 Nitrate

Les nitrates (ou azote nitrique) représentent la forme azotée souvent la plus présente dans les eaux naturelles. Elles constituent la composante principale de l'azote inorganique (32).

L'ion nitrate est la forme la plus stable de l'azote, il est formé par l'association d'un atome d'azote avec trois atomes d'oxygène (NO_3^-). Sa masse moléculaire est de 62 g.mol^{-1} (34).

CHAPITRE III PARAMETRES CARACTERISTIQUE DE LA QUALITE DES EAUX PHARMACEUTIQUES

III .2.5 Carbone Organique Total (COT)

Le carbone organique total (COT) est constitué d'une grande diversité de matières organiques dont certaines peuvent être présentes sous forme particulaire (COP) , ou sous forme dissoute (COD) (32).

Le dosage du carbone organique total (COT) est une méthode de mesure indirecte des substances organiques présentes dans l'eau pour usage pharmaceutique. Cette méthode peut également servir à contrôler le déroulement de diverses opérations intervenant dans la préparation des médicaments.

III .2.6 Métaux lourds

On appelle métaux lourds les éléments métalliques naturels dont la masse volumique dépasse 5g/cm^3 . Ceux-ci sont présents le plus souvent dans l'environnement sous forme de traces : mercure, plomb, cadmium, cuivre, arsenic, nickel, zinc, cobalt, manganèse. Les plus toxiques d'entre eux sont le plomb, le cadmium et le mercure (35).

Les métaux lourds sont des polluants engendrés par l'activité humaine qui ont un fort impact toxicologique.

III .2.7 Titre hydrotimétrique

La dureté ou titre hydrotimétrique d'une eau est une grandeur reliée à la somme des concentrations en cations métalliques (calcium, magnésium, aluminium, fer et strontium) présents dans l'eau. Les deux premiers cations (Ca^{2+} et Mg^{2+}) sont généralement les plus abondants.

Une eau à titre hydrotimétrie élevée est dite « dure ». Dans le cas contraire, il s'agit d'une eau douce (32).

Elle s'exprime en milliéquivalents de concentration en CaCO_3 ou ppm . Elle est aussi très souvent donnée en degrés français °f (32). Le tableau 5 représente le classement des eaux suivant leur dureté.

Tableau 5 : Classification des eaux selon la dureté

Eau	Concentration en CaCO_3
Très douce	$\leq 30 \text{ mg/l}$
Douce	30 à 50 mg/l
Dure	150 à 300 mg/l
Très dure	$\geq 300 \text{ mg/l}$

CHAPITRE III

PARAMETRES CARACTERISTIQUE DE LA QUALITE DES EAUX PHARMACEUTIQUES

III.2.8 Acidité et Alcalinité

Acidité :

L'acidité de l'eau est sa capacité à neutraliser une base. Elle résulte de la présence de dioxyde de carbone dissous (CO_2 libre) et/ou d'acides forts libres. La présence d'acides forts libres se caractérise par un pH de l'eau inférieur à 4,5. Le dioxyde de carbone dissous est toujours présent dans les eaux naturelles à des concentrations variables selon l'origine géologique ou environnementale de l'eau. La présence de dioxyde de carbone libre à une concentration mesurable se caractérise généralement par un pH compris entre 4,5 et 8,3. La mesure préalable du pH de l'eau permet de savoir si celle-ci contient ou non des acides forts libres ou si elle ne contient que du dioxyde de carbone (32).

Alcalinité :

L'alcalinité de l'eau est sa capacité à neutraliser un acide. L'alcalinité d'une eau correspond de la présence de bases et de sels d'acides faibles. Dans les eaux naturelles, l'alcalinité résulte le plus généralement à la présence d'hydrogénocarbonates, carbonates et hydroxydes. D'autres sels d'acides faibles peuvent aussi être dosés et interfèrent dans la mesure : acides humiques, phosphates, citrates, tartrates... etc. La silice ionique peut aussi interférer notamment lorsque le pH est supérieur à 8,5 (32).

III.2.9 Chlorures

L'ion chlorure est l'anion le plus important après l'hydrogénocarbonate et le sulfate. Les teneurs en chlorures des eaux sont extrêmement variées et liées principalement à la nature des terrains traversés. Le gros inconvénient des chlorures est la saveur désagréable qu'ils confèrent à l'eau à partir de 250 mg/l surtout lorsqu'il s'agit de chlorure de sodium (32).

Selon la pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, la concentration en chlorures doit être inférieure ou égale à 0,5 ppm dans le cas de l'EP et l'ESPPI.

CHAPITRE III

PARAMETRES CARACTERISTIQUE DE LA QUALITE DES EAUX PHARMACEUTIQUES

III.2.10 Sulfates

Le sulfate qui se dissout dans l'eau provient de certains minéraux en particulier du gypse, ou apparait à partir de l'oxydation de minéraux sulfureux (lorsque le temps de contact avec la roche est élevé). L'ion sulfate est très soluble et sa concentration est très variable dans les eaux.

III.2.11 Ammonium

Dans l'eau, L'azote réduit soluble se retrouve sous deux formes; l'ion ammonium (NH_4^+) et la seconde non dissociée communément appelée ammoniac (NH_3). En ce qui concerne la toxicité de l'ammoniac, il est reconnu que ce n'est pas la forme ionisée (NH_4^+) qui est toxique mais la forme non ionisée (NH_3) dont la proportion dépend du pH et de la température (32).

Selon la pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, la concentration en ammonium doit être inférieure ou égale à 0,6 ppm dans le cas de l'EP et l'ESPPI.

III.2.12 Résidus à l'évaporation

Les résidus à l'évaporation ou matières non volatils (RNV) sont les particules de matière solubles en suspension restant dans une solution suite à l'évaporation d'un solvant volatil. L'analyse des résidus non volatils permet de déterminer la pureté d'un solvant et de mesurer l'ampleur de la micro-contamination.

III.3 Paramètres Biologiques

La qualité microbiologique d'une eau pharmaceutique est confirmée par la présence ou l'absence des germes aérobies totaux (GAT).

Le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) est effectué selon le chapitre (2.6.12) de la pharmacopée européenne (36).

Chapitre IV

EXIGENCES DES DIFFERENTES PHARMACOPEE EN MATIERES D'EAU PHARMACEUTIQUE

CHAPITRE IV

EXIGENCES DES DIFFERENTES PHARMACOPEE EN MATIERES D'EAU PHARMACEUTIQUES

L'eau à usage pharmaceutique doit répondre à de hautes exigences de qualité. Les contrôles qualité physico-chimiques et microbiologiques sont essentiels pour une production conforme aux bonnes pratiques de fabrication (BPF), et sont prescrits par la loi.

La Pharmacopée américaine (USP), la Pharmacopée japonaise (JP), et la Pharmacopée européenne (Ph.Eur) sont les trois référentiels intégrés dans le système d'harmonisation internationale des normes.

Ces Trois référentiels décrivent les qualités physico-chimiques et microbiologiques requises pour chacune des eaux « monographies », les méthodes d'analyse pour accepter leur conformité et leurs modes de génération.

IV.1. Exigences des pharmacopées en matière d'eau purifiée

Si on compare les trois monographies (**Tableau 6**), il apparaît des écarts importants entre le choix et le nombre des paramètres testés pour l'EP. En effet, l'USP considère la conductivité, le carbone organique total (COT) et le dénombrement de germes comme étant nécessaires et suffisants pour établir la conformité de l'EP si les analyses effectuées sur ces paramètres ne révèlent aucun dépassement des seuils qu'elle indique (37).

En revanche, la Ph.Eur et la JP requièrent de nombreux autres paramètres. On peut aisément l'expliquer pour la Ph.Eur qui n'impose qu'une conductivité limite de l'EP inférieure ou égale à 5,1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 25 °C comparé au 1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 25 °C pour l'USP.

Pour la JP, toutes ces analyses complémentaires sont des reliquats des anciennes versions de cette pharmacopée qui n'ont pas été supprimées même après intégration des méthodes d'analyses plus modernes de l'USP et respectivement pour la conductivité et le COT.

CHAPITRE IV
EXIGENCES DES DIFFERENTES PHARMACOPEE EN
MATIERES D'EAU PHARMACEUTIQUES

Tableau 6 Critères de qualité de l'eau purifiée selon les pharmacopées

Paramètres	PE9.0	USP 35	JP 16
Mode de production	Toutes les techniques sont autorisées	Toutes les techniques sont autorisées	Distillation, osmose inverse, ultrafiltration, échange d'ions
Eau d'alimentation	Eau destinée à la consommation humaine directive n° 98/83/CE	Eau potable selon 40 CFR part 141	Eau potable selon la monographie
Aspect	Liquide, limpide, incolore	N/A	Liquide limpide, insipide, inodore et incolore
COT	≤ 0.5 mg/l	≤ 0.5 mg/l	N/A
Substances oxydables au « KMnO ₄ »	Coloration légèrement rose	N/A	Persistance de la couleur rouge
Conductivité à 20°C	≤ 4.3 μS/cm	≤ 1.1 μS/cm	≤ 1.1 μS/cm
Conductivité à 25°C	≤ 5.1 μS/cm	≤ 1.3 μS/cm	≤ 1.3 μS/cm
NO ₃ ⁻	≤ 0.2 ppm	N/A	Testé par colorimétrie indétectable
Aluminium	≤ 10ppb	N/A	N/A
Métaux lourds	≤ 0.1 ppm	≤ 0.1 ppm	Testé par colorimétrie indétectable
Ph	N/A	N/A	N/A
Résidus secs	0.004%	N/A	≤ 1mg/100 ml

N/A : Non déterminé.

CHAPITRE IV

EXIGENCES DES DIFFERENTES PHARMACOPEE EN MATIERES D'EAU PHARMACEUTIQUES

IV.2. Exigences des pharmacopées en matière d'eau pour préparation injectable

En ce qui concerne l'eau pour préparation injectable, les trois pharmacopées sont harmonisées (**Tableau 7**) sur les seuils limites des principaux paramètres physico-chimiques et bactériologiques (37). La JP conserve cependant une batterie de tests complémentaires qui peuvent varier selon le mode de génération de l'EPPI. La Ph.Eur quant à elle demande des spécifications supplémentaires par rapport à l'USP sur la concentration en nitrates et métaux lourds.

Tableau 7 Critères de qualité de l'eau pour préparations injectables selon les pharmacopées

Paramètres	Ph.Eur 9.0	USP 35	JP 16
Mode de production	Distillation ,l'osmose inverse couplé à d'autres techniques appropriés	Distillation ou procédés équivalents ou supérieurs en termes d'abattement des endotoxines et de micro-organismes	Distillation, osmose inverse, ultrafiltration. Combinaison de ces procédés
Eau d'alimentation	Eau destinée à la consommation humaine directive n° 98/83/CE	Eau potable selon 40 CFR part 141	Eau potable selon autorités japonaises Eau purifiée d'après JP si procédé RO/UF
Aspect	Liquide, limpide, incolore	N/A	N/A
COT	≤ 0.5 mg/l	≤ 0.5 mg/l	≤0,50 mg/L (test si RO/UF)
Substances oxydables « KMnO ₄ »	Solution légèrement rose	N/A	Persistance couleur rouge
Conductivité à 20°C	≤ 1.1µS/cm	≤ 1.1µS/cm	≤ 1.1µS/cm
Conductivité à 25°C	≤ 1.3µS/cm	≤ 1.3 µS/cm	≤ 1.3 µS/cm
NO ₃ ⁻	≤0.2 ppm	N/A	Testé par colorimétrie
Chlorure	≤ 0.5ppm	N/A	Pas de précipité avec AgNO ₃
Métaux lourds	≤ 0.1 ppm	≤ 0.1 ppm	Testé par colorimétrie

CHAPITRE IV
EXIGENCES DES DIFFERENTES PHARMACOPEE EN
MATIERES D'EAU PHARMACEUTIQUES

Paramètres	Ph.Eur 9.0	USP 35	JP 16
Ph	N/A	N/A	Testé par indicateurs colorés
Résidus secs	≤ 4mg	N/A	≤ 1,0 mg/100 ml

N/A : Non déterminé

CHAPITRE IV

EXIGENCES DES DIFFERENTES PHARMACOPEE EN MATIERES D'EAU PHARMACEUTIQUES

IV.3. Exigences de la pharmacopée Européenne en matière d'eau stérilisée pour préparation injectable

Les critères de qualités de l'eau stérilisée pour préparation injectables ont été décrits dans la pharmacopée européenne 9^{ème} édition. (Tableau 8)

Tableau 8 Exigences de la pharmacopée européenne en matière d'eau stérilisée pour préparation injectable

Paramètres	Exigences Ph.Eur 9 ^{ème} Ed
Aspect	Liquide, limpide, incolore
COT	< 500 ppb
Substances oxydables « KMnO ₄ »	Solution légèrement rose
Nitrates	< 0.2 ppm
Conductivité à 25 °C	≤ 25 μS/cm
Métaux lourds	≤ 0.1 ppm
Résidus secs	≤ 4 mg

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I
TERRAIN DE STAGE

CHAPITRE I

TERRAIN DE STAGE

Le présent travail a été réalisé durant la période de 27 Février au 3 Mars 2022 au niveau du site industriel pharmaceutique Saidal Médéa dont l'objectif principal est de contrôler la conformité physico-chimique de l'eau purifiée en vrac (EP_v), et de l'eau stérilisée pour préparations injectables en récipient (ESPPI) selon les normes européennes en vigueur.

