

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



FACULTE DE MEDECINE.
DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

**METHODOLOGIE DE MAITRISE DE LA
QUALITE DE L'EAU EN INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE**

Thèse d'exercice

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Juillet 2017

Présentée par :

- Boukourbane Rekia.
- Tahraoui Souad.

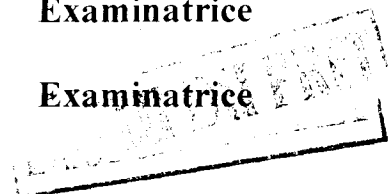
Devant le jury :

R.Belouni	Professeur en microbiologie
S.Djermoune	Maitre de conférences en pharmacie galénique
N.Ayachi	Maitre assistante en pharmacie galénique
K.Arrar	Maitre assistante en pharmacognosie

Dr OUAHRANI, DJERMOUNE. S
Maitre de conférences en Pharmacie Galénique
Promotrice
C.H.U BLIDA

Examinatrice

Examinatrice



Remerciements

On remercie tout d'abord le bon Dieu, de nous avoir donné la force de continuer jusqu'au bout.

A nous chères parents qui nous ont donné beaucoup de courage, sans vous tout cela n'aurait pas été possible. On vous doit cette réussite, Merci.

On remercie en particulier notre promotrice Pr S.Djermoune de nous avoir aidé par ces conseils, ces remarques pertinentes et par sa collaboration effective pour l'élaboration et la réalisation de ce travail ainsi pour le partage de son expérience en industrie pharmaceutique.

On tient à remercier vivement Mme Chérif .Fz la pharmacienne responsable de l'usine de CEVA santé animale, Mr Delmi le responsable de production, Mr Benbou Mahdia le responsable de production à saidal, ainsi que tous les machinistes.

On remercie également, les membres de jury d'avoir accepté d'honorer notre soutenance de leur prudence, qu'il trouve ici l'expression de nos gratitude.

On remercie tous qui nous ont aidés de près ou de loin.

Merci!

Table des matières :

Table des matières:.....	3
Liste des tableaux.....	7
Liste des figures.....	8
Liste des abréviations.....	9
Liste des annexes:.....	10
Introduction et problématique :.....	11
Chapitre 1: La qualité au sein de l'industrie pharmaceutique.....	14
1 .Référentiels de l'industrie pharmaceutique :.....	14
1.1.Référentiels réglementaires :.....	15
1.1.1.Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) :.....	15
1.1.2.Réglementation en Algérie :.....	16
1.1.3. current Good Manufacturing Practices (cGMPs).....	16
1.1.4. Pharmacopée :.....	16
1.2. Référentiels normatifs :.....	18
2 Notion de la qualité:.....	18
2.1. Définition de la Qualité:.....	18
2.2.L'Assurance Qualité:.....	19
2.3.Contrôle Qualité:.....	19
2.4.Qualité de l'eau :.....	20
3.Activité de Qualification et de Validation:.....	21
3.1.Plan Directeur de Validation (PDV):.....	21
3.2.Validation des procédés:.....	21
3.2.1.Les types de validation des procédés :.....	22
3.2.2. Validation du nettoyage:.....	22
3.3.Qualification des équipements:.....	22
3.3.1.Qualification de la réception (QC).....	23
3.3.2.Qualification de l'installation (QI):.....	23
3.3.3.Qualification opérationnelle (QO):.....	23
3.3.4.Qualification des performances (QP):.....	24
3.4.Procédure de «change control » ou de maîtrise des changements:.....	24
3.5. Gestion des actions correctives et des actions préventives.....	24
3.6. Qualification d'une boucle d'eau.....	25
3.6.1.Notion de boucle :.....	25
3.6.2.Exigences de conception de la boucle.....	25

3.6.3.Procédure de la qualification :.....	26
Chapitre 2 : L`eau en pharmacie	29
1. L`eau potable :	30
1.1. Définition :.....	30
1.2. La fourniture d`eau potable :.....	30
2. Les eaux inscrites à la pharmacopée :.....	31
2.1. Eau purifiée :	31
2.1.1. Définition:	31
2.1.2. Mode d`obtention:.....	31
2.2. Eau hautement purifiée (EHP) :.....	31
2.2.1. Définition:	31
2.2.2. Mode d`obtention:	32
2.3. Eau pour préparations injectables (EPPI) :	32
2.3.1. Définition:	32
2.3.2. Mode d`obtention :	32
2.4 Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse :	33
2.4.1. Définition:	33
2.4.2. Mode d`obtention:	33
3. Contrôle de la qualité de l'eau :	33
3.1.Desinfection des systemes de distribution d'eau pharmaceutique:	33
3.1.1 Le biofilm	34
3.1.2. La désinfection:	35
3.2.Contrôle physico-chimique et microbiologique de l'eau pharmaceutique:	36
3.2.1.Méthodologie des prélèvements:	36
3.2.2. Contrôle physico-chimique :	37
3.2.3.Contrôle microbiologique :	40
3.2.3.1 .Essai de Stérilité :	40
3.2.3.2. Recherche des Substances Pyrogènes :	41
3.2.3.3. Essai des endotoxines bactériennes :.....	42
4. Usage des eaux pharmaceutiques :	42
5. Conservation de l'eau :.....	44
Chapitre3 : Méthodes de traitement d`eau à usage pharmaceutique	46
1.Les prétraitements:.....	47
1.1. La filtration:	48
1.1.1. Définition:	48
1.1.2. Caractéristiques des filtres:	49

1.1.3. Substances filtrantes:	49
1.1.4. Appareillage et Matériel:	49
1.1.5. Maintenance des filtres:	50
1.1.6 Filtration lente sur sable :	51
1.1.7. Filtration à charbon actif:	52
1.2. Adoucissement:	52
1.2.1. Définition:	52
1.2.2. Principe :	52
1.2.3. Appareillage:	53
1.3. Déchloration:	54
1.3.1. Déchloration chimique:	54
1.3.2. Filtration au charbon actif :	54
2. Méthodes de traitement d'eau:	55
2.1 Distillation:	55
2.1.1. Distillation à simple effet:	55
2.1.2. Distillation à double effet:	56
2.1.3. Thermocompression:	57
2.3. Osmose inverse :	59
2.3.1 Principe:	59
2.3.2. Membranes d'osmose inverse:	60
2.4. Ultrafiltration:	61
2.4.1. Définition:	61
2.4.2. Membrane d'ultrafiltration:	61
2.4.3. Principe:	62
2.4.4. Application industrielle:	63
2.5. Déminéralisation:	64
2.5.1. Définition :	64
2.5.2. Principe:	64
2.5.3. Régénération des résines:	64
2.5.4. Appareillage:	64
2.6. Traitement par rayonnement ultraviolet:	65
2.6.1. Définition:	65
2.6.2. Appareillage:	65
3. Comparaison entre les différentes méthodes de traitement:	66
Partie pratique.....	67
1. Matériels et méthodes :	68

1.1. Présentation générale de CEVA Santé Animale :.....	68
1.1.1. La gamme des produits commercialisés par CEVA :.....	68
1.1.2. Présentation de la station de traitement d'eau de CEVA Santé Animale :.....	69
1.2. Présentation de la filiale SAIDAL Pharmal /unité de Dar El Beida:.....	71
1.2.1.Présentation de la station de traitement d'eau de SAIDAL Pharmal:.....	72
2. Résultats et discussions:	72
2.1. Description du processus du traitement de l'eau à CEVA :.....	73
2.2. Description du processus du traitement de l'eau à SAIDAL PHARMAL:	74
2.3. Système de production, de stockage et de distribution d'eau purifiée utilisé par CEVA et SAIDAL Pharmal:.....	75
2.3.1.Qualité de l'eau utilisée par CEVA et SAIDAL Pharmal :	75
2.3.2 Système de production de l'eau purifiée :	76
2.3.3. Système de stockage et de distribution d'eau purifiée :	78
2.4. Qualification de la boucle de l'eau:	81
2.5. Monitoring système :	83
2.5.1 Sanitisation :	83
2.5.2 Contrôle de la qualité de l'eau in process :	84
Conclusion :.....	87
Bibliographie	89
Annexes:.....	Erreur ! Signet non défini.

Liste des tableaux

Tableau 1: Modalité de prélèvement d'eau pour analyse physico-chimique et microbiologique	37
Tableau 2: Produits pharmaceutiques stériles et type d'eau qui convient.....	42
Tableau 3: Produits pharmaceutiques non-stériles et type d'eau qui convient.	43
Tableau 4: Qualité d'eau utilisée durant la fabrication d'un médicament.	43
Tableau 5: Les exigences de la qualité de l'eau utilisée durant la fabrication de principe actif et les cycles de nettoyage et de rinçage.....	43
Tableau 6: Efficacité des principales méthodes de purification de l'eau.....	66
Tableau 7: Résultats liquides commercialisés par CEVA :	68
Tableau 8: Produits en poudre commercialisés par CEVA.....	69
Tableau 9: Critères de l'eau produite par CEVA.....	69
Tableau 10: Critère d'eau d'alimentation de CEVA.....	70
Tableau 11: Qualité d'eau produite par CEVA et SAIDAL Pharmal par rapport aux exigences de la pharmacopée.....	75
Tableau 12: Conformité du système de production de CEVA et SAIDAL Pharmal aux exigences des GMPs.....	76
Tableau 13: Conformités des matériaux entrant en contact avec l'eau traité aux exigences des GMPs.....	78
Tableau 14: Conformité aux exigences liées à la cuve de stockage.....	80
Tableau 15: Conformité aux exigences des GMPs liée aux systèmes de distribution.....	80
Tableau 16: Evaluation de la Qualification/Validation du système de traitement de l'eau chez CEVA et SAIDAL Pharmal.....	82
Tableau 17: Méthode de la sanitisation à CEVA et à Pharmal conformément aux GMPs.....	83
Tableau 18: Contrôle physico-chimique de la qualité de l'eau produite par CEVA et Pharmal par rapport aux exigences de la pharmacopée :	84
Tableau 19: Résultats du contrôle microbiologique de l'eau produite par CEVA et SAIDAL Pharmal par rapport aux exigences de la pharmacopée :	86

Liste des figures

Figure 1: Les règles de base de l'assurance qualité.....	19
Figure 2: Les principales fonctions du contrôle qualité.	20
Figure 3: Schéma des étapes de la qualification de performance.....	28
Figure 4: Représentation schématique de la formation d'un biofilm.....	34
Figure 5: Les procédés mis en œuvre en prétraitement et leurs objectifs.	48
Figure 6: Photos des différents types de filtre industriel.....	50
Figure 7: Principe de la filtration lente sur sable.....	51
Figure 8: Schéma du principe d'une résine échangeuse d'ions.....	53
Figure 9: Schéma du principe de l'osmose inverse et d'un adoucisseur et sa régénération.....	54
Figure 10: Schéma d'un distillateur à simple effet (chauffage vapeur).....	56
Figure 11: Schéma d'un distillateur à double effet (chauffage vapeur).....	57
Figure 12: Schéma d'un distillateur à thermocompression.....	58
Figure 13: Schéma du phénomène de l'osmose.	59
Figure 14: Schéma du phénomène de l'osmose inverse.....	60
Figure 15: Schéma d'un module spirale.	61
Figure 16: Photos de la vue en coupe des membranes d'ultrafiltration	62
Figure 17: Schéma de vue en coupe des membranes fibres creuses dans de l'eau pré-filtrée .	62
Figure 18: Schéma de vue en coupe de fibres creuses remplies d'eau ultra-filtrée	63
Figure 19: Photos d'un déminéralisateur à lit mélangé.	65
Figure 20: Photos de la station de traitement d'eau de SAIDAL Pharmal.	72
Figure 21: Schéma du processus de traitement de l'eau à CEVA.	74
Figure 22: Relatif de L'évolution de la conductivité à CEVA et les modifications abordées sur le système de production au cours de l'année.....	85

Liste des abréviations

A.M.M : autorisation de mise sur le marché

BPF : Bonne Pratique de Fabrication

CAPA : Corrective Action and Preventive Action »

CGMPs: current Good Manufacturing Practice

FDA: Food and Drug Administration

IANOR : Institut Algérien de Normalisation

ISO : International Organization of Standardization

OMS : organisation mondiale de la santé

PA : principe actif

PDV : Plan Directeur de Validation

QC : qualification de la conception

QI : qualification de l'installation

QO : qualification opérationnelle

QP : qualification des performances

USP : United States Pharmacopoeia

Liste des annexes :

Annexe 1: Certificat de conformité des robinets d'échantillonnage utilisés à CEVA Santé Animale.	92
Annexe 2: Listes des équipements de la station de traitement d'eau de CEVA Santé Animale.	93
Annexe 3: Certificat de conformité des filtres utilisés à CEVA Santé Animale.....	95
Annexe 4: Prélèvement de la conductivité de l'eau purifiée produite à CEVA Santé Animale pendant une année (mai 2016 à mai 2017).....	96
Annexe 5: Bulletin d'analyse physico-chimique et microbiologique de l'eau purifiée produite à CEVA Santé Animale, Janvier 2017.....	97

Introduction et problématique :

L'eau est l'utilité la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique ou plus simplement lors de la préparation de la grande majorité des médicaments. L'eau est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèse du principe actif ou de la formulation du produit fini ou comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements ou des emballages primaires.

En fait, il est préférable de parler de qualité des eaux, plutôt que de l'eau. En effet, l'eau est un produit dont la qualité intrinsèque varie selon l'usage (alimentaire, sanitaire, médical ou technique) qui en est fait. La qualité d'une eau se définit à partir de ses caractéristiques microbiologiques et physico-chimiques. De plus, elle doit être en accord avec la réglementation adaptée à son utilisation.

La pharmacopée européenne décrit quatre qualités d'eau définies par leur mode d'obtention, leurs caractères et leurs essais. On y trouve : l'eau purifiée (EP), l'eau hautement purifiée (EHP), l'eau pour préparation injectable (EPPI) et l'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse.

Les eaux destinées à la consommation humaine peuvent contenir des éléments indésirables, insolubles (en suspension, colloïdes) ou solubles (ions, molécules organiques). Le niveau de qualité exigée par l'utilisateur (eau purifiée, eau hautement purifiée ou eau pour préparations injectables) oriente principalement les choix des procédés de purification de l'eau.

L'eau potable subit en premier lieu un prétraitement avec des systèmes d'ultrafiltration et des adoucisseurs visant à protéger les équipements en aval (filtres, membranes, résines, colonnes à distillation, etc.) afin de réduire les fréquences de maintenance. Ce prétraitement est suivi par une étape de traitement par des techniques de filtration par osmose inverse, par désionisation ionique ou par distillation.

Le stockage et la distribution des eaux pharmaceutiques répondent également à des exigences qualité et réglementaire. Les moyens mis en œuvre doivent maintenir la qualité des eaux produites au cours du temps et jusqu'aux points de distributions. Ces systèmes sont conçus autour de réseaux « bouclés » associés à des pompes pour faire circuler l'eau rapidement entre la cuve de stockage et le réseau de distribution. La qualité des surfaces au contact de l'eau (plastique, acier inoxydable) est fonction du type d'eau à produire. Ces systèmes sont conçus pour produire, stocker et distribuer des eaux pharmaceutiques en accord avec les exigences physico-chimiques et bactériologiques définies par la pharmacopée.

La qualité est un élément incontournable des industries pharmaceutiques. Ces derniers doivent mettre en œuvre tous les moyens nécessaires pour garantir la qualité des médicaments produits et pour l'améliorer de façon continue.

La qualification des équipements est un enjeu majeur en production pharmaceutique. Ainsi, un cadre réglementaire rigoureux accompagne toutes les étapes de la production des médicaments. En accord avec la ligne directrice 15 des BPF, tout fabricant doit fournir un travail de validation pour démontrer que les aspects critiques des opérations sont contrôlés. Une modification associée à l'installation, aux équipements, à l'environnement susceptible d'entraîner des variations de la qualité du produit doit être maîtrisée par une procédure de change control et validée par un programme de validation.

Cette thèse a fait l'objet d'un stage pratique au sein de l'entreprise CEVA Santé animale spécialisé dans la production des médicaments à usage vétérinaire dans le but de vérifier le respect des exigences des BPF en matière de la qualité d'eau produite au sein de cette usine pharmaceutique.

Objectifs :

L'objectif général de notre travail est d'une part de connaître et de maîtriser la qualité de l'eau pour usage pharmaceutique et les référentiels réglementaires utilisés et notamment le système de la boucle d'eau et sa qualification en milieu industriel.

Pour atteindre cet objectif nous avons dans un premier temps, répertorié, d'une part, les eaux inscrites à la pharmacopée, d'autre part leurs modes d'obtention, leurs usages et leurs essais. Dans un deuxième temps décrit le processus de traitement de l'eau observé chez deux producteurs de médicaments l'un à usage vétérinaire l'autre à usage humain à savoir CEVA Santé animale et SAIDAL PHARMAL. Ainsi que la conformité de leurs systèmes de production, de stockage et de distribution aux exigences des GMPs. En fin, nous avons analysé les résultats du monitoring de la production de l'eau purifiée notamment la conductivité obtenues dans les deux usines afin d'estimer leur degré de conformité aux normes GMPs.

CHAPITRE 1

La qualité au sein de l'industrie pharmaceutique

Chapitre 1 : La qualité au sein de l'industrie pharmaceutique

1 .Référentiels de l'industrie pharmaceutique :

Les référentiels de l'industrie pharmaceutique regroupent un ensemble d'éléments formant un système de référence. Différents types de référentiels s'appliquent au secteur de la santé et plus particulièrement à l'industrie pharmaceutique. On distingue deux catégories de référentiels :

- Ceux d'application obligatoire ; aussi dits référentiels réglementaires ;
- Ceux d'application volontaire ou les référentiels normatifs.

1.1. Référentiels réglementaires :

Ils regroupent :

• Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) :

Comme leur nom l'indique les bonnes pratiques de fabrication désignent un gage de qualité appliqué à la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire, elles sont définies comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ». [1]

La Commission européenne a adopté deux directives établissant les principes et lignes directrices des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour les médicaments : [2]

- La directive 2003/94/CE s'applique aux médicaments à usage humain
- La Directive 01/112/CEE s'applique aux médicaments à usage vétérinaire.

Des lignes directrices détaillées conformes à ces principes sont publiées dans le guide des bonnes pratiques de fabrication qui est destiné à servir de référence lors de l'examen des demandes d'autorisation de fabrication et lors de l'inspection des fabricants de médicaments.

Le guide des BPF appliqué à la fabrication de médicaments à usage humain est divisé en trois parties et complété par une série d'annexes :

- **Partie I** : présente les principes BPF applicables à la fabrication des médicaments, comprend 9 chapitres et 20 lignes directrices particulières. La première ligne directrice "Fabrication des médicaments stériles" porte d'une façon générale des explications sur les exigences des installations de traitement et de distribution de l'eau pour préparation injectable.
- **Partie II** : s'applique aux substances actives utilisées comme matières premières, comprend 19 chapitres dont le quatrième chapitre "Bâtiments et installations" comporte un paragraphe qui explique la qualité d'eau utilisée pour la fabrication des substances actives.

- **Partie III** : regroupe des documents relatifs aux BPF qui clarifient certaines attentes réglementaires dans le but d'harmonisation internationale.

Les recommandations des Bonnes pratiques de fabrication de médicaments vétérinaires sont présentées en deux parties A et B.

Les BPF sont destinées à servir de références lors de l'examen des demandes d'autorisation de fabrication et lors d'inspection des fabricants de médicaments. Elles précisent un ensemble de recommandations pour éviter tout oubli, toute contamination (croisée ou d'origine microbiologique). Elles est juridiquement opposable.

1.1.2. Réglementation en Algérie :

La législation algérienne s'inspire beaucoup de la législation européenne. En effet l'autorité principale de la réglementation relative au médicament en Algérie est le ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière.

La réglementation algérienne exige la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (arrêté MSP, N° 57 ; 1995). L'Algérie étant membre de l'organisation mondiale de la santé, ceci consolide sa trame réglementaire en matière d'industrie du médicament en obligeant les opérateurs algériens et étrangers exerçant en Algérie à se conformer aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication et des guides émis par l'OMS dans le but de faciliter l'application des BPF. [7]

1.1.3. Current Good Manufacturing Practices (cGMPs)

La réglementation américaine est contrôlée par la Food and Drug Administration (FDA), l'autorité de tutelle nationale. Deux textes fondamentaux issus du « Code of Federal Regulations (CFR) » sont applicables à l'industrie pharmaceutique : [3]

- Le 21 CFR 210 « current good manufacturing practise in manufacturing, processing, packing or holding of drugs : general » ;
- Le 21 CFR 211 « current good manufacturing practise for finished pharmaceuticals ».

L'adhésion à la réglementation cGMPs garantit l'identité, la force, la qualité et la pureté des produits médicamenteux en exigeant que les fabricants de médicaments contrôlent de manière adéquate les opérations de fabrication.

La commercialisation de médicaments sur les marchés américains implique la conformité aux cGMPs.

1.1.4. Pharmacopée :

C'est un formulaire officiel prescrivant les règles à suivre pour la préparation, la conservation, les essais de pureté et le dosage des médicaments qui y sont inscrits. À chaque

médicament correspond une monographie qui regroupe ces règles [4]. La pharmacopée est mise à jour régulièrement. Beaucoup de pays possèdent une pharmacopée. Il existe une pharmacopée européenne pour les pays de la communauté européenne. L'OMS a édité une pharmacopée internationale.

But de la pharmacopée :

- Unifier la composition des médicaments.
- Codifier les exigences de pureté des médicaments les moyens de les doser,
- Indiquer le mode de préparation de certains médicaments, les essais prescrits,
- Préciser certaines dispositions à prendre par le pharmacien ou les personnes autorisées à déterminer les médicaments ; pour effectuer les essais prescrits.

La pharmacopée indique aussi les listes de toxiques et les doses maximales des médicaments.

En Algérie, on se base comme référence sur les textes, notamment de la pharmacopée européenne.

A. La pharmacopée européenne :

La pharmacopée européenne est élaborée par la Commission Européenne de Pharmacopée composée de délégations nationales sous l'égide de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM) [5]. La première version de la pharmacopée européenne a vu le jour en 1964 et a permis de standardiser la qualité des produits pharmaceutiques au niveau communautaire.

Les pharmacopées définissent les normes qualitatives et opposables des eaux à usage pharmaceutique. Les procédés d'obtention et les méthodes de contrôle qualité sont également décrits.

La réglementation européenne définit les types d'eau grâce aux monographies.

