

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



FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE  
THEME : Thèse d'exercice de fin d'études

## EAUX ET GAZ PHARMACEUTIQUES

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie  
Session : septembre 2018

*Présentée par :*

- **KELLAL Mancef**
- **ROUZZI Farid**

*Encadrée par :*

**Dr. KHADER.N** : Maître assistante en biophysique pharmaceutique.  
Soutenu publiquement le 24/09/2018 Devant le jury composé de :

- Présidente du jury : **Dr. AYACHI.N** Maître assistante en pharmacie galénique.
- Examineurs :
  - **Dr. BENGUERGOURA.H** Maître assistante en chimie analytique à l'université de BLIDA.
  - **Dr. GUERFI.B** Maître assistante en chimie thérapeutique à l'université de BLIDA.

# REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements :

A notre encadreur : Dr. KHADER.N

Qui a accepté de diriger ce travail, et pour ses précieux conseils.

A Dr. AYACHI.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

Sincères remerciements.

A Dr. BENGHERGHOURA

Qui nous a fait l'honneur et le plaisir d'examiner notre travail,

Hommages respectueux.

A Dr. GHERFI.B

Qui nous a fait l'honneur et le plaisir de faire partie de notre jury,

Sincères remerciements.

A tout le personnel de L'usine SAIDALBIOTIC unité Gué de Constantine à Alger, pour leur accueil et soutien qui nous ont permis de mener à bien ce travail.

Au corps professoral et administratif du département de Pharmacie de Blida pour leurs efforts et engagements dans la réussite de notre cursus.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

# DÉDICACE

*Je rends grâce à Dieu le clément, le miséricordieux, le tout puissant, source de toute connaissance de m'avoir donné tant de courage et patience pour réaliser mon rêve d'obtenir le master et terminer mes études.*

*A mon père,*

*L'épaulé solide, l'œil attentif, compréhensif et la personne la plus digne de mon estime et de mon respect. Aucun dédicace ne saurait exprimer mes sentiments, que dieu te préserve et te procure la santé et longue vie.*

*A ma mère,*

*Tu m'as donnée la vie, la tendresse et le courage pour réussir. Tous ce que je peux t'offrir ne pourra témoigner l'amour et la reconnaissance que je te porte.*

*Je t'offre ce modeste travaille pour te remercier pour tes sacrifices et pour l'affection dont tu m'a toujours entourée.*

*A tous nombres de la famille ROUZZI du plus petit jusqu'au plus grand*

*A mes professeurs,*

*Pour leurs bienveillances et pour leurs contributions à notre formation.*

*A mes amis et mes camarades de PHARMACIE.*

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin dans la réalisation de ce travaille et qui mon supporté, soutenu et encourager.*

***ROUZZI Farid***

# DÉDICACE

*Je remercie Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*A mes parents .Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de  
L'amour Dont ils ne cessent de me combler. Que dieu leur procure  
bonne santé et longue vie.*

*A tous nombres de ma famille du plus petit jusqu'au plus grand*

*A mes amis et mes camarades de PHARMACIE.*

*A mes professeurs,*

*Pour leurs bienveillances et pour leurs contributions à notre  
formation.*

*KELLAL Mancef*

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : les limites du COT dans l'eau à usage pharmaceutique.....	31
<b>Tableau 2</b> : Efficacité des principales méthodes de purification de l'eau.....	36
<b>Tableau 3</b> : les normes pour eau pharmaceutique citées dans les pharmacopées (USP, PH.Eur, JP, Ch.).....	37
<b>Tableau 4</b> : les normes pour les eaux pharmaceutiques citées dans la pharmacopée européenne.....	39
<b>Tableau 5</b> : exemples des statuts de gaz à usage pharmaceutique.....	51
<b>Tableau 6</b> : tests pour l'air comprimé ou l'air respirable.....	61
<b>Tableau 7</b> : tests pour les réseaux de distribution.....	61
<b>Tableau 8</b> : Les limites d'acceptation pour le contrôle de l'eau déminéralisée et osmosée....	99
<b>Tableau 9</b> : résultats pour le contrôle de l'eau déminéralisée et osmosée.....	99
<b>Tableau 10</b> : limites d'acceptation pour les contrôles microbiologiques des SMP avant stérilisation.....	100
<b>Tableau 11</b> : résultats pour les contrôles microbiologiques des SMP avant stérilisation....	100

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : principe d'hémodialyse conventionnelle.....	09
<b>Figure 2</b> : Filtre auto lavable.....	11
<b>Figure 3</b> : Filtre à sable.....	11
<b>Figure 4</b> : Double filtres à particules parallèles.....	12
<b>Figure 5</b> : un adoucisseur.....	13
<b>Figure 6</b> : Installation de bipermutation.....	16
<b>Figure 7</b> : Appareil à distiller de laboratoire à fonctionnement discontinu.....	18
<b>Figure 8</b> : Appareil à distiller de laboratoire à fonctionnement Continu.....	18
<b>Figure 9</b> : Distillateur à simple effet (chauffage vapeur).....	19
<b>Figure 10</b> : Distillateur à double effet (chauffage vapeur).....	20
<b>Figure 11</b> : Distillateur à thermocompression.....	21
<b>Figure 12</b> : Principe de l'osmose inverse.....	23
<b>Figure 13</b> : Osmose inverse : éléments essentiels d'une installation.....	23
<b>Figure 14</b> : Représentation schématique d'une fibre et de la circulation de l'eau dans un module à fibres creuses de nylon.....	24
<b>Figure 15</b> : installation d'osmose inverse (exemple de module spiral).....	25
<b>Figure 16</b> : Caractéristique d'un ultrafiltre.....	26
<b>Figure 17</b> : schématique d'une électrode.....	28
<b>Figure 18</b> : variation de la constante en fonction de l'architecture des électrodes.....	28
<b>Figure 19</b> : conductivité de l'eau pure associée à la température.....	29
<b>Figure 20</b> : schéma d'une sonde.....	29
<b>Figure 21</b> : explication de la mesure du COT par méthode UV.....	32
<b>Figure 22</b> : Méthodes de traitement en fonction de la qualité d'eau désirée.....	38
<b>Figure 23</b> : Filière type du traitement de l'eau dans le process pharmaceutique.....	41
<b>Figure 24</b> : diagramme des phases.....	48
<b>Figure 25</b> : Bouteilles détériorées stockées à l'extérieur.....	64
<b>Figure 26</b> : Bouteilles à l'abri des intempéries.....	64
<b>Figure 27</b> : éléments du chapeau d'une bouteille de gaz.....	64
<b>Figure 28</b> : Cadre 20 bouteilles.....	65
<b>Figure 29</b> : Réservoirs cryogéniques et camion citerne.....	66
<b>Figure 30</b> : photo d'une rampe de remplissage.....	67
<b>Figure 31</b> : de process d'obtention d'oxygène, d'argon et d'azote.....	68

<b>Figure 32</b> : synthèse du protoxyde d'azote.....	69
<b>Figure 33</b> : réservoirs retrouvés dans les sites de production de grande capacité.....	74
<b>Figure 34</b> : Cartographie de l'organisation du groupe SAIDAL. ....	77
<b>Figure 35</b> : cuve de stockage d'eau distillée .....	82
<b>Figure 36</b> : circuit de l'eau dans la station de traitement pour l'atelier des spécialités. ....	83
<b>Figure 37</b> : les filtres de la station SMP.....	84
<b>Figure 38</b> : un adoucisseur dans la station SMP.....	85
<b>Figure 39</b> : une installation d'osmose inverse dans la station SMP.....	86
<b>Figure 40</b> : cuve de stockage de l'eau osmosée.....	86
<b>Figure 41</b> : un distillateur a thermo-compression de la station SMP.....	87
<b>Figure 42</b> : principe d'une chaudière industrielle.....	88
<b>Figure 43</b> : chaudière industrielle de la station SMP.....	88
<b>Figure 44</b> : circuit de l'eau dans la station de traitement d'eau pour l'atelier de solutés massifs poches.....	89
<b>Figure 45</b> : installation de filtration sur membrane.....	91

# LISTE DES ABREVIATIONS

**EP** : Eau purifiée

**EPPI** : Eau pour préparations injectables

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché.

**USP** : United States Pharmacopoeia.

**PH.Eur** : Pharmacopée Européenne.

**JP** : Japanese Pharmacopoeia.

**Ch** : Chinese Pharmacopoeia.

**UV** : Ultra Violet.

**BPF** : Bonnes Pratiques De Fabrication.

**GMP** : Good Manufacturing Practises.

**COT** : Carbone Organique Total.

**CIT** : Carbone Inorganique.

**CT** : Carbone Total.

**NDIR** : Non-Dispersive Infra Red.

**HTA** : Hypertension Artériel.

**HD** : Hémodialyse.

**EPS**: Extra-cellular Polymeric Substances.

**CCU** : Cahier Des Charges De L'utilisateur.

**QC** : Qualification De Conception.

**QI** : Qualification D'installation.

**QO** : Qualification Opérationnelle.

**QP** : Qualification De Performance.

**SFSTP** : Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques.

**SMP** : Solutés massifs poches.

**TH** : Titre hydrotimétrique.

**CBT** : Charge bactérienne totale

**CT** : Coliformes totaux

**CF** : Coliformes fécaux

**CS** : Clostridium sulforéducteur

**LV** : Levures moisissures



# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	
DÉDICACE.....	
LISTE DES TABLEAUX.....	
LISTE DES FIGURES.....	
LISTE DES ABREVIATIONS.....	
INTRODUCTION.....	

## *Partie théorique*

### CHAPITRE I : EAUX PHARMACEUTIQUES.

<b>1 Généralités :</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Les eaux inscrites à la pharmacopée européenne :</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1</b> Pharmacopée européenne :.....	4
<b>2.2</b> Eaux à usages pharmaceutique :.....	4
2.2.1 Eau purifiée : .....	4
2.2.1.1 Eau purifiée en vrac : .....	5
2.2.1.2 Eau purifiée conditionnée en récipients : .....	5
2.2.2 Eau hautement purifiée : .....	5
2.2.3 Eau stérilisée pour préparations injectables : .....	6
2.2.3.1 Eau pour préparations injectables en vrac :.....	6
2.2.3.2 Eau stérilisée pour préparations injectables:.....	7
2.2.4 Préparations pour irrigation :.....	8
2.2.5 Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse : .....	8
<b>3 Procédés d'obtention des différentes qualités d'eaux pharmaceutiques :</b> .....	<b>10</b>
3.1 Le prétraitement de l'eau brute : .....	10
3.1.1 La filtration : .....	10
3.1.2 L'adoucissement : .....	12
3.1.3 La méthode de permutation : .....	13
3.2 Les traitements pour obtenir une eau de qualité pharmaceutique : .....	16
3.2.1 La distillation : .....	17

3.2.1.1	Appareils à distillation discontinue : .....	18
3.2.1.2	Appareils à distillation continue : .....	18
3.2.2	L'osmose inverse : .....	22
3.2.3	L'ultrafiltration : .....	25
3.2.4	Le traitement par rayonnement ultraviolet : .....	26
<b>4</b>	<b>Qualité physico-chimique et bactériologique de l'eau pour usage pharmaceutique : .....</b>	<b>27</b>
4.1	La mesure en continu dans l'eau à usage pharmaceutique : .....	27
4.1.1	La conductivité : .....	27
4.1.2	Carbone organique total (COT) : .....	30
4.2	Contaminants des eaux à usage pharmaceutique : .....	32
4.2.1	Contaminants inorganiques solubles : .....	32
4.2.2	Contaminants organiques solubles : .....	34
4.2.3	Bactéries et substances pyrogènes : .....	34
<b>5</b>	<b>Orientation du choix d'une méthode de traitement : .....</b>	<b>35</b>
<b>6</b>	<b>Stockage et distribution de l'eau dans l'industrie pharmaceutique : ....</b>	<b>40</b>
<b>7</b>	<b>Nécessité d'un système d'assurance qualité : .....</b>	<b>42</b>
7.1	Définition d'un système d'assurance qualité : .....	42
7.2	Objectifs d'un système d'assurance qualité : .....	42
7.3	Dimensionnement de la chaîne de traitement d'eau : .....	43
7.4	Qualification du matériel de traitement des eaux pharmaceutiques : .....	43
7.4.1	Le cahier des charges de l'utilisateur (CCU): .....	43
7.4.2	La qualification de conception (QC) : .....	44
7.4.3	La qualification d'installation (QI) : .....	44
7.4.4	La qualification opérationnelle (QO) : .....	44
7.4.5	La qualification de performance (QP) : .....	44
7.5	Mise en place d'une démarche globale de gestion de la qualité de l'eau : .....	45
7.6	Méthodes d'amélioration de la qualité : .....	46

## **CHAPITRE II : GAZ PHARMACEUTIQUES.**

<b>1</b>	<b>Généralités : .....</b>	<b>48</b>
<b>2</b>	<b>I. Propriétés et classification des gaz selon leur état physique : .....</b>	<b>48</b>
2.1	Définitions : .....	48

2.2	Relation pression-température : .....	49
2.3	Relation pression-volume : .....	50
2.4	Équation d'état : .....	50
2.5	Divers comportements des gaz : .....	51
<b>3</b>	<b>Les statuts des gaz à usage pharmaceutique : .....</b>	<b>52</b>
<b>4</b>	<b>Principaux gaz rencontrés dans l'industrie pharmaceutique : .....</b>	<b>54</b>
4.1	Azote: .....	54
4.2	Dioxyde de carbone : .....	55
4.3	Air médicinal : .....	56
4.4	Oxygène: .....	57
4.5	Protoxyde d'azote : .....	58
4.6	L'oxyde d'éthylène : .....	59
4.7	L'acide péracétique : .....	60
<b>5</b>	<b>Recommandations des référentiels pour les tests des gaz pharmaceutique cités dans la pharmacopée européenne : .....</b>	<b>61</b>
<b>6</b>	<b>La production des gaz à usage pharmaceutique : .....</b>	<b>62</b>
6.1	Principes et généralités : .....	63
6.2	Spécifications des BPF concernant les locaux et le matériel pour les gaz à usage pharmaceutique : .....	63
6.2.1	Locaux : .....	63
6.2.2	Le matériel : .....	65
6.3	Les étapes de production des gaz à usage pharmaceutique : .....	69
6.3.1	Obtention d'oxygène, d'azote et d'argon par distillation de l'air : .....	69
6.3.2	Obtention des gaz à usage pharmaceutique par synthèse chimique : .....	70
6.3.3	Obtention du dioxyde de carbone par extraction des rejets de la pollution atmosphérique : .....	70
<b>7</b>	<b>Les contrôles pour les gaz à usage pharmaceutique : .....</b>	<b>71</b>
7.1	Contrôle du gaz vrac : .....	71
7.2	Contrôle du gaz conditionné : .....	72
<b>8</b>	<b>Condition de stockage et transport des gaz à usage pharmaceutique :.</b>	<b>73</b>
8.1	Transport des gaz à usage pharmaceutique : .....	74
8.2	Stockage des gaz à usage pharmaceutique : .....	74
<b>9</b>	<b>La qualification du matériel de stockage et transport des gaz à usage pharmaceutique : .....</b>	<b>75</b>
9.1	Planification de la validation : .....	76

9.2	Les étapes de la qualification :.....	76
-----	---------------------------------------	----

## Partie pratique

### CHAPITRE I : Site d'étude

<b>1</b>	<b>Presentation du cadre de l'étude :.....</b>	<b>79</b>
<b>2</b>	<b>Presentation du site de travail SAIDAL: .....</b>	<b>80</b>
<b>3</b>	<b>Circuit de l'eau dans l'usine SAIDAL BIOTIC unité gué de constantine :.....</b>	<b>82</b>
3.1	Station specialité :.....	82
3.2	Station solutés massifs poches (smp) :.....	86
3.3	La chaudière :.....	88

### CHAPITRE II :Matériel et Méthodes, Résultat et Discussion

<b>1</b>	<b>Contrôle de qualité : .....</b>	<b>91</b>
1.1	Laboratoire de microbiologie :.....	91
4.1.1	Salle de contrôle de charge :.....	91
1.1.1.1	Ccontrôle microbiologique de l'eau de réseau :.....	94
1.1.1.2	Contrôle microbiologique de l'EPPI :.....	95
1.1.1.3	Contrôle microbiologique de l'eau osmosée :.....	95
1.1.1.4	Contrôle microbiologique des SMP avant stérilisation :.....	96
<b>2</b>	<b>Résultat et discussion :.....</b>	<b>99</b>
2.1	Contrôle microbiologique de l'eau de réseau :.....	99
2.2	Contrôle microbiologique de l'EPPI :.....	99
2.3	Contrôle microbiologique de l'eau osmosée :.....	99
2.4	Contrôle microbiologique des SMP avant stérilisation :.....	100
<b>3</b>	<b>Laboratoire de toxicologie :.....</b>	<b>101</b>
<b>4</b>	<b>Les gaz pharmaceutiques à SAIDAL BIOTIC unité gué de constantine : .....</b>	<b>103</b>
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>104</b>
	<b>RESUME.....</b>	<b>105</b>
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE.....</b>	<b>107</b>

# **INTRODUCTION**

L'eau recouvre 72 % des 509 millions de kilomètres de la surface du globe. L'eau de la terre est à 97,2 % salée. L'eau douce représente 2,8 % de l'eau totale du globe. Mais la majeure partie n'est pas directement disponible. De ce fait, seulement 0,26 % de l'eau présente sur terre est accessible à l'homme. L'eau douce directement accessible à l'homme ne représente en fait que 0,02 % de l'eau totale de la planète. Durant sa transformation (vapeur, nuage, pluie, réserve d'eau), l'eau dissout les substances qu'elle traverse pour se charger en sels minéraux et autres organismes de toutes sortes. A l'état naturel, rares sont les eaux qui sont consommables immédiatement.

Pour la rendre potable, un traitement physico-chimique et bactériologique est mis en œuvre.

Les eaux mises à la disposition de l'utilisateur doivent préalablement avoir subi un traitement de filtration et de désinfection lorsqu'elles proviennent en totalité ou en partie d'eaux de surface ou d'eaux souterraines dont la qualité microbiologique est susceptible d'être altérée par des eaux de surface (1).

En suivant les circuits de l'eau dans les milieux urbains et notamment les canalisations, on se rend compte que la tuyauterie ne transporte pas que de l'eau. En effet on peut aussi trouver des gaz.

Un gaz [ou un mélange de gaz] est constitué d'un ensemble de molécules libres, distantes les unes des autres en général, et en agitation permanente.

Au niveau microscopique, on décrit un gaz comme un ensemble d'atomes ou de molécules très faiblement liés.

D'un point de vue macroscopique, on caractérise la matière à l'état gazeux par les critères suivants :

- Un gaz n'a pas de forme propre ;
- Il n'a pas de volume propre, il tend à occuper tout le volume disponible.

Trois grandeurs mesurables permettent de décrire l'état du gaz:

- La pression
- La température
- Le volume

Les gaz industriels sont une variété de gaz manufacturés, transformés ou concentrés pour un usage industriel ou médical. Ces gaz peuvent être l'azote, l'oxygène, le dioxyde de carbone, l'argon, l'hydrogène, l'hélium ou l'acétylène...etc.

**Notre travail a pour objectifs:**

- La mise en évidence de la place de l'eau et des différents traitements qu'elle doit subir avant son utilisation dans l'industrie pharmaceutique ainsi que les principaux gaz utilisés dans ce dernier afin que les procédés de fabrication soient conformes aux normes de la réglementation en vigueur.
- L'évaluation de l'état des lieux actuel du circuit de traitement d'eau, au site de production de l'usine SAIDALBIOTIC unité Gué de Constantine, et la présentation de la conception de l'installation et des méthodes de traitement d'eau.

# **PARTIE THÉORIQUE**



# CHAPITRE I : EAUX PHARMACEUTIQUES.

## 1 Généralités :

L'eau est un "solvant universel" capable de dissoudre de nombreuses substances, qu'elles soient solides, liquides ou gazeuses. C'est pourquoi "l'eau pure" n'existe pas dans la nature ; elle renferme toujours de multiples composés, en particulier des sels minéraux. Ce pouvoir dissolvant est également à l'origine de la salinité des océans, car les fleuves acheminent de grandes quantités de sels dissous. L'eau modèle ainsi, le relief de la planète, entraînant avec elle, les ions nécessaires à la nutrition des êtres vivants, mais également toutes les substances indésirables qu'elle peut rencontrer dans l'atmosphère, à la surface des sols ou en profondeur(2).

L'eau potable (*Aqua, Aqua communis*), appelée également eau du robinet, c'est une eau destinée à la consommation humaine mais peut être aussi matière première pour l'eau purifiée dans la préparation à petite échelle, ou utilisée pour les premières étapes du nettoyage du matériel pharmaceutique. Elle a l'avantage que s'il y a un bon débit à travers les tuyaux, elle aura généralement une qualité microbiologique raisonnable. L'eau potable contient comme additifs des ions sodium, calcium, magnésium, chlorure et carbonate et un certain nombre d'autres ions en très faibles concentrations. Les ions bivalents du calcium et du magnésium sont la cause de la dureté de l'eau (3).

Cette eau, bien que devant répondre à des critères stricts au regard de la législation, ne convient pas en l'état pour les applications pharmaceutiques. Elle contient des éléments indésirables différents selon son origine. La qualité de la ressource en eau potable doit être suivie et contrôlée régulièrement(2).

Ce n'est une surprise pour personne, l'eau représente un enjeu capital pour les industries pharmaceutiques. Qu'elle soit utilisée pour les formes sèches, les formes liquides, comme excipient de produits liquides non stériles, solution de nettoyage ou comme matière première de médicaments administrés par voie parentérale, celle-ci est omniprésente. Elle peut être présente dans 80% des formulations de médicaments.

Fort de ce constat, celle-ci doit faire l'objet d'une attention particulière quand l'industriel identifie un besoin de production (4).

En l'absence d'autres justifications, l'eau utilisée dans le procédé de fabrication doit au minimum être conforme aux recommandations de l'OMS pour la qualité de l'eau potable.

Lorsque l'eau potable ne suffit pas à assurer la qualité des substances actives et si des spécifications plus strictes pour la qualité physico-chimique et / ou microbiologique sont demandées, des spécifications appropriées de l'eau utilisée doivent être établies, pour la qualité physico-chimique, pour le dénombrement des germes totaux, pour le dénombrement des germes indésirables et / ou pour la concentration en endotoxines.

Lorsque l'eau utilisée dans le procédé de fabrication est traitée par le fabricant pour obtenir une qualité spécifiée, le procédé de traitement doit être validé et surveillé avec des seuils d'action appropriés.

Les pharmacopées définissent l'aspect normatif des qualités précises d'eaux destinées à la production de produits pharmaceutiques et leur mode d'obtention et des essais (5).

## **2 Les eaux inscrites à la pharmacopée européenne :**

### **2.1 Pharmacopée européenne :**

La pharmacopée est une norme pharmaceutique qui uniformise la composition qualitative et quantitative des médicaments grâce à un recueil de monographies. La conformité d'un produit à une monographie définit un niveau de qualité. Ce recueil comprend, selon l'article R5001 du Code de la Santé Publique :

- La nomenclature des drogues et des médicaments.
- Une liste des dénominations communes des médicaments.
- Les caractères des médicaments, les moyens d'identification.
- Les méthodes d'essai et d'analyse à utiliser pour assurer leur contrôle.

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). 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.

### **2.2 Eaux à usages pharmaceutique :**

Les normes qualitatives et opposables des eaux à usage pharmaceutique sont bien définies selon la pharmacopée Européenne. Ainsi que, les procédés d'obtention et les méthodes de contrôle qualité sont également décrits aux détails.

La Pharmacopée Européenne définit les types d'eau comme suivant :

### **2.2.1 Eau purifiée :**

H<sub>2</sub>O ; masse molaire : 18,02. Aspect: liquide limpide et incolore.

Eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée, peut se présenter en vrac ou conditionnée en récipients (6).

#### **2.2.1.1 Eau purifiée en vrac :**

Elle ne contient pas d'additifs.

C'est une eau utilisée pour la fabrication de principes actifs, de formes sèches, comme excipient de produits liquides non stériles, non apyrogènes et comme solution de nettoyage et de rinçage du matériel de préparation (4).

L'EP 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.

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.

Dans des conditions normales, est considéré comme seuil d'intervention approprié, un nombre de germes aérobies viables totaux de 100 microorganismes par millilitre, déterminé par filtration sur membrane en utilisant du milieu gélosé S et en incubant à 30-35 °C, pendant cinq jours. Le volume de l'échantillon est choisi en fonction du résultat attendu.

#### **2.2.1.2 Eau purifiée conditionnée en récipients :**

S'obtient à partir d'EP en vrac répartie en récipients et conservée dans des conditions visant à assurer la qualité microbiologique requise. L'eau purifiée conditionnée en récipients doit être exempte de tout additif (6).

### **2.2.2 Eau hautement purifiée :**

H<sub>2</sub>O ; masse molaire : 18,02. Aspect: liquide limpide et incolore.

C'est une eau destinée à être utilisée dans la préparation de médicaments lorsqu'une eau d'une qualité biologique élevée est nécessaire, sauf dans les cas où l'emploi d'Eau pour des préparations injectables est requis (6).

Elle ne contient pas d'additif.

Cette eau est utilisée pour la fabrication de principes actifs, de formes sèches, comme excipient de produits liquides apyrogènes non injectables et comme solution de nettoyage et de rinçage du matériel de préparation. En règle générale, cette eau est utilisée dans le cas où une haute qualité biologique est requise.

Néanmoins, elle n'entre pas dans la fabrication de médicaments stériles sauf dérogation des autorités compétentes (4).

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

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.

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.

Dans des conditions normales, est considéré comme seuil d'intervention approprié un nombre de germes aérobies viables totaux de 10 microorganismes pour 100 ml, déterminé par filtration sur membrane en utilisant du milieu gélosé S, au moins 200 ml d'eau hautement purifiée et en incubant à 30-35 °C pendant 5 jours (6).

### **2.2.3 Eau pour préparations injectables :**

H<sub>2</sub>O ; masse molaire : 18,02. Aspect: liquide limpide et incolore.

EPPI est destinée soit à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux (eau pour préparations injectables en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances ou préparations pour administration parentérale (eau stérilisée pour préparations injectables) (6).

#### **2.2.3.1 Eau pour préparations injectables en vrac :**

C'est une eau destinée à la préparation industrielle de médicaments, dont le véhicule est aqueux, administrés par voie parentérale. Elle n'est pas nécessairement stérile car c'est le produit final qui sera stérilisé (7).

Elle est produite à partir d'eau potable ou d'eau purifiée, suivant des procédés soit de distillation ou de purification équivalents à la distillation. L'osmose inverse simple ou double, couplée à d'autres techniques adéquates telles que l'électrodésionisation, l'ultrafiltration ou la nanofiltration répondent désormais aux exigences réglementaires. Un avis doit être adressé à l'autorité de surveillance du fabricant avant mise en œuvre. Pour l'ensemble des techniques, le bon suivi des opérations et la bonne maintenance du système sont essentiels.

Afin d'assurer la bonne qualité de l'eau, sont exigés : la validation des procédures employées, la mesure en ligne de la conductivité et le suivi régulier du carbone organique total et de la contamination microbienne. Les premières eaux obtenues au démarrage du système sont rejetées (8).

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.

Concernant le seuil d'intervention approprié à l'EPPI on applique les mêmes exigences que celle de l'eau hautement purifiée. Dans le cas des préparations injectables faisant l'objet d'un traitement aseptique, il pourrait être nécessaire d'appliquer des seuils d'alerte plus stricts (6).

### **2.2.3.2 Eau stérilisée pour préparations injectables :**

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

Examinée dans des conditions appropriées de visibilité, l'eau stérilisée pour préparations injectables est limpide et incolore (6).

Chaque récipient contient une quantité d'eau suffisante pour permettre le prélèvement du volume nominal. Ampoule pour les petits volumes et flacon de verre avec opercule en caoutchouc et bague de sertissage en aluminium pour les volumes de 100 ml à 10 000 ml (2).

#### **2.2.4 Préparations pour irrigation :**

Ce sont des préparations stériles, aqueuses, à grand volume.

Ces préparations sont destinées à être utilisées pour l'irrigation des cavités corporelles, des plaies et des surfaces, par exemple lors d'interventions chirurgicales.

Les préparations pour l'irrigation sont soit des solutions préparées en dissolvant une ou plusieurs substances actives, des électrolytes ou des substances osmotiquement actives dans l'eau répondant aux exigences de l'eau pour préparations injectables, lorsque elles sont constituées d'une telle eau seule. Dans ce dernier cas, la préparation peut être étiquetée «eau pour l'irrigation». Les solutions d'irrigation sont généralement ajustées pour rendre la préparation isotonique au sang.