SAIDAL est l'une des plus grandes sociétés Algériennes, sa mission principale est de développer, produire et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire. Sa vision réside dans sa capacité de se projeter dans le futur et assurer la position d'un laboratoire leader au niveau régional, national tout en perçant le marché international.



Figure 18 Logo du groupe SAIDAL

I.1 Historique

Créée en avril 1982 à la suite de la restructuration de la Pharmacie Centrale Algérienne (PCA), SAIDAL a bénéficié dans ce cadre du transfert des usines d'El Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine. Il lui a été également transféré en 1988, le Complexe « Antibiotiques » de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la SNIC (Société Nationale des Industries Chimiques). En 1989 et suite à la mise en œuvre des réformes économiques, SAIDAL devient une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion. En 1993, des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise, lui permettant de participer à toute opération industrielle ou commerciale pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création de sociétés nouvelles ou de filiales. En 1997, la société SAIDAL a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel regroupant trois filiales (Pharmal, Antibiotical et Biotic). En 2009, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur de 59%. En 2010, elle

CHAPITRE I

TERRAIN DE STAGE

a acquis 20 % du capital d'IBERAL et sa part dans le capital de TAPHCO est passée de 38,75% à 44,51%. En 2011, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital d'IBERAL à hauteur de 60%.

En janvier 2014, SAIDAL a procédé par voie d'absorption, à la fusion de ses filiales, Pharmal, Antibiotical et Biotic détenues à 100%.

I.2 Filiales de groupes Sidal

Le groupe Sidal est un groupe pharmaceutique généraliste qui a été créé en 1982, divisé en 5 filiales :

- ✚ PHARMAL : qui dispose de trois usines de production et de contrôle de la qualité (Dar El Beida – Constantine – Annaba).
- ✚ BIOTIC : qui dispose de quatre usines de production (Gué de Constantine, Cherchell).
- ✚ ANTIBIOTICAL : situé à Médéa, spécialisé dans la fabrication des antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques.

I.3 Présentation du complexe

Le complexe Antibiotical de Médéa qui a été introduit en 1987, situé dans à 12 km de la ville de Médéa à la commune de Oued Harbil (figure 19) spécialisé dans la fabrication des différentes formes des antibiotiques liquide, solide, semi solide, et injectables.



Figure 19 Carte géographique représentative de l'industrie pharmaceutique SAIDAL Médéa

CHAPITRE I

TERRAIN DE STAGE

I.3.1 Départements et services

Le complexe est divisé en plusieurs départements essentiels à la fabrication des médicaments, servant soit à la production, soit au soutien technique tel que :

- ✚ Services généraux ;
- ✚ La maintenance ;
- ✚ L'imprimerie ;
- ✚ Le contrôle de qualité.

Parmi les départements importants du complexe on cite le laboratoire de contrôle qualité, chargé d'effectuer :

- Contrôle en ligne des produits primaires (principe actif et excipient) ;
- Contrôle physico-chimique des matériaux et des articles de conditionnements ;
- Contrôle physico-chimiques et biologique des formes finales.

CHAPITRE I TERRAIN DE STAGE

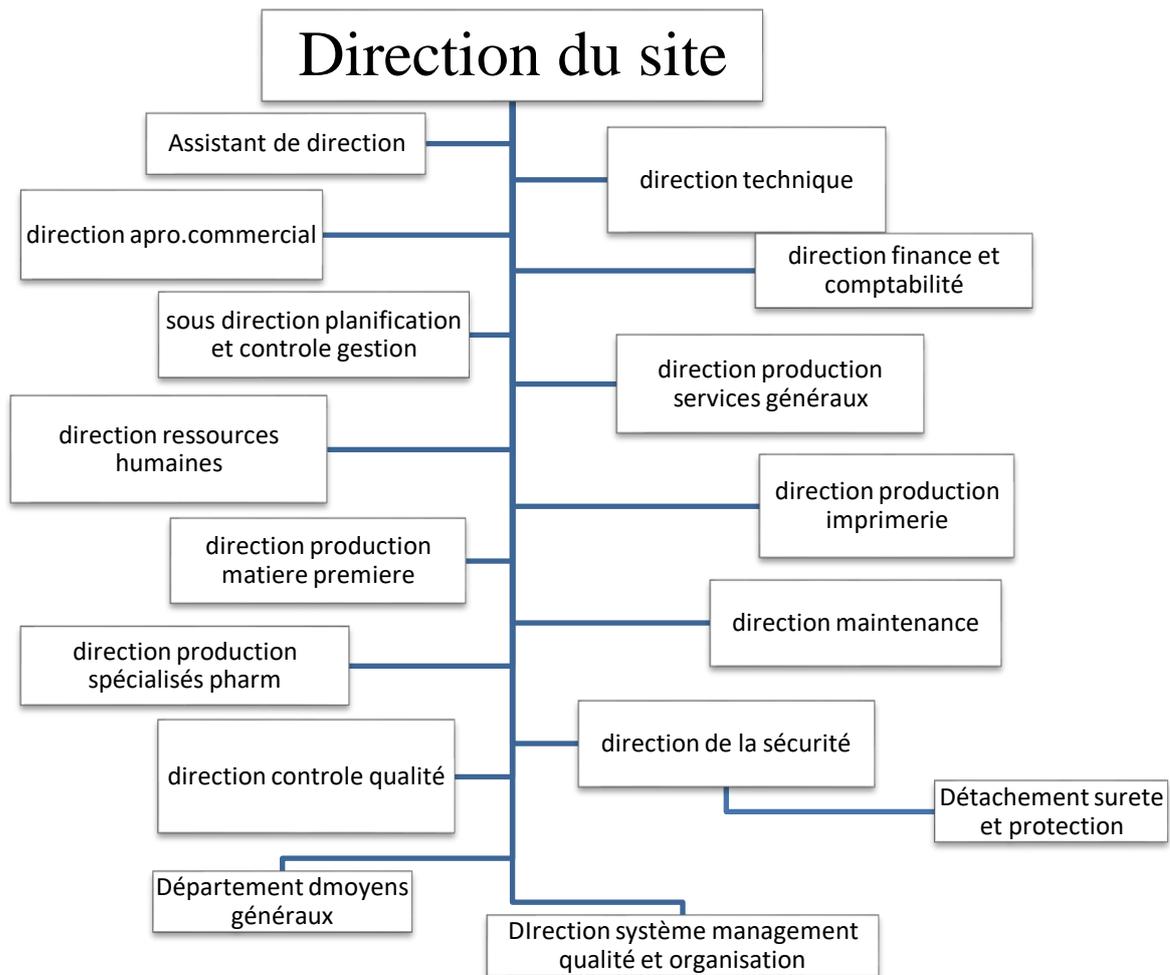


Figure 20 Organigramme du complexe SAIDAL Médéa

I.4 Chaines de traitement des eaux pharmaceutiques au site industriel Saidal Médéa

I.4.1 Chaîne de traitement d'eau purifiée

La filtration (sur sable/sur charbon), la déminéralisation par permutaton et le traitement par rayonnement sont les techniques utilisées pour la purification de l'eau dans le complexe pharmaceutique SAIDAL Médéa.

Cette chaîne est présentée dans la figure (21).

CHAPITRE I

TERRAIN DE STAGE

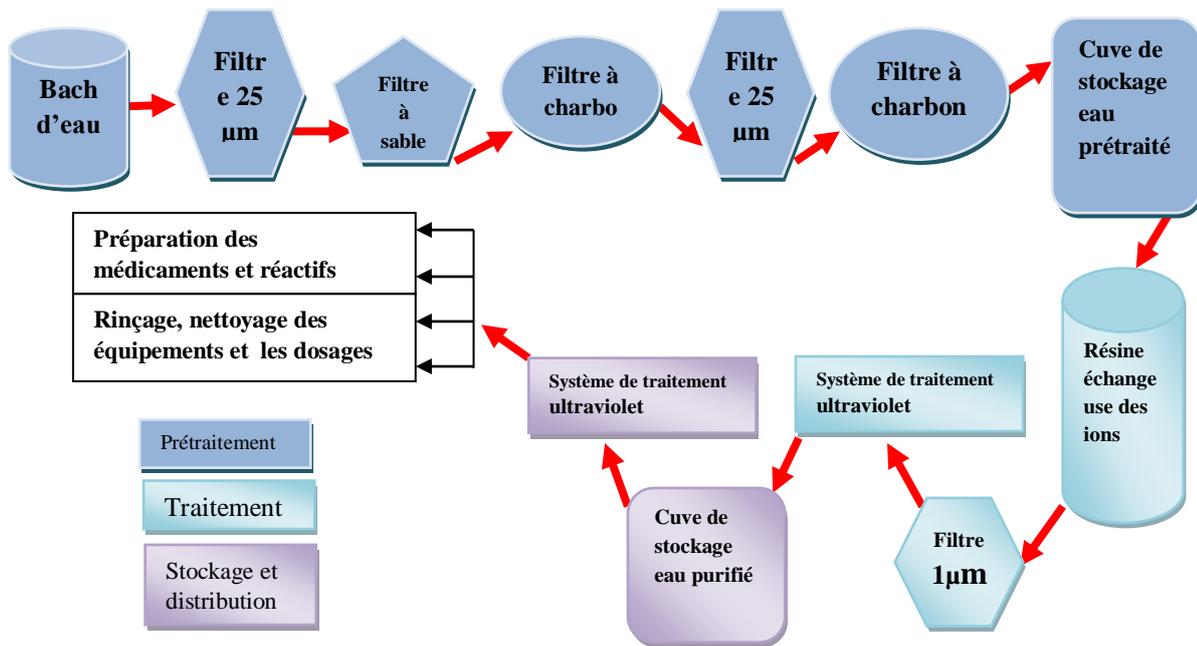


Figure 21 Chaîne de traitement de l'EP- SAIDAL

CHAPITRE I

TERRAIN DE STAGE

I.4.2 Chaîne de traitement de l'ESPPI

L'obtention de l'EPPI nécessite un ensemble de traitement tel que l'adoucissement, la filtration sur charbon, l'osmose inverse et la distillation à effet multiples. Pour l'obtention d'ESPPI, il est nécessaire d'utiliser un traitement par rayonnement UV pour la rendre stérile.