B. La pharmacopée américaine :

C'est une association scientifique (peut être assimilée à une fondation) a but non lucratif publié par The United States Pharmacopoeial Convention. L'USP englobe les monographies relatives aux matières premières et les produits finis ainsi qu'aux suppléments

alimentaires figurant dans des rubriques particulières. NF pour National Formulary est la source des monographies relatives aux excipients. [6]

1.2. Référentiels normatifs :

Les référentiels normatifs ou normes générales sont des textes de référence issus de différents organismes officiels de normalisation à différents niveaux :

- National: Institut Algérien de Normalisation (IANOR) qui a été érigé en établissement public à caractère industriel et commercial (EPIC) par Décret Exécutif n° 98-69 du 21 Février 1998 modifié et complété par le Décret exécutif Décret exécutif n° 11-20 du 25 janvier 2011. Il est chargé de l'élaboration, la publication et la diffusion des normes algériennes ainsi de certifier les produits aux Normes Algériennes, les systèmes de management et les personnes. [8]

Normes algériennes (NF) (Normes Algériennes (CEN)).

- Mondiale: International Organization of Standardization (ISO).

2. Notion de la qualité :

La personne qualifiée de l'établissement de fabrication doit fabriquer les médicaments conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation de l'essai clinique, selon le cas, et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisante.

Pour atteindre plus sûrement cet objectif de qualité, l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité.

2.1. Définition de la Qualité :

L'international organization for standardization (ISO) définissait la qualité comme

« L'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ».

Plus récemment, elle a complété cette définition qui est devenu la suivante : « l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins des utilisateurs ».

Selon le Professeur A. LE HIR, la qualité du médicament peut se décomposer en deux parties :

- La Qualité Santé Publique : est celle décrite dans le dossier d'A.M.M. Elle concerne les éléments intervenant dans l'efficacité, l'innocuité, la stabilité, etc. Cette qualité est « figée ».

- La Qualité Commerciale : elle englobe toutes les caractéristiques qui ne figurent pas au dossier. Il s'agit aussi bien de la couleur des étuis que des délais de livraison...

2.2. L'Assurance Qualité :

Selon le guide des BPF, l'assurance qualité (fig.1) est définie comme « un large concept qui couvre tout ce qui, individuellement et collectivement, peut influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués aient la qualité voulue selon les fins auxquelles ils sont destinés ». [2]

Le but de l'assurance de la qualité des produits pharmaceutiques est :

- La garantie directe de la qualité des médicaments.
- La garantie de la qualité de toutes les activités et prestations pharmaceutiques professionnelles qui influent sur la qualité des médicaments et pour y parvenir, il faut :
 - Ecrire ce qu'on doit faire : Il faut planifier chaque étape de la vie du médicament.
 - Faire ce qui est écrit : il est nécessaire de respecter les exigences établies.
 - Ecrire ce que l'on fait : afin de garder des traces écrites de tout ce qui a été effectué.

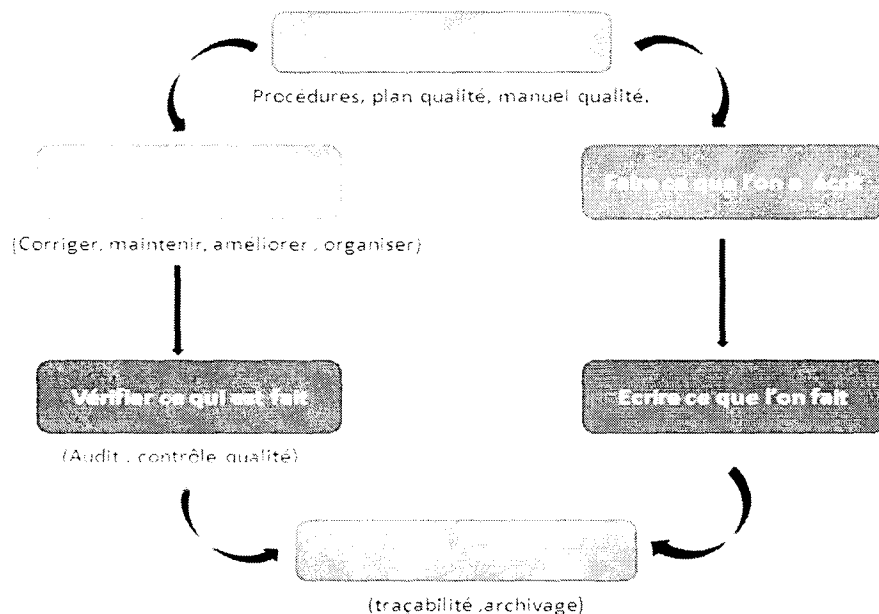


Figure 1: Les règles de base de l'assurance qualité.

L'assurance de la qualité englobe toutes les dispositions prises pour faire en sorte que les produits pharmaceutiques aient la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés [1]. Si tous les documents relatifs aux BPF ne font pas mention de l'assurance de la qualité, les directives OMS relatives aux BPF présentent les principes de l'assurance de la qualité,

2.3. Contrôle Qualité :

Le contrôle de la qualité (fig.2) fait partie des bonnes pratiques de fabrication « il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont réellement effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. » [2]

Pour un bon fonctionnement du contrôle qualité des exigences de base sont requises :

- Des installations appropriées ;
- Du personnel compétent ;
- Des méthodes approuvées doivent être disponibles pour effectuer l'échantillonnage ;
- Des méthodes de contrôle validées ;
- l'inspection et l'analyse des matières premières, du matériel d'emballage, des produits intermédiaires, en vrac ou finis et pour contrôler au besoin, les conditions environnementales pour se conformer aux BPF.

Les contrôles permettent :

- La mise en évidence des défauts qui surviennent au cours de la fabrication et du conditionnement du médicament.
- Le jugement à réception la conformité des matières premières, des articles de Conditionnement.
- Le contrôle de tout élément qui peut affecter la qualité du produit (air- eau,...).

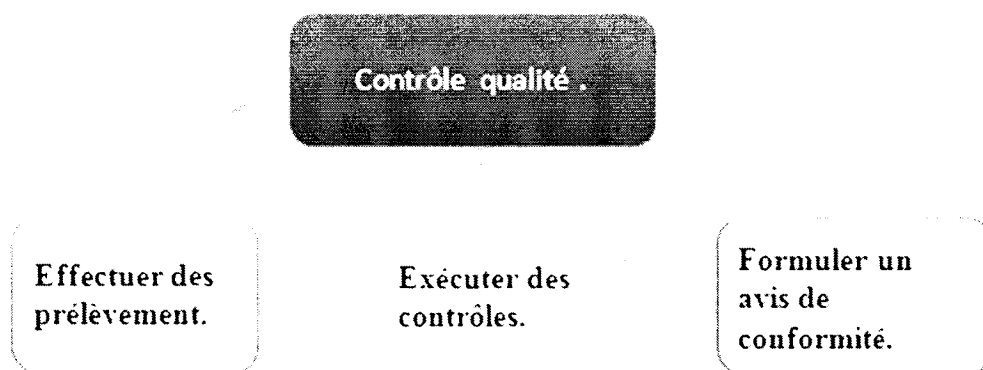


Figure 2: Les principales fonctions du contrôle qualité.

2.4. Qualité de l'eau :

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

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

Différentes qualités d'eau sont nécessaires, selon l'utilisation qui en serait faite.

La qualité d'une eau se définit à partir de ses caractéristiques microbiologiques et physico-chimiques [9]. De plus, elle doit être en accord avec la réglementation adaptée à son utilisation.

3. Activité de Qualification et de Validation :

La qualification des équipements et la validation des procédés sont des enjeux majeurs de la qualité pharmaceutique. En accord, avec la ligne directrice 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication, «les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés. Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation» [2].

3.1. Plan Directeur de Validation (PDV) :

Selon la ligne directrice N°15 des BPF toutes les activités de validation doivent être planifiées. Le plan directeur de validation (PDV) est le premier élément produit avant toute activité de validation ou de qualification.

Le PDV doit comporter au minimum les données suivantes : [2]

- 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 ;
- Maintenance et programmation ;
- Maîtrise des changements ;
- Référence aux documents existants.

3.2. Validation des procédés :

La validation des procédés de fabrication, de répartition ou de conditionnement 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. [1]

3.2.1. Les types de validation des procédés :

Seon le moment ou elle se situe par rapport a la production, la validation peut être prospective, concomitante, ou rétrospective : [2]

- **Validation prospective** : la validation des procédés doit normalement s'effectuer préalablement à la distribution et à la vente du médicament.
- **Validation concomitante** : lorsque cela n'est pas possible, il peut, à titre exceptionnel, s'avérer nécessaire de valider les procédés au cours de production de routine.
- **Validation rétrospective** : les procédés en service depuis un certain temps doivent également être validés.

3.2.2. Validation du nettoyage :

Le nettoyage de l'équipement fait partie du procédé pharmaceutique. La conception des équipements de production doit permettre un nettoyage et une inspection visuelle facile. Afin que la qualité des produits fabriqués sur un équipement soit conforme aux spécifications, l'efficacité des procédés de nettoyage doit être démontrée scientifiquement et de manière documentée à l'aide de méthodes analytiques validées.

Les BPF exigent que les opérations de nettoyage soient validées en vue de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage. Les teneurs limites en résidus, produits de nettoyage et contamination microbienne doivent logiquement être fixées en fonction des matériaux et des produits utilisés. Ces limites doivent pouvoir être atteintes et vérifiées [2].

En général, La validation concerne seulement les procédures de nettoyage applicables aux surfaces de l'équipement en contact avec les produits.

Les intervalles entre l'utilisation et le nettoyage ainsi qu'entre le nettoyage et la réutilisation doivent être validés. Les intervalles et les méthodes de nettoyage doivent être déterminés.

3.3. Qualification des équipements :

La qualification est « l'action de fournir et documenter que l'équipement ou les matériels annexes sont correctement installés, fonctionnent correctement et fournissent en réalité les résultats attendus. La qualification fait partie intégrante de la validation mais les étapes de qualification seules ne constituent pas la validation d'un procédé de production » [10].

La qualification des équipements se décompose en quatre étapes qui sont :

3.3.1. Qualification de la conception (QC) :

Le premier élément de la validation de nouvelles installations, systèmes ou équipements peut être la qualification de la conception (QC). Cette première étape doit être démontrée et documentée.

- **Test d'acceptation en usine (TAU) :** L'équipement, en particulier s'il intègre une technologie nouvelle ou complexe, peut être évaluée, le cas échéant, chez le fournisseur avant la livraison.
- **Test d'acceptation sur site (TAS) :** il permet de vérifier que l'équipement fonctionne comme convenu.

3.3.2. Qualification de l'installation (QI) :

La qualification de l'installation est réalisée sur les installations, systèmes et équipements neufs ou ayant subi des modifications.

Les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.

La QI doit comporter au minimum les éléments suivants :

- Installation des équipements, canalisations, maintenance et appareillages de mesures contrôlés au regard des plans de réalisation et des spécifications en vigueur
- Collecte et examen des instructions opératoires et des exigences en matière d'entretien du fournisseur ;
- Exigences en matière d'étalonnage ;
- Vérification des matériels de construction.

3.3.3. Qualification opérationnelle (QO) :

C'est la preuve documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont capables d'un fonctionnement conforme répété dans les limites déterminées par le cahier des charges et les spécifications du produit [10]. La qualification opérationnelle doit succéder à la qualification de l'installation.

La QO doit comporter au minimum les éléments suivants : [2]

- Essais développés à partir de la connaissance des procédés, systèmes et équipements ;
- Essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures, parfois qualifiées de conditions représentatives du «pire cas» (« worst case »).

3.3.4. Qualification des performances (QP) :

C'est une vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.

La QP doit comporter au minimum les éléments suivants : [2]

- Essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures, réalisées à l'aide de substituts qualifiés ou de produits simulés, développés à partir de la connaissance du procédé et des installations, systèmes ou équipements ;
- Essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures.

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.

3.4. Procédure de «change control » ou de maîtrise des changements :

La ligne directrice 15 des BPF impose que des dispositions soient prises « en cas de modification du matériel de production, de l'environnement (ou du site) de production, de la méthode de fabrication ou de tout autre aspect susceptible d'influencer la qualité »

Le glossaire définit l'objectif de maîtrise des changements comme la détermination des mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure.

La nécessité de réaliser des requalifications et des revalidations, ainsi que la portée de celles-ci doivent être déterminées.

Les changements doivent être autorisés et approuvés par les personnes responsables ou le personnel compétent en la matière conformément au système de qualité pharmaceutique.

3.5. Gestion des actions correctives et des actions préventives

La gestion des actions correctives et préventives, ou « Corrective Action and Preventive Action » (CAPA), est intimement liée aux bonnes pratiques de fabrication. Cette démarche s'inscrit dans l'amélioration continue de la qualité.

Les processus d'actions correctives et d'actions préventives sont très similaires, ce qui explique le fait qu'ils soient, la plupart du temps, confondus dans un même processus « CAPA ».

L'action corrective est une mesure visant à éliminer la cause d'une non-conformité ou d'une autre situation indésirable détectée. L'action préventive, quant à elle, est initiée dans le but d'éviter la survenue d'un problème avant son occurrence. [11]

3.6. Qualification d'une boucle d'eau

3.6.1. Notion de boucle :

L'eau purifiée doit être conservée dans un état de conformité physico-chimique et microbiologique, pour ce faire, elle ne doit pas être stagnante, mais en perpétuelle circulation.

La boucle est un élément constitutif obligatoire d'une centrale d'eau purifiée. Cette boucle dont le point de départ se situe dans la cuve de stockage doit alimenter les différents points d'utilisation. [12]

Les contraintes imposées à une boucle sont les suivantes :

- Assurer un débit suffisant pour alimenter les différents points de puisage ;
- Fournir l'eau à la pression et à la température adaptés à l'usage ;
- Être facile à maintenir et à désinfecter.

Le réseau de distribution est constitué en général d'une boucle principale et de sous-boucles parallèles adaptées à des utilisations spécifiques.

3.6.2. Exigences de conception de la boucle

Pour garantir la qualité microbiologique de l'eau, il est recommandé :

- De faire circuler l'eau à une vitesse minimale de 1.5ms^{-1} ;
- De raccourcir la longueur des bras morts, notamment aux points de puisage ;
- De disposer d'un mode de désinfection physique ou chimique.

Les équipements suivants sont nécessaires à la bonne marche de l'installation ;

- pompe de circulation ;
- échangeur de température ;
- vannes automatisées ;
- sonde de température ;
- automate de gestion et de surveillance.

Le matériau recommander pour la construction de la tuyauterie est l'acier inoxydable 316L.

Un soin particulier doit être apporté à la qualité des soudures.

3.6.3. Procédure de la qualification :

Après les phases de conception, d'installation et de mise en service des équipements de production et de distribution d'eau pharmaceutique, le système doit être qualifié. La qualification permet de s'assurer que l'eau produite puis distribuée par la boucle est conforme aux exigences définies dans la pharmacopée et que les paramètres ne varient pas au cours du temps.

La qualification est conduite en amont par le PDV qui définit la politique de validation et par les protocoles de validation de QI, QO et de QP qui regroupent les tests à effectuer pour qualifier le système.

La ligne directrice 15 des BPF décrit les principes de la qualification et de la validation applicables à la fabrication des médicaments en 3 étapes :

A. Planification de validation :

Un plan de validation doit être rédigé pour chaque équipement à valider. Il doit fournir les modèles requis pour chaque document de validation (qualification des installations (QI), qualification opérationnelle (QO), qualification des performances (QP) et indiquer les renseignements à fournir dans chacun d'eux.

B. Documentation :

La rédaction et l'approbation d'un protocole de qualification sont des prérequis nécessaires avant de réaliser des tests sur l'équipement. Ce document doit préciser les modalités de mise en œuvre des activités de qualification.

Il convient aussi d'élaborer un rapport renvoyant au protocole de qualification. Celui-ci doit résumer les résultats obtenus, formuler des commentaires sur toute déviation observée et tirer les conclusions nécessaires, y compris sur les changements recommandés en vue de remédier aux lacunes constatées. Toute modification du plan tel que défini dans le protocole doit être dûment justifiée et documentée.

A la fin de la qualification, l'assurance qualité rédige un rapport final de validation pour déclarer l'installation validée et utilisable.

C. Qualification

Les protocoles de qualification du matériel et des systèmes se répartissent normalement en quatre parties : qualification de conception, qualification des installations, qualification opérationnelle et qualification des performances, abrégées en QC, QI, QO et QP.

➤ **Qualification de conception :**

Cette notion n'est pas réglementairement obligatoire, mais elle est nécessaire au bon déroulement d'une qualification [13]. Il s'agit de vérifier que le système en cours de préparation correspond aux exigences préalablement définies et que les éléments critiques sont bien maîtrisés.

➤ **Qualification d'installation :**

Cette qualification se fait lorsque les installations sont achevées et montés sur site. Lors de la réalisation de la QI de la boucle, une attention particulière est portée aux éléments suivants :

- Les éléments en acier inoxydable sont associés à des certificats matière et de rugosité. L'acier inoxydable doit être de qualité 316L et de rugosité inférieure à 0,6µm.
- Les protocoles de nettoyage et de passivation qui assurent l'inertie chimique de l'inox avant son utilisation de routine.

Durant l'inspection, tous les contrôles sont réalisés et les résultats datées et signées. Les non-conformités sont identifiées et les actions correctives éventuelles sont entreprises. Lorsque celles-ci sont levées, le rapport QI est édité.

➤ **Qualification opérationnelle :**

Le but de cette qualification est de tester chaque fonction critique une fois la phase QI est achevée. Plusieurs types de tests sont réalisés sur la boucle (test d'électricité, test des utilités, test des défauts de distribution de la boucle, ...), la qualification tient compte des pires cas possibles en générant des défauts lors d'un fonctionnement normal. Les tests s'intéressent :

- Au fonctionnement général.
- Au fonctionnement dégradé,
- Au comportement de l'installation lors de la survenue de défauts.

Comme dans la phase précédente, tous les résultats sont reportés sur des fiches datées et signées. Les non-conformités sont également traitées. [13]

➤ **Qualification de performance :**

La qualification des performances (fig.3) a pour but de démontrer que le système permet d'obtenir la qualité spécifiée, dans les conditions d'exploitation de routine et démontrer la stabilité de la qualité produite.

Dans cette partie de qualification du système de distribution d'eau pharmaceutique, les tests sont réalisés pour montrer que la qualité de l'eau répond aux normes applicables à l'eau pharmaceutique en ce qui concerne les tests chimiques, la teneur en micro-organismes, la température, la conductivité, la pression, le débit, le volume et la teneur en endotoxine.

La qualification de performance se décompose en trois phases :

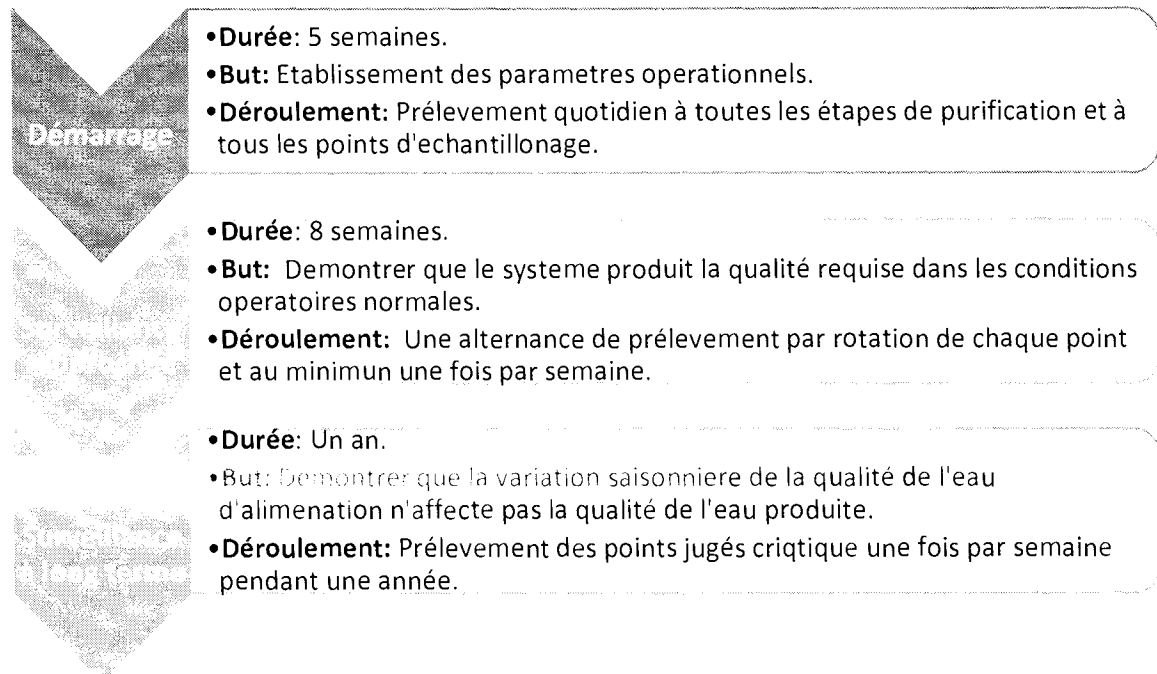


Figure 3: Schéma des étapes de la qualification de performance.

Les résultats doivent démontrer que les performances sont conformes aux caractéristiques déterminées au préalable dans les conditions normales et, le cas échéant, dans les situations les plus défavorables. [1]

Une comparaison entre les résultats attendus et les résultats obtenus est faite, si des anomalies apparaissent en cours de tests, il faut établir des fiches d'anomalies et liste d'actions correctives à rapporter.

Lorsque le rapport de qualification est établi et toutes les actions correctives sont levées, il est soumis au département assurance qualité pour étude et approbation.

En conclusion, la qualité dans l'industrie pharmaceutique permet de s'assurer que les équipements, les procédés et tous autres facteurs directs ou indirects, sont capables de fournir un produit de qualité pharmaceutique, conformément aux différents référentiels de l'industrie pharmaceutique.

Chapitre 2 : L'eau en pharmacie

Nous savons déjà, par nos études physiques et chimiques, par l'étude de la physiologie, quelle est la place énorme qu'occupe cette molécule simple, H₂O, ce solvant, ce liquide de base. Nous la retrouvons, ici, sous un autre aspect, beaucoup plus pharmaceutique, et nous verrons que son importance est encore très grande.

Parmi tous les problèmes rencontrés par le pharmacien industriel, dans l'exercice de ces fonctions professionnelles, celui de l'eau occupe une place de tout premier plan.

