

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -

UNIVERSITE BLIDA 1  
FACULTE DE MEDECINE



FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**TRAITEMENT DE L'EAU EN INDUSTRIE  
PHARMACEUTIQUE  
CAS DU COMPLEXE ANTIBIOTICAL SAIDAL – MEDEA**

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention de diplôme de docteur en pharmacie session juin 2014

**Présenté par :**

- Bendahib Mouaadh El bachir.
- Chellali Abderrezzak.

**Devant le jury :**

- Dr. Benhamida Soumia. Maître assistante en pharmacologie, Présidente de jury.
- Dr. Ayachi Nabila. Maître assistante en pharmacie galénique, Examinatrice.
- Dr. Benaziz Ouarda. Maître assistante en pharmacie galénique, Examinatrice.
- Pr. Ouahrani Djermoune salima. Maître de conférences en pharmacie galénique, Promotrice.

## **Dédicace**

*Je dédie ce travail conclusion de six ans d'étude :*

*A ma mère et mon père*

*A toute ma famille*

*Je le dédie également à mon binôme*

*Et à ceux qui ont fait preuve de la vraie amitié*

*de ma promotion.*

**Dendabib Mousaadh El-bachir**

## **Dédicace**

*À MES CHÈRES PARENTS*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.*

*Que ce travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés.*

*À MES CHÈRES FRÈRES : Mohamed et Noureddine.*

*ET À MES CHÈRES SŒURS : Aïcha, Fatiha, Fatima et Hadda.*

*En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde*

*ET À TOUTE MA FAMILLE*

*À MON BINOME*

*ET À MES AMIS DE TOUJOURS*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

*ABDERREZZAK*

## REMERCIEMENT

*Tout d'abord, nous tenons à remercier "DIEU" de nous avoir donné le courage et la volonté de réaliser ce travail.*

*C'est pour nous un plaisir qu'un devoir d'exprimer notre gratitude et reconnaissance à toutes les personnes qui ont contribué de loin ou de près.*

*Nos remerciements pour notre promotrice qui a été patiente avec nous et qui a donné son mieux pour achever ce travail.*

*Nos remerciements pour les responsables et employés de l'entreprise Antibiotical de SAIDAL MEDEA pour leur aide.*

*Enfin, nos remerciements s'adressent aux membres de jury qui ont accepté d'évaluer ce travail.*

**LISTE DES TABLEAUX :**

<b>Tableau N° 1 : Caractéristiques d'EPU et d'EPPI selon la PE7. ....</b>	<b>7</b>
<b>Tableau N°2 : Efficacité des principales méthodes de purification de l'eau.....</b>	<b>28</b>
<b>Tableau N° 3 : Caractéristiques physico-chimiques de l'eau brute d'alimentation du complexe Antibiotical.....</b>	<b>41</b>
<b>Tableau N° 4 : pH et conductivité de l'eau déminéralisée.....</b>	<b>51</b>
<b>Tableau N°5 : Comparaison du système de déminéralisation de la filiale Antibiotical avec les exigences PE/BPF.....</b>	<b>62</b>
<b>Tableau N°6 : Comparaison des essais de qualité réalisés au niveau de la filiale Antibiotical avec ceux de la PE.....</b>	<b>63</b>
<b>Tableau N°7 : Comparaison du système de distillation (Distillation / Filtration stérilisante) avec les exigences PE/BPF....</b>	<b>63</b>

## LISTE DES FIGURES :

<b>Fig. N° 1 : Distillateur à thermo- compression.....</b>	<b>13</b>
<b>Fig. N°2 : Les éléments essentiels d'une installation d'osmose inverse..</b>	<b>16</b>
<b>Fig. N°3 : Installation de bipermutation.....</b>	<b>21</b>
<b>Fig. N°4: Schéma de la tour de décarbonatation.....</b>	<b>27</b>
<b>Fig. N°5 : Schéma général de production et distribution des eaux à usage pharmaceutique.....</b>	<b>29</b>
<b>Fig. N°6 : Les équipements de sécurité microbiologique d'une installation de production d'EPU.....</b>	<b>32</b>
<b>Fig. N° 7 : Réservoir de NaOCl et d'Al<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> .....</b>	<b>44</b>
<b>Fig. N° 8 : Les deux filtres à sable.....</b>	<b>45</b>
<b>Fig. N° 9 : les filtres à charbon actif.....</b>	<b>46</b>
<b>Fig.N° 10: L'échangeur de chaleur.....</b>	<b>46</b>
<b>Fig. N°11 : Le filtre à bougie .....</b>	<b>47</b>
<b>Fig. N°12 : Le matériel de la section d'osmose inverse.....</b>	<b>49</b>
<b>Fig. N° 13 : La tour de décarbonatation.....</b>	<b>50</b>
<b>Fig. N° 14 : Les deux lignes de déminéralisation.....</b>	<b>51</b>
<b>Fig. N° 15 : L'échangeur d'ions à lit mélangé du complexe Antibiotical.....</b>	<b>52</b>
<b>Fig. N° 16 : Schéma général de la section de déminéralisation de l'eau du complexe Antibiotical.....</b>	<b>53</b>
<b>Fig. N° 17 : schéma général du système de purification et de distribution de l'eau dans le local de production A avec les sites de prélèvement.....</b>	<b>59</b>

**LISTE DES SYMBOLES :**

- PE** : Pharmacopée européenne.  
**BPF** : Bonnes pratiques de fabrication.  
**EDCH** : Eau destinée à la consommation humaine.  
**API, PA**: Principe actif (Active pharmaceutical ingredient ).  
**EPPI** : Eau pour préparation injectable.  
**EPU** : Eau purifiée.  
**EHP** : Eau hautement purifiée.  
**EPU<sub>v</sub>** : Eau purifiée vrac.  
**EHP<sub>v</sub>** : Eau hautement purifiée vrac.  
**EPPI<sub>v</sub>** : Eau pour préparation injectable vrac.  
**PPI** : Pour préparations injectables.  
**VP** : Vapeur pure.  
**COT** : Carbone organique totale.  
**ME** : Multi-effet.  
**TC** : Thermo-compression.  
**RO** : Osmose inverse.  
**EDI** : Electrodéionisation.  
**UV** : Ultra-violet .  
**EUP** : Eau à usage pharmaceutique.  
**OMS** : Organisation mondiale de santé.  
**PON** : Protocole opératoire normalisé.  
**CGMP** : Current good manufacturing practices.
- PDV** : Plan directeur des validations.
- N/A** : Non applicable
- ppm** : Particule par million.
- UFC** : Unités formant de colonies.
- QI** : Qualification d'installation.
- QO** : Qualification opérationnelle.
- QP** : Qualification de performance.
- AMM** : Autorisation de mise sur le marché.
- EDQM** : Direction européenne de la qualité du médicament.
- NTU** : Unité néphélométrique de turbidité.
- POU** : Point d'utilisation.
- PES** : Prise d'échantillon stérile.

**GLOSSAIRE :**

**Pharmacopée européenne :** Elaboré par l'EDQM est une référence essentielle dans l'évaluation des données relatives à la qualité dans les dossiers d'AMM nationaux et européens des médicaments auxquels se réfèrent toujours les directives communautaires révisées.

**BPF,CGMPs :** Ces textes sont des guides des règles de qualité à appliquer dans le cadre de la production et distribution de produit pharmaceutique pour un pays ou ensemble de pays donné.

**Mode opératoire :** Document qui décrit la manière dont une opération doit être effectué ainsi que les moyens nécessaires pour la mener à bien. Les instructions se distinguent de procédures par le fait qu'elles ne concernent qu'une opération précise, une machine, un service.

**Process :** Ensemble des étapes ou transformations nécessaires à la fabrication d'un produit, c'est une succession de phase d'un mode de fabrication.

**Protocole :** Ensemble d'instructions écrites dépassant le cadre du mode opératoire normalisé.

**Biofilm :** C'est un agrégat de microorganismes qui adhèrent fortement aux surfaces, et sont protégés par une matrice de composés organiques (polymères) résultants de la croissance et la mort des bactéries.

**La turbidité :** C'est la mesure de l'aspect plus ou moins trouble de l'eau.

**Maintenance :** l'ensemble des actions permettant de maintenir ou de rétablir un bien dans un état spécifié ou en mesure d'assurer un service déterminé.

**Le contrôle :** C'est une opération destinée à déterminer, avec des moyens appropriés, si le produit (y compris, services, documents, code source) contrôlé est conforme ou non à ses spécifications ou exigences préétablies et incluant une décision d'acceptation, de rejet ou de retouche.



## TABLE DE MATIERES :

<b>I. INTRODUCTION ET PROBLÉMATIQUE.....</b>	<b>1</b>
<b>I.1.Objectif.....</b>	<b>2</b>
<b>II.TRAVAUX ANTÉRIEURS.....</b>	<b>3</b>
<b>II.1 Les différents types de l'eau à usages pharmaceutique .....</b>	<b>3</b>
<b>II.1.1 Eau purifiée EPU.....</b>	<b>3</b>
<b>II.1.2.Eau pour préparations injectables EPPI.....</b>	<b>4</b>
<b>II.1.3.Eau hautement purifiée EHP.....</b>	<b>6</b>
<b>II.2.Approvisionnement en eau dans l'industrie pharmaceutique.</b>	<b>8</b>
<b>II.3.Impuretés dans l'eau.....</b>	<b>9</b>
<b>II.3.1.Particules en suspension.....</b>	<b>9</b>
<b>II.3.2.Composés inorganiques dissous. ....</b>	<b>10</b>
<b>II.3.3.Composés organiques dissous. ....</b>	<b>10</b>
<b>II.3.4.Microorganismes.....</b>	<b>11</b>
<b>II.3.5.Gaz dissous.....</b>	<b>12</b>
<b>II.4. Méthodes de traitement de l'eau.....</b>	<b>12</b>
<b>II.4.1. Distillation.....</b>	<b>12</b>
<b>II.4.1.1. Distillation par thermocompression.....</b>	<b>12</b>
<b>II.4.2. Osmose inverse.....</b>	<b>15</b>
<b>II.4.3. Echange d'ions.....</b>	<b>17</b>
<b>II.4.4. Filtration.....</b>	<b>21</b>
<b>II.4.4.1.Filtration clarifiante.....</b>	<b>21</b>
<b>II.4.4.2. Filtration stérilisante.....</b>	<b>24</b>
<b>II.5. Les Traitements supplémentaires.....</b>	<b>24</b>
<b>II.6. Choix d'une méthode.....</b>	<b>27</b>
<b>II.7. Distribution de l'eau a usage pharmaceutique.....</b>	<b>29</b>
<b>II.7. 1. Boucle d'eau.....</b>	<b>30</b>

<b>II.7.2. Nettoyage et stérilisation de la boucle et du réservoir de stockage de l'eau distillée.....</b>	<b>30</b>
<b>II.7.3. Maintien de la stérilité de la boucle d'eau.....</b>	<b>31</b>
<b>II.8. Assurance qualité de l'eau à usage pharmaceutique.....</b>	<b>33</b>
<b>II.8.1. Qualification et validation d'une installation de traitement de l'eau.....</b>	<b>33</b>
<b>II.8.1.1. Définition de la validation.....</b>	<b>33</b>
<b>II.8.1.2. Définition de la qualification.....</b>	<b>33</b>
<b>II.8.1.3. Plan directeur des validations (PDV).....</b>	<b>35</b>
<b>II.8.1.4. Les différentes phases de la validation.....</b>	<b>36</b>
<b>II.8.1.5. Validation de système de traitement de l'eau.....</b>	<b>37</b>
<b>II.8.1.5.1. Approche de validation pour un système d'eau purifiée.</b>	<b>37</b>
<b>II.8.1.5.1.1. Protocole de la qualification 'installation.....</b>	<b>37</b>
<b>II.8.1.5.1.2. Protocole de la qualification opérationnelle.....</b>	<b>38</b>
<b>II.8.1.5.1.3. protocole de la qualification de performance.....</b>	<b>38</b>
<b>II.8.2. Contrôle de qualité.....</b>	<b>39</b>
<b>III. Matériels et Méthodes.....</b>	<b>40</b>
<b>IV. Résultats et Discussion.....</b>	<b>41</b>
<b>IV.1. Origine et qualité de l'eau d'alimentation.....</b>	<b>41</b>
<b>IV.2. Description de l'enchaînement de traitement de l'eau.....</b>	<b>42</b>
<b>IV.2.1. Déminéralisation.....</b>	<b>43</b>
<b>IV.2.1.1. Section de filtration.....</b>	<b>43</b>
<b>IV.2.1.1.1. Injection des produits chimiques.....</b>	<b>43</b>
<b>IV.2.1.1.2. Filtration par filtre à sable.....</b>	<b>44</b>
<b>IV.2.1.1.3. Filtration par filtre à charbon actif.....</b>	<b>45</b>
<b>IV.2.1.1.4. Filtre à bougies.....</b>	<b>47</b>
<b>IV.2.1.1.5. Stockage de l'eau avant l'osmoseur.....</b>	<b>47</b>
<b>IV.2.1.2. Section d'osmose inverse.....</b>	<b>48</b>

<b>IV.2.1.3. Section d'échange d'ions.....</b>	<b>49</b>
<b>IV.2.1.3.1. Décarbonation.....</b>	<b>49</b>
<b>IV.2.1.3.2. Echange d'ions.....</b>	<b>50</b>
<b>IV.2.2. Distillation.....</b>	<b>54</b>
<b>IV.2.2.1. Stockage de l'eau déminéralisée.....</b>	<b>54</b>
<b>IV.2.2.2. Filtration stérilisante .....</b>	<b>54</b>
<b>IV.2.2.3. Distillation par thermocompression .....</b>	<b>55</b>
<b>IV.3. Distribution de l'eau.....</b>	<b>56</b>
<b>IV.3.1. Boucle d'eau distillée.....</b>	<b>56</b>
<b>IV.3.2. Nettoyage et stérilisation de la boucle et du bac de stockage de l'eau distillée.....</b>	<b>58</b>
<b>IV.3.3. Maintien de la stérilité de la boucle d'eau.....</b>	<b>59</b>
<b>IV.4. Contrôle de qualité.....</b>	<b>60</b>
<b>IV.4.1. Échantillonnage.....</b>	<b>60</b>
<b>IV.4.1.1. Modalités de prélèvement.....</b>	<b>60</b>
<b>IV.4.1.2. Points de prélèvement.....</b>	<b>60</b>
<b>IV.4.2. Les contrôles effectués.....</b>	<b>61</b>
<b>IV.4.2.1. Contrôles in process.....</b>	<b>61</b>
<b>IV.4.2.2. Contrôles au niveau du laboratoire.....</b>	<b>62</b>
<b>V. CONCLUSION.....</b>	<b>64</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>65</b>

## I. INTRODUCTION ET POBLEMATIQUE.

L'eau est l'utilité la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique ou plus simplement pour la préparation de la grande majorité des médicaments.

Comme toutes les industries, les laboratoires pharmaceutiques utilisent les ressources naturelles en eau. Pourtant, comparés à d'autres secteurs d'activité, ils demeurent de petits consommateurs à l'échelle industrielle et s'efforcent même de réduire toujours plus leur consommation.

Ils sont cependant contraints à l'emploi des traitements les plus poussés de leurs eaux de process pour les besoins de leur production. Ceci est la conséquence d'un cadre réglementaire strict régissant leurs activités et leur imposant une qualité d'eau très élevée si elle entre en contact direct ou indirect avec le produit fini. L'industriel de la pharmacie n'a d'autre alternative que de répondre aux exigences des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) et des pharmacopées, y compris dans le choix de son système de production d'eau.

D'une part, les Bonnes pratiques de fabrication européennes (BPF) exposent les préceptes à appliquer dans l'exploitation, la maintenance et le suivi des systèmes d'eaux à usage pharmaceutique et impose la soumission de ces systèmes aux processus de qualification.

D'autre part, les pharmacopées décrivent les qualités physico-chimiques et microbiologiques requises pour chacune des eaux «monographiées», les méthodes d'analyse pour accepter leur conformité et leur(s) mode(s) de génération.

Mais malgré ces prescriptions réglementaires, les laboratoires peuvent se trouver en difficulté face à l'offre des filières de traitement proposées pour atteindre la qualité d'eau requise pour leurs besoins. L'ingénierie du traitement

des eaux à usage pharmaceutique relève indéniablement d'une expertise. Toutefois, les grands principes de conception des systèmes de production peuvent être exposés au regard de la qualité d'eau attendue.

L'eau est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèse du PA ou de la formulation du produit fini ou comme élément principal de nettoyage des contenants, des équipements ou des emballages primaires.

L'eau intervient également dans la stérilisation des équipements et la sanitisation des systèmes (stérilisation à la vapeur ou sanitisation à l'eau surchauffée). Elle entre donc en contact direct ou indirect avec le produit qui sera administré au patient et c'est à ce titre que le législateur a imposé un cadre réglementaire.

La sécurité et la performance du fonctionnement des installations de production et de distribution d'eau d'un industriel pharmaceutique n'est durable que si ces installations font l'objet d'un entretien et d'un contrôle de qualité réguliers et d'une maintenance rigoureuse, selon des modalités préalablement définies dans un cahier des charges propre à l'industriel (organisées dans des PON).

### **I-1 Objectif :**

L'objectif de notre étude est d'observer la conformité des méthodes et équipements utilisés au complexe Antibiotical Sidal de Médéa, aux exigences de la PE et aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Pour cela, nous nous sommes donnés comme objectifs spécifiques de maîtriser d'une part les différentes catégories d'eaux inscrites à la pharmacopée européenne. D'autre part, de connaître leurs différents modes d'obtention. Afin de vérifier si le matériel et les procédés utilisés au complexe Antibiotical Sidal de Médéa permettent de maîtriser les risques de contamination microbienne ainsi que les normes fixées par les monographies correspondants à la qualité de l'eau à obtenir.

## II. TRAVAUX ANTÉRIEURS.

### II.1 Les différents types de l'eau à usage pharmaceutique.

Différentes qualités d'eau sont nécessaires, selon l'utilisation qui en serait faite. Les différentes qualités d'eau se remarquent par leur pureté chimique et microbiologique.

Il y a plusieurs « eaux à usage pharmaceutique » identifiées et décrites par une monographie dans les pharmacopées mais seules trois d'entre elles sont utilisées de manière industrielle : l'EPU, l'EHP et l'EPPI.

#### II.1.1 Eau purifiée : *Aqua purificata*.

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

##### ➤ Eau purifiée en vrac (EPUv).

L'eau purifiée en vrac est préparée par distillation, par échange d'ions, par osmose inverse ou par tout autre procédé approprié à partir d'une eau destinée à la consommation humaine. (Anonyme 1.2011).

La pharmacopée précise que, tout au long de la production et de la conservation de cette eau, toutes les mesures nécessaires doivent être prises pour que le nombre de germe aérobies viables soit convenablement et maîtrisé et contrôlé, le seuil d'alerte étant de 100 microorganismes par mL, déterminé par filtration sur membrane et ensemencement sur milieu gélosé. En outre on doit soit mesurer le taux de COT (0,5 mg/L), soit vérifier la limite fixée de substances oxydables ( $MnO_4K$  en milieu sulfurique). La conduction est également suivie ( $4.3 \mu S/cm$  à  $20^\circ C$  et  $5.1 \mu S/cm$  à  $25^\circ C$ ).

C'est un liquide limpide, incolore, inodore et insipide qui doit être conservé et distribué de façon à empêcher la croissance des microorganismes et à éviter toute autre contamination.

La pharmacopée prescrit des essais limites pour les nitrates, les métaux lourds, l'aluminium et les endotoxines bactériennes.

L'eau purifiée en vrac est conservée et distribuée dans les conditions visant à empêcher la croissance des microorganismes et à éviter toute autre contamination.

La pharmacopée prescrit des essais limites pour les nitrates, métaux lourds, l'aluminium et les endotoxines bactériennes. ( Le Hir,Chaumeil,Bronssard,2009).

L'EPU<sub>v</sub> est utilisée pour les médicaments non injectables:

- ✓ Les principes actifs (API),
- ✓ Les sirops,
- ✓ Les formes sèches,
- ✓ Sa principale consommation est le rinçage final de tout le matériel ayant servi à la production des non injectables. ( Neri R. 2012 ).

➤ **Eau purifiée conditionnée en récipients.**

Eau purifiée en vrac répartie en récipients. Elle doit être conservée dans des conditions visant à assurer la qualité microbiologique requise .L'eau purifiée conditionnée en récipients est exempte de tout additif. (Anonyme 1.2011).

En plus des essais de l'eau purifiée en vrac, la pharmacopée fixe des limites de : acidité ou alcalinité, substances oxydable, chlorures, sulfates, ammonium, calcium, magnésium, résidus à l'évaporation et contamination microbienne. ( Le Hir, 2009)

**II.1.2.Eau pour préparations injectables EPPi : *Aqua ad injectabilia*.**

L'EPPi est une eau destinée soit à la préparation des médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux (eau pour préparations injectables en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances ou préparations pour administration parentérale (eau stérilisée pour préparations injectables). (Anonyme1.2011)

➤ **Eau pour préparations injectables en vrac (EPPIv).**

Elle est obtenue soit à partir d'une eau destinée à la consommation humaine, soit à partir d'une eau purifiée, par distillation dans un appareil dont les surfaces en contact avec l'eau sont constituées de verre neutre, de quartz ou d'un métal approprié (Anonyme 1).

Pour sa production et sa conservation, la pharmacopée prescrit les mêmes précautions (à très peu de choses près) que pour l'eau purifiée en vrac pour ce qui est des germes aérobies viables et elle ajoute que les seuils d'alerte peuvent être plus stricts pour l'eau destinée à faire l'objet d'un traitement aseptique. la teneur limite en COT est la même mais celle de la conductivité est abaissée ( $<0,1 \mu\text{S}/\text{cm}$  à  $20^\circ\text{C}$ ).