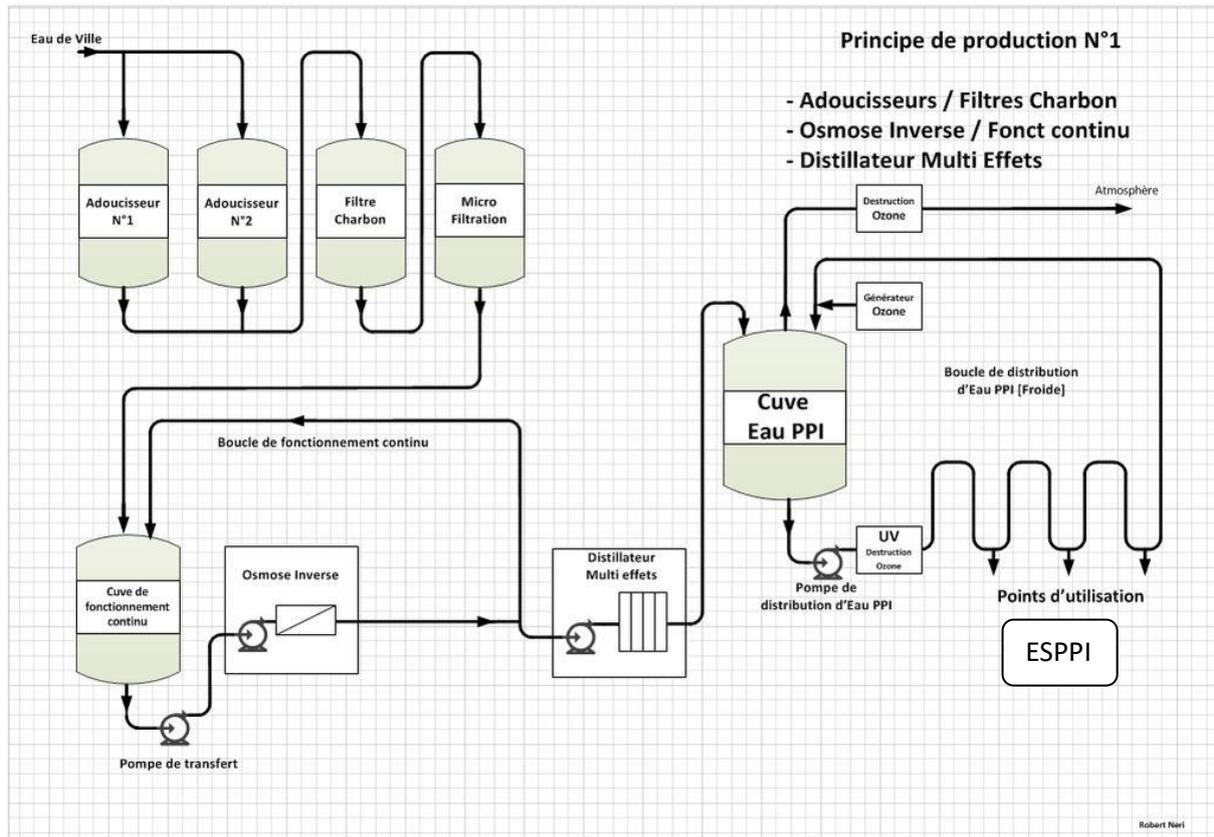


Figure 22 Chaîne de traitement de l'ESPPI-SAIDAL

Chapitre II

Matériels et méthodes

CHAPITRE II

MATERIELS ET METHODES

Différentes analyses physico-chimiques ont été réalisées, selon les méthodes décrites dans la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

- Caractères organoleptiques (aspect et couleur) ;
- Conductivité ;
- pH ;
- Acidité et Alcalinité ;
- Substances oxydables ;
- COT
- Sulfates ;
- Chlorures ;
- Nitrate ;
- Ammonium ;
- Magnésium et calcium (titre hydrotimétrique) ;
- Résidus à l'évaporation ;
- Les métaux lourds.

II.1. Prélèvement de l'eau à usage pharmaceutique

L'étape d'échantillonnage influence directement la qualité des résultats analytiques obtenus. Des précautions élémentaires doivent être prises pour obtenir un échantillon représentatif afin de minimiser les risques associés à la contamination de l'échantillon par le préleveur. En effet, le prélèvement compte sur le type de test à réaliser, physico-chimique ou microbiologique.

➤ Prélèvement de l'EP

- Ouvrir le robinet de la cuve de stockage ;
- Laisser couler l'eau librement pendant environ une minute avant le prélèvement ;
- Prélever un volume de 1 litre pour l'EP ;
- Boucher le flacon et stocker.

CHAPITRE II

MATERIELS ET METHODES

➤ Prélèvement de l'ESPP

Concernant l'eau stérilisée pour préparation injectable le prélèvement a été fait à partir des ampoules de 5 ml et on le récolte dans des flacons de 100 ml.

➤ Etiquetage des flacons de prélèvement

Les flacons de prélèvement ont été convenablement étiquetés en mentionnant

- Date de prélèvement ;
- Type d'échantillon ;
- Destination : physico-chimique
 - Conservation et transport au laboratoire

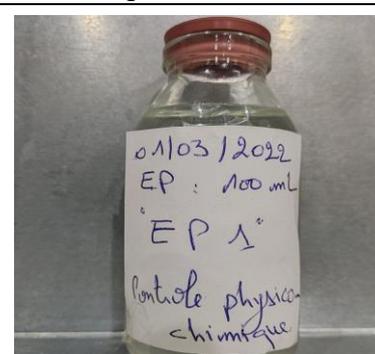


Figure 23 Flacon du prélèvement d'EP

Le flacon de stockage est en verre brosilicaté stérile, avec des bouchons en téflons.

L'échantillon doit être acheminé le plus rapidement possible au laboratoire contrôle qualité. Le stockage se fait entre 2 et 8°C, si l'analyse n'est pas réalisée immédiatement.

II.2 Matériels

II.2.1 Réactifs utilisés

➤ **Acide sulfurique**

Liquide caustique, incolore, de consistance huileuse, très hygroscopique, miscible à l'eau et à l'alcool.

- Formule : **H₂SO₄** ;
- Fournisseur : Sigma Aldrich ;
- Numéro de lot : HSZ201 ;
- Masse molaire 98.1 g/mol ;
- Pureté : 95-97 % (m/m) ;
- Densité : 1.8302 ;
- Numéro de CAS : 7664-93-9.

CHAPITRE II

MATERIELS ET METHODES

➤ **Permanganate de potassium**

Cristaux violets, très solubles dans l'eau.

- Formule : **KMnO₄** ;
- Fournisseur : BIOCHEM Chemopharma ;
- Numéro de lot : 117455p1 ;
- Masse molaire 158.03 g/mol ;
- Numéro de CAS : 7722-64-7.

➤ **Acide nitrique**

Solution limpide, incolore, miscible à l'eau.

- Formule : HNO₃ ;
- Fournisseur BIOCHEM Chemopharma ;
- Numéro de lot : 20AM31 ;
- Masse molaire 63 g/mol ;
- Pureté 63 % (m/m) ;
- Densité : 1.51 ;
- Numéro de CAS : 7697-37-2.

➤ **Acide chlorhydrique**

Solution liquide, incolore parfois teinté de jaune, à une odeur piquante.

- Formule : HCl
- Fournisseur : BIOCHEM Chemopharma
- Numéro de lot : 27150
- Masse molaire 36 g/mol
- Pureté : 37% (m/m)
- Densité : 1.18
- Numéro de CAS : 7647-01-0

➤ **Chlorures de baryum:**

Cristaux incolores, facilement solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool.

- Formule : BaCl₂ ;
- Fournisseur : BIOCHEM Chemopharma ;
- Numéro de lot : bacl221 ;
- Masse molaire 208.23 g/mol ;
- Numéro de CAS : 10326-27-9.

CHAPITRE II

MATERIELS ET METHODES

➤ Nitrate d'argent

Cristaux inodores, incolores transparents ou blancs. Conservée à l'abri de la lumière.

- Formule : AgNO_3 ;
- Fournisseur : BIOCHEM Chemopharma ;
- Numéro de lot : 110897 ;
- Masse molaire 169.87 g/mol ;
- Numéro de CAS : 7761-88-8.

➤ Solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium :

- Iodure de potassium:

Solide cristallisé incolore à blanc, hygroscopique, très soluble dans l'eau.

- Formule : KI ;
- Fournisseur : BIOCHEM Chemopharma ;
- Numéro de lot : IK981346 ;
- Masse molaire 166 g/mol ;
- Numéro de CAS : 7681-11-0 ;
- Iodure mercurique :
 - Formule : HgI_2 ;
 - Fournisseur : BIOCHEM Chemopharma ;
 - Numéro de lot : HGI221 ;
 - Masse molaire 454.4 g/mol ;
 - Numéro de CAS : 7774-29-0.

➤ Tampon chlorure d'ammonium pH 10,0

- Chlorure d'ammonium :

Solide blanc, peu soluble dans l'eau.

- Formule : NH_4Cl ;
- Fournisseur : Scharleau ;
- Numéro de lot : 21NH4CL ;
- Masse molaire : 53.49 g/mol ;
- Numéro de CAS : 12125-02-9.

CHAPITRE II

MATERIELS ET METHODES

- Ammoniaque

Solution très volatile, incolore, miscible à l'eau et à l'éthanol.

- Formule : NH_4OH ;
- Fournisseur : BIOCHEM Chemopharma ;
- Numéro de lot : AM1475 ;
- Masse molaire : 35 g/mol ;
- Numéro de CAS : 1336-21-6.

➤ **Chlorures de sodium :**

- Formule : NaCl ;
- Fournisseur : Sigma Aldrich ;
- Numéro de lot : NC3534298 ;
- Masse molaire : 58.44 g/mol ;
- Numéro de CAS : 7647-14-5.

➤ **Indicateurs colorés**

➤ **Solution de rouge de phénol :**

- Rouge de phénol ;
- Formule : $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$;
- Fournisseur : Sigma Aldrich ;
- Numéro de lot : RP082 ;
- Masse molaire : 354,376 g/mol ;
- Numéro de CAS : 143-74-8.

➤ **Mordant noir :**

Poudre noire, soluble dans l'eau et l'éthanol

- Formule : $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{NaO}_7\text{S}$;
- Fournisseur : Sigma Aldrich ;
- Numéro de lot : p4801602500 ;
- Masse molaire : 461.4 g/mol ;
- Numéro de CAS : 1787-61-7.

CHAPITRE II MATERIELS ET METHODES

II.2.2 Appareillage

Conductimètre

Le conductimètre est un appareil qui mesure la résistance électrique exercée par le volume d'une solution enfermée entre deux électrodes menu d'une sonde pour la mesure des températures de solution.

- Marque : METTLER TOLEDO
- Numéro de série : B722190586.



Figure 24 Conductimètre du laboratoire-SAIDAL

pH mètre

Un pH-mètre est un instrument analytique qui permet la mesure de pH d'une solution .Il est menu d'une sonde de température et d'une sonde de pH (composée d'une électrode de verre permettant la mesure et d'une électrode de référence).

- Marque : Methrom 827
- Numéro de série : 49333

CHAPITRE II MATERIELS ET METHODES



Figure 25 pH mètre de laboratoire -SAIDAL

COT mètre

Les analyseurs de carbone organique total sont conçus pour améliorer le contrôle et l'efficacité des procédés en assurant un contrôle en temps réel de la contamination dans un système d'eau. Ces analyseurs mesurent en continu le taux de COT dans l'eau à usage pharmaceutique.

- Marque : Sievers M9.
- Numéro de série : 264413



Figure 26 COT-mètre de laboratoire -SAIDAL

CHAPITRE II MATERIELS ET METHODES

+ Dessiccateur

C'est un équipement servant à conserver des substances sensibles à l'humidité et à sécher des produits humides.

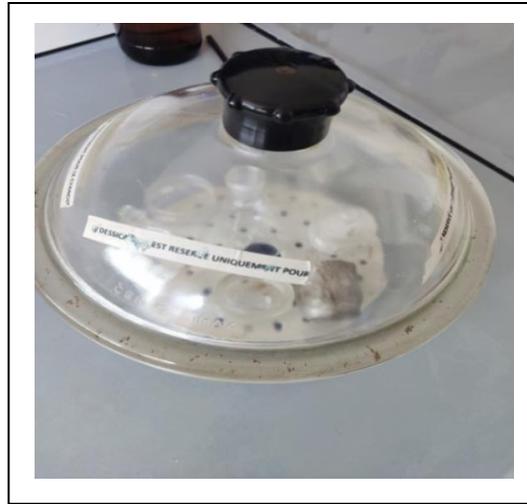


Figure 27 Dessiccateurs de laboratoire-SAIDAL

+ Bain-marie

Un bain-marie est un équipement permettant de chauffer un récipient (bêcher, erlenmeyer ou tube à essai) dans un bain d'eau.