En effet, qu'il s'agisse d'élaborer une substance chimique, ou de préparer un médicament, l'eau apparaît souvent, soit comme agent externe de fabrication, soit comme composant intime de formulation.

C'est pour cela que les eaux, destinées à l'usage pharmaceutique doivent répondre à des définitions précises et présenter des caractéristiques bien codifiées.

1. L'eau potable :

1.1. Définition :

C'est l'eau de forage, de captage (rivière ou lac) ou des canalisations publiques, destinée à l'alimentation humaine, agréable à consommer et qui n'est pas susceptible, en règle absolue, de porter atteinte à la santé (c'est donc l'aspect bactériologique qui domine). C'est l'eau de base. [4]

Elle est d'une richesse minérale très variable, selon son origine. L'importance de ses composés organiques est rigoureusement limitée. Sur le plan biologique, elle n'est pas bactériologiquement pure, mais ne doit pas renfermer de micro-organismes pathogènes.

Elle est obtenue de trois façons : [4]

- Tout d'abord, en recueillant des eaux de pluies sur des surfaces de ruissellement propres : elle sera déminéralisée. Elles sont peu souillées, car elles n'ont été en contact qu'avec l'atmosphère.
- L'eau de puits ou de source est la meilleure des eaux potables. Elle est d'une richesse minérale variable, en fonction de la nature géologique et chimique du sol.
- Dans les villes, l'eau est généralement une eau de conduite, soumise à une épuration plus ou moins poussée, qui a subi des opérations de filtration et de stérilisation partielle.

1.2. La fourniture d'eau potable :

L'eau potable est le premier élément dans la production des eaux à usage pharmaceutique. Cette eau peut provenir d'un point de captage traité par l'industriel pour produire de l'eau adaptée à la consommation humaine. Plus couramment, l'eau potable est issue du réseau de

distribution public. Cette dernière ne nécessite pas de traitement supplémentaire de l'industriel mais seulement un suivi de la qualité [13].

2. Les eaux inscrites à la pharmacopée :

La pharmacopée codifie quatre types d'eau à usage pharmaceutique, que l'on peut considérer comme étant, dans un ordre de purification croissante : [14]

2.1. Eau purifiée :

2.1.1. Définition :

L'eau purifiée est une eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes (c'est-à-dire l'eau pour préparation injectable décrite ci-dessous), sauf exception justifiée et autorisée.

L'eau purifiée est obtenue à partir de l'eau potable et ce par différents procédés.

On a :

- Eau purifiée en vrac. Elle est préparée par distillation, par échange d'ions ou par tout autre procédé approprié à partir d'une eau destinée à la consommation humaine.
- Eau purifiée conditionnée en récipients. C'est de l'eau purifiée en vrac répartie en récipients. Elle doit être conservée dans des conditions qui assurent sa qualité microbiologique, sans recours à un additif.

2.1.2. Mode d'obtention :

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.

Au cours de la production et de la conservation, des mesures appropriées sont prises pour garantir que le nombre de germes aérobies viables totaux est convenablement contrôlé et maîtrisé. Des seuils d'alerte et d'intervention sont établis en vue de la détection de toute évolution indésirable.

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.

2.2. Eau hautement purifiée (EHP) :

2.2.1. Définition :

Cette eau doit présenter une qualité biologique élevée. Elle peut être préparée par osmose inverse à double passage, combinée à d'autres techniques, telle que l'ultrafiltration et la désionisation.

Elle est utilisable chaque fois qu'une pureté microbiologique est exigée, à l'exception des cas où l'eau pour préparation injectable est requise. Le seuil d'alerte en dessous duquel l'eau doit être maintenue se situe à 10 micro-organismes pour 100 ml.

2.2.2. Mode d'obtention :

L'eau hautement purifiée est obtenue par des procédés appropriés à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'Autorité compétente.

Les procédés de production actuels comprennent par exemple l'osmose inverse à double passage, combinée à d'autres techniques appropriées telle l'ultrafiltration et la désionisation. L'utilisation et l'entretien corrects du système sont essentiels. Mesures appropriées au cours de la production et de la conservation, idem EP.

2.3. Eau pour préparations injectables (EPPI) :

2.3.1. Définition :

L'eau pour préparations injectables 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.

2.3.2. Mode d'obtention :

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.

L'eau pour préparation injectable devra avoir deux autres qualités : être stérile et apyrogène.

L'eau peut être rendue stérile, par tous les procédés de stérilisation, qu'il s'agisse de :

- procédés physiques : chaleur, en l'occurrence la vapeur d'eau, rayonnements (courte long d'onde),
- de procédés chimiques : antiseptiques autorisés liquides et gazeux.
- ou de filtration : filtres Berkefeld et Madler, Bougies Chamberland, verre filtre, filtres amiante -cellulose, membranes filtrantes et ultra-filtrantes.

L'eau apyrogène est une eau privée de substances pyrogènes par des procédés divers ; que sont :

- L'adsorption sur charbon actif.
- Le traitement par les oxydants,
- Le traitement par les diastases.
- La filtration sur filtres stérilisants, équipés de plaques Seitz.
- Un procédé encore expérimental : l'utilisation des rayons.

Il n'en demeure pas moins que le meilleur moyen est la distillation et l'emploi immédiat.

2.4 Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse :

2.4.1. Définition :

L'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse est obtenue par les mêmes moyens que l'eau purifiée. Du fait des quantités importantes utilisées pour un traitement (de l'ordre de 400 L par séance), cette eau ne doit contenir certains ions qu'en quantités extrêmement faibles comme par exemple l'aluminium et le zinc habituellement sans inconvénients pour les autres qualités d'eaux. Aux essais très nombreux et très sévères concernant les ions à éviter, s'ajoutent des essais limites de contamination microbienne et d'endotoxines bactériennes.

2.4.2. Mode d'obtention :

Dans les établissements de santé, l'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse est souvent produite in situ et amenée aux postes de dialyse par des réseaux de distribution spécifique. L'installation de production est composée de systèmes de filtration, d'adoucissement et de double osmose inverse ; elle doit répondre à un cahier de charges très précis, aussi bien pour sa conception, que pour son fonctionnement et sa maintenance.

Remarques : Il existe aussi de l'eau étiquetée eau pour irrigation : c'est de l'eau de la qualité de l'eau stérilisée pour préparations injectables mais conditionnée spécialement pour être utilisée comme préparation pour irrigation. La pharmacopée précise que les méthodes analytiques qu'elle décrit et les limites qu'elle propose sont destinées à valider le procédé de l'obtention de l'eau.

3. Contrôle de la qualité de l'eau :

3.1. Désinfection des systèmes de distribution d'eau pharmaceutique :

3.1.1 Le biofilm

Les biofilms sont des dépôts qui se forment naturellement dans les réseaux de distribution d'eau. Parfois spectaculaires, ils sont le plus souvent inoffensifs. Mais ils demandent cependant à être surveillés, car ils peuvent abriter des germes pathogènes

A. Définition :

Un biofilm est une communauté multicellulaire plus ou moins complexe, souvent symbiotique, de micro-organismes (bactéries, champignons, algues ou protozoaires), adhérant entre eux et à une surface, et marquée par la sécrétion d'une matrice adhésive et protectrice. Il se forme généralement dans l'eau ou en milieu aqueux. [15]

B. Formation du biofilm :

Basée sur des analyses microscopiques et moléculaires de biofilms formés à partir de souches bactériennes pures et de populations microbiennes mixtes d'environnements naturels, la formation des biofilms (fig.4) a été décrite comme une succession d'événements, comprenant les étapes d'adhésion, de développement, de maturation et de détachement

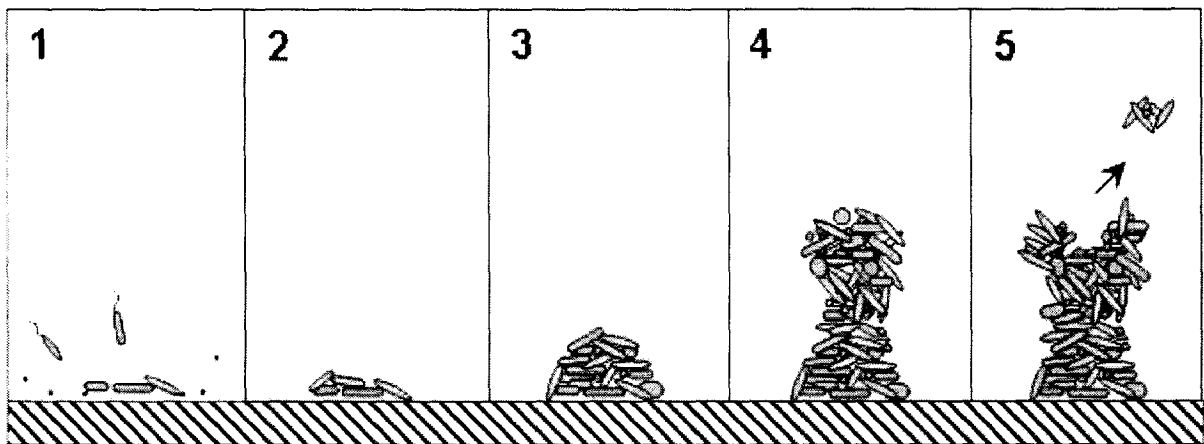


Figure 4: Représentation schématique de la formation d'un biofilm [16]

- (1) : Formation d'un film de conditionnement et adhésion microbienne réversible ;
- (2) : Adhésion irréversible et production de substances polymères extracellulaires ;
- (3) : Développement du biofilm et formation de micro colonies ;
- (4) : Maturation du biofilm ;
- (5) : Détachement de cellules microbiennes.

C. Impact du biofilm sur le circuit de distribution :

Les bactéries présentent des phénotypes modifiés et adaptés à leur environnement. Les micro-organismes sont moins sensibles voire résistants aux traitements désinfectants,

prolifèrent et peuvent contaminer les réseaux de distribution lors de relargage. Le biofilm impacte directement la qualité microbiologique de l'eau.

Le biofilm est également responsable des mécanismes d'initiation de corrosion de l'acier inoxydable (matériau utilisé pour les boucles de distribution d'eau à usage pharmaceutique). La composition chimique de la surface varie, la couche passive est déstabilisée. Des éléments constitutifs du circuit peuvent contaminer l'eau distribuée.

3.1.2. La désinfection :

Le contrôle microbien dans les systèmes d'eau est réalisé principalement par des pratiques de désinfection. Les systèmes peuvent être désinfectés en utilisant des moyens thermiques ou chimiques.

A. Définition :

La désinfection est la destruction de la plupart des microorganismes (pathogènes ou non) sur les plaies, les vêtements ou les surfaces dures, par l'utilisation de produits chimiques ou de chaleur.

B. Désinfection thermique :

La pharmacopée américaine définit que les approches thermiques pour la désinfection du système comprennent l'eau chaude périodique ou en circulation continue et l'utilisation de vapeur. Des températures d'au moins 80 ° sont les plus couramment utilisées à cet effet, l'eau de recirculation continue d'au moins 65 ° a également été utilisée efficacement dans des systèmes isolés de distribution en acier inoxydable lorsque l'on attribue l'uniformité et la répartition de ces températures auto-désinfectantes. . Plus la désinfection thermique est fréquente, plus le développement et la repousse du biofilm sont susceptibles d'être éliminés.

C. Désinfection chimique :

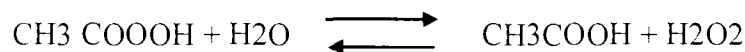
Bien que les méthodes thermiques contrôlent le développement du biofilm en inhibant continuellement leur croissance ou, dans des applications intermittentes, en tuant les microorganismes dans les biofilms, ils ne sont pas efficaces pour éliminer les biofilms établis. Les biofilms morts mais intacts peuvent devenir une source nutritive pour une repousse rapide du biofilm après la suppression ou l'arrêt des conditions de désinfection. Dans de tels cas, une combinaison de suppléments thermiques périodiques avec une désinfection chimique pourrait être plus efficace.

Les méthodes chimiques, lorsqu'elles sont compatibles, peuvent être utilisées sur une plus grande variété de matériaux de construction. Ces procédés utilisent typiquement des agents oxydants tels que des composés halogénés, du peroxyde d'hydrogène, de l'ozone, de l'acide peracétique ou des combinaisons de ceux-ci. Les composés halogénés sont des désinfectants

efficaces mais sont difficiles à éliminer du système et peuvent laisser les biofilms intacts. Les composés tels que le peroxyde d'hydrogène, l'ozone et l'acide peracétique oxydent les bactéries et les biofilms en formant des peroxydes réactifs et des radicaux libres (notamment les radicaux hydroxyles)

➤ **Acide peracétique :**

C'est un liquide incolore à la température ordinaire, on ne le rencontre pas à l'état pur mais sous forme d'un mélange en équilibre de quatre constituants :



La solution concentrée (35%) a une forte odeur piquante. Elle est lacrymogène et attaque la peau et les muqueuses. L'opération consiste à chauffer à 40 – 47°C une solution à 3,5% d'acide peracétique et à faire passer à la surface de cette solution de l'air qui circulera ensuite dans l'enceinte à désinfecter. [4]

L'efficacité de l'acide peracétique est due à la libération d'oxygène sous forme atomique, oxydant très puissant qui agit sur la paroi cellulaire et les constituants cytoplasmiques des microbes. Son utilisation est adaptée à la stérilisation des bulles ou isolateurs en matière plastique utilisés pour les fabrications stériles et pour les contrôles microbiologiques.

Très toxique. L'acide peracétique présente aussi l'inconvénient de provoquer la corrosion des métaux. [4]

➤ **Ozone :**

L'ozone, molécule composée de trois atomes d'oxygène, possède un pouvoir désinfectant très grand (plus efficace que le chlore). Il est instable et se décompose naturellement en oxygène. Grâce à son potentiel élevé d'oxydation, l'ozone oxyde les composants de cellules de la paroi des cellules bactériennes. C'est une conséquence de la pénétration des parois de cellules. Une fois que l'ozone entre dans les cellules, il oxyde tous les composants essentiels (enzymes, protéines, ADN, ARN). Quand la membrane cellulaire est endommagée durant ce procédé, la cellule se brise. Ceci est appelé la lyse. [17]

3.2. Contrôle physico-chimique et microbiologique de l'eau pharmaceutique :

3.2.1. Méthodologie des prélèvements :

Le prélèvement des échantillons est l'une des étapes les plus importantes pour l'évaluation de la qualité de l'eau. Il est donc essentiel que l'échantillonnage soit effectué avec

prudence et de la technique afin d'éviter toutes les sources possibles de contamination.

Le tableau suivant (tab.1) montre la modalité de prélèvement d'eau pour analyse physico-chimique et microbiologique selon la norme ISO 5667 :

Tableau 1: Modalité de prélèvement d'eau pour analyse physico-chimique et microbiologique [18]

	Analyses microbiologiques	Analyses physico-chimiques
Flacon utilisé	Flacon de 500mL, stérile, contenant du thiosulfate de sodium.	Il est impératif d'effectuer les prélèvements dans les flacons correspondants aux analyses à réaliser.
Mode de prélèvement	<ol style="list-style-type: none"> 1) Identifier les flacons. 2) Se désinfecter les mains. 3) Nettoyer le robinet. 4) Retirer les mousseurs, joints, brise-jet, etc. 5) Faire couler l'eau à fort débit pendant quelques secondes pour rincer la tuyauterie. 6) Désinfecter par flambage ou, le cas échéant en utilisant de l'alcool à 70°C. 7) Faire couler ensuite à débit normal pendant au moins 30 secondes, jusqu'à atteindre une température constante. 8) Veiller à ne pas toucher le col et l'intérieur du bouchon avec les doigts et à ne poser le bouchon au sol. 9) Prélever l'eau froide (sauf exception) sans faire déborder et laisser un volume d'air d'environ 1/10 du volume du flacon. 10) Refermer rapidement le flacon. 	<p>Note : Si un prélèvement pour analyse microbiologique a été réalisé au préalable, passer directement à l'étape 7).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Se désinfecter les mains. 2) Retirer les mousseurs, joints, brise-jet, etc. 3) Nettoyer le robinet. 4) Désinfecter par flambage ou, le cas échéant en utilisant de l'alcool à 70°C. 5) Faire couler pendant quelques secondes pour rincer la tuyauterie. 6) Faire couler ensuite à débit normal pendant au moins 30 secondes, jusqu'à atteindre une température constante. 7) Identifier les flacons. 8) Remplir à ras bord l'ensemble des flacons. 9) Refermer rapidement les flacons.
Acheminement	<p>Conservation et transport : Sous couvert du froid [2 - 8] °C.</p> <p>Délai : Le jour même du prélèvement</p>	<p>Conservation et transport : Sous couvert du froid [2 - 8] °C.</p> <p>Délai : Dans les 24h suivant le prélèvement</p>

3.2.2. Contrôle physico-chimique :

Ils s'effectuent sur des prélèvements d'eau soit au point de fabrication, soit à un point d'utilisation. Ils sont définis à la pharmacopée et sont constitués de :

- acidité ou alcalinité ;
- substance oxydable ;
- conductivité ;
- chlorure ;
- nitrates ;
- sulfates ;
- ammonium ;
- calcium et magnésium ;
- métaux lourdes ;
- résidu à l'évaporation ;

A. le pH :

La réaction acido-basique doit être neutre. En fait, elle se situe à un pH compris entre 5 et 7, et ce pour l'eau purifiée, hautement purifiée, ainsi que pour l'eau pour solutés injectables. Cette neutralité est vérifiée par addition de rouge de méthyle qui ne doit pas virer au rouge.

B. Le résidu sec :

Obtenu par évaporation à 100°C. Les limites sont les suivantes :

- pour l'eau potable : 0.50 g/l
- pour l'eau purifiée : 0.001 %
- pour l'eau hautement purifiée : 0.001 %
- pour l'eau pour préparations injectables : 10 g/l N/A

C. Anions et Cations :

L'eau, pouvant renfermer des substances entraînées par distillation, la pharmacopée prescrit un certain nombre de recherches :

➤ Chlorure :

Les chlorures sont recherchés par addition d'une solution de nitrate d'argent AgNO_3 ; en milieu acide H^+ . Il ne doit pas se former de trouble, signalant la présence d' AgCl .

Pour l'eau purifiée : au max 0.5 ppm

Pour l'eau hautement purifiée : au max 0,5 ppm

Pour l'eau pour préparations injectables : 1 mg/l

➤ **Sulfates SO_4 :**

Recherchés, en milieu chlorhydrique, par une solution de chlorure de baryum BaCl_2 . Il ne doit pas y avoir de trouble.

Pour l'eau purifiée : Le taux d'ions dissous devant être plus bas que pour l'eau potable.

Pour l'eau pour préparations injectables : 10 mg/l.

➤ **Nitrates NO_3 :**

L'action de la diphenylamine sur une prise d'essai, en milieu sulfurique, et en présence de chlorure de potassium, ne doit provoquer aucune coloration.

Pour l'eau potable : 20 mg/l

Pour l'eau purifiée : 0.2 ppm

Pour l'eau hautement purifiée : 0.2 ppm

Pour l'eau pour préparations injectables : 0.2 ppm

➤ **Calcium et Magnésium :**

Recherche par addition d'oxalate d'ammonium, on observe ;

- en milieu acide : pas de trouble : pas de Ca^{++}

- en milieu ammoniacal : pas de trouble : pas de Mg^{++} .

D. Métaux Lourds :

L'addition d'une solution de cyanure de potassium, et d'une solution de mono-sulfure de sodium, a une prise d'essai, ne doit pas donner de coloration jaune brunâtre : ceci évoquant l'absence de plomb.

E. Conductivité :

La conductivité, inverse de la résistivité, est l'aptitude d'une eau à conduire le courant électrique. Elle est liée à l'existence des charges électriques des ions présents dans l'eau. Sa

mesure donne une indication rapide de la concentration en sels minéraux dissous sans permettre d'en préciser la nature. [13]

La conductivité dépend de la nature, de la concentration, de la charge et de la mobilité des ions. La mobilité des ions dépend également de la température ce qui explique la variation de la conductivité selon la température. La conductivité est mesurée par un conductimètre et exprimée en $\mu\text{s}/\text{cm}$

F. Carbone organique total (COT) :

Le dosage du carbone organique total (COT) est une méthode de mesure indirecte des substances organiques présentes dans l'eau pour usage pharmaceutique. Cette méthode peut également servir à contrôler le déroulement de diverses opérations intervenant dans la préparation des médicaments. [5]

G. Substance oxydables :

Les matières oxydables sont essentiellement des matières organiques présentes dans l'eau. L'essai des s'effectue en chauffant à l'ébullition pendant 5 minutes un mélange de 100 ml d'eau à examiner, de 10 ml d'acide sulfurique dilué à 10% et de 0.1 ml de permanganate de potassium 0.1 N. La solution doit rester légèrement colorée en rose. [13]

3.2.3. Contrôle microbiologique :

Le contrôle microbiologique a pour but de vérifier le degré de souillure biologique de l'eau dans les cas les moins stricts, l'eau doit toujours être potable sous l'angle bactériologique. Les eaux pour préparations injectables donnent lieu à des essais particuliers.

La pharmacopée européenne et par les monographies d'eau pharmaceutique exige que le contrôle microbiologique soit effectué par :

- Dénombrement des germes totaux ;
- Recherche des germes spécifiés : *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, ...

Les eaux pour préparations injectables donnent lieu à des essais particuliers :

3.2.3.1 .Essai de Stérilité :

Il a pour but de déceler les contaminations par microorganismes, pouvant souiller les solutés injectables, et les préparations, ayant été soumises à une stérilisation, ou préparés aseptiquement. [5]

En raison de la diversité des moyens de stérilisation ; et de la nature des préparations examinées, ainsi que de l'activité bactériostatique de certaines substances, les essais sont adaptés aux cas particuliers, et d'autres techniques peuvent être utilisées, notamment celle des membranes

filtrantes. Les milieux de culture utilisés, pour cet essai, doivent être stériles, de préparation récent, et de qualité nutritive éprouvée.

La pratique de l'eau est la suivante :

Une petite quantité d'eau estensemencée sur des milieux aérobies, ou anaérobies, pendant sept jours au moins, dans une étuve, à la température de 37°C. Au bout de ce temps, il ne faut constater ni la poussée d'une colonie microbienne, ni la perception d'odeur fétide. On utilise :

- Pour les bactéries aérobies :

Des bouillons, salés ou glucoses, peptonés, pH 7,4, liquides ou solidifiés, par addition de gélose, et ce, à 37°C, durant sept jours.