Les essais sont les mêmes que pour l'EPPIv avec en plus un dosage des endotoxines bactériennes ( $<0,25 \text{ UI par mL}$ ). ( Le Hir,Chaumeil,Bronssard, 2009]).

L'EPPIv est utilisée pour les médicaments injectables :

- ✓ Excipients pour reconstituer les médicaments ;
- ✓ Rinçage final de tout le matériel ayant servi à la production des injectables.(Neri R 2012).

➤ **Eau stérilisée pour préparations injectables.**

C'est de l'eau pour préparation injectable en vrac répartie dans des récipients appropriés qui sont ensuite fermés, puis stérilisés par la chaleur, dans des conditions telles que l'eau reste conforme à la limite spécifiée dans l'essai des endotoxines bactériennes. L'eau stérilisée pour préparations injectables est exempte de tout additif.

Examinée dans des conditions appropriées de visibilité, l'eau stérilisée pour préparations injectables est limpide et incolore.



Chaque récipient contient une quantité d'eau suffisante pour permettre le prélèvement du volume nominal. (Anonyme 1).

Les récipients sont par exemple des ampoules, des flacons de verre ou des poches en matière plastiques.

Le contenu doit répondre aux essais de l'eau purifiée conditionnée en récipients avec des limites légèrement différentes et de plus des essais de contamination particulière, de stérilité et d'endotoxines microbiennes.(Le Hir,Chaumeil,Bronssard. 2009).

### **II.1.3.Eau hautement purifiée EHP : *Aqua valde purificata*.**

Monographie exclusive à l'Europe.

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 (vrac) est obtenue par des procédés appropriés à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établie par les autorités compétentes. (Anonyme 1).

L'EHPv (eau hautement purifiée vrac) est de la même qualité que l'EPPIv mais produite par osmose inverse à double passage, combinée à d'autres techniques, telle que l'ultrafiltration et désionisation.

Le tableau N° 1 montre les propriétés physicochimiques et microbiologiques de l'EPU et l'EPPI selon la pharmacopée européenne.

**Tableau N° 1 : Caractéristiques d'EPU et d'EPPI selon la PE7.(Neri R. 2012) :**

<b>Paramètres</b>	<b>EPU</b>	<b>EPPI</b>
<b>Mode de production</b>	Toutes les techniques sont autorisées	Exclusivement par distillation
<b>Eau d'alimentation</b>	EDCH	EDCH
<b>Aspect</b>	Liquide limpide et incolore	Liquide limpide et incolore
<b>COT</b>	≤ 500 ppb	≤ 500 ppb
<b>Substances oxydables au KMnO<sub>4</sub></b>	Coloration légère rose	N/A
<b>Endotoxines bactériennes</b>	Eau destinée à la dialyse	≤0.25 UE/ml
<b>Conductivité à 20° C</b>	≤ 4.3 μS/cm	≤ 1.1 μS/cm
<b>Conductivité à 25° C</b>	≤ 5.1 μS/cm	≤ 1.3 μS/cm
<b>NO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	≤ 0.2 ppm	≤ 0.2 ppm
<b>NO<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	N/A	N/A
<b>Métaux lourds</b>	≤ 0.1 ppm	N/A
<b>NH<sub>4</sub><sup>+</sup></b>	Eau destinée à la dialyse	N/A
<b>SO<sub>4</sub><sup>2-</sup></b>	Eau destinée à la dialyse	N/A
<b>Cl<sup>-</sup></b>	Eau destinée à la dialyse	N/A
<b>Al</b>	Eau destinée à la dialyse	N/A
<b>Ca<sup>+2</sup>, Mg<sup>+2</sup></b>	Eau destinée à la dialyse	N/A
<b>Acidité ou alcalinité</b>	N/A	N/A
<b>PH</b>	Eau destinée à la dialyse	N/A
<b>Résidus secs</b>	Eau destinée à la dialyse	N/A
<b>Germes microbiologiques</b>	≤ 100 UFC/ml	≤ 10 UFC/ml

## **II.2.Approvisionnement en eau dans l'industrie pharmaceutique.**

On trouve les trois sources d'approvisionnement principales d'eau brute possibles dans l'industrie pharmaceutique : les eaux de surface, les eaux souterraines, et les eaux du réseau.

Les caractéristiques générales de chacune de ces sources reflètent l'interaction de l'eau avec le milieu environnant.

### **❖ les eaux de surface.**

Elles ont pour origine, soit des nappes profondes dont l'émergence constitue une source de ruisseau, de rivière, soit les eaux de ruissellement. Ces eaux se rassemblent en cours d'eau et peuvent se trouver stockées en réserves naturelles (lacs) ou artificielles (retenues, barrages).

Elles doivent toujours être traitées pour être utilisées en industrie. Leur disponibilité et leurs qualités peuvent varier sensiblement au cours de l'année.

### **❖ Les eaux souterraines.**

Les industries pharmaceutiques s'approvisionnent généralement par les eaux de forage et ceci pour ses qualités physico-chimiques et bactériologiques plus qu'appréciable, et ne demandant pas une chaîne de traitement complexe.

Ces eaux sont caractérisées par une faible turbidité, une température et une composition chimique constante, l'absence presque générale d'oxygène.

En outre, les eaux souterraines sont souvent d'une grande pureté bactériologique.

### **❖ Les eaux de réseaux.**

Les industries pharmaceutiques peuvent aussi s'approvisionner en eau du réseau. Cette eau est généralement traitée, pour les différents usages comme le nettoyage, consommation de l'entreprise, qui subit une épuration pour être conforme aux normes de potabilité, issue de nappes ou de rivières, sa qualité varie selon les

régions, mais aussi souvent des non conformités apparaissent parfois ; dans certaines régions des teneurs en nitrates supérieures à la limite réglementaire de 50 mg/L ce qui peut imposer des traitements complémentaires.

Néanmoins, globalement, elle offre une bonne garantie de qualité et de sécurité.

Notons cependant que toutes les usines ne sont pas forcément raccordées à des réseaux de distribution en particulier lorsqu'elles se trouvent éloignées d'agglomération. (Desjardins R.).

### **II.3. Impuretés dans l'eau :**

La capacité unique de l'eau à dissoudre, dans une certaine mesure, quasiment tout composant chimique, et de prendre en charge pratiquement toute forme de vie signifie que les sources d'eau potable contiennent de nombreuses substances en solution ou en suspension. Nombre de ces contaminants peuvent affecter des applications scientifiques par leur interaction avec d'autres substances, dont certaines peuvent être celles que vous analysez. (Anonyme5 .2008).

L'eau naturelle et potable contient cinq grandes catégories d'impuretés :

#### **II.3.1. Particules en suspension :**

La matière en suspension dans l'eau inclut des particules dures (sable, pierre, limon, débris de canalisation), particules molles (débris végétaux) et particules colloïdales (organiques ou non). Les particules en suspension peuvent encrasser les membranes d'osmose inverse, bloquer les colonnes analytiques à pores fins et gêner le fonctionnement des vannes et compteurs. Les particules colloïdales se transforment en brume sèche ou en vase dans l'eau et interfèrent ainsi avec le fonctionnement des instruments.

### **II.3.2.Composés inorganiques dissous :**

Les substances inorganiques représentent la plus grande partie des impuretés dans l'eau. Elles incluent :

- Des sels de calcium et de magnésium, qui causent une dureté « temporaire » ou « permanente ».
- Des sels de sodium.
- Des silices en provenance des lits de rivière sableux.
- Des composés de fer ferreux et ferriques dérivés des minéraux et canalisations rouillées.
- Des chlorures issus de l'intrusion de sel.
- De l'aluminium produit par le dosage des produits chimiques et minéraux.
- Des phosphates issus des détergents.
- Des nitrates issus des engrais.

De nombreux ions peuvent être présents en fonction de la source d'eau naturelle. Même sous forme de trace, les ions inorganiques peuvent affecter à la fois les réactions organiques et biochimiques en jouant le rôle de catalyseur.

### **II.3.3.Composés organiques dissous :**

Les impuretés organiques dans l'eau sont principalement d'origine biologique. La décomposition des matériaux végétaux génère des produits dérivés qui incluent des acides humiques et fulviques, des tanins et de la lignine. L'agriculture, l'industrie du papier, les déchets domestiques et industriels génèrent également des composants organiques dont des détergents, des graisses, des huiles, des solvants et des résidus issus des pesticides et des herbicides. De plus, les composés organiques présents dans l'eau peuvent inclure les composants lessivés des canalisations, réservoirs et supports de purification. Les composés organiques dissous peuvent interférer avec les techniques d'analyse et affecter les expériences biologiques, notamment la culture de cellules. Même une légère contamination présente dans l'eau utilisée pour préparer les éluants de chromatographie liquide peuvent causer une instabilité de

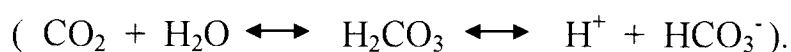
base, réduire la sensibilité et la résolution et également la durée de vie de la colonne.

#### **II.3.4. Microorganismes :**

Les bactéries sont les principaux microorganismes qui contaminent l'eau naturelle. La chloration garantit la suppression des bactéries nuisibles, mais l'eau potable contient toujours des microorganismes vivants, par exemple un niveau bactérien type pour une alimentation d'eau potable de laboratoire est de dix unités formant colonie par millilitre (UFC/ml) ou inférieure. Les bactéries sont généralement maintenues à des niveaux faibles en employant des niveaux résiduels de chlore ou autres désinfectants ; cependant, une fois supprimées lors de purification d'eau, les bactéries peuvent proliférer. Les bactéries peuvent interférer dans des expériences de laboratoire directement ou via leurs produits dérivés, tels que des pyrogènes, des phosphatases alcalines ou nucléases.

#### **II.3.5. Gaz dissous :**

L'eau potable est en équilibre avec l'air et contient ainsi des gaz dissous tels que l'azote, l'oxygène et le dioxyde de carbone. Dans l'eau purifiée, le dioxyde de carbone est dissocié pour former un acide carbonique faible



Cet anion faible réduit la capacité des résines d'échange d'anions. L'oxygène dissous ne pose généralement problème que lorsqu'il y a formation de bulles. La concentration d'oxygène peut affecter des réactions biochimiques spécifiques, et dans les applications dans lesquelles de l'eau purifiée est utilisée dans des conteneurs ouverts, elle sera rapidement rééquilibrée avec les gaz contenus dans l'air. L'oxygène et l'azote peuvent tous deux former des bulles nuisant à des processus tels que le comptage des particules ou les mesures du spectrophotomètre. (Anonyme 5.2008).

## **II.4. Méthodes de traitement de l'eau :**

Il existe plusieurs procédés de traitement de l'eau ; les plus utilisés en industries pharmaceutique sont : la distillation, l'osmose inverse, la permutation, l'ultrafiltration.

Nous nous sommes intéressés par les méthodes exploités au niveau du complexe Antibiotical Sidal de Médéa. Par ordre d'importance on a :

### **II.4.1. Distillation :**

La distillation est une méthode ancienne de purification de l'eau qui sépare l'eau des contaminants en modifiant son état de la phase liquide à la phase gazeuse, pour revenir à une phase liquide.

Il y a plusieurs techniques de distillation, mais la distillation à thermocompression reste la plus fiable et la plus utilisée à l'échelle industrielle.

#### **II.4.1.1. La distillation par thermocompression :**

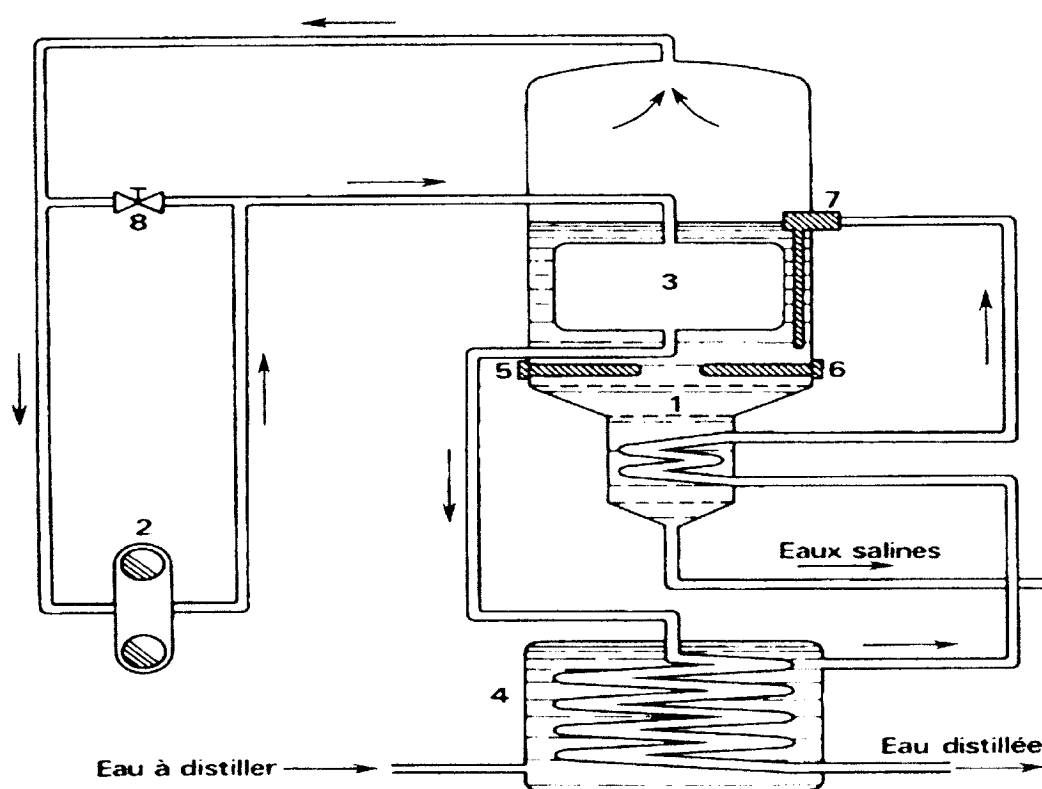
Dans cette méthode l'eau est d'abord chauffée au point d'ébullition et la vapeur d'eau monte dans un condensateur où l'eau de refroidissement baisse la température afin que la vapeur d'eau soit condensée, collectée et stockée. En principe, la distillation peut supprimer toutes les catégories de contaminants de l'eau, à l'exception de ceux dont les pressions de vapeur sont proches de l'eau et des azéotropes. Le procédé de distillation est plus efficace avec de l'eau prétraitée pour réduire l'accumulation de précipités et l'acheminement des impuretés.

En voici les trois éléments essentiels du principe de fonctionnement :

-La distillation se fait sous pression légèrement inférieure à la pression atmosphérique.

-Après la compression, la condensation de la vapeur se fait à la même température, sous pression légèrement supérieure à la pression atmosphérique donc sans eau de réfrigération.

-L'appareil chauffé électriquement est parfaitement calorifugé pour éviter les pertes de calories. (Le Hir,Chaumeil,Bronssard ,2009).



**Fig. N° 1: Distillateur à thermocompression (Le**

➤ **Composition :**

1 : Chaudière.

2 : Compresseur.

3 : Condenseur.

4 : Echangeur.

5 et 6 : Résistances.

8 : Robinet de réglage.



➤ **Fonctionnement :**

L'eau à distiller traverse l'échangeur **4** puis la partie inférieure de la chaudière **1**. Elle arrive donc chaude en **7** dans la chaudière (alimentation à niveau constant).

Donc la chaudière, l'eau est chauffée par des résistances électriques **5** et **6**. Ces résistances ont beaucoup de calories à fournir au moment de la mise en route de l'appareil pour amener toute la masse d'eau à la température convenable (96° C environ). Après quoi le chauffage est considérablement réduite du fait qu'il lui est alors simplement demandé de compenser les pertes de calories dues à la diffusion extérieure ( faible car appareil calorifugé ) et à l'élimination continue des eaux salines ( faible si eau déminéralisé ).

Lorsque la température désirée est atteint, le cycle de production commence par la mise en route du compresseur à palettes **2** et le réglage en **8** de la différence de pression entre l'intérieur du condensateur **3** (l'extérieur, c'est-à-dire la chaudière **1**).

La différence de pression assure, à température constante, le déplacement de la vapeur de la chaudière dans laquelle elle se forme vers le condenseur où, légèrement comprimé, elle se condense.

Pour faciliter les échanges de calories, la surface intérieure du condenseur est tapissée d'ailettes en métal argenté.

L'eau distillée parcourt ensuite le serpentín qui traverse l'échangeur **4**. Elle s'y refroidit à 25° environ, en cédant ses calories à l'eau d'alimentation.

Le rendement calorifique est meilleur pour les appareils à gros débit ( 30 W au litre seulement pour une production de 150 l à l'heure ).

Dans tous les appareils qui fonctionnent en continu les fractions volatiles restent dans l'eau distillée. On remédie partiellement à cet inconvénient en dégazant l'eau soit avant soit après la distillation. ( Le Hir, Chaumeil, Bronssard. 2009).

### ➤ **Caractéristiques :**

Une des avantages les plus importants est la possibilité de récupérer la chaleur latente de la vapeur pure.

La qualité minimale de l'eau d'alimentation:

- Eau adoucie
- Silice (réactive et colloïdale) < 20 ppm (75 ppm maximum dans le concentrât).
- Chlore et ammonium < 0,1 ppm.

### ➤ **Spécifications :**

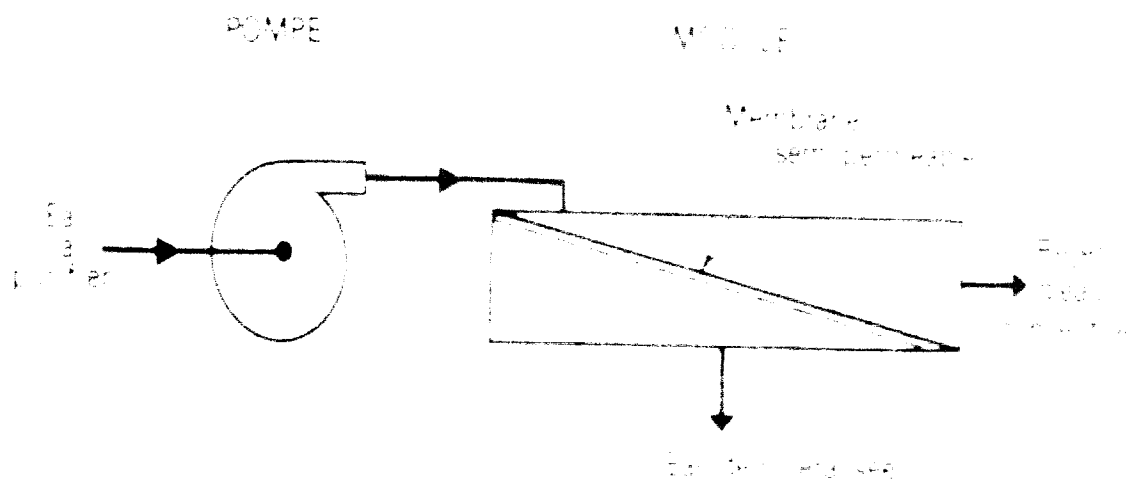
- L'eau de refroidissement n'est pas nécessaire.
- L'EPUv ou l'EPPIv est produite sous pression.
- Le chauffage de l'eau d'alimentation par la vapeur industrielle (3 bars) ou par des résistances électriques. (Neri R. 2012 ).

## **II.4.2. L'osmose inverse :**

Le phénomène d'osmose inverse peut être observé lorsque deux solutions salines de concentrations différentes sont séparés par une membrane semi-perméable qui ne laisse passer que l'eau, à l'exclusion des autres molécules et ions dissous ; en appliquant sur le compartiment qui contient la solution la plus concentrée une pression suffisamment forte ; l'eau passe à travers la membrane semi-perméable du milieu concentré vers le milieu dilué. C'est le principe de l'osmose inverse qui permet la déminéralisation des eaux salines.

Les éléments essentiels d'une installation de purification de l'eau par osmose inverse : un module à deux compartiments séparés par une membrane semi-perméable et une pompe amenant l'eau à purifier sous pression dans le premier compartiment. Le débit dépend de la surpression (20 bar par exemple) et de la surface de la membrane.

Les premières membranes utilisées étaient en acétate de cellulose. Ces membranes étaient disposées en spirales dans des modules cylindriques ce qui permettait de multiplier considérablement leur surface. Du fait de leur sensibilité à l'hydrolyse, elles ont été remplacées par des fibres creuses en nylon. Chacun de ces nouveaux modules contient plusieurs millions de fibres disposés en gerbes et soudées entre elles, à leurs deux extrémités, par une résine qui assure l'étanchéité entre les deux compartiments. Le passage de l'eau sous pression se fait de l'extérieur vers la lumière intérieure des fibres.



**Fig. N°2 : Les éléments essentiels d'une installation d'osmose inverse.**

[Le Hir,Chaumeil,Bronssard.2009]

Une installation complète comprend généralement plusieurs modules montés soit en parallèle soit en séries sur les eaux de rejet ou sur les eaux purifiées.

Le débit, le taux de rejet et le degré de déminéralisation varient avec les caractéristiques de l'installation.

Dans la pratique, le traitement par osmose inverse ne conduit pas à une déminéralisation totale. Le taux de rejet moyen est de l'ordre de 95 % et peut varier de 88 % pour les ions les plus petits à 98 % pour les plus gros.

Une installation d'osmose inverse offre comme avantage de fournir une eau faiblement minéralisée à bas prix qui peut convenir pour de nombreuses utilisations pharmaceutiques. L'eau ainsi obtenue est en principe stérile, apyrogène et sans particules à la sortie des modules. Elle conviendra donc par exemple pour le dernier rinçage de flacons de solutions injectables mais il n'est cependant pas permis de l'utiliser directement pour la fabrication des préparations injectables.