- Marque : Memmert
- Numéro de série : 14290295



Figure 28 Bain-marie de laboratoire -SAIDAL

CHAPITRE II MATERIELS ET METHODES

✚ Balance analytique de précision

Est un équipement de laboratoire très sensible conçu pour mesurer la masse avec précision

- Marque : METTLER TOLEDO
- Numéro de série : Y93255



Figure 29 Balance analytique de laboratoire - Sidal

II.2.3 Verreries et autres

- ✚ Pipettes graduées : 1 ml, 5ml, 10 ml ;
- ✚ Propipette ;
- ✚ Béchers :25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml ;
- ✚ Fioles jaugées : 10 ml, 25 ml, 100 ml, 250 ml ;
- ✚ Flacons : 250 ml, 500 ml, 1000 ml ;
- ✚ Tube à essai ;
- ✚ Entonnoir ;
- ✚ Pissette d'eau distillée ;
- ✚ Pinces ;
- ✚ Plaque chauffante.

CHAPITRE II

MATERIELS ET METHODES

II.3 Méthodes

❖ Caractères organoleptiques

- Verser dans deux tubes à essai un volume de 10 ml d'EP et d'autre d'ESPPI.
- Vérifier à l'œil nu l'aspect, la couleur, et l'odeur de chaque tube.

❖ La Conductivité

Principe :

La mesure de la conductivité électrique (CE) est basée sur la circulation des ions entre deux électrodes plongées dans la solution, La valeur de la CE est proportionnelle à la concentration en ions.

La conductivité électrique a été mesurée à l'aide d'un conductimètre.

Mode opératoire :

- Transféré dans deux béchers de 100 ml une quantité de 50 ml d'EP et d'autre d'ESPPI à analyser.
- Mesurer la température dans un premier temps.
- Ajuster la température entre 20-25°C avant de lire les résultats.
- Agiter énergétiquement l'échantillon.
- Plonger la sonde dans l'eau à étudier.
- Noter la conductivité en fonction de la température.

❖ Le pH

Principe :

La détermination du pH est effectuée par la mesure de la différence de potentiel entre une électrode de verre et une électrode de référence plongeant dans l'eau à usage pharmaceutique étudiée après un ajustement de la température.

Mode opératoire :

- Préparation d'une solution saturée de NaCl dans l'eau à examiner : dissolvez 3 g de NaCl dans 50 ml d'eau à analyser (EP/ESPPI)
- Mesurer la température dans un premier temps.
- Ajuster la température entre 20 à 25° C si nécessaire.
- Agiter énergétiquement l'échantillon.
- Introduire la sonde de mesures dans le bécher.

CHAPITRE II

MATERIELS ET METHODES

- Noter les valeurs de pH en fonction de la température après la stabilisation de la courbe.
- Enlever la sonde et rincer par l'eau distillée et la remettre dans sa solution de conservation.

❖ Acidité et Alcalinité

Principe :

La détermination se fait en présence de rouge de phénol qui est un indicateur d'acide et de base qui change de couleur en fonction de pH de la solution.

Zones de virages : 6.4-8.2

Jaune en milieu acide, rouge en milieu alcalin.

Mode opératoire : (Ph.Eur 9^{ème} édition)

Prélever à l'aide d'une pipette jaugée 20 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables à analyser et les introduire dans un bécher.

- A l'aide d'une pipette graduée de 1 ml ajouter 0,05 ml de solution de rouge de phénol.
- Si la solution est jaune, ajouter 0,1 ml d'hydroxyde de sodium 0,01M (NaOH) prélevé à l'aide d'une pipette jaugée.
- Si la solution est rouge, ajouter 0,15 ml d'acide chlorhydrique (HCl) 0,01M prélevé à l'aide d'une pipette jaugée.
- Noter s'il y a un changement de coloration.

❖ Substances oxydables

Principe :

La technique de dosage repose sur la manganimétrie en milieu acide. Les matières oxydables contenues dans l'échantillon sont oxydées par chauffage en milieu acide.

Mode opératoire : (Ph.Eur 9^{ème} édition)

- Dans un bécher de 100 ml porter à ébullition 50 ml d'eau stérilisé pour préparations injectables, avec 10 ml de l'acide sulfurique dilué 0.01M (H₂SO₄).
- Ajouter en utilisant une pipette jaugée 0,2 ml de permanganate de potassium 0,02M (KMnO₄).
- Porter à l'ébullition pendant 5 min.
- Noter s'il y a un changement de la coloration.

CHAPITRE II MATERIELS ET METHODES

❖ COT

Principe :

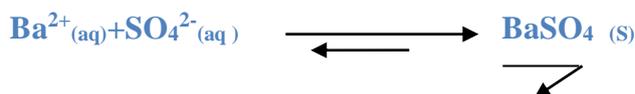
Le principe de mesure est basé sur l'oxydation des molécules contenant le carbone organique en dioxyde de carbone (CO₂) par l'exposition à une radiation ionisante (UV) donc la teneur en COT mesurée est liée à la formation de CO₂ dans l'échantillon d'eau à examiner. La mesure de COT se fait par des calculs à partir de la différence entre les deux valeurs suivantes: COT = CT - CIT où :

- COT : carbone organique total.
- CIT : carbone inorganique total.
- CT : carbone total.

❖ Sulfates

Principe :

Les sulfates sont précipités en milieu chlorhydrique à l'état de sulfate de baryum.



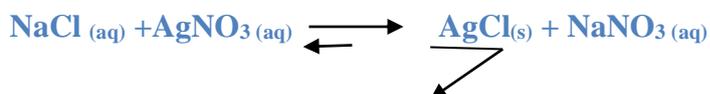
Mode opératoire : (Ph.Eur 9^{ème} édition)

- Prélever 50 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables à analyser, les introduire dans un bécher.
- Ajouter 0,1ml de l'acide chlorhydrique dilué (HCl) et 0,1ml de solution de chlorure de baryum (BaCl₂).
- L'aspect de la solution ne présente aucun changement de couleur pendant au moins une heure.

❖ Chlorure

Principe :

Réaction de précipitation en milieu acide des chlorures par le nitrate d'argent pour former un précipité blanc de chlorure d'argent.



CHAPITRE II

MATERIELS ET METHODES

Mode opératoire : (Ph.Eur 9^{ème} édition)

➤ **Préparation de la solution d'essai**

- Verser 15 ml d'ESPPI à analyser dans une fiole jaugée de 25 ml.
- En utilisant une pipette graduée, ajouter 1 ml d'acide nitrique dilué et mélanger.
- Verser le mélange en une seule fois dans un tube à essai contenant 1ml de solution de nitrate d'argent.

➤ **Préparation du témoin :**

- Dans une fiole jaugée de 25 ml et en utilisant une pipette graduée de 5 ml ajouter 1.5 ml de solution à 5 ppm de chlorure (Cl).
- Ajouter 13.5 ml d'eau distillée.
- Verser le mélange en une seule fois dans un tube à essai contenant 1 ml de solution de nitrate d'argent.
- Examiner les solutions dans l'axe vertical des tubes. Et noter s'il y a une opalescence.

❖ **Nitrates**

Principe :

C'est une réaction d'oxydation de la diphénylamine (produit incolore) par l'oxyde d'azote en donnant une coloration bleue.

Mode opératoire : (Ph.Eur 9^{ème} édition)

Deux solutions ont été préparées :

Solution essai :

- Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduisez 5 ml d'eau à analyser (EP/ESPPI)
- A l'aide d'une pipette de 1 ml ajouter 0,4ml d'une solution de chlorure de potassium (KCl) à 100g/l.
- Ajouter 0,1ml de solution de diphénylamine.
- Agiter légèrement en versant goutte à goutte 5ml d'acide sulfurique (H₂SO₄) exempte d'azote.
- Placer les tubes dans un bain marie à 50°C.
- Si après 15 min, il apparait une coloration bleue, celle-ci n'est pas plus intense que celle du témoin.

CHAPITRE II

MATERIELS ET METHODES

Solution témoin :

- Dans un bécher de 10 ml verser 4,5ml d'eau exempte de nitrate.
- Ajouter 0,5ml de solution à 2ppm de nitrate.
- Ajouter 0.4ml d'une solution de chlorure de potassium à 10%
- Ajouter 0,1 ml de solution de diphénylamine.
- Verser goutte à goutte 5ml d'acide sulfurique exempte d'azote.

❖ **Ammonium**

Le choix de la méthode est déterminé par la concentration en ions ammonium qui est très variable et la présence d'ions interférents tels que chlorures, fer, amines, matières organiques, etc.

Principe :

En présence d'ions ammonium avec le réactif tétraiodomercurate, il se forme un précipité d'amido-iodure de mercure (II). La couleur brune du précipité varie en fonction de la quantité d'ions ammonium.

Mode opératoire : (Ph.Eur 9^{ème} édition)

Deux solutions ont été préparées :

Préparation de la solution d'essai :

- Verser 20 ml d'ESPPI à examiner dans un bécher de 50 ml.
- Ajouter à l'aide d'une pipette graduée 1ml de solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium
- Après 5 min examiner la solution suivant l'axe verticale du tube en comparant la coloration au témoin.

Préparation de la Solution témoin :

- Dans un bécher de 50 ml verser 16 ml d'eau exempte d'ammonium
- Ajouter 4 ml de solution à 3 ppm d'ammonium à l'aide d'une pipette jaugée.
- Prélever 1 ml de solution de tétraiodomercurate de potassium et l'ajouter à la solution.

CHAPITRE II

MATERIELS ET METHODES

❖ Le titre hydrotimétrique (Calcium et magnésium)

Principe :

C'est une réaction de complexation, dont le dosage s'effectue avec une solution d'EDTA en milieu tamponné. Les complexes de l'EDTA formés avec les ions Ca^{2+} et Mg^{2+} ne sont pas colorés. La fin du dosage est repérée grâce au mordant noir qui donne une coloration rouge rosée en présence des ions Ca^{2+} et Mg^{2+} et reprend sa teinte bleue lorsque la totalité de ces ions sont sous la forme liée avec l'EDTA.

Mode opératoire :(Ph.Eur 9^{ème} édition)

- Dans une fiole jaugée de 25 ml, introduire à l'aide d'une pipette jaugée 20 ml d'ESPPI à examiner.
- Utiliser une pipette graduée de 1ml pour ajouter 0.4 ml de solution tampon de chlorure d'ammonium pH 10.
- Ajouter 5 mg de mordant noir.
- Ajouter 0.1 ml d'édétate de sodium 0.01M.
- Noter le virage de la couleur de l'échantillon.

❖ Résidu à l'évaporation

Mode opératoire :(Protocole élaboré par SAIDAL)

- Evaporer à siccité, au bain marie, 100ml d'ESPPI.
- Dessécher les résidus au dessiccateur pendant 24 heures.
- Peser la masse de résidu à l'aide d'une balance analytique.

❖ Les métaux lourds

Principe :

La méthode de dosage des métaux lourds se base sur la formation d'un précipité M-S « métal sulfite » caractérisé par une coloration spécifique à chaque métal. Cette réaction de précipitation se fait à pH de 3,5 en présence de Thioacétamide. L'essai consiste à comparer la coloration développée pour la substance à examiner et le témoin de plomb.



CHAPITRE II

MATERIELS ET METHODES

Mode opératoire : (Ph.Eur 9^{ème} édition)

Procédé A

- Dans deux béchers de 200 ml prendre 150 ml d'eau purifiée en vrac et d'autre d'eau stérilisée pour préparation injectable.
- Chauffer au bain-marie dans une capsule de verre, jusqu'à réduction des volumes à 15 ml.

Remarque : Dans notre cas, l'échantillon analysé c'est l'eau d'où le choix du procédé A.

- Dans 3 différentes tubes à essai préparer trois solutions :

<ul style="list-style-type: none">• Verser 12 ml d'eau à analyser	<ul style="list-style-type: none">• verser 10 ml solution à 1 ppm de plomb• Ajouter 2 ml de solution à examiner	<ul style="list-style-type: none">• Verser 10 ml d'eau distillée• Ajouter 2 ml de Solution à examiner
Solution à examiner	Solution témoin	solution à blanc



Ajouter à chacune des solutions :

- 2 ml de solution tampon pH 3.5
- un volume de 1.2 ml de thioacétamide.
- Mélanger immédiatement.
- Examiner les solutions après 2 min.