Examinées dans des conditions appropriées de visibilité, les préparations pour l'irrigation sont claires et pratiquement exemptes de particules.

Les préparations pour l'irrigation sont fournies dans des récipients unidoses (flacon versable) et leur orifice ne doit pas être adaptable aux dispositifs de perfusion. L'étiquetage doit indiquer que l'eau ne doit pas être injectée, qu'elle doit être utilisée en une seule fois et que les quantités non utilisées doivent être jetées.

Les préparations pour l'irrigation sont préparées en utilisant des matériaux et des méthodes conçus pour assurer la stérilité et pour éviter l'introduction de contaminants et la croissance de micro-organismes; des recommandations sur ce point sont fournies dans le texte sur les Méthodes de préparation des produits stériles (9).

#### **2.2.5 Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse :**

Sa qualité constitue un élément essentiel de l'efficacité et de la sécurité de l'hémodialyse en raison de l'importance des échanges entre ces solutés et le sang du malade à travers une membrane de dialyse de quelques microns d'épaisseur.

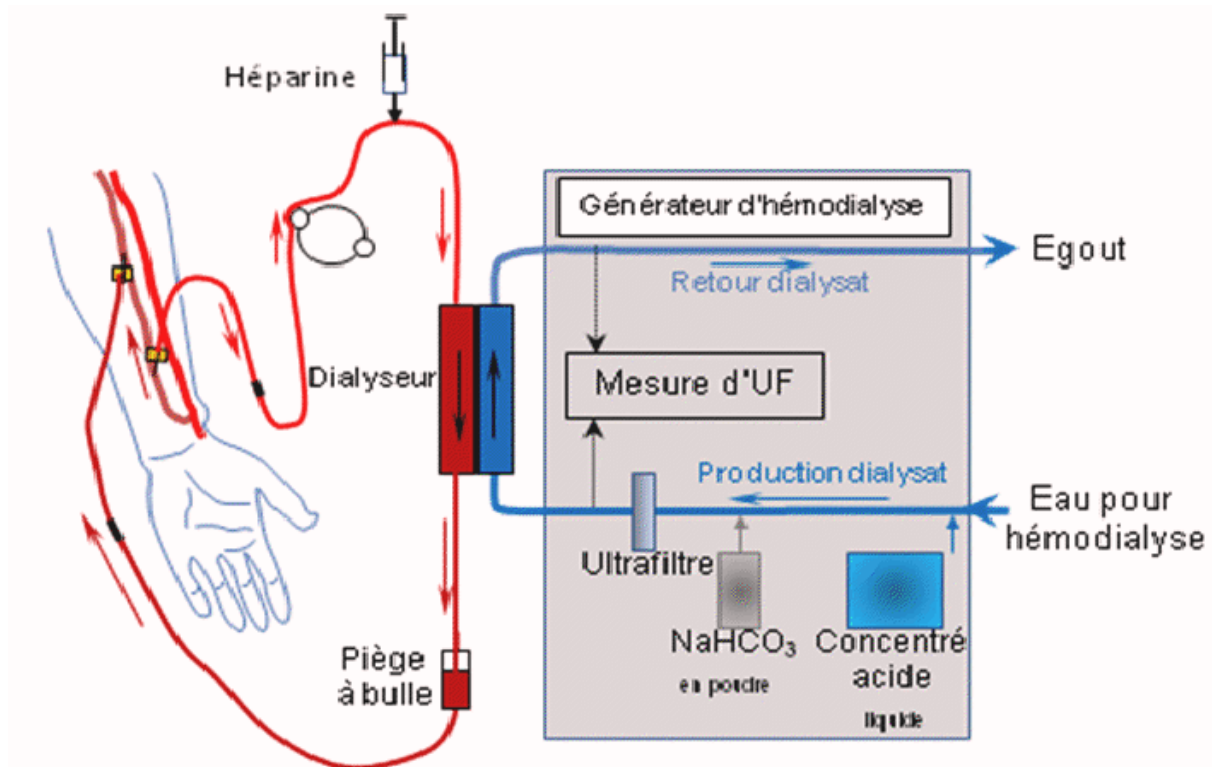
En outre, le processus d'épuration s'effectue majoritairement par diffusion des déchets du métabolisme et des électrolytes du sang vers le liquide de dialyse. Cette diffusion se produit également en sens inverse, ce qui fait courir au malade un risque toxique et /ou infectieux aigu ou chronique dont la gravité et la rapidité de survenue de contamination sont fonction de la nature et de l'importance quantitative de l'impureté dans le dialysat.

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

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

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

Les méthodes suivantes peuvent être utilisées pour surveiller la qualité de l'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse, pour déterminer la composition chimique ou détecter la présence de contaminants éventuels, avec les limites qu'il est suggéré de respecter (6).



**Figure 1** : principe d'hémodialyse conventionnelle

### **3 Procédés d'obtention des différentes qualités d'eaux pharmaceutiques :**

#### **3.1 Le prétraitement de l'eau brute :**

Quel que soit le niveau de qualité requis, la source d'eau brute est généralement celle du réseau d'eau potable ou bien une ressource locale comme une eau de forage. Cette eau, bien que devant répondre à des critères stricts de potabilité, ne convient pas en l'état pour les applications pharmaceutiques. Les eaux destinées à la consommation humaine contiennent des éléments indésirables, soit pour le procédé de production, soit pour atteindre le niveau de qualité nécessaire, et notamment :

- des matières solubles, (ions, gaz, molécules organiques)
- des matières insolubles (matières en suspension, matières colloïdales, microorganismes,...).

Il est donc nécessaire de leur faire subir des traitements complémentaires, afin de leur conférer les caractéristiques nécessaires (2).

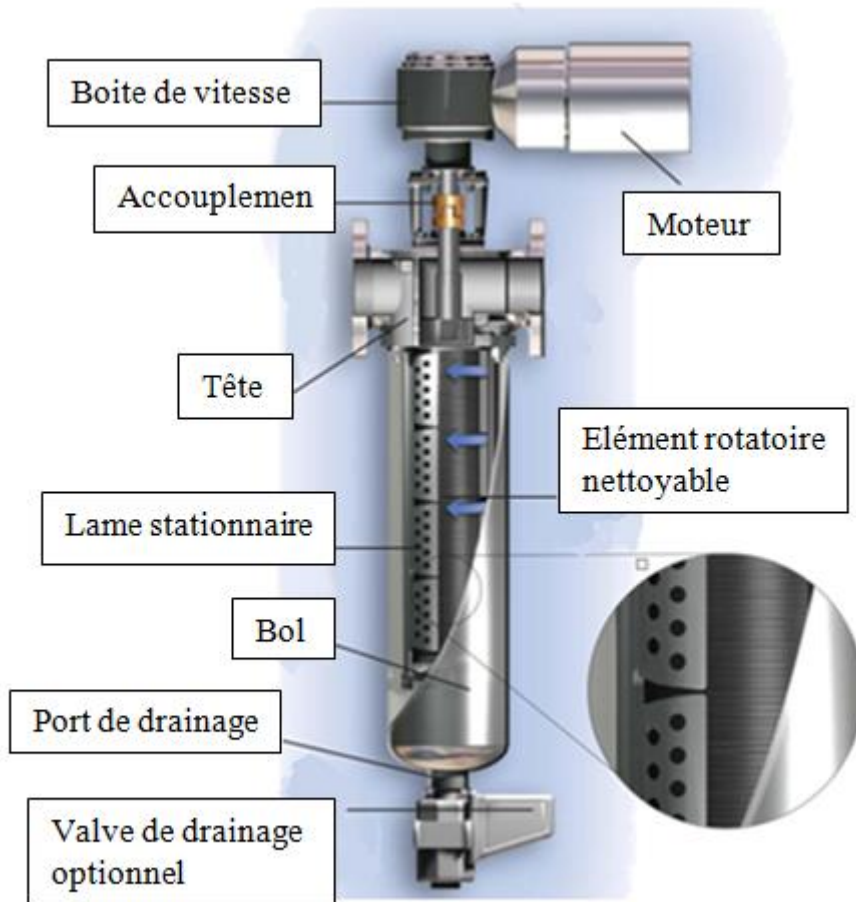
##### **3.1.1 La filtration :**

La filtration est une méthode classique de séparation des particules physiques (et donc des micro-organismes de taille et comportement identiques) par passage sur un support dont le seuil de rétention permet de distinguer par ordre croissant d'efficacité : microfiltration, ultrafiltration et nanofiltration.

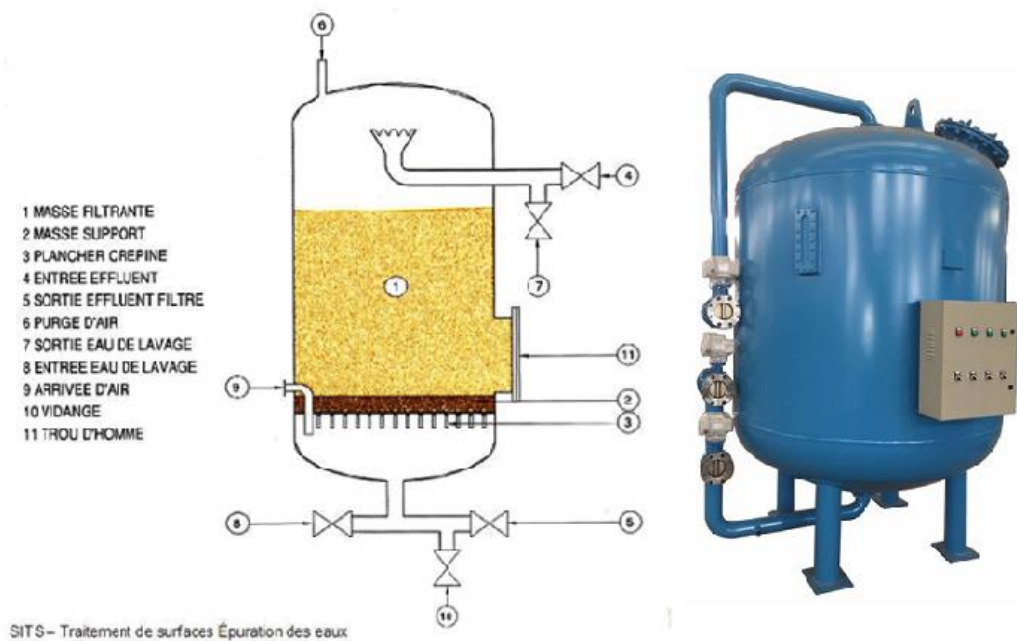
La filtration permet, selon le seuil de rétention moyen du filtre utilisé, d'éliminer divers types de particules et micro-organismes à plusieurs endroits d'une filière de production ou de distribution d'eau: préfiltration (en général de 1 à 5  $\mu\text{m}$ ), filtration en ligne, filtration terminale(7).

Des filtres destinés à retenir des particules insolubles sont disposés à différents niveaux de la chaîne de prétraitement (filtre auto lavable, filtre à sable, les filtres 50-10  $\mu\text{m}$  et 5-1  $\mu\text{m}$ ) (Figure 2-3-4).





**Figure 2:** Filtre auto lavable. (16)



**Figure 3:** Filtre à sable. (17)



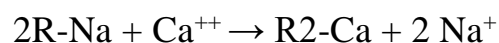
**Figure 4:** Double filtres à particules parallèles. (18)

### 3.1.2 L'adoucissement :

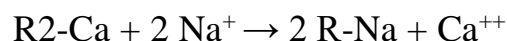
L'adoucissement est un traitement physico-chimique dont l'objectif est de limiter l'entartrage des canalisations et des équipements de distribution de l'eau (dépôt de carbonate de calcium et de magnésium).

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 préparations injectables, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale ou d'eau pour le fonctionnement de certains appareils à usage hospitalier (la blanchisserie, la production de vapeur, la production d'eau chaude, les installations de chauffage central, la production de glace technique...)(5).

Le principe d'un adoucisseur est de faire passer l'eau dure sur un lit de résine cationique, chargée de sodium (Na), qui échange les ions calcium ( $\text{Ca}^{++}$ ) et magnésium ( $\text{Mg}^{++}$ ), responsables de la dureté de l'eau, contre des ions sodium ( $\text{Na}^+$ ) :



La saturation de la résine impose la régénération de celle-ci qui se déclenche et se déroule automatiquement selon un processus d'échange ionique à rebours:

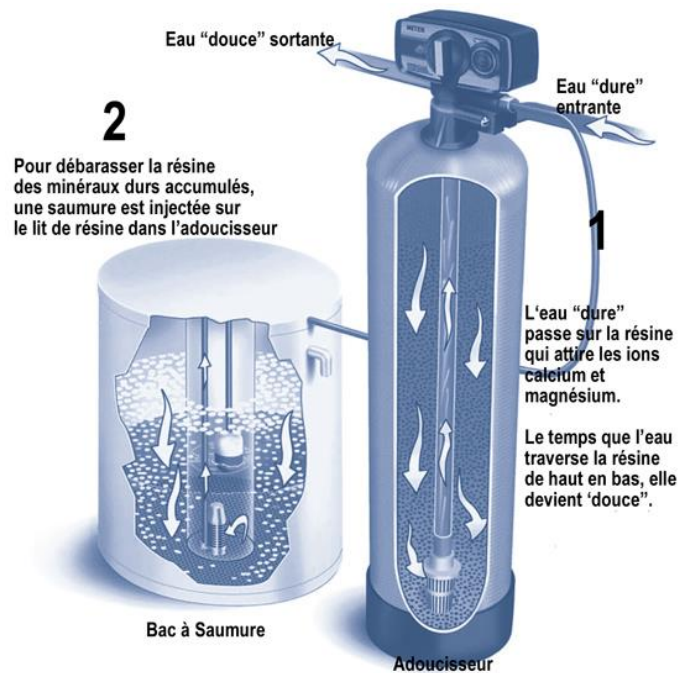


Elle s'effectue avec des pastilles de NaCl. Les ions  $\text{Na}^+$  se fixent à nouveau sur la résine tandis que les ions  $\text{Ca}^{++}$  et  $\text{Mg}^{++}$  sont évacués à l'égout sous forme de  $\text{CaCl}_2$  et de  $\text{MgCl}_2$ (5).

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, c'est pourquoi elles

nécessitent un entretien soigneux et régulier par régénération chimique, désinfection ou par détassage (desserrage) et changement de résines (7).

L'eau est traitée par un adoucisseur (**Figure 5**) : résine échangeuse de cations divalents (calcium et magnésium).



**Figure 5** : un adoucisseur.

### 3.1.3 La méthode de permutation :

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

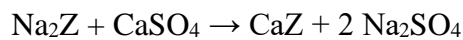
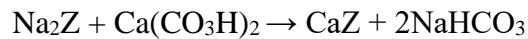
En 1906, Gans réalise la synthèse de silico-aluminates alcalins hydratés analogues aux zéolithes naturels et leur donne le nom de *permutites*. Ces permutites sont utilisées pour l'adoucissement des eaux naturelles, c'est-à-dire pour leur décalcification(5).

-1er temps : l'eau riche en sels de Ca (eau dure) traverse par percolation un lit de permutite sodique jusqu'à épuisement du pouvoir d'échange de la permutite.

-2e temps : la permutite devenue calcique est régénérée par une solution de chlorure de sodium qui la transforme à nouveau en permutite sodique qui est elle-même rincée à l'eau avant un nouvel usage(5).

Le procédé conduit à une excellente eau douce.

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

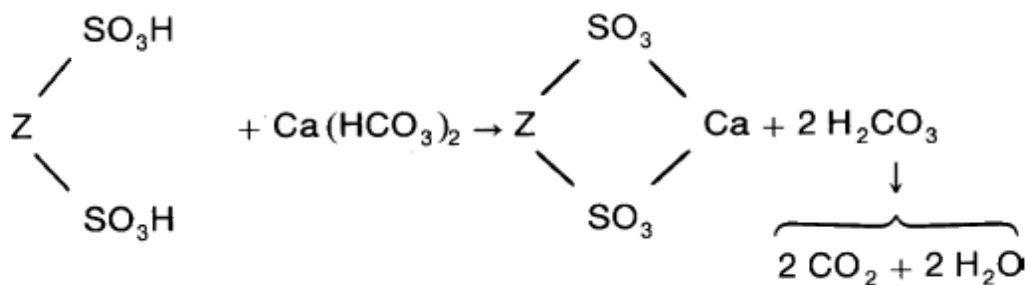


(Z = partie anionique de la permutite.)

L'eau ainsi traitée n'est donc pas déminéralisée mais seulement adoucie. Son intérêt est de ne pas entartrer les chaudières(5).

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

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

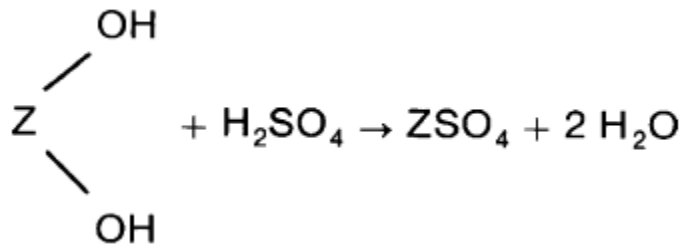


Le calcium est fixé et il suffit d'éliminer CO<sub>2</sub> par dégazage de l'eau.

La régénération de la résine se fait avec de l'eau acidulée (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ou HCl à 1 % par exemple).

Avec une solution de sulfate de calcium, il serait resté après échange de l'acide sulfurique. Avec de tels échangeurs, *on remplace donc une solution saline par une solution acide*, d'où la nécessité de passage ensuite sur résines échangeuses d'anions(5).

Sur les *échangeurs d'anions*, on a :



Ces résines fixent les anions et libèrent des ions OH<sup>-</sup> qui, avec les ions H libérés par l'échangeur précédent, donnent de nouvelles molécules d'eau.

La régénération de l'échangeur d'anions se fait avec une solution alcaline de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, de NaOH ou de NH<sub>4</sub>OH(5).

Le passage sur ces deux résines constitue la *bipermutation*.

*Échangeurs à lits mélangés* : au lieu de faire passer l'eau successivement sur des colonnes échangeuses de cations et échangeuses d'anions, il est possible d'utiliser des colonnes à « lits mélangés » dans lesquelles les deux sortes de résines sont mélangées. La régénération dans ce cas est évidemment plus complexe. Il est nécessaire de séparer au préalable les deux résines. On y arrive grâce à leur différence de densité(5).

Dans l'industrie, il existe des installations de bipermutation à grand débit qui se composent de plusieurs colonnes de résines (exemple d'installation : **Figure 6**).

Un système de vannes permet la régénération périodique des colonnes.

L'eau déminéralisée peut traverser une colonne de dégazage soit en fin de circuit, soit après la colonne échangeuse de cations pour éliminer le gaz carbonique.

Certaines installations comprennent aussi une colonne de résines échangeuses d'anions forts pour l'élimination de la silice dont l'acidité est faible. Enfin, la déminéralisation peut être complétée par un passage sur une dernière colonne à lits mélangés(5).

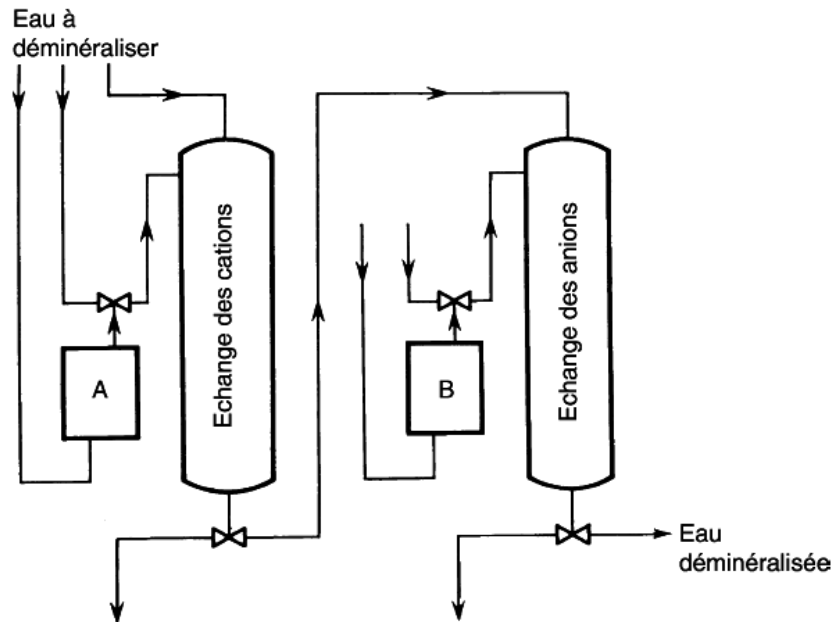
La bonne marche des installations est vérifiée par des débitmètres et des contrôles de résistivité de l'eau.

La bipermutation donne une eau très pure, à grand débit et à très bon marché, même en tenant compte du prix des échangeurs et du fait qu'ils ne peuvent être régénérés à l'infini. Il a été dit plus haut que les échanges étaient réversibles mais cela n'est pas vrai de façon absolue. En fait, après régénération, on ne revient jamais exactement à l'état initial. À la longue, il arrive un moment où la colonne n'est plus guère utilisable(5).

Certains auteurs ont montré que les substances pyrogènes pouvaient être éliminées par adsorption sur les résines échangeuses d'ions. Ceci est vrai mais il faut aussi noter qu'il peut y avoir relargage des substances pyrogènes retenues sur les colonnes, pour des raisons diverses

assez difficilement prévisibles. C'est pourquoi l'emploi de l'eau purifiée par bipermutation n'est pas autorisé pour la fabrication des préparations injectables(5).

La colonne de dégazage peut aussi constituer une source de contamination (4).



**Figure 6 :** Installation de bipermutation.

Régénération : A = solution acide, B = solution alcaline.

### 3.2 Les traitements pour obtenir une eau de qualité pharmaceutique :

Le traitement est l'ensemble des opérations permettant d'amener l'eau prétraitée (ou compatible avec les exigences du traitement aval) à une qualité répondant aux spécifications requises. Dans le cas de l'eau purifiée, sept méthodes sont envisageables et peuvent être combinées : distillation (simple ou multiple), osmose inverse (simple ou double), électrodéionisation, échange d'ions en lits séparés, échange d'ions en lits mélangés, ultrafiltration, traitement par UV. Dans le cas de l'eau pour préparations injectables, il est possible de produire celle-ci à partir de l'eau potable, mais d'un point de vue technologique (problème d'entartrage, de dépôt de silice,...) il est préférable d'utiliser de l'eau purifiée ou de l'eau purifiée apyrogène. En Europe, seule la distillation est autorisée.

#### 3.2.1 La distillation :

Pour obtenir par distillation une eau pure, c'est-à-dire sans impuretés ou contaminations, un certain nombre de précautions sont à prendre.

**-Impuretés volatiles** (surtout CO<sub>2</sub> et NH<sub>3</sub>) :celles-ci peuvent, *soit* préexister dans l'eau à distiller et être entraînées dans les fractions de tête, *soit* être apportées par l'atmosphère.

Pour éviter leur présence, il faut ou bien séparer les fractions de tête (distillation discontinue) ou bien faire subir à l'eau un dégazage(5).

L'eau distillée peut aussi contenir un peu d'oxygène de l'air, néfaste pour certaines solutions très sensibles à l'oxydation. L'oxygène peut être éliminé par barbotage d'azote.

**-Substances non volatiles entraînées par primage** : dans l'eau à distiller, il y a des impuretés non volatiles à éliminer. L'eau potable par exemple contient jusqu'à 2 g de sels dissous par litre. Si l'ébullition est tumultueuse, le fort courant de vapeur peut entraîner des produits en solution. Ce phénomène peut être évité :

-en régularisant l'ébullition à l'aide de pierre ponce ou par une arrivée d'air ou de gaz inerte au fond du récipient de distillation (distillation en récipients de verre) ;

-en interposant sur le trajet de la vapeur, dans la partie montante, des obstacles divers tels que coton de verre, billes et anneaux de verre ou déflecteurs en métal qui, en créant des chicanes, arrêtent les vésicules d'eau tout en laissant passer la vapeur(5).

Les substances peu volatiles resteront dans les fractions de queue.

**-Impuretés cédées par les parois des réfrigérants ou celles des récipients qui reçoivent l'eau distillée.**

**Métaux** : cuivre, fer, zinc, plomb, etc.

**Verre** : silicates, borates, soude, potasse, sels de plomb, etc.

Pour l'usage pharmaceutique, on tend à ne plus utiliser le cuivre pour la fabrication des réfrigérants ou condenseurs. Le cuivre a l'avantage d'être bon conducteur de la chaleur mais des traces de ce métal dans l'eau peuvent avoir des inconvénients graves pour la stabilité de certains médicaments. Il favorise en particulier de nombreuses réactions d'oxydation (adrénaline, acide ascorbique, morphine,...) (5).

Actuellement, on utilise soit le verre neutre à l'échelon du laboratoire, soit l'acier inoxydable qui peut convenir pour tous les types d'installation.

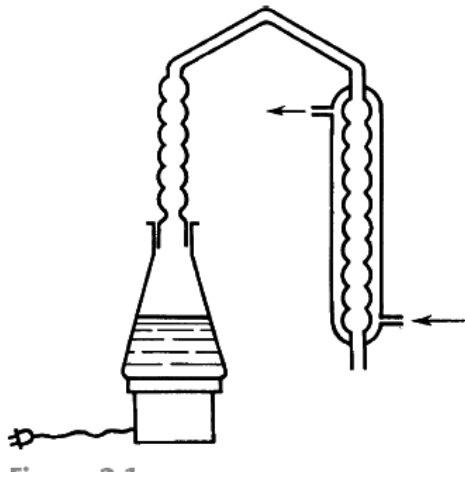
**-Impuretés apportées par les micro-organismes** (microbes, moisissures, substances pyrogènes) : une eau correctement distillée ne contient pas de micro-organismes, mais au contact de l'atmosphère, elle est très rapidement contaminée par des germes qui s'y multiplient très vite. C'est pour cette raison que l'eau pour préparations injectables, si elle n'est pas utilisée immédiatement après sa préparation, doit être conservée dans des conditions ne permettant pas le développement de micro-organismes (le plus souvent à des températures

de 85–95 °C) positifs. Cette précaution est essentielle pour éviter la présence des substances pyrogènes, qui sont plus longuement développées à propos des préparations injectables.

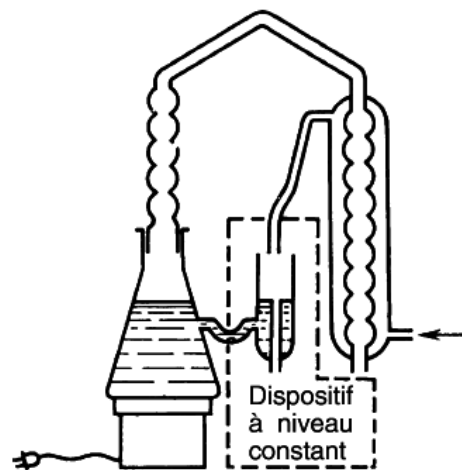
Il est à noter que l'eau potable peut contenir des substances pyrogènes. C'est donc là une raison supplémentaire pour éviter le primage (5).

### 3.2.1.1 Appareils à distillation discontinue :

Le type le plus simple est l'appareil en verre neutre couramment utilisé au laboratoire (**Figure 7**). Il permet de séparer les fractions de tête qui contiennent des impuretés volatiles et les fractions de queue. Il n'est évidemment utilisable qu'à petite échelle (10).



**Figure 7 :** Appareil à distiller de Laboratoire à fonctionnement discontinu (5).



**Figure 8 :** Appareil à distiller de Laboratoire à fonctionnement Continu (5).

### 3.2.1.2 Appareils à distillation continue :

L'alimentation continue permet d'avoir un niveau constant dans le distillateur et d'augmenter le rendement par suppression des manipulations mais le procédé est incompatible avec la séparation des fractions de tête (**Figure 8**).

Les appareils industriels marchent tous en régime continu indispensable pour avoir un débit suffisant et, de plus, ils sont en général conçus de façon à récupérer au moins une partie des calories perdues dans le condenseur. Chaque kilogramme d'eau déjà porté à 100 °C passe à l'état de vapeur en absorbant 537 calories (chaleur latente de Vaporisation). Ces calories plus celles qui ont été nécessaires pour amener l'eau de la température ambiante à 100 °C sont intégralement restituées au liquide réfrigérant du condenseur. Pour récupérer une partie de ces calories, il est possible d'assurer la réfrigération du condenseur en y faisant circuler l'eau à distiller qui arrive ainsi chaude dans le distillateur(5).