(Le Hir,Chaumeil,Bronssard, 2009)

#### **II.4.3. La permutation :**

C'est l'Anglais Thomas Way qui découvrit en 1850 la possibilité qu'ont certains minéraux de la classe des *Zéolithes* de perdre leurs atomes de sodium lorsqu'ils se trouvent au contact d'une solution calcique et ceci sans modification de la structure cristalline. Dans le réseau cristallin, le calcium prend la place du sodium : il y a échange de cations. Si ensuite le zéolithe devenu calcique est plongé dans une solution concentrée en ions sodium, il y a un nouvel échange, le zéolithe redevient sodique : ce qui prouve que l'échange d'ions est réversible.

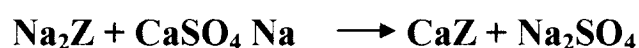
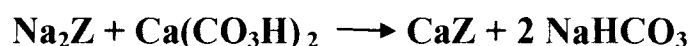
En 1906, Gant réalise la synthèse de silico-aluminates alcalins hydratés analogue aux zéolithes naturels et leur donne le nom de permutés. Ces permutites sont utilisées pour l'adoucissement des eaux naturelles, c'est-à-dire pour leur décalcification.

**1<sup>er</sup> temps :** l'eau riche en sels de Ca (eau dure) traverse par une solution un lit de permutite sodique jusqu'à épuisement du pouvoir d'échange de la permutite.

**2<sup>e</sup> temps** : la permutite devenue calcique est régénérée par une solution de chlorure de sodium qui la transforme à nouveau en permutite sodique qui est elle-même rincée à l'eau avant un nouvel usage.

Le procédé conduit à une excellente eau douce.

Les réactions chimiques peuvent être schématisées de la façon suivante à partir d'une eau contenant par exemple du bicarbonate et du sulfate de calcium :

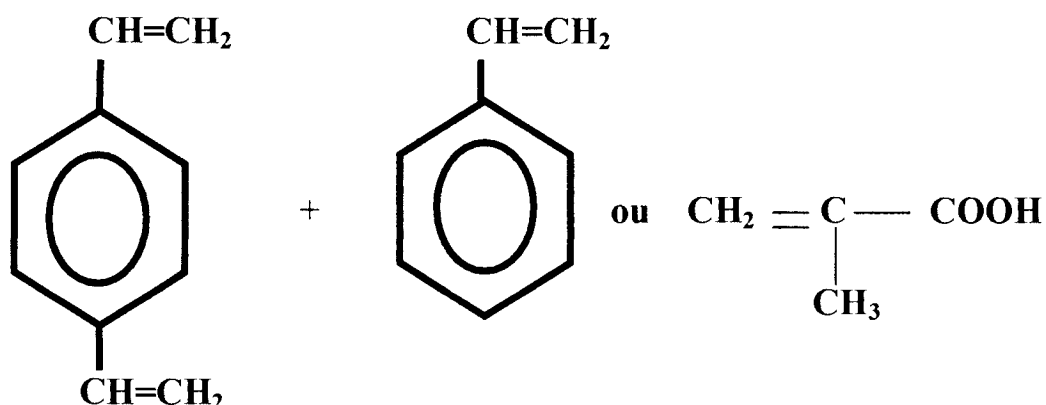


(Z = partie anionique de la permutite).

L'eau ainsi traitée n'est donc pas déminéralisée mais seulement adoucie. Son intérêt est de ne pas entartrer les chaudières.

*Les échangeurs d'ions* conduisent eux à une déminéralisation.

Les résines échangeuses d'ions sont constituées par un substrat en matière plastique obtenue soit par condensation de formol et de phénol ou de formol et d'urée, soit par copolymérisation de divinylbenzène avec l'acide méthacrylique ou le vinylbenzène.



Au squelette macromoléculaire ainsi obtenue, sont ajouté :

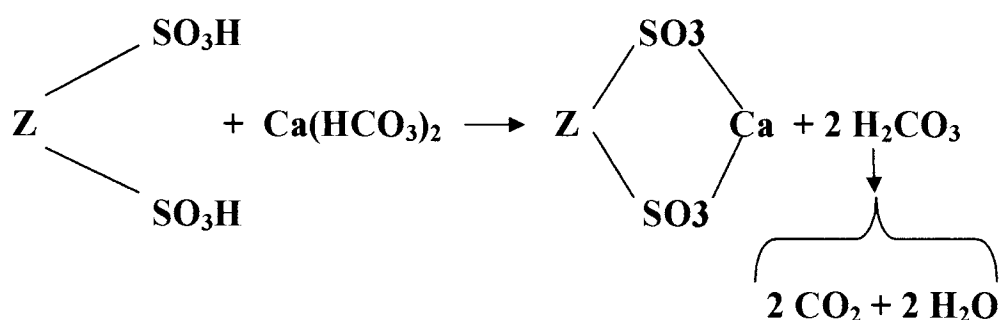
-des groupements sulfonés  $\longrightarrow$  des échangeurs de cations faibles qui ne réagissent qu'avec des sels d'acide faible.

-des groupements ammoniums quaternaires  $\longrightarrow$  échangeurs d'anions forts.

-des groupements aminés  $\longrightarrow$  échangeurs d'anions faibles qui ne réagissent qu'avec les acides forts.

Pour une déminéralisation par bipermutation, l'eau à purifier passe successivement par des échangeuses de cations puis par des échangeurs d'anions.

Sur les échangeurs de cations, on a, par exemple, avec une solution de carbonate acide de calcium :

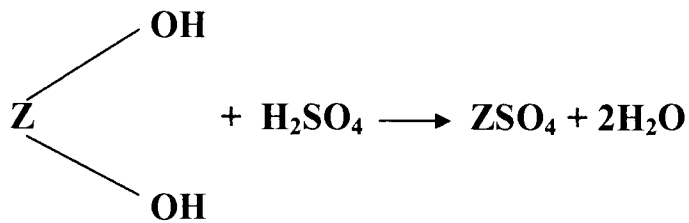


Le calcium est fixé et il suffit d'éliminer  $\text{CO}_2$  par dégazage de l'eau .

La régénération de la résine se fait avec de l'eau acidulé (  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ou  $\text{HCl}$  à 1% par exemple).

Avec une solution de sulfate de calcium, il serait resté après échange de l'acide sulfurique. Avec de tels échangeurs, on remplace donc une solution saline par une solution acide, d'où la nécessité de passage ensuite sur résines échangeuses d'anions.

Sur les échangeurs d'anions, on a :



Les résines fixent les anions et libèrent des ions  $\text{OH}^-$  qui, avec les ions  $\text{H}^+$  libérés par la régénération de l'échangeur d'anion se fait avec une solution alcaline de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  de  $\text{NaOH}$  ou de  $\text{NH}_4\text{OH}$ .

Le passage sur ces deux résines constitue la bipermutation.

*Echangeurs à lits mélangés* : au lieu de faire passer l'eau successivement sur des colonnes échangeuses de cations et échangeuses d'anions, il est possible d'utiliser des colonnes à lits mélangés dans lesquelles les deux sortes de résines sont mélangées. la bipermutation sur lits mélangés donne une eau parfaitement déminéralisée dont la résistivité peut atteindre  $5\,000\,000\ \Omega/\text{cm}$ .

La régénération dans ce cas est évidemment plus complexe. Il est nécessaire de séparer au préalable les deux résines. On y arrive grâce à leur différence de densité.

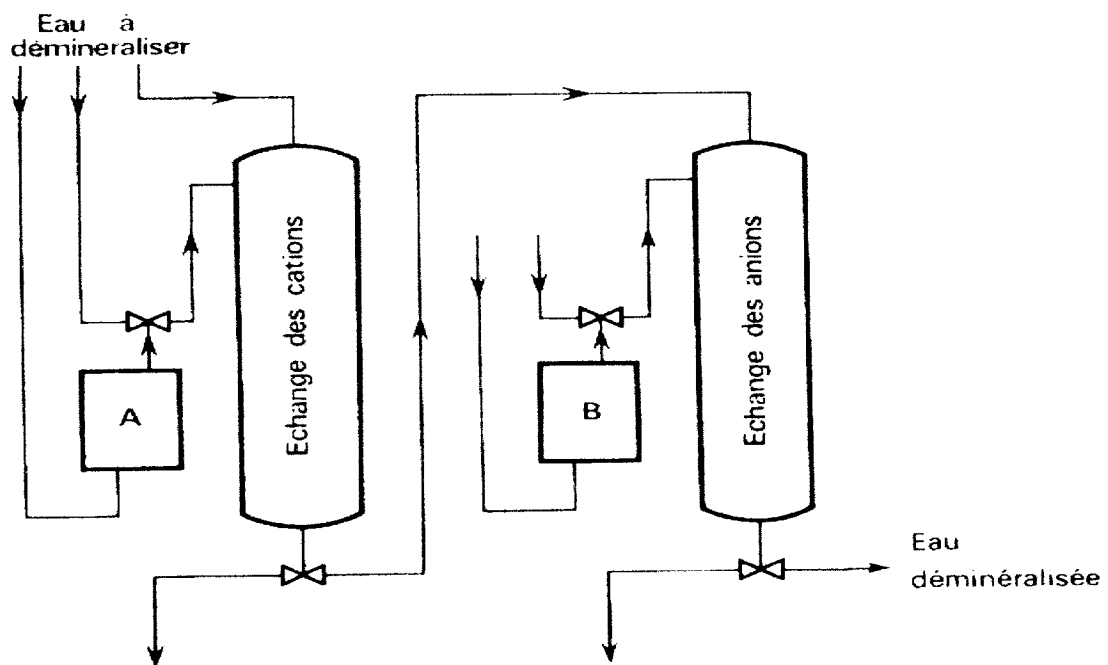
En industrie, il existe des installations de bipermutation à grand débit qui se composent de plusieurs colonnes de résines (exemple d'installation).

Un système de vannes permet la régénération périodique des colonnes. L'eau déminéralisée peut traverser une colonne de dégazage soit en fin de circuit, soit après la colonne échangeuse de cations pour éliminer le gaz carbonique. Certaines installations comprennent aussi une colonne de résines échangeuses d'anions fortes ou l'élimination de la silice. Enfin la déminéralisation peut être complétée par un passage sur une dernière colonne à lits mélangés.

La bonne marche des installations est vérifiée par des débitmètres et des contrôles de résistivité de l'eau.

Certains auteurs ont montré que les substances pyrogènes pouvaient être éliminées par adsorption sur les résines échangeuse d'ions. Ceci est vrai mais il faut aussi noter qu'il peut y avoir relargage des substances pyrogènes retenues sur les colonnes, pour des raisons diverse assez difficilement prévisible. C'est pourquoi l'emploi de l'eau purifiée par bipermutation n'est pas autorisé pour la fabrication des préparations injectables.

Il est à noter de plus que des micro-organismes peuvent se développer sur les résines échangeuses d'anions après rétention d'acides organiques. Après une période de repos, l'eau qui sort de l'installation risque alors d'être fortement polluée. La colonne de dégazage peut aussi constituer une source de contamination. (Le Hir,Chaumeil,Bronssard. 2009).



**Fig. N°3 : Installation de bipermutation** (Le Hir,Chaumeil,Bronssard, 2009).



#### **II.4.4. La filtration.**

La filtration est une opération qui a pour but de séparer les contaminants particuliers d'un liquide ou d'un gaz à l'aide d'un milieu filtrant poreux. Le fluide filtré s'appelle filtrat.

##### **II.4.4.1.Filtration clarifiante.**

C'est la filtration qui retient les particules visible de plus de 450  $\mu\text{m}$  environ.

On peut distinguer différents types de filtration clarifiante en fonction de nature des filtres utilisés.

##### **II.4.4.1.1.Filtration sur sable.**

La filtration sur sable est l'une des méthodes de traitement de l'eau les plus anciennes. Si elle est correctement appliquée, elle permet de produire une eau de grande qualité. Très utilisée pour la purification des eaux potables, un filtre à sable est constitué par des couches de sable de qualité et de granulométrie adéquate, à travers lesquelles l'eau circule à une vitesse relativement faible.

La filtration sur sable est une méthode robuste utilisée très fréquemment pour enlever les particules solides suspendues dans l'eau. Le filtre est constitué de plusieurs couches de sable, chacune ayant ses spécificités (matériaux, taille de grain).

Les filtres à sable sont disponibles avec des tailles et matériaux différents, ils peuvent être entièrement automatisés ou non.

Le filtre à sable purifie l'eau de trois manières différentes :

- Filtration pendant laquelle les particules sont séparées de l'eau à traiter.
- Adsorption chimique pendant laquelle les contaminants se collent à la surface du sable et viennent grossir la taille de ce dernier.

- Assimilation par des microorganismes qui se nourrissent des polluants de l'eau. (Tardath et Beaudry J.P. 1984 ).

#### **II.4.4.1.2. Filtration sur charbon actif :**

Le charbon actif est utilisé pour enlever le phénol, les hydrocarbures saturés qui sont des molécules insolubles, les pesticides, les métaux lourds, et les agents tensioactifs. L'adsorption est un processus où un solide est employé pour enlever une substance soluble de l'eau. Dans ce processus, le charbon actif est un solide. Le charbon actif est produit spécifiquement pour enlever une surface spécifique très grande entre (500 m<sup>2</sup>/g - 1500 m<sup>2</sup>/g).

Cette grande surface rend le charbon actif idéal pour l'adsorption. Il existe deux formes de charbon actif :

- ✓ Le charbon actif en poudre.
- ✓ Le charbon actif en grain.

Le charbon actif en grain est le plus employé dans le traitement de l'eau, il peut adsorber les substances solubles suivantes :

- Adsorption de substances halogénées : I, Br, Cl et F ;
- Adsorption des substances organiques et non polaire comme les huiles minérales, les poly-hydrocarbures aromatique, les phénols ;
- Odeurs, goût ;
- Levures et divers produits de fermentation ;
- Substances non polaires (non solubles dans l'eau).

Les filtres à charbon actif ont une construction similaire à celle du filtre à sable, on dispose le charbon actif en lits et on filtre l'eau polluée. Ceux-ci sont utilisés pour filtrer la matière organique ou les métaux lourds. Le charbon actif doit être remplacé de façon régulière et parfois il peut être régénéré.( Moleta R.2002).

#### **II.4.4.1.3.Filtration à bougies :**

Ce sont des filtres rigides dont deux types sont surtout très connus :

- **Les filtres berkefeld( Allemagne) et Mandler (USA).**

-**Les bougies type Chamberland** (les plus utilisés) , elle est obtenue par calcination d'une suspension de kaolin dans l'eau, en présence de matières organiques volatilisables. Elle se présente sous forme d'une matière poreuse, dont le degré de porosité est variable avec les modalités de calcination, et se situe en moyenne au niveau de quelques microns.

Très résistante à la chaleur, elle est facilement stérilisée par la vapeur d'eau à l'autoclave et même par la chaleur sèche.

Ces filtres sont de sureté et servent à retenir d'éventuels morceaux de charbon actif ou des particules dues à d'éventuelles corrosion. (Le Hir,Chaumeil,Bronssard, 2009).

#### **II.4.4.2. Filtration stérilisante :**

La filtration stérilisante n'est qu'un cas particulier de la filtration, ce mode de stérilisation est applicable aux fluides : liquides monophasiques et gaz, où on utilise soit des filtres en profondeurs : plaques, cartouches, et bougies filtrantes, soit des filtres membranes.

Dans le cas de membranes filtrantes qui sont en générales très fines, les phénomènes d'adsorption interviennent peu. Elles agissent essentiellement comme des écrans. Elles sont stérilisables à l'autoclave à 121° C. les pores doivent être au plus de 0.22  $\mu\text{m}$ .

Le contrôle des filtres stérilisants comporte l'étude de la porosité et du débit. (Le Hir,Chaumeil,Bronssard, 2009).

## II.5. Les méthodes de traitement supplémentaires :

Ces opérations ont pour but de faciliter la purification ou de protéger le matériel de traitement.

### II.5.1. Coagulation – désinfection :

- **Coagulation** : Est un procédé physico-chimique de clarification des eaux, il réside dans la formation par addition de coagulant de trames floconneuses appelées floccs.

Cette opération vise à éliminer les particules colloïdales et les dispersions fines et également les substances dissoutes.

Le mécanisme de la coagulation est le processus de déstabilisation dont les réactifs utilisés sont :

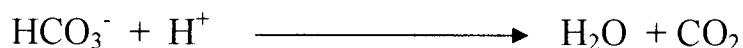
- Sulfate d'aluminium  $Al_2(SO_4)_3$ .
- Chlorure ferrique  $FeCl_3$ .
- Sulfate de fer  $FeSO_4$ . (Lubbe B.).

#### - Désinfection :

La désinfection vise à tuer ou à inactiver les germes pathogènes qui peuvent se trouver dans l'eau, surtout les bactéries ferrugineuses ou sulfito-réductrices qui peuvent attaquer les conduites métalliques et augmenter la teneur en fer. Cette inactivation est obtenue par traitement chimique, les réactifs utilisés sont le chlore et certains composants chlorés ( $ClO_2, NaOCl$ ), le brome ( $Br_2$ ),  $I_2$ ,  $KMnO_4$ ,  $H_2O_2$ ,  $O_3$  et l'ultraviolet (UV). (Kunner N.F.).

### II.5.2. Correction de pH.

Elle consiste en une acidification qui est nécessaire pour l'ajustement du pH et la transformation de la dureté carbonatée ( $\text{HCO}_3^-$ ) en  $\text{CO}_2$  (décarbonatation par acide fort) selon la réaction :



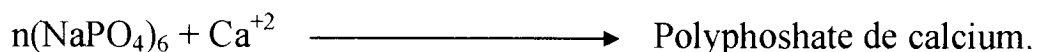
(Vilanginess R., 2003)

### II.5.3. Addition des anti entartrants.

Dans le processus de déminéralisation par osmose inverse, la formation des précipités minéraux comme les  $\text{CaCO}_3$  et  $\text{CaSO}_4$  sur la surface des membranes, peut réduire sévèrement la performance et l'efficacité du système.

L'hexaméthaphosphate de sodium (HMP Na) est l'inhibiteur d'entarfrage le plus usuel qu'on ajoute à l'eau pour empêcher la précipitation de ces sels.

L'addition de ce polyphosphate donne la formation de complexe qui restent dissout et stable dans l'eau selon la réaction suivante :



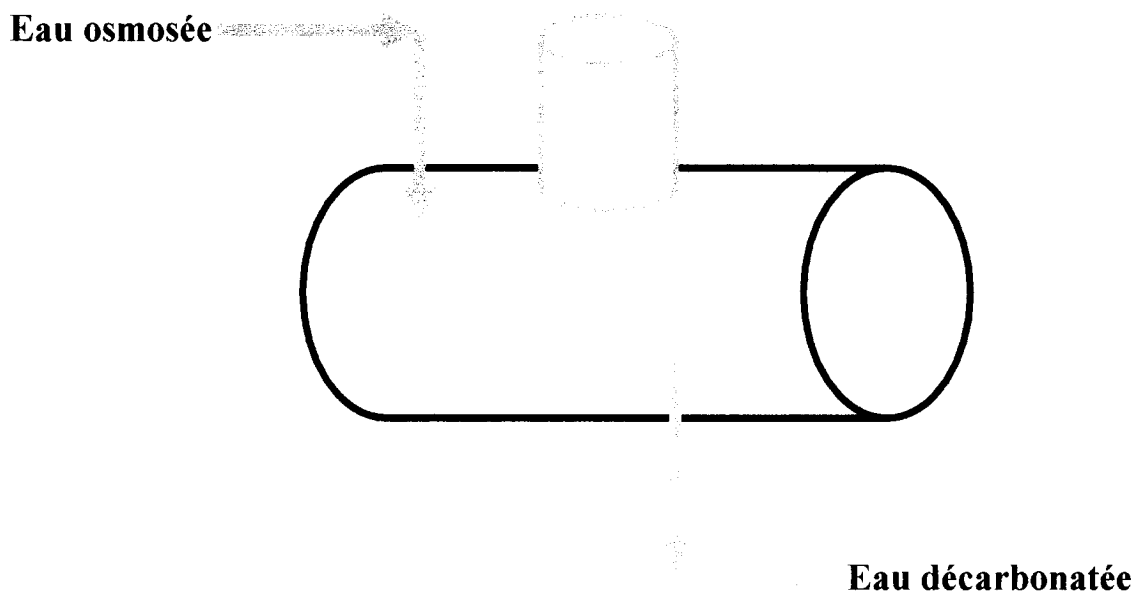
(Vilanginess R., 2003)

### II.5.4. Décarbonatation :

Cette opération a pour but l'élimination de gaz carbonique formé qui est nuisible aux équipements.

La décarbonatation est effectuée à l'aide d'une tour de décarbonatation placée en amont des échangeurs d'ions.

La tour fonctionnera à une pression supérieure à celle de l'atmosphère pour éviter les rentrées indésirables de l'air. (Vilanginess R., 2003)



**Fig. N°4 : Schéma de la tour de décarbonatation.**

## **II.6.Choix d'une méthode.**

Il est évident que l'efficacité de chacune de méthodes dépend des traitements préalables nécessaires à leur bon fonctionnement.

Dans la pratique, il est exceptionnel qu'une de ces méthodes utilisée seule donne entière satisfaction. Elles sont en fait complémentaires les unes des autres. Elles seront donc très souvent associées en fonction de la qualité de l'eau utilisée et de la qualité d'eau désirée et il s'agira dans chaque cas particulier d'obtenir la qualité d'eau la mieux adaptée à l'usage prévu, avec un bon rendement et en tenant compte du prix de revient. (Le Hir,Chaumeil,Bronssard. 2009).