- Pour les bactéries anaérobies :

Un milieu viande - foie, glucose, ou un milieu gélose, nitrate, et glucose, a pH 7,4 - Est ce, à 37°C, sept jours durant

- Pour la recherche simultanée :

Des milieux réducteurs, à l'acide Thio glycolique, ou à l'hydrosulfite de sodium.

- Pour la recherche des champignons microscopiques :

Également : des milieux peptonés, liquides ou solides, glucoses, additionné à un milieu à l'extrait de Malt -Le pH est alors de 6 - On place à l'étuve à 24°C, sept jours durant.

On opère, en pratique, sur un nombre déterminé d'unités, prélevées du lot, et la négativité ou la positivité de la réaction, chez ces unités, est représentative du lot.

3.2.3.2. Recherche des Substances Pyrogènes :

Connaissant la nature des substances pyrogènes, on aurait pu espérer pouvoir les doser physiquement d'une part, chimiquement d'autre part, par exemple, par leur action réductrice sur le permanganate de potassium. Les eaux distillées, et surtout bi distillées, ne doivent pas décolorer le permanganate à chaud.

Mais, la quantité de pyrogènes suffisante pour provoquer une réaction thermique, ne l'est pas pour décoller nettement le permanganate, de sorte que les méthodes biologiques sont les seules qui peuvent être employées pour détecter les substances pyrogéniques.

On pourra s'adresser à la leucopénie consécutive à une injection de pyrogènes, chez le lapin mais, cette méthode n'est pas plus précise du fait de l'instabilité de la formule sanguine du lapin.

L'absence de substances pyrogènes, dans les solutés aqueux injectables, se vérifie en injectant un certain volume de ces préparations à des lapins, dont on suit l'évolution de la température rectale.

3.2.3.3. Essai des endotoxines bactériennes :

La recherche des endotoxines bactériennes se fait conformément à la monographie 2.6.14 de la pharmacopée européenne .L'essai des endotoxines bactériennes est destiné à la détection ou la quantification des endotoxines produites par des bactéries gram-négatives, au moyen d'un lysat d'amœbocytes de limule. [5]

Il peut être réalisé par 3 techniques : gélification (induction de la formation d'un gel), turbidimétrie (développement d'une turbidité par clivage d'un substrat endogène), colorimétrie (développement d'une coloration par clivage d'un complexe peptide-chromogène synthétique).

4. Usage des eaux pharmaceutiques :

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 cuves, des équipements ou des emballages primaires.

L'eau est utilisée dans différentes formes galéniques qu'elles soient stériles ou non ainsi que comme agent intervenant dans la synthèse des PA et dans les procédés de nettoyages. [9]

Le tableau suivant (tab.2) nous donne la liste des produits devant être fabriqués avec une stérile.

Tableau 2: Produits pharmaceutiques stériles et type d'eau qui convient.

Préparations parentérale	EPPI
Préparations ophtalmique	EP
Solutions d'hémofiltration	EPPI
Solution d'hémodiafiltration	EPPI
Solution de dialyse péritonéale	EPPI
Solutions pour irrigation	EPPI
Préparations nasales et optiques	EP
Préparations dermatologiques	EP

Le tableau suivant (tab.3) nous donne la liste des formes galéniques ne nécessitant pas l'utilisation d'une eau stérile.

Tableau 3: Produits pharmaceutiques non-stériles et type d'eau qui convient.

Préparations orales	EP
Solutions pour nébulisation	EP /PPI
Préparations dermatologiques	EP/ Eau potable
Préparations nasales et otiques	EP
Préparations rectales et vaginales	EP

Le tableau suivant (tab.4), nous donne la qualité de l'eau utilisée durant la fabrication d'un médicament mais absente dans la formulation finale.

Tableau 4: Qualité d'eau utilisée durant la fabrication d'un médicament.

Granulés	EP
Enrobage de comprimés	EP
Utilisée dans la formulation préalable à la lyophilisation non-stérile	EP
Utilisée dans la formulation préalable à la lyophilisation stérile	EPPI

En outre, la qualité de l'eau utilisée durant la fabrication de principe actif et les cycles de nettoyage et de rinçage (Tab.5) doit répondre aux exigences suivantes :

Tableau 5: Les exigences de la qualité de l'eau utilisée durant la fabrication de principe actif et les cycles de nettoyage et de rinçage.

--	--

<p align="center">La fabrication de principe actif</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pour tout principe actif ne devant pas être stérile et ne devant pas être dans une forme finale stérile, l'eau potable peut être utilisée. • Durant l'étape finale de l'isolement et de purification, même si le PA ne doit pas être stérile, mais la forme finale est stérile (mais non-parentérale), l'EP doit être utilisée. • Si la forme finale est un parentéral, l'Eau PPI doit être utilisée.
<p align="center">Les cycles de nettoyage et de rinçage</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pour tout PA ne devant pas être stérile et ne devant pas être dans une forme finale stérile, l'eau potable peut être utilisée pour les rinçages initial et final. • Pour les formes finales, non-stériles ou stériles (sauf les parentérales), les mêmes règles que pour la production sont appliquées c'est-à-dire l'EP. • Pour les parentérales, l'EP peut être tolérée, pour les étapes de nettoyage finale, l'EPPI est exigée, même si l'EHP peut être acceptée, mais preuve et validation à l'appui.

5. Conservation de l'eau :

L'eau, ainsi obtenue, est recueillie dans des récipients en verre, ou en acier inoxydable particulier, et maintenus à 80°C, ou sous azote.

La Pharmacopée Française prescrit que cette eau doit être utilisée trois heures au plus, après son obtention, si elle n'est pas conservée dans des conditions spéciales, garantissant l'intégrité de sa pureté physico-chimique et bactériologique.

En pratique industrielle, il n'est pas toujours possible d'utiliser rapidement l'eau distillée recueilli. Dans ce cas, on utilise les moyens de stockage suivants :

- soit, dans des récipients bouclés et stérilisés.
- soit, dans des réservoirs en acier inoxydable et calorifugés à la température de 80°C.

- soit, dans des réservoirs stériles, équipés d'un filtre à air bactériologique, et de lampes à 4 V ; où l'eau est conservé sous irradiation permanente.

Chapitre 3

Méthodes de traitement d'eau à usage pharmaceutique

Chapitre3 : Méthodes de traitement d'eau à usage pharmaceutique

L'eau à usage pharmaceutique provient du réseau d'eau potable, l'eau est une matière première critique pour l'industrie pharmaceutique. Le critère de potabilité n'atteint pas les

exigences définies par la pharmacopée européenne. Les eaux destinées à la consommation humaine peuvent contenir des éléments indésirables, insolubles (en suspension, colloïdes) ou solubles (ions, molécules organiques).

Le choix des méthodes est orienté par :

- Le niveau de qualité exigée par l'utilisateur (eau purifiée, eau hautement purifiée ou eau pour préparations injectables) ;
- Les coûts de maintenances (préventive et curative) et de contrôles ;
- Le dimensionnement des installations sont également considérés.

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

- Un prétraitement de l'eau, avec des systèmes d'ultrafiltration et des adoucisseurs visant à protéger les équipements en aval (filtres, membranes, résines, colonnes à distillation, etc.) afin de réduire les fréquences de maintenance (remplacement des filtres, régénération des résines, etc.).
- Une déchloration de l'eau potable est envisagée pour ne pas endommager les membranes d'osmose inverse et les systèmes de désionisation.
- Une étape de traitement de l'eau par des techniques de filtration par osmose inverse, par désionisation ionique ou par distillation.

1. Les prétraitements :

La conception du prétraitement et son dimensionnement ont pour objectif de livrer une eau dans des spécifications appropriées et de manière pérenne à la barrière ultime que constitue le traitement principal. Plusieurs étapes se succèdent donc dans un prétraitement, chacune ayant pour but de modifier une ou plusieurs caractéristiques de l'eau d'alimentation d'un osmoseur, d'un échangeur d'ions, d'une électrodésionisation, d'une ultrafiltration ou encore d'un distillateur. Il faut également veiller dans la conception et l'exploitation du prétraitement à minimiser tout risque de prolifération bactérienne pouvant impacter le traitement final et sa destination.

Un soin particulier dans le design et, par la suite, dans le suivi journalier des étapes de prétraitement est à apporter non seulement pour pallier toute rupture d'alimentation en eau du producteur fatale aux consommateurs, mais aussi pour sécuriser l'investissement et le coût d'exploitation du traitement final qui est de loin le plus lourd.

Aussi, une instrumentation adéquate rendant compte de l'efficacité du prétraitement à chaque stade est recommandée.

La figure ci-dessous (Fig.5) montre les procédés mis en œuvre en fonction des composés présents dans l'eau que l'on souhaite soustraire.

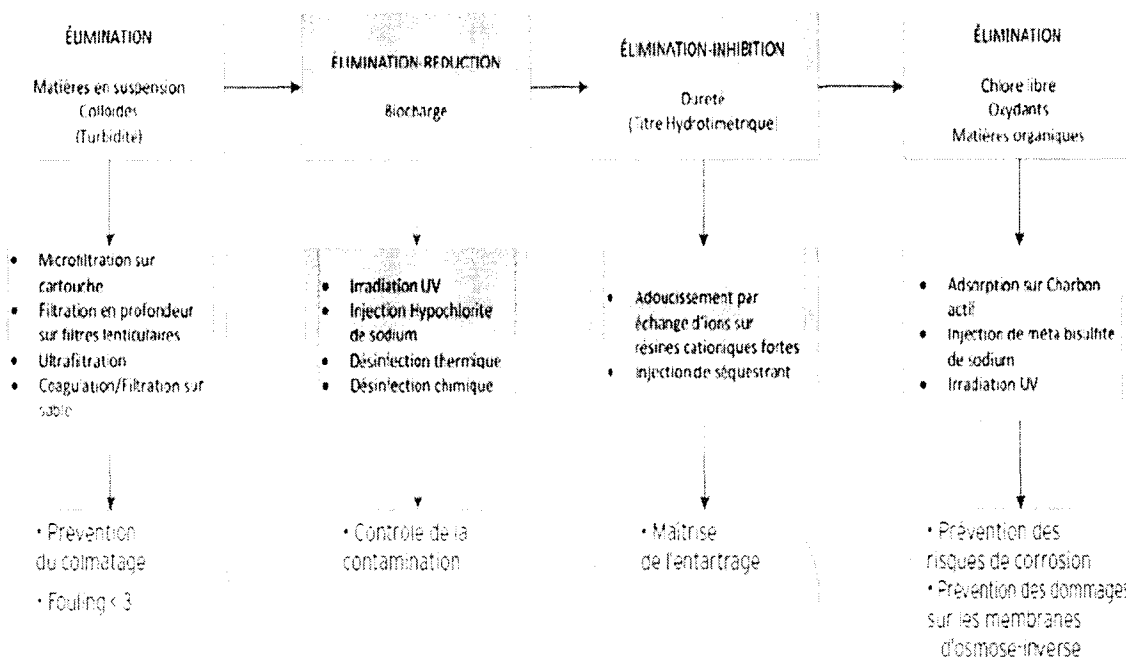


Figure 5: Les procédés mis en œuvre en prétraitement et leurs objectifs. [19]

1.1. La filtration :

1.1.1. Définition :

La filtration est une opération qui a pour but de séparer les contaminants particulaires d'un liquide ou d'un gaz à l'aide d'un milieu filtrant poreux. Le fluide filtré s'appelle filtrat. [14]

Un filtre se compose d'un milieu filtrant poreux et d'un support ou carter qui, avec l'ensemble de l'appareillage annexe, permet la réalisation de l'opération.

En fonction des dimensions de particules à séparer, on distingue : [14]

- La filtration clarifiante qui retient les particules visibles de plus de 450 μm environ ;

- La microfiltration qui arrête les particules de 0.01 à 10 μm ;
- L'ultrafiltration qui sépare les particules de 0,001 à 0,01 μm ;
- L'osmose inverse sépare des particules de 0.001 à 0.0001 μm .

Ces méthodes sont utilisées pour la purification de l'eau. On a recours aussi pour la séparation de particules de tailles différentes en suspension ou même en solution dans un liquide.

1.1.2. Caractéristiques des filtres :

Une installation de filtration est définie essentiellement par la porosité du filtre et par le débit assuré dans des conditions déterminées. [14]

- **Porosité :**

La porosité est le rapport entre le volume total des vides et le volume apparent du réseau. Dans le cas d'un filtre, elle est définie par le diamètre moyen des pores.

- **Débit :**

On détermine le débit d'une installation de filtration en mesurant le temps que met un volume donné de liquide pour traverser le filtre.

Il est à noter que le débit intervient dans l'efficacité de la filtration.

1.1.3. Substances filtrantes :

Les principales substances qui servent à faire des filtres rigides, souples ou pulvérulents sont les suivantes : [4]

- Fibres de cellulose
- Substances adsorbantes agglomérées
- Filtres de matières plastiques
- Membranes organiques
- Bougies
- Verre fritté
- Poudres filtrantes

1.1.4. Appareillage et Matériel :

Les filtres peuvent être de formes très diverses : membranes, feuilles plissées ou non, plaques, cartouches, manches, bougies, etc.,

Selon la forme de filtre, la nature de substance filtrante et la porosité des filtres, on peut constater différents types de filtre utilisés pour la filtration de l'eau (fig.6) :

- Filtre à cartouche : contenant, souvent un cylindre, abrite une ou des cartouches filtrantes. Celles-ci sont composées d'un média filtrant en matières synthétiques ou fibres végétales.

- Filtre en profondeur : constitué d'une ou plusieurs couches de produits filtrants (en général, des grains de sable ou de l'antracite broyé pour le traitement des eaux)
- Filtres à bougie : ce sont des filtres qui utilisent la porosité particulière de la céramique. La majorité des filtres bougie ou céramiques sont aujourd'hui fabriqués pour des usages domestiques
- Filtre évent : est utilisé pour empêcher la poussière et les micro-organismes de l'environnement (bactéries, virus, champignons, levures, etc.) de s'introduire dans une cuve de stockage d'eau.
- Filtre à charbon : utilisé pour la déchloration d'eau, ainsi comme prétraitement de l'osmose inverse.

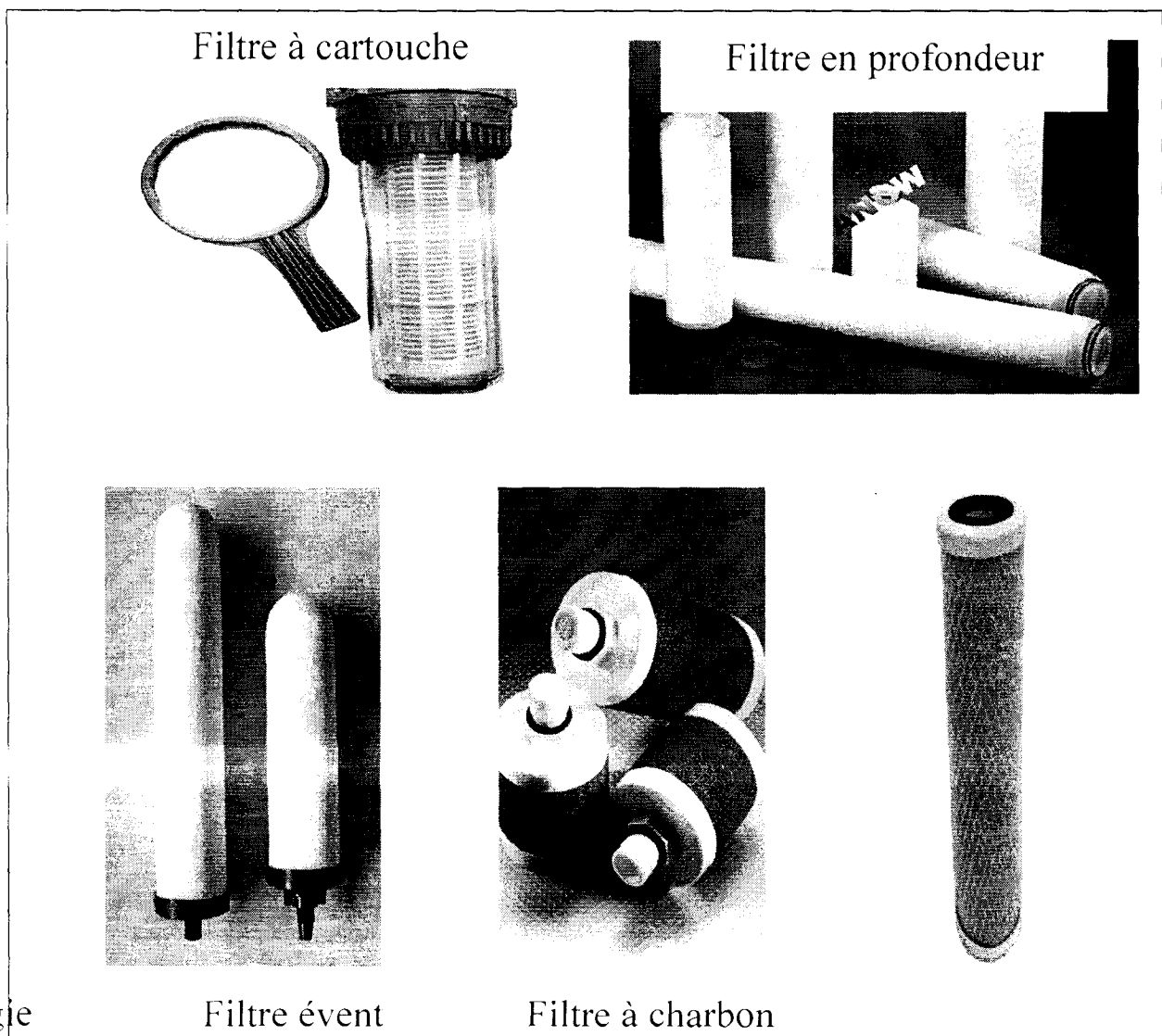


Figure 6: Photos des différents types de filtre industriel.

1.1.5. Maintenance des filtres :

Afin de maintenir la qualité d'eau requise, l'établissement pharmaceutique doit

s'assurer du maintien de la qualité des filtres dans le temps, en tenant compte des indications du fabricant, par la mise en œuvre de tests d'intégrité comme le point bulle ou le test de diffusion .on a: [9]

- les filtres réutilisables un certain nombre de fois (après désinfection ou stérilisation). Au-delà d'un certain nombre d'utilisations et en fonction de l'usage de l'équipement, des microorganismes peuvent traverser le filtre.
- des filtres à usage unique qui doivent être renouvelés (souvent au bout de quelques jours).

Dans l'industrie pharmaceutique, l'eau potable qui alimente le système de filtration peut subir un premier traitement par filtration sur sable afin de réduire le nombre de matières en suspension ou sur charbon actif lors d'une étape de déchloration.

1.1.6 Filtration lente sur sable :

La filtration lente sur sable (fig.7) est un procédé simple, tant par sa conception que par sa mise en place et son exploitation. Le filtre est généralement composé d'une épaisseur de sable fin supportée par une couche de gravier. L'eau traverse lentement cette couche de sable fin, de sorte que les plus grosses particules sont arrêtées près de la surface du sable. Ces particules forment une couche poreuse très fine, dont la surface totale de veinules ou de pores est très grande, ce qui favorise l'adsorption des impuretés par cette couche ou le sable sous-jacent. Cette couche poreuse est constituée de bactéries, d'algues et de protozoaires. La filtration lente combine donc les effets des processus physiques et biologiques. [20]

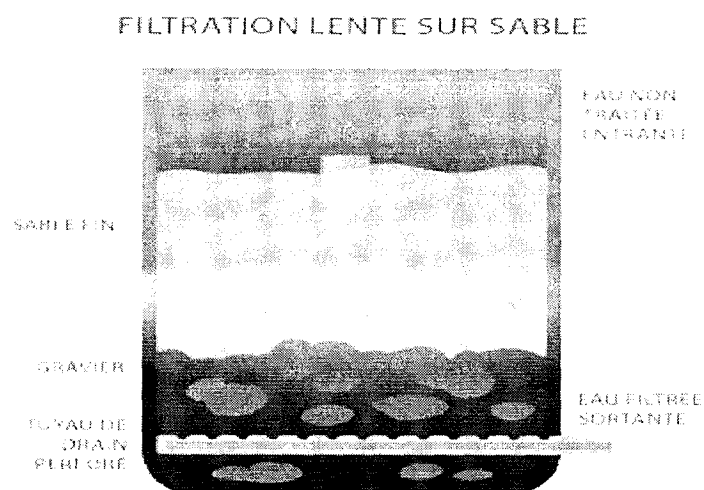


Figure 7: Principe de la filtration lente sur sable.

La filtration sur lit de sable consiste à faire passer l'eau à travers une épaisse couche de sable fin, les particules encore présentes dans l'eau alors retenus au fil de leur cheminement.

1.1.7. Filtration à charbon actif :

Le charbon est employé comme filtre depuis l'antiquité sous la forme de noir de filtration obtenu à partir d'os et de bois. Depuis, on a fait des progrès : le charbon issu de la pyrolyse de divers végétaux (bois, coques et noyaux de fruits...) est rendu actif par un procédé d'élimination des goudrons qu'il contient (les goudrons sont ce qui brûle dans le charbon employé en chauffage ou en barbecue). [21]

Selon la finesse de sa réalisation, le charbon actif peut retenir des particules fines et même très fines jusqu'aux gaz contenus dans l'air. C'est pourquoi on emploie le charbon actif, aussi bien dans la filtration de l'eau que dans les filtres anti-odeurs et pour les masques respiratoires. En filtration de l'eau, le charbon actif retient toutes les particules (de 10 à 1 ou 2 nanomètres), c'est-à-dire le chlore, les pesticides et les composés organiques qui donnent à l'eau goûts et odeurs.

1.2. Adoucissement :

1.2.1. Définition :

L'adoucissement est un traitement physico-chimique dont l'objectif est de limiter l'entartrage des canalisations et des équipements de distribution de l'eau (dépôt de carbonate de calcium et de magnésium) [13]. Il constitue le plus souvent un prétraitement dans la filière des traitements nécessaires à l'obtention d'eau purifiée, d'eau déminéralisée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale ou d'eau pour le fonctionnement de certains appareils à usage hospitalier.

1.2.2. Principe :

L'adoucissement consiste à remplacer les ions magnésium et calcium par des ions sodium grâce à des résines échangeuses (fig.8) (permutation sodique). Les ions calcium et magnésium déplacent les liaisons ioniques du sodium qui est lié à la résine. Le sodium est libéré en solution et l'eau est adoucie.