❖ **Remarque :**

Réactifs préparés extemporanément chimiquement instable :

- Solution 1 ppm de plomb
 - Dans une fiole jaugée de 250ml, verser 50 ml d'eau distillée.
 - Dissoudre 0.400 g de $Pb(NO_3)_2$.
 - Compléter à 250 ml avec l'eau (solution 1000 ppm).
 - Prélever 1 ml de solution et verser dans une fiole jaugée de 1000ml.
 - Compléter à 1000 ml avec l'eau distillée.
- Réactif Thioacétamide
 - Dans un bécher verser 5 ml d'eau distillée ;
 - Ajouter 15 ml d'hydroxyde de sodium 1M ;

CHAPITRE II

MATERIELS ET METHODES

- Ajouter 20 ml de glycérol 85% et agiter.
- Prélever 1 ml de cette solution et verser dans un tube d'essai contenant 0.2 ml de solution de thioacétamide ;
- Chauffer dans un bain-marie pendant 20 s.

CHAPITRE III

Résultats

CHAPITRE III RESULTATS

Dans ce chapitre nous présenterons les résultats des différentes analyses physico-chimiques exécutées sur l'eau purifiée et l'eau stérilisée pour préparation injectable, qui alimentent la production quotidienne de l'unité pharmaceutique SAIDAL Médéa, pour évaluer leur qualité physico-chimique.

VII.1. Résultats de l'analyse physico-chimique de l'eau purifiée

➤ Caractères organoleptiques

L'observation des échantillons de l'eau purifiée à l'œil nu pendant les 5 jours de stage a indiqué que l'EP est un liquide, limpide, incolore et ne présentant aucune odeur désagréable ou spécifique.

➤ La Conductivité

La conductivité électrique de l'eau purifiée a été mesurée à une température comprise entre 20 et 25°C. Les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau 9.

Tableau 9 Températures et conductivités électriques mesurées dans l'eau purifiée

Jour de test	Température °C	conductivité (µS/cm)
27/02/2022	22	2.3
28/02/2022	20	3.1
01/03/2022	24	2.9
02/03/2022	25	2.8
03/03/2022	23	2.4

La courbe ci-dessous représente l'évolution de la conductivité électrique et la température d'EPv pendant les 5 jours de stage.

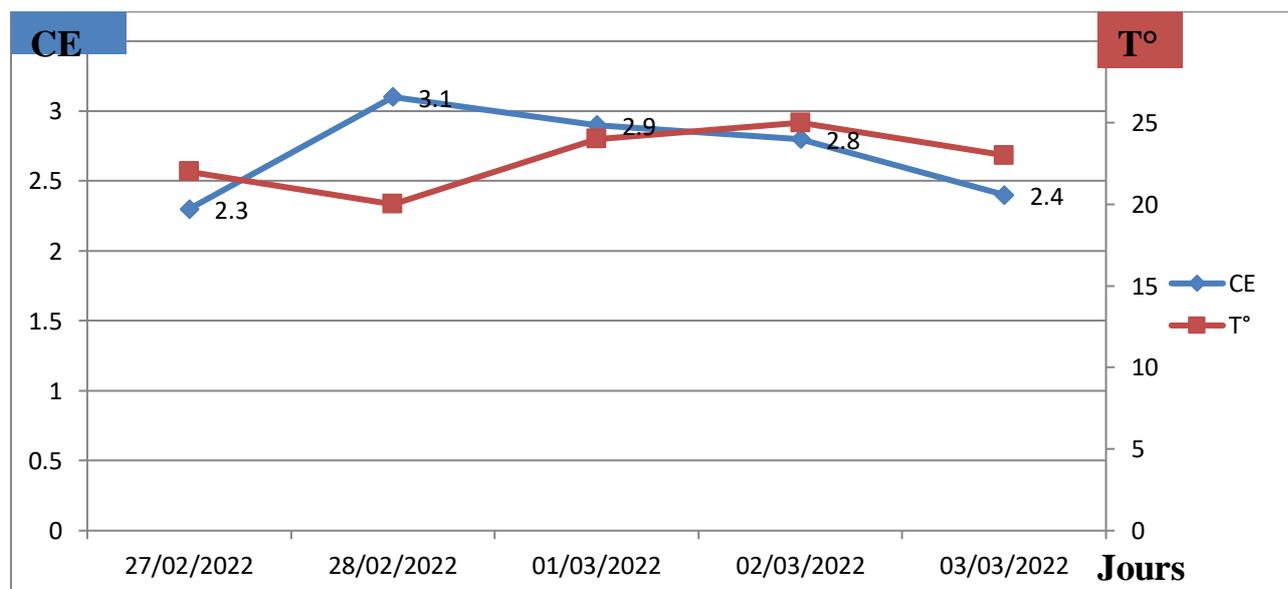


Figure 30 Evolution quotidienne de la conductivité et la température d'EP

CHAPITRE III RESULTATS

➤ pH

Le potentiel d'hydrogène pH de l'eau purifiée a été mesurée à des températures comprise entre 20 et 25°C. Les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau et le graphe ci-dessous :

Tableau 10 : Températures et potentiels d'hydrogène (pH) mesurées dans l'EPv

Dates	Température (°C)	Ph
27/02/2022	23	6.98
28/02/2022	25	7.15
01/03/2022	24	6.93
02/03/2022	20	7.1
03/03/2022	22	6.58

La courbe ci-dessous représente l'évolution de potentiel d'hydrogène et la température d'EPv pendant les 5 jours de stage.

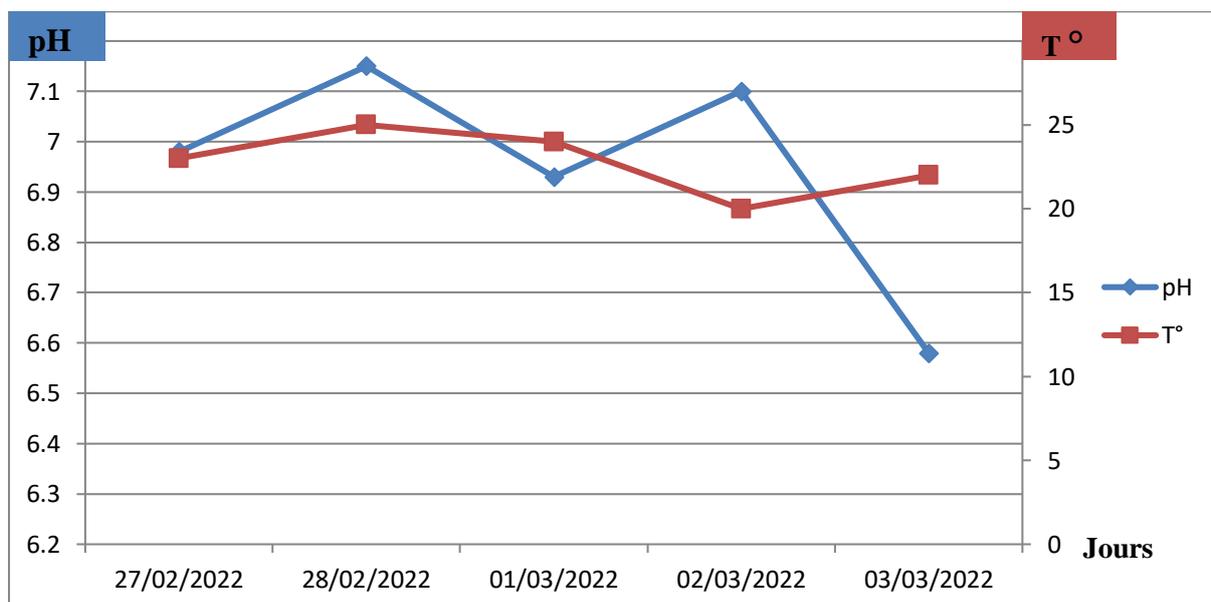


Figure 31 Evolution quotidienne du pH et de la température de l'EPv

CHAPITRE III

RESULTATS

➤ Substances oxydables

Durant toute la période du stage nous avons constaté que les solutions d'EP sont restées roses après chauffage.



Figure 32 Test des substances oxydables dans l'EPv

CHAPITRE III RESULTATS

➤ Carbone organique total

Les résultats obtenus pendant les 5 jours sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 11 : Valeurs expérimentales de carbone organique total de l'EPv

Jours de test	COT (ppb)
27/02/2022	225
28/02/2022	302
01/03/2022	197
02/03/2022	219
03/03/2022	209

La courbe ci-dessous représente l'évolution de la COT d'EPv pendant les 5 jours de stage.

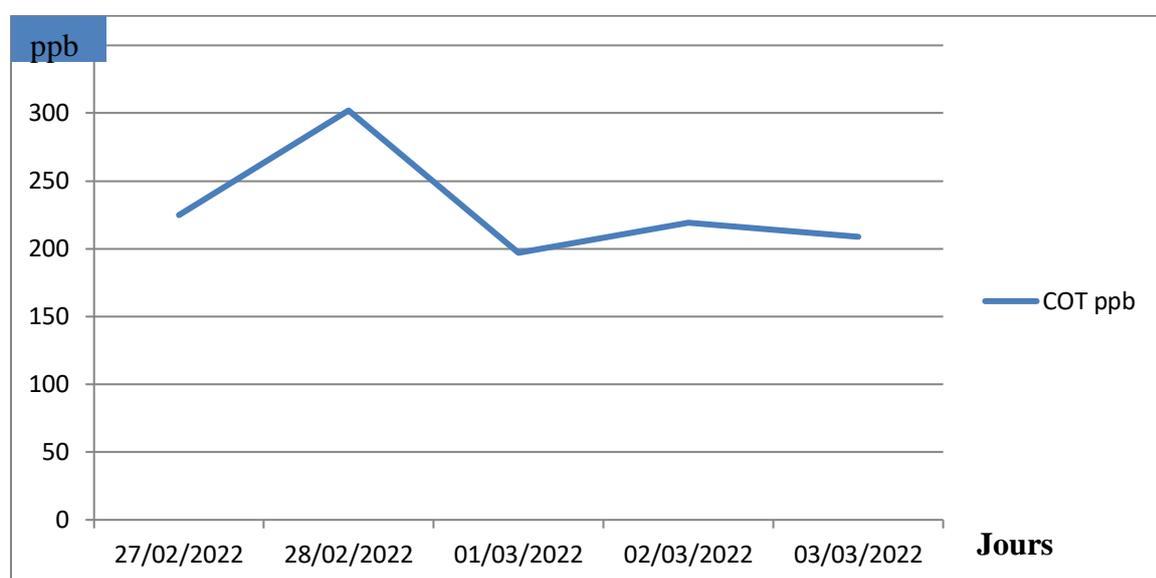


Figure 33 Evolution quotidienne du COT d'EPv

➤ Nitrates

Nous avons constaté l'apparition d'une coloration bleue claire dans les solutions à examiner, cette coloration n'est pas plus intense que celle de témoin.

CHAPITRE III

RESULTATS



Figure 34 Test de nitrate de l'EPv

➤ Métaux lourds

- Comparaison entre la solution à blanc et la solution témoin : La solution témoin a présenté une légère coloration brune par rapport à la solution blanche.
- Les solutions examinées étaient moins intenses que la solution témoin.