Le tableau N°2 montre l'efficacité des principales méthodes de purification de l'eau dans l'élimination des impuretés.

**Tableau N°2 : Efficacité des principales méthodes de purification de l'eau (Le Hir,Chaumeil,Bronssard, 200)] .**

<b>Impuretés</b>	<b>Echangeuses d'ions</b>	<b>Osmose inverse</b>	<b>Distillation</b>
<b>Sels minéraux</b>	+++	++ (1)	+++
<b>Molécules organiques</b>	+ (2)	++ (3)	+++
<b>Colloïdes</b>	0 (2)	+++	+++
<b>Particules non dissoutes</b>	0	+++	+++
<b>Microorganismes et virus</b>	0	+++	+++
<b>Pyrogènes</b>	0	+++	+++

**0** : pas d'élimination.

**+** : élimination faible.

**++** : élimination plus ou moins importante.

**+++** : élimination totale ou presque totale.

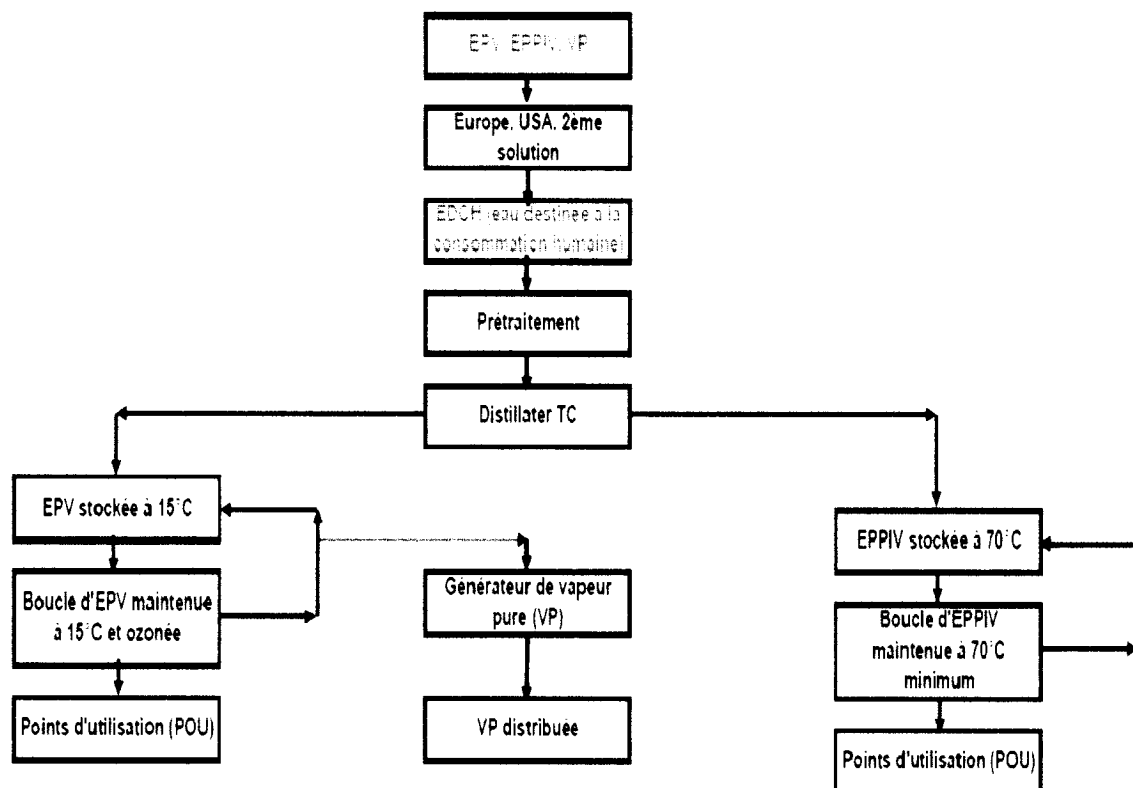
**(1)** 80 à 98 % selon la taille des ions.

**(2)** Les substances organiques ionisées peuvent être retenues.

**(3)** La rétention n'est totale qu'à partir d'une certaine masse moléculaire

## II.7. Distribution de l'eau à usage pharmaceutique.

Pour être conservée, dans un état de conformité physico-chimique et microbiologique, l'eau purifiée ne doit pas être stagnante, mais en constante circulation.



**Fig. N°5 : Schéma général de production et distribution des eaux à usage pharmaceutique. (Neri R., septembre 2012).**



### **II.7.1. Boucle d'eau.**

La boucle est un élément obligatoire d'une centrale d'eau purifiée, son point de départ est la cuve de stockage qui alimente les différents points d'utilisation.

Disposer d'une pompe de circulation, de sondes de température, de résistivité.

- Les boucles d'EPU( boucles froides) seront maintenues à 15 °C, ozonées à l'aide d'une production d'O<sub>3</sub> électrolytique et réalisées en acier inoxydable 316L conforme, les vannes à membrane de soutirage (POU) standard, une prise d'échantillon stérile (PES) après la vanne de soutirage. Les vitesses seront définies à partir du nombre de Reynolds pour maintenir une vitesse turbulente...

- Les boucle de EPPI (boucles chaudes) seront maintenues à une température supérieure à 70 °C, désinfectées thermiquement (121 °C), réalisées en acier inoxydables 316L. Les vannes à membrane de soutirage seront de type standard (POU), une prise d'échantillon stérile (PES) sera installée après la vanne de soutirage. Les vitesses seront définies à partir du nombre de Reynolds pour maintenir une vitesse turbulente...

L'échantillonnage se fait à tous les points d'utilisations de la boucle.(Neri R., janvier 2012).

### **II.7.2. Nettoyage et stérilisation de la boucle et du réservoir de stockage de l'eau distillée :**

Afin de prévenir le développement des micro-organismes et de maintenir leur concentration dans l'eau à un niveau acceptable, les réseaux d'eau, en particulier les réseaux d'eau chaude, nécessitent un entretien rigoureux et régulier.

Les opérations d'entretien comprennent le nettoyage des installations (lutte contre les dépôts et les incrustations) et souvent la désinfection des installations.

Les traitements de nettoyage sont utilisés soit pour ôter les dépôts et les incrustations soit pour retirer tout ou partie du biofilm.

Le nettoyage chimique consiste à introduire dans la canalisation un mélange de produits chimiques permettant la dissolution des différents dépôts.

Ces derniers sont en général constitués de carbonates de calcium et/ou d'hydroxydes de fer. Les mélanges utilisés sont constitués d'un acide (acide chlorhydrique ou acide sulfamique par exemple), de réducteurs et d'un inhibiteur de corrosion (acide phosphorique par exemple).

#### **- Désinfection chimique.**

Ce type de traitement peut ne pas présenter une efficacité satisfaisante vis-à-vis des bactéries situées dans le biofilm ou dans les dépôts de produits de corrosion. Compte tenu de son caractère ponctuel, ce type de traitement n'a pas d'effet rémanent. Si les conditions physico-chimiques locales sont favorables aux croissances de micro-organismes, les proliférations peuvent reprendre très vite (en 24 à 48 heures). Afin d'obtenir un bon résultat, il peut être nécessaire de répéter ce traitement plusieurs fois.

#### **- Traitement thermique curatif dans les réseaux de distribution d'eau chaude.**

Il consiste à faire circuler de l'eau à une température de 70°C environ pendant 30 minutes dans l'ensemble des réseaux de distribution d'eau chaude, de la production jusqu'au point de puisage.

Cette opération doit être suivie d'un rinçage soigneux des canalisations.

Ce procédé a une bonne efficacité sur les micro-organismes présents dans le réseau. (Anonyme 4.2005).

### **II.7.3. Maintien de la stérilité de la boucle d'eau:**

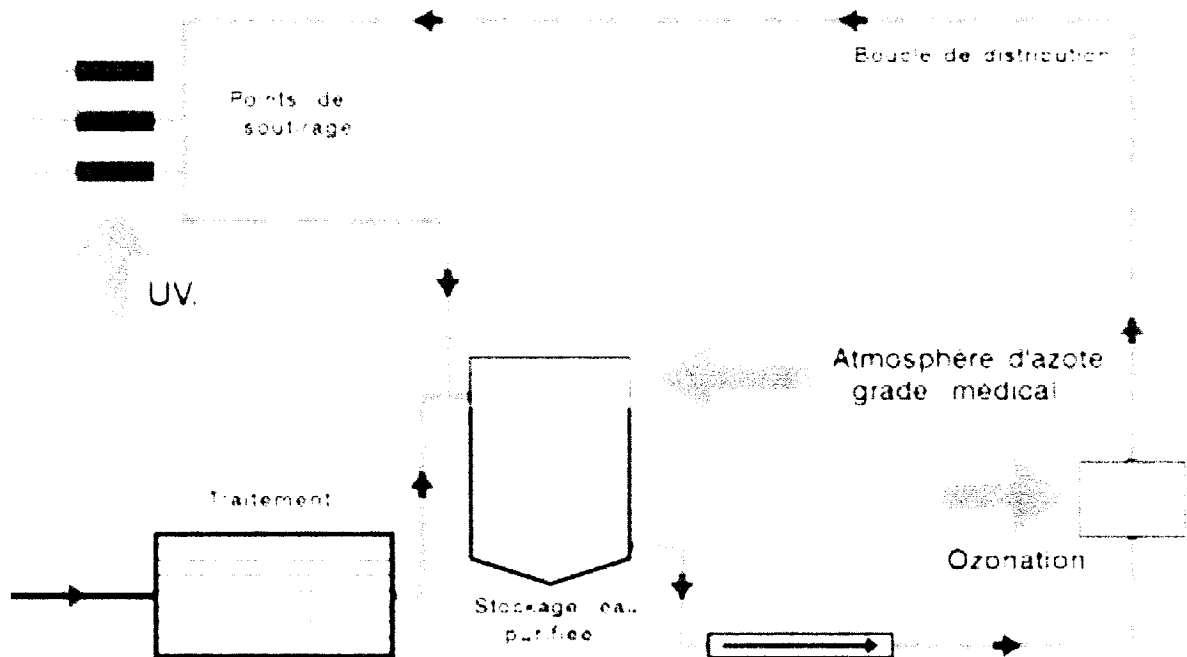
Il faut avoir présent à l'esprit qu'aucun procédé, mécanique, chimique, thermique, ni des solutions biocides acides, alcalines, oxydantes, à base de d'antibiotiques, d'enzymes, pas plus que l'eau chaude à 80-85 °C, (qui favorise la

libération d'endotoxines) la vapeur à 110-120°C, ou le rayonnement ultraviolet ne peuvent éliminer les microorganismes de façon satisfaisante.

Chaque point de prélèvement risque à un moment ou un autre d'être une porte ouverte aux contaminants exogènes.

Une des principales causes d'infection de la boucle de distribution et de son contenu réside dans le raccordement répétitif de conduits mobiles d'alimentation de mélangeurs, réacteurs, etc. aux vannes de soutirage. L'intérieur de ces tuyaux peut être contaminé, et les bactéries incluses dans ceux-ci, ayant en plus la phobie de la compétitivité, envahiront la ligne de distribution qui en est dépourvue via l'eau pharmaceutique qu'elle véhicule.

Une autre cause de contamination exogène est due à de menus travaux, tels le remplacement d'un manomètre, d'un clapet, voire d'un joint, où l'intérieur du piquage concerné, de celui des vannes d'isolement et aussi ceux des conduits à étancher, encourent un risque énorme de pollution par l'air du local, voire les outils, les mains ou la respiration de l'intervenant. (Burkhalter AG.H, 2011).



**Fig. N°6 : Les équipements de sécurité microbiologique d'une installation de production d'EPU. (Burkhalter AG.H, 2011).**

## **II.8. Assurance qualité de l'eau à usage pharmaceutique.**

Elle a pour but de maîtriser la qualité d'eau produite par le système de traitement de l'industrie pharmaceutique, en se basant sur la notion de validation et qualification de tout ce système et les contrôles périodiques de la qualité de l'eau produite.

### **II.8.1. Qualification et validation d'une installation de traitement de l'eau.**

#### **II.8.1.1. Définition de la validation.**

La validation se définit comme une démonstration assurant, avec un grand degré de certitude et preuves à l'appui, qu'un procédé permettra d'atteindre les résultats escomptés, de façon uniforme et continue. On réalise des études de validation pour les essais analytiques, le matériel, les systèmes de ventilation, d'adduction d'eau et de vapeur dans les établissements et pour des méthodes, comme les procédés de fabrication, le nettoyage, la stérilisation, le remplissage stérile ou la lyophilisation.

( Anonyme 6.1997)

La validation a pour but de « prouver que quelque chose fait ce qu'il est supposé faire ».

Il s'agit du meilleur moyen de:

- Réduire le nombre des tests de routine.
- Assurer la qualité du produit.
- Diminuer le nombre de rejets.
- Diminuer les temps de démarrage ce qui implique une économie de matériel et D'énergie.
- Réduire le temps de gestion des dysfonctionnements.

(Anonyme 2, 2011)

#### **II.8.1.2. Définition de la Qualification:**

Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus.

Il y a 3 types de qualification selon les BPF :

➤ **Qualification des installations (QI) :**

Ce document doit être rédigé pour tout matériel et système intervenant dans des processus critiques et utilisé dans l'établissement, par exemple autoclave ou pH-mètre. La QI doit dresser la liste de toutes les informations concernant l'identification, la localisation, les exigences d'exploitation et les dispositifs de sécurité du matériel.

Le protocole de QI établi pour chaque élément du matériel ou des systèmes énumère le nom, la description, le modèle et les numéros d'identification, la localisation, les raccordements, les exigences d'exploitation et tout dispositif de sécurité du système/matériel devant être documenté.

Il doit vérifier que l'objet ou matériel correspond bien aux spécifications d'achat et que tous les plans, manuels, listes de pièces détachées, adresses des vendeurs, coordonnées et autres informations pertinentes sont disponibles.

➤ **Qualification opérationnelle (QO) :**

Ce document décrit les informations requises pour établir, preuves à l'appui, que tous les éléments d'un système ou tout matériel fonctionnent bien comme prévu. Cela implique de tester tous les témoins du fonctionnement normal, tous les points d'alerte, tous les interrupteurs et écrans, tous les témoins d'interaction et toute autre indication des mécanismes et du fonctionnement. Il doit fournir la liste des MON (ou se référer aux instructions spécifiques du manuel) pour l'exploitation, l'entretien et l'étalonnage, donner des informations sur les instructions à donner aux opérateurs, ainsi que les instructions pour les tests dynamiques ou statiques destinés à montrer que le matériel fonctionne comme prévu dans des conditions normales. Il faut définir des spécifications et des critères d'acceptation pour toutes les opérations.

Le document relatif à la QO doit renfermer des informations sur l'étalonnage du matériel ou du système, les activités avant exploitation, le fonctionnement habituel et les critères d'acceptation.

➤ **Qualification des performances (QP) :**

Cette partie de la validation du matériel et des systèmes intervient après la réalisation, l'examen et l'approbation de la qualification des installations et de la qualification opérationnelle.

Le document décrit la ou les méthodes utilisées pour démontrer qu'un système ou qu'un élément donne uniformément les résultats requis et répond aux normes spécifiques lors d'une utilisation habituelle et, le cas échéant, dans les situations les plus défavorables. La QP doit comprendre une description des procédures préliminaires requises, le détail des tests à effectuer et les critères d'acceptation pour chacun d'eux. La QP impose également que tout matériel d'appoint utilisé au cours de la qualification ait été validé (par exemple le système de production de vapeur avant de pouvoir valider un autoclave). (Anonyme 6.1997)

**II.8.1.3. Plan directeur des validations (PDV) :**

Le plan directeur des validations est un document couvrant l'établissement dans son ensemble et décrivant le matériel, les systèmes, les méthodes et les procédés à valider, ainsi que le moment de ces validations. Il doit fournir les modèles requis pour chaque document de validation (qualification des installations (QI), qualification opérationnelle (QO), qualification des performances (QP) pour le matériel et les systèmes ; validation des procédés ; validation des essais analytiques) et indiquer les renseignements à fournir dans chacun d'eux.

Le plan directeur des validations doit indiquer les raisons et le moment auquel il faut effectuer des revalidations, qu'il s'agisse de modifications ou de déplacements du matériel ou des systèmes, de changements apportés aux procédés ou au matériel employé ou bien de modifications des méthodes d'essai ou du matériel utilisé pour les tests.

Le PDV doit comporter au minimum les données suivantes :

- Politique de validation ;
- Structure organisationnelle des activités de validation ;
- Relevé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider ;
- Format de la documentation : format à utiliser pour les protocoles et les rapports ;
- Planification et programmation ;
- Maîtrise des changements ;
- Référence aux documents existants.

(Anonyme 3)

#### **II.8.1.4. Les différentes phases de la validation :**

**Phase 1:** pré-validation ou qualification de la phase de conception et de définition du procédé, correspond aux pré-requis indispensables pour une validation de procédé. Cette étape permet, notamment, de formaliser les connaissances Produit/Procès dans l'optique d'identifier les paramètres process et les conditions opératoires qui seront à valider .cette phase couvre toutes les activités liées à la recherche et au développement du produit, à la formulation à la qualification de l'équipement, à la qualification de l'installation, aux documents types de production.

**Phase 2:** la phase de validation de procédé (phase de qualification de procédé) consiste, d'abord, à qualifier les équipements, les utilités et les locaux et ensuite, à qualifier initialement la performance du procédé, elle vise à vérifier que toutes les limites établies des paramètres critiques du procédé sont valides.

**Phase 3:** la phase de maintien de la validation nécessite un examen fréquent de tous les documents liés au procédé à cette étape. Elle est à considérer comme une vérification continue de la robustesse du procédé de fabrication durant toute la phase de commercialisation du produit. L'équipe de validation s'assure, en outre,

qu'il n'y pas eu de modification, ni d'écart, qui aurait entraîné une requalification et une revalidation.

Pour la validation de procédé, il s'agit d'avoir un référentiel continu basé sur la Compréhension Produit/Process sur lequel sera vérifiée la maîtrise du procédé. Cette nouvelle démarche sera associée à QbD (quality by design) qui permet en effet de justifier les moyens de contrôles et les cibles attendues. (Anonyme 6.1997).

### **II.8.1.5. Validation du système de traitement de l'eau :**

#### **II.8.1.5.1. Protocole de la qualification d'installation:**

La documentation est particulièrement importante dans le cas des systèmes d'eau et constitue l'un des aspects critiques de la validation, elle peut être demandée lors d'une inspection.

➤ **Description du système :**

Emplacement, usage, configuration, etc.

➤ **Vérification de documentation :**

Spécifications, plans, manuels, PON, etc.

➤ **Vérification des composants majeurs :**

Manufacturier, modèles, numéro de série, identification, fonction, etc.

➤ **Vérification d'instrumentation :**

Fonction, sensibilité, etc.

➤ **Vérification d'alimentation :**

Eau potable, eau refroidie, air comprimé, etc.

➤ **Vérification des documents spécifiques au système :**

Rapports de soudage, rapports de nettoyage et désinfection, vérification des pentes, etc.

➤ **Liste des matériaux :**

Surfaces de contact, lubrifiants, etc.



**Remarque :** les matériaux acceptables pour les systèmes d'EPU et d'EPPI : l'acier inoxydable (316L) est le plus utilisé, polyvinylidene fluoride (PVDF) et polypropylène.

(Bronsard P.2009).

#### **II.8.1.5.2. Protocole de la qualification opérationnelle :**

##### ➤ **Liste des PON :**

Vérifier que les PON d'opération, d'entretien, de nettoyage et de désinfection, etc. sont en vigueur.

##### ➤ **Formation :**

Vérifier les rapports de formation des employés.

##### ➤ **Vérification de l'étalonnage des instruments :**

Instrumentation de contrôle et de surveillance.

##### ➤ **Liste des composants majeurs du système :**

Fonctions, listes des services requis

##### ➤ **Vérification de l'opération adéquate des composantes majeures du système :**

-Vérification de l'opération adéquate du système de contrôle,

-Vérification de contrôle de la température (température de système d'EPU environ 25° C, et la température du réseau d'EPPI  $\geq 80^\circ$  C),

-vérification du contrôle de la pression,

-Teste de turbulence (nombre de Reynolds),

-Vérification de contrôle de vitesse,

-Vérification de fonctionnement d'alarme.

#### **II.8.1.5.3. Protocole de la qualification de performance :**

➤ **Filtre au sable:** validé par comparaison de la concentration de solides en suspension avant et après le filtre (compte de particules).

➤ **Adoucissement :** la validation confirme l'absence d'ions de dureté ( $\text{Ca}^{+2}$  et  $\text{Mg}^{+2}$ ).

➤ **Déchloration:** mesure du taux de chlore libre ( $\text{Cl}_2$ ) entre l'amont et l'aval.

➤ **Réduction du COT :** mesure du taux de COT entre l'amont et l'aval.

➤ **Osmose inversée :**

- Mesure des particules en suspension
- Mesure des organiques dissous COT.
- Mesure des inorganiques dissous (conductivité).
- Micro-organismes totaux.
- Analyse d'endotoxines.

➤ **Filtre à cartouches:** mesures des taux de micro-organismes et des solides totaux entre l'amont et l'aval.

➤ **Filtration final 0.22µm :** mesure des microorganismes viable après la filtration.

➤ **Distillation :**

- Mesure de conductivité du distillat.
- Mesure des taux de COT.
- Essais microbiologiques.
- Analyse d'endotoxines du distillat.

(Bronsard .2009).