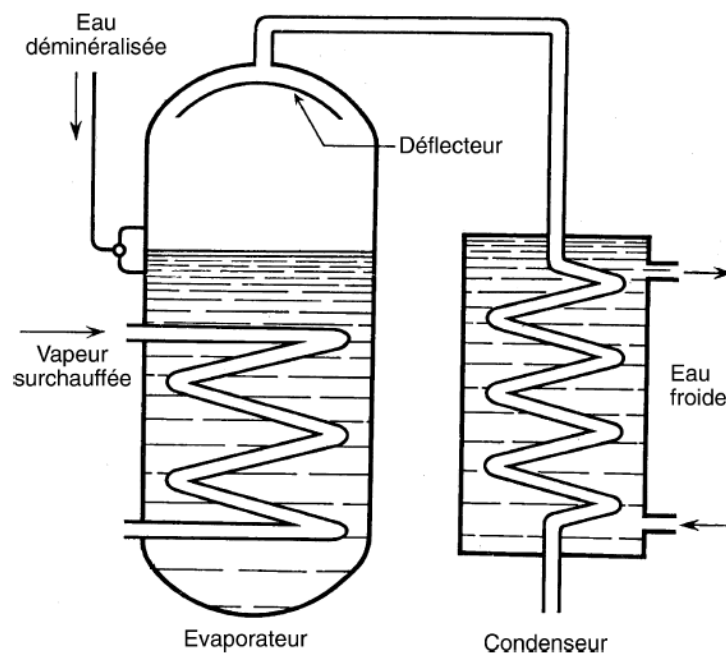


À titre d'exemples, voici trois types de distillateurs utilisés dans l'industrie.

**-Distillateur à simple effet. (Figure9)** : le fonctionnement est semblable à celui de l'appareil en verre décrit plus haut :

- il comprend deux parties : l'évaporateur et le condenseur, tous deux en acier inoxydable ;
- 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(5).

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



**Figure 9** : Distillateur à simple effet (chauffage vapeur) (5).

**-Distillateur à double effet(Figure10)** : appareil plus complexe conçu pour une récupération importante des calories.

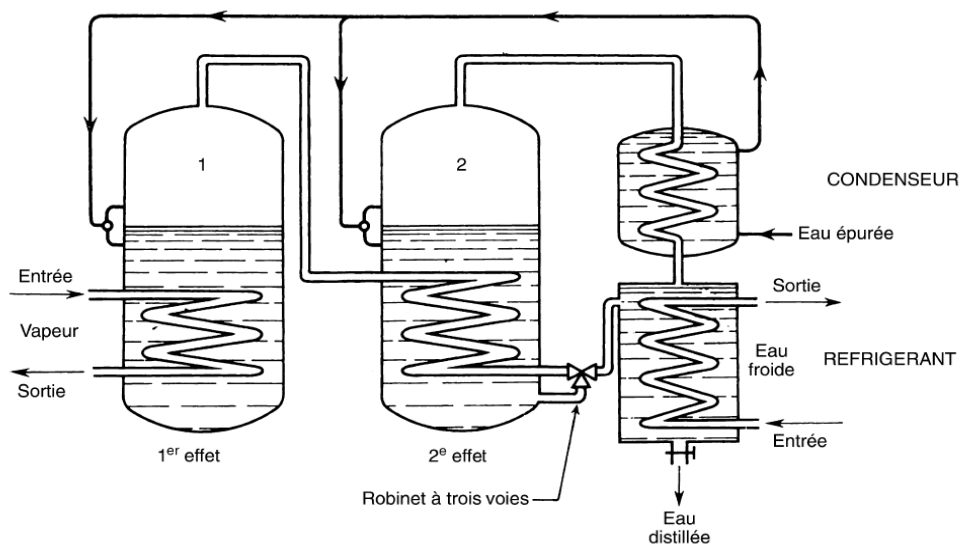
Il comprend deux évaporateurs ou chaudières en acier inoxydable.

L'eau d'alimentation est de l'eau déminéralisée qui traverse le condenseur (récupération de calories) et arrive à niveau constant dans les deux chaudières(5).

-La chaudière **1<sup>er</sup> effet 1** est chauffée par un serpentin traversé par de la vapeur surchauffée (par exemple 2,5 bars). Cette chaudière est maintenue sous pression (par exemple 1,5 bars ce qui fait que l'eau va y bouillir à 110 °C).

- La vapeur d'eau fournie par **1** va se condenser dans le serpentin de la chaudière
- **2<sup>e</sup> effet 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 où elle cède ses calories à l'eau purifiée d'alimentation. L'eau condensée achève de se refroidir dans le réfrigérant où elle rejoint la vapeur de **1** condensée dans le serpentin de **2**.
- Le réfrigérant est traversé par un serpentin alimenté en eau de ville.
- Un jeu de robinets et de vannes non représentés sur le schéma permet de régler avec précision les pressions et les températures aux différents niveaux(5).

Ce type d'appareil est plus complexe que le précédent, 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 augmente 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(5).



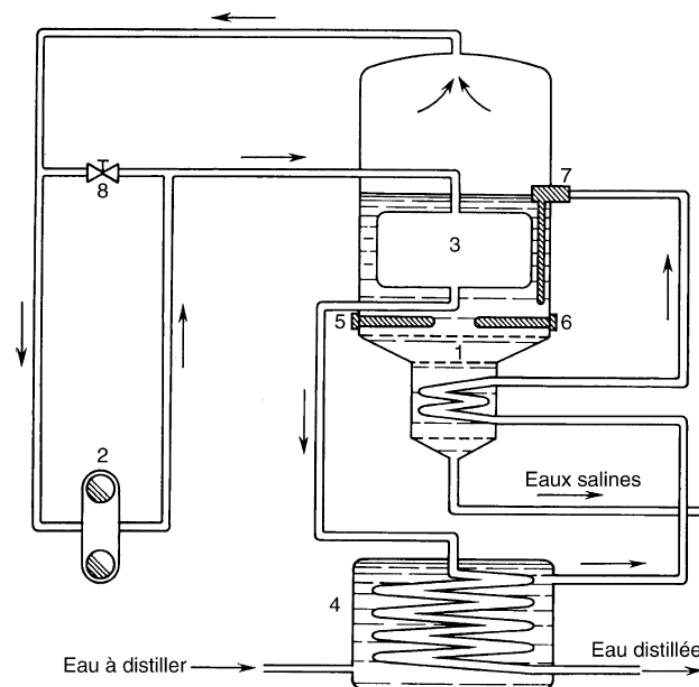
**Figure 10** : Distillateur à double effet (chauffage vapeur) (5).

-**Distillateur à thermocompression** : le principe de fonctionnement est tout à fait différent. 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.

**Fonctionnement (Figure 11) :** L'eau à distiller traverse l'échangeur **4** puis la partie inférieure de la chaudière **1**. Elle arrive donc chaude en **7** dans la chaudière (alimentation à niveau constant) (5).



**Figure 11 :** Distillateur à thermocompression (5).

- 1.** chaudière ; **2.** compresseur ; **3.** condenseur ; **4.** échangeur ; **5 et 6.** résistances ;  
**7.** alimentation à niveau constant ; **8.** robinet de réglage.

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

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

La différence de pression assure, à température constante, le déplacement de la vapeur de la chaudière dans laquelle elle se forme vers le condenseur où, légèrement comprimée, elle se condense(5).

Pour faciliter les échanges de calories, la surface intérieure du condenseur est tapissée d'ailettes augmentant la surface d'échange.

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

Le rendement calorifique est meilleur pour les appareils à gros débit (30 W au litre seulement pour une production de 150 L à l'heure) (5).

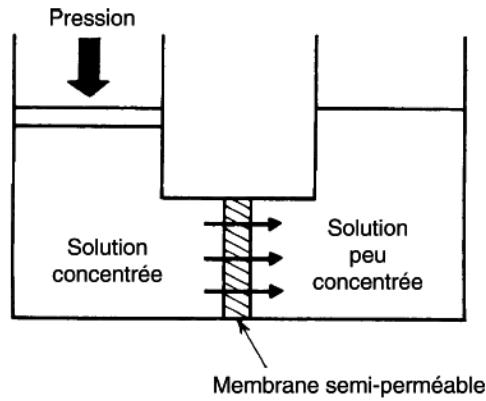
Dans tous les appareils qui fonctionnent en continu les fractions volatiles restent dans l'eau distillée. On remédie partiellement à cet inconvénient en dégazant l'eau soit avant soit après la distillation(5).

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 (10).

### **3.2.2 L'osmose inverse :**

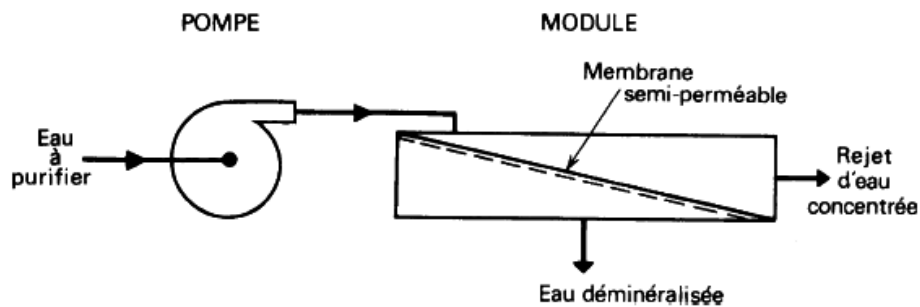
Le phénomène d'osmose peut être observé lorsque deux solutions salines de concentrations différentes sont séparées par une membrane semi-perméable qui ne laisse passer que l'eau, à l'exclusion des autres molécules et ions dissous. Un transfert de l'eau se produit de la solution la moins concentrée vers la solution la plus concentrée(5).

En appliquant sur le compartiment qui contient la solution la plus concentrée, une pression suffisamment forte, on inverse le phénomène : l'eau passe à travers la membrane semi-perméable du milieu concentré vers le milieu dilué. C'est le principe de l'osmose inverse qui permet la déminéralisation des eaux salines (**Figure 11**) (5).



**Figure 12** : Principe de l'osmose inverse (5).

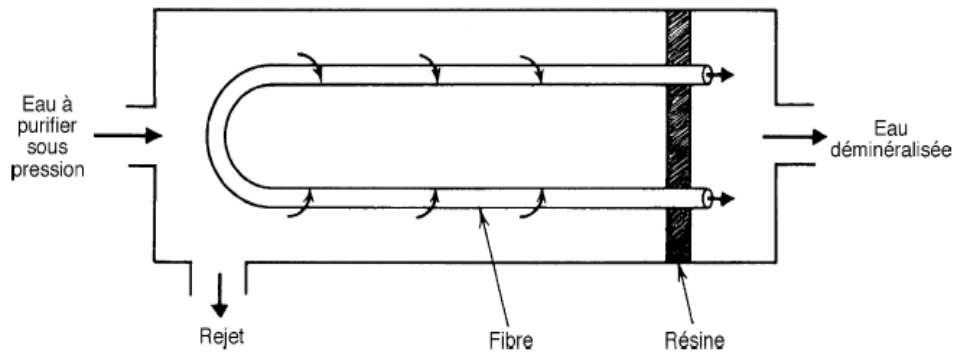
La **Figure 12** représente de façon schématique les éléments essentiels d'une installation de purification de l'eau par osmose inverse : un module à deux compartiments séparés par une membrane semi-perméable et une pompe amenant l'eau à purifier sous pression dans le premier compartiment. Le débit dépend de la surpression (20 bars par exemple) et de la surface de la membrane(5).



**Figure 13** : Osmose inverse : éléments essentiels d'une installation (5).

Les premières membranes utilisées étaient en acétate de cellulose. Ces membranes étaient disposées en spirale dans des modules cylindriques ce qui permettait de multiplier considérablement leur surface. Du fait de leur sensibilité à l'hydrolyse, elles ont été remplacées par des fibres creuses en nylon (**Figure 14**).

Chacun de ces nouveaux modules contient plusieurs millions de fibres disposées en gerbes et soudées entre elles, à leurs deux extrémités, par une résine qui assure l'étanchéité entre les deux compartiments. Le passage de l'eau sous pression se fait de l'extérieur vers la lumière intérieure des fibres(5).



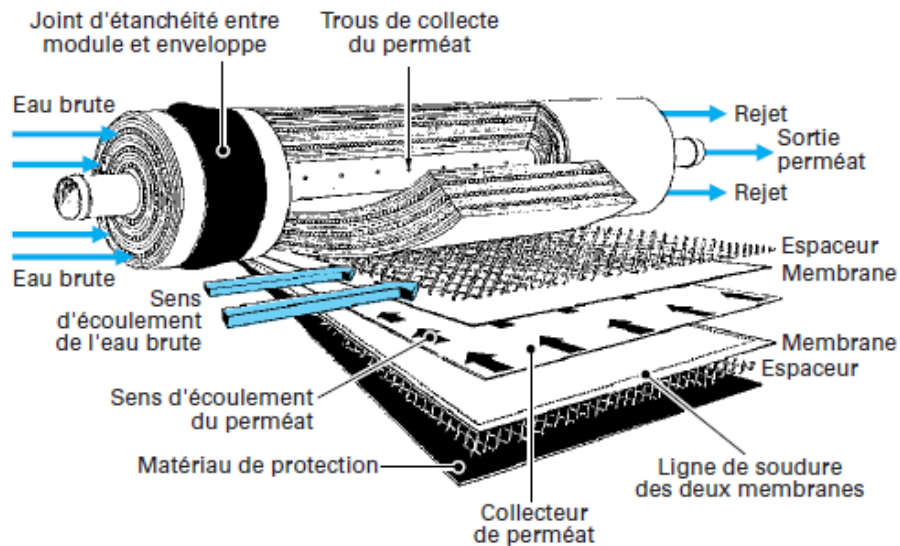
**Figure 14** : Représentation schématique d'une fibre et de la circulation de l'eau dans un module à fibres creuses de nylon (5).

Une installation complète comprend généralement plusieurs modules montés soit en parallèle, soit en séries sur les eaux de rejet ou sur les eaux purifiées. Le débit, le taux de rejet et le degré de déminéralisation varient avec les caractéristiques de l'installation.

En amont, avant la mise sous pression, l'eau d'alimentation subit un prétraitement qui dépend des caractéristiques de cette eau, de la nature de la membrane et de la qualité d'eau à obtenir. Dans le cas des fibres de nylon, l'eau est déchlorée par passage sur charbon actif car le chlore détériore les fibres, puis adoucie pour éviter les dépôts calcaires et enfin convenablement filtrée, par exemple à l'aide de deux filtres successifs de 10 et 5  $\mu\text{m}$ (5).

En aval, l'eau peut subir des traitements complémentaires qui dépendent de la qualité désirée : dégazage, distillation, passage sur un deuxième osmoseur, passage sur échangeurs d'ions... En effet, dans la pratique le traitement par osmose inverse ne conduit pas à une déminéralisation totale. Le taux de rejet moyen est de l'ordre de 95 % et peut varier de 88 % pour les ions les plus petits à 98 % pour les plus gros(5).

Une installation d'osmose inverse (**Figure15**) offre comme avantage de fournir une eau faiblement minéralisée à bas prix qui peut convenir pour de nombreuses utilisations pharmaceutiques. L'eau ainsi obtenue est en principe stérile, apyrogène et sans particules à la sortie des modules. Elle convient donc par exemple pour le dernier rinçage des flacons de solutions injectables, mais il n'est cependant pas permis de l'utiliser directement pour la fabrication des préparations injectables(5).



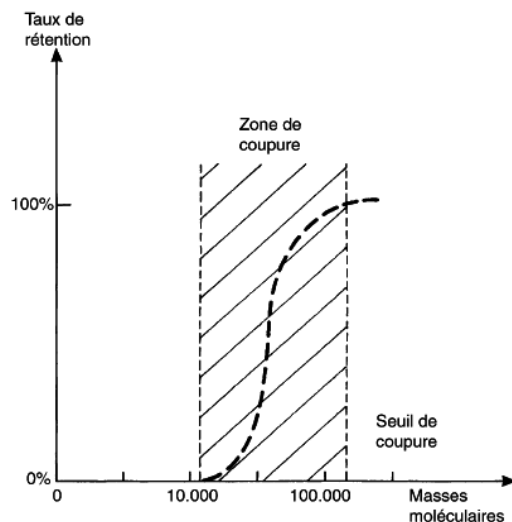
**Figure 15** : installation d'osmose inverse (exemple de module spiral)

L'utilisation combinée de l'échange d'ions et de l'osmose inverse permet d'obtenir des qualités d'eau supérieure à chacun des deux procédés utilisés isolément, par exemple en désionisant une eau déjà soumise à l'osmose inverse, ce qui permet en outre d'économiser les résines échangeuses d'ions, très coûteuses (10).

### 3.2.3 L'ultrafiltration :

L'ultrafiltration est utilisée depuis longtemps dans le traitement des effluents (concentration ou purification). Cette méthode de filtration sous pression permet de séparer les molécules dissoutes dans l'eau en fonction de leur taille à l'aide de membranes de perméabilité très sélective. Les ultrafiltres (membranes planes ou en spirales ou fibres creuses) sont caractérisés par leur zone de coupure qui délimite la gamme des masses moléculaires retenues partiellement, c'est-à-dire entre 0 et 100 %, et par leur seuil de coupure moléculaire qui correspond à la plus petite taille de molécule retenue à 100 % (**Figure 16**).

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(5).



**Figure 16** : Caractéristique d'un ultrafiltre (5).

### 3.2.4 Le traitement par rayonnement ultraviolet :

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

Le site d'action de ces rayonnements au sein des micro-organismes est l'ADN. Les longueurs d'onde les plus efficaces sont celles comprises entre 250 et 260 nm. Les phénomènes d'autoréparation des micro-organismes peuvent être activés par des rayonnements supérieurs à 320 nm (7).

Toute garantie de désinfection par les rayonnements ultraviolets impose donc une dose d'irradiation suffisante pour inactiver les micro-organismes, exprimés en joules par mètre carré ( $J/m^2$ ), de l'ordre de 70 pour les bactéries les plus fragiles à 200-400 pour les parasites.

C'est un traitement photochimique non rémanent.

Tout ce qui absorbe des rayonnements dans l'eau à traiter constituera une interférence à son efficacité : molécules organiques ou minérales ( $Fe^{++}$ ,  $Mn^{++}$ ), matières en suspension, colloïdes. Si l'eau traitée doit être distribuée en réseau ou stockée, il convient de vérifier qu'il n'existe pas de phénomène de reviviscence des micro-organismes mal inactivés par les rayonnements UV ou ayant réparé leurs lésions (7).



Les lampes UV basse pression/basse énergie sont aujourd'hui agréées pour le traitement de l'eau potable après avoir vérifié leur efficacité dans des conditions d'emploi très draconiennes (réacteurs spécialement adaptés). 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.

Les lampes ou générateurs d'ultraviolets doivent être remplacés suivant les indications du constructeur. Un nettoyage régulier de l'installation doit être assuré(7).

## **4 Qualité physico-chimique et bactériologique de l'eau pour usage pharmaceutique :**

Nous verrons les paramètres clés dans les boucles d'eau à usage pharmaceutique, car l'industrie pharmaceutique doit connaître et maîtriser la qualité de celle-ci. C'est effectivement un facteur déterminant dans la qualité de l'eau à usage pharmaceutique, et des traitements à mettre en œuvre.

### **4.1 La mesure en continu dans l'eau à usage pharmaceutique :**

Les analyses dans l'eau à usage pharmaceutique s'inscrivent dans un contexte réglementaire, dicté par les pharmacopées et les guides de Bonnes Pratiques de Fabrication...etc. (BPF et GMP).

#### **4.1.1 La conductivité :**

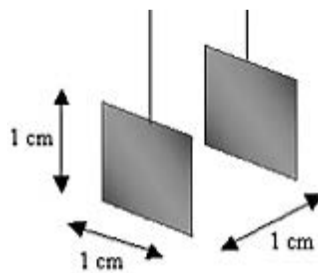
Pour résumer, il s'agit d'un indicateur, non spécifique, de pollution minérale (les ions) qui se traduit par la capacité de l'eau à conduire un courant électrique(8).

##### **a. Principe de mesure de la conductivité :**

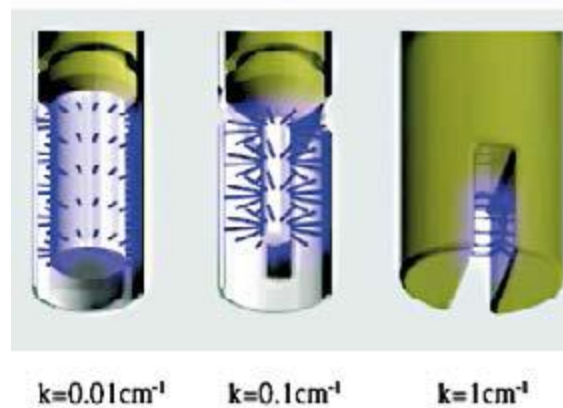
La mesure de conductivité est liée à la loi d'Ohm :  $U = R \times I$ ,  $U$  étant la tension en volts,  $R$  la résistance en ohms et  $I$  le courant en ampères.

La conductivité  $C$ , exprimé en Siemens par centimètre est le résultat de l'équation suivante :

$C = k \times G$ , où  $G$  est l'inverse de la résistance exprimé en Siemens, et  $k$ , une constante exprimée en  $\text{cm}^{-1}$ . Cette constante  $k$  est une valeur liée à la constitution de l'électrode de mesure : c'est le rapport entre la distance séparant les électrodes et leur surface :  $k = \text{distance} \div \text{surface}$ .



**Figure 17** : schématique d'une électrode (8).



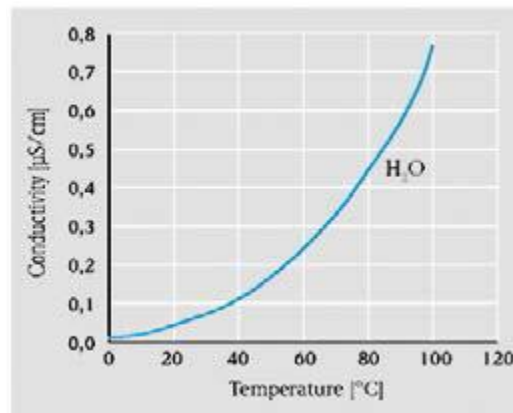
**Figure 18** : variation de la constante en fonction de l'architecture des électrodes (8).

Les constantes faibles sont utilisées pour les basses mesures, où la précision est de mise

La conductivité d'une solution dépend de :

- sa concentration ionique
- la valence des ions
- la nature de la solution (acide, basique ou neutre)
- la température.

Ainsi, la conductivité, associée à la température traduit l'état de la minéralisation totale d'une eau. La courbe n'étant pas linéaire, il n'est pas suffisant d'introduire un coefficient de correction (8).



**Figure 19** : conductivité de l'eau pure associée à la température.

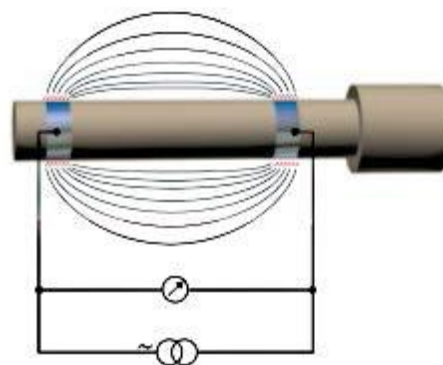
#### b. Application :

Dans la pratique, pour la mesure en ligne, les fabricants ont développés des capteurs constitués le plus souvent de deux électrodes en matériaux nobles (acier inoxydable 316, titane, platine...) selon le principe vu précédemment :

Une tension alternative est appliquée aux électrodes en contact avec la solution à analyser. La conductance permet de calculer la conductivité, la concentration ou la résistance spécifique de la solution.

Cette technique est très efficace pour la mesure de faible conductivité.

Dans les applications pharmaceutiques, la constante de cellule doit être certifiée, à +/- 2%. La résolution de mesure doit au moins être de 0,1  $\mu\text{S}/\text{cm}$ . Et la mesure est toujours faite sans compensation en température, les pharmaciens préférant parler en valeur brute (8).



**Figure 20** : schéma d'une sonde

#### 4.1.2 Carbone organique total (COT) :

- **Principe de mesure :**

Le principe de mesure du **COT** dans l'eau à usage pharmaceutique est indirect (boucles de distribution). Le **COT** est déduit de la soustraction du carbone inorganique (**CIT**) au carbone total (**CT**):

$$\text{COT} = \text{CT} - \text{CIT}$$

Pour différencier ces espèces du carbone, il va falloir décomposer le **CT**, afin d'obtenir la part de **CIT**.

Aujourd'hui nous trouvons sur le marché principalement les méthodes suivantes pour la détermination du **COT**:

- Oxydation thermique avec détection infra rouge (NDIR: NON-DISPERSIVE INFRA RED)
- Oxydation couplée chimique et par radiation (persulfates et UV) avec détection NDIR, ou détection par la conductivité.
- Oxydation UV directe avec détection de la conductivité

Oxydation (8).

Dans les procédés d'oxydation thermique, les composants organiques se décomposent à une température élevée. Ainsi les composants non dissous (matières solides ou d'abrasion) peuvent être également complètement décomposés en CO<sub>2</sub>.

Dans les applications avec des charges organiques élevées (par exemple des eaux usées municipales) c'est une méthode éprouvée.

Dans les procédés d'oxydation couplée, les composants sont décomposés par un oxydant puissant, tel le persulfate, et également par une radiation UV. Cela permet un plus large champ d'utilisation [moins de 1 ppb (µg/L) à plus de 100 ppm (mg/L)]. En revanche, cela nécessite des produits chimiques de haute pureté et d'un gaz de purge, qui sont des facteurs de coût non négligeable (8).

Dans les procédés d'oxydation par lampe ultra violette, seule la radiation de la lampe est utilisée pour décomposer la matière carbonée.

Cela implique une gamme de mesure plus faible et un échantillon de faible conductivité. Cependant, pour des applications en eaux pure et ultra pure, cette technique est très fiable et la moins onéreuse (8).

Détection.

**La détection NDIR:** Il s'agit d'un détecteur infrarouge qui mesure le CO<sub>2</sub> généré en déterminant la quantité de lumière infrarouge absorbée par le CO<sub>2</sub> à une distance connue.

**La détection par sonde de conductivité :** le CO<sub>2</sub> généré va impacter la conductivité en augmentant sa valeur. Le calcul se fait à l'aide de tables de conversion connues.

Dans l'industrie pharmaceutique, la réglementation est fixée par les pharmacopées :

- Pharmacopée américaine, COT : USP 643,
- Pharmacopée européenne, COT : EP 2.2.24,
- Pharmacopée japonaise, JP,

Le COT étant un nutriment des bactéries, il va de soi que l'eau à usage pharmaceutique qui entre dans la composition des médicaments doit être exempte de COT, pour empêcher leur prolifération et le développement de biofilm (8).

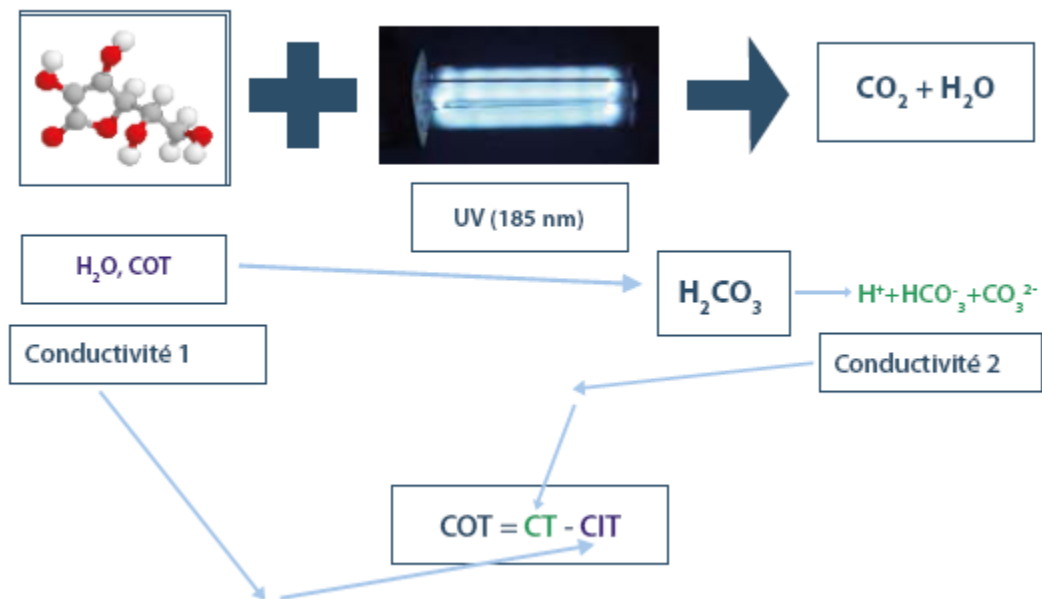
**Tableau 1:** les limites du COT dans l'eau à usage pharmaceutique

	COT
<b>USP</b>	500 ppb (EP et EPPI)
<b>EP</b>	500 ppb
<b>JP</b>	300 ppb et 400 OFF-LINE

#### **b. Application :**

Méthode UV/différentiel de conductivité pour le contrôle d'une boucle d'eau purifiée :

Dans ce procédé, l'analyseur en ligne va aspirer l'échantillon de la boucle. Après la première mesure de la conductivité, l'échantillon entre dans un réacteur UV. A l'intérieur, le carbone organique présent dans l'eau à usage pharmaceutique est oxydé en CO<sub>2</sub>. Ce CO<sub>2</sub> à son tour augmente la conductivité mesurée. Cette conductivité est mesurée après un second capteur.