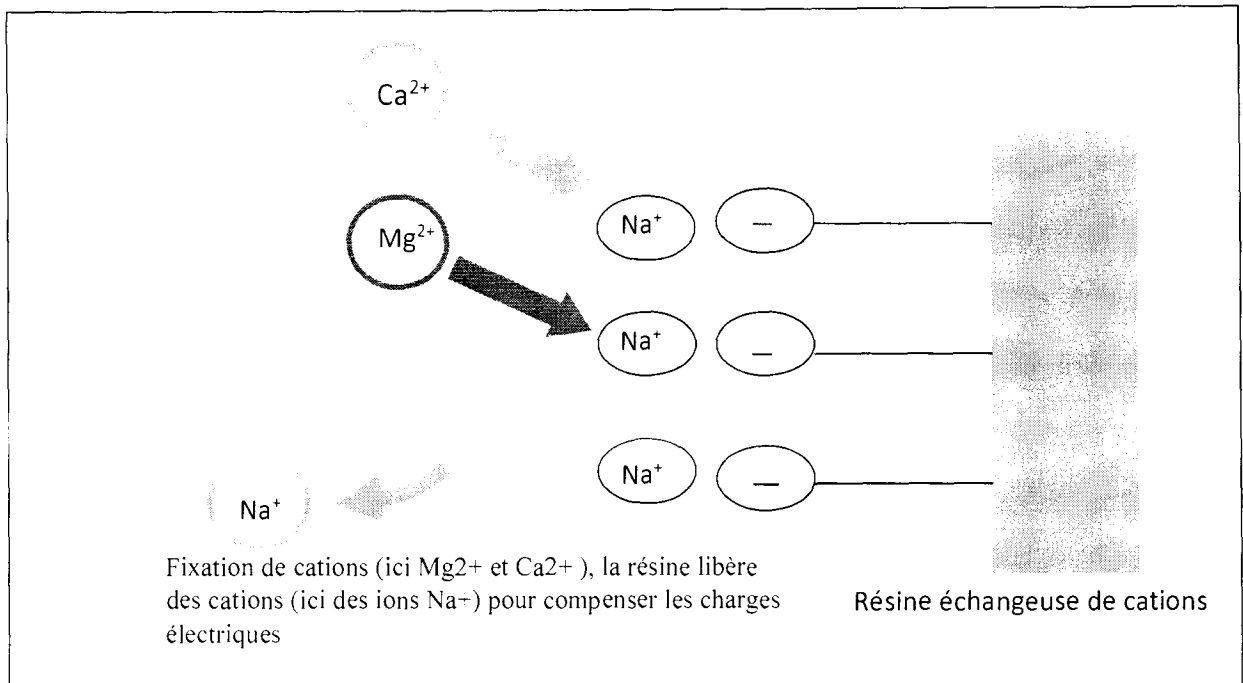


Figure 8: Schéma du principe d'une résine échangeuse d'ions

1.2.3. Appareillage :

L'eau est traitée par un adoucisseur : résine échangeuse de cations divalents (calcium et magnésium). Voir figure ci-dessous (fig.9)

Les résines constituent un support favorable à la prolifération bactérienne surtout si elles fonctionnent par intermittence. On peut également constater une perte d'efficacité des résines et une usure qui conduit à la libération de particules de résines. [9]

Les adoucisseurs doivent être entretenus soigneusement et régulièrement en fonction du volume et de la dureté initiale de l'eau traitée par cet appareil : régénération chimique, désinfection,...

Les opérations d'entretien et de vérification des appareils de traitement d'eau doivent être réalisées conformément aux indications et recommandations des fournisseurs des appareils.

La compatibilité avec le produit désinfectant doit être indiquée par le fabricant.

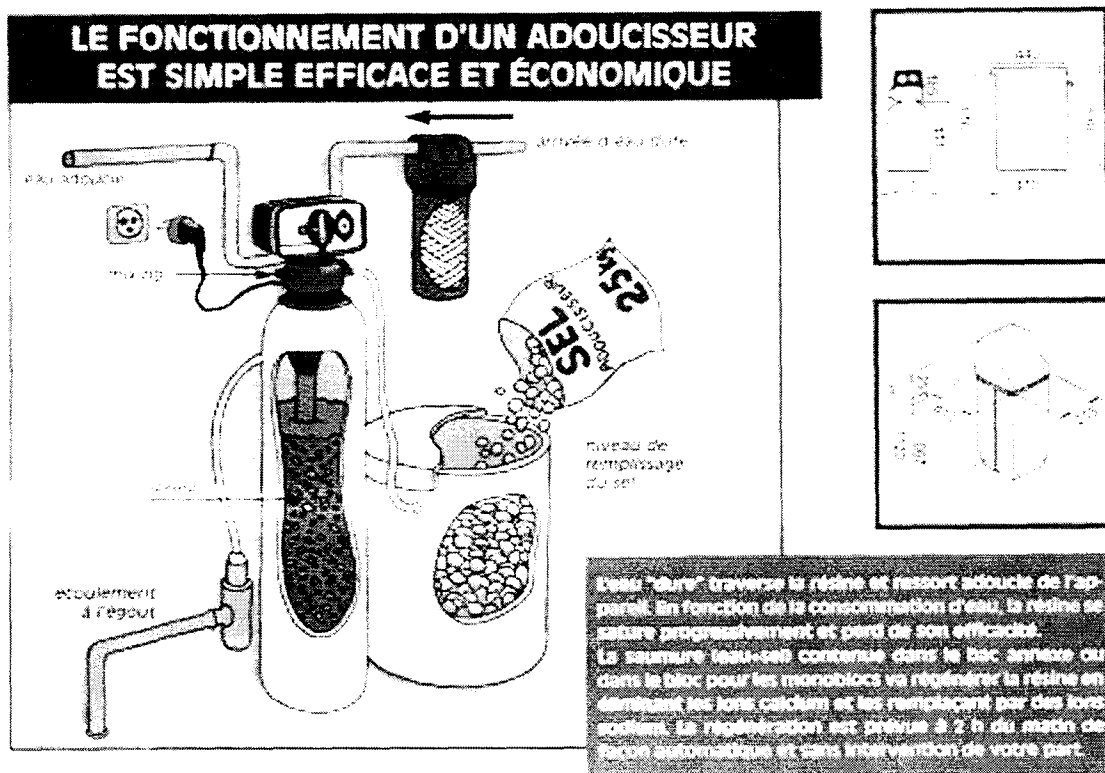


Figure 9: Schéma du principe de fonctionnement d'un adoucisseur et sa régénération.

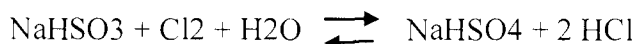
1.3. Déchloration :

La déchloration est une étape de prétraitement nécessaire afin de ne pas endommager les équipements de traitement, en particulier les membranes d'osmose inverse.

On distingue :

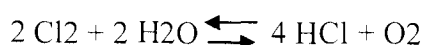
1.3.1. Déchloration chimique :

La méthode chimique au bisulfite de sodium est couramment utilisée. Le bisulfite de sodium réagit avec les ions chlorures présents en solution selon la réaction :



1.3.2. Filtration au charbon actif:

Les filtres au charbon actif possèdent des propriétés d'adsorption et peuvent réduire les matières en suspension. Mais ces filtres au charbon agissent comme catalyseur après un surtraitement au chlore, selon la réaction :



2. Méthodes de traitement d'eau :

2.1 Distillation :

La distillation est un processus par lequel l'eau est chauffée jusqu'à évaporation ; la vapeur est ensuite condensée sur un réfrigérant puis collectée.

Pour obtenir par distillation une eau pure, c'est à dire sans impuretés ou contaminations, un certain nombre de précautions sont à prendre, on cite : [14]

- impuretés volatiles (surtout CO_2 et NH_3) ;
- substances non volatiles entraînées par primage ;
- impuretés cédées par la paroi des réfrigèrent ou celles des récipients qui reçoivent l'eau distillée ;
- impuretés apportées par les micro-organismes.

2.1.1. Distillation à simple effet :

Ce procédé est le plus simple à mettre en œuvre. L'eau est chauffée jusqu'à son point d'ébullition puis refroidie par un condenseur. L'eau condensée est stockée puis distribuée.

Cette technique est peu utilisée aujourd'hui car elle possède deux inconvénients d'ordre thermique et un troisième d'ordre chimique [4] :

- La consommation d'énergie est très élevée, il faut 80 calories pour élever la température d'un litre d'eau de $+20\text{ °C}$ à $+100\text{ °C}$;
- il faut 539 calories pour faire passer 1 litre d'eau de l'état liquide à l'état gazeux à la température de 100 °C .
- L'allure violente de la distillation est cause de ce qu'on appelle le phénomène de primage. C'est l'entraînement par la vapeur fluente, d'une certaine quantité d'eau liquide à l'état vésiculaire. Cette eau de primage entraîne avec elle la substance réputée fixes qui se trouvent en solution dans l'eau soumise à ébullition. On peut y remédier en filtrant la vapeur humide ou en régulant l'ébullition.

A. Fonctionnement d'un distillateur à simple effet :

Le distillateur à simple effet comprend deux parties : l'évaporateur et le condenseur, tous deux en acier inoxydable :(voir figure N°9 ci-dessous) [14]

- le chauffage de l'eau dans l'évaporateur est obtenu par une canalisation dans laquelle circule de la vapeur d'eau surchauffée (certains appareils sont munis de résistances électriques) ;

- dans la partie supérieure de l'évaporateur, un déflecteur peut être placé pour éviter le primage :
- l'évaporateur est alimenté à niveau constant avec de l'eau déminéralisée plutôt qu'avec de l'eau adoucie.

Ce type très simple d'appareil (fig.10) permet un gros débit qui peut atteindre plusieurs centaines de litres à l'heure. Associé à un appareil à bi permutation qui l'alimente en eau déminéralisée, il peut fournir avec un haut rendement de l'eau apyrogène pour préparations injectables.

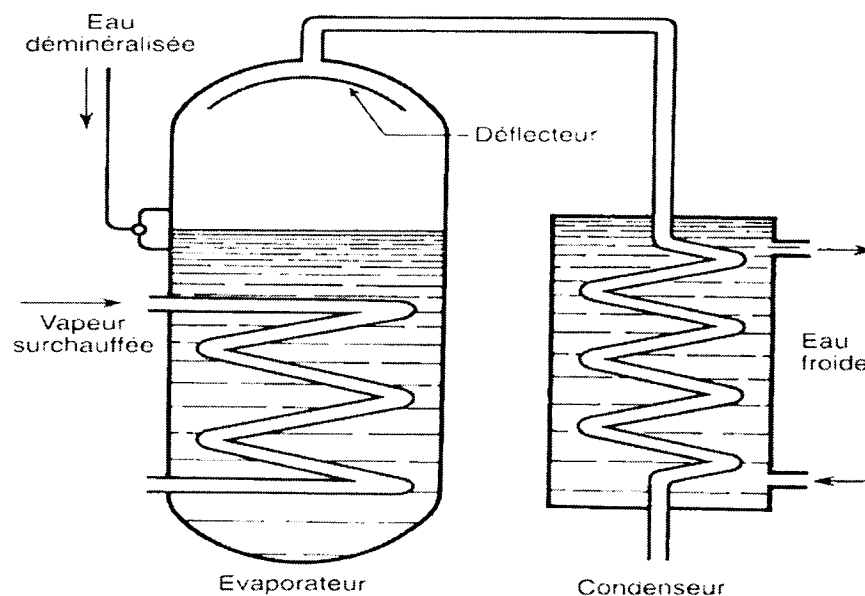


Figure 10: Schéma d'un distillateur à simple effet (chauffage vapeur).

Les distillateurs utilisés dans l'industrie sont aujourd'hui, en acier inoxydable et fonctionnent en alimentation continue. Deux procédés permettent d'économiser des calories et d'utiliser moins d'eau pour l'étape condensation :

2.1.2. Distillation à double effet :

L'appareillage pour ce type de distillation est plus complexe que pour distillation à simple effet cité ci-dessus.

Son débit est moindre mais il permet une récupération importante des calories (perte de l'ordre de 10 % seulement). Il existe des appareils à triple ou quadruple effets. L'emploi de ces appareils augmentent avec l'accroissement du coût de l'énergie.

Plus on multiplie les effets et plus on récupère de calories mais on augmente simultanément

la complexité de l'installation.

Le distillateur comprend deux évaporateurs ou chaudières en acier inoxydable alimentés par de l'eau déminéralisée qui traverse le condenseur et arrive à niveau constant dans les deux chaudières. (Voir figure N°11)

- La chaudière 1 est chauffée par un serpentin traversé par de la vapeur surchauffée (par exemple 2.5 atm). cette chaudière est maintenue elle-même sous pression (par exemple 1.5atm ce qui fait que l'eau va y bouillir à 110°C).
- la vapeur d'eau fournie par la chaudière 1 va se condenser dans le serpentin de la chaudière 2 en faisant bouillir l'eau de 2 à 100°C sous pression atmosphérique normale.
- La vapeur fournie par 2 se condense dans le serpentin du condenseur ou elle cède ses calories à l'eau purifiée d'alimentation. L'eau condensée achève de se refroidir dans le réfrigérant ou elle rejoint la vapeur de 1 condensée dans le serpentin de 2.
- Le réfrigérant est traversé par un serpentin alimenté en eau de ville.

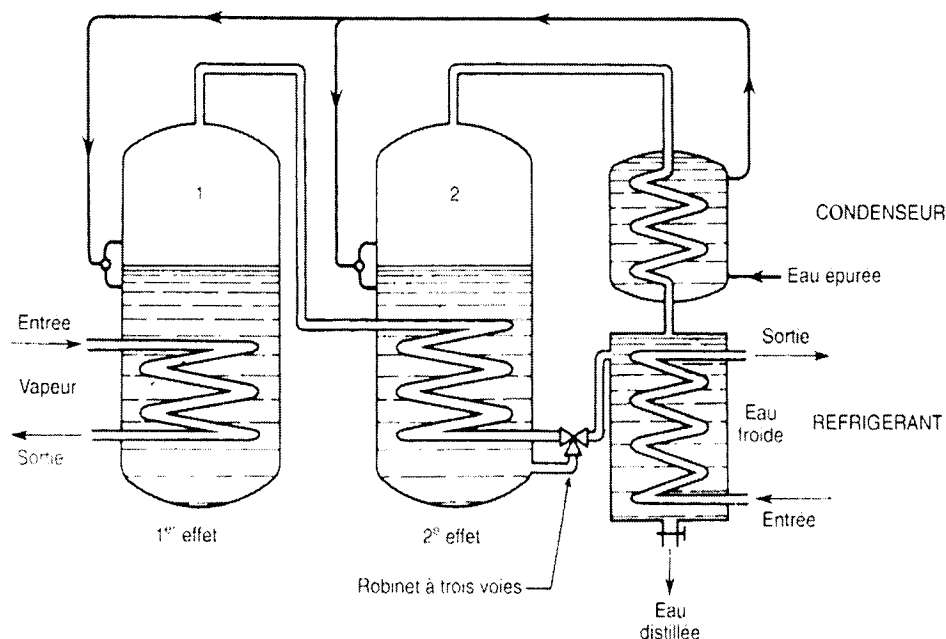


Figure 11: Schéma d'un distillateur à double effet (chauffage vapeur).

2.1.3. Thermocompression :

Dans ce procédé, la colonne à distillation est couplée à un compresseur pour condenser la vapeur pure produite de ce fait le principe de fonctionnement est tout à fait différent. [14]

En voici les trois éléments essentiels :

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

- après 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.

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.

L'utilisation de l'eau distillée est pratiquement réservée aux préparations parentérales (eau pour préparations injectables). Afin d'éviter toute contamination microbologique, l'eau ainsi purifiée est conservée à haute température (80–90 °C), qui est la température de sortie des distillateurs et soumise à une circulation dans des réservoirs calorifugés tout en subissant une filtration stérilisante en continu.

Elle n'est refroidie dans un échangeur de chaleur qu'au moment de son utilisation où, si la préparation le permet, elle peut être maintenue à 50–60 °C durant les opérations.

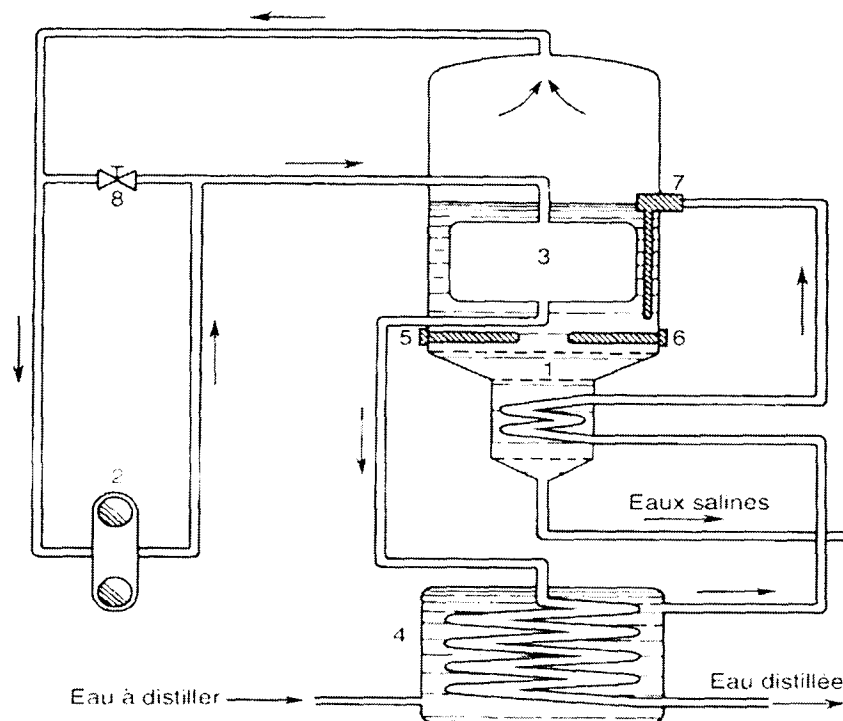


Figure 12: Schéma d'un distillateur à thermocompression.

Cette technologie (fig.12) est aujourd'hui plébiscitée pour son rendement énergétique meilleur que la distillation à double effet.

2.3. Osmose inverse :

2.3.1 Principe :

L'osmose est un phénomène naturel qui se produit lorsque l'on sépare une solution diluée d'une solution concentrée par une membrane semi perméable [4]. Si on considère un système à deux compartiments séparés par une membrane semi-perméable et contenant deux solutions de concentrations différentes, l'osmose se traduit par un flux d'eau dirigée de la solution diluée vers la solution concentrée.

Le phénomène d'osmose est un phénomène qui tend à équilibrer la concentration en solutés de part et d'autre d'une membrane semi-perméable.

La membrane semi-perméable laissera passer le solvant (le soluté ne passe pas) pour équilibrer la concentration.

La différence de concentration crée une pression, appelée Pression osmotique. Cette pression osmotique est d'autant plus importante que la concentration est élevée et que la masse molaire est faible.

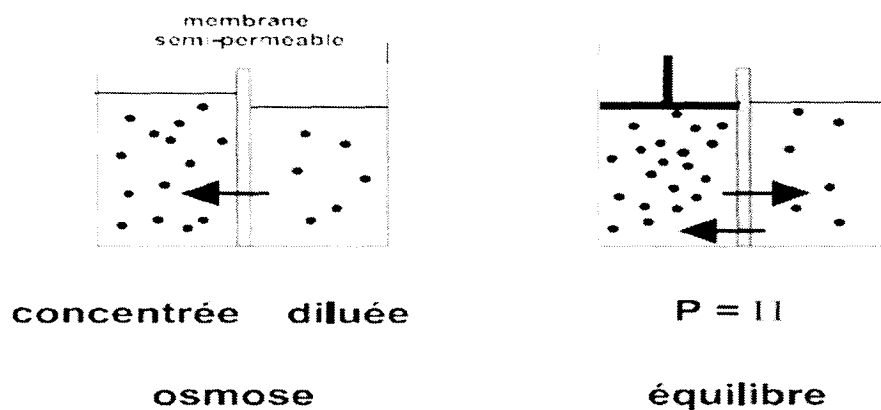


Figure 13: Schéma du phénomène de l'osmose.

Si on applique une pression supérieure à la pression osmotique du côté de la solution concentrée, le sens normal du flux osmotique est inversé l'eau pure passe à travers la membrane de la solution la plus concentrées vers la solution la moins concentrées. Elle est ainsi séparée de ses contaminants : c'est le principe de l'osmose inverse. (Voir figure N°14)

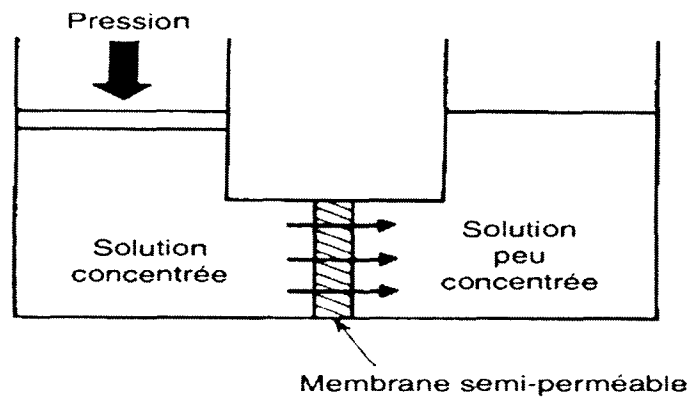


Figure 14: Schéma du phénomène de l'osmose inverse.

2.3.2. Membranes d'osmose inverse :

La membrane de l'osmose inverse est une membrane semi perméable qui est formée de plusieurs couches ne laissant passer que la molécule d'eau. Cette membrane est formée d'une couche nommée « support » d'une taille d'environ $50\mu\text{m}$ de largeur et d'une autre couche appelée « barrière » qui a une taille très petite environ $0,2\mu\text{m}$ d'épaisseur.

Pour être mises en œuvre les membranes doivent être montées dans des supports appelés modules. Une enceinte résistant à la pression est toujours nécessaire.

On trouve trois types principaux : [22]

- module spirale : une membrane plane est enroulée autour d'un tube creux collecteur de perméat. (fig.15)
- module tubulaire : une membrane tubulaire est fixée sur un support poreux.
- module à fibres creuses : les fibres sont mises en faisceau et assemblées de façon à réaliser l'étanchéité aux deux extrémités du module. Le liquide à traiter circule perpendiculairement à l'axe des fibres tandis que le concentrât est recueilli dans une enceinte qui enveloppe le faisceau et permet son évacuation à une des extrémités du module. Le perméat s'écoule à l'intérieur de chacune des fibres puis dans un collecteur.