### **II.8.2. Contrôle de qualité :**

Les points de contrôle sont liés à la conception de l'installation de traitement. En plus des contrôles de l'eau d'alimentation et au niveau de tous les points d'utilisation, d'autres contrôles sont définis par le concepteur de l'installation.

Les contrôles de la boucle d'eau s'effectuent aux points d'utilisation et sont définis par la pharmacopée.

Les contrôles de la qualité d'EPPI et d'EPU et EHP sont normalisés par la PE

(Annexes II et III).

### **III. Matériels et Méthodes :**

Pour atteindre l'objectif de vérifier la conformité des procédés et des méthodes de traitement de l'eau utilisées aux complexe de Médéa, nous nous sommes au préalable informés auprès du responsable d'assurance qualité sur les procédés utilisés. Il s'agit dans ce laboratoire pharmaceutique de l'utilisation d'une méthode de thermo-distillation pour l'obtention de l'eau utilisée dans tous les procédés de fabrication des médicaments qu'ils soient stériles ou non. L'obtention de l'eau distillée est précédée par des procédés de filtration, d'osmose inverse et de déminéralisation.

Par ailleurs, nous nous sommes intéressés à l'historique de la station de traitement de l'eau pour vérifier si elle a fait l'objet de qualification d'installation, de qualification opérationnelle et de performance auprès des responsables de la maintenance.

## ***IV. RESULTATS ET DISCUSSION.***

### **IV.1. Origine et qualité de l'eau d'alimentation :**

La station de traitement de l'eau du complexe est alimentée par une eau de surface traitée partiellement provenant du barrage **GHRIB** avec un débit de 230 m<sup>3</sup>/h, cette eau est préalablement potabilisée et accumulée avant d'être envoyée dans un réseau de conduits qui se trouve gravement endommagé par la corrosion et l'entartrage, ce qui rend l'eau arrivée à la station de déminéralisation agressive et corrosive dont elle exige un traitement intensif et coûteux.

Les bulletins d'analyses de l'eau brute montrent les propriétés d'une eau avec un pH légèrement basique et une dureté totale élevée.

**Tableau N° 3 : Caractéristiques physico-chimiques de l'eau brute d'alimentation du complexe Antibiotical ( janvier 2014).**

<b>Paramètres</b>	<b>Caractéristiques</b>
<b>Aspect</b>	<b>Conforme</b>
<b>pH</b>	<b>7.70</b>
<b>DT</b>	<b>750 mg/l de CaCO<sub>3</sub></b>
<b>Conductivité</b>	<b>2650 µS/cm</b>
<b>Turbidité</b>	<b>5 NTU</b>

## **IV.2. Description de l'enchaînement de traitement :**

La filiale Antibiotical Saidal de Médéa dispose d'un ancien système de traitement de l'eau (depuis 1984) dont la chaîne de traitement est constituée de :

### **❖ Section de filtration :**

- Injection des produits chimiques ;
- Filtration sur sable ;
- Adsorption sur un filtre à charbon actif ;
- Filtration sur un filtre à bougies.

### **❖ Section d'osmose inverse :**

- Unité d'osmose inverse ;

### **❖ Section de déminéralisation :**

- Echange d'anions.
- Echange de cations.
- Lit mélangé.

### **❖ Section de distillation :**

- Distillateur par TC ;

## **IV.2.1. La déminéralisation.**

### **IV.2.1.1. Section de filtration.**

#### **IV.2.1.1.1. Injection des produits chimiques.**

##### **➤ La coagulation .**

Le système de traitement de l'eau du complexe Antibiotical utilise l' $\text{Al}_2\text{SO}_4$  comme coagulant.

L'injection se fait à partir d'un réservoir d' $\text{Al}_2\text{SO}_4$  avec un débit de 34.8 L/h, pour former les floes à haute vitesse de sédimentation et de dimensions grandes telles à être facilement retenus par le filtre.

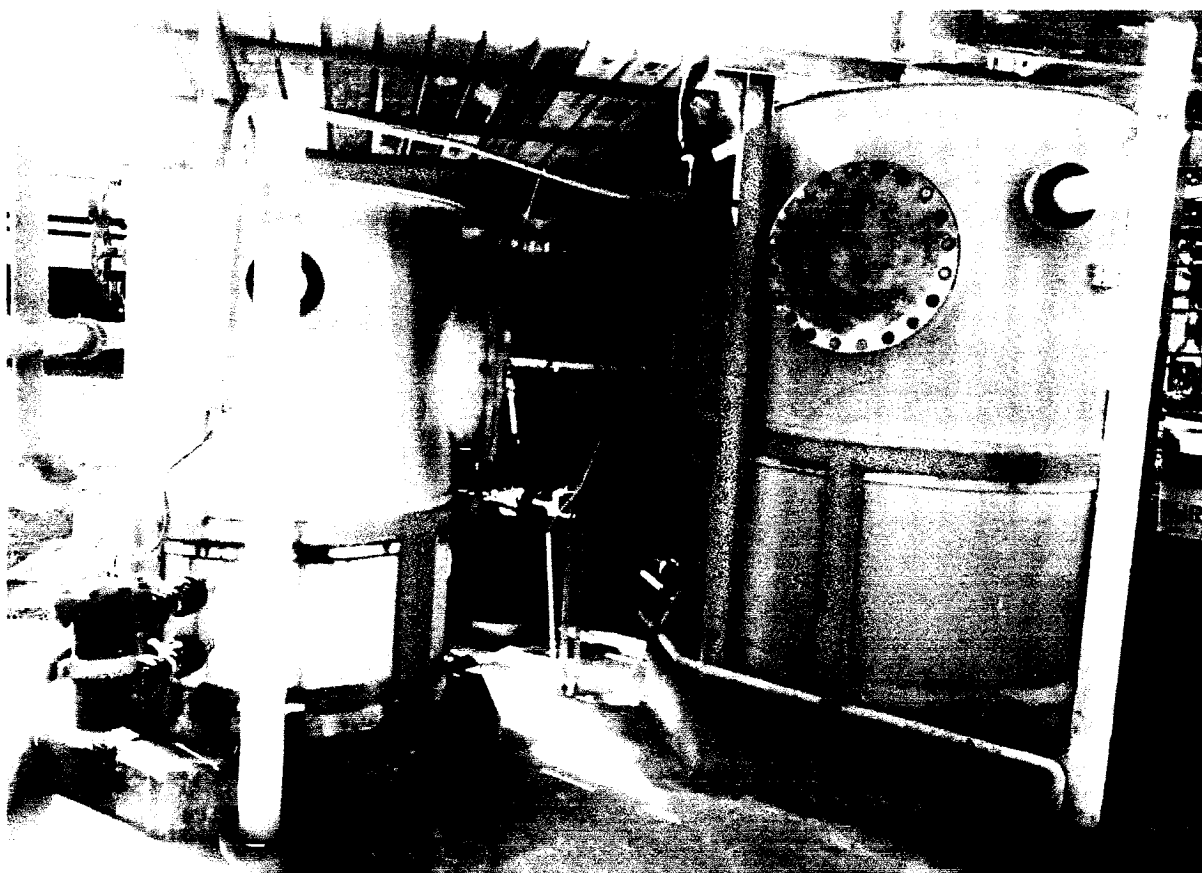
##### **➤ La désinfection :**

On utilise l'eau de javel ( $\text{NaClO}$ ) comme désinfectant.

La solution de  $\text{NaOCl}$  est stockée dans un autre réservoir, et injectée avec un débit de 4 L/h.

Une préchloration effectuée avant la décantation est recommandée pour obtenir une meilleure qualité de l'eau et améliorer l'oxydation des différents corps contenus dans cette eau.

Les deux solutions ( $\text{Al}_2\text{SO}_4$  et  $\text{NaOCl}$ ) sont mélangées par la suite avec l'eau dans un mélangeur statique.



**Fig. N° 7 : Réservoir de NaOCl (à gauche) et d'Al<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (à droite).**

#### **IV.2.1.1.2. Filtration par filtre à sable :**

Pour les filtres à sable du complexe sont deux filtres à sable et anthracite, on utilise les grains de l'anthracite broyé (1 mm de diamètre) qui se déposent plus lentement sur le sable (0.5 mm de diamètre) de sorte que l'anthracite dont les grains sont plus gros demeure sur la couche de sable après lavage à contre courant.

Dans ce genre de lit, à double couche, on superpose un volume de 5.4 m<sup>3</sup> d'anthracite à 2.7 m<sup>3</sup> de sable.

En aval du filtre à sable l'eau est stockée dans un grand réservoir.



Fig. N° 8 : Les deux filtres à sable.

#### IV.2.1.3. Filtration par filtre à charbon actif :

La filtration se fait grâce à deux filtres avec  $13.5 \text{ m}^3$  de charbon actif par filtre.

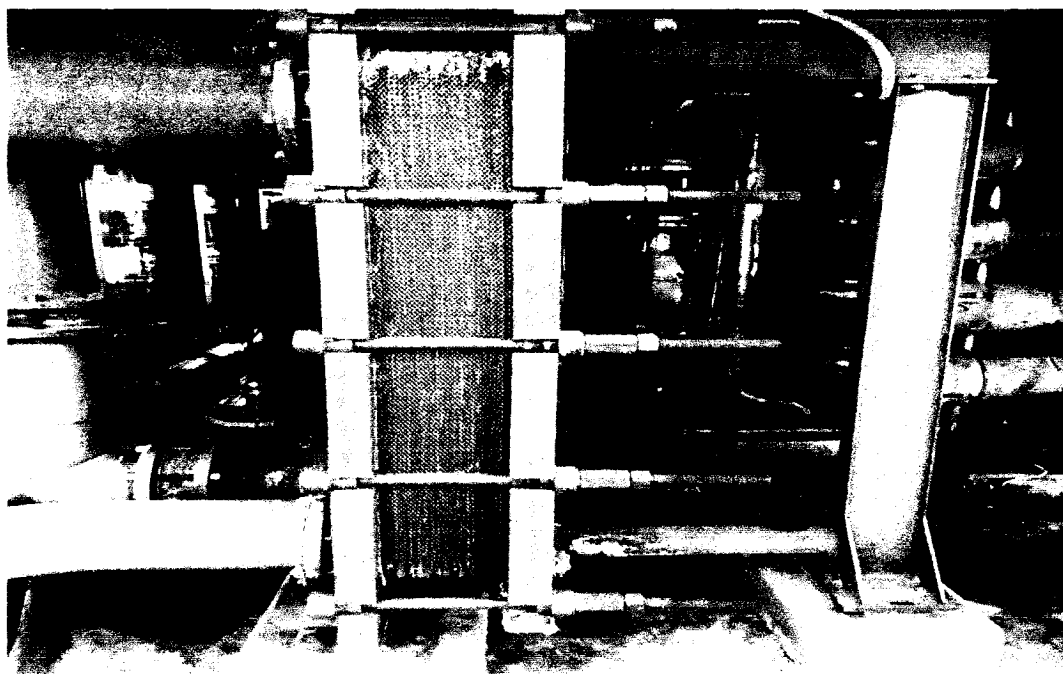
La quantité de chlore résiduel dans l'eau est contrôlée par un système de commande qui arrête les unités d'osmose inverse dès que la valeur de ce paramètre est supérieure à 0.5 ppm.

En aval des filtres à charbon actif on a prévu un prélèvement de  $60 \text{ m}^3/\text{h}$  pour l'alimentation du réseau d'eau potable du complexe Antibiotical, le reste ( $184 \text{ m}^3/\text{h}$ ) traverse l'échangeur de chaleur à plaque dans lequel l'eau atteint la température théorique de  $20^\circ \text{ C}$ , celle-ci est la température idéale pour le fonctionnement des modules d'osmose inverse.





**Fig N° 9 : Les filtres à charbon actif.**



**Fig. 10: L'échangeur de chaleur.**

#### IV.2.1.4. Filtre à bougies :

La filtration à ce niveau est effectuée grâce à deux filtres à bougies.

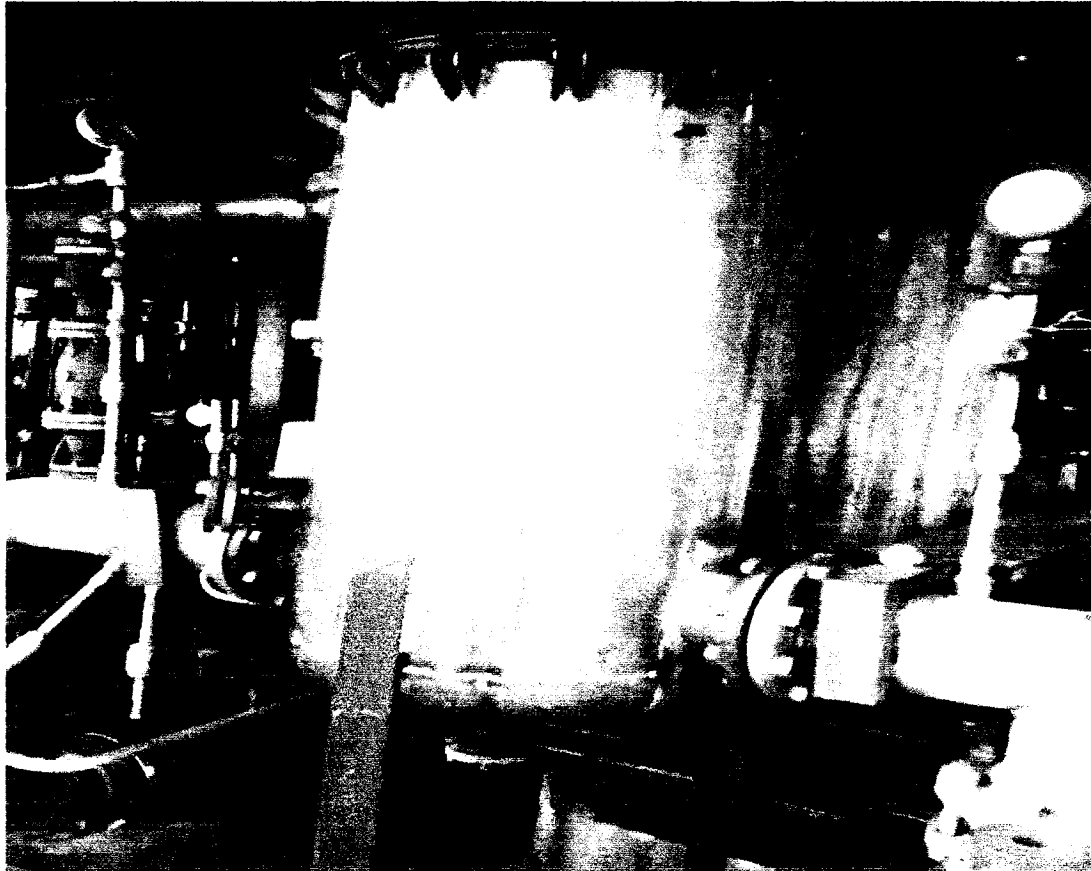


Fig. N° 11 : Le filtre à bougie

#### IV.2.1.5. Stockage de l'eau avant l'osmoseur :

➤ **Correction de pH :**

Une solution d'acide sulfurique est injectée en aval des filtres, ce dosage est effectué en utilisant une pompe doseuse.

Le débit théorique de la solution d'acide sulfurique est de 10.51 L/h.

L'injection de l'acide sulfurique doit maintenir le pH de l'eau dans un champ de valeur compris entre 5 et 6 . En cas de manque d'acide sulfurique, la section d'osmose inverse s'arrête automatiquement.

➤ **Addition des anti-entartrant :**

Une solution d'hexamétaphosphates de sodium est injectée en amont de filtres à bougies, qui est homogénéisée substantiellement à l'intérieur des filtres . le débit théorique de la solution est de 18.5 L /h.

L'injection de cette solution sert à éviter la précipitation des carbonates à l'intérieur des unités c'est pourquoi en cas de carence dans le réservoir, la section d'osmose inverse s'arrête automatiquement.

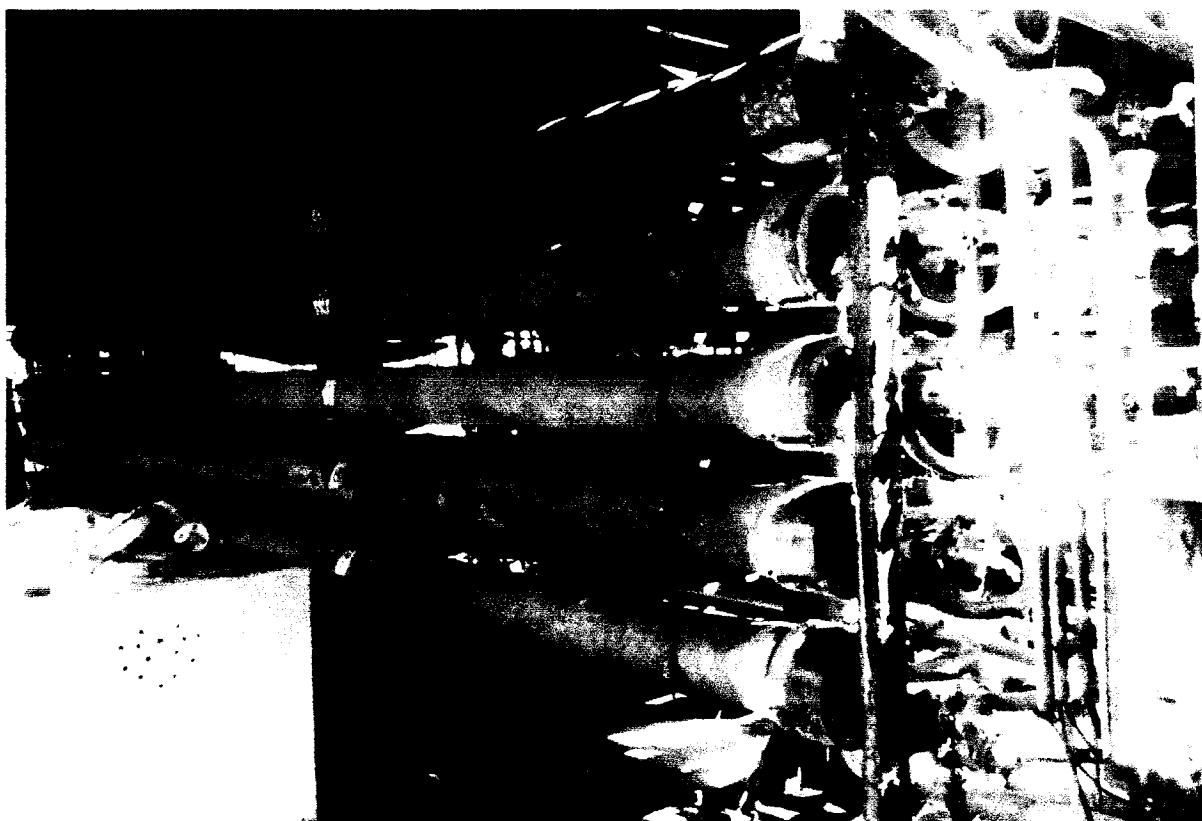
**IV.2.1.2. Section d'osmose inverse :**

Deux pompes permettent d'acheminer l'eau vers l'unité d'osmose inverse, à la sortie de celle-ci l'eau perd une grande partie de sels contenus en solution.

La section d'osmose inverse est constituée de 12 unités d'osmose inverse placées en 2 groupes chacun avec 6 unités qui fonctionnent alternativement.

Ces unités ont besoin de lavages chimiques lorsque leur pollution commence à donner lieu à une production non plus conforme aux qualités requises du procédé.

Le rendement de la section est de 75 %, avec un débit de rejet égal à 23 m<sup>3</sup>/h et un taux de rétention proche de 91 %.



**Fig N°12 : Le matériel de la section d'osmose inverse**

#### **IV.2.1.3. Section d'échange d'ions.**

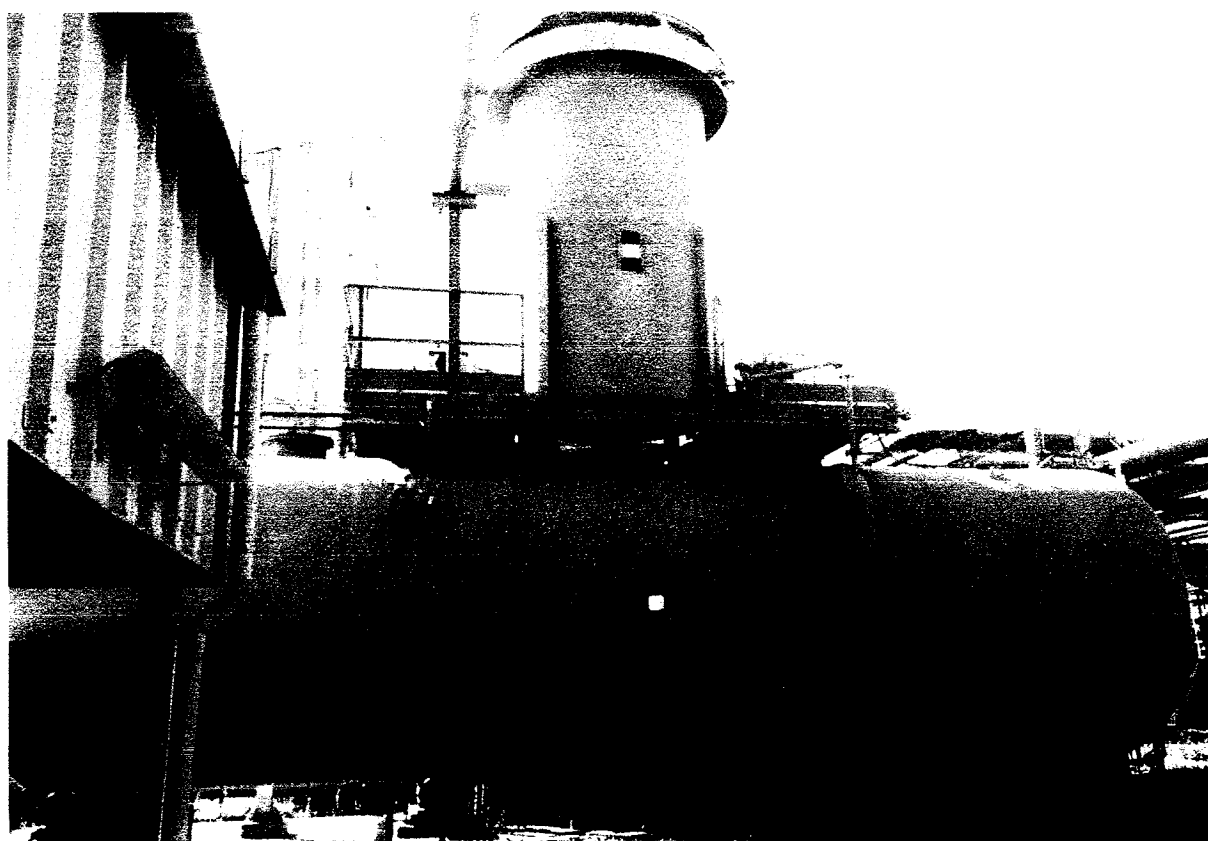
Avant d'entrer dans les échangeurs d'ions l'eau subit une décarbonatation.