**Figure 21** : explication de la mesure du COT par méthode UV (8).

Cette méthode reconnue est la plus simple et la plus rapide. Le temps de réponse est inférieur à deux minutes. La surveillance du processus est continue ce qui permet de mieux maîtriser sa boucle de distribution d'eau à usage pharmaceutique. Il est intéressant de choisir ce type d'équipement, car les coûts d'investissement, de fonctionnement et d'exploitation sont très intéressants (8).

Le domaine d'application de ce principe de fonctionnement est intéressant que pour les eaux pures et ultra pures dont la conductivité est inférieure à 2  $\mu\text{S}/\text{cm}$  à 20° C. Ce principe de mesure est très adapté à l'eau à usage pharmaceutique. La différence entre le CT et le CIT est conséquente. Le CIT n'est pas très élevé et essentiellement du CO<sub>2</sub>, ce qui permet d'avoir des résultats fiables sur la gamme 0 à 1000 ppb (8).

## 4.2 Contaminants des eaux à usage pharmaceutique :

Trois groupes de contaminants connus à ce jour sont distingués.

Une bonne partie des explications pour les contaminants qui vont suivre sont axées sur l'eau pour hémodialyse en notant que c'est l'une des plus exigeantes en ce qui concerne la quantité et la « qualité » des contaminants.

### 4.2.1 Contaminants inorganiques solubles :

#### ❖ Les cations :

### **Sodium et potassium :**

Le sodium et le potassium, qui peuvent être relargués en quantité importante par les résines échangeuses d'ions saturées, sont à l'origine d'accidents gravissimes : HTA, œdème pulmonaire, vomissements, confusion, tachycardie, tachypnée, coma et mort.

### **Calcium et magnésium :**

Le calcium et le magnésium sont responsables du syndrome de « l'eau dure », caractérisé par nausées, vomissements, flush, hyper ou hypotension, myalgie...

### **❖ Les anions :**

#### **Chlore :**

Le chlore, sous forme minérale (hypochlorite) ou organique (chloramines) dénature l'hémoglobine, provoquant hémolyse, anémie hémolytique et méthémoglobinémie.

Le risque est permanent car les services sanitaires municipaux peuvent être obligés de surcharger en chlore l'eau du réseau(23) (24).

#### **Fluor :**

Le fluor est souvent additionné à l'eau de ville en prévention des caries dentaires. Il est un des contaminants les plus difficiles à maîtriser. Les patients sont exposés à un risque d'ostéomalacie, ostéoporose et autres maladies osseuses (25).

#### **Nitrates :**

Les nitrates ont pour principale origine les engrais. Métabolisés en nitrites, ils sont responsables de méthémoglobinémie accompagnée de cyanose, hypotension et nausées.

#### **Sulfates :**

Les sulfates, en forte concentration, peuvent attaquer les canalisations et provoquer ainsi une surenchère toxique, associant leur propre toxicité (nausées, vomissements, acidose métabolique) à celle des métaux lourds cédés par les conduits.

#### **Phosphates :**

Une hyperphosphatémie est observée chez les insuffisants rénaux. La limite admissible dans l'eau pour HD est très inférieure à la limite toxique, afin de favoriser le passage dans le bain de dialyse des phosphates.

#### **Aluminium :**

L'aluminium est présent en quantité non négligeable dans l'eau de ville comme agent de floculation. Il a provoqué, chez les malades en HD, de nombreuses démences et encéphalopathies fatales avant d'être incriminé (26) (27).

**Cuivre :**

Le cuivre peut être cédé par les canalisations et les générateurs pour HD sous l'action de l'eau acide. Il peut conduire à des nausées, maux de tête, frissons, hépatopathies et hémolyses fatales (28).

**Zinc :**

Le zinc peut provenir des canalisations dites en « acier inoxydable », sous l'action de l'eau acide. Il provoque nausées, vomissement, fièvre et anémie (29).

**Oligoéléments :**

D'autres oligoéléments, tels le cadmium, le manganèse, le strontium et le fer s'accumulent dans les tissus des hémodialysés. Les répercussions cliniques n'en sont pas encore connues. La population des dialysés est une population très étudiée, mais tout phénomène observé n'est pas obligatoirement négatif. Ainsi, un individu considéré comme bien portant, et d'espérance de vie normale, accumule diverses substances « étrangères », non transformables et non rejetables(30).

**❖ L'ammoniaque :**

La présence d'ammoniaque n'a jamais été à l'origine d'incident chez le dialysé. Elle peut surtout entraîner le développement de germes.

**4.2.2 Contaminants organiques solubles :**

Les matières organiques communes dans l'eau sont les acides humiques et fulviques issus de la dégradation de la matière végétale. Habituellement présentes sous forme de colloïdes, elles ont un pouvoir colmatant considérable, renforcé par leur capacité à chélater des métaux naturels polyvalents tels le fer, l'aluminium et la silice, eux-mêmes aptes à former des hydroxydes polymérisés colloïdaux.

Une fraction de faible poids moléculaire de ces contaminants organiques (moins de 200 Da) subsiste dans l'eau pour HD, même après passage sur les cartouches de charbon actif et module d'osmose inverse.

A ce jour la présence de ces substances ne semble pas préoccupante.

**4.2.3 Bactéries et substances pyrogènes :**

Bactéries, virus, organismes inférieurs sont inévitablement présents dans l'eau, même traitée pour HD. Les bactéries vivantes ne peuvent franchir une membrane de dialyse basse



perméabilité intacte, mais le risque de passage avec les membranes à haute perméabilité existe (31) (32).

Donc ce n'est pas la bactériémie qui est à redouter, mais plutôt la diffusion à travers le dialyseur d'agrégats moléculaires pyrogènes dont la majeure partie est constituée par les endotoxines(33).

### **Définition d'un biofilm :**

Un biofilm est un dépôt de microorganismes au sein d'une matrice constituée de matières organiques et minérales, le glycocalyx ou EPS (Extra-cellular Polymeric Substances). Le glycocalyx recouvre les germes et les protège des agressions du milieu extérieur (34) (35).

Les biofilms sont des structures hétérogènes constituées par des populations bactériennes englobées dans une matrice extracellulaire, fixées sur des surfaces naturelles ou artificielles.

Un modèle du développement des biofilms peut être résumé en cinq étapes : adhésion réversible des bactéries de la phase planctonique à une surface, irréversibilité de l'adhésion correspondant à la synthèse de structures à la surface des bactéries, formation de microcolonies, puis développement de ces microcolonies traduisant le stade de maturation du biofilm et colonisation de nouvelles surfaces. Les coopérations métaboliques entre cellules et les échanges d'informations sont évoquées. Les aspects négatifs des biofilms sont décrits dans le domaine de la santé humaine et vétérinaire et celui de l'industrie, mais ils jouent également un rôle écologique capital et contribuent très largement au bon fonctionnement de la plupart des écosystèmes, en participant notamment aux cycles du carbone, de l'eau et de l'azote. (37)

## **5 Orientation du choix d'une méthode de traitement :**

Le tableau 1.1 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.

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

**Tableau 2** : Efficacité des principales méthodes de purification de l'eau

	ÉCHANGEURS D'IONS	OSMOSE INVERSE	ULTRAFILTRATION	DISTILLATION
<b>SELS MINERAUX</b>	+++	++ 1	0	+++
<b>MOLECULES ORGANIQUES</b>	+ 2	++ 3	++ 3	+++
<b>COLLOÏDES</b>	0 2	+++	+++ 3	+++
<b>PARTICULES NON DISSOUTES</b>	0	+++	+++	+++
<b>MICRO-ORGANISMES ET VIRUS</b>	0	+++	+++	+++
<b>PYROGENES</b>	0	+++	+++	+++

0 : pas d'élimination. +: élimination faible. ++ : élimination plus ou moins importante.

+++ : élimination totale ou presque totale.

180 à 98 % selon la taille des ions.

2 : Les substances organiques ionisées peuvent être retenues.

3 : La rétention n'est totale qu'à partir d'une certaine masse moléculaire (de l'ordre de 300 pour l'osmose inverse et de 10 000 pour l'ultrafiltration).

<b>Eau purifiée</b>					
Paramètre	Unité	USP <sup>2</sup>	Ph. Eur. <sup>3</sup>	JP <sup>4</sup>	Ch <sup>5</sup>
TOC	ppb	≤ 500	≤ 500	N/A	≤ 500
Conductivité	μS/cm @ 20°C		≤ 4,3	≤ 1,1	≤ 1,1
Conductivité	μS/cm @ 25°C	≤ 1,3		≤ 1,3	≤ 1,3
Nitrate (NO <sub>3</sub> )	ppm		≤ 0,2	Indéetectable par colorimétrie	Indéetectable par colorimétrie
Métaux Lourds	ppm		≤ 0,1	Indéetectable par colorimétrie	≤ 0,1
Bactérie Aérobie	CFU/ml	≤ 100	≤ 100	≤ 100	≤ 100

<b>Eau hautement purifiée</b>					
Paramètre	Unité	USP <sup>2</sup>	Ph. Eur. <sup>3</sup>	JP <sup>4</sup>	Ch <sup>5</sup>
TOC	ppb		≤ 500		
Conductivité	μS/cm @ 20°C		≤ 1,1		
Conductivité	μS/cm @ 25°C				
Nitrate (NO <sub>3</sub> )	ppm		≤ 0,2		
Métaux Lourds	ppm		≤ 0,1		
Bactérie Aérobie	CFU/ml		≤ 100		
Endotoxine Bactérienne	E.U/ml		≤ 0,25		

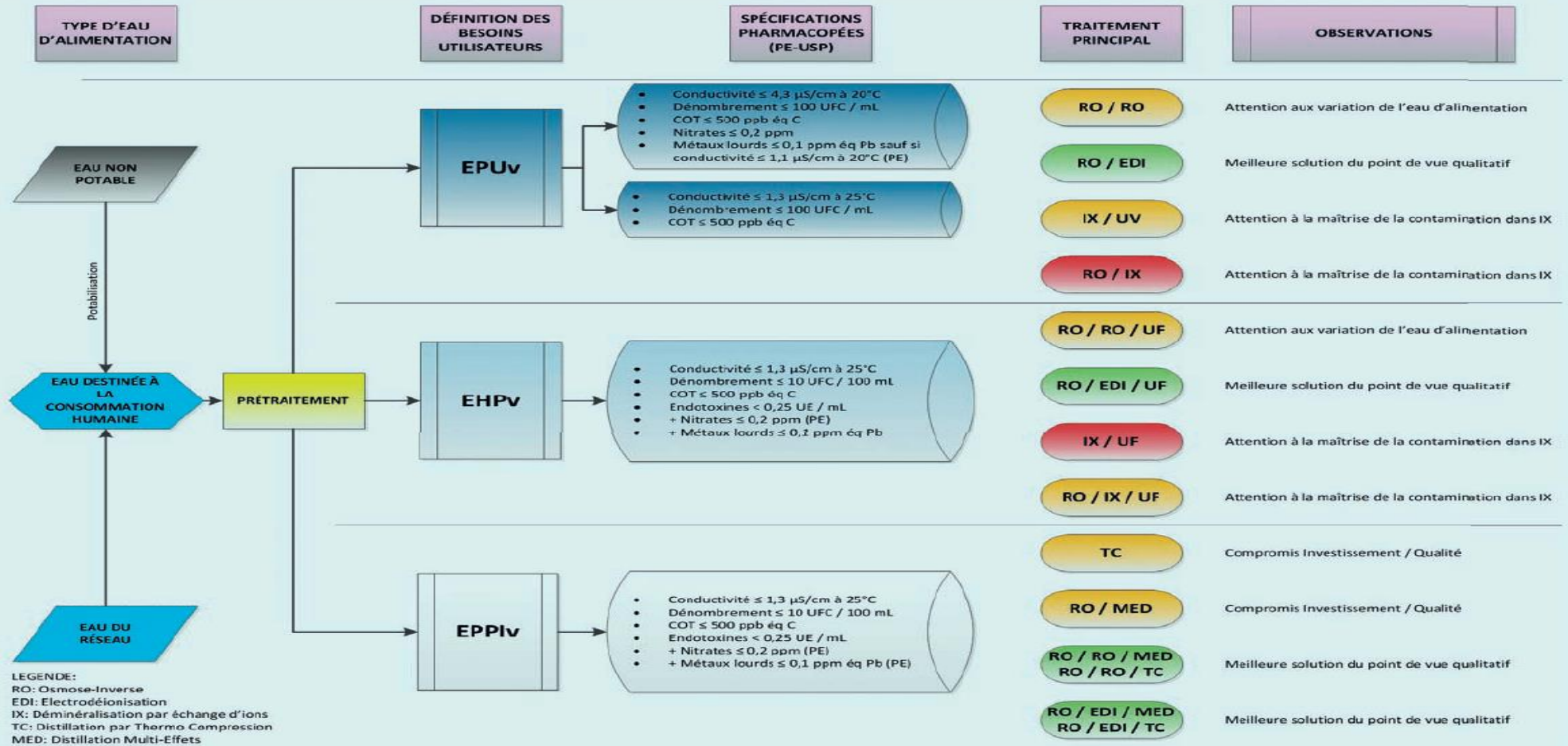
  

<b>Eau pour préparation injectable</b>					
Paramètre	Unité	USP <sup>2</sup>	Ph. Eur. <sup>3</sup>	JP <sup>4</sup>	Ch <sup>5</sup>
TOC	ppb	≤ 500	≤ 500	≤ 500 (SI RO/UF)	≤ 500
Conductivité	μS/cm @ 20°C		≤ 1,1	≤ 1,1	≤ 1,1
Conductivité	μS/cm @ 25°C	≤ 1,3		≤ 1,3	≤ 1,3
Nitrate (NO <sub>3</sub> )	ppm		≤ 0,2	Indéetectable pour colorimétrie	Indéetectable pour colorimétrie
Métaux Lourds	ppm		≤ 0,1	Indéetectable pour colorimétrie	≤ 0,1
Bactérie Aérobie	CFU/100 ml	≤ 10	≤ 10	≤ 10	≤ 10
Endotoxine Bactérienne	E.U/ml	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25

**Tableau 3** : les normes pour eau pharmaceutique citées dans les pharmacopées(USP, PH.Eur,JP, Ch).

[2] United states pharmacopoeia. [3] Pharmacopée européenne. [4] Japanese pharmacopoeia. [5] Chinese pharmacopoeia.

## Solutions de traitement en fonction de la qualité d'eau



LEGENDE:  
 RO: Osmose-Inverse  
 EDI: Électrodéionisation  
 IX: Déminéralisation par échange d'ions  
 TC: Distillation par Thermo-Compression  
 MED: Distillation Multi-Effets

RO : osmose inverse, EDI : électrodéionisation, IX : déminéralisation par échange d'ions, VC : distillation par vapoccompression, MED : distillation multi-effet, UF : ultrafiltration.

Figure 22 : Méthodes de traitement en fonction de la qualité d'eau désirée.

EAU	PURIFIÉE EN VRAC	PURIFIÉE CONDITIONNÉE EN RÉCIPIENTS	HAUTEMENT PURIFIÉE	POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES	STÉRILISÉE POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES	POUR IRRIGATION	POUR HÉMODIALYSE
CARBONE ORGANIQUE TOTAL(ppm)			0.5				
SUBSTANCES OXYDABLES AU KMNO4	/	Oui	/	/	/	/	**
ENDOTOXINES BACTERIENNES (endotoxinunits)	0.25		0.25	0.25	0.25	0.5	0.25
CONDUCTIVITÉ ( $\mu$ S/cm a 20°C)					25		
NO3-(ppm)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	/	2
METAUX LOURDS(ppm)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
NH4+ (ppm)	/	0.2	/	/	0.2	/	0.2
SO4 <sup>2-</sup> (ppm)	/	**	/	/	**	/	50
CL- (ppm)	/	**	/	/	0.5	/	50
F- (ppm)	/	/	/	/	/	/	0.2
SODIUM ET POTASSIUM (ppm)	/	/	/	/	/	/	2 et 50
ALUMINIUM (ppb)	10	/	10	10	10	/	10
CALCIUM ET MAGNESIUM (ppm)	/	**	/	/	**	/	2 et 2
ZINC(ppm)	/	/	/	/	/	/	0.1
MERCURE(ppm)	/	/	/	/	/	/	0.001
ACIDITE OU ALCALINITE	/	Oui	/	/	**	/	**

**Tableau 4** : Les normes pour les eaux pharmaceutiques citées dans la pharmacopée européenne.

## **6 Stockage et distribution de l'eau dans l'industrie pharmaceutique :**

Il s'agit des moyens mis en œuvre pour permettre la mise à disposition des eaux pharmaceutiques aux points d'utilisation, tout en maintenant leur qualité.

Les équipements de stockage et de distribution sont conçus en acier inoxydable austénitique et permettent d'inhiber le développement bactérien grâce à une circulation constante et une température supérieure à 80 degrés.

On y inclut cuves, pompes, échangeurs thermiques, tuyauterie, vannes et accessoires, générateurs de rayonnements, U.V., générateurs d'ozone (par électrolyse). On distingue également les éléments de gestion et de surveillance (capteurs et régulateurs) et les fluides (eau potable, ozone, azote, air comprimé, vapeur, eau glycolée, électricité). Tous les éléments en contact avec l'eau doivent être de qualité et rugosité homogènes : cuves, canalisations, etc. Tout manque d'homogénéité doit être justifié.

La distribution d'eau (purifiée, hautement purifiée et eau pour préparation injectable vrac) doit être effectuée à l'aide d'une boucle recirculée en permanence.

La boucle doit être dimensionnée pour que le régime de circulation de l'eau soit turbulent. En effet, le régime laminaire (vitesse égale à zéro aux parois) augmente les risques d'adhésion de micro-organismes en cas de contamination. La boucle doit être réalisée sans zone de rétention, sans bras mort.

La croissance des contaminants dans la cuve et dans la boucle doit être maîtrisée. L'emploi d'un système de distribution qui serait non bouclé (à sens unique) doit être fortement justifié.

(47)(48)

FILIÈRE TYPE DU TRAITEMENT DE L'EAU DANS LE PROCESS PHARMACEUTIQUE.

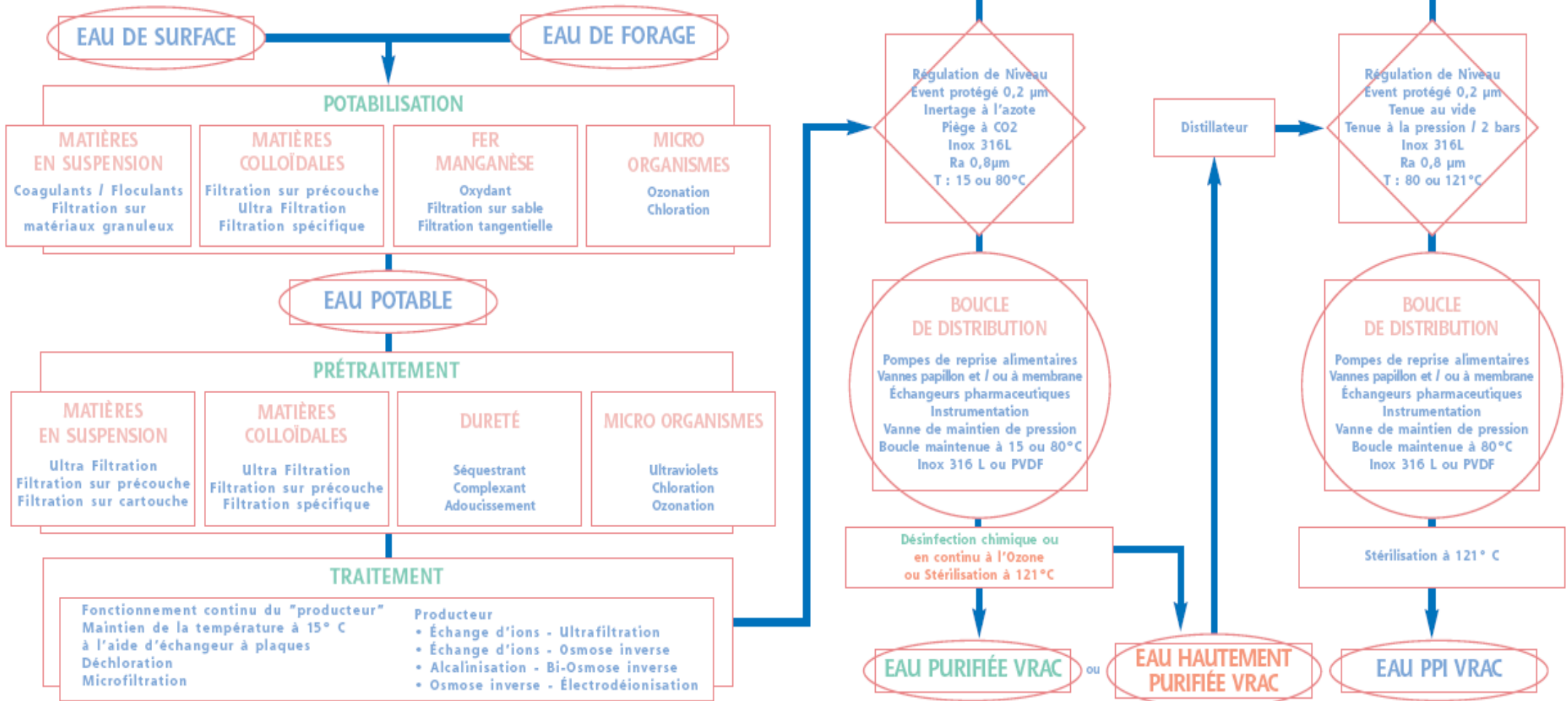


Figure 23 : Filière type du traitement de l'eau dans le process pharmaceutique.

## **7 Nécessité d'un système d'assurance qualité :**

Une sécurité sanitaire du traitement ne peut être garantie dans le temps que par la mise en place d'un système d'assurance qualité qui définit et organise l'ensemble des modalités de surveillance de la chaîne de traitement d'eau.

### **7.1 Définition d'un système d'assurance qualité :**

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou des « curent Good Manufacturing Practices » (cGMP) définit la gestion de la qualité comme étant la production de médicaments « n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité ». L'assurance de la qualité doit couvrir tout ce qui peut impacter directement ou indirectement la qualité finale du produit fini.

De plus, une politique de qualité performante garantit que les médicaments sont produits conformément à l'autorisation de mise sur le marché et aux bonnes pratiques de fabrication pour satisfaire aux exigences.

On désigne par assurance qualité un moyen d'obtenir confiance dans l'assurance de la qualité c'est-à-dire dans l'aptitude de la société ou de l'organisation à satisfaire le niveau de qualité désirée.

L'absence d'un « système assurance qualité » dans une entreprise de production pharmaceutique peut conduire à la fabrication d'un produit défectueux, non conforme et peut-être dangereux. De plus, les conséquences financières, commerciales et « publicitaires » seraient néfastes et porteraient préjudice à la prospérité et à l'image de l'entreprise. Si un système qualité n'est pas rapidement mis en place, l'entreprise ne répondra pas aux normes et sera aussitôt écartée par ses concurrents. (46)

### **7.2 Objectifs d'un système d'assurance qualité :**

#### **➤ Définition des :**

- acteurs : pharmaciens, ingénieurs biomédicaux, directeur administratif, société des eaux.
- responsabilités de chacun des acteurs.
- protocoles de surveillance et de maintenance (nature et périodicité).
- contrôles techniques et analytiques (nature et périodicité).

#### **➤ Dressage de l'inventaire des points critiques en amont de la chaîne de traitement d'eau:**

- risque de rupture d'approvisionnement.



- origine de l'eau du réseau (nappe phréatique, nappe alluviale, eau de surface...).
- prise en compte des variations de la qualité de l'eau potable.
- risque de contamination de l'eau potable par le réseau de l'établissement de soins.
- **Au niveau de la chaîne de traitement de l'eau :**
- dysfonctionnement de l'un des composants de la chaîne de traitement (adoucisseur, charbon actif, osmoseur en aval de la chaîne de traitement de l'eau).
- boucle de distribution de l'eau pour hémodialyse.
- risques de contamination par le générateur (désinfection insuffisante, contamination par des produits résiduels de désinfection).

### **7.3 Dimensionnement de la chaîne de traitement d'eau :**

L'ensemble de ces informations permet de définir les caractéristiques de la chaîne de traitement d'eau au moment de sa conception. L'origine des eaux fournit par exemple des indications sur le niveau de risques de contamination. Les eaux de surfaces sont généralement plus polluées et nécessitent donc un traitement plus important que les eaux provenant de nappes phréatiques.

La nature de l'activité humaine fournit également des indications sur les risques à prendre en compte pour dimensionner la chaîne de traitement d'eau : zones agricoles (engrais azotés, pesticides) et d'élevage (rejets de nitrates) et zones industrielles (rejets d'hydrocarbures, de métaux lourds).

### **7.4 Qualification du matériel de traitement des eaux pharmaceutiques :**

La ligne directrice des BPF relative à la qualification précise qu'il est nécessaire lors de la mise en place d'un nouvel équipement ou d'une nouvelle installation de respecter cinq étapes. Un plan directeur de qualification / validation détaille ces étapes pour permettre une planification et un suivi efficace (8).

#### **7.4.1 Le cahier des charges de l'utilisateur (CCU):**

Les BPF établissent que les spécifications concernant les utilités doivent être définies dans un CCU et/ou une description fonctionnelle. La ligne directrice demande aussi que les éléments

essentiels relatifs à la qualité soient intégrés à ce stade, et tout risque associé aux BPF doit être réduit à un niveau acceptable. Le CCU est donc le point de référence tout au long du cycle de validation.

#### **7.4.2 La qualification de conception (QC) :**

Les BPF déclarent que la qualification de la conception (QC) est l'élément suivant dans le processus de qualification des équipements, des installations, des utilités ou des systèmes où la conformité de la conception avec les BPF doit être démontrée et documentée. Les exigences formulées dans les cahiers des charges de l'utilisateur doivent être vérifiées pendant la qualification de la conception.

#### **7.4.3 La qualification d'installation (QI) :**

Les BPF définissent que la QI doit comporter au moins les éléments suivants :

- a. Vérification de l'installation correcte des composants, de l'instrumentation, des équipements, des canalisations et des utilités par rapport aux schémas techniques et aux spécifications.
- b. Vérification de la conformité de l'installation par rapport aux critères prédéfinis.
- c. Collecte et regroupement des instructions de fonctionnement, de mise en œuvre, et des exigences de maintenance du fournisseur.
- d. Étalonnage des instruments.
- e. Vérification des matériaux de construction.

#### **7.4.4 La qualification opérationnelle (QO) :**

Les BPF demandent à ce que la QO comporte au moins les éléments suivants :

- a. Tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et des équipements pour garantir que le système fonctionne bien comme prévu.
- b. Tests confirmant les limites supérieures et inférieures d'utilisation, et/ou les conditions définissant le pire cas ("worst case").

#### **7.4.5 La qualification de performance (QP) :**

Les BPF attendent de la part des industriels que la QP doive comporter au moins les éléments suivants :

a. Tests utilisant les matériaux de production, des substituts qualifiés ou un produit de simulation présentant un comportement équivalent dans des conditions de fonctionnement normales avec les tailles de lots correspondant au pire cas. La fréquence d'échantillonnage utilisée pour confirmer le contrôle du procédé doit être justifiée.

b. Les tests doivent couvrir la gamme de fonctionnement du procédé visé, sauf s'il existe des preuves documentées issues des phases de développement qui confirment les gammes opérationnelles.