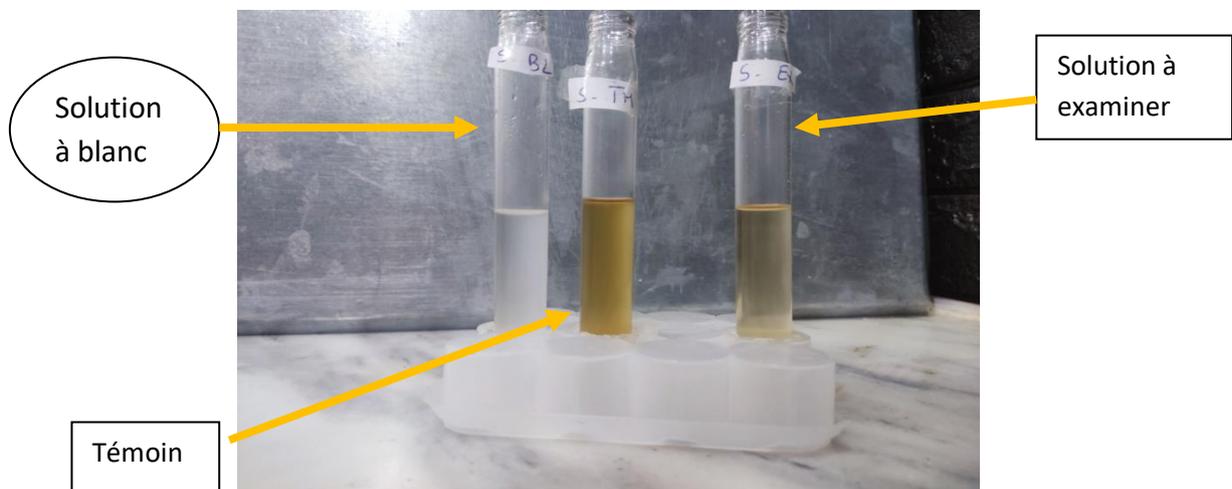


Figure 35 Test des métaux lourds d'EPv

CHAPITRE III RESULTATS

III.2. Résultats des analyses physico-chimiques de l'ESPPI

➤ Caractères organoleptiques

L'observation des échantillons de l'ESPPI à l'œil nu pendant les 5 jours de stage indique que l'ESPPI est un liquide, limpide, incolore et ne présentant aucune odeur désagréable ou spécifique.

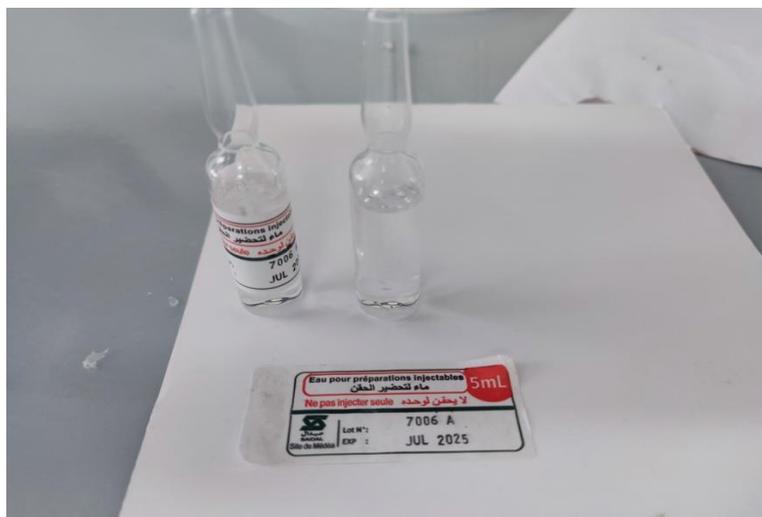


Figure 36 Ampoule d'eau stérilisée pour préparation injectable

➤ Conductivité

La conductivité électrique a été mesurée durant les 5 jours de stage à des températures variant entre 23 et 25°C. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau et illustrés dans le graphe ci-dessous.

Tableau 12 Température et Conductivité électrique mesurées dans l'ESPPI

Jour de test	Température (°C)	Conductivité ($\mu\text{S}/\text{cm}$)
27/02/2022	24	20.8
28/02/2022	24.8	22.1
01/03/2022	23.7	18.6
02/03/2022	25	20
03/03/2022	23.9	19.3

La courbe ci-dessous représente l'évolution de la conductivité électrique et la température d'ESPPI pendant les 5 jours de stage.

CHAPITRE III RESULTATS



Figure 37 Evolution quotidienne de la conductivité et la température de l'ESPPI

➤ **Potentiel d'hydrogène pH**

Le potentiel d'hydrogène pH de l'ESPPI a été mesuré à des températures entre 20 à 25°C. Les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau suivant :

Tableau 13 Température et potentiel d'hydrogène (pH) de l'ESPPI

Dates	Températures (°C)	pH
27/02/2022	25	7.02
28/02/2022	24.3	7
01/03/2022	22	6.93
02/03/2022	23.6	7.14
03/03/2022	20.7	6.98

La courbe ci-dessous représente l'évolution de pH et la température d'ESPPI pendant les 5 jours de stage.

CHAPITRE III RESULTATS

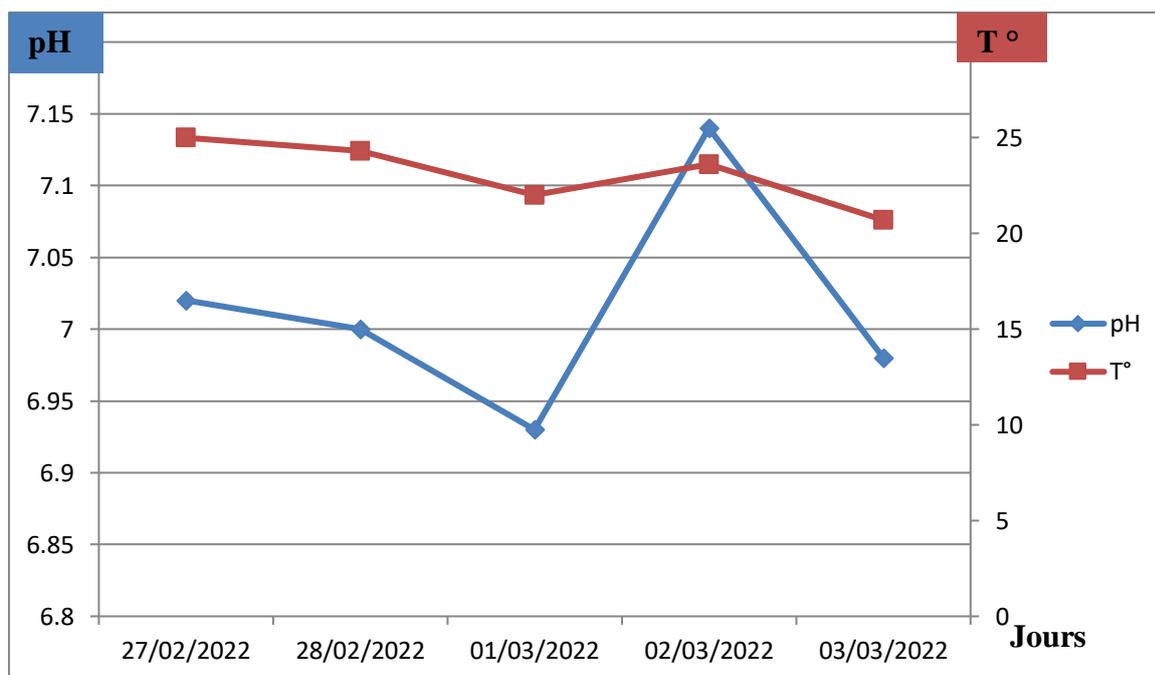


Figure 38 Evolution quotidienne du pH et de la température d'ESPPI

➤ **Acidité ou alcalinité**

Nous avons constaté un virage du jaune au rouge des solutions d'ESPPI à analyser.

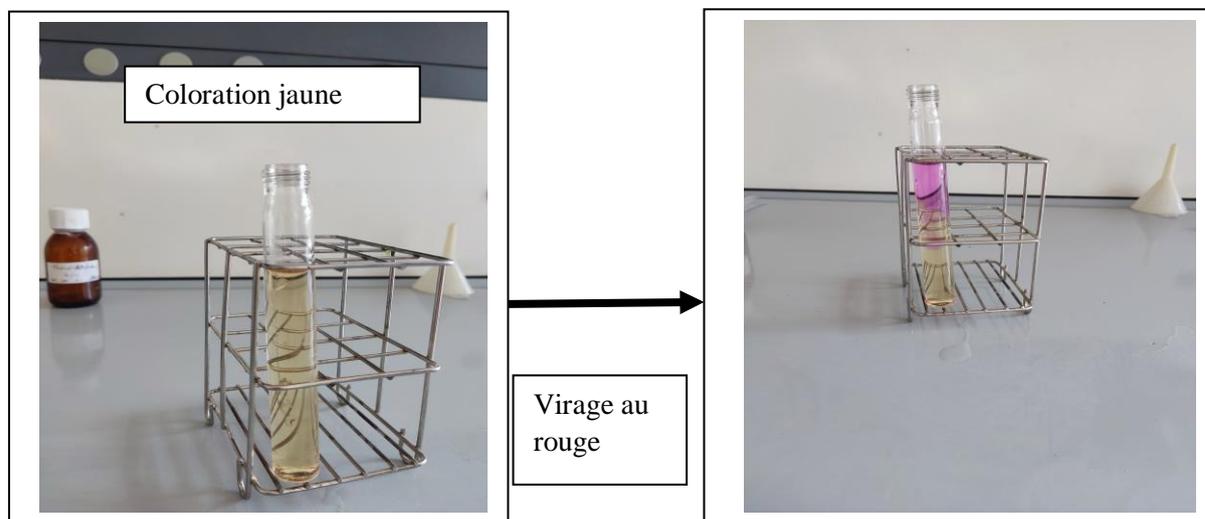


Figure 39 Test d'acidité/alcalinité d'ESPPI

CHAPITRE III

RESULTATS

➤ Substances oxydables

La couleur rose a été observée après ébullition dans tous les essais réalisés.

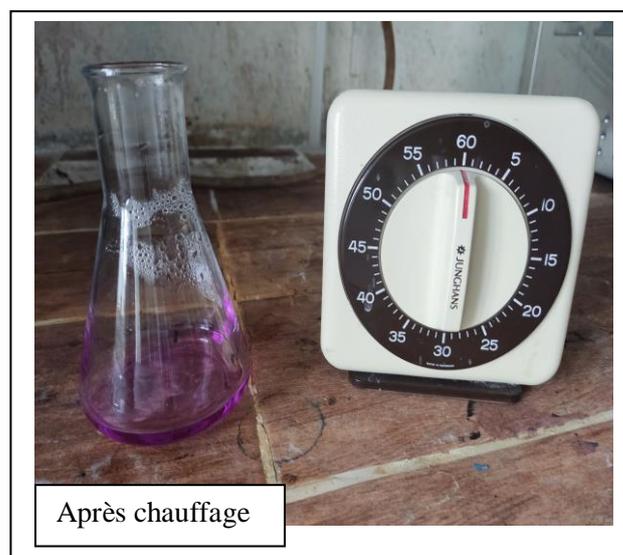


Figure 40 Test des substances oxydable d'ESPII

➤ Carbone organique total

Les résultats obtenus de COT de l'ESPII durant les 5 jours de test sont illustrés dans le tableau et traduits par le graphe ci-dessous.

Tableau 14 : Valeurs expérimentales de carbone organique total de l'ESPII

Jours de test	COT
27/02/2022	203
28/02/2022	194
01/03/2022	146
02/03/2022	200
03/03/2022	153

CHAPITRE III

RESULTATS

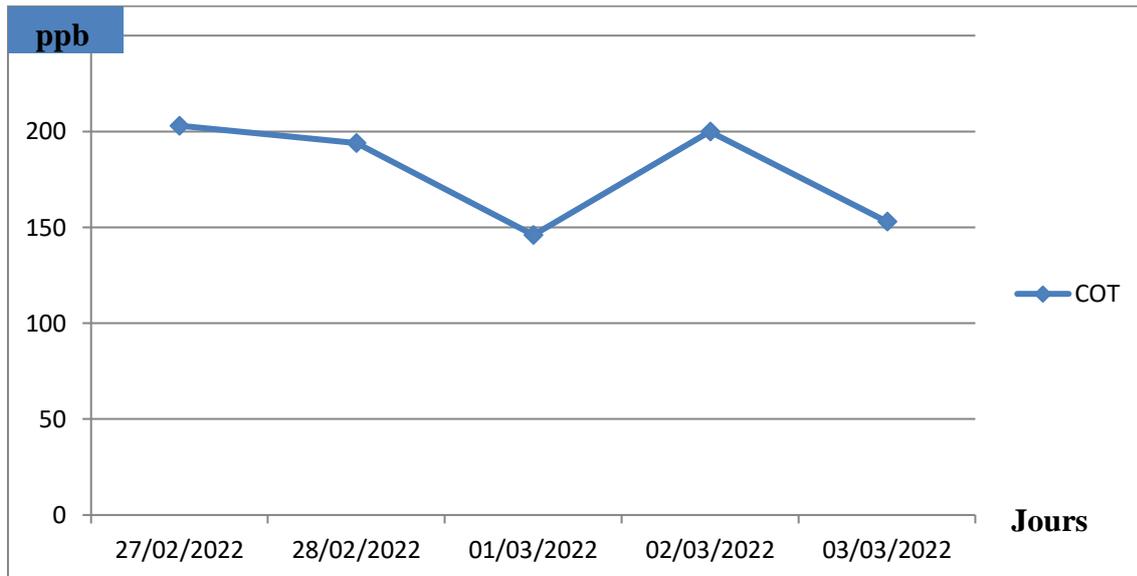


Figure 41 Evolution quotidienne du COT de l'ESPPI

➤ Sulfates

L'aspect des solutions d'ESPPI analysées n'a pas changé pendant au moins 1h.



