

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique

Université de Saad Dahleb Blida 1

Faculté de médecine

Département de pharmacie



Mémoire Présenté en vue d'obtention du diplôme de
Docteur en pharmacie

Intitulé :

Eaux à usage pharmaceutique

Présenté par :

Chibani Chaima , Bourzama Hafidha et Garadi Bedrina Chifaa

Soutenu le : 17 /07/ 2022

Encadrée par :

Dr L AZZOUZ : maitre-assistante en chimie analytique

Devant le jury de soutenance suivant:

Présidente : Dr F BELAIDI Maitre-assistante en chimie analytique

Examineur : Dr I BENGUEZAL Maitre-assistant en biophysique pharmaceutique

PROMOTION 2021/2022



Remerciements

On remercie Allah le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce modeste mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide et l'encadrement de Docteur **L Azzouz** ,

on la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nos sincères considérations et remerciements sont également exprimés aux membres du jury , Dr F BELAIDI et Dr I BENGUEZAL .

Nos profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidé et soutenu de près ou de loin.





Dédicace

Je dédie ce mémoire

A mes chers parents ma mère Mira et mon père Djamel . Pour leur patience , leur soutien et leurs encouragements.

A mes frères Zakaria, Ahmed , Ayoub, Abd Elbari, et toute ma famille.

A mes sœurs Khawla, Bouchra, Aya .

A mon trinome Chifaa et Hafidha

A mes amis : Dania , Khansa , Wahiba , Wissem , Nafissa ,Donia, Inchirah,
Chahrazed.

A ma tante : Amti Oumenoun

Sans oublier tous les professeurs que ce soit du primaire, cem , du secondaire ou de l'enseignement supérieur.

CHAIMA





Dédicace

Je dédie ce mémoire

A mes chers parents ma mère et mon père pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

A ma chère sœur Naima et son mari Amer

A mes frères, Abd ELMadjid , Abd EL Kader, Hichem , Ali sa Femme Meriem et ses enfants : Serine, Choib , Anas , Youcef , Baraa

A mon Trinôme Chaima et Chifaa

A mes Tantes et Oncles, et toutes ma famille

A mes A mes cousine : Souad ,Fatiha , leila , Meriem , Imane
Ahlem , Asmaa , Maria , Aicha , Nour el houda , chaima ,
Nacira , soumia , Hadjira , Zohra,Rawane.

A mes amies : Nawal , Marwa , Nesrine , Hanane.

Sans oublier tous les professeurs que ce soit du Primaire, du moyen, du secondaire ou de L'enseignement supérieur.



Hafidha



Dédicace

Je dédie ce mémoire

A mes chers parents ma mère Fatima et mon père Mohammed pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

A mes sœurs Aïcha , Khadija , Safia , Amina

A mon frère Abderrahmane

A mon trinome Chaima et Hafidha

A mes Tantes et Oncles, et toutes ma famille

A mes amies : Soumia , Nana , Chaima , Hafidha

Sans oublier tous les professeurs que ce soit du Primaire, du moyen, du secondaire ou de
L'enseignement supérieur.

Chifaa



Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des Abréviations

Listes des unités

Glossaire

Introduction générale

1

Chapitre I : L'eau et ses différents types

1	Présentation de l'eau	3
1.1	Propriétés physicochimiques des eaux	3
1.1	Propriétés physiques.....	3
1.1.1	Etats des eaux.....	3
1.1.2	Masse molaire	5
1.1.3	Masse volumique	5
1.1.4	Densité	6
1.1.5	Viscosité	6
1.1.6	Propriété électrique	6
1.2-	Propriétés chimiques	7
1.2.1	Polarité	7
1.2.2	Dissolution dans l'eau	7
1.2.3	Propriété acido-basique	9
1.2.4	Propriété d'oxydoréduction	9
02	Différents types d'eaux	9
2.1	Eaux naturelles.....	9
2.1.1	Cycle de l'eau naturelle	10
2.1.2	Caractéristiques de l'eau naturelle.....	11
2.1.3	Caractéristiques des eaux de surface.....	12
2.1.4	Caractéristiques des eaux souterraines.....	12
2.1.5	Consommation d'une eau naturelle	13
2.2	Eaux potables.....	14
2.3	Eau déminéralisée	15
2.4	Eau distillée	16
2.5	Eau osmosée	16
2.6	Eau adoucie.....	17
2.7	Eau minérale.....	18

2.8 Eau de source	18
2.9 Eau gazeuse.....	18
2.10 Eau thermale.....	18
3 Eau à usage pharmaceutique	19

Chapitre II : Eaux à usages pharmaceutiques

1- Contexte réglementaire	21
1.1 Textes réglementaires	21
1- Pharmacopées	21
2- Bonne pratique de fabrication.....	23
1.2 Organismes réglementaires	24
1- Conseil Internationale sur l'Harmonisation (ICH).....	24
2- Agence européenne des médicaments (EMA).....	25
3- Organisation internationale de normalisation (ISO)	26
1.3 Recommandations	27
2- Différents types d'eaux pharmaceutiques	27
2.1 Eau purifié	28
Eau purifié en vrac	28
Eau purifié conditionné en récipients	29
2.2 Eau pour injection.....	29
2.3 Eau hautement purifiée.....	29
2.4 Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse	29
2.5 Vapeur pure	30
2.6 Eau stérile	30
2.6.1 Eau purifiée stérile.....	31
2.6.2 Eau stérile pour injection.....	31
2.6.3 Eau bactériostatique pour injection	31
2.6.4 Eau stérile pour l'irrigation	31
2.6.5 Eau stérile pour inhalation	31
3- Usages des différents types d'eau pharmaceutique.....	31