Des recommandations sur les tests sont fournies dans le document "Qualification des systèmes de traitement et de distribution de l'eau à usage pharmaceutique" de la SFSTP (14-15).

## **7.5 Mise en place d'une démarche globale de gestion de la qualité de l'eau :**

Afin de mieux appréhender l'analyse et la gestion des risques liés à l'eau, chaque établissement doit mettre en place une démarche globale de gestion de la qualité de l'eau, en tenant compte de ses spécificités propres (architecturale, sanitaire, environnementale...) (11).

Cette démarche repose sur les trois aspects suivants :

### **1. Organisation de la gestion des risques liés à la qualité de l'eau :**

La gestion des risques liés à l'eau nécessite à la fois un engagement spécifique de la direction, une définition des responsabilités de tous les acteurs, une politique de l'eau et un programme d'actions.

La prise de décision peut être organisée dans le cadre d'un comité ou d'une cellule de l'eau spécifique à l'établissement de santé.

### **2. Programme d'amélioration de la qualité de l'eau :**

La maîtrise des risques sanitaires d'origine hydrique repose sur la mise en place d'un programme d'amélioration de la qualité de l'eau.

Celui-ci comprend deux étapes essentielles, l'évaluation du risque et la gestion du risque(11).

### **3. L'évaluation du risque :**

Doit permettre de quantifier le risque correspondant à une exposition donnée. Elle comporte les étapes suivantes :

- l'identification du danger, la caractérisation du danger,
- l'évaluation de l'exposition et la caractérisation du risque. Toutefois, dans les établissements de santé, une estimation de ce risque est souvent suffisante.
- La gestion du risque : a pour but de déterminer et de mettre en œuvre les moyens techniques et organisationnels permettant de maîtriser les risques(11).

## **7.6 Méthodes d'amélioration de la qualité :**

Pour assurer un niveau de sécurité sanitaire satisfaisant pour les installations de production et de distribution d'eau dans les établissements de santé, il est nécessaire de s'orienter vers des démarches globales d'amélioration de la qualité.

De nombreux outils ou méthodes peuvent être utilisés pour mieux appréhender l'évaluation et la gestion des risques liés à l'eau. Le choix se portera sur des méthodes simples et efficaces en évitant les outils complexes et coûteux.

Il sera nécessaire de tirer les enseignements des dysfonctionnements pour que ceux-ci ne se renouvellent plus (11).

# CHAPITRE II : GAZ PHARMACEUTIQUES.

## 1 Généralités :

Parmi les principaux gaz utilisés dans un établissement pharmaceutique de fabrication, nous pouvons citer l'Azote, le Dioxyde de Carbone, l'Air comprimé, l'Oxygène et plus marginalement, le Protoxyde d'Azote. Suivant les besoins d'une unité de production on peut aussi trouver l'Oxyde d'éthylène et L'acide péracétique entre autres.

Leurs utilisations sont diverses et leur proximité avec les principes actifs varient en fonction de leur usage.

Critique comme excipient, leur qualité est également à considérer lorsqu'ils sont utilisés comme agents de fabrication (contact avec le produit lors de l'inertage ou la fermentation), de conditionnement (purge) ou tout simplement comme gaz d'analyse.

Ce « contact » plus ou moins étroit avec les principes actifs rend le contrôle de la qualité indispensable, que le gaz soit acheté ou produit sur le site. Plus spécialement, cette qualité doit être contrôlée à réception et aux points d'utilisation.

La législation pharmaceutique est l'une des législations les plus contraignantes dans le but d'assurer une sécurité « absolue » pour l'utilisateur final c'est-à-dire le patient. Cette législation est d'autant plus contraignante pour les produits dont les exigences sont particulières et notamment pour les gaz.

Dans le guide des bonnes pratiques de fabrication, une ligne directrice (annexe 6) est, de ce fait, dédiée aux gaz à usage médical. En effet, le principe de fabrication de ce type de produit est spécifique à ce domaine et ne s'applique pas aux autres types de produits pharmaceutique.

## 2 I. Propriétés et classification des gaz selon leur état physique :

### 2.1 Définitions :

- **Gaz:** « substance impalpable qui tend à occuper la totalité de l'enceinte qui la contient ; fluide expansible et compressible dont les molécules, n'exerçant entre elles que des

forces très faibles, peuvent se déplacer librement les unes auprès des autres» (38).

- **Expansibilité** : « propriété du gaz de se répartir, introduit dans un vase clos, en occupant tout l'espace offert et en engendrant en tout point une pression uniforme».
- **Compressibilité** : « aptitude d'un corps à diminuer de volume sous l'effet de la pression».

## 2.2 Relation pression-température :

Les conditions d'existence des gaz sont définies par le « *diagramme des phases* » présenté ci-dessous. Il donne en fonction de la température et de la pression, les zones où le corps existe à l'état gazeux, solide ou liquide (39).

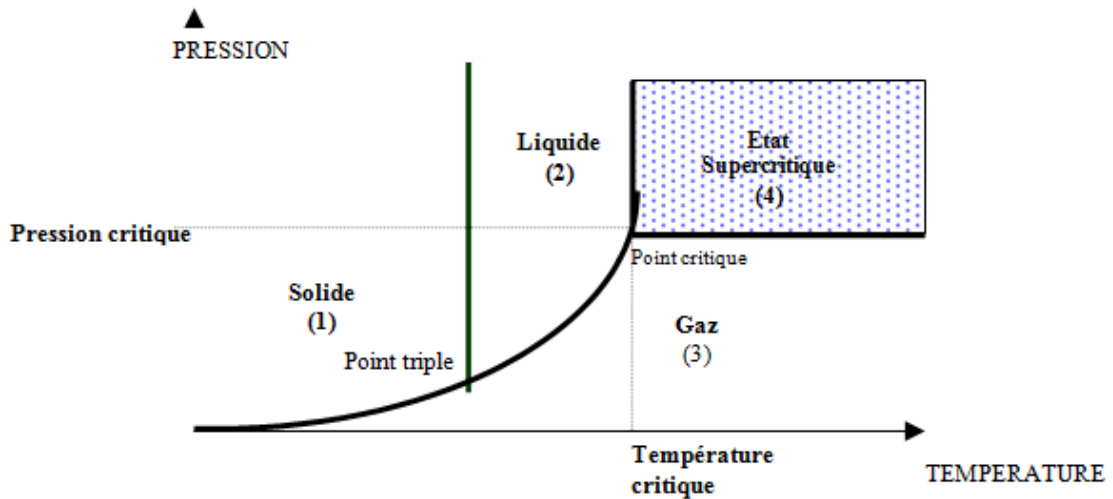


Figure 24 : diagramme des phases.

Le point triple correspond à l'intersection des trois courbes de :

- vaporisation (liquide  $\Rightarrow$  gaz),
- sublimation (solide  $\Rightarrow$  gaz),
- fusion (solide  $\Rightarrow$  liquide).

En ce point, les trois états solide, liquide et gazeux peuvent coexister en équilibre dans des proportions quelconques (40).

Le point critique est caractérisé par les constantes critiques suivantes : température et pression critiques.

La température critique d'un fluide est la température au-dessus de laquelle ce fluide ne peut être liquéfié.

Comme la température de liquéfaction d'un fluide est reliée à la pression par la courbe de tension de vapeur, le point critique marque la fin de cette courbe (41-42).

Au-delà du point critique, la substance est en phase supercritique, elle se trouve dans un état intermédiaire entre liquide et gaz et possède une densité semblable à celle d'un liquide et une viscosité faible, proche de celle d'un gaz. C'est dans cette phase que sont mélangés certains gaz comme le protoxyde d'azote et l'oxygène. Le mélange obtenu dans ces conditions est alors très homogène et plus stable (43).

Tout changement d'état s'accompagne d'un échange de chaleur :

- le passage de l'état liquide à l'état gazeux nécessite un apport de calories au système ou chaleur latente de vaporisation dont la valeur varie en fonction de la température et du corps pur considéré.
- au contraire, le passage de l'état gazeux à l'état liquide se fait avec libération de chaleur. La chaleur de liquéfaction est de valeur égale et de signe inverse.

### 2.3 Relation pression-volume :

Lorsque le volume diminue, le gaz se comprime, la pression augmente et le liquide apparaît. La pression reste constante tant qu'il y a un mélange liquide –gaz lors de la réduction de volume. Quand tout le gaz est liquéfié, une tentative de diminution de volume se heurte à la faible compressibilité du liquide : une petite réduction de volume entraînera une forte augmentation de pression.

### 2.4 Équation d'état :

La combinaison des lois de Boyle-Mariotte et de Gay-Lussac conduit à la relation :

$$P.V = n.R.T$$

- P : pression absolue
- V : volume occupé par le gaz
- n : nombre de mole de gaz
- R : constante des gaz parfait : 8,314Jmol<sup>-1</sup>K<sup>-1</sup>
- T : température absolue exprimée en Kelvin.

Cette loi permet de déterminer le volume de gaz libéré(44).

En considérant l'oxygène comme un gaz parfait : une bouteille de 20 litres de capacité en eau contenant de l'oxygène à 200 bars libèrera  $4\text{m}^3$  de gaz.

## 2.5 Divers comportements des gaz :

Le point critique du gaz détermine son comportement en fonction des conditions de température et de pression :

Lorsque la température critique du gaz est inférieure à la température normale, le gaz peut être soit comprimé et stocké sous forme gazeuse sous pression. (Exemple : oxygène) soit stocké sous forme liquide par un abaissement de température. Il s'agit de gaz cryogénique.

**Remarque** : ces gaz peuvent être liquéfiés que si on est en dessous de la température critique qui est très basse. Exemple : azote, oxygène.

Lorsque la température critique du gaz est supérieure à la température normale : le gaz peut être stocké sous forme liquide sous pression toujours à condition de rester en dessous de la température critique. La phase liquide et la phase gazeuse à la pression de vapeur saturante coexistent. Dans tous les cas, ces gaz seront préférentiellement stockés sous une faible température de l'ordre de  $-20^\circ\text{C}$  (les basses températures ayant l'avantage de pouvoir diminuer les pressions). Exemple : protoxyde d'azote.

Les gaz particulièrement instables sont stockés sous forme dissoute dans un solvant approprié. Exemple : acétylène.

Les différents gaz utilisés selon leur état physique :

- **Les gaz comprimés :**

Ce sont des gaz pour lesquels la température critique est inférieure à la température normale. Leur transport et stockage se fait généralement à une pression de 200 bars pour les gaz à usage médical.

- **Les gaz dissous :**

Cet état est utilisé pour les gaz particulièrement instables dont le stockage ne peut être réalisé que par dissolution dans un solvant approprié. La bouteille est en général garnie d'une matière poreuse destinée à retenir le solvant (acétylène)

- **Les gaz liquéfiés sous pression :**



Ce sont des gaz pour lesquels la température critique est supérieure à la température normale : leur compression les fait passer à l'état liquide. Ils sont stockés et transportés sous pression de vapeur saturante (ex : protoxyde d'azote).

Ils peuvent aussi être stockés à -20°C sous 20 bars de pression dans des récipients isolés dont la température est maintenue par un groupe frigorifique. Cela a pour conséquence une diminution de la pression de service du réservoir et donc de la pression d'épreuve : c'est une solution économique.

- **Les gaz cryogéniques :**

Ce sont des gaz liquéfiés à basse température. Ils sont stockés et transportés dans des réservoirs limitant au maximum les rentrées de chaleur. (Exp : hélium, azote ou oxygène).

### 3 Les statuts des gaz à usage pharmaceutique :

Les gaz peuvent avoir le statut de médicament, de dispositif médical (DM) ou de dispositif médical pour diagnostic in vitro (DMIV) et de matière première à usage pharmaceutique (MPUP) comme décrits dans les schémas et tableaux ci-dessous :

**Tableau 5 :** exemples des statuts des gaz à usage pharmaceutique.

STATUT	GAZ	INDICATION
<b>Médicament</b>	Monoxyde d'azote (NO)	Vasodilatateur artériel pulmonaire.
	Air recomposé (21% O <sub>2</sub> /79% N <sub>2</sub> )	Utilisé dans la respiration artificielle.
	Gaz pour circulation extra corporelle (CEC) (5% ou 7% CO <sub>2</sub> et O <sub>2</sub> qsp)	Traitement de certaines surdités brutales. Stimulation des centres respiratoires. CEC (pour oxygénation du sang et épuration sanguine lors de chirurgie cardiaque).
	Gaz pour exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)	Gaz utilisés pour mesurer les variables quantifiables de la fonction respiratoire.

<b>Dispositif médical (DM)</b>	Dioxyde de carbone coelioscopique, biologique et cryogénique (CO <sub>2</sub> coelio, bio, cryo)	Constitution d'un pneumopéritoine en coeliochirurgie. Utilisé en liquide pour créer une source de froid en cryothérapie. Utilisé dans diverses applications en biologie humaine (culture cellulaire, FIV...).
	Gaz du sang	Utilisé pour étalonner les appareils de mesure des gaz du sang.
<b>DM diagnostic in vitro</b>	Gaz pour la culture cellulaire	Utilisé dans les fécondations in vitro par exemple
<b>Matière première à usage pharmaceutique</b>	Azote (N <sub>2</sub> )	Utilisé principalement pour l'inertage...
	Dioxyde de carbone (CO <sub>2</sub> )	Agent de neutralisation...
	Oxygène (O <sub>2</sub> )	Augmentation de l'efficacité de l'oxydation...
	Protoxyde d'azote N <sub>2</sub> O	détecteur de fuite pour les enceintes sous vide, gaz aérosol / propulseur...
	L'oxyde d'éthylène (C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O)	réactif d'alkylation, agents de stérilisation...
	L'acide péracétique (C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>3</sub> )	agent d'oxydation très puissant, propriétés antimicrobiennes...

## 4 Principaux gaz rencontrés dans l'industrie pharmaceutique :

### 4.1 Azote:

$N_2$  ; Masse molaire : 28,01. Contient au minimum 99,5 pour cent V/V de  $N_2$ . Gaz incolore et inodore (2).

#### Source:

L'azote est produit en grandes quantités dans les usines de séparation d'air qui se liquéfie et distille ensuite l'air en azote, oxygène et argon. Si de l'azote de très haute pureté est nécessaire, l'azote produit peut devoir subir un processus de purification secondaire. La gamme inférieure des puretés d'azote peut également être produite avec des techniques de membrane, et des puretés moyennes à élevées avec des techniques d'adsorption modulée en pression (21).

#### Applications:

Inertage et refroidissement à l'azote : l'inertage est l'une des principales applications des gaz en chimie. Un gaz inerte repousse d'autres substances telles que: gaz combustibles, oxygène et l'humidité ou eau.

Les gaz inertes empêchent la formation d'une atmosphère explosive et protègent vos produits de l'oxydation.

Ce procédé peut être employé dans toutes les phases de production:

- Transformation de produits
- Stockage
- Transport
- Refroidissement, congélation

Purge et pressurisation : grâce à ses propriétés inertes, l'azote est employé en grandes quantités pour la purge et la pressurisation (22).

L'azote à haute pureté est utilisé en grande quantité par l'industrie des semi-conducteurs comme purge ou gaz vecteur ainsi que pour les équipements de couverture tels que les fours lorsqu'ils ne sont pas en production, couramment utilisé comme gaz vecteur dans la chromatographie en phase gazeuse, utilisé comme gaz zéro pour les instruments analytiques, comme gaz d'équilibre dans les mélanges, utilisé dans le procédé Haber-Bosch pour la production d'ammoniac.

L'azote est utilisé en chromatographie liquide-spectrométrie de masse (21).

Comme gaz propulseur peut être utilisé seuls ou en mélange pour obtenir les propriétés optimales de solubilité et les caractéristiques souhaitables de pression, d'expulsion et de pulvérisation. L'azote a l'avantage d'être parfaitement inerte chimiquement et physiologiquement. Pour les médicaments facilement oxydables, il y a intérêt à faire le remplissage sous gaz inerte : azote. Dans le cas du remplissage au vide il suffit de casser le vide avec un gaz inerte. Dans le cas de la méthode unitaire on remplit l'ampoule de gaz inerte avant l'introduction de la solution (4).

## 4.2 Dioxyde de carbone :

CO<sub>2</sub> ; Masse molaire : 44,01. Teneur : au minimum 99,5 pour cent V/V de CO<sub>2</sub> en phase gazeuse. Aspect: gaz incolore et inodore (6).

### Source:

Le dioxyde de carbone est récupéré à partir de nombreuses sources différentes. Il est obtenu sous la forme d'effluents gazeux provenant de procédés de fermentation, de fours à chaux, de sources naturelles de CO<sub>2</sub>, ainsi que de flux de gaz provenant d'opérations chimiques et pétrochimiques. Récemment, le CO<sub>2</sub> est également recapturé à partir des gaz d'échappement provenant des centrales électriques (21).

### Applications:

Le CO<sub>2</sub> réagit : l'acide faible H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a de nombreuses applications et ce, pas uniquement dans l'industrie chimique.

- Agent de neutralisation.
- Composant de synthèse telle que la synthèse de l'urée.

Le CO<sub>2</sub> est un solvant : dans son état supercritique, le CO<sub>2</sub> est l'un des meilleurs solvants avec des propriétés polaires et apolaires. Ses applications sont nombreuses.

- Chromatographie en phase supercritique.
- Extraction de substances sans résidus par Supercritical Fluid Extraction. Exemple: fabrication de café sans caféine.

Le CO<sub>2</sub> refroidit et protège: la glace carbonique permet de refroidir sans formation d'humidité.

Température: -78,5 °C pour 1,013 bar, inodore et insipide, antibactérien, non combustible

Applications typiques:

- Transport de substances actives, envoi de produits refroidis et congelés

- Refroidissement instantané d'un produit après sa fabrication ou son conditionnement
- Maintient de basses températures des produits pharmaceutiques et agents de diagnostic de haute qualité
- Bains froids pour les procédés de cristallisation en laboratoire et dissipation de chaleur pour des réactions chimiques (22).

En raison de son effet stimulant sur les centres nerveux, le dioxyde de carbone est utilisé en médecine dans des mélanges avec l'oxygène, pour réanimer les victimes d'asphyxie. Il sert également dans le traitement de certaines affections cutanées (21).

Les gaz propulseurs peuvent être utilisés seuls ou en mélange pour obtenir les propriétés optimales de solubilité et les caractéristiques souhaitables de pression, d'expulsion et de pulvérisation. À la différence de l'azote, la solubilité du gaz carbonique varie en fonction de la nature des liquides conditionnés. Si la solution pressurisée est aqueuse, sa solubilité est faible et il se comporte comme l'azote. Pour le remplissage sous gaz inerte le gaz carbonique est aussi utilisé dans le cas de la méthode unitaire (5).

### **4.3 Air médicinal :**

Air ambiant comprimé. Teneur : 20,4 pour cent V/V à 21,4 pour cent V/V d'oxygène (O<sub>2</sub>). Gaz incolore et inodore (6).

#### **Source:**

L'air synthétique est produit en mélangeant de l'oxygène pur (20%) et de l'azote pur (80%). Ceci élimine toutes les impuretés présentes dans l'air ambiant normal (21).

#### **Applications:**

L'air synthétique est utilisé comme source d'oxygène pour des processus d'oxydation industrielle bien définis, comme gaz zéro dans le fonctionnement et l'étalonnage de la surveillance de l'environnement et des mesures d'essai où les niveaux de soufre et d'oxydes nitriques peuvent affecter l'équipement de mesure, régulièrement utilisé comme oxydant pour les détecteurs à ionisation de flamme dans les analyseurs de chromatographie et d'hydrocarbures totaux, utilisé avec de l'acétylène dans la spectrométrie de flamme à absorption atomique et gaz d'équilibrage pour de nombreux gaz d'étalonnage (21).

## 4.4 Oxygène:

O<sub>2</sub>; Masse molaire : 32,00. L'oxygène contient au minimum 99,5 pour cent V/V d'O<sub>2</sub> (6).

### Source:

L'oxygène est obtenu à l'échelle commerciale par la liquéfaction et la distillation ultérieure de l'air. Pour l'oxygène de très haute pureté, il est normalement nécessaire de prélever le produit d'une installation de séparation d'air à travers une étape secondaire de purification et de distillation. Alternativement, l'oxygène de haute pureté peut être produit par l'électrolyse de l'eau.

Des puretés inférieures d'oxygène peuvent également être produites avec la technique de membrane (21).

### Applications:

De nombreuses réactions d'oxydation dans l'industrie chimique utilisent de l'oxygène pur plutôt que de l'air afin de bénéficier de taux de réaction plus élevés, d'une séparation plus facile des produits, de rendements plus élevés ou d'une taille d'équipement plus petite, utilisé pour la synthèse chimique, comme oxydant, pour sceller à la flamme des ampoules de verre pour les produits finis destinés à l'industrie pharmaceutique et à l'industrie chimique et pour l'enrichissement de l'air pendant la fermentation (21).

Intensification des procédés pour un travail minimal :

Les processus d'oxydation font partie du quotidien. Utilisé de plus en plus comme gaz pur, l'oxygène moléculaire est de loin l'oxydant le plus important. Désormais, un grand nombre de procédés reposant sur l'utilisation de l'air comme oxydant sont également employés. En raison de la proportion d'azote élevé de 78 % vol., son potentiel d'oxydation est toutefois fortement limité.

Augmentation de l'efficacité de l'oxydation par l'oxygène :

- Recyclage de l'acide sulfurique utilisé
- Combustion des eaux usées fortement polluées

Ou bien l'oxygène est directement utilisé à titre de réactif.

Oxydation catalytique à l'air :

L'oxydation à l'air est généralement employée lors de la fabrication de produits chimiques de base tels que l'acide téréphtalique, cyclohexanone, dichlorure d'éthylène ou acrylonitrile. Dans de nombreuses autres oxydations à l'air, l'enrichissement en O<sub>2</sub> permet d'intensifier les procédés; il convient là de tenir compte notamment des effets thermiques en plus des aspects de sécurité (22).

#### **4.5 Protoxyde d'azote :**

N<sub>2</sub>O ; Masse molaire 44,01. Teneur : au minimum 98,0 pour cent V/V de N<sub>2</sub>O en phase gazeuse. Aspect: gaz incolore (6).

##### **Source:**

L'oxyde nitreux est obtenu le plus souvent par la décomposition thermique du nitrate d'ammonium.

L'oxyde nitreux peut également être obtenu par réduction contrôlée des nitrites ou des nitrates, par la lente décomposition des hyponitrites ou par la décomposition thermique de l'hydroxylamine (21).

##### **Applications:**

L'oxyde nitreux (également connu sous le nom de «gaz hilarant») est couramment utilisé comme anesthésique général dans les cabinets médicaux et dentaires. Pour être efficace en tant qu'anesthésique, l'oxyde nitreux doit être inhalé à des concentrations relativement élevées mélangées à de l'air ou de l'oxygène. L'oxyde nitreux peut être classé comme gaz médical dans certaines zones géographiques et géré conformément aux réglementations en vigueur.

Le protoxyde d'azote sert dans l'industrie de détecteur de fuite pour les enceintes sous vide et pressurisées, les tuyauteries enterrées.etc, utilisé comme source d'oxygène dans le dépôt chimique en phase vapeur des couches d'oxynitride de silicium, dans les mélanges d'étalonnage pour le contrôle de l'environnement. La flamme oxyde d'azote-acétylène est utilisée en laboratoire pour l'analyse d'éléments réfractaires tels que l'aluminium, le vanadium, le titane et les oxydes de calcium, par spectrométrie d'émission de flamme. L'utilisation de cette flamme permet également de déterminer un certain nombre de métaux traces par spectrométrie d'absorption atomique, comme oxydant dans certains types d'instruments analytiques, peut être utilisé comme aérosol / propulseur dans divers domaines:

- -améliore les caractéristiques moussantes des crèmes, les sirops.
- -dans les sprays pharmaceutiques

- -dans les cosmétiques (parfums, eau de Cologne, spray pour les cheveux, etc.)

Les gaz propulseurs peuvent être utilisés seuls ou en mélange pour obtenir les propriétés optimales de solubilité et les caractéristiques souhaitables de pression, d'expulsion et de pulvérisation. À la différence de l'azote, la solubilité du protoxyde d'azote varie en fonction de la nature des liquides conditionnés. Si la solution pressurisée est aqueuse, sa solubilité est faible et il se comporte comme l'azote (5).

#### **4.6 L'oxyde d'éthylène :**

$C_2H_4O$  ; Masse molaire 44.05. Teneur : au minimum 99,5 pour cent V/V de  $C_2H_4O$  en phase gazeuse (6).

##### **Source:**

L'oxyde d'éthylène est habituellement fabriqué par oxydation directe de l'éthylène en utilisant de l'oxygène à haute température en présence de catalyseurs à l'argent(21).

##### **Applications:**

Il présente l'avantage de pouvoir être utilisé pour des articles placés dans leur emballage définitif. Son intérêt principal par rapport aux rayonnements est de pouvoir être employé dans les établissements pharmaceutiques et dans les hôpitaux. Malheureusement, la manipulation de ce gaz n'est pas sans danger et ne peut être effectuée que par un personnel entraîné et expérimenté.

C'est un réactif d'alkylation et c'est par ce mécanisme que l'oxyde d'éthylène agit sur les micro-organismes, les fonctions SH réagissant les premières. Avec l'eau, l'oxyde d'éthylène donne de l'éthylène-glycol.

Comme tous les agents de stérilisation, l'oxyde d'éthylène mal manipulé peut conduire à une stérilisation insuffisante. Son efficacité dépend en effet de plusieurs facteurs : nombre et nature des germes à détruire, concentration en gaz, température et durée du traitement, humidité et aussi nature des articles et des emballages. La démonstration de la maîtrise de tous ces facteurs est nécessaire pour la validation du procédé. Les enregistrements pendant toute la durée du cycle de stérilisation comprennent : la pression, la température, l'humidité et la concentration en gaz. Ils font partie du dossier de lot.



Après stérilisation, la facilité d'élimination de l'oxyde d'éthylène dépend de la nature des articles : libération rapide à partir des gazes et cotons, un peu plus lente à partir du polyéthylène et assez longue pour les PVC, silicones, caoutchoucs...

La désorption à la température ordinaire peut durer 8 à 15 jours et même beaucoup plus. Dans certains cas, il faut avoir recours à l'action conjuguée de la chaleur et du vide pour bien éliminer l'oxyde d'éthylène résiduel.

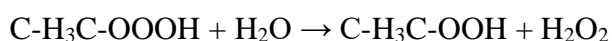
En plus des dangers d'explosions, l'oxyde d'éthylène présente quelques graves inconvénients. La concentration maximale tolérée dans l'air est de 1 pour 10 000 en séjour prolongé. Le matériel manipulé aussitôt après la stérilisation peut provoquer des dermatites. Il peut donner des produits toxiques avec certains constituants des articles traités. Les ions chlore en particulier donnent avec l'oxyde d'éthylène de l'éthylène chlorhydrine. Enfin et surtout des traces infimes d'oxyde d'éthylène dans le matériel destiné à être mis au contact des tissus peuvent être extrêmement dangereuses par suite des modifications hémolytiques importantes qu'elles provoquent.

La stérilisation par l'oxyde d'éthylène est citée pour les préparations injectables. Elle est applicable, avec de très sérieuses précautions, à certains produits pulvérulents mais ne peut être conseillée (5).

#### **4.7 L'acide péracétique :**

$C_2H_4O_3$  ; Masse molaire : 76.05 ; liquide incolore d'odeur caractéristique.

Parfois utilisé à la place de l'oxyde d'éthylène. 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'acide péracétique est un agent d'oxydation très puissant. Ses propriétés antimicrobiennes s'expliquent par une action sur la paroi cellulaire et les constituants cytoplasmiques. Son

efficacité est due à la libération d'oxygène sous forme atomique. L'effet stérilisant dépend de l'hygrométrie. Il est maximum pour 80 % d'humidité relative.

Comme le formol, il est très peu pénétrant mais son action stérilisante est plus puissante.

Son utilisation est adaptée à la stérilisation des « bulles » ou isolateurs d'isotechnie utilisés pour les fabrications stériles et pour les contrôles microbiologiques.

Une méthode classique consiste à chauffer à 40–47 °C une solution à 3,5 % d'acide péracétique et à faire passer à la surface de cette solution de l'air qui circule ensuite dans l'enceinte à stériliser.

En plus de sa grande toxicité, l'acide péracétique présente l'inconvénient majeur de provoquer la corrosion des métaux. Tout le matériel doit être en verre ou en matière plastique (5).