Figure 42 Résultat du test sulfate de l'ESPPI

CHAPITRE III RESULTATS

➤ Chlorures

Une faible opalescence a été constatée sur la solution témoin.

Aucun changement d'aspect n'a été constaté sur les solutions d'ESPPI pendant 15 min.

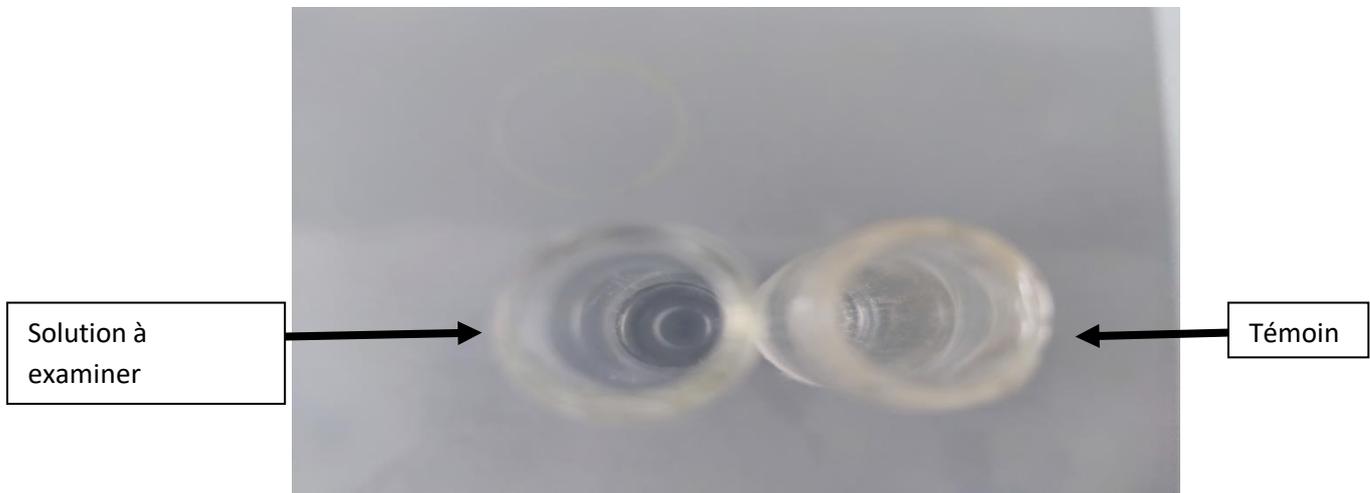


Figure 43 Test de chlorure d'ESPPI

➤ Nitrate

Les échantillons d'ESPPI analysés étaient incolores ; en revanche, le témoin a présenté une couleur bleu. Les mêmes résultats ont été trouvés durant les 5 jours des tests.

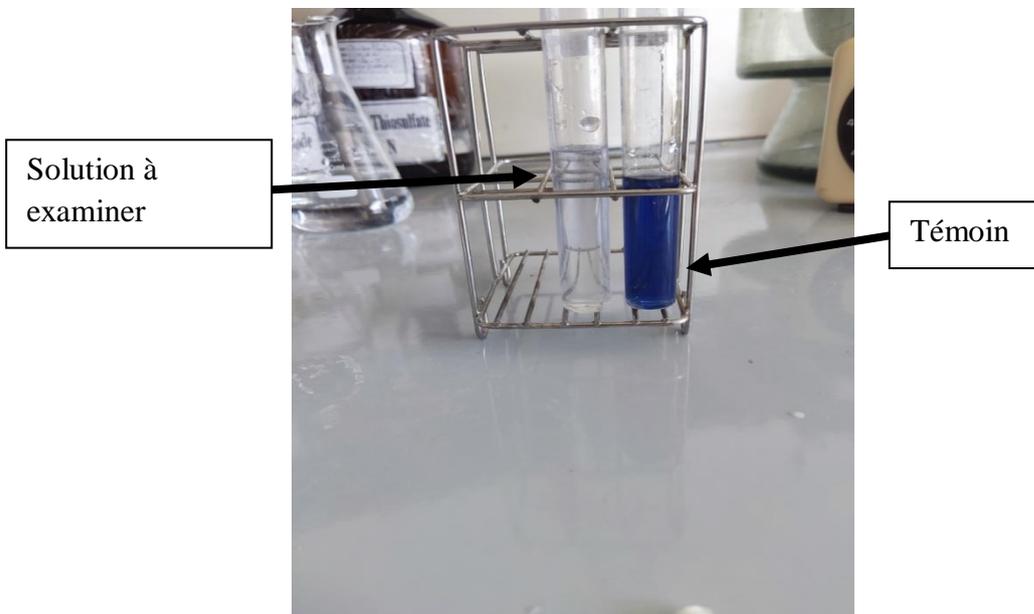


Figure 44 Test de nitrate de l'ESPPI

CHAPITRE III

RESULTATS

➤ Ammonium

Nous avons noté que les solutions d'ESPPI n'étaient pas plus fortement colorées que la solution témoin.

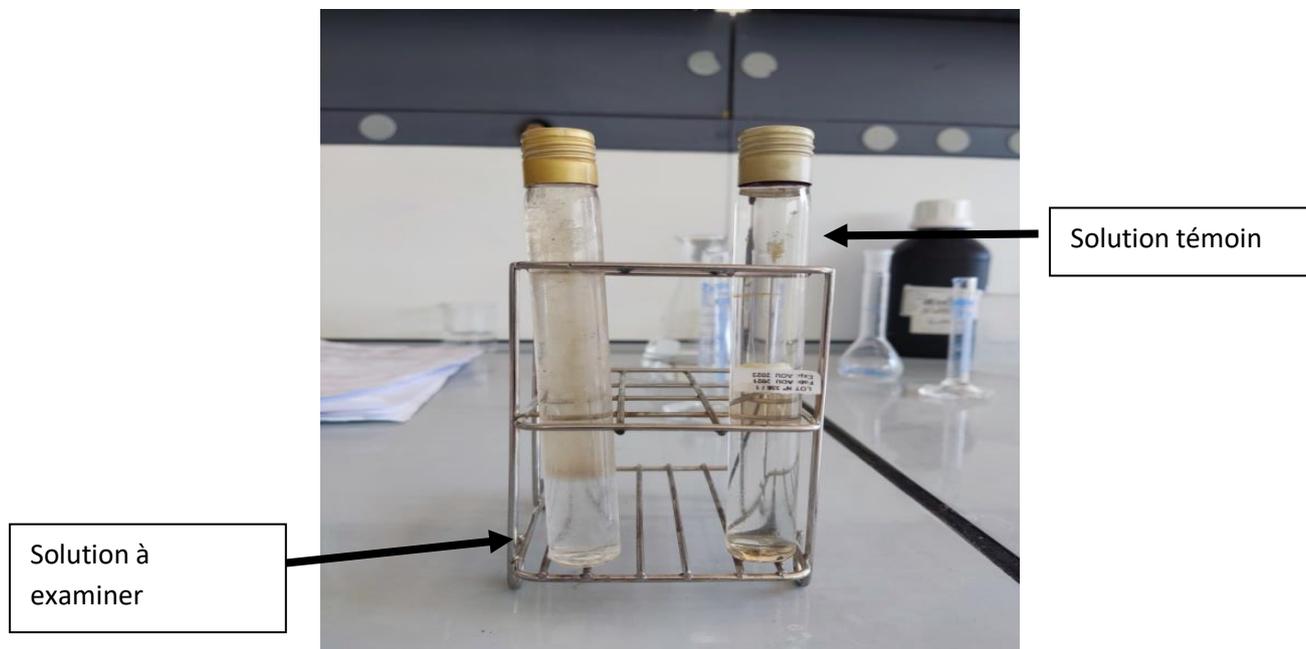


Figure 45 Test d'ammonium de l'ESPPI

➤ Titre hydrométrique (calcium et magnésium)

Durant les 5 jours de stage, nous avons constaté l'apparition de la couleur bleu franc pour les solutions tests de l'ESPPI.

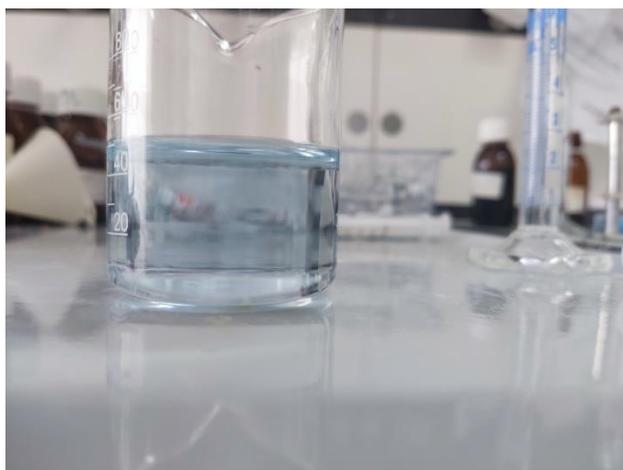


Figure 46 Test calcium et magnésium de l'ESPPI

CHAPITRE III

RESULTATS

➤ Métaux lourds

Nous avons noté l'apparition de la coloration brune pour la solution témoin qui est plus intense que celle de la solution d'essai, avec une opalescence de la solution à blanc.



Figure 48 Test des métaux lourds d'ESPPI

CHAPITRE IV

DISCUSSION

CHAPITRE IV

DISCUSSION

Discussion

Dans notre étude :

Le caractère organoleptique des eaux examinées (EP_v et ESPPI) est conforme aux normes Européennes. Cela peut être expliqué d'une part par l'absence d'ions métalliques qui sont les facteurs principaux de modifications de la couleur et d'autre part par l'absence de matières organiques en décomposition qui sont responsables des odeurs désagréables.

Les valeurs de la CE, sont inférieures aux valeurs maximales recommandées par la Ph.Eur 9^{ème} édition, ce qui indique que l'EP_v et l'ESPPI ont des propriétés électriques conforme aux normes européennes.

La variation dans les valeurs de la conductivité d'un jour à un autre dans les deux cas (EP_v et ESPPI) peut être expliqué par la différence de composition chimique de l'eau analysée.

Les valeurs de pH sont acceptables selon les normes utilisées au niveau de l'entreprise Sidal qui préconise un intervalle compris entre 6,5 et 7,2.

Le test des substances oxydables est conforme aux normes de la Ph.Eur dans les deux types d'eau. Cela peut être expliqué par l'absence ou la présence très limitée de résidus organiques dans l'eau pour l'usage pharmaceutique.

Les résultats de COT obtenus sont inférieurs à 500 ppb dans les deux cas, cela signifie l'absence de pollution ou de contamination de l'EP et l'ESPPI par les molécules organiques.

Les solutions examinées sont moins intenses que le témoin, dans le test de nitrate. Cela indique que [nitrate] ≤ 0.2 ppm, le test de nitrate est donc conforme.

Les résultats de la comparaison entre la solution à blanc et la solution témoin dans le test des métaux lourds permettent de vérifier la validité de ce test.

La comparaison entre les solutions examinées et la solution témoin, indique que le test est conforme aux normes Européennes ([métaux lourds] ≤ 0.1 ppm).