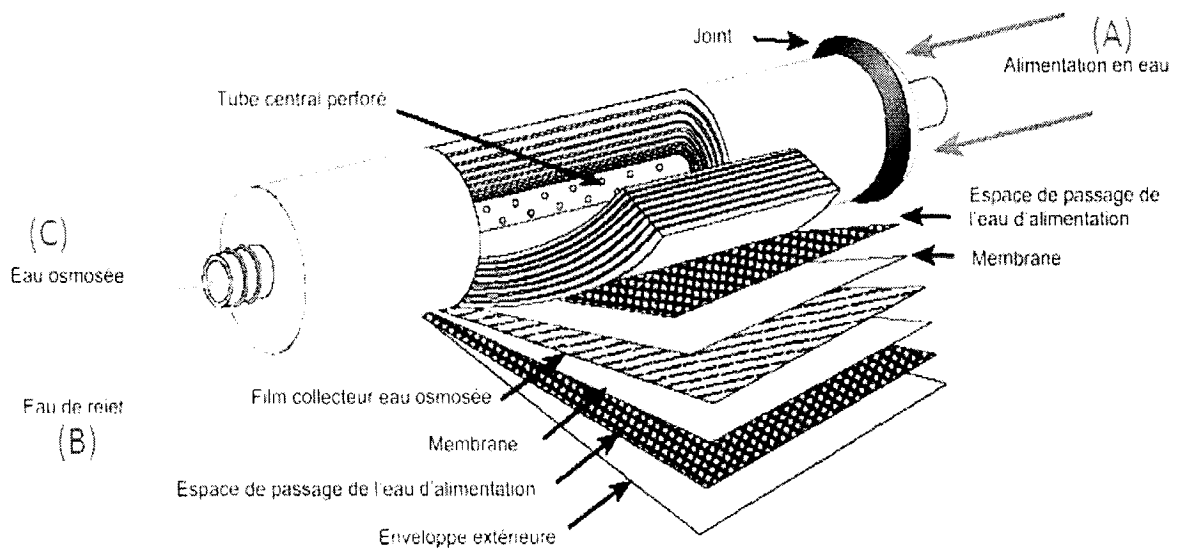


Figure 15: Schéma d'un module spiral.

(A) La solution d'alimentation est la solution à traiter. Elle est injectée dans la membrane par l'intermédiaire d'une pompe.

(B) L'eau de rejet ou le concentrat est la solution qui est rejetée et qui n'a pas traversé la membrane. Elle est chargée en soluté (sels, matières organiques, virus, bactéries...).

(C) L'eau osmosée ou le perméat est la solution qui a traversé la membrane, qui est purifiée. Elle est collectée dans le tube central et recueillie en sortie de la membrane.

2.4. Ultrafiltration :

2.4.1. Définition :

L'ultrafiltration est une méthode de filtration sous pression qui permet de séparer les molécules dissoutes dans l'eau en fonction de leur taille à l'aide de membranes de perméabilité très sélective. [14]

Le procédé d'ultrafiltration a pour but de désinfecter et clarifier de l'eau quel que soit son type (salée, usée, douce...) et cela grâce à un système de filtration à l'échelle du centième de micron ($0,01 \mu\text{m}$). [23]

2.4.2. Membrane d'ultrafiltration :

Une membrane d'ultrafiltration se présente sous la forme d'une fibre creuse de moins d'un millimètre de diamètre. Elles sont composées d'une matière de type poreuse, avec des pores d'une taille maximale de $0,01 \mu\text{m}$, soit 10000 fois plus fins qu'un cheveu humain

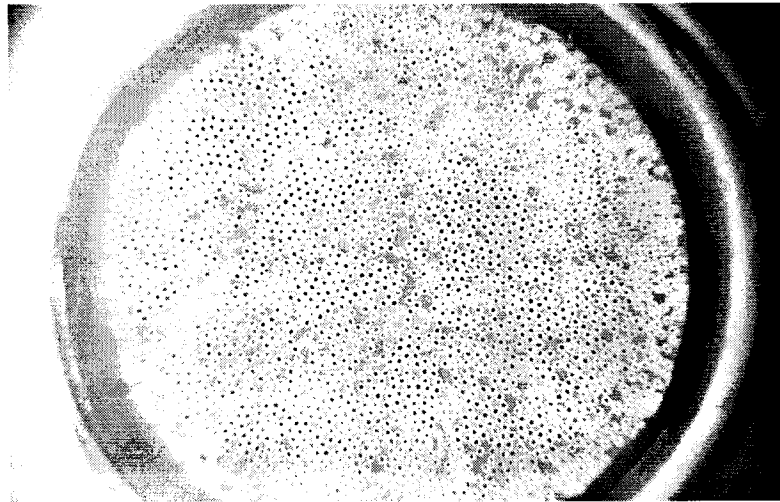


Figure 16: Photos de la vue en coupe des membranes d'ultrafiltration [23]

2.4.3. Principe :

L'eau préfiltrée ($< 130 \mu\text{m}$) pénètre à l'intérieur de la cartouche d'ultrafiltration et occupe tout l'espace disponible. La force motrice est la pression du liquide à traiter (0 à 1,5 bars). L'eau pressurisée entre dans le module et traverse la barrière que constitue la membrane. Les substances retenues sont capturées sur la surface de la membrane et l'eau produite (appelée filtrat ou perméat) est extraite de l'intérieur des fibres. L'élimination de ces dernières est produite grâce à un rétro lavage du module effectué de manière périodique.

L'eau préfiltrée à $130 \mu\text{m}$ remplit la cartouche d'ultrafiltration puis passe dans les membranes fibres creuses pour un filtrage à $0,01 \mu\text{m}$.

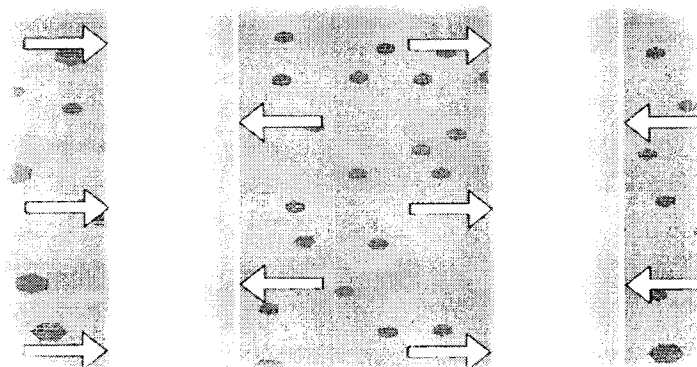


Figure 17: Schéma de vue en coupe des membranes fibres creuses dans de l'eau préfiltrée [23]

La membrane autour de cette fibre creuse parsemée de pores de 0,01 micron laisse passer l'eau ultra-filtrée et clarifiée et piège les substances indésirables. Enfin, les fibres creuses se remplissent d'eau désinfectée et clarifiée pour terminer le processus

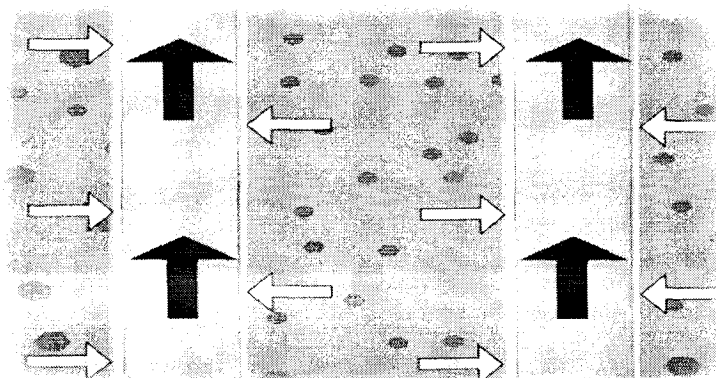


Figure 18: Schéma de vue en coupe de fibres creuses remplies d'eau ultra-filtrée
[23]

2.4.4. Application industrielle :

En utilisant la technologie de l'ultrafiltration, les matières en suspension, la turbidité, les pigments de couleur, et plus important encore les virus et les bactéries présents dans l'eau, sont totalement enlevés.

Les ultrafiltres, d'une manière générale, n'éliminent pas les sels minéraux mais ils retiennent les molécules organiques à partir d'une certaine taille (donc les substances pyrogènes), les particules non dissoutes, les micro-organismes et les virus. Comme pour l'osmose inverse, leur emploi nécessite une préfiltration convenable pour éviter un colmatage rapide. [14]

Le système d'ultrafiltration doit respecter les caractéristiques suivantes :

- Tuyauterie en PVC ;
- Module membrane type vertical ;
- Lavage et détassage chimique ;
- Compteur de débit d'eau d'alimentation digital ;
- Transmetteurs de pression pour le contrôle du différentiel de pression ;

- Unité PLC et panneau de fonctionnement :
- Châssis en acier inoxydable 304.

2.5. Déminéralisation :

2.5.1. Définition :

La déminéralisation est une étape du traitement physicochimique d'une filière de production d'eau purifiée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale, d'eau pour le fonctionnement de certains appareils hospitaliers (autoclaves). Cette eau est traitée par des résines échangeuses d'anions et de cations : les ions de l'eau traitée sont échangés avec des ions H^+ et OH^- . L'eau obtenue a une conductivité qui peut être extrêmement faible (jusqu'à $0.06 \mu S/cm$). [13]

2.5.2.Principe:

Le principe de déminéralisation repose sur le fait de passer l'eau à purifier successivement sur :

- les échangeurs de cations, on a l'échange d'ions H_3O^+ contre des ions Na^+ , Ca^{2+} , et Al^{3+}
- les échangeurs d'anions, on a l'échange d'ions OH^- contre des ions Cl^- , NO_3^- ou SO_4^{2-}

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. [14]

2.5.3. Régénération des résines :

On procède à la régénération des résines lorsque les cations et anions remplacent la plupart des sites actifs à H^+ et OH^- :

- Résine échangeuse de cations est régénérée avec de l'eau acidulée (H_2SO_4 ou HCl à 1 % par exemple).
- Résine échangeuse d'anions est régénérée avec une solution alcaline de Na_2CO_3 , de $NaOH$ ou de NH_4OH .
- La régénération de la résine à lit mélangé est évidemment plus complexe. Il est nécessaire de séparer au préalable les deux résines. On y arrive grâce à leur différence de densité.

2.5.4. Appareillage:

Les déminéralisateurs peuvent être en lits séparés quand les résines échangeuses d'anions et de cations sont individualisées, ou en lits mélangés quand les deux résines sont contenues dans un dispositif unique. [9]

Les résines constituent un support favorable à la prolifération bactérienne surtout si elles fonctionnent par intermittence. Les déminéralisateurs doivent être entretenus soigneusement et

régulièrement en fonction du volume et de la charge minérale initiale de l'eau traitée par les résines : régénération chimique, désinfection, détassage et changement de résines.

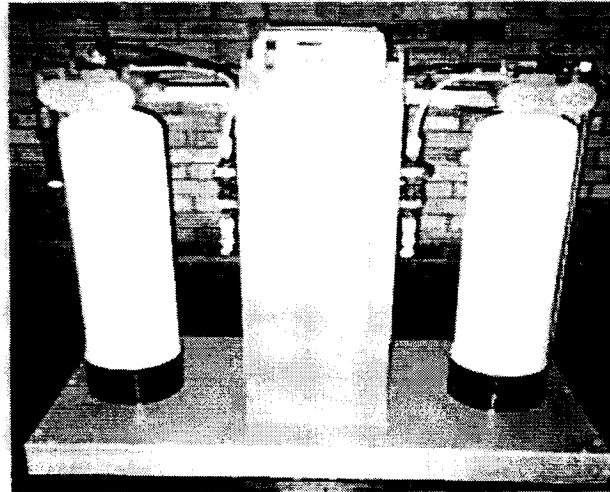


Figure 19: Photos d'un déminéralisateur à lit mélangé.[9]

2.6. Traitement par rayonnement ultraviolet :

2.6.1. Définition :

Ce traitement consiste en une irradiation de l'eau par un rayonnement ultraviolet. Il a pour objectif de transformer des microorganismes vivants en micro-organismes non viables mais certains d'entre eux peuvent, s'ils ne sont pas suffisamment inactivés, recouvrer ultérieurement leurs propriétés initiales. [13]

Les phénomènes d'autoréparation des micro-organismes peuvent être activés par des rayonnements supérieurs à 320 nm. De ce fait, Les longueurs d'onde les plus efficaces sont celles comprises entre 250 et 260 nm.

2.6.2. Appareillage :

Les lampes UV basse pression/basse énergie sont aujourd'hui agréées pour le traitement de l'eau potable. Il n'en est pas de même pour les lampes moyenne pression/haute intensité, basse pression/haute énergie, ou système flash, très souvent proposés aux établissements de santé dans le cadre d'un usage de désinfection des eaux pour des usages plutôt discontinus, mais pour lesquels des essais d'efficacité démonstratifs sont en attente.

Il n'est pas simple de suivre en temps réel l'efficacité du traitement (absence de rémanence) et un contrôle par cellule photosensible est un minimum exigible sans réelle garantie.

L'installation doit être dimensionnée en fonction des débits à traiter. Le fonctionnement de l'installation doit pouvoir être contrôlé à tout moment. [13]

Les lampes ou générateurs d'ultraviolets doivent être remplacés suivant les indications du constructeur. Un nettoyage régulier de l'installation doit être assuré.

3. Comparaison entre les différentes méthodes de traitement :

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 sont donc très souvent associées en fonction de la qualité de l'eau utilisée et de la qualité d'eau désirée et il s'agit 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 tableau N°6 donne des orientations pour l'utilisation des principales méthodes de purification de l'eau. Il est évident que l'efficacité de chacune d'elle dépend des traitements préalables nécessaires à leur bon fonctionnement mais ceux-ci ne figurent pas sur le tableau. La distillation reste la méthode la plus efficace en termes d'élimination totale ou presque totale de différentes impuretés.

Tableau 6: Efficacité des principales méthodes de purification de l'eau.

	Echangeurs d'ions	Osmose inverse	Ultrafiltration	Distillation
Sels minéraux	+++	+ + ¹	0	+++
Molécules organiques	+ ²	+ + ³	+ + ³	+++
Colloïdes	0 ²	+++	+ + + ³	+++
Particules non dissoutes	0	+++	+++	+++
Micro-organismes et virus	0	+++	+++	+++
Pyrogènes	0	+++	+++	+++

0 : pas d'élimination, + : élimination faible.

++ : Élimination plus ou moins importante.

+++ : Élimination totale ou presque totale.

2 : Les substances organiques ionisées peuvent être retenues.

3 : La rétention n'est totale qu'à partir d'une certaine masse moléculaire

(De l'ordre de 300 pour l'osmose inverse et de 10000 pour l'ultrafiltration).

Pour conclure, que ce soit de l'osmose inverse ou de l'adoucissement, les différentes méthodes de traitement de l'eau sont conçues dans le but de produire une eau pharmaceutique avec une qualité conforme à celle exigé par la pharmacopée.

Partie pratique

Partie pratique

1. Matériels et méthodes :

La méthode que nous avons suivie pour conduire notre analyse était d'une part une description du processus de traitement de l'eau observé chez deux producteurs de médicaments l'un à usage vétérinaire l'autre à usage humain à savoir CEVA Santé animale et SAIDAL PHARMAL. Ainsi que l'évaluation de la conformité de leurs systèmes de production, de stockage et de distribution aux exigences des GMPs. D'autre part, la comparaison entre les résultats du monitoring de la production de l'eau purifiée notamment la conductivité obtenue dans les deux usines. Ceci toujours afin d'estimer leur degré de conformité aux normes GMPs.

1.1. Présentation générale de CEVA Santé Animale :

L'entreprise CEVA Santé animale SPA est une filiale française de droit Algérien, Créée le 20 mars 1999 avec un capital social de plus de 240 000 000 DA ayant siège la ZA El Boustène-Rahmania Mahalma Alger/Algérie.

Les locaux et le matériel à CEVA sont conçus et construits de façon conforme aux exigences des BPF. Cette entreprise a eue l'autorisation du ministère de la santé et de la réforme hospitalière, de produire des médicaments vétérinaires en 2003.

CEVA Santé Animale SPA est créé dans le but de :

- Fabrication de produits à usage vétérinaire.
- Importation et exportation de produits à usage vétérinaire.

1.1.1. La gamme des produits commercialisés par CEVA :

Elle se présente sous deux formes galéniques liquides et poudres mentionné ci-dessous dans les tableaux 7 et 8.

Tableau 7: Produits liquides commercialisés par CEVA :

VIGOSINE SOLO 1L Algérie conditionnée et non pas produit à CEVA	L-carnitine chlorhydrate	Antidote
CEVANTHEL 5% 1L ALG	Closanthel	Antiparasitaire de la classe des salicylanilides
CEVAZURIL 2.5% 1L DZ	Toltrazuril	Coccidiostatique
HEPATOZYL SOL 1L DZ	Heparenol	Neuroleptique antihistaminique
QUINOEX 10% 1L DZ	Enrofloxacin	Antibiotique (fluoroquinolone)
VERMITAN 2.5% 1L ALGERIE	Albendazole	Antiparasitaire Antihelminthique
COLIVET SOLO 1L DZ	Colistine sulfate	Antibiotique (polymyxines)

Tableau 8: Produits en poudre commercialisés par CEVA.

VIGAL 2X 100G	Erythromycine	Antibiotique (macrolides)
VIGAL 2X 1KG	Erythromycine	
VIGAL 2X 1KG	Erythromycine	
COLESTINE WS 20% 100G	Colistine sulfate	Antibiotique (polymyxines)
TILOXIN 100G	Tylosine tartrate	Antibiotique (macrolide)
NEOTENALINE VITAMINEE 500G	Néomycine sulfate	Antibiotique (aminosides)

La gamme des produits de CEVA justifier la qualité d'eau utilisé, il s'agit de l'eau purifiée.

1.1.2. Présentation de la station de traitement d'eau de CEVA Santé Animale :

La station de traitement d'eau de CEVA Santé Animale est dimensionnée pour assurer une production d'eau purifiée. Le tableau suivant (Tab.9) donne les critères de cette eau produite.

Tableau 9: Critères de l'eau produite par CEVA.

Conductivité	< 4.33 μ S/cm
Bactériologie	< 100 CFU/ml
Consommation journalière	3 m ³
Débit de soutirage	1.5 m ³ /h
Débit en boucle	2 à 3 m ³ /h

Et ce à partir d'une eau potable répondant aux caractéristiques suivantes (tab.10) :

Tableau 10: Critère d'eau d'alimentation de CEVA.

Minéralisation totale	830 ppm en CaCO ₃
Dureté totale	40°F
Turbidité	1.8NTU
Calcium	123mg/l
Magnésium	31.2mg/l
Titre alcalimétrique (TA)	0
Titre alcalimétrique Total (TAC)	27.7 mg/l
Carbone Total Organique (TOC)	1.7 mg/l
Silice (SiO₂)	16.4 mg/l
Fer	0.39 mg/l
Manganèse	< 0.02 mg/l
Origine	Eau d'adduction publique
Température	10 à 20°C
Pression	3 à 4 bars
Débit disponible	> 3 m ³ /h

La station comporte :

- Un filtre à 5 μ m ;
- Un adoucisseur duplex volumétrique fonctionne en continue ;
- Cuve de stockage d'eau adoucie PVC 2500 l ;
- Un filtre à charbon actif 5 μ m ;

- Un filtre 1 μ m ;
- Osmoseur à 6 membranes ;
- Un filtre 1 μ m ;
- Osmoseur à membrane ;
- Un filtre 1 μ m ;
- Stérilisateur UV ;
- Cuve de stockage eau purifiée en acier inoxydable ;
- Filtre stérile 0,2 μ m ;

1.2. Présentation de la filiale SAIDAL Pharmal /unité de Dar El Beida :

L'unité de Dar el Beida est considérée comme l'unité la plus ancienne des unités de Pharmal. Cette unité existe depuis 1958, elle appartenait au laboratoire Français LABAZ avant sa nationalisation en 1970, elle a été rattachée à 51%, et en 1976 à 100% par l'ex PCA

L'activité de cette unité était limitée en la fabrication de quelques médicaments et produits cosmétiques, mais actuellement elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques :

- Comprimés ;
- Gélules ;
- Sirops (solutés buvables) ;
- Forme pâteuses (pommades, gel, crème) ;
- Suspension buvable ;
- Sels ;
- Solution dermique.

L'unité de Dar El Beida se compose de :

- Un atelier des sirops avec une capacité de production de 40.000 U.V/ jour.
- Un atelier des secs avec une capacité de production de :
 - Gélules : 50.000 UV/ jour
 - Comprimés : 74.000 UV/ jour
- Un atelier des pâteux avec une capacité de production de :

- Dentifrice : 50.000UV/ jour
- Autre : 22.500 UV/ jour

L'usine est dotée d'une station de traitement d'eau et d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse Physico-chimique et microbiologique.

1.2.1. Présentation de la station de traitement d'eau de SAIDAL Pharmal :

La station comporte :(fig.20)

- Un filtre à charbon actif ;
- Filtre à cartouche 10 μ m ;
- 2 adoucisseurs A et B ;
- Micro filtre de sécurité de 3 μ m ;
- Osmoseur à membrane ;
- Cuve tampon de l'eau osmosée de 12m³ ;
- Finisseur à échangeur d'ions ;
- Cuve tampon de l'eau déminéralisé 2m³ ;
- Micro filtre de sécurité 1 μ m ;
- Désinfecteur par ultra-violet ;
- Filtre stérilisant 0.2 μ m.

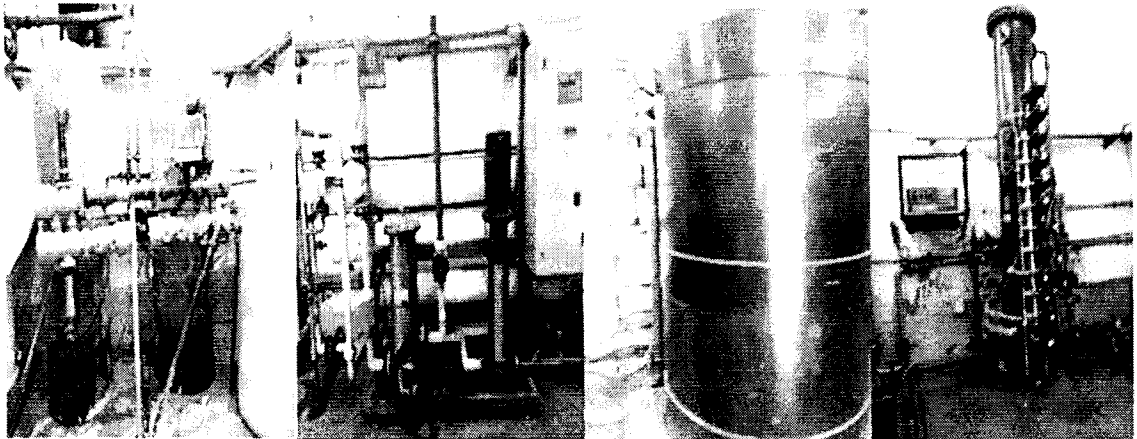


Figure 20: Photos de la station de traitement d'eau de SAIDAL Pharmal.