## **5 Recommandations des référentiels pour les tests des gaz pharmaceutique cités dans la pharmacopée européenne :**

L'utilisation des gaz dans un environnement pharmaceutique implique leur vérification dès leur réception, aux points d'utilisations lorsque le système est opérationnel mais aussi après des changements de pièces ou interventions sur le système de production.

Le but est de vérifier l'absence de particules potentiellement dangereuses ou contaminées.

**Tableau 6 : tests pour l'air comprimé ou l'air respirable (45).**

GAZ	ANALYSES	SPÉCIFICATIONS		
AIR COMPRIMÉ OU AIR RESPIRABLE	Teneur en O <sub>2</sub>	ISO 8573	-	21% ± 1
	Humidité		Selon la classe ISO 8573 de la zone BPF	Point de rosée ≤ 11°C ou 5°C ≤ T° d'utilisation
	Traces d'huile		Selon la classe ISO 8573 de la zone BPF	≤ 0,5 mg/m <sup>3</sup>
	CO <sub>2</sub>		Optionnel	≤ 500 ppm (500 ml/m <sup>3</sup> )
	CO		Optionnel	≤ 15 ppm (15 ml/m <sup>3</sup> )
	Autres polluants gazeux		Optionnel	-
	Particules		Selon la classe ISO 8573 de la zone BPF	Optionnel
	Micro-organismes viables		Optionnel	Optionnel

**Tableau 7 : tests pour les réseaux de distribution(45).**

GAZ	ANALYSES	SPÉCIFICATIONS			
TOUS GAZ	Micro-organismes viable et comptage particulier	BPF	Suivant la classe de la zone d'utilisation	BPF	Suivant la classe de la zone d'utilisation
AIR MEDICINAL	Teneur en O <sub>2</sub>	EP 01/2009 : 1238	≤ 20,4 – 21,4%	USP35-NF30	19,5 – 23,5%
	Eau		≤ 67 ppm		Absence de trace sur miroir
	Traces d'huile (aérosol)		≤ 0,1 mg/m <sup>3</sup>		Absence de trace sur miroir
	CO <sub>2</sub>		≤ 500 ppm		≤ 0,05%
	CO		≤ 5 ppm		≤ 0,001%
	NO/NO <sub>2</sub>		≤ 2 ppm		≤ 2,5 ppm
	SO <sub>2</sub>		≤ 1 ppm		≤ 5 ppm
AZOTE	Pureté	EP 01/2008 : 1247	≥ 99,5%	USP35-NF30	≥ 99,0%
	Eau		≤ 67 ppm		-
	CO		≤ 5 ppm		≤ 0,001%
	CO <sub>2</sub>		≤ 300 ppm		-
	O <sub>2</sub>		≤ 50 ppm		≤ 1,0%
OXYGÈNE	Pureté	01/2010 : 0417	≥ 99,5%	USP35-NF30	≥ 99,0%
	Eau		≤ 67 ppm		-
	CO		≤ 5 ppm		≤ 0,001%
	CO <sub>2</sub>		≤ 300 ppm		≤ 0,03%
DIOXYDE DE CARBONE	Pureté	EP 01/2008 : 0375	> 99,5%	USP35-NF30	> 99,0%
	Eau		≤ 67 ppm		≤ 150 mg/m <sup>3</sup>
	CO		≤ 5 ppm		≤ 0,001%
	Soufre total		≤ 1 ppm au total		≤ 1 ppm
	H <sub>2</sub> S		≤ 1 ppm au total		≤ 1 ppm
	NO/NO <sub>2</sub>		≤ 2 ppm au total		≤ 2,5 ppm
	Ammoniaque		-		≤ 0,0025%
	SO <sub>2</sub>		≤ 2 ppm		≤ 5 ppm

## **6 La production des gaz à usage pharmaceutique :**

### **6.1 Principes et généralités :**

La fabrication des gaz pharmaceutiques est encadrée par plusieurs référentiels. Elle doit en particulier respecter les exigences de base des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et de ses annexes applicables ainsi que les monographies de la pharmacopée européenne.

Ces outils scientifiques de standardisation sont une valeur juridique opposable. Toutefois, des exceptions existent lorsque l'établissement pharmaceutique démontre l'efficacité d'une autre méthode validée.

Dans ce chapitre, nous verrons successivement, les exigences concernant les locaux et matériels puis la production et le contrôle des gaz à usage médical. Les différents points des BPF et leurs applications aux gaz médicaux seront détaillés. (50)

### **6.2 Spécifications des BPF concernant les locaux et le matériel pour les gaz à usage pharmaceutique :**

#### **6.2.1 Locaux :**

Les locaux doivent, de préférence, être disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées pour éviter tout croisement des flux.

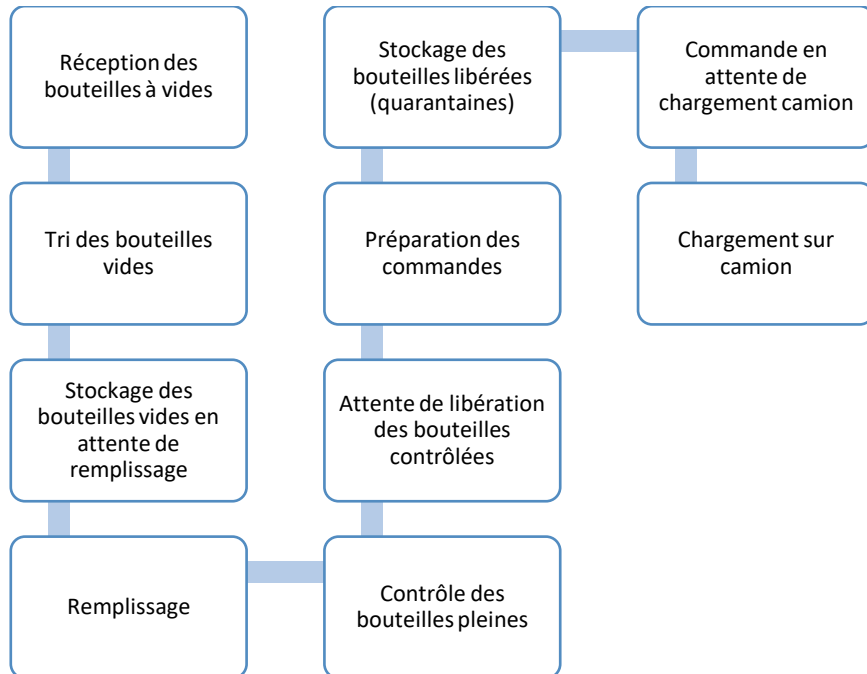
La spécificité de l'arrangement de ces locaux pour les usines d'emplissage de gaz pharmaceutiques est due à l'obligation de récupération et de traitement des emballages avant réutilisation. Ils doivent par ailleurs respecter les niveaux de propreté requise et fournir l'espace suffisant pour la fabrication, le test et des opérations de stockage pour éviter tout risque de confusion. (13)

Ils doivent être conçus de façon à:

- Séparer les secteurs pour des gaz différents;
- Identifier clairement et séparer les conditionnements aux différentes étapes de production (par exemple : trie, attente, remplissage, quarantaine...);
- Éviter tout vol de produit.

- Des panneaux, des étiquettes ou d'autres moyens appropriés peuvent être utilisés pour délimiter les espaces.

Généralement, les zones de production se schématisent de la façon suivante :



Les bouteilles de gaz doivent être stockées sous abri et ne doivent pas être soumises à des températures extrêmes (température inférieure à 50°C). Les zones de stockage doivent être propres, sèches, bien ventilées et dépourvues de matières inflammables, afin que les bouteilles restent propres jusqu'à leur utilisation.

En effet, les locaux de production doivent être entièrement couverts pour éviter toute dégradation des bouteilles (rouille, mousse...) et des étiquettes. Il faut noter que les bouteilles de gaz pharmaceutiques vont directement dans les blocs opératoires ou autres salles propres et ne doivent en aucun cas affecter la sécurité du patient !(50).



**Figure 25:** Bouteilles détériorées stockées à l'extérieur.

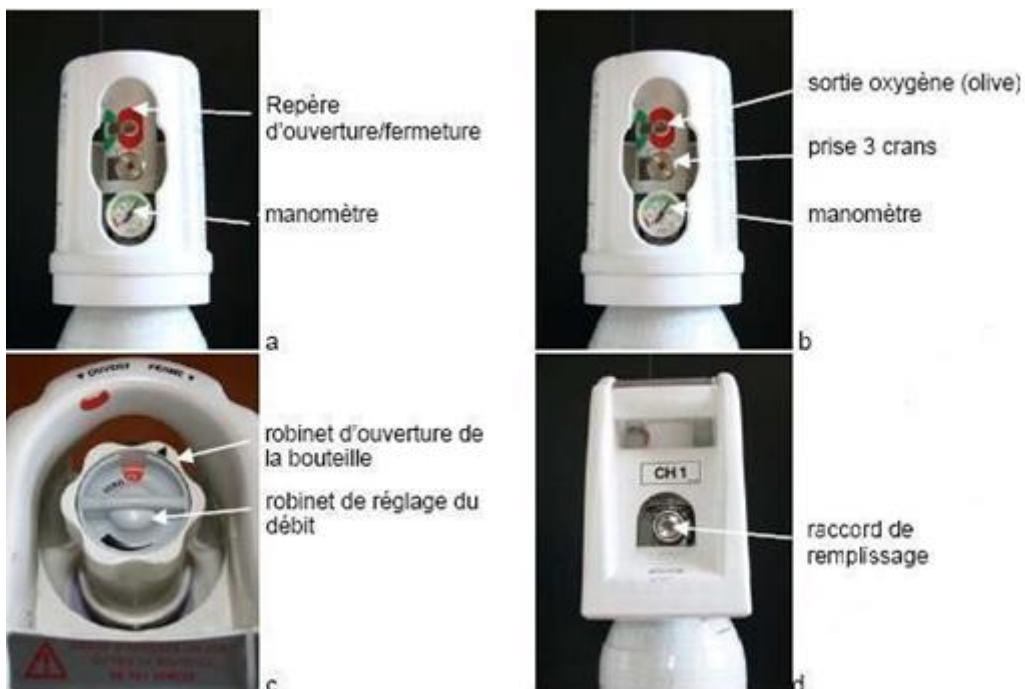


**Figure 26:** Bouteilles à l'abri des intempéries.

## 6.2.2 Le matériel :

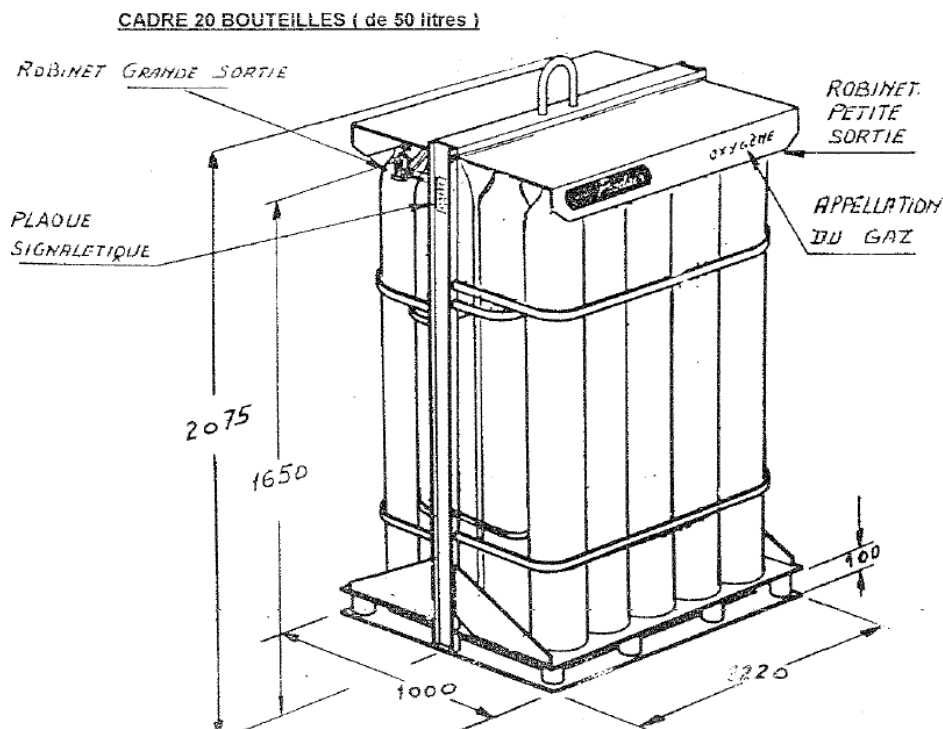
### a) Les conditionnements :

Il existe différents types d'emballages pour conserver les gaz. Ceux-ci sont appropriés à la nature du fluide, à son degré de pureté, à l'utilisation et à la consommation de l'établissement: La bouteille est l'élément essentiel de conservation de la qualité d'un gaz dans le temps. Mobile et réutilisable, la bouteille est la réponse aux besoins de gaz limités et discontinus ; Les éléments du chapeau d'une bouteille de gaz sont détaillés ci- dessous :



**Figure 27:** éléments du chapeau d'une bouteille de gaz.

Les cadres de bouteilles sont conçus pour des besoins en gaz plus importants, le cadre offre une capacité équivalente de plusieurs bouteilles de 50 litres (9, 11, 12...jusqu'à 27). Ces bouteilles sont reliées les unes aux autres par les lyres rigides. Les cadres dont la manutention s'effectue par grue ou transpalette sont généralement branchés sur une centrale. (13)



**Figure 28 :** Cadre 20 bouteilles.

Les camions - citernes sont des réserves de gaz liquéfié de taille variable. Ces containers sont isolés de façon à maintenir une température et une pression compatibles avec les propriétés physiques du produit.

À titre d'information, l'évaporation par réchauffement naturel n'excède pas 5% par jour.

Les réservoirs fixes de stockage de fluide cryogénique sont des contenants de grande capacité destinés à stocker à basse température des gaz liquéfiés. Particulièrement bien isolés thermiquement, ils sont conçus pour conserver à long terme la qualité du fluide et pour être remplis par transfert en phase liquide à partir d'un autre réservoir (camion citerne) (50).



**Figure 29 :** Réservoirs cryogéniques et camion citerne.

Le réservoir est composé d'une double paroi d'acier, l'espace entre les parois étant remplis de perlite, un isolant de chaleur. L'isolation est ensuite complétée en créant un vide dans l'espace entre les murs. (13)

Le réservoir est équipé d'un système de valves et de régulateur pour garder les paramètres de pression et température. Ces conditions doivent être maintenues quelles soient les circonstances, à savoir :

- Changement de conditions externes de température,
- Livraison de matière première par camion-citerne,
- Retraite de produit pour le remplissage de gaz dans les bouteilles.

La réglementation des BPF précise que les bouteilles, les citernes et les valves doivent se conformer aux spécifications techniques du cahier des charges et de l'AMM et être dédiées à un gaz ou à un mélange de gaz.

De plus, les sorties de robinet doivent être munies après remplissage d'un système de garantie d'inviolabilité pour garantir au consommateur que le produit n'a pas été ouvert avant utilisation (50).



## b) Les rampes de remplissage :



**Figure 30:** une rampe de remplissage.

Afin d'éviter tout risque de contamination croisée ou d'erreur dans la qualité du gaz rempli lors du remplissage des cylindres, les canalisations transportant les différents gaz ne doivent pas être reliées entre elles. Les rampes de remplissage sont équipées de raccords qui s'adaptent uniquement aux robinets des récipients contenant le gaz ou le mélange de gaz donné, de sorte que seuls des récipients appropriés puissent être raccordés à la rampe de remplissage (les raccords peuvent être soumis à une norme internationale ou nationale).

Lorsque des connexions entre différents gaz sont nécessaires à la production d'un mélange (l'air reconstitué par exemple), la qualification doit assurer qu'il n'y ait aucun risque de contamination entre les différents gaz (50).

Le remplissage des gaz pharmaceutiques est effectué dans un environnement hermétiquement fermé: le gaz passe du réservoir de stockage aux bouteilles par des tuyaux sans qu'il n'y ait contact avec l'air. Par conséquent, le risque de contamination environnementale du produit est minimal.

Cependant, les risques de contamination croisée avec d'autres gaz peuvent apparaître. Pour palier ce risque, les lignes de transfert doivent être équipées de valves anti-retour et il est

impératif de purger l'ensemble de l'installation (les connecteurs et les flexibles) avec les gaz correspondant avant l'utilisation.

### 6.3 Les étapes de production des gaz à usage pharmaceutique :

Ces substances actives peuvent être obtenues par différents moyens : distillation des gaz de l'air, synthèse chimiques ou encore par extraction. (50)

#### 6.3.1 Obtention d'oxygène, d'azote et d'argon par distillation de l'air :

Ce process industriel est basé sur un phénomène physique : la différence de température de liquéfaction des différents constituants. Cette liquéfaction des mélanges gazeux permet d'obtenir leur séparation par distillation fractionnée.

La liquéfaction d'un gaz nécessite son refroidissement à de très faibles températures, très largement inférieures au point critique ( $-196^{\circ}\text{C}$  pour l'azote,  $-183^{\circ}\text{C}$  pour l'oxygène,  $-186^{\circ}\text{C}$  pour l'argon). Celle-ci est assurée en utilisant les propriétés physiques applicables à tous gaz: compression-détente. Cette opération est très consommatrice d'énergie électrique : une usine consomme en moyenne autant qu'une ville de 30 000 habitants.

Les premières étapes sont des étapes de purification soit par filtration physique pour retirer les particules solides (poussières) soit par tamis moléculaire pour supprimer l'ensemble des polluants chimiques et organiques (hydrocarbures, composés organiques volatiles, etc.).

L'air est ensuite liquéfié par compression/détente et la séparation de ses composants est réalisée sur deux colonnes de distillation cryogénique haute et basse pression (50).

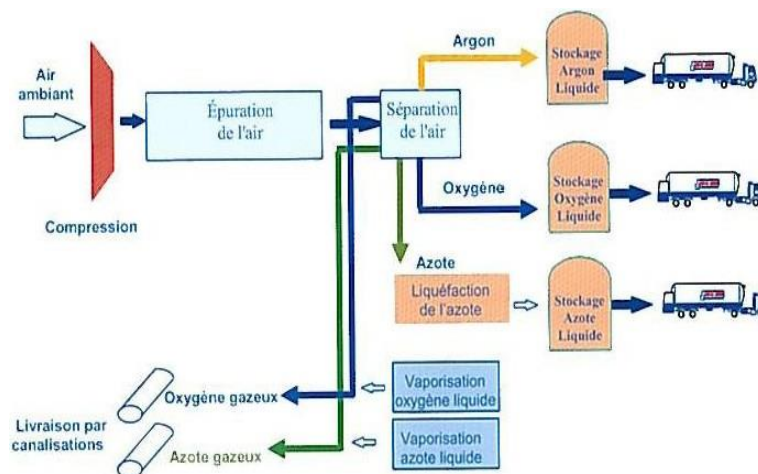
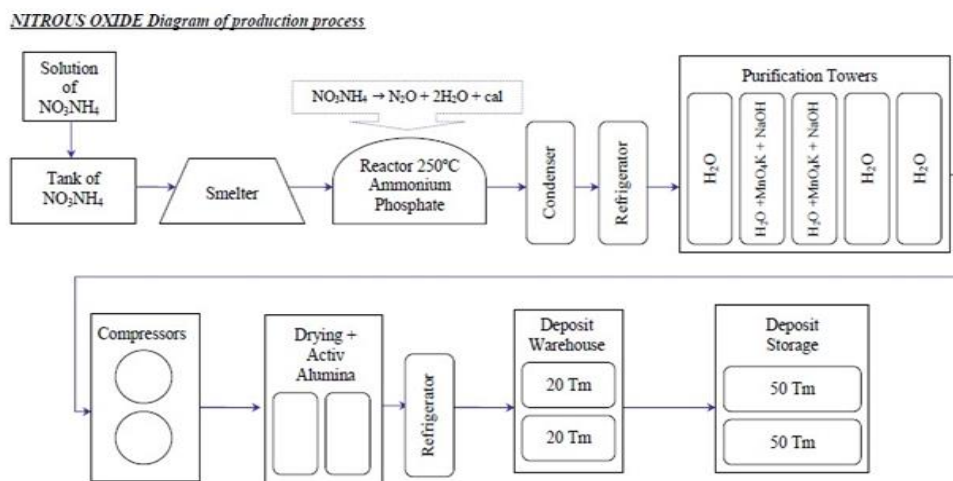


Figure 31 : process d'obtention d'oxygène, d'azote et d'argon.

Le processus est entièrement automatisé et fonctionne en continu 24/24h et les étapes de séparation et de purification sont validées en termes d'efficacité et contrôlées en s'appuyant sur les résultats de la validation (50).

### 6.3.2 Obtention des gaz à usage pharmaceutique par synthèse chimique :

En ce qui concerne les gaz pharmaceutiques, le protoxyde d'azote est obtenu en chauffant du nitrate d'ammonium à 250°C dans du phosphate d'ammonium. Le protoxyde d'azote obtenu est ensuite condensé et réfrigéré avant purification. Enfin, le gaz est comprimé, séché et stocké.



**Figure 32:** synthèse du protoxyde d'azote.

La synthèse industrielle de monoxyde d'azote consiste, qu'en a elle, en l'oxydation de l'ammoniac par l'oxygène de l'air en présence de mousse de platine vers 750 à 900 °C.

### 6.3.3 Obtention du dioxyde de carbone par extraction des rejets de la pollution atmosphérique :

Différents procédés sont utilisés industriellement pour extraire le dioxyde de carbone de la pollution atmosphérique.

La postcombustion est la méthode la mieux maîtrisée mais aussi la plus coûteuse. Elle consiste à séparer le dioxyde de carbone, contenu dans les fumées de combustion, des émissions primaires chargées principalement de l'azote et de résiduel d'oxygène et contenant

des concentrations de CO<sub>2</sub> comprises entre 3 et 15 %. Elle est appliquée le plus souvent aux installations industrielles déjà existantes ou récentes (50).

## **7 Les contrôles pour les gaz à usage pharmaceutique :**

### **7.1 Contrôle du gaz vrac :**

Le niveau de qualité et d'impureté du gaz doit être contrôlé en continu au cours de sa production. Ceci est une exigence de la production, en effet, lorsque les valeurs dépassent les valeurs cibles de qualité, le système de production risque d'être endommagé.

Les résultats de ce contrôle doivent être archivés pour permettre une évaluation de la tendance. La définition du lot doit être documentée et rapportée à l'analyse du gaz en vrac.

Différents paramètres (température...) sont surveillés en continu dans une salle de contrôle généralement située près de la zone de production. Ces paramètres doivent respecter des intervalles de valeurs prédéfinies.

La maintenance et le remplacement de certains matériels, tels les filtres de purification, doivent se fonder sur les résultats du contrôle et de la validation (le taux d'encrassement du filtre, par exemple).

Il est important de noter que le seul risque de contamination du produit à lieu au moment de ces transferts.

C'est pourquoi, toutes les opérations de transfert de gaz liquéfié depuis le premier réservoir de stockage, ainsi que les contrôles effectués avant ces transferts, doivent être réalisés conformément à des procédures écrites, rédigées afin d'éviter toute contamination.

La production étant totalement automatisée, les opérateurs assurent le rôle de contrôleur qualité des contrôles « in process » et finaux, l'ensemble étant supervisé par un administrateur qualité.

Lors des livraisons de gaz, le produit est ajouté aux réservoirs de stockage de gaz vrac contenant un reliquat du même gaz provenant de livraisons précédentes. En effet, les propriétés cryogéniques des gaz impliquent la présence d'un reliquat constant dans les réservoirs (50).

Les résultats d'analyse du gaz réceptionné doivent démontrer que la qualité du gaz livré sur un site de remplissage est acceptable.

Une analyse est réalisée sur le résiduel gaz livré dans le camion citerne avant l'ajout de la livraison (résiduel de la tournée précédente) et après ajout dans le réservoir fixe du site remplisseur.

## **7.2 Contrôle du gaz conditionné :**

Les gaz ont un conditionnement réutilisable ; c'est pourquoi, les contrôles spécifiques suivant doivent être réalisés :

- Contrôle pendant le processus de remplissage :

Pour répondre aux exigences des BPF, plusieurs tests pour vérification du bon fonctionnement du procédé sont à réaliser :

Au cours du remplissage, on peut avoir une indication du remplissage correct d'une bouteille en vérifiant que sa surface extérieure est chaude si on la touche légèrement: c'est le test de la main chaude. En effet, lorsque la pression du gaz augmente dans une bouteille, la température augmente en conséquence.

Par ailleurs, il existe très souvent des « micro fuites » dans les vannes des bouteilles. Pour s'assurer que le gaz ne va pas s'échapper de son conditionnement, le test à l'eau savonneuse est automatiquement réalisé après remplissage des bouteilles. Ce test consiste à asperger chaque bouteille d'eau savonneuse et vérifier l'absence de formation de bulle. Dans le cas contraire, les bouteilles sont renvoyées chez le fournisseur pour réparation (50).

- Contrôle final avant la quarantaine :

Après ces contrôles, toutes les bouteilles doivent être mises en quarantaine jusqu'à ce que le pharmacien responsable procède à leur libération. La quarantaine est la situation pour laquelle les produits finis, isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces, sont dans l'attente d'une décision sur leur libération ou leur refus.

- Contrôle final selon la pharmacopée européenne :

Pour être finalement validée, l'analyse du gaz doit respecter les exigences de la pharmacopée européenne :

- L'analyseur doit correspondre aux critères définis dans la pharmacopée;
- Le produit doit être supérieur à la spécification prédéfinie ( $> 99.5\%$  pour l'oxygène par exemple);
- Les impuretés doivent être inférieures à la spécification prédéfinie ( $\leq 300$  ppm pour le  $\text{CO}_2$ ,  $\leq 5$  ppm pour le CO et  $\leq 5$  ppm pour l' $\text{H}_2\text{O}$ ).

- Plan d'échantillonnage pour le contrôle des bouteilles remplies :

La qualification de l'équipement et la validation des process de remplissage nous permettent de s'assurer que le remplissage des bouteilles se fait de façon homogène sur toutes les lignes. C'est pourquoi, l'échantillonnage des bouteilles de gaz pour l'analyse du produit fini s'effectue de la façon suivante :

- Lorsqu'un gaz à usage médical simple est conditionné sur une rampe de remplissage comportant plusieurs bouteilles, le contenu d'au moins une bouteille pour chaque cycle de remplissage est contrôlé.
- Pour les gaz composés (ajout d'un gaz après l'autre dans la bouteille), lorsque les bouteilles sont remplies une par une, il faut contrôler les gaz principes actifs sur chaque bouteille le gaz excipient sur au moins une bouteille pour chaque cycle de remplissage continu.
- Pour les gaz mélangés dans la canalisation, il est nécessaire d'analyser en continu le mélange au cours du remplissage.
- Pour les récipients cryogéniques livrés au domicile des utilisateurs, le contenu, l'identité et le dosage de chaque récipient est contrôlé.

Il n'est pas nécessaire que les récipients cryogéniques conservés par les clients et remplis sur place soient analysés après le remplissage si l'entreprise qui a effectué ce remplissage fournit le certificat d'analyse d'un échantillon prélevé dans la citerne mobile (50).

## **8 Condition de stockage et transport des gaz à usage pharmaceutique :**

## **8.1 Transport des gaz à usage pharmaceutique :**

Les produits pharmaceutiques doivent être transportés dans des conditions assurant le maintien de la qualité afin que soit conservée l'identification de l'expéditeur et du destinataire dans un souci de traçabilité, que soit préservée l'intégrité du conditionnement des produits, que soient prises les précautions adaptées pour éviter les écoulements, la casse ou le vol, que soit mises en œuvre des mesures de protection contre les conditions excessives de chaleur, de froid, de lumière, d'humidité notamment et soient respectés les délais de livraison prévus par la réglementation.(50)

C'est pourquoi, les BPF ont récemment exigées que les bouteilles de gaz soient protégées des intempéries au cours du transport. Tous les camions de transport de bouteilles et de cadres ont donc dû se doter de bâche.

Il existe par ailleurs des mélanges de gaz pour lesquels un démêlage survient en cas de gel. Ceux-ci doivent bénéficier de conditions de stockage et de transport particulières.

D'une façon générale, le pharmacien responsable se doit de s'assurer des conditions dans lesquelles les médicaments dont il garantit la sécurité et la qualité sont transportés au sein de son entreprise, entre les différents sites, comme à l'extérieur lorsque ceux-ci sont confiés à un tiers qui les transportent et, le cas échéant, les stockent temporairement.