##### **IV.2.1.3.1. Décarbonation .**

Avant d'entrer dans la ligne de détermination, L'eau arrive décarbonatée de la tour de décarbonatation.

La décarbonatation est effectuée pour éviter que l'anhydride carbonique épuise les résines de l'échangeur anionique.

L'eau passée à travers la tour de décarbonatation entre dans un bac de stockage. Le volume de ce réservoir est conforme à l'exigence déterminé, une éventuelle régénération en cours en cas d'arrêt total ou partiel de la section d'osmose inverse.



**Fig. N° 13 : La tour de décarbonatation.**

#### **IV.2.1.3.2 Echange d'ions.**

La section d'échange d'ions contient 2 échangeurs d'anions et deux échangeurs de cations qui vont constituer deux lignes (chaque ligne contient un échangeur d'anions et un échangeur de cations).

Au contraire des sections précédentes, lorsque les deux lignes présentées en service parallèle et simultanément, seulement une des deux lignes de cette section est en service, tandis que l'autre se trouve en régénération.

A noter qu'à la sortie de la section d'osmose inverse on obtient une eau 97 % sans sels, or à la sortie des échangeurs d'ions on obtient une eau déminéralisée à 100 %.

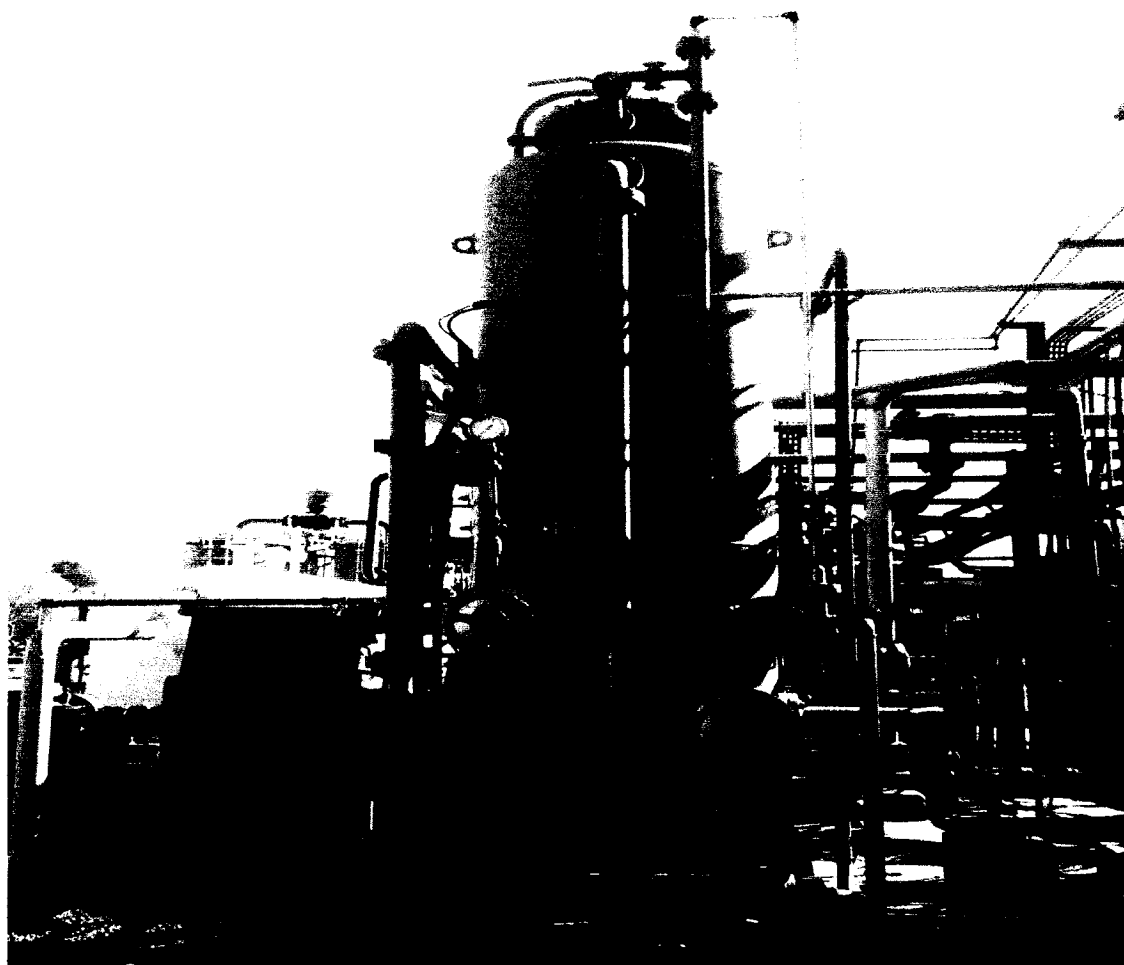
L'eau passe ensuite par l'échangeur à lits mélangés pour produire l'eau totalement déminéralisée.



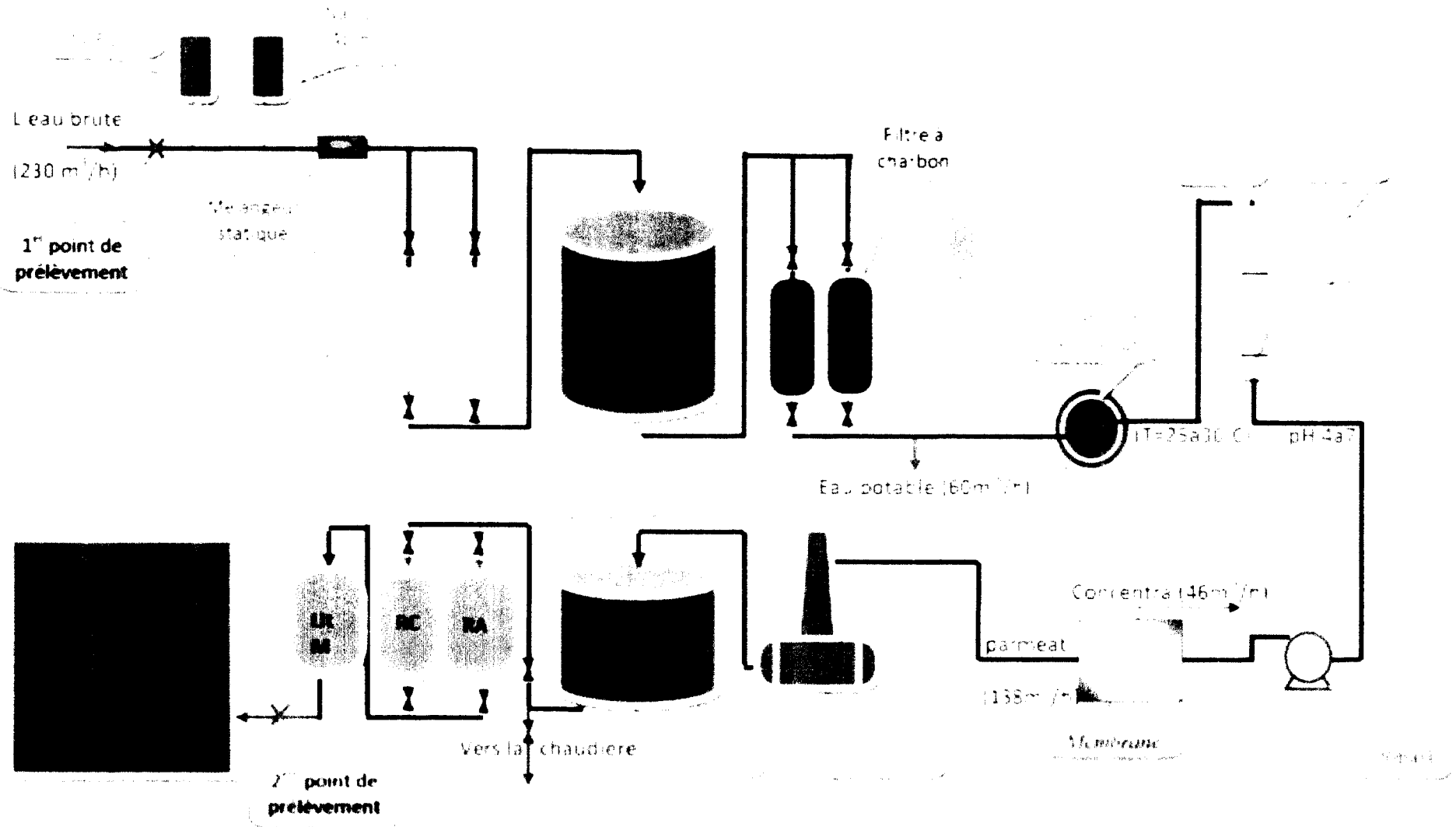
**Fig. N° 14 : Les deux lignes de déminéralisation.**

**Tableau N° 4 : pH et conductivité de l'eau déminéralisée.**

<b>Paramètres</b>	<b>Eau déminéralisée</b>
<b>pH</b>	<b>5-7</b>
<b>Conductivité</b>	<b>&lt; 2 <math>\mu</math>S/cm</b>



**Fig. N° 15 : Le lit mélangé de la filiale Antibiotical.**



**Fig. N° 16 : Schéma général de la section de déminéralisation de l'eau du complexe Antibiotical.**



## IV.2.2. Distillation.

### IV.2.2.1. Stockage de l'eau déminéralisée.

Arrivée aux locaux de production A et B à travers la tuyauterie (en acier inoxydable) l'eau déminéralisée est d'abord filtrée en passant par 10 filtres disposés verticalement en deux lignes (chaque ligne contient 5 filtres de porosité de  $0.45 \mu\text{m}$ ), puis l'eau déminéralisée est stockée dans un réservoir en acier inoxydable.

Avant son remplissage, le réservoir est lavé avec l'eau distillée puis stérilisé par la vapeur d'eau à  $121^\circ \text{C}$  pendant 1h jusqu'à 1h 30 min (le choix de cette température est du fait d'engendrer un effet biocide sur tous les microorganismes même les résistants à la haute température) ; de même pour la tuyauterie et les filtres.

Au départ, les services généraux injectent dans la tuyauterie des quantités en eau relativement petites, et des échantillons pour le contrôle de la conformité physico-chimique (pH, chlorures, conductivité) et microbiologique sont envoyées de locaux de production vers le laboratoire de contrôle qualité.

Le réservoir de stockage (capacité de  $20 \text{ m}^3$ ) alimente les deux locaux de production (A et B) par l'eau déminéralisée pour la production de l'eau distillée.

### IV.2.2.2. Filtration stérilisante.

Le complexe Antibiotical utilise des filtres stérilisants pour prévenir toute éventuelle contamination de l'eau, lesquelles ont deux porosités différentes :

- ❖ **Des filtres de  $0.45 \mu\text{m}$**  ; placés dans les points suivants :
  - ✓ à la sortie du réservoir de stockage de l'eau déminéralisé (deux lignes de 5 filtres).
  - ✓ à l'entrée de l'eau déminéralisée dans l'atelier de distillation (1 seul filtre).
  - ✓ et avant tous les points d'utilisation (1 seul filtre).

❖ **Des filtres de 0.22  $\mu\text{m}$  ; placés :**

- ✓ après le distillateur.
- ✓ et avant tous les points d'utilisation (1 seul filtre en aval des filtres de 0.45  $\mu\text{m}$ ).

La porosité des filtres doit être contrôlée périodiquement (chaque 6 mois) ; si la porosité des filtres (0.45  $\mu\text{m}$  et 0.22  $\mu\text{m}$ ) augmente, le remplacement du filtre est évident.

La stérilisation des filtres se fait par la vapeur d'eau 121° C.

Le contrôle de la pression exercée sur les fibres est assuré par des manomètres.

#### **IV.2.2.3. Distillation par thermocompression.**

La distillation se déroule dans les locaux de production A et B séparément par le même procédé et par des équipements identiques :

Un atelier de distillation équipé d'un distillateur par thermocompression avec un débit de 1000 l/h connecté à un échangeur de chaleur, qui alimente deux conduites, l'une achemine l'eau distillée de 30° C à un réacteur (petit réservoir muni d'un agitateur et d'une entrée de l'azote gazeux provenant des services généraux), l'autre sert à alimenter un réservoir d'eau distillée (20m<sup>3</sup> de volume) par l'eau à 80° C, le maintien de la température de l'eau dans le réservoir à 80° C est assuré par deux résistances placées au fond du réservoir.

Ce réservoir de stockage est en acier inoxydable recouvert d'un alliage en aluminium laissant un espace d'isolation thermique. Le réservoir dispose d'un système de contrôle du volume de l'eau de crainte de ne pas atteindre un volume minimal de 25-30 % pour que:

- Les deux résistances restent en contact avec l'eau pour le maintenir à une température de 80° C.
- Les pompes de distribution restent en fonction.

L'eau distillée à 30° C est produite tous les jours de production dans les locaux de production A et B pour couvrir les besoins (300 l/jour par local), la quantité restante dans le réacteur à la fin du jour sera jetée (non mise dans une boucle d'eau).

D'autre part l'eau à 80° C est produite dans le local de production A tous les débuts de semaines (sauf en cas de besoin excédentaire), mise en circulation jusqu'au fin de la semaine où la quantité résiduelle sera jetée. Par contre elle est produite en fonction du besoin dans le local de production B - mise aussi en circulation - de l'ordre de 3000 l/jour dont 1800 l, destinée à la production des sirops, le reste pour les lavages.

Le distillateur est doté d'un système d'auto-lavage (par l'eau qu'elle distille) et d'auto-stérilisation par la vapeur d'eau de basse pression qu'elle génère (4 bar des fois elle diminue jusqu'à 2 bar à cause des fuites), car on stérilise un volume relativement petit par rapport au réservoir de stockage de l'eau à 80° C qui est stérilisé par la vapeur de moyenne pression (générée par un vaporisateur au niveau des services généraux) à 7 bar qui peut diminuer jusqu'à 5 bar suite à des fuites aussi.

**Remarque :** les locaux de production du complexe n'utilise qu'un seul type d'eau (Eau distillée par TC a les propriétés d'une EPPI) à deux température différentes (80°C ou 30° C) pour tous le process.

### **IV.3. Distribution de l'eau purifiée.**

#### **IV.3.1. Réseau de distribution de l'eau distillée.**

La distribution se fait selon deux protocoles différents selon la température d'eau à distribuer.

##### **➤ Boucle d'eau distillée chaude (80° C) :**

L'eau à 80° C est destinée aux lavages au sein des 3 locaux de production (A, B et C) et à la production des sirops au niveau du local de production B.

Après sa sortie de réservoir de stockage l'eau distillée passe par un filtre 0.45  $\mu\text{m}$ , puis elle entre :

- Dans les locaux de production A et C : destinée au lavage des flacons de poudre pour préparations injectables (laveuse des flacons) et pour le lavage du matériel après passage par un filtre de 0.22  $\mu\text{m}$ .

- Dans le local de production B après passage par un filtre de 0.22  $\mu\text{m}$ , l'eau distillée à 80° C sert aux lavages du matériel de production et des pièces machines, de plus elle est utilisée dans la fabrication des sirops après stockage dans un réacteur dans lequel la température est ajustée en fonction du protocole de production (préparation de sirop, adition d'arômes, adition du PA).

L'ajustement de température se fait grâce à des vannes de vapeur d'eau traversant le long du réacteur.

➤ **l'eau distillée froide (30° C) :**

Il est essentiellement utilisée pour le remplissage des ampoules (dans les locaux de production A et B), et la production des solvants pour préparations injectables (ex. : l'alcool benzylique).

Avant de sortir de l'échangeur de chaleur dans l'atelier, l'eau subit une filtration par des filtres de 0.45  $\mu\text{m}$ .

**- Remplissage des ampoules (au niveau des locaux de production A et B) :**

A la sortie de l'atelier de distillation, l'eau distillée rejoint un réacteur de stockage qui alimente les ballons en verre après passage par un filtre de 0.22  $\mu\text{m}$ , ces ballons en verre sont utilisés comme des réservoirs de production qui alimentent les remplisseuses doseuses d'ampoules d'EPPI. Le remplissage des ampoules EPPI se déroule dans un atelier qui suit les modalités de stérilité de classe A.

**- Production des solvants pour préparations injectables (local de production B) :**

Après passage par un filtre de 0.22  $\mu\text{m}$ , l'eau entre dans un réacteur de stockage pour les solvants injectables qui alimente le réacteur de production des solvants.

**IV.3.2. Nettoyage et sanitisation de la boucle et des réservoirs de l'eau distillée.**

Le réservoir de stockage de l'eau distillée est lavé régulièrement une fois par semaine, sauf en cas de contamination microbologique, il est lavé immédiatement.

Le lavage du réservoir se fait par l'eau distillée à 80° C suivie d'une stérilisation par la vapeur d'eau de moyenne pression (générée par un vaporisateur au niveau des services généraux) à 7 bar qui peut diminuer jusqu'à 5 bar suite aux fuites.

Le lavage de la boucle se fait de la même manière et la même périodicité que le bac de stockage.

Il faut noter que le complexe Antibiotical Sidal de Médéa n'utilise aucun produit chimique pour le nettoyage de la boucle et des réservoirs de l'eau distillée.

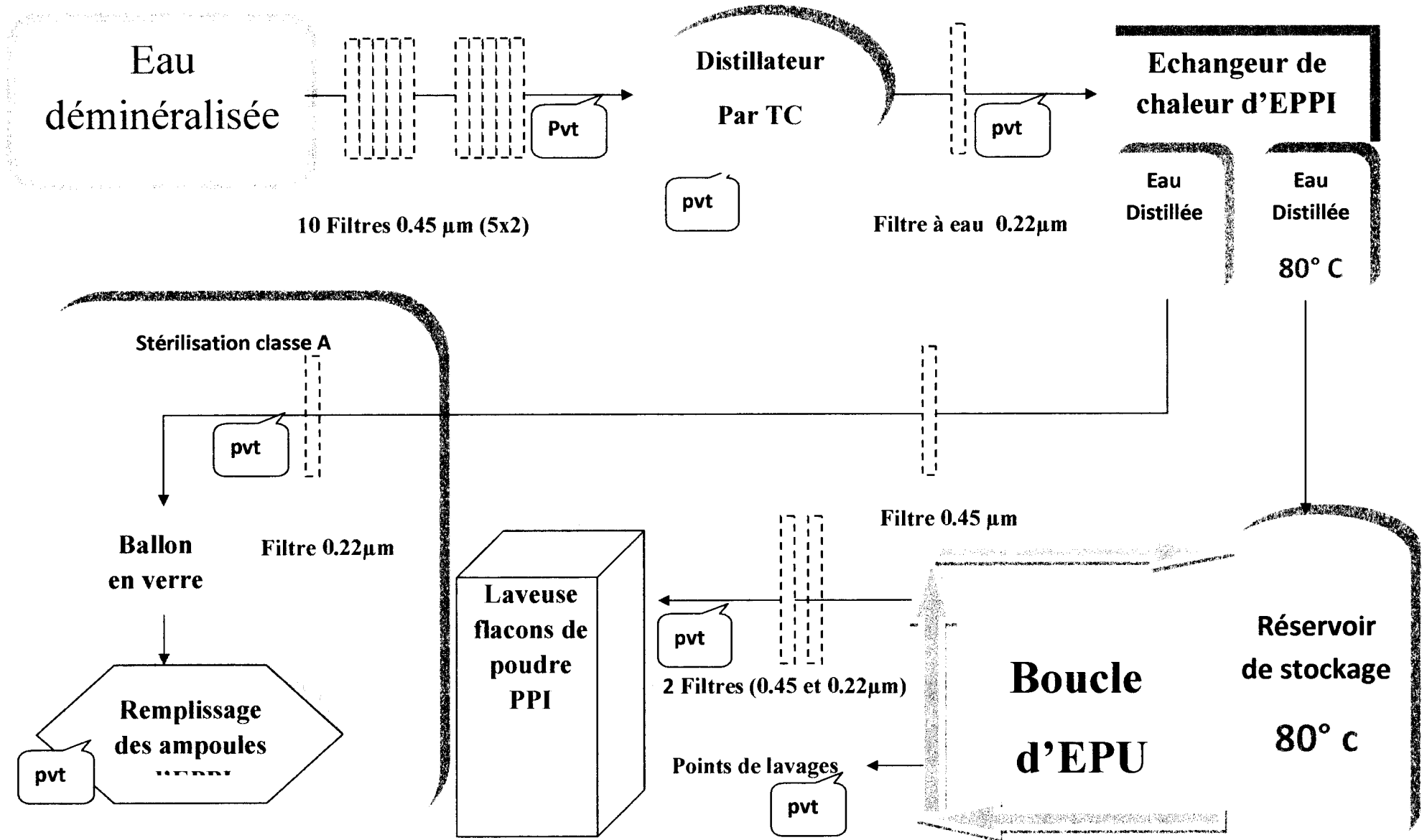


Fig. N° 17 : schéma général du système de purification et de distribution de l'eau dans le local de production A avec les sites de prélèvement

#### **IV.4. CONTRÔLE DE QUALITÉ.**

Le complexe dispose d'un matériel de contrôle de qualité de l'eau in process et d'un laboratoire de contrôle qualité pour le suivi de la qualité de l'eau produite.