En ce qui concerne le test d'acidité-alcalinité réalisé dans le cas de l'ESPPI : la coloration jaune obtenue au début montre que l'eau analysée est légèrement acide (pH < 6,6). Le virage de coloration observé montre que le test est conforme aux normes de la Ph.Eur.

L'absence de précipité de sulfate de baryum (cas d'ESPPI) montre que le test des sulfates est conforme aux normes de la pharmacopée européenne.

Pour le test des chlorures, la faible opalescence obtenue dans la solution témoin, permet de valider le test des chlorures. L'absence de changement d'aspect obtenu dans le cas des solutions analysées (d'ESPPI), confirme l'absence quasi-totale des chlorures (≤ 0.5 ppm).

CHAPITRE IV

DISCUSSION

Les résultats obtenus pour le test d'ammonium et le TH (cas d'ESPPI) indiquent que la concentration d'ammonium dans l'ESPPI est inférieure à 0,2 ppm (ce qui est conforme aux normes) et que le test de titre hydrotimétrique est conforme.

Les résultats obtenus dans le cas du test résidus à l'évaporation, montrent que les masses varient entre 3.2 et 3.9 mg (≤ 4 mg). Cela témoigne de la pureté des eaux étudiées.

Le contrôle des paramètres physico-chimique de l'EP et l'ESPPI indique la conformité de ses derniers aux normes exigées par la Ph.Eur 9^{ème} édition.

Cela peut être expliqué par l'efficacité des systèmes de traitement et de production des eaux pharmaceutiques au niveau du complexe pharmaceutique Sidal.

CONCLUSION

Conclusion

Plusieurs types d'eau existent dans le milieu pharmaceutique et sont choisis en fonction de leur utilisation. Ces eaux sont définies par des normes et des textes réglementaires.

Dans ce travail nous nous sommes intéressés aux contrôles physico-chimiques des eaux pharmaceutiques : EP_v et l'ESPPi produites et utilisées au sein de l'établissement pharmaceutique SAIDAL Médéa.

Les résultats des analyses sur les prélèvements journaliers de ces deux types d'eau sont conformes aux normes décrites par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

Ce travail nous a permis d'enrichir nos connaissances et de découvrir le monde de l'industrie pharmaceutique ; cet univers est très particulier dans la mesure où les normes d'hygiène et de sécurité sont très strictes. Les bonnes pratiques de fabrication jalonnent l'élaboration de chaque produit circulant dans l'entreprise.

Cependant, ces résultats restent insuffisants pour estimer correctement la qualité de l'eau, c'est pour cela, nous proposons les perspectives suivantes :

- Contrôle physico-chimique d'autres paramètres tels que : la turbidité, la contamination particulaire (particules non visibles) et les nitrites.
- Contrôle microbiologique qui a pour but de mettre en évidence la présence ou non des bactéries qui modifient l'aptitude d'une eau à une utilisation donnée.

Bibliographie

3. ADRIAN RODRIGUEZ G. Etude de la congélation comme technique de traitement des eaux TOULOUZ: INSA; 2004.
1. Agence européenne pour évaluation des médicaments. Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use londre: EMEA; 01/05/2002.
29. Alain M, Pierre A, Patrice B. techniques de l'ingenieur. [Online].; 2010 [cited 2022 02 22. Available from: <https://www.techniques-ingenieur.fr>.
23. Aurélie , Dubreuil. Eau pharmaceutique une matiere premiere clé. Montpellier: ASSOCIATION SAINT PIERRE INSTITUT, qualité et gestion des risques; 2013. Report No.: 07/08.
7. Baouia.K. Mémoire Traitements des eaux Université Kasdi Merbah Ouergla; 2018.
11. BERNARD LE NEINDRE. Effet de la pression sur la viscosité des fluides [article]. paris; 2006.
2. BPF. Bonne pratique de fabrication PARIS; 2011.
33. Burgot G, Burgot JI. Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications. 3rd ed. Paris: Lavoisier; 2011.
16. C.CARDOT. Les traitements de l'eau- Procédés physico-chimiques et biologiques PARIS; 1999.
6. Cabane.B , Vuilleumier.R. La physique de l'eau paris: Geoscience; 2005.
36. CAMILLE D. Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyses ou de contrôle sanitaire Paris: Tec & Doc LAVOISIER; 2007.
10. caracteristiques physique de l'eau. Therm Excel. [Online].; 2002 [cited 2022 03 21. Available from: <https://www.thermexcel.com>.
13. Chaussade , Jean I. Mémento technique de l'eau. Dixième édition ed.: E.Dégrémont; 2005.
12. degremont M. Memento degremont. [Online]. [cited 2022 03 30. Available from: <https://www.suezwaterhandbook.fr>.
20. Dr.Farshid S. Introduction à la formulation pharmaceutique : Eau pour l'usage pharmaceutique Genève: cours de 2ème Année de Master en Pharmacie.
4. EFSA J. EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary reference values for water. 2010 Mar 25;(8(3)): p. 1459.
19. Européenne P. ,Monographie "Eau hautement purifiée"; 01/2009.

17. Européenne P. Monographie "Eau purifiée"; 01/2009.
31. Européenne P. monographie. 9th ed.; 2019.
28. F.CAIRE-MAURISIER.P.CLAIR. Production et distribution d'eau à usage pharmaceutique. Application à la pharmacie des armées. 2002; 30(4): p. 391/396.
5. FLEMMING E, KIRKPATRICK K. La qualité de l'eau [Ross-tech]. NEWBRIDGE; 2008.
35. Gérard MM, Collegues. Les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé. ; 2001. Report No.: 261.
21. guide t. L'eau dans les établissements de santé paris: MINISTERE DES SOLIDARITES,DE LA SANTE ET DE LA FAMILLE.
32. Jean.Rodier.. Analyse de l'eau. 9th ed. Bernard Legube NMec, editor. Paris: Dunod; 2009.
25. M B, A K, S S. Production et stockage d'eau purifiée a l'officine. 2003; 14.
26. M.Beutler , S.Steiner , A.Kropf. Production et stockage d'eau purifiée a l'officine. 2003; 14.
18. MARIE JM, LEHIR A, YVES C. Pharmacie Galénique: Bonne pratique de fabrication de fabrication des médicaments PARIS; 2009.
27. Miltner.Richard J.Shukairy Hiba M.Summers RS. le controle des sous-produits de la désinfection et de lamatière organique biodégradable par le traitement biologitlué. REVUE DES SCIENCES DE L'EAU. 1992; 5.
8. PAUL L. Méthodes d'analyse et d'appréciation des cours d'eau: Office fédéral de l'environnement; 2010.
37. PE6/USP32/JP15. MONOGRAPHIE.
22. Pharmacopée.Européenne. monographie eau pour irrigation; 2008.
24. Pierre.Mouchet. traitement des eaux avant utilisation strasbourg: Techniques de l'ingénieur; 2000.
30. Saint-Martin , C. Purification de l'eau dans l'industrie.; 1997.
15. suez g. processus élémentaires du génie physico-chimique en traitement de l'eau. [Online]. paris [cited 2022 03 31. Available from: <https://www.suezwaterhandbook.fr/>].
9. Techno-Science.net. [Online]. [cited 2022 03 05. Available from: <https://www.techno-science.net>].

34. Ward MH. Workgroup Report: Drinking-Water Nitrate and Health—Recent Findings an Research Needs: Environ Health Perspect.; 2005.
14. Yann.BOUDIER. Qualification d'un système de production et distribution d'eau pour preparation injectables Toulouse: faculté des sciences pharmaceutiques; 2014.

Résumé

L'eau joue un rôle central dans la production pharmaceutique. Elle doit répondre à de hautes exigences de qualité.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la qualité physico-chimique de l'eau purifiée vrac (EP_v) et de l'eau stérilisée pour préparation injectables (ESPPI) produites et utilisés au niveau de l'industrie pharmaceutique SAIDAL-Médéa.

Des analyses physico-chimiques ont été effectuées selon les méthodes décrites dans la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition sur ces deux types d'eau en mesurant les paramètres suivants : Caractères organoleptiques, conductivité, pH, substances oxydables, acidité/alcalinité, carbone organique total(COT), nitrates, sulfates, chlorure, ammonium, titre hydrotimétrique, résidus à l'évaporation et les métaux lourds.

Les résultats obtenus ont montré que la conductivité était comprise entre 2.3 et 3.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ dans le cas de l'EP_v et entre 18.6 et 22.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ dans le cas de l'ESPPI. Le pH variait entre 6,58 et 7,15 et le COT était inférieure à 500 ppb dans les deux cas. Quant aux autres paramètres, ils étaient tous conformes aux normes définies par la pharmacopée Européenne.

De ce fait, on peut conclure que les résultats de contrôle qualité de ces deux types d'eau étaient conformes aux exigences de la Pharmacopée Européenne (9^{ème} édition) ce qui témoigne de l'efficacité du système de production et de traitement des eaux à usage pharmaceutique du groupe SAIDAL-Médéa.

Mots clés : Pharmacopée européenne, eaux à usage pharmaceutique, analyses physico-chimiques, conforme, qualité.

Abstract

Water plays a central role in pharmaceutical production, it must meet to high quality requirements.

The main objective of this study is to evaluate both physical and chemical quality of the purified water (PW) and sterilized water for injection preparation (SWIP), produced and used by the SAIDAL-Medea pharmaceutical industry.

Physico-chemical analyzes were carried out according to the methods described in the European Pharmacopoeia 9th edition on these two types of water by measuring the following parameters: organoleptic characteristics, conductivity, pH, oxidizable substances, acidity/alkalinity, total organic carbon, nitrates, sulphates, chloride, ammonium, hydrotimetric title, evaporation residues and heavy metals.

The results obtained showed that the conductivity was between 2.3 and 3.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ in the case of PW and between 18.6 and 22.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ in the case of SWIP. The pH varied between 6.58 and 7.15 and the TOC was less than 500 ppb in the both cases. As for the other parameters, they all complied with the standards defined by the European Pharmacopoeia.

As a result, we can conclude that the quality control results for these two types of water complied with the requirements of the European Pharmacopoeia (9th edition), which testifies to the effectiveness of the system for producing and treating water for use pharmaceutical of the SAIDAL-Médéa group.

Keywords : European pharmacopoeia, Water for use pharmaceutical, Physico-chemical analyzes, quality, compliant.

Résumé

L'eau joue un rôle central dans la production pharmaceutique. Elle doit répondre à de hautes exigences de qualité.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la qualité physico-chimique de l'eau purifiée vrac (EP_v) et de l'eau stérilisée pour préparation injectables (ESPPI) produites et utilisées au niveau de l'industrie pharmaceutique SAIDAL-Médéa.

Des analyses physico-chimiques ont été effectuées selon les méthodes décrites dans la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition sur ces deux types d'eau en mesurant les paramètres suivants : Caractères organoleptiques, conductivité, pH, substances oxydables, acidité/alcalinité, carbone organique total(COT), nitrates, sulfates, chlorure, ammonium, titre hydrotimétrique, résidus à l'évaporation et les métaux lourds.

Les résultats obtenus ont montré que la conductivité était comprise entre 2.3 et 3.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ dans le cas de l'EP_v et entre 18.6 et 22.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ dans le cas de l'ESPPI. Le pH variait entre 6,58 et 7,15 et le COT était inférieure à 500 ppb dans les deux cas. Quant aux autres paramètres, ils étaient tous conformes aux normes définies par la pharmacopée Européenne.

De ce fait, on peut conclure que les résultats de contrôle qualité de ces deux types d'eau étaient conformes aux exigences de la Pharmacopée Européenne (9^{ème} édition) ce qui témoigne de l'efficacité du système de production et de traitement des eaux à usage pharmaceutique du groupe SAIDAL-Médéa.

Mots clés : Pharmacopée européenne, eaux à usage pharmaceutique, analyses physico-chimiques, qualité, conforme.

Soutenu le : 06/07/2022

Dirigé par : Dr BOUHAMIDI.S

Réalisée par :

- BELLOUNES KHALED
- HADJIMI ZOULIKHA

Email : belloredmi@gmail.com

Email : zozooppobello@gmail.com