Les distributeurs se doivent de préserver la qualité des produits pharmaceutiques fabriqués qui leur sont confiés, tout au long de la chaîne de distribution. Les locaux de distribution doivent être conçus et agencés pour assurer la sécurité des produits pharmaceutiques entreposés et permettre un entretien garantissant leur bonne conservation (50).

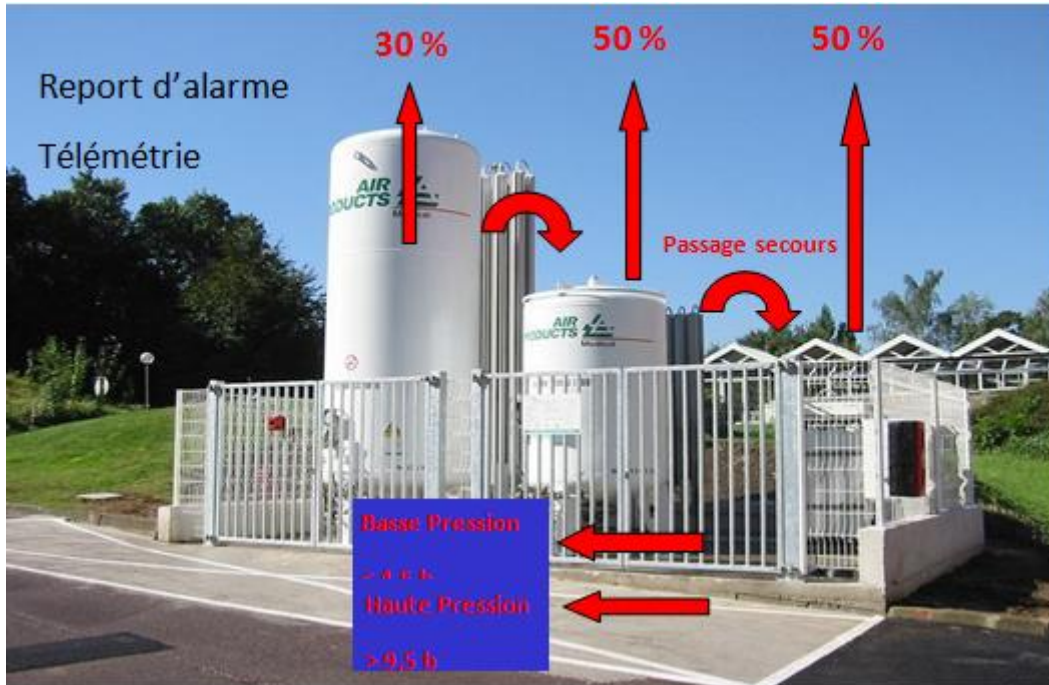
## **8.2 Stockage des gaz à usage pharmaceutique :**

La sécurité s'impose aussi bien à l'égard de toute atteinte au produit lui-même entraînant sa dégradation que de toute malversation rendant possible son usage anormal par l'intermédiaire notamment d'un vol ou d'un détournement des médicaments durant les opérations de stockage.

S'agissant des fabricants, des importateurs, des exploitants, des dépositaires, des grossistes-répartiteurs et des autres distributeurs en gros, le point 4.9 des bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain précise que les stocks doivent être gérés

rigoureusement de manière à permettre d'assurer un approvisionnement normal et régulier de l'ensemble des destinataires (50).

Les sites de production de grande capacité sont en général munis de trois réservoirs :



**Figure 33** : réservoirs retrouvés dans les sites de production de grande capacité.

Un réservoir principal dont l'alarme se déclenche lorsque la quantité de gaz restante est inférieure à 30% du total ;

- Un réservoir de secours de plus petite capacité dont l'alarme se déclenche lorsque la quantité de gaz restante est inférieure à 50% ;
- Un ou plusieurs cadre(s) de secours ultime dont l'alarme se déclenche lorsque quantité de gaz restante est inférieure à 50 %.

La quantité de gaz présent dans les réservoirs peut être gérée à distance par télémétrie.

Les gaz conditionnés et les gaz vrac sont donc livrés par les producteurs de gaz qui doivent respecter les bonnes pratiques de distribution.

## 9 La qualification du matériel de stockage et transport des gaz à usage pharmaceutique :



En vertu des BPF, 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.

## **9.1 Planification de la validation :**

Toutes les activités de validation doivent être planifiées et documentées dans un plan directeur de validation (PDV) ou documents équivalents.

Le PDV doit comporter les éléments suivants :

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

## **9.2 Les étapes de la qualification :**

L'AFSSAPS impose que tout gaz à usage médical soit produit avec des appareils qualifiés selon les exigences de la pharmacopée européenne.

Pour cela, 4 étapes de qualification doivent être menées :

- Qualification de la conception (ou qualification du design QD): cette première étape détaille la revue de conception permettant de prouver la prise en compte de la réglementation et des bonnes pratiques d'ingénierie dans le domaine du médicament.
- Qualification des installations (QI): vérification, preuves à l'appui, qu'au moment de l'installation, le matériel ou les systèmes en relation avec le matériel sont conformes

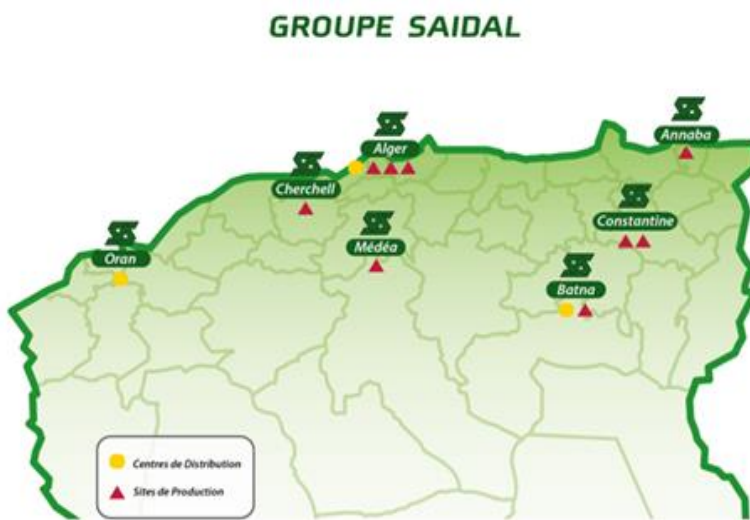
aux recommandations du fabricant, ainsi qu'aux spécifications techniques établies (conception et système).

- Qualification opérationnelle (QO) : Ce document décrit les informations requises pour établir, preuves à l'appui, que tous les éléments d'un système ou tout matériel fonctionnent bien comme prévu.
- Qualification de Performance (QP) : Ce document décrit la ou les méthodes utilisées pour démontrer qu'un système ou qu'un élément donne uniformément les résultats requis et répond aux normes spécifiques lors d'une utilisation habituelle et, le cas échéant, dans les situations les plus défavorables.

# **PARTIE PRATIQUE**

## 1 Présentation Du Cadre De l'étude :

L'usine SAIDALBIOTIC unité Gué de Constantine à Alger est le producteur Algérien exclusif des solutés massifs, elle se compose de deux parties distinctes : l'une pour la fabrication des formes galéniques : ampoules, suppositoires et comprimés l'autre, équipée d'une technologie récente et spécialisée dans la fabrication des solutés massifs (poches).



**Figure 34** : Cartographie de l'organisation du groupe SAIDAL. (36)

Cette usine est équipée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse physico-chimique, microbiologique et toxicologique, de cinq ateliers de production dont celui des comprimés et dragées avec un ressort de production de 3.59 millions unités de vente et enfin de la gestion technique et instructive de la production et du contrôle de toutes matières.

Dans l'optique de notre mémoire (les eaux et gaz pharmaceutiques) nous avons mené une étude s'étant échelonnée sur la période de décembre 2017 au février 2018 et basée sur :

- L'évaluation des installations de traitement de l'eau pour les différentes utilisations.
- La présentation de la conception de l'installation et des méthodes de traitement d'eau pour l'usine SAIDALBIOTIC unité Gué de Constantine.

- La rédaction de protocoles de contrôle de l'eau dans le cadre du système d'assurance qualité mis en place.

## **2 Présentation du site de travail SAIDAL:**

### **1) PHARMAL :**

PHARMAL dispose de trois usines de production et d'un laboratoire de contrôle de la qualité qui assure des prestations pour ces unités ainsi que pour des clients externes.

- **Usine Dar El BEIDA :**

Elle produit une large gamme de médicaments sous plusieurs formes galéniques.

- **Usine Constantine :**

Elle dispose de deux ateliers spécialisés dans la production de sirops.

- **Usine Annaba :**

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches.

### **2) ANTIBIOTICAL :**

Cette filiale située à Médéa, est dotée de toutes les installations nécessaires à la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques.

Elle dispose de deux unités de semi-synthèse pour les produits oraux et injectables, d'une entité pour les spécialités pharmaceutiques et de deux bâtiments : l'un consacre aux produits pénicilliniques, l'autre aux non pénicilliniques.

### **3) BIOTIC :**

BIOTIC est l'une des trois filiales originaire de la restructuration de l'entreprise SAIDAL en groupe industriel le 02 février 1998. Sa grande compétence et son agilité connue dans la production pharmaceutique ainsi que ses équipements originaux lui accordant de produire un éventail très large de médicaments.

La filiale BIOTIC possède trois usines de fabrication : El Harrach, Cherchell, Gué de Constantine.

- **Usine El Harrach (Zmirli) :**

Elle dispose de quatre ateliers de production : comprimés, gélules et dragées.

- **Usine Cherchell :**

Elle dispose de trois ateliers de production : sirops, formes sèches (comprimés, poudres en sachets, gélules) et concentré d'hémodialyse.

- **Usine Batna :**

Elle est consacrée à la production des suppositoires.

- **Usine Gué de Constantine :**

BIOTICGDC avec une aptitude de production de plus de 18 millions unités de vente.

### **3 Circuit De l'eau Dans l'usine SAIDAL BIOTIC Unité Gué De Constantine :**

L'usine dispose de deux stations de traitement d'eau:

1. Une station spécialité destinée au traitement d'eau réservée aux ateliers de production des comprimés, suppositoires et ampoules buvables.
2. Une station solutés massifs poches (SMP) destinée au traitement de l'eau destinée à l'atelier de production des solutés massifs poches (aussi flacons auparavant).

L'itinéraire que suit l'eau est le suivant :

Le site de production est alimenté la bache d'eau d'une capacité de 40 m<sup>3</sup> à partir d'un forage pour permettre un flux d'eau en continu, l'eau passe ensuite vers les différentes stations pour subir les traitements adéquats en fonction des spécificités de chaque station avec un passage éventuel par la chaudière.

#### **3.1 Station spécialités :**

##### **1) Filtration :**

Par filtration on entend une méthode pour éliminer des impuretés de l'eau en la faisant passer à travers un média filtrant.

Généralement, tout système de purification de l'eau dans l'industrie comprend une première étape de filtration particulière. Même lorsqu'il n'y a pas d'exigence quant à l'absence de particules dans le produit fini, une filtration est nécessaire pour protéger le matériel de purification de l'eau, qu'il s'agisse de pompe, de résines échangeuses d'ions ou de membranes d'osmose inverse, en particulier du risque de colmatage. C'est pourquoi une préfiltration est

souvent utilisée comme le premier maillon d'une chaîne de purification d'eau afin d'éliminer les grosses particules en suspension, des coliformes, des virus, des parasites et réduire la turbidité.

### **Exemples de types de filtres :**

Il existe plusieurs types de filtres utilisés dans la purification de l'eau dans l'industrie,

Exemple : filtres à sable, les filtres à poche ou à panier, filtres à cartouches lavables et filtres autonettoyants...

Ceux qui se distinguent le plus sont : les filtres à sable ou à cartouches.

#### **- Filtre à sable :**

On parle génériquement de filtres à sable même si le média filtrant n'est forcément pas du sable. Il peut aussi s'agir d'antracite ou de sable vert, ou un autre média filtrant.

L'antracite est plus léger que le sable proprement dit et fournit une couche de préfiltration.

Le sable vert est un sable qui est recouvert d'une couche d'oxyde de manganèse et à la propriété d'oxyder le fer dissous dans l'eau, et aussi le manganèse et l'hydrogène sulfureux.

Une fois que ces impuretés ont été oxydées, elles tendent à rester, par adsorption, dans le sable vert. Les filtres avec une couche de sable vert permettent de réduire les concentrations de fer dissous, de manganèse dissous et l'hydrogène sulfuré à moins de 0,01 ppm.

Les filtres à sable contiennent aussi souvent du gravier. Celui-ci n'est en général pas un média filtrant, mais sert à former une couche poreuse au fond du filtre.

#### **- Filtres à cartouches lavables et filtres autonettoyants :**

Sous ces noms l'on trouve une très grande variété de technologies, et souvent les nouveaux filtres autonettoyants sont présentés comme la solution à tous les problèmes de filtration. S'ils présentent un avantage en termes de coûts de fonctionnement, il faut être conscient de leurs désavantages, qui limitent leurs applications, notamment leur seuil de filtration qui est de quelques dizaines de mm, ce qui est insuffisant pour certaines applications, comme la préfiltration pour un osmoseur ainsi que la complexité de l'installation ou encore lors du nettoyage périodique, ces filtres rejettent une eau fortement chargée en particules, qu'il est souvent impossible de conduire à l'égout sans un traitement particulier : cela complique encore l'installation.

## **2) Déminéralisation :**

- Un deuxième passage à travers deux colonnes à résine échangeuse d'ions anionique et cationique ; ces colonnes ont une durée de vie de 10 à 15ans. On obtient de l'eau déminéralisée qui va être stockée dans des cuves de stockage de 2000L.
- quand la conductivité augmente le système passe à l'état de régénération. « GOOD→BAD » il ya intervention de la cuve de réactif par l'HCl pour régénérer la colonne cationique et de l'NaOH pour la colonne anionique.
- Deux pompes transfèrent l'eau déminéralisée vers une colonne mixte pour éliminer le reste d'ions, on assiste à un autre passage par deux filtres à cinq cartouches à 0.45 µm.
- Deux flacons seront prélevés et transférés au laboratoire de contrôle microbiologique.
- À la fin, l'eau déminéralisée sera stockée dans des cuves de stockage de 5000L.

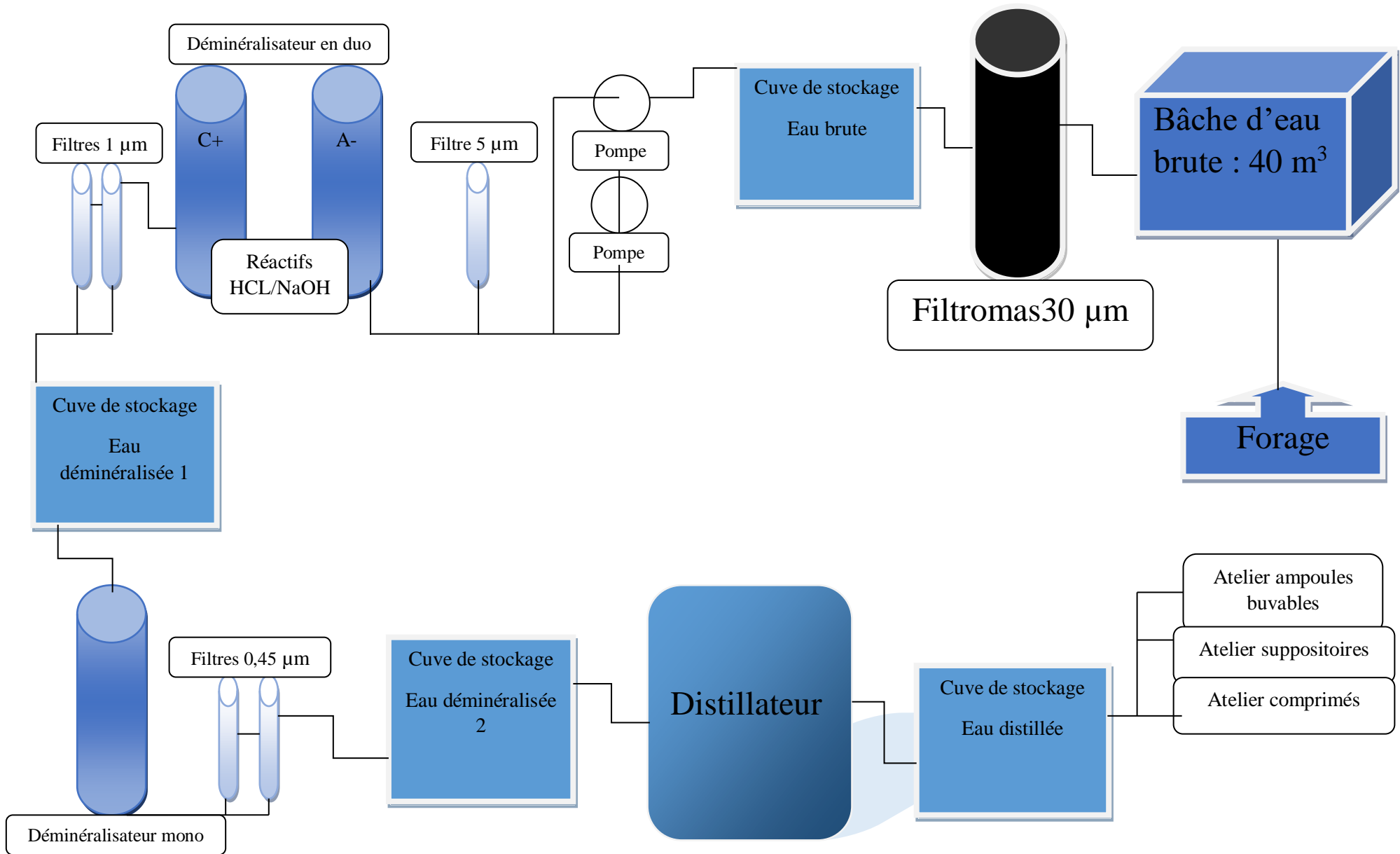
### 3) Préparation De L'eau Distillée :

- Elle se fait à l'aide d'un distillateur à une capacité de traitement de 3000L/h.
- La compression : le compresseur va condenser la vapeur antérieurement formée pour donner de l'eau distillée.
- Le stockage : dans une citerne de 5000 L.
- Deux flacons seront prélevés et acheminés au laboratoire de contrôle microbiologique, l'eau distillée ne peut être libérée vers les différentes unités de production sans avoir établis le certificat de conformité.



**Figure 35 :** cuve de stockage d'eau distillée.





**Figure 36** : circuit de l'eau dans la station de traitement pour l'atelier des spécialités.

## 3.2 Station solutés massifs poches (SMP) :

### 1) Filtration :

Dans le but de protéger le matériel de purification de l'eau surtout quand il s'agit de membrane d'osmose inverse en particulier du risque de colmatage.



**Figure 37** : les filtres de la station SMP.

### 2) Adoucissement :

Le rôle de l'adoucissement est de réduire la dureté de l'eau qui est responsable de l'entartrage correspondant à un dépôt de calcium et de magnésium. L'eau est traitée par une résine échangeuse de cations divalents. Cette résine échange les ions calcium et magnésium avec du sodium. La conductivité d'une eau adoucie n'est donc pas ou peu modifiée par rapport à la conductivité de l'eau arrivant à l'entrée de l'établissement.

L'adoucissement constitue le plus souvent un prétraitement dans la filière des traitements de purification nécessaires à l'obtention d'une eau de qualité requise par exemple pour alimenter une unité d'osmose inverse ou pour produire la vapeur des autoclaves.

Le but de l'adoucissement est d'abaisser le TH entre 5 et 8, Mais la résine sature et il est nécessaire de la régénérer périodiquement à l'aide d'une solution concentrée en sels de sodium. La résine est également un support favorable au développement bactérien. Il est essentiel de pratiquer une désinfection autant que nécessaire.



**Figure 38** : un adoucisseur dans la station SMP.

### 3) L'osmose Inverse :

L'osmose inverse est réalisée par passage de l'eau à traiter sur une membrane semi-perméable qui assure la rétention de la majorité des composés présents dans l'eau et vise à extraire les substances inorganiques et organiques de l'eau.

La conductivité d'une eau osmosée est plus faible que celle de l'eau initiale et sa corrosivité est importante.

Les traitements par membrane d'osmose inverse ne doivent pas être considérés comme suffisants car il peut se produire des fuites de minimes de micro-organismes (relargage), en particulier de virus qui peuvent coloniser les canalisations et les réservoirs en aval du traitement.



**Figure 39 :** une installation d'osmose inverse de la station SMP.



**Figure 40 :** cuve de stockage de l'eau osmosée.

#### **4) Distillation :**

La distillation représente le plus souvent le traitement physicochimique ultime d'une filière de production d'eau purifiée ou d'eau pour préparation injectable. L'eau obtenue est d'une grande pureté physicochimique et microbiologique.

Sa conductivité est extrêmement faible et sa corrosivité est importante et elle est exempte d'endotoxine.





**Figure 41** : un distillateur a thermo-compression de la station SMP.

### **3.3 La chaudière :**

Assure l'alimentation des différentes unités de production et les laboratoires en eau chaude et en vapeur d'eau.

L'eau délivrée par la chaudière est une eau traitée.

Eau brute → addition de sels adoucisseurs → Eau douce → chaudière → eau traitée (chauffée).

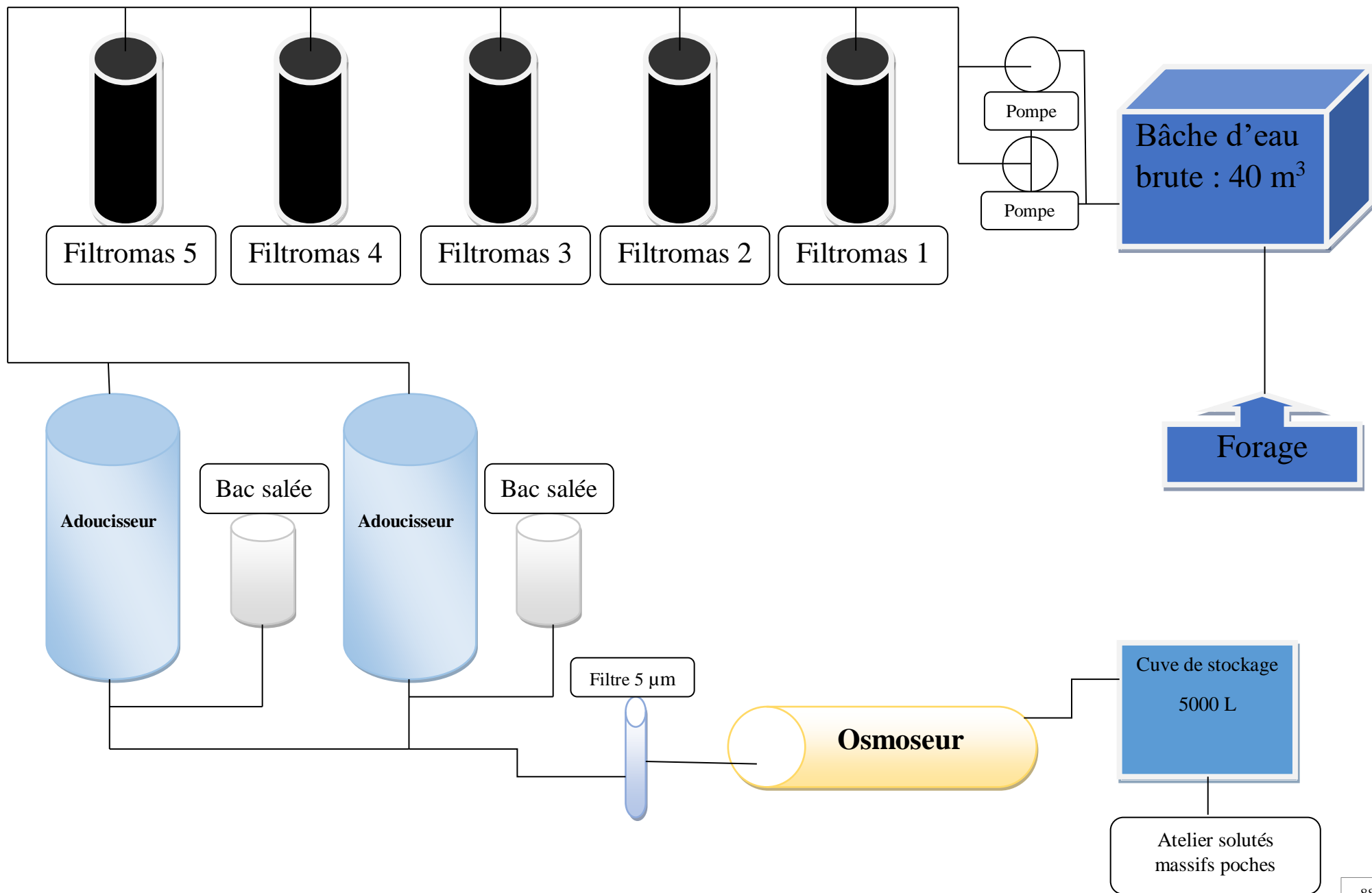
Il est nécessaire de contrôler l'eau de la chaudière comme tous les points de passage de l'eau.



**Figure 42 :** principe d'une chaudière industrielle.



**Figure 43 :** chaudière industrielle de la station SMP.



**Figure 44** : circuit de l'eau dans la station de traitement d'eau pour l'atelier de solutés massifs poches.

## **CHAPITRE II :Matériel et Méthodes, Résultat et Discussion**

### **1 Contrôle de qualité :**

#### **1.1 Laboratoire de microbiologie :**

Le laboratoire de microbiologie assure la non contamination des produits semi-finis, stériles ou non stériles, les eaux entrant dans la fabrication ou dans les analyses de contrôle par des méthodes bien définies dans le but de rechercher les micro-organismes.

Le laboratoire est composé de :

- a. Salle de contrôle de pureté : elles font le contrôle des comprimés, la matière première.
- b. Salle de préparation de milieux de culture : présence d'un autoclave, bain marie à 100°C et une gélose.
- c. Salle de contrôle de charge :
- d. SAS : vérification des poches après stérilisation.
- e. Salle de souches : présente une hotte à flux laminaire.
- f. Salle des étuves : il y'a deux étuves l'une à 30° C et l'autre à 23°C.

##### **1.1.1 Salle de contrôle de charge :**

L'essentiel de notre temps de travail a été passé dans cette salle car une grande partie des contrôles effectués sur les eaux prend place ici.

###### **a. La technique utilisée :**

C'est la filtration sur membrane.

Le mode opératoire a pour but de déterminer, par la technique de filtration, la contamination microbienne dans l'eau rentrant dans la fabrication, ainsi que dans les solutions en poches et en flacons avant leur stérilisation. Il s'applique à l'eau rentrant dans la fabrication des solutés massifs poches et flacons, et aux Solutés Massifs poche et flacons avant leurs stérilisation. La Directrice du laboratoire de contrôle de la qualité est responsable de l'approbation de ce mode opératoire.





**Figure 45 :** installation de filtration sur membrane.

## **b. Méthodes :**

### **Appareillage et matériel :**

- Hotte à flux laminaire.
- Pince stériles en acier inoxydable (stérile sur flamme directe).
- Ciseaux stérilisable à la flamme.
- Bec bunsen.
- Étuve d'incubation (25 °C, 37°C, 43°C).
- Membrane stériles filtrantes en ester de cellulose de porosité de 0.45 um. boites de pétri stériles de 55 mm de diamètre.
- Eau distillée stérile en flacons de 90 ml.
- Pipettes graduées stériles de 10 ml.
- Pipettes Pasteur stériles.
- Milieu de culture approprié : Count Agar, Mac conkey, Viande foie Agar, Sabouraud, Agar, Slanetz et Bartley Agar, gélose Cetrimide, préparés selon le mode opératoire approprié.

Appareillage de filtration sous vide composé de deux rampes de filtrations, chacune d'elles est munie de :

- Trois supports (collecteurs) en aciers inoxydables.
- Trois disques en acier inoxydables porte membrane stérile (placés entre le support et l'entonnoir).

- Trois entonnoirs en acier inoxydable : sur la face interne de ces derniers sont indiqués deux traits (le premier trait inférieur correspond à la valeur 100 ml, le deuxième trait supérieur correspond à la valeur 200 ml).