##### **IV.4.1. Échantillonnage.**

###### **IV.4.1.1. Modalités de prélèvement :**

###### **➤ Mode de prélèvement :**

- Ouvrir le robinet et laisser l'eau s'écouler pendant 5 minutes,
- Remplir les flacons puis les fermer,
- Etiqueter les flacons avec les renseignements (date et heure du prélèvement, Nom du point de prélèvement).

###### **➤ Matériel du prélèvement:**

On utilise de préférence des flacons en verre borosilicaté, bouchés avec des bouchons en polyéthylène ; ces flacons doivent être nettoyés par un mélange sulfo-chromique, rincés à l'eau distillée et enfin séchés.

###### **➤ Conservation des échantillons:**

Les échantillons sont mis dans des flacons en verre ou en plastique, rincés avec l'eau distillée puis ils seront fermés.

###### **IV.4.1.2. Points de prélèvement.**

Pour contrôler la qualité de l'eau déminéralisée obtenue après les procédés d'osmose inverse et de permutation sur lit mélangés, des prélèvements d'échantillons sont effectués à deux niveaux :

- Un prélèvement de l'eau brute.
- Un prélèvement à la sortie du lit mélangé.

Pour les contrôles de l'eau distillée les prélèvements effectués sont :

➤ **Prélèvements journaliers :**

- A la dernière remplisseuse d'ampoule.
- A la sortie des filtres.

➤ **Prélèvements hebdomadaires :** au niveau de :

- Laveuses des flacons de poudre PPI.
- Distillateurs.
- Locale de lavage.

Au niveau du local de production A, il ya 3 contrôles intermédiaires (3 échantillons/jour envoyés au laboratoire de contrôle de qualité) qui sont :

- un prélèvement pour le contrôle physicochimique (pH, Cl, conductivité).
- un prélèvement pour le contrôle de la stérilité.
- un prélèvement pour la toxicologie.

#### **IV.4.2. Les Contrôle effectués.**

##### **IV.4.2.1.. Les Contrôles in process :**

Les contrôles quotidiens effectués au niveau de la station production de l'eau déminéralisée sont :

- ✓ Le pH.
- ✓ La Conductivité.
- ✓ Le taux des Chlorures.

Au niveau des locaux de fabrication, le contrôle in process de l'eau distillée est le même que celui de l'eau déminéralisée (pH, conductivité, chlorures).



#### IV.4.2.2. Contrôle au niveau du laboratoire :

Le laboratoire de contrôle qualité prend des prélèvements hebdomadaires de l'unité de déminéralisation pour contrôler la qualité et détecter toutes anomalies de l'eau.

Pour les échantillons d'eau distillée venant des locaux de production les contrôles les plus importants qui vont juger la qualité d'eau nécessitent plus du matériel et précision (microbiologiques, physico-chimiques et toxicologiques mentionnés à la PE).

**Tableau N°5 : Comparaison de systèmes de déminéralisation de la filiale Antibiotical avec les exigences PE/BPF :**

<b>Critères</b>	<b>Exigences PE et BPF</b>	<b>Système de traitement du complexe Antibiotical</b>
<b>Eau d'alimentation</b>	EDCH	EDCH
<b>Déminéralisation</b>	Selon la qualité d'eau d'alimentation (sur sable, à bougies, charbon actif), injection des produits chimiques, ultra filtration, échange d'ions, UV).	Traitement puissant : injection $Al_2(SO_4)_3$ et NaOCl + Filtration ; sur sable et anthracite, sur charbon actif, filtre à bougie + RO + échange d'ions.
<b>Qualité de l'eau à la sortie de la déminéralisation</b>	Pas de nuisance sur les équipements de distillation.	Eau déminéralisée Conforme (conductivité acceptable, dureté = 0 , pH neutre).

**Tableau N°6: Comparaison des essais de qualités réalisés au niveau de la filiale Antibiotical avec ceux de la PE.**

<b>Critères</b>	<b>PE</b>	<b>Antibiotical</b>
<b>Essais appliqués</b>	<b>Annexe III</b>	<b>Tous les essais sont effectués conformément à la PE.</b>
<b>Propriétés physico-chimiques, microbiologiques et toxicologiques</b>	<b>Tableau N° 1</b>	<b>Conforme aux normes définis par la PE</b>

**Tableau N°7: Comparaison du système de distillation ( Distillation / Filtration stérilisante) avec les exigences PE/BPF :**

<b>Critères de comparaison</b>	<b>Exigences de PE/BPF</b>	<b>Système de traitement Antibiotical Sidal</b>
<b>Type de distillateur</b>	<b>ME ou TC</b>	<b>TC</b>
<b>Production d'EPU</b>	<b>Toutes les techniques sont autorisées</b>	<b>Par TC</b>
<b>Production d'EPPI</b>	<b>ME ou TC</b>	<b>Par TC</b>
<b>Température de l'eau en circulation</b>	<b>Supérieure à 70° C pour EPPI , et environ 15° C pour EPU.</b>	<b>Les deux qualités d'eau ont la même température de circulation 80° C</b>
<b>Utilisation de l'eau purifiée mise en boucle</b>	<b>Pour fabrication et nettoyage.</b>	<b>production des sirops et nettoyages</b>

## V. CONCLUSION :

Dans le but de produire les qualités d'eau nécessaires pour couvrir ses besoins, l'industrie pharmaceutique fait appel à différentes procédures de traitement, le choix des méthodes et matériels de traitement est lié à plusieurs paramètres (qualités d'eau d'alimentation, exigences de législateurs, le matériel disponible chez les fournisseurs,...).

Pour le complexe d'Antibiotical Saidal de Médéa, l'installation du système de traitement de l'eau inclut un matériel performant de purification de l'eau, suite aux qualités d'eau d'alimentation (dureté élevé,...).

L'ancienneté du système de traitement de l'eau (installée avant 30 ans), oblige le complexe de planifier des maintenances avec des périodicités rapprochées.

Mais malgré ces difficultés, l'eau produite par le système de traitement répond aux exigences de sécurité et de qualité physico-chimique, microbiologique et toxicologique de la pharmacopée la plus récente, grâce à un plan de contrôle strict et périodique.

Le suivi de la qualité de l'eau produite au niveau du complexe, se fait par le laboratoire de contrôle de qualité, ce dernier est équipé d'un matériel d'analyse et d'échantillonnage pour détecter toute anomalie dans la qualité de l'eau dans les différents points d'analyse.

Les règles rigoureuses d'hygiène et d'asepsie au niveau des points d'utilisation luttent contre toute contamination microbiologique acquise dans ces sites.

Malgré quelques déviations dans le système de traitement du complexe Antibiotical Saidal de Médéa, l'eau issue du système de purification de l'eau reste conforme aux spécifications de la PE.

**VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :****VI.1. Ouvrages.**

1. Anonyme 1 : EDQM (Direction européenne de la qualité des médicaments. La Pharmacopée européenne 7<sup>e</sup> édition ; année 2011.
2. Anonyme 2: CGMP .Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices (fichier PDF), Année 2011.
3. Anonyme 3: Commission Européenne: Direction générale d'entreprise ; Groupe de travail sur le contrôle des médicaments et les inspections .Version finale de l'annexe 15 du guide communautaire des bonnes pratiques de fabrication. Intitulé : Qualification et validation.
4. Anonyme 4 : Ministère de santé et des solidarités française , Guide technique : L'eau dans les établissements de santé, année 2005.
5. Anonyme 5 : Elga labwater .Guide labwater : Présentation synthétique des applications de purification d'eau de laboratoire, du contrôle et des normes.année 2008.
6. Anonyme 6 : OMS , Guide OMS des normes relatives au bonnes pratiques de fabrication (BPF), partie 2 : Validation 1997.
7. BRONSARD P. Validation des systèmes d'eau pure utilisés dans l'industrie pharmaceutique ; présentation power point . Année 2009.
8. DESJARDINS R. Le traitement des eaux; Edition de l'école polytechnique de Montréal, p3-6 ;27-41 ;111-118.
9. KUNNER N.F. , Manuel de traitement de l'eau/ Edition technique et documentation LAVOISIER.
10. Le Hir A., Chaumeil J.C, Bronssard D , Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments 9<sup>e</sup> édition ,année 2009 .
11. Lubbe B. , Procédés modernes de traitement de l'eau .
12. Moleta R. Gestion des problèmes d'environnement dans l'industrie agro-alimentaire/tec. et doc. Année 2002 .

13. **Mortgat B. , Résine échangeuse d'ions et traitement de l'eau n°202, décembre 2000.**
14. **Tardath et Beaudry J.P. ,Chimie des eaux, édition 1984.**
15. **Vilanginess R. , Introduction à l'hydrologie / eau, environnement et santé publique /2<sup>ème</sup> édition.année 2003.**

#### **IV.3. Articles.**

16. **Neri R. Article ; Présent et future des eaux à usage pharmaceutique (EUP). revue La Vague. Semptembre 2012.**

#### **IV.2. Sites internet.**

17. **Burkhalter AG.H. L'art et la manière de préserver de la contamination microbiologique les eaux à usages pharmaceutiques ainsi que les installations de traitement, *www.A3P.com*. Année 2011.**
18. **Kson S. et Euro L. , Les exigences des déférentes pharmacopées en matière d'eau pharmaceutique, *www.processpropre.fr* , Janvier 2012.**
19. **Neri R. , Quelles évolutions pour les pharmacopées de demain , janvier 2012 , *www.processpropre.fr*.**
20. **Ringa S. , Biofilm et biocontaminations problématique et solution, Responsable activité pharma et biotech A3P Tunisie, *www.processpropre.fr* ,année 2007.**

**LISTE DES ANNEXES :**

- **ANNEXE I : Présentation du complexe Antibiotical Sidal de médéa.**
- **ANNEXE II : Les essais de la pharmacopée européenne 6° édition sur l'eau pour préparation injectable.**
- **ANNEXE III : Les essais de la pharmacopée européenne 6° édition sur l'eau purifiée.**

# ANNEXE I

## ❖ **Présentation de la filiale Antibiotical:**

Le complexe d'antibiotique est devenu Antibiotical Médéa en 1997, filiale du groupe Sidal, situé à 100KM au sud d'Alger et s'étend sur une superficie de 25 hectares, cette filiale est spécialisée dans la production des antibiotiques, pénicilliniques et non pénicilliniques, dotée des installations nécessaires la production des médicaments depuis l'obtention du principe actif jusqu'à sa mise en forme galénique; cette filiale se compose:

- D'une entité au point de la biotechnologie pour la production des principes actifs pénicilliniques et non pénicilliniques par fermentation ou semi-synthèse.
- De deux unités de semi- synthèse pour les spécialités pharmaceutiques destinés aux différentes voies (orale, injectable, cutanée,...), deux locaux; le local A est consacré pour les pénicilliniques, le deuxième (local B) pour les non pénicilliniques avec une capacité de 60millions unités.
- D'une unité de production de l'air (pour la fermentation), de la vapeur, de l'eau (adoucie, froide, distillée, déminéralisée),... appelée services généraux.

La filiale Antibiotical est dotée d'une station de traitement de l'eau au niveau des services généraux qui a pour rôle de produire et de conditionner l'eau pour alimenter les différents ateliers qui lui sont attachés (eau de chaudières, eau potable, eau déminéralisée,...).



# ANNEXE II

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

**Surveillance microbiologique.** Au cours de la production et de la conservation, des mesures appropriées sont prises pour garantir que le nombre de germes microbiens est convenablement contrôlé et maîtrisé. Des seuils d'alerte et d'intervention sont établis en vue de la détection de toute évolution indésirable. Dans des conditions normales, est considéré comme seuil d'intervention approprié, un dénombrement microbien de 10 UFC pour 100 ml, déterminé par filtration sur une membrane dont la taille nominale des pores n'excède pas 0,45 µm, en utilisant du milieu gélosé R2A, au moins 200 ml d'eau pour préparations injectables en vrac et en incubant à 30-35 °C pendant au moins 5 jours. Dans le cas des préparations injectables faisant l'objet d'un traitement aseptique, il peut être nécessaire d'appliquer des seuils d'alerte plus stricts.

*Milieu gélosé R2A*

Extrait de levure	0,5 g
Peptone protéose	0,5 g
Hydrolysate de caséine	0,5 g
Glucose	0,5 g
Amidon	0,5 g
Phosphate dipotassique	0,3 g
Sulfate de magnésium anhydre	0,024 g
Pyruvate de sodium	0,3 g
Gélose	15,0 g
Eau purifiée	qsp 1000 ml

01/2009:0169

## EAU POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES

Aqua ad iniectionabilia

H<sub>2</sub>O

*M<sub>r</sub>* 18,02

### DÉFINITION

Eau destinée soit à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux (eau pour préparations injectables en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances ou préparations pour administration parentérale (eau stérilisée pour préparations injectables).

### Eau pour préparations injectables en vrac

#### PRODUCTION

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

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

Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,2 ± 0,2 après stérilisation. Procédez à la stérilisation par chauffage à l'autoclave à 121 °C pendant 15 min.

#### *Fertilité du milieu gélosé R2A*

- *Préparation des souches de référence.* Utilisez des suspensions standardisées stables des souches de référence ou préparez des suspensions comme indiqué dans le tableau 0169.-1. Les cultures sont effectuées selon un système de lot de semence tel que les microorganismes viables utilisés pour l'inoculation n'aient pas subi plus de 5 passages à partir du lot de semence primaire d'origine. Cultivez séparément chacune des souches bactériennes comme indiqué dans le tableau 0169.-1. Utilisez de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0 ou de la solution tampon phosphate pH 7,2 pour préparer les suspensions témoins. Utilisez les suspensions dans les 2 h, ou dans les 24 h si elles sont conservées à 2-8 °C. Plutôt que de préparer puis diluer une suspension fraîche de cellules végétatives de *Bacillus subtilis*, on peut également préparer une suspension de spores stable puis en utiliser un volume approprié pour l'inoculation. Cette suspension peut être maintenue à 2-8 °C pendant une durée validée.
- *Essai de fertilité.* Effectuez ce contrôle sur chaque lot de milieu, qu'il soit acheté prêt à l'emploi ou préparé à partir d'un milieu déshydraté ou des ingrédients décrits. Ensemencez séparément des plaques de milieu gélosé R2A avec un petit nombre (au maximum 100 UFC) des microorganismes indiqués dans le tableau 0169.-1. Incubez dans les conditions spécifiées dans ce tableau. La croissance obtenue ne doit pas différer de plus d'un facteur 2 de la valeur calculée pour un inoculum standardisé. Pour les inoculum récemment préparés,

la croissance des microorganismes doit être comparable à celle observée avec un lot de milieu précédemment contrôlé et approuvé.

Tableau 0169.-1. – *Essai de fertilité du milieu gélosé R2A*

Microorganisme	Préparation de la souche de référence	Essai de fertilité
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> par exemple : ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja ou milieu liquide aux peptones de caséine et de soja 30-35 °C 18-24 h	Milieu gélosé R2A ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 3 jours
<i>Bacillus subtilis</i> par exemple : ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja ou milieu liquide aux peptones de caséine et de soja 30-35 °C 18-24 h	Milieu gélosé R2A ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 3 jours

**Carbone organique total (2.2.44)** : au maximum 0,5 mg/l.

**Conductivité.** Déterminez la conductivité, hors ligne ou en ligne, selon la procédure suivante.

#### ÉQUIPEMENT

*Cellule de mesure* :

- électrodes constituées d'un matériau approprié tel que l'acier inoxydable ;
- constante de la cellule : la constante est généralement certifiée par le fournisseur et doit ensuite être vérifiée à des intervalles appropriés au moyen d'une solution de référence certifiée ayant une conductivité inférieure à  $1500 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  ou par comparaison avec une cellule ayant une constante de cellule certifiée ; la constante de la cellule est confirmée si la valeur trouvée ne s'écarte pas de plus de 2 pour cent de la valeur certifiée, sinon la cellule doit être recalibrée.

*Conductimètre* : exactitude de  $0,1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  ou moins pour la fourchette basse.

*Étalonnage du système (cellule de mesure et conductimètre)* :

- à l'aide d'une ou plusieurs solutions de référence certifiées appropriées ;
- exactitude :  $\pm 3$  pour cent de la conductivité mesurée plus  $0,1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ .

*Étalonnage du conductimètre* : l'étalonnage est effectué, après déconnexion de la cellule de mesure, pour tous les intervalles de mesure utilisés, au moyen de résistances de précision ou autres dispositifs équivalents ayant une incertitude de la valeur certifiée de 0,1 pour cent ou moins.

Dans le cas de cellules de mesure en ligne ne pouvant pas être démontées, l'étalonnage du système peut être effectué par rapport à un instrument de mesure de conductivité étalonné équipé d'une cellule de mesure placée dans le courant d'eau à proximité de la cellule à étalonner.

*Mesure de la température* : tolérance  $\pm 2$  °C.

#### MODE OPÉRATOIRE

##### Phase 1

1. Mesurez la conductivité sans compensation de température et enregistrez simultanément la température. Des mesures avec compensation de température peuvent être effectuées après validation appropriée.

2. Dans le tableau 0169.-2, cherchez la valeur de la température immédiatement inférieure et la plus proche de la température mesurée. La valeur de conductivité correspondante est la limite applicable à cette température.

3. Si la conductivité mesurée n'est pas supérieure à la valeur indiquée dans le tableau 0169.-2, l'eau à examiner satisfait aux exigences de conductivité. Si la conductivité mesurée est supérieure à la valeur indiquée dans le tableau 0169.-2, passez à la phase 2.

Tableau 0169.-2. – *Phase 1*

*Température et exigences de conductivité (mesures de conductivité non compensées en température)*

Température (°C)	Conductivité ( $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ )
0	0,6
5	0,8
10	0,9
15	1,0
20	1,1
25	1,3
30	1,4
35	1,5
40	1,7
45	1,8
50	1,9
55	2,1
60	2,2
65	2,4
70	2,5
75	2,7
80	2,7
85	2,7
90	2,7
95	2,9
100	3,1

##### Phase 2

4. Transférez dans un récipient approprié une quantité suffisante d'eau pour préparations injectables en vrac (au minimum 100 ml) et agitez l'échantillon. Ajustez si nécessaire la température à  $25 \pm 1$  °C et, tout en la maintenant à cette valeur, commencez à agiter énergiquement l'échantillon en notant périodiquement la conductivité. Lorsque la variation de conductivité (due à l'absorption du dioxyde de carbone atmosphérique) devient inférieure à  $0,1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  sur une durée de 5 min, notez la valeur de la conductivité.
5. Si cette valeur n'est pas supérieure à  $2,1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ , l'eau pour préparations injectables en vrac satisfait aux exigences de conductivité. Si elle est supérieure à  $2,1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ , passez à la phase 3.

##### Phase 3

6. Opérez dans les 5 min, approximativement, qui suivent la détermination de conductivité de l'étape 5 de la phase 2, tout en maintenant la température de l'échantillon à  $25 \pm 1$  °C. Ajoutez à l'échantillon une solution saturée de

*chlorure de potassium R* (à raison de 0,3 ml pour 100 ml d'échantillon) récemment préparée et déterminez le pH (2.2.3) à 0,1 unité près.

7. A l'aide du tableau 0169-3, déterminez la limite de conductivité qui correspond au pH mesuré à l'étape 6. Si la conductivité obtenue à l'étape 4 de la phase 2 n'est pas supérieure à cette valeur, l'eau à examiner satisfait aux exigences de conductivité. Si la conductivité mesurée est supérieure à cette valeur ou si le pH n'est pas compris dans l'intervalle 5,0-7,0, l'eau à examiner ne satisfait pas aux exigences de conductivité.

Tableau 0169-3. - Phase 3  
pH et exigences de conductivité (échantillons équilibrés en température et par rapport à l'atmosphère)

pH	Conductivité ( $\mu\text{Scm}^{-1}$ )
5,0	4,7
5,1	4,1
5,2	3,6
5,3	3,3
5,4	3,0
5,5	2,8
5,6	2,6
5,7	2,5
5,8	2,4
5,9	2,4
6,0	2,4
6,1	2,4
6,2	2,5
6,3	2,4
6,4	2,3
6,5	2,2
6,6	2,1
6,7	2,6
6,8	3,1
6,9	3,8
7,0	4,6

#### CARACTÈRES

*Aspect* : liquide limpide et incolore.

#### ESSAI

**Nitrates** : au maximum 0,2 ppm.

Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduisez 5 ml d'eau pour préparations injectables en vrac et ajoutez 0,4 ml d'une solution de *chlorure de potassium R* à 100 g/l, 0,1 ml de solution de *diphénylamine R* puis, goutte à goutte et en agitant, 5 ml d'*acide sulfurique exempt d'azote R*. Placez le tube dans un bain-marie à 50 °C. Si, après 15 min, il apparaît une coloration bleue, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4,5 ml d'eau exempte de *nitrate R* et de 0,5 ml de solution à 2 ppm de *nitrate (NO<sub>3</sub>) R*.