2. Résultats et discussions :

2.1. Description du processus du traitement de l'eau à CEVA :

Le processus de traitement de l'eau se fait en onze étapes représentées dans le schéma de la figure 21 :

1. L'eau entrant est filtré à travers un filtre qui élimine les impuretés mécaniques jusqu'à une taille à 5μ .
2. L'eau ensuite passe par l'adoucisseur duplex avec une pression (1.8-8.4) bar pour éliminer les problèmes de dépôt de calcium et magnésium. L'adoucisseur duplex volumétrique fonctionne en continu.
3. Lorsque le volume d'eau réglé sur l'adoucisseur a été traité, la régénération de l'unité saturée se lance automatiquement. L'autre unité passe en production. La dureté en sortie d'adoucisseur est analysée régulièrement. En cas de défaut $TH > 1f^\circ$, l'osmoseur s'arrête.
4. L'eau adoucie est stocké dans une cuve en PVC.
5. Une étape de filtration sur charbon actif pour éliminer le chlore libre dans l'eau
6. Une autre filtration 1μ pour retenir les fines de résine qui pourraient s'échapper de l'adoucisseur
7. Le pH est régulé avant l'osmose inverse par injection de soude.
8. Dans l'unité d'osmose inverse, l'eau entrée se divise en 2 volets : L'eau pure qui passe à travers les membranes est aussi appelée le perméat qui doit avoir une conductivité $\leq 5 \mu S/cm$ et le concentré ou rejet qui contient la plus grande partie des impuretés qui est évacué.
9. Avant de passer à une stérilisation UV, l'eau osmosée passe par un filtre 1μ .
10. Après un passage par le stérilisateur UV, l'eau purifiée ainsi obtenu sera stockée dans une cuve en acier inoxydable 316L.
11. A la sortie de la cuve, une filtration stérilisante 0.2μ se déroule avant sa distribution

L'organigramme du flux de la Station Traitement de L'eau « VEOLIA WATER »

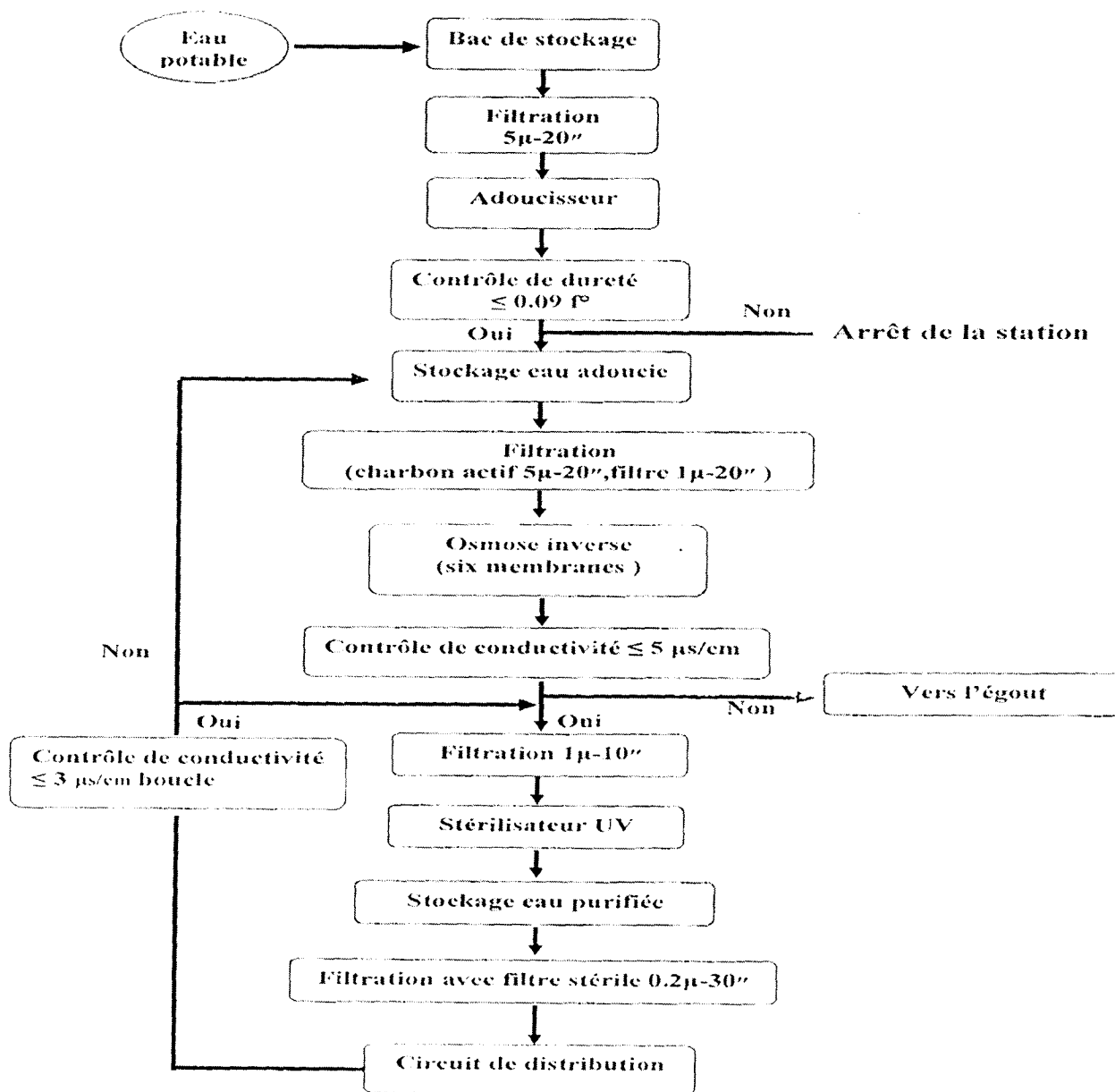


Figure 21: Schéma du processus de traitement de l'eau à CEVA.

2.2. Description du processus du traitement de l'eau à SAIDAL PHARMAL :

Le processus de traitement de l'eau à SAIDAL PHARMAL se fait selon les étapes suivantes :

1. **Pré filtration à 10 µm** : Le premier prétraitement consiste à une filtration à 10 µm. l'eau brute en provenance du forage de l'unité, préalablement filtrée et chlorée,

alimente sous pression (4 à 6 bars) la station de traitement d'eau. un filtre à charbon actif, existant, élimine le chlore.

2. **Adoucissement** : Son rôle est de protéger les membranes d'osmose et la résine échangeuses d'ions installés en aval. L'eau dé chlorée alimente la station d'adoucissement composée de deux adoucisseurs travaillant en service automatique et alternatif .cette solution convient mieux que celle avec un adoucisseur, qui nécessite l'arrêt de l'osmoseur lors de chaque régénération.
3. **Microfiltration** : A l'entrée de l'osmoseur on filtre l'eau adoucie à travers une cartouche filtrante à 3 µm qui sera changée chaque mois.
4. **Osmose inverse** : Le pré déminéralisation est effectué par une unité de production d'eau osmosée à un étage. L'eau osmosée sera stockée dans un réservoir tampon en PE-HD avec une capacité de 12 m³. Sur son aération, une filtration particulière de 0,45µm est prévue pour éviter l'introduction de poussières.
5. **Microfiltration de sécurité** : Microfiltration de sécurité avec éléments filtrants de grade particuliers 01 µm. en utilisant le carter à disposition.
6. **Générateur UV** : Ce générateur UV est conçu pour la destruction des bactéries.
7. **Microfiltration stérile** : Microfiltration stérile 0,2 µm avec utilisation d'un carter en acier 316L. L'emplacement de ce micro filtre permet de retenir les micro-organismes dénaturés ou détruits par le rayonnement UV.

2.3. Système de production, de stockage et de distribution d'eau purifiée utilisé par CEVA et SAIDAL Pharmal :

2.3.1. Qualité de l'eau utilisée par CEVA et SAIDAL Pharmal :

Les deux usines CEVA santé animale et SAIDAL Pharmal produisent des médicaments non stériles qui exigent l'utilisation d'eau purifiée en vrac avec les caractères indiqués dans le tableau suivant (tab.11) :

Tableau 11: Qualité d'eau produite par CEVA et SAIDAL Pharmal par rapport aux exigences de la pharmacopée.

Aspect	Liquide limpide et incolore	Conforme	Conforme
--------	-----------------------------	----------	----------

Carbone organique total (COT)	≤ 0,5 mg/L	N/A	N/A
Substances oxydables au KMnO4	coloration légèrement rose	coloration légèrement rose	coloration légèrement rose
Conductivité à 20°C	< 4.3 μS/cm	2.7 μS/cm	0.850 μS/cm
Conductivité à 25°C	≤ 5,1 μS/cm	N/A	N/A
Dénombrement de germes Microbiologiques	≤ 100 UFC/ml	Absence	Absence
NO ₃ ⁻	≤ 0.2 ppm	< 0.2 ppm	< 0.2 ppm
Métaux lourds	≤ 0,1 ppm	< 0,1 ppm	< 0,1 ppm

NB : A noter que le test des métaux lourds est non nécessaire si la conductivité correspond à celle de l'EPPI.

- Discussion :

La qualité de l'eau purifiée produite par CEVA et SAIDAL Pharmal est conforme aux normes exigés par la pharmacopée européenne malgré la mauvaise qualité d'eau d'adduction qui est une eau très dure difficile à manipuler.

2.3.2 Système de production de l'eau purifiée :

Le tableau N°12 indique les points qui doivent être pris en considération lors de la configuration d'un système de production de l'eau purifiée ou lors de la définition des spécifications des besoins d'utilisateur :

Tableau 12: Conformité du système de production de CEVA et SAIDAL Pharmal aux exigences des GMPs.

Mode de production	Toute technique : Osmose inverse, ultrafiltration,...	-Osmose inverse -Stérilisation UV -Filtration stérilisante	-Osmose inverse -Déminéralisation -Filtration stérilisante
Eau d'alimentation	Eau destiné à la consommation humaine	Eau d'adduction publique	Eau d'adduction publique
Les prétraitements nécessaires pour la protection du système de traitement	L'étendue de prétraitement nécessaire pour la protection du système de traitement	-Filtration à charbon actif -Adoucissement	-Filtration à charbon actif -Adoucissement
Les points d'échantillonnages	Situés de manière appropriée conçus de telle manière que pour éviter toute contamination potentielle	Deux robinets de prise d'échantillon certifiée et situés avant et après l'entrée de la boucle (annexel)	Deux robinets de prise d'échantillon certifiée et situés avant et après l'entrée de la boucle
Instrumentation de mesure	Les étapes du processus de l'unité doivent être fournies avec les instrumentations pour mesurer : T°, conductivité, PH,...	Présence de tout instrument de mesure nécessaire.	Présence de tout instrument de mesure nécessaire.
Débit de l'eau circulant	La maintenance d'un débit minimum dans le système de production d'eau est	L'eau circule avec un débit de 2 à 3 m ³ /h	Manque d'information

	recommandée en tout temps.		
--	----------------------------	--	--

- Discussion :

Les GMPs exigent que l'eau d'alimentation des systèmes de production d'eau purifiée soit destinée à la consommation humaine. ce qui est respecté à CEVA et à SAIDAL Pharmal. Les autres exigences sont aussi respectées.

2.3.3. Système de stockage et de distribution d'eau purifiée :

Le stockage et la distribution de l'eau devraient fonctionner conjointement avec l'installation de purification pour assurer la livraison d'eau de qualité constante aux points d'utilisateur et pour assurer un fonctionnement optimal du matériel de purification de l'eau.

Les GMPs consacrent une partie aux exigences liés aux matériaux qui entrent en contact avec les systèmes d'eau à usage pharmaceutique ainsi que les exigences des cuves de stockage et de système de distribution. Dans la partie suivante, on va aborder la conformité aux GMPs de ceux observés chez CEVA santé animale et SAIDAL Pharmal.

A. Matériaux entrant en contact avec les systèmes d'eau à usage pharmaceutique :

Les matériaux qui entrent en contact avec les systèmes d'eau à usage pharmaceutique, y compris les tuyauteries, les vannes et les raccords, les joints, les diaphragmes et les instruments, devraient être choisis pour satisfaire les caractéristiques suivantes (tab. 13) :

Tableau 13: Conformités des matériaux entrant en contact avec l'eau traité aux exigences des GMPs.

La compatibilité	La compatibilité et l'adéquation des matériaux devraient englober toute la gamme de la température de travail et des produits chimiques potentiels qui entreront en contact avec le système au repos, en	Appliquée	Appliquée

	fonctionnement et pendant la désinfection.		
Prévention de la lixiviation	Tous les matériaux qui entrent en contact avec les systèmes d'eau à usage pharmaceutique doivent être sans lixiviation à la gamme des températures de travail et de désinfection du système.	Appliquée	Appliquée
la corrosion	Résistance à la corrosion.	-Passivation par l'acide nitrique. -Matériaux en acier inoxydable 316L	Matériaux en acier inoxydable 316L
Rugosité des matériaux en contact avec l'EP	$Ra \leq 0,6 \mu m$	Non observé par manque de données	Non observé par manque de données
Traçabilité des soudures	-Contrôle à 100% des soudures manuelles -Contrôle statistique à 10% des soudures automatiques	Non observé par manque de données	Non observé par manque de données
Documentation	Tous les composants du système doivent être entièrement documentés et être pris en charge par des copies originales ou certifiées de certificats matériels.	Appliquée	Appliquée
Matériaux utilisés	-acier inoxydable 316L -PVC	Appliquée (annexe2)	Appliquée

- Discussion :

La tuyauterie des systèmes de stockage et de distribution est en acier inoxydable 316L ce qui garantit la prévention de la lixiviation. Le système de CEVA a subi une passivation avec l'acide nitrique ce qui mène à la formation d'un film passive qui prévient le phénomène de la corrosion.

La rugosité des matériaux en contact avec l'EP doit être $\leq 0,6 \mu m$ et les soudures doivent être contrôlé (à 100% des soudures manuelles et à 10% des soudures automatiques) pour éviter l'accumulation des microorganismes à la surface des matériaux chose qu'on n'a pas pu observer ni à CEVA ni à SAIDAL Pharmed par manque de documentation.

B. Exigences des cuves de stockage :

La conception et la taille des cuves de stockage devraient tenir compte des éléments cités dans le tableau suivant :

Tableau 14: Conformité aux exigences liées à la cuve de stockage.

Capacité	Une cuve de stockage d'une contenance assurant un volume suffisant à disposition des utilisateurs.	Appliquée (annexe2)	Appliquée
Contrôle de la contamination	La mise à l'air de la cuve est protégée des contaminations extérieures par un filtre évent	Appliquée (annexe3)	Appliquée

- Discussion :

Les besoins journaliers des ateliers de production CEVA en matière d'eau purifiée exigent une cuve de stockage d'une capacité de 3000L disposant d'un filtre évent certifié tandis que l'eau osmosée à SAIDAL Pharmed sera stockée dans un réservoir tampon en PE-HD avec une capacité de 12 m³. Sur son aération, une filtration particulière de 0,45µm est prévue pour éviter l'introduction de poussières. Ce qui rend le matériel de stockage conforme aux GMPs.

C. Exigences de système de distribution :

Le tableau suivant est une évaluation du niveau de conformité du système de distribution d'eau purifiée CEVA aux exigences GMPs.

Tableau 15: Conformité aux exigences des GMPs liée aux systèmes de distribution.

Moyen de distribution	La distribution de l'eau purifiée devrait être réalisée en utilisant une boucle de canalisations en circulation continue.	Appliquée	Appliquée
------------------------------	---	-----------	-----------

Contrôle de la prolifération des contaminants dans le système de distribution	La filtration ne doit généralement pas être utilisée dans les boucles de distribution pour contrôler la contamination.	Appliquée	Appliquée
Les échangeurs de chaleur utilisés	Utilisation des échangeurs de chaleur adéquats qui ne contamineront pas l'eau	Appliquée (annexe2)	Non Appliquée
Les pompes de circulation	Les pompes doivent être configurées ou gérées pour éviter les zones mortes piégées dans le système.	Appliquée	Appliquée
Circulation de l'eau	Le maintien d'une circulation continue du flux turbulent dans les systèmes de distribution d'eau	Appliquée	Appliquée
Bras mort	Absence de bras mort	Appliquée	Appliquée
La température de l'eau circulant	< 25°C	20-22 °C	Appliquée

- Discussion

La station de traitement d'eau CEVA dispose d'une boucle de distribution avec une pompe assurant le maintien de la circulation continue du flux turbulent de même à SAIDAL. On trouve aussi un échangeur de température type tubulaire en retour de boucle qui permet un maintien de la température de l'eau sur le retour de boucle à un intervalle de 20 à 22 °C ce qui n'est pas applicable à SAIDAL. La boucle de distribution est conçue d'une façon à éviter la présence des bras morts afin d'éviter la prolifération bactérienne au niveau de ces derniers. Un filtre stérilisant est aussi disponible à l'entrée et à la sortie de la boucle .

2.4. Qualification de la boucle d'eau :

Les phases de conception, d'installation et de mise en service des équipements de production et de distribution d'eau Purifiée. doivent être qualifiées.

Le tableau suivant (tab.16) donne les étapes nécessaires pour la qualification d'un système exigée par les GMPs.

Tableau 16: Evaluation de la Qualification/Validation du système de traitement de l'eau chez CEVA et SAIDAL Pharmal.

		Observez	Observez
Planification de validation	Toutes les activités de validation doivent être planifiées dans un plan directeur de validation (PDV)	Pas d'information	Pas d'information
Documentation	-Elaboration d'un protocole écrit précisant les modalités de mise en œuvre des activités de qualification. -Elaboration d'un rapport renvoyant au protocole de qualification qui doit résumer les résultats obtenus, formuler des commentaires sur toute déviation observée et tirer les conclusions nécessaires -Elaboration d'un rapport final de validation pour déclarer la station validée et utilisable.	Pas d'information	Pas d'information
Qualification	-Qualification de la conception -Qualification d'installation -Qualification opérationnel -Qualification de performance	Pas d'information	Pas d'information

• Discussion :

Les GMPs exigent que tout matériel d'industrie pharmaceutique soit qualifié, toutes les étapes mentionnées ci-dessus ont été réalisées au démarrage de l'usine CEVA mais on n'a pas eu accès aux documents.

Par ailleurs, chez SAIDAL Pharmal on a pas eu des informations concernant ce point vue l'ancienneté de l'unité et la confidentialité de ces documents.

2.5. Monitoring système :

Pour le monitoring du système, en plus d'avoir eu des résultats sur la qualité physico-chimique et microbiologique de l'eau produite par CEVA santé Animale ; nous avons eu l'opportunité de les comparer à ceux d'une autre unité de production de médicaments à usage humain, à savoir Pharmal Dar El Beida (tab.17), (tab.18),(tab.19).

2.5.1 Sanitisation :

La sanitisation est la désinfection de la boucle d'eau purifiée qui a pour but la prévention et/ou l'élimination de la bio-contamination.

Comme nous avons également fait un stage à l'unité SAIDAL Pharmal Dar El Beida nous avons estimé intéressant de comparer les procédés de sanitisation utilisés dans les deux usines de production des médicaments. Le tableau ci-dessous (tab.17) est un tableau comparatif des deux procédés utilisés à CEVA et SAIDAL à Pharmal et leur conformité aux exigences des GMPs

Tableau 17: Méthode de la sanitisation à CEVA et à Pharmal conformément aux GMPs

Type de sanitisation	Thermique ou chimique	Chimique	Thermique
Fréquence	Dépend du niveau de contamination de l'eau	Chaque 2 mois	Mensuel
Type de désinfectant chimique	peroxyde d'hydrogène H ₂ O ₂ , acide peracétique C ₂ H ₄ O ₃ ou l'ozone	peroxyde d'hydrogène + acide peracétique	Non applicable
Température de la vapeur	> 80 °C	Non applicable	120°C

- Discussion :

La sanitation est appliquée pour garantir une désinfection de la boucle de distribution soit par voie thermique le cas de SAIDAL Pharmal ou par voie chimique le cas de CEVA à une fréquence qui diffère l'une de l'autre vue la qualité d'eau d'adduction. Cette différence est due aussi au fait que l'acide peracétique est plus puissant que la vapeur d'eau. Néanmoins l'acide peracétique reste très toxique.

2.5.2 Contrôle de la qualité de l'eau in process :

2.5.2.1. Contrôle physico-chimique :

Le tableau suivant (tab.18) donne une comparaison des résultats du contrôle physico-chimique de l'eau produite par CEVA Santé animale et Pharmal Dar El Beida

Tableau 18: Contrôle physico-chimique de la qualité de l'eau produite par CEVA et Pharmal par rapport aux exigences de la pharmacopée :

L'échantillonnage	Les points de puisages	Non exigée	Au laboratoire de contrôle qualité	<ul style="list-style-type: none"> • A l'entrée et la sortie de la boucle • Au laboratoire de contrôle qualité. • Aux différents ateliers de production. 	
	Fréquence	Non exigée	Annuel et en cas de panne	Quotidien et après chaque sanitation.	
Contrôles	Caractères	Aspect	Liquide limpide et incolore	Conforme	Conforme
	Essai	Conductivité à 20 °C (µS/cm)	≤4,3	2,7	0,850
		pH	5 à 7	N/A	5,98
		Substances oxydables	La solution reste légèrement colorée en rose	conforme	Conforme
		Nitrates (ppm)	≤0,2	conforme	Conforme

		Métaux lourds (ppm)	≤0,1	conforme	Conforme
--	--	------------------------	------	----------	----------

- Discussion :

Les paramètres physico-chimique réalisés par CEVA et Pharmal sont les mêmes sauf exception le pH qui n'est pas mesuré à CEVA. Les autres paramètres restent les mêmes et ils sont conformes aux normes exigées par la pharmacopée européenne. On conclut que la qualité physico-chimique d'eau purifiée à CEVA et à Pharmal est satisfaisante.