A la base de chaque rampe de filtrations se situe des valves de contrôle (robinets de contrôle). Ce système est branché par un tuyau à une grande fiole sous vide (pour recueillir la solution filtrée ; la fiole sous vide, est elle-même branché par un tuyau à une pompe à vide (vidange)

### **Préparation et stérilisation du matériel de filtration :**

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

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

### **Mise en marche :**

- Mettre la ventilation de la hotte en marche avant toute manipulation.
- Désinfecter le plan de travail de la hotte avec le désinfectant Surfanios ou de l'éthanol à 70<sup>0</sup> (Pour la préparation voir le mode opératoire approprié).
- Allumer le bec benzène.
- Introduire le matériel de filtration stérilisé sous la hotte, laisser refroidir.
- Positionner aseptiquement l'entonnoir sur la rampe de filtration.
- Insérer soigneusement une membrane stérile de 0.45 um.
- Fixer l'ensemble (support-filtre-entonnoir) à l'aide des pinces de serrage.
- Verser dans l'entonnoir 100ml (ou bien 200 ml selon le test effectué) de l'échantillon à contrôler - Ouvrir la valve de vidange.
- Enclencher la pompe d'aspiration en appuyant sur le bouton marche.
- Quand toute la solution est passée à travers la membrane, fermer le robinet et appuyer sur le bouton arrêt.
- Enlever les pinces de serrage.
- Enlever l'entonnoir et transférer délicatement la membrane dans la boîte de pétri contenant le milieu de culture approprié à l'analyse effectuée. Tout en prenant soin d'éviter la formation d'air entre la membrane stérile et le milieu de culture.
- Mentionner sur la boîte toutes les informations nécessaires : Le nom du produit, le numéro de lot, le début ou la fin de remplissage et la date de contrôle.

- Incuber aux températures et durées préconisées pour chaque analyse.

**NB :** À la fin de la manipulation arrêter le bec benzène ainsi que la hotte. Bien nettoyer la hotte et les équipements et refaire la stérilisation du matériel de filtration.

### **1.1.1.1 Contrôle microbiologique de l'eau de réseau :**

Ce mode opératoire a pour objet d'évaluer la contamination microbienne des solutés massifs avant leur stérilisation. S'applique aux solutés massifs poches au début et à la fin de chaque ligne de remplissage.

#### **a. Méthode :**

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

- Dénombrement de la Charge bactérienne total.
- Dénombrement des Coliformes totaux.

#### **b. Prélèvement :**

À partir de chaque lot prélever une poche au début et à la fin du remplissage.

#### **c. Dénombrement de la Charge bactérienne totale :**

- Filtrer 100ml d'échantillon à analyser à travers une membrane filtrante stérile.
- Déposer la membrane sur le milieu Count Agar.
- Incuber à  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  pendant 48 heures.
- Faire la numération des colonies développées.

#### **d. Dénombrement des Coliformes totaux :**

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

### **1.1.1.2 Contrôle microbiologique de l'EPPI :**

Il s'applique à l'eau pour préparations injectables destinée à la préparation des solutés massifs poches.

#### **a. Méthode :**

Ce contrôle consiste à déterminer (en utilisant la technique de filtration sur membrane) le paramètre suivant :

- Dénombrement des germes aérobies viables totaux.

#### **b. Prélèvement :**

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

#### **c. Dénombrement des germes aérobies viables totaux:**

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

### **1.1.1.3 Contrôle microbiologique de l'eau osmosée :**

Ce mode opératoire a pour objet le contrôle microbiologique de la qualité de l'eau osmosée et de l'eau déminéralisée.

#### **a. Méthode :**

Ce contrôle consiste à déterminer, en utilisant la technique de filtration sur membrane selon les indications du mode opératoire approprié, les paramètres suivants :

- Dénombrement de la Charge bactérienne totale.
- Dénombrement des Coliformes totaux.
- Recherche de *Pseudomonas aeruginosa*.

#### **b. Prélèvement :**

Le prélèvement de l'eau osmosée est effectué au niveau de la station traitement des eaux de l'atelier de fabrication des solutés massifs poches.

**c. Dénombrement de la Charge bactérienne totale :**

- Diluer aseptiquement 10 ml d'échantillon à analyser dans 90 ml d'eau distillée stérile.
- Homogénéiser, puis filtrer à travers une membrane filtrante stérile.
- Déposer la membrane sur le milieu Count Agar
- Incuber à  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  pendant 48 heures.
- Faire la numération des colonies développées, et multiplier ce nombre par 10 pour avoir le résultat en U.F.C/100ml.

**d. Dénombrement des Coliformes totaux :**

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

**e. Recherche de *Pseudomonas aeruginosa*:**

- Filtrer 200 ml d'échantillon à analyser à travers une membrane filtrante stérile.
- Déposer la membrane sur le milieu Cetrimide Agar.
- Incuber la membrane à  $37^{\circ}\text{C}$  pendant 72 heures.
- Identifier les colonies développées de couleur verte.

### **1.1.1.4 Contrôle microbiologique des SMP avant stérilisation :**

Le but est de s'assurer que l'eau de réseau est de bonne qualité microbiologique.

**a. Méthode :**

Ce contrôle consiste à déterminer, par la méthode de filtration sur membrane, les paramètres suivants :

- Dénombrement de la Charge bactérienne totale.
- Dénombrement des levures et moisissures.

- Dénombrement des Coliformes totaux.
- Recherche des Coliformes fécaux.
- Recherche de Clostridium sulforéducteur.
- Recherche des streptocoques fécaux.

**b. Prélèvement :**

Les points de prélèvement sont :

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

Réaliser le prélèvement de l'eau des puits I et II et de la bêche de l'atelier solutés massifs poches, selon l'instruction appropriée.

**N.B. :** Si l'analyse n'est pas effectuée immédiatement après le prélèvement conserver l'échantillon au réfrigérateur pendant au maximum 24 heures.

**c. Dénombrement de la Charge bactérienne totale :**

- Diluer aseptiquement d'échantillon à analyser dans 90ml d'eau distillée stérile.
- Homogénéiser, puis filtrer à travers une membrane filtrante stérile.
- Déposer la membrane sur le milieu Count Agar.
- Incuber à  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  pendant 48 heures.
- Faire la numération des colonies développées, et multiplier ce nombre par 10 pour avoir le résultat en U.F.C./100 ml.

**d. Dénombrement des levures et moisissures :**

- Diluer aseptiquement 10 ml d'échantillon à analyser dans 90 ml d'eau distillée stérile, homogénéiser, puis filtrer à travers une membrane filtrante stérile.
- Déposer la membrane sur le milieu Agar glucosé de Sabouraud.
- Incuber à  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  pendant 5 jours.
- Faire la numération des colonies développées, et multiplier ce nombre par 10 pour avoir le résultat en U.F.C./100 ml.

**e. Dénombrement des Coliformes totaux :**

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

**f. Recherche des Coliformes fécaux (E. coli) :**

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

**g. Recherche de Clostridium sulforéducteur:**

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

**N.B. :** Ce contrôle n'est effectué qu'une fois tous les 15 jours.

**h. Recherche des streptocoques fécaux :**

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

**N.B. :** Ce contrôle n'est effectué qu'une fois par mois.

## **2 Résultat et discussion :**

Résultats de décembre 2017 de la salle de contrôle de charge :

### **2.1 Contrôle microbiologique de l'eau de réseau :**

#### **Limites d'acceptation :**

Les limites d'acceptation pour l'eau de réseau sont pour la charge bactérienne totale : 50 U.F.C./100 ml. Et pour les coliformes totaux : 10 U.F.C/100 ml.

Résultats du 23 décembre 2017 incubé le 21 décembre 2017 :

Lot : 1712 172 du glucose 5%, flacon de 500 ml

#### **Dénombrement de la Charge bactérienne totale :**

Ligne 111 : début : 00 UFC, fin : 00 UFC

Ligne 112 : début : 00 UFC, fin : 01 UFC

Ligne 114 : début : 00 UFC, fin : 00 UFC

#### **Dénombrement des Coliformes totaux :**

Ligne 111 : début : 00 UFC, fin : 00 UFC

Ligne 112 : début : 00 UFC, fin : 00 UFC

Ligne 114 : début : 00 UFC, fin : 00 UFC

On constate que les résultats trouvés sont parfaitement dans les normes.

### **2.2 Contrôle microbiologique de l'EPPI :**

#### **Limites d'acceptation :**

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

Résultats du 23 décembre 2017 incubé le 19 décembre 2017 :

Lot : 1812172 de la cuve 2 :

#### **Dénombrement des germes aérobies viables totaux:**

00 UFC.

Le résultat obtenu est absence des germes aérobies viables totaux.



## 2.3 Contrôle microbiologique de l'eau osmosée :

### Limites d'acceptation :

**Tableau 8 :** Les limites d'acceptation pour le contrôle de l'eau déminéralisée et osmosée.

TEST	NORMES
Dénombrement de la charge bactérienne totale	500 U.F.C./100 ml
Dénombrement des Coliformes totaux	00U.F.C./100 ml
Recherche de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	00 U.F.C./200 ml

Résultats du 23 décembre 2017 incubé le 21 décembre 2017 pour le dénombrement de la charge bactérienne totale et le dénombrement des coliformes totaux, et incubé le 20 décembre 2017 pour la recherche de *Pseudomonas aeruginosa*.

Lot : 1712 172 du glucose 5%, flacon de 500 ml

**Tableau 9 :** résultats pour le contrôle de l'eau déminéralisée et osmosée.

TEST	Résultats
<b>Dénombrement de la charge bactérienne totale</b>	100 U.F.C./100 ml
<b>Dénombrement des Coliformes totaux</b>	00 U.F.C./100 ml
<b>Recherche de <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	00 U.F.C./200 ml

Les résultats obtenus sont dans les limites d'acceptation.

## 2.4 Contrôle microbiologique des SMP avant stérilisation :

### Limites d'acceptation :

**Tableau 10 :** limites d'acceptation pour les contrôles microbiologiques des SMP avant stérilisation.

TEST	NORMES/100ml
Dénombrement de la charge bactérienne totale	10 <sup>3</sup> U.F.C / 100 ml
Dénombrement des levures moisissures	10 <sup>4</sup> U.F.C / 100 ml
Dénombrement des Coliformes totaux	00 U.F.C / 100 ml
Recherche des Coliformes fécaux	00 U.F.C / 100 ml
Recherche de Clostridium sulforéducteur	00 U.F.C / 100ml
Recherche des streptocoques fécaux	00 U.F.C / 100ml

Résultats de 23 décembre pour CBT, LV, CT, CF, du 15 décembre pour le CS et du 01 décembre pour SF de la bache d'eau de l'atelier soluté massif poche.

**Tableau 11** : résultats pour les contrôles microbiologiques des SMP avant stérilisation.

TEST	Résultats
<b>Dénombrement de la charge bactérienne totale</b>	200U.F.C / 100 ml
<b>Dénombrement des levures moisissures</b>	2100U.F.C / 100 ml
<b>Dénombrement des Coliformes totaux</b>	00 U.F.C / 100 ml
<b>Recherche des Coliformes fécaux</b>	00 U.F.C / 100 ml
<b>Recherche de Clostridium sulforéducteur</b>	00 U.F.C / 100ml
<b>Recherche des streptocoques fécaux</b>	00 U.F.C / 100ml

Les résultats trouvés sont dans les limites d'acceptation.

### **3 Laboratoire de toxicologie :**

Le but est la recherche des endotoxines bactériennes.

#### **Domaine d'application :**

Applicable sur l'eau distillée de préparation, soluté de cuve, l'eau osmosée, matières premières entrants dans la fabrication des solutés massifs, film clearflex, produit en cours de fabrication et produit fini.

#### **Méthode :**

L'essai des endotoxines bactériennes (méthodes A technique de gélification : essai limite), permet la détection des endotoxines produites par des bactéries gram-, grâce à la propriété qui possède le lysat d'amœbocytes de limule (*Limulus polyphemus*) de coaguler en présence d'endotoxines.

Réactif :

- Endotoxine standard de contrôle lyophilisé (CSE)
- Lysat lyophilisé en flacon de 5.2ml à deux sensibilités : 0.06EU/ml et 0.125 EU/ml. Alcool éthylique.
- Eau LAL (eau pour essai des endotoxines bactériennes exempte d'endotoxines).
- Na OH qualité LAL à 0.1N.

#### **Protocole :**

##### **-Reconstitution du lysat :**

1. Réaliser la reconstitution avec 5.2 ml d'eau LAL.
2. Mélanger délicatement avec des mouvements rotatoires pendant 30secondes, en évitant la formation de mousse.
3. Distribuer le lysat reconstitué dans des tubes apyrogènes (10\*75mm) à raison de 0.1ml.
4. Refermer chaque tube avec un bouchon ou bien avec des feuilles d'aluminium apyrogènes.
5. Noter la date de reconstitution et le numéro de lot ainsi que les initiales de l'analyste.
6. Conserver le flacon entre +2°C et +8°C après reconstitution pour utilisation immédiate pendant 24h
7. Conserver à -10°C pendant 4 semaines.

### **-Reconstitution de l'endotoxine :**

1. L'endotoxine est reconstituée avec 5ml d'eau LAL.
2. Agiter au vortex pendant 10mn.
3. Noter la date de reconstitution et le numéro de lot.
4. Conservation dans son flacon d'origine pendant un mois entre +2°C et +8°C.
5. Avant chaque utilisation, agiter au vortex pendant 60 secondes, puis 30 secondes.

### **-Préparation d'hydroxydes de sodium 0.1N LAL :**

1. Peser 19.99g de NaOH en pastille.
2. En travaillant sous hotte à flux laminaire, mettre le contenu pesé dans le ballon de 500mg, puis augmenter le volume avec de l'eau LAL, on obtient une solution de NaOH 1N.
3. Diluer au 1/10 : mettre 25ml de NaOH 1N dans un ballon de 250ml et augmenter le volume à 250ml avec de l'eau LAL. On obtient une solution de NaOH à 0.1N.
4. Stériliser la solution de NaOH à 0.1N pendant 1 heure à 121°C.
5. Conserver au réfrigérateur.

### **-Réalisation de la solution à 20λ :**

Ajouter 10μl d'une solution d'endotoxines à 20λ de manière à réaliser une surcharge a +2λ, et cela dépend du ratio de l'endotoxine utilisée.

Essai de routine :

1. Le produit est testé à la dilution définit lors de l'essai de caractérisation : pour l'eau osmosée, distillée NaCl 0.9%, glucose 5% et 10% l'ELC est de 0.250 EU/ml.
2. Chaque dosage d'échantillon devra comporter 2 tubes contrôle négatifs et positifs.
3. Un résultat est considéré positif, s'il ya formation d'un gel solide qui ne se case pas à angle de 180°C.
4. Un résultat est considéré négatif s'il ya absence de gélification.

### **Enregistrement :**

Les résultats requis lors du contrôle de la matière première sont reportés sur le registre contrôle des matières premières et bulletin d'analyse des matières premières.

-Les résultats requis lors du contrôle du clearfles sont reportés sur le registre film clearfles et le bulletin d'analyse test LAL sur le film clearflex

-Les résultats requis lors du contrôle de l'eau distillée et produits en cours sont reportés sur le registre test LAL et bulletin d'analyse test LAL de l'eau distillée et solutés massifs avant stérilisation.

-Les résultats requis lors du contrôle des produits finis sont reportés sur le registre test LAL et imprimés.

-Enregistrer les résultats de l'eau osmosée sur l'imprimé et registre de contrôle eau osmose solutés massifs poches et le registre test LAL.

-Enregistrer les résultats exceptionnels sur le registre test LAL et le bulletin d'analyse recherche des endotoxines bactériennes des tests exceptionnels.

#### **Validation :**

Validation du nombre de poches à utiliser pour une recherche des endotoxines bactériennes en qualité exceptionnelle sur 10 poches, 06poches, puis 05 poches.

#### **4 Les gaz pharmaceutiques à SAIDAL BIOTIC Unité Gué de Constantine :**

Parmi les gaz mentionnés dans ce mémoire, on a trouvé l'azote qui est utilisé dans une étape de production des ampoules buvables appelée barbotage a l'azote, qui sert a éliminé les gaz du liquide sans qu'on puisse accéder à une documentation relative à cette étape de production, aussi, on nous a cité quelque gaz comme le propane pour le scellage des ampoules et l'acide péracétique pour le matériel de détection au niveau du laboratoire de contrôle physico-chimique, mais qui ne sont plus utilisés.

# **CONCLUSION**

L'eau, ressource naturelle vitale pour la survie de l'humanité et de toutes les espèces sur terre, constitue la matière première de nombreux médicaments, le développement des techniques d'épuration ainsi que l'utilisation de membranes hautement perméables, imposent le respect strict des normes de la qualité de l'eau définies par la pharmacopée européenne.

Cela ne peut être obtenu que par la mise en place d'un système d'assurance qualité avec des procédures de gestion de la qualité des installations de traitement d'eau et de gaz, ainsi que la coordination des efforts des équipes médicales, techniques et pharmaceutiques.

De façon très simplifiée, le « contenu », (c'est-à-dire l'eau ou le gaz), est sous la responsabilité du pharmacien, le « contenant » ;(canalisations et appareils de traitement) ; est sous la responsabilité de l'ingénieur et la bonne utilisation du produit est sous la responsabilité du médecin.

Sous la lumière de cette approche qualité et en tenant compte de notre étude, la meilleure gestion de ces ressources s'avère nécessaire.

Nous croyons, qu'en Algérie, pays exposé à une crise hydraulique, nous ne pouvons plus gaspiller nos précieuses ressources. Nous sommes convaincus que cela devrait s'appliquer systématiquement à tous les acteurs de la santé, publique et privés, dans le cadre de la politique de conservation des ressources naturelles car L'eau n'est pas un bien marchand comme les autres, mais un patrimoine qu'il faut protéger, défendre et traiter comme tel.

## **RESUME :**

L'eau est une ressource naturelle indispensable à la vie. Comme tous les acteurs économiques majeurs, les laboratoires pharmaceutiques utilisent les ressources naturelles en eau. Pourtant, comparés à d'autres secteurs d'activité, ils demeurent de petits consommateurs à l'échelle industrielle et s'efforcent même de réduire toujours plus leur consommation.

Ils sont cependant contraints à l'emploi des traitements les plus poussés de leurs eaux de process pour les besoins de leur production.

Ceci est la conséquence d'un cadre réglementaire strict des pharmacopées au BPF régissant leurs activités et leur imposant une qualité d'eau très élevée si elle entre en contact direct ou indirect avec le produit fini.

Il en est de même pour les gaz en ce qui concerne la rigueur de la réglementation dans l'industrie pharmaceutique.

Ainsi, il est nécessaire d'avoir une vue d'ensemble cohérente de la conception et du fonctionnement ainsi qu'une méthodologie rigoureuse limitant les imprévus et les dérives, de ne pas sous-évaluer les ressources tant humaines que matérielles nécessaires à la qualification et au suivi des différents gaz.

**Mots clés :** eau, traitements, pharmacopées, BPF, qualification, gaz.

## **Abstract:**

Water is a natural resource essential to life. Like all major economic players, pharmaceutical companies use natural resources in water. However, compared to other sectors of activity, they remain small consumers on an industrial scale and even strive to reduce their consumption even more.

However, they are forced to use the most advanced treatments of their process water for their production needs.

This is the consequence of a strict regulatory framework of the pharmacopoeias in the GMP governing their activities and imposing a very high quality of water if it comes into direct or indirect contact with the finished product.

The same is true for gases as regards the rigor of the regulations in the pharmaceutical industry.



Thus, it is necessary to have a coherent overview of the design and operation as well as a rigorous methodology limiting the unforeseen and drifts, not to undervalue the human and material resources necessary for the qualification and monitoring different gases.

**Key words:** water, treatments, pharmacopoeia, GMP, qualification, gas.

## خلاصة:

الماء مورد طبيعي ضروري للحياة. مثل جميع الفاعلين الاقتصاديين الرئيسيين ، تستخدم شركات الأدوية الموارد الطبيعية في المياه. ومع ذلك ، مقارنة بقطاعات أخرى ، فإنها تظل مستهلكًا صغيرًا على النطاق الصناعي ، بل وتسعى جاهدةً للحد من استهلاكها بشكل أكبر.

ومع ذلك، يضطرون إلى استخدام العلاجات الأكثر تقدمًا للمياه المستعملة لاحتياجات الإنتاج.

هذا نتيجة لإطار تنظيمي صارم لدستور الأدوية الذي ينظم أنشطتها وفرض جودة عالية جدا من المياه إذا كان الأمر يتعلق باتصال مباشر أو غير مباشر بالمنتج النهائي.

وينطبق الشيء نفسه على الغازات فيما يتعلق بصرامة اللوائح في صناعة المستحضرات الصيدلانية.

وبالتالي، من الضروري أن يكون هناك نظرة عامة متماسكة للتصميم والتشغيل، فضلاً عن منهجية صارمة تحدّ من انحرافات غير متوقعة وعدم التقليل من قيمة الموارد البشرية والمادية اللازمة لتأهيل ومراقبة الغازات المختلفة.

**الكلمات المفتاحية :** المياه ، العلاجات ، الأدوية ، دستور الأدوية ، المؤهلات ، الغاز .

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## Les articles :

2) L'EAU DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET COSMÉTIQUE ;  
brochure permo traitement des eaux.

1) REGLEMENT SUR LA QUALITE DE L'EAU POTABLE. La Gazette  
officielle du Québec du 22 février 2012.

4) LA VAGUE N° 56 I Janvier 2018 ; Cahier pratique : les boucles d'eau  
purifiée et la qualification. Focus sur la QP.

23) Eaton J., Kolpin C., Swofford H., Kjellstrand C., Jacob H. Chlorinated urban  
water: a cause of dialysis-induced hemolytic anemia. Science. 1973;  
181(4098):463.

24) Pérez-García R., Rodríguez-Benítez P. Chloramine, a sneaky contaminant  
of dialysate. Nephrol Dial Transplant. 1999; 14(11):2579-82.

25) Arnow P., Bland L., Garcia-Houchins S., Fridkin S., Fellner S. An outbreak  
of fatal fluoride intoxication in a long-term hemodialysis unit. Ann Intern  
Med. 1994; 121(5):339.

26) Alfrey A., Legendre G., Kaehny W. The dialysis encephalopathy syndrome.  
Possible aluminum intoxication. N Engl J Med. 1976; 294(4):184.

27) Burwen D., Olsen S., Bland L., Arduino M., Reid M., Jarvis W. Epidemic  
aluminum intoxication in hemodialysis patients traced to use of an aluminum  
pump. Kidney Int. 1995; 48(2):469.

- 28) Manzler A., Schreiner A. Copper-induced acute hemolytic anemia. A new complication of hemodialysis. *Ann Intern Med.* 1970; 73(3):409.
- 29) Gallery E., Blomfield J., Dixon S. Acute zinc toxicity in haemodialysis. *Br Med J.* 1972; 4(5836):331.
- 30) Schrooten I. And Al. Increased serum strontium levels in dialysis patients: An epidemiological survey. *Kid int.* 1999; 56(5):1886-92.
- 31) Yamagami S. And Al. Detection of endotoxin antibody in long-term dialysis patients. *Int J Artif Organs.* 1990; 13(4):205-10.
- 32) Laude-Sharp M., Caroff M., Simard L., Pusineri C., Kazatchkine MD., HaeffnerCavaillon N. Induction of IL-1 during hemodialysis: transmembrane passage of intact endotoxins. *Kidney Int.* 1990; 38(6):1089-94.
- 33) Squinazi F. Contrôles microbiologiques de l'eau en milieu médicalisé (hormis légionelles). *Biologie médicale.* 2010.
- 34) Ducki S., Francini N., Blech M. Circuit de traitement d'eau pour hémodialyse: mais où se cache le Bacille pyocyanique ? Original Research Article *Néphrologie & Thérapeutique.* 2005; 1(2):126-130.
- 35) Gilbert P., Mc Bain A. Biofilms: their impact on health and their recalcitrance toward biocides. *Am J Infect Control.* 2001; 29(4):252-5.
- 43) « Qu'est ce qu'un gaz en phase supercritique ». *Eurêka* – novembre 1999, n°49 bis page 14.
- 44) Christine Suze - 1/07/1997 - Faculté de Pharmacie de Marseille - Thèse de Docteur en Pharmacie : « Contribution à l'étude des gaz médicaux utilisés comme médicaments »
- 45) gaz pharmaceutiques, contrôles et analyses. Brochure SGS life science services, l'expertise pharmaceutique.

(48) Veolia Water. "Descriptif de fonctionnement : stockage et distribution d'EPPI"

(49) LA VAGUE N° 46 I Juin 2015 Cahier Pratique : Maitrise des gaz à usage pharmaceutique.

### **Les ouvrages :**

13) BONNES PRATIQUES DE FABRICATION, Bulletin officiel No 2011/8 bis Fascicule spécial AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ.

6) PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6e EDITION Publiée le 16 juillet 2007.

9) EUROPEAN PHARMACOPOEIA - 8th EDITION Published 15 July 2013.

5) PHARMACIE GALENIQUE, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, Alain Le Hir.

10) COURS DE PHARMACIE GALENIQUE, Professeur Rachid DENINE Office des Publications Universitaires.

11) GUIDE DE LA DIALYSE ; LUIGI CATIZONE ; Bologne, 1982.

7) GUIDE TECHNIQUE L'EAU DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE ; ministère de la sante et des solidarités ; France juillet 2005.

3) Yvonne Bouwman-Boer, V'lain Fenton-May, Paul Le Brun Editors; PRACTICAL PHARMACEUTICS; an international guideline for the preparation, care and use of medicinal products, 2015.

21) Plus que des molécules volatiles. Gaz et applications pour la pharmacie, la chimie et la biotechnologie. PanGas AG 2013.

22) GASES AND APPLICATIONS, Linde AG, 2017\_eBook\_144dpi176\_168809.

38) Dictionnaire de la langue française – 1990 - édition hachette.

39) Marielle BASTIDE - 24 janvier 1994 - Faculté de Pharmacie de Montpellier - Thèse de docteur en pharmacie : « Conséquences économiques, juridiques et industrielles liés à son nouveau statut médicamenteux ».

40) A.Houberechts - Traité de thermodynamique technique - 2ème édition - page 131.

41) J.Givauchon, P.massot, R.Bensimon - Précis de génie chimique –tome 1- Chapitre 6 «Point critique - équation d'état - fugacité » - 1960- édité par Berger-Levrault.

42) l'AIR LIQUIDE -Encyclopédies des gaz – 1976 - édité par ELSEVIER.

(46)LEHIR, Alain ; CHAMEIL, Jean-claude ; BROSSARD, Devis. Pharmacie galénique ; Bonne pratique de fabrication de médicament. 9eme éd.Paris ; Masson, 2009. 51-52 p.

(50) Agathe Mullie.03/09/2010 - Faculté de Pharmacie de Grenoble - Thèse de Docteur en Pharmacie «Les gaz à usage médical, des produits thérapeutiques pas comme les autres : aspects spécifiques de l'application de la législation pharmaceutique, de son enregistrement à sa distribution. Sciences pharmaceutiques.

### **Les sites internet:**

12)[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/08/WC500211657.le](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211657.le) 20/02/2018.

- 8) [http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration--de--bonnes--pratiques/Bonnes--pratiques--de--fabrication--de--medicaments--a--usage--humain/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration--de--bonnes--pratiques/Bonnes--pratiques--de--fabrication--de--medicaments--a--usage--humain/(offset)/1). Le 20/02/2018.
- 14) STP Pharma pratiques : <http://www.sfstp.org/la--revue--stp--pharma--pratiques/>. Le 20/02/2018.
- 15) SFSTP –Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques : <http://www.sfstp.org/> . le 20/02/2018.
- 16) <http://www.purolator-facet.com/Markets/Chemical-Process/Metaledge-Filters> . le 14/04/2018.
- 17) <http://hmf.enseeiht.fr/travaux/bei/beiere/content/2015/filtre-sable>. le 14/04/2018.
- 18) <http://www.dlk.ch/index.php/fr/filtres-doubles>. Le 14/04/2018.
- 19) <http://adoucisseur.info/reglage-pour-adoucisseur-deau.html>. Le 14/04/2018.
- 20) <http://hmf.enseeiht.fr/travaux/bei/beiere/book/export/html/1280> . le 14/04/2018.
- 36) <https://www.saidalgroup.dz/fr/notre-groupe/organisation> le 15-04-2018.
- 37) [https://research.pasteur.fr/wpcontent/uploads/2015/05/research.pasteur.fr\\_genetics-of-biofilms1.pdf](https://research.pasteur.fr/wpcontent/uploads/2015/05/research.pasteur.fr_genetics-of-biofilms1.pdf) le 10-05-2018.
- (47) [http://international-bwt.fr/IMG/pdf/l\\_eau\\_dans\\_l\\_industrie\\_pharma.pdf](http://international-bwt.fr/IMG/pdf/l_eau_dans_l_industrie_pharma.pdf)