**Aluminium (2.4.17)** : au maximum 10 ppb, si l'eau pour préparations injectables en vrac est destinée à la fabrication de solutions pour dialyse.

*Solution prescrite*. A 400 ml d'eau pour préparations injectables en vrac, ajoutez 10 ml de solution tampon *acétate pH 6,0 R* et 100 ml d'eau distillée R.

*Solution témoin*. Mélangez 2 ml de solution à 2 ppm d'*aluminium (Al) R*, 10 ml de solution tampon *acétate pH 6,0 R* et 98 ml d'eau distillée R.

*Solution à blanc*. Mélangez 10 ml de solution tampon *acétate pH 6,0 R* et 100 ml d'eau distillée R.

**Endotoxines bactériennes (2.6.14)** : moins de 0,25 UI/ml.

## Eau stérilisée pour préparations injectables

### DÉFINITION

Eau pour préparations injectables en vrac répartie dans des récipients appropriés qui sont ensuite fermés, puis stérilisés par la chaleur, dans des conditions telles que l'eau reste conforme à la limite spécifiée dans l'essai des endotoxines bactériennes. L'eau stérilisée pour préparations injectables est exempte de tout additif.

Examinée dans des conditions appropriées de visibilité, l'eau stérilisée pour préparations injectables est limpide et incolore.

Chaque récipient contient une quantité d'eau suffisante pour permettre le prélèvement du volume nominal.

### ESSAI

**Acidité ou alcalinité**. A 20 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 0,05 ml de solution de *rouge de phénol R*. Si la solution est jaune, elle vire au rouge en présence de 0,1 ml d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. Si la solution est rouge, elle vire au jaune en présence de 0,15 ml d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

**Conductivité** : au maximum 25  $\mu\text{Scm}^{-1}$  dans le cas des récipients de volume nominal inférieur ou égal à 10 ml ; au maximum 5  $\mu\text{Scm}^{-1}$  dans le cas des récipients de volume nominal supérieur à 10 ml.

Utilisez l'équipement et la procédure d'étalonnage définis sous Eau pour préparations injectables en vrac, en maintenant la température de l'échantillon à  $25 \pm 1$  °C.

**Substances oxydables**. Dans le cas de récipients d'un volume nominal inférieur à 50 ml : portez à ébullition 100 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables avec 10 ml d'*acide sulfurique dilué R*. Ajoutez 0,4 ml de *permanganate de potassium 0,02 M* et portez à ébullition pendant 5 min. La solution reste légèrement rose.

Dans le cas de récipients d'un volume nominal égal ou supérieur à 50 ml : portez à ébullition 100 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables avec 10 ml d'*acide sulfurique dilué R*. Ajoutez 0,2 ml de *permanganate de potassium 0,02 M* et portez à ébullition pendant 5 min. La solution reste légèrement rose.

**Chlorures (2.4.4)** : au maximum 0,5 ppm dans le cas des récipients de volume nominal inférieur ou égal à 100 ml.

15 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables satisfont à l'essai limite des chlorures. Préparez le témoin avec un mélange de 1,5 ml de solution à 5 ppm de *chlorure (Cl) R* et de 13,5 ml d'eau R. Examinez les solutions dans l'axe vertical des tubes.

Dans le cas de récipients de contenance nominale supérieure à 100 ml, utilisez l'essai suivant : à 10 ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, ajoutez 1 ml d'*acide nitrique dilué R* et 0,2 ml de solution de *nitrate d'argent R2*. L'aspect de la solution ne présente aucun changement pendant au moins 15 min.

**Nitrates** : au maximum 0,2 ppm.

Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduisez 5 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables et ajoutez 0,4 ml d'une solution de *chlorure de potassium R* à 100 g/l,

0,1 ml de *solution de diphénylamine R* puis, goutte à goutte et en agitant, 5 ml d'*acide sulfurique exempt d'azote R*. Placez le tube dans un bain-marie à 50 °C. Si, après 15 min, il apparaît une coloration bleue, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4,5 ml d'*eau exempte de nitrate R* et de 0,5 ml de *solution à 2 ppm de nitrate (NO<sub>3</sub>) R*.

**Sulfates.** A 10 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 0,1 ml d'*acide chlorhydrique dilué R* et 0,1 ml de *solution de chlorure de baryum R1*. L'aspect de la solution ne présente aucun changement pendant au moins 1 h.

**Aluminium (2.4.17) :** au maximum 10 ppb, si l'eau stérilisée pour préparations injectables est destinée à la fabrication de solutions pour dialyse.

*Solution prescrite.* A 400 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 10 ml de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 ml d'*eau distillée R*.

*Solution témoin.* Mélangez 2 ml de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 ml de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 ml d'*eau distillée R*.

*Solution à blanc.* Mélangez 10 ml de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 ml d'*eau distillée R*.

**Ammonium :** dans le cas de récipients d'un volume nominal inférieur à 50 ml : au maximum 0,6 ppm ; dans le cas de récipients d'un volume nominal égal ou supérieur à 50 ml : au maximum 0,2 ppm.

Dans le cas de récipients d'un volume nominal inférieur à 50 ml : à 20 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 1 ml de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R*. Après 5 min, examinez la solution suivant l'axe vertical du tube. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un témoin préparé simultanément par addition de 1 ml de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R* à un mélange de 4 ml de *solution à 3 ppm d'ammonium (NH<sub>4</sub>) R* et de 16 ml d'*eau exempte d'ammonium R*.

Dans le cas de récipients d'un volume nominal supérieur ou égal à 50 ml : à 20 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 1 ml de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R*. Après 5 min, examinez la solution suivant l'axe vertical du tube. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un témoin préparé simultanément par addition de 1 ml de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R* à un mélange de 4 ml de *solution à 1 ppm d'ammonium (NH<sub>4</sub>) R* et de 16 ml d'*eau exempte d'ammonium R*.

**Calcium et magnésium.** A 100 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 2 ml de *solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,0 R*, 50 mg de *mélange composé au mordant noir 11 R* et 0,5 ml d'*édétate de sodium 0,01 M*. Il apparaît une coloration bleu franc.

**Résidu à l'évaporation :** au maximum 4 mg (0,004 pour cent) dans le cas des récipients de volume nominal inférieur ou égal à 10 ml ; au maximum 3 mg (0,003 pour cent) dans le cas des récipients de volume nominal supérieur à 10 ml.

Evaporez à siccité, au bain-marie, 100 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, puis desséchez le résidu à l'étuve à 100-105 °C.

**Contamination particulière : particules non visibles (2.9.19).** L'eau stérilisée pour préparations injectables satisfait, selon le cas, à l'essai A ou à l'essai B.

**Stérilité (2.6.1).** L'eau stérilisée pour préparations injectables satisfait à l'essai de stérilité.

**Endotoxines bactériennes (2.6.14) :** moins de 0,25 UI/ml.

# ANNEXE III

01/2009:0008

**EAU PURIFIÉE****Aqua purificata**H<sub>2</sub>O

M, 18,02

**DÉFINITION**

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

**Eau purifiée en vrac****PRODUCTION**

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

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.

**Surveillance microbiologique.** Au cours de la production et de la conservation, des mesures appropriées sont prises pour garantir que le nombre de germes microbiens est convenablement contrôlé et maîtrisé. Des seuils d'alerte et d'intervention sont établis en vue de la détection de toute évolution indésirable. Dans des conditions normales, est considéré comme seuil d'intervention approprié, un dénombrement microbien de 100 UFC/ml, déterminé par filtration sur une membrane dont la taille nominale des pores n'excède pas 0,45 µm, en utilisant du milieu gélosé R2A et en incubant à 30-35 °C pendant au moins 5 jours. Le volume de l'échantillon est choisi en fonction du résultat attendu.

**Milieu gélosé R2A**

Extrait de levure	0,5 g
Peptone protéose	0,5 g
Hydrolysate de caséine	0,5 g
Glucose	0,5 g
Amidon	0,5 g
Phosphate dipotassique	0,3 g
Sulfate de magnésium anhydre	0,024 g
Pyruvate de sodium	0,3 g
Gélose	15,0 g
Eau purifiée	qsp 1000 ml

Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,2 ± 0,2 après stérilisation. Procédez à la stérilisation par chauffage à l'autoclave à 121 °C pendant 15 min.

**Fertilité du milieu gélosé R2A**

— **Préparation des souches de référence.** Utilisez des suspensions standardisées stables des souches de référence ou préparez des suspensions comme indiqué dans le tableau 0008.1. Les cultures sont effectuées selon un système de lot de semence tel que les microorganismes viables utilisés pour l'inoculation n'aient pas subi plus de 5 passages à partir du lot de semence primaire d'origine. Cultivez séparément chacune des souches bactériennes comme indiqué dans le tableau 0008.1. Utilisez de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0 ou de la solution tampon phosphate pH 7,2 pour préparer les suspensions témoins. Utilisez les suspensions dans les 2 h, ou dans les 24 h si elles sont conservées à 2-8 °C.

Plutôt que de préparer puis diluer une suspension fraîche de cellules végétatives de *Bacillus subtilis*, on peut également préparer une suspension de spores stable puis en utiliser un volume approprié pour l'inoculation. Cette suspension peut être maintenue à 2-8 °C pendant une durée validée.

- **Essai de fertilité.** Effectuez ce contrôle sur chaque lot de milieu, qu'il soit acheté prêt à l'emploi ou préparé à partir d'un milieu déshydraté ou des ingrédients décrits. Ensemencez séparément des plaques de milieu gélosé R2A avec un petit nombre (au maximum 100 UFC) des microorganismes indiqués dans le tableau 0008.-1. Incubez dans les conditions spécifiées dans ce tableau. La croissance obtenue ne doit pas différer de plus d'un facteur 2 de la valeur calculée pour un inoculum standardisé. Pour les inoculum récemment préparés, la croissance des microorganismes doit être comparable à celle observée avec un lot de milieu précédemment contrôlé et approuvé.

Tableau 0008.-1. – Essai de fertilité du milieu gélosé R2A

Microorganisme	Préparation de la souche de référence	Essai de fertilité
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> par exemple : ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja ou milieu liquide aux peptones de caséine et de soja 30-35 °C 18-24 h	Milieu gélosé R2A ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 3 jours
<i>Bacillus subtilis</i> par exemple : ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja ou milieu liquide aux peptones de caséine et de soja 30-35 °C 18-24 h	Milieu gélosé R2A ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 3 jours

#### Carbone organique total ou substances oxydables.

Effectuez l'essai du carbone organique total (2.2.44) avec une limite de 0,5 mg/l, ou l'essai suivant des substances oxydables : chauffez à ébullition pendant 5 min un mélange de 100 ml d'eau purifiée, de 10 ml d'acide sulfurique dilué R et de 0,1 ml de permanganate de potassium 0,02 M ; la solution reste légèrement rose.

**Conductivité.** Déterminez la conductivité, hors ligne ou en ligne, selon la procédure suivante.

#### ÉQUIPEMENT

##### Cellule de mesure :

- électrodes constituées d'un matériau approprié tel que l'acier inoxydable ;
- constante de la cellule : la constante est généralement certifiée par le fournisseur et doit ensuite être vérifiée à des intervalles appropriés au moyen d'une solution de référence certifiée ayant une conductivité inférieure à 1500  $\mu\text{Scm}^{-1}$  ou par comparaison avec une cellule ayant une constante de cellule certifiée ; la constante de la cellule est confirmée si la valeur trouvée ne s'écarte pas de plus de 2 pour cent de la valeur certifiée, sinon la cellule doit être recalibrée.

**Conductimètre :** exactitude de 0,1  $\mu\text{Scm}^{-1}$  ou moins pour la fourchette basse.

##### Étalonnage du système (cellule de mesure et conductimètre) :

- à l'aide d'une ou plusieurs solutions de référence certifiées appropriées ;
- exactitude :  $\pm 3$  pour cent de la conductivité mesurée plus 0,1  $\mu\text{Scm}^{-1}$ .

**Étalonnage du conductimètre :** l'étalonnage est effectué, après déconnexion de la cellule de mesure, pour tous les intervalles de mesure utilisés, au moyen de résistances de précision ou autres dispositifs équivalents ayant une incertitude de la valeur certifiée de 0,1 pour cent ou moins.

Dans le cas de cellules de mesure en ligne ne pouvant pas être démontées, l'étalonnage du système peut être effectué par rapport à un instrument de mesure de conductivité étalonné équipé d'une cellule de mesure placée dans le courant d'eau à proximité de la cellule à étalonner.

**Mesure de la température :** tolérance  $\pm 2$  °C.

#### MODE OPÉRATOIRE

Mesurez la conductivité sans compensation de température et enregistrez simultanément la température. Des mesures avec compensation de température peuvent être effectuées après validation appropriée.

L'eau purifiée en vrac satisfait aux exigences si la conductivité mesurée à la température enregistrée n'est pas supérieure à la valeur indiquée dans le tableau 0008.-2.

Pour les températures ne figurant pas dans le tableau 0008.-2, calculez la conductivité maximale admise par interpolation entre les valeurs immédiatement inférieure et supérieure du tableau.

Tableau 0008.-2. – Température et exigences de conductivité

Température (°C)	Conductivité ( $\mu\text{Scm}^{-1}$ )
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

**Métaux lourds.** Si l'eau purifiée en vrac est conforme à l'essai de conductivité prescrit pour l'Eau pour préparations injectables (0169) en vrac, il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai des métaux lourds prescrit ci-après.

#### CARACTÈRES

**Aspect :** liquide limpide et incolore.

#### ESSAI

**Nitrates :** au maximum 0,2 ppm.

Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduisez 5 ml d'eau purifiée en vrac et ajoutez 0,4 ml d'une solution de chlorure de potassium R à 100 g/l, 0,1 ml de solution de diphénylamine R puis, goutte à goutte et en agitant, 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote R. Placez le tube dans un bain-marie à 50 °C. Si, après 15 min, il apparaît une coloration bleue, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4,5 ml d'eau exempte de nitrate R et de 0,5 ml de solution à 2 ppm de nitrate ( $\text{NO}_3$ ) R.



**Aluminium (2.4.17)** : au maximum 10 ppb, si l'eau purifiée en vrac est destinée à la fabrication de solutions pour dialyse.  
*Solution prescrite.* A 400 ml d'eau purifiée en vrac, ajoutez 10 ml de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 ml d'eau distillée R.

*Solution témoin.* Mélangez 2 ml de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 ml de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 ml d'eau distillée R.

*Solution à blanc.* Mélangez 10 ml de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 ml d'eau distillée R.

**Métaux lourds (2.4.8)** : au maximum 0,1 ppm.

A 200 ml d'eau purifiée en vrac, ajoutez 0,15 ml d'*acide nitrique 0,1 M* et chauffez au bain-marie dans une capsule de verre, jusqu'à réduction du volume à 20 ml. 12 ml de la solution concentrée satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 10 ml de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R* et 0,075 ml d'*acide nitrique 0,1 M*. Préparez la solution à blanc en ajoutant 0,075 ml d'*acide nitrique 0,1 M*.

**Endotoxines bactériennes (2.6.14)** : moins de 0,25 UI/ml, si l'eau purifiée en vrac est destinée à la fabrication de solutions pour dialyse sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

#### ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de solutions pour dialyse.

### Eau purifiée conditionnée en récipients

#### DÉFINITION

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.

#### CARACTÈRES

*Aspect* : liquide limpide et incolore.

#### ESSAI

L'eau purifiée conditionnée en récipients satisfait aux essais prescrits dans la section Eau purifiée en vrac ainsi qu'aux essais complémentaires suivants.

**Acidité ou alcalinité.** A 10 ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, récemment bouillie puis refroidie dans un flacon de verre borosilicaté, ajoutez 0,05 ml de *solution de rouge de méthyle R*. La solution ne se colore pas en rouge.

A 10 ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, ajoutez 0,1 ml de *solution de bleu de bromothymol R1*. La solution ne se colore pas en bleu.

**Substances oxydables.** Chauffez à ébullition pendant 5 min un mélange de 100 ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, de 10 ml d'*acide sulfurique dilué R* et de 0,1 ml de *permanganate de potassium 0,02 M*. La solution reste légèrement rose.

**Chlorures.** A 10 ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, ajoutez 1 ml d'*acide nitrique dilué R* et 0,2 ml de *solution de nitrate d'argent R2*. L'aspect de la solution ne présente aucun changement pendant au moins 15 min.

**Sulfates.** A 10 ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, ajoutez 0,1 ml d'*acide chlorhydrique dilué R* et 0,1 ml de *solution de chlorure de baryum R1*. L'aspect de la solution ne présente aucun changement pendant au moins 1 h.

**Ammonium** : au maximum 0,2 ppm.

A 20 ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, ajoutez 1 ml de *solution alcaline de tétraiodomercurate de*

*potassium R*. Après 5 min, examinez la solution suivant l'axe vertical du tube. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un témoin, préparé simultanément, par addition de 1 ml de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R* à un mélange de 4 ml de *solution à 1 ppm d'ammonium (NH<sub>4</sub>) R* et de 16 ml d'eau exempte d'ammonium R.

**Calcium et magnésium.** A 100 ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, ajoutez 2 ml de *solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,0 R*, 50 mg de *mélange composé au mordant noir 11 R* et 0,5 ml d'*édétate de sodium 0,01 M*. Il apparaît une coloration bleu franc.

**Résidu à l'évaporation** : au maximum 0,001 pour cent.

Evaporez à siccité, au bain-marie, 100 ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, puis desséchez le résidu à l'étuve à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 1 mg.

#### Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10<sup>3</sup> UFC/ml (2.6.12). Utilisez le milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja.

#### ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de solutions pour dialyse.

## **RESUME ET MOTS CLES :**

### **Résumé :**

L'eau est l'excipient le plus utilisée en pharmacie. Lorsque l'eau entre en contact direct ou indirect avec le produit fini, un cadre réglementaire strict lui impose une qualité très élevée ; d'une part la pharmacopée décrit les qualités physico-chimiques et microbiologiques requises et les méthodes d'analyses des eau à usage pharmaceutique monographiées (EPU, EPPI et EHP) , d'autre part les BPF exposent les règles d'exploitation, de maintenance, de sécurité et de qualification de système de traitement de l'eau.

L'industrie pharmaceutique n'a d'autre alternative que de répondre à cette réglementation, pour cela elle fait appel à différentes méthodes de purification de l'eau dont les plus utilisées sont : la distillation, l'osmose inverse, l'échange d'ions et l'ultrafiltration.

Après sa purification et pour être conservée, dans un état de conformité physico-chimique et microbiologique, l'eau purifiée ne doit pas être stagnante, mais en constante circulation dans une boucle d'eau à des conditions précises.

La validation et les contrôles périodiques de qualité sont les deux éléments essentiels Pour assurer la qualité de l'eau produite.

Le complexe Antibiotical dispose d'un ancien système de purification de l'eau (depuis 1984), qui produit une eau conforme malgré la qualité médiocre de leurs eaux d'approvisionnement, et les difficultés rencontrées lors de la maintenance du système de purification.

Le laboratoire de contrôle qualité a un rôle inappréciable dans le maintien de la qualité de l'eau produite en appliquant un plan de contrôle périodique rigoureux.

### **Mots clés :**

- Eau à usage pharmaceutique
- Distillation,
- Assurance qualité.
- Validation.
- Boucle d'eau.

**Bendhabib moadh El bachir**

**E-mail: mohamed-m-2012@hotmail.fr**

**Chellali Abderrezzak**

**E-mail: abderrezzak@live.com**

## **Résumé :**

**FR :** L'eau est l'excipient le plus utilisée en pharmacie. Lorsque l'eau entre en contact direct ou indirect avec le produit fini, un cadre réglementaire strict lui impose une qualité très élevée ; d'une part la pharmacopée décrit les qualités et les méthodes d'analyses des eaux monographiées, d'autre part les BPF exposent les règles d'exploitation, de maintenance, de sécurité et de qualification de système de traitement de l'eau.

L'industrie pharmaceutique n'a d'autre alternative que de répondre à cette réglementation, pour cela elle fait appel à différentes méthodes de purification de l'eau dont les plus utilisées sont : la distillation, l'osmose inverse, l'échange d'ions et l'ultrafiltration. Après la purification l'eau entre dans une boucle d'eau avec des conditions précises pour maintenir ses propriétés.

La validation et les contrôles périodiques de qualité sont les deux éléments essentiels Pour assurer la qualité de l'eau produite.

Le complexe Antibiotical dispose d'un ancien système de purification de l'eau (depuis 1984), qui produit une eau conforme malgré la qualité médiocre de leurs eaux d'approvisionnement, et les difficultés rencontrées lors de la maintenance du système de purification. Le laboratoire de contrôle qualité a un rôle inappréciable dans le maintien de la qualité de l'eau produite en appliquant un plan de contrôle périodique rigoureux.

**EN :** Water is the most commonly used excipient in pharmacy. When water comes into direct or indirect contact with the finished product, a strict regulatory framework imposes a very high quality; one hand Pharmacopoeia describes the qualities and methods of water analysis monographers the other GMP expose operating rules, maintenance, security and qualification system water treatment.

The pharmaceutical industry has no alternative but to respond to this regulation, why it uses different methods of water purification, the most used are: distillation, reverse osmosis, exchange ion and ultrafiltration. After purification water enters a water loop with specific conditions to maintain its properties.

Validation and periodic quality checks are the two elements essential to ensure the e quality of the water produced.

The Antibiotical complex has an ancient system of water purification (since 1984), which produces a consistent water despite the poor quality of their water supply, and the difficulties encountered during maintenance of the purification system. The quality control laboratory has an invaluable role in maintaining the quality of water produced by applying a rigorous plan for periodic inspection.

**Mots clés :** Eau à usage pharmaceutique, Distillation, Assurance qualité, Validation, Boucle d'eau.