A. Analyse de l'évolution de la conductivité de l'eau purifiée produite par CEVA santé animale durant une année :

La conductivité mesure la capacité de l'eau à conduire le courant entre deux électrodes. La plupart des matières dissoutes dans l'eau se trouvent sous forme d'ions chargés électriquement. La mesure de la conductivité permet donc d'apprécier la quantité de sels dissous dans l'eau se qui mène au colmatage des membranes.

Ce graphe montre l'évolution de la conductivité en microsièmes par centimètre $\mu\text{S}/\text{cm}$ de l'eau purifiée produite à CEVA Santé Animale à une température comprise entre 20°C et 25°C pendant la période allant de mai 2016 à mai 2017. Les résultats ont été non conformes aux normes exigées par la pharmacopée 4.3 à 20°C et 5.1 à 25°C. (Annexe 4)

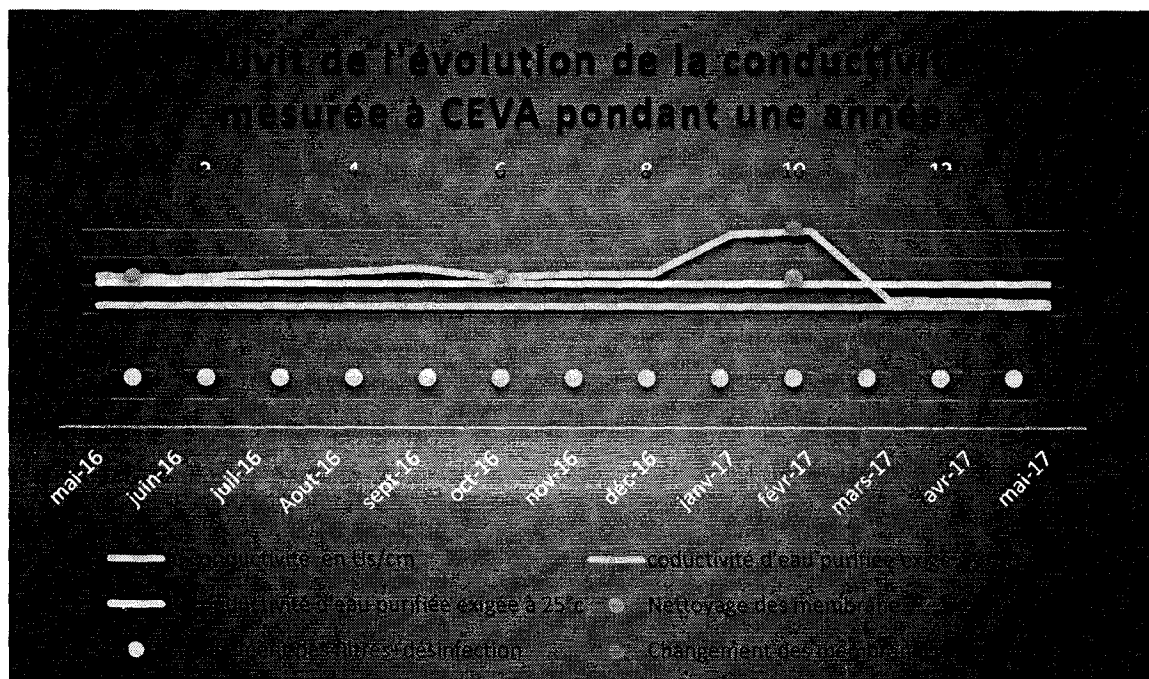


Figure 22: Relatif de L'évolution de la conductivité à CEVA et les modifications abordées sur le système de production au cours de l'année.

- Discussion :

On constate tout d'abord que la conductivité est légèrement supérieure aux normes de la pharmacopée (4.3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ 5.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$) de Mai 2016 à Décembre 2016.

De plus durant les deux mois suivant (Janvier et février) une croissance remarquable qui atteint les 7 $\mu\text{S}/\text{cm}$.

Le mois de mars les valeurs se normalise et c'est le cas jusqu'au mois de Mai 2017.

La maintenance de la station de traitement d'eau à CEVA s'effectue au fur et à mesure de la production. de ce fait des actions sont entamées :

- Une désinfection,
- Un changement des filtres d'osmose inverse,
- Un nettoyage des membranes,
- Voir le changement des membranes si nécessaire.

Du mois de Mai 2016 jusqu'au mois de Décembre 2016, une désinfection, un nettoyage des membranes, et même un changement des filtres d'osmose inverse sont effectués, mais la valeur normale n'est jamais atteinte, toujours la conductivité est légèrement supérieur à 5.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$. A la fin de Janvier début de Février la conductivité atteint 7 $\mu\text{S}/\text{cm}$.

Mi-février un changement des membranes a été fait, par conséquence un résultat satisfaisant est remarqué, la conductivité est dans l'intervalle 4.3 et 5.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$.

En conclusion. les valeurs supérieures de la conductivité sont dues à l'altération de l'efficacité des membranes d'osmose inverse donc un échec de traitement de l'eau.

2.5.2.2. Contrôle microbiologique :

Chez CEVA ce contrôle se fait de façon annuelle, et en cas d'arrêt de la station pour cause de panne. L'entreprise sous traite ce contrôle par un autre laboratoire.

Le tableau suivant donne une comparaison des résultats du contrôle microbiologique de l'eau obtenue par les unités de production de CEVA et SAIDAL Pharmal. (Annexe 5)

Tableau 19:Résultats du contrôle microbiologique de l'eau produite par CEVA et SAIDAL Pharmal par rapport aux exigences de la pharmacopée :

--	--	--	--

- Discussion :

Echantillonnage	Les points de prélèvement	Non exigée	-A l'entrée et la sortie de la boucle -Au laboratoire de contrôle qualité -Aux différents ateliers de production	-A l'entrée et la sortie de la boucle -Au laboratoire de contrôle qualité -Aux différents ateliers de production
	Fréquence	Non exigée	Annuel et en cas de panne	Quotidien et après chaque sanitisation
Surveillance microbiologique	Dénombrement des germes viables aérobies totaux		conforme	Conforme
	Recherche des germes spécifiques		conforme	Conforme

Les paramètres microbiologique réalisés par CEVA et Pharmal sont les mêmes et ils sont conformes aux normes exigées par la pharmacopée européenne. Cependant la fréquence du contrôle entre les deux entreprise est différente. Elle est quotidienne chez SIDAL alors qu'elle est annuelle chez CEVA. La différence est significative et mérite d'être expertisée.

Conclusion :

La production pharmaceutique nécessite une distribution stable et cohérente d'eau de qualité contrôlée. Pour maintenir un niveau élevé de contrôle microbiologique et chimique, il est nécessaire de limiter la charge des contaminants en traitant la source d'eau avant qu'elle ne soit utilisée, ceci s'effectue par plusieurs étapes de purification.

A CEVA santé animale, le système de purification, de stockage et de distribution est conforme aux exigences des GMPs ce qui garantit la qualité de l'eau produite au sein de cette usine ce qui est de même à SAIDAL Pharmal Dar El Beida. En pratique, on admet que si on répond aux exigences des GMPs, on répond globalement aux exigences des autres guides (BPF).

La ligne directrice 15 des BPF oblige tout fabricant de fournir un travail de validation pour démontrer que les aspects critiques des opérations sont contrôlés, ce qui est appliqué à CEVA mais on n'a pas eu accès aux documents.

Vu les risques de contaminations, CEVA a opté pour un protocole de désinfection bien défini chaque 2 mois en utilisant un désinfectant chimique composé d'un mélange de peroxyde d'hydrogène et d'acide peracétique, tandis que SAIDAL Pharmal a opté pour une désinfection thermique chaque mois. Cette différence de fréquence est expliquée par la puissance de l'acide

peracétique par rapport à la vapeur d'eau. La combinaison de ces deux moyens chimique et thermique reste la meilleure démarche.

Par ailleurs, un contrôle de qualité de routine est effectué pour suivre la qualité de l'eau produite au niveau de la station de traitement d'eau. La conductivité est l'une de ces analyses qui révèle la qualité physico-chimique de l'eau et qui implique la maintenance de la station en cas de sa non-conformité aux normes de la pharmacopée.

Les analyses physico-chimiques et microbiologique réalisés par CEVA et SAIDAL Pharmal sont les mêmes et ils sont conformes aux normes exigées par la pharmacopée européenne. Cependant la fréquence du contrôle entre les deux entreprise est différente.. La différence est significative et mérite d'être expertisée.

Malgré quelques déviations dans le système de traitement de CEVA et SAIDAL Pharmal, l'eau issue du système de purification de l'eau reste de qualité satisfaisante.

Bibliographie

- [1] Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) Partie 2 : validation, 1997.
- [2] Guide des bonnes pratiques de fabrication, ansm, Décision et annexe du 04/12/2013.
- [3] Site officiel d'USFood and Drug Administration : [https:// www.fda.gov](https://www.fda.gov), page consulté le 16/06/2017
- [4] Denine.R. Cours de Pharmacie Galénique 2010.
- [5] Pharmacopée européenne 6ème Edition, Tome 1, 2008.
- [6] Djerafi.K. Gestion des intrants : comparaison entre exigences BPF et norme ISO 9001version 2008. mémoire en vue de l'obtention du diplôme de master en pharmacie industrielle option production 2013-2014.
- [7] Mezghiche.I et Azzaz Rahmani. I. Qualification d'un nouvel équipement de mouillage lors de la fabrication du DEBRIDAT 100mg, Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en pharmacie 2015-2016.
- [8] Site officiel de l'institut algérien de normalisation www.ianor.dz, page consulté le 03/06/2017
- [9]Sadeghipour. Cour "Introduction à la formulation pharmaceutique : Eau pour l'usage pharmaceutique" université de Genève.
- [10] Kechemir.N. Validation d'un Procédé de fabrication d'une forme sèche Lyrica® Gélule, Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master en Pharmacie Industrielle Option Production 2012 /2013.
- [11]Hammoumi.N. le système qualité pharmaceutique : mise à niveau du système qualité d'une unité de production de formes sèches (antibiotiques bêtalactamines), mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master en Pharmacie Industrielle, Option Production 2014.
- [12] R.Yves avec collaboration de 40 professionnels de l'industrie pharmaceutique, Pharmacotechnie industrielle.
- [13] Majdi, Cour " Introduction aux fluides industriels : Applications dans l'industrie Agro-alimentaire. cosmétique. pharmaceutique et de biotechnologie", université de Manouba, Tunisie

[14] A.LE HIR, J-C.CHAUMEIL et D.BROSSARD, Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments 10^{ème} édition 2009.

[15] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Biofilm#G.C3.A9n.C3.A9ralit.C3.A9s>, page consulté le 17/06/2017

[16] <https://www.erudit.org/fr/revues/rseau/2011-v24-n4-rseau5005753/1007627ar/>, page consulté le 17/06/2017

[17] <http://www.lenntech.fr/bibliotheque/ozone/desinfection/ozone/ozone-desinfection-mecanisme.htm#ixzz4kIXXLAQQ>, page consulté le 17/06/2017

[18] www.savoie-labo.com/wp-content/uploads/.../Notice-prélèvements, page consulté le 17/06/2017.

[19] Kson.S. Les exigences des différentes pharmacopées en matière d'eau pharmaceutique. revue Salles propres n°78 2012.

[20] Guide de conception des installations de production d'eau potable, volume 1, Ministère du Développement durable, de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques : Québec 2015.

[21] <https://traitement-eau.ooreka.fr/comprendre/sable-charbon-actif>, page consulté le 28/04/2017.

[22] eduscol.education.fr/mchimie/gen_chim/triboulet/rtf/osmose_inverse.pdf, document consulté le 06/06/2017.

[23] <http://www.elessia.com/fr/explication-du-procede-dultrafiltration.html>, page consulté le 06/06/2017.

Annexes

Annexes :

Annexe 1: Certificat de conformité des robinets d'échantillonnage utilisés à CEVA Santé Animale.



200, Chaussée Jules César
B.P. 24
95250 Beauchamp
Tel: +33 (0)1 39 32 77 00
Fax: +33 (0)1 39 95 12 21
E-mail: mar@servinox.com
homepage: <http://www.servinox.com>

Fluides
process:
des solutions
adaptées à chaque
métier

ATTESTATION

AQUATEC
25 Rue du 35 Régiment Aviation
B.P. 17
69670 BRON Cedex

Votre référence : **CF008727**

Notre référence : **SVXA307075** ligne : 1

Référence Article : **PES06172S** Désignation : **PEMS II 316L mb SIL M 1/4" /lisse DN06**

Quantité Article : **4**

Nous soussignés SERVINOX certifions par la présente que le matériel référencé ci-dessus :

- a été réalisé dans la nuance d'acier inoxydable suivant vos spécifications. L'édition du document "Suivi Matière" conformément à notre système qualité, indique les pièces dont les relevés de contrôle sont joints en annexe
- a été monté avec des joints SILICONE conformes à la réglementation F.D.A. (Food and Drug Administration). Les relevés de contrôle correspondant aux pièces en contact avec le produit sont joints en annexe.

Nous vous prions de trouver ci-joint, à l'attention de vos services de maintenance

- la notice technique du matériel, sous la référence PES2_B
- la liste de pièces de rechange correspondante


En foi de quoi, nous délivrons le présent certificat pour servir et valoir ce que de droit.

Le responsable de production

EXPEDITEUR					DESTINATAIRE :				
VEOLIA WATER STI - Centre d'Etude et de Production 25 RUE DU 35 ^e REGIMENT D'AVIATION 69500 BRON FRANCE SIRET : / CEE :					CEVA SANTE ANIMALE La Ballastière 33501 LIBOURNE				
LISTE DE COLISAGE					N° de commande : 13293		Date : 25-09-2003		Page N° 1
Quantité	Description	Numéro de conteneur	Nombre de plants	Type de Cois	Dimensions (en mètres)	Packing			Classe
						Net (en kg)	Brut (en kg)	Tar. (en kg)	
1	CHASSIS PRE TRAITEMENT comprenant : 1 adoucisseur duplex 2 x 25 litres avec bac à sel 1 appareil de contrôle de TH type 31 stomat 1 cuve de stockage PPH 1000 litres avec fond incliné 1 pompe multicellulaire type CRN3 de reprise eau acoude 1 filtre à cartouche 5µ + CA 1 filtre à cartouche 5µ 1 poste injection NaOH 1 régulation de pH 1 poste injection désinfectant 1 osmoseur 6 membranes type Gemini300 1 cuve de nettoyage PP 80 litres				2,3 x 1,6 x 2,15	800	800		
1	CHASSIS DISTRIBUTION EAU DEMINERALISEE 2 filtres à cartouches 1µ 1 stérilisateur UV 1 pompe multicellulaire type CRN3 de distribution 1 filtre à cartouche inox 30" 1 échangeur de température tubulaire inox 1 vanne de régulation 1 mesure de conductivité 1 armoire électrique 1000 x 800 x 300 mm				2,6 x 0,85 x 2,15	500	500		
1	CUVE DE STOCKAGE EAU OSMOSEE 3000L équipée d'un trou d'homme , de 2 goussets de fixation, de piqurages				1,76 x 1,76 x 1,7	400	400		
TOTAL									

EXPEDITEUR					DESTINATAIRE :				
VEOLIA WATER STI - Centre d'Etude et de Production 25 RUE DU 35 ^e REGIMENT D'AVIATION 69500 BRON FRANCE SIRET : / CEE :					CEVA SANTE ANIMALE La Ballastière 33501 LIBOURNE N° de commande : 13293				
LISTE DE COLISAGE					Date	23/09/2003		Page N° 2	
Quantité	Description	Numéro de conteneur	Numéro de plomb	N° de Colis	Dimensions (en mètres)	Poids			Classe
						Net (en kg)	Brut (en kg)	Tare (en kg)	
1	CAISSE MATERIEL DIVERS Tuyauteries de raccordement PVC (Repères A à F) 1 Cartouche filtration 0,2µ 20" pour filtre FP102 (R2F200) 1 Cartouche filtration 0,2µ 20" pour filtre FP205 (R2F039) 2 cartouches 1µ 10" pour filtres FP301 ET FP302 (MCY1001U0102) (4) 1 cartouche de filtration 0,22µ 30" pour filtre F 0401 (AB3NAZ715H4) 2 cartouches évant 0,2µ 6" FP201 et FP401 (AVI 027V0028PV) Soupape pression dépression FSV401 Ensemble tube et raccords PVC DN40 comprenant : 1,5m tube PVC + 1 carton contenant 2 coudes 90° + 1 bride + 1 collet + 1 joint + 5 boulons) 1 pot de colle 1 flacon liqueur de Testomat TH2005 (500cc) 1 électrode de pH type CPS11 1 exemplaire de notice en français (comprenant 2 classeurs)				2,1 x 1,1 x 0,8	50	200		
TOTAL						1750	1900		

Annexe 3: Certificat de conformité des filtres utilisés à CEVA Santé Animale.

DOCUMENT ASSURANCE QUALITE		
 <p>35 rue de Seine 92700 Colombes (FR) ☎ 01.47.81.26.24 Fax 01.47.84.33.00</p>	<p>CERTIFICAT DE CONFORMITE</p> <p>N° : 03 / 07 / 212</p>	Ed 3
		Page 1/1

CLIENT : AQUATEC PERRIER

N° commande : CF 008714

N° bon de livraison : 125223

Désignation article	Code	Quantité	N° de lot
Cartouche charbon actif EP20 EP 20 5a BB, avec étiquette	73315	1	30210-1 / 3119-3
Filtre 20" Big Blue E/S 1" BSP avec évent pour cart diam 120 mm	73898	1	031003
Filtre FP 10" E/S 3/4" BSP évent automatique + bossage	73915	2	12800
Filtre FP 20" E/S 3/4" BSP évent automatique + bossage	73916	2	0301

Nous, Société Pentair Water Filtration France sise 35 rue de Seine - 92700 - Colombes (France), déclarons sous notre responsabilité que le(s) produit(s) référencé(s) ci-dessus, auquel(s) se réfère ce Certificat, est (sont) conforme(s) aux spécifications de la commande.

Fait à Colombes, le 9 juillet 2003



Responsable Qualité

Relevé par	Responsable technique	Monique LAPEYRE	03 01 03	Em
CC 00120	Fonction	Nom	Date	Signature

**Annexe 5: Bulletin d'analyse physico-chimique et microbiologique de l'eau purifiée
produite à CEVA Santé Animale, Janvier 2017.**



CERTIFICAT D'ANALYSE

Produit : EAU PURIFIEE
Référence : Pharmacopée Européenne
Date d'analyse : 01/2017

N° Lot : 012017
Date de Fab : Janvier 2017
Date de Per : Janvier 2017

Contrôles	Normes	Résultats
CARACTERES : - Aspect	Liquide limpide et incolore	Conforme
ESSAI : - Nitrates - Métaux lourds - Substances oxydables - Conductivité	≤ 0.2 ppm ≤ 0.1 ppm La solution reste légèrement rose $< 4.3 \mu S.cm^{-1}$	< 0.2 ppm < 0.1 ppm Conforme $2.7 \mu S.cm^{-1}$
MICROBIOLOGIE : - Coliformes Totaux - Coliformes Féciaux - Salmonelle - Anaérobies sulfito-Réducteurs - Streptocoques Féciaux - Staphylococcus aureus	Absence dans 100 ml Absence dans 100 ml Absence dans 500 ml Absence dans 20 ml Absence dans 100 ml Absence dans 100 ml	Absence Absence Absence Absence Absence Absence

CONCLUSION :

conforme

Date : 23 03 2017

Djamila Tirrini
Responsable I.CQ

Dr Salah Eddine Abdessemed
Vétérinaire Responsable

ACCEPTE
REFUSE

Ceva Santé Animale SPA
 SPA au capital de 241 269 257 DA, RC N° 9910008041
 Identifiant fiscal 099916000804179 - Article d'imposition 16480089057
 Siège Social : Route de Douera, RN 63 - Z.A. El Boustene Rahmania - Alger / Algérie
 Adresse Postale : BP 76 Mahelma / Alger
 Tel : 00 213 (021) 10 00 17 à 19 - Fax : 213 (021) 10 00 15
www.cevaalgeria.com

-Boukourbane Rekia

-boukourbanerekia@gmail.com

Tahraoui Souad

mag-da@live.fr

Résumé :

Concevoir une usine pharmaceutique se base sur un ensemble de facteurs pour permettre de créer un outil de production qui assure la qualité et qui soit économiquement viable. L'usine doit être conçue conformément au cadre normatif spécifique, il faut donc identifier les obligations :

- Réglementaire (MSRHP : Ministère de la santé et de la réforme hospitalière et de la population)
- BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) : GMPs

Parmi tous les problèmes rencontrés par le pharmacien industriel, dans l'exercice de ces fonctions, celui de l'eau occupe une place de tout premier plan.

De ce fait, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de la conformité du système de production de l'eau purifiée au niveau d'une usine pharmaceutique CEVA santé animale aux GMPs. En outre, il est admis que la réponse aux exigences des cGMPs, équivaut à une conformité globale aux exigences des autres guides. Dans ce travail nous nous sommes référés aux cGMPs.

Dans la mesure où, la maîtrise de la qualité de l'eau purifiée telle que définie dans la pharmacopée dépend, d'une part, de la performance du système de traitement de l'eau pour l'aspect physico-chimique. D'autre part, de la qualité de la conception de la boucle d'eau assurant une circulation continue, pour assurer la qualité microbiologique. Nous sommes astreints à maîtriser ces deux systèmes.

Mots clés : Qualité-~~Eau~~-purifiée- GMPs-Pharmacopée- Traitement d'eau-Boucle d'eau

Abstract:

Designing a pharmaceutical plant is based on a set of factors to create a production tool that ensures quality and is economically viable. The factory must be designed in accordance with the specific normative framework, so the obligations must be identified:

- Régulation: (MSRHP) Ministry of Health and Hospital Reform and Population.
- **GMPs** : Good Manufacturing Practices.

Among all the problems encountered by the industrial pharmacist, in the exercise of these professional functions, that of water occupies a prominent place. In this simple work, we have opted for the compliance of the water production system at a CEVA pharmaceutical plant with GMP.

Thus the different methods of controlling the quality of **purified water** circulating in a loop ensuring a continuous circulation avoiding stagnation, knowing how to control the **water loop** means guaranteeing an optimal quality as defined in the **pharmacopoeia**.

Key words: GMPs-Purified water-Water loop-Pharmacopoeia.