Chapitre III : Procédés d'obtention d'eau pharmaceutique

1- Qualification des systèmes d'eau à usage pharmaceutique.....	34
- Cahier des charges de l'utilisateur (CCU).....	34
- Qualification de conception (QC).....	34
- Qualification d'installation (QI)	34
- Qualification opérationnelle (QO)	35
- Qualification de performance (QP).....	35
2- Procédés de traitement et d'obtention d'eau pharmaceutique	36
2.1 Circuit général d'obtention en fonction de la qualité d'eau souhaitée.....	36
2.2 Prétraitement d'eau potable	37

2.2.1 Filtration	38
2.2.2 adoucissement	41
2.2.3 La déchloration.....	42
2.2.4 Ozonation	44
2.2.5 Stérilisation par rayons ultraviolets	44
2.3 Traitement de l'eau pharmaceutique	45
2.3.1 Echange d'ions	45
2.3.2 Osmose inverse (RO).....	47
2.3.3 Electrodéionisation (EDI).....	49
2.3.4 Ultrafiltration (UF).....	51
2.3.5 Distillation	52
2.4 Comparaison entre les différentes méthodes de traitement de l'eau à usage Pharmaceutique.....	54
2.5 Différents technologie de production des types d'eau.....	56
3 Stockage et distribution d'eau à usage pharmaceutique.....	57
3.1 Cuves de stockages	58
3.2 Boucle de distribution	61
3.3 Pompes.....	61
3.4 Echangeurs thermiques	61
3.5 Vannes	63
3.6 Accessoires	63
3.7 Techniques de maîtrise de la contamination.....	64

Chapitre IV : Qualité des eaux à usage pharmaceutique

1- Qualité	66
1.1 Gestion de la qualité.....	66
1.2 Gestion du risque qualité	67
1.3 Assurance qualité.....	67
1.4 Contrôle qualité.....	69
2- Paramètres de contrôles qualité	69
2 Analyse physico-chimique.....	70
2.1 Caractères organoleptiques.....	70
2.2 Turbidité	70
2.3 Température	72
2.4 PH.....	73
2.5 Test d'acidité et l'alcalinité	74
2.6 Conductivité	74
2.7 Substances oxydables (méthode colorimétrique).....	79
2.9 Carbone organique total	79
2.10 Nitrate	80
2.11 L'ammonium	80
2.12 Dureté	81
2.13 Métaux lourds	82
3 Etude bactériologique	82
3.1 Recherche d'endotoxines	82

3.2 Recherche et dénombrement des germes aerobie viable totaux	84
3.3 Recherche et dénombrement des entérobactérie et coliformes fécaux.....	84
3.4 Recherche de Pseudomonas aeruginosa :	84
- Comparaison des qualités d'eau pharmaceutique.....	85
Conclusion	91
Bibliographie	92
Résumé	99

Liste des tableaux

Tableau 1 : Masse volumique de l'eau en fonction de la température	5
Tableau 2 : Classification des éléments rencontrés dans l'eau	11
Tableau 3 : Comparaison des eaux de surface et des eaux profondes	13
Tableau 4 : Critères de potabilité de l'eau selon l'OMS	14
Tableau 5 : La différence entre les différents types d'eaux	17
Tableau 6 : Les types d'eaux pharmaceutiques selon les pharmacopées Eur ,USP, JP	28
Tableau 7 : Autres différents usages des eaux pharmaceutiques Selon le guide EMA	31
Tableau 8 : L'usage pour Produits pharmaceutiques stériles Selon EMA	32
Tableau 9 : L'usage pour Produits pharmaceutiques non-stériles selon EMA	32
Tableau 10 : Eau utilisée durant la fabrication d'un médicament mais absente dans la formulation finale selon EMA	32
Tableau 11 : Qualification de performance de l'équipement de production de l'eau à usage pharmaceutique	36
Tableau 12 : Comparaison entre les différentes méthodes de traitement	58
Tableau 13 : Température de l'échantillon prise lors d'une analyse d'une eau	76
Tableau 14 : Température et exigences de conductivité (Ph.Eur 9 ^e)	79
Tableau 15 : Valeurs limites de conductivité selon le Ph pour EHP	80
Tableau 16 : Les limites de conductivité de l'eau à usage pharmaceutique	81
Tableau 17 : Comparaison des trois qualités d'eau selon la pharmacopée européenne 9 ^{ème} Edition.	88
Tableau 18 : Les normes de qualité de l'Eau purifiée en vrac (EPv) selon les trois pharmacopées .	89
Tableau 19 : Les normes de qualité de l'eau pour préparation injectable en vrac (EPPIv) selon les trois pharmacopées	90
Tableau 20 : Les normes de qualité de l'eau hautement purifiée en vrac (EHPv) selon les trois pharmacopées	91
Tableau 21 : Les solutions de traitement en rapport avec la qualité d'eau attendue	57

Liste des figures

Figure 1 : Structure de la molécule d'eau	3
Figure 2 : Diagramme de phase de l'eau montrant l'état de l'eau en fonction de la température et de la pression	4
Figure 3 : Les molécules d'eau à l'état solide	4
Figure 4 : Effet de la température sur la viscosité dynamique de l'eau	6
Figure 5 : Evolution de la salinité en fonction de la conductivité électrique et de la température.	7
Figure 6 : La polarité d'une molécule d'eau	7
Figure 7 : l'ionisation de la molécule de HCl dans l'eau	8
Figure 8 : La dissociation chimique ionique de la molécule de NaCl dans l'eau	8
Figure 9 : La solvatation d'un ion sodium avec l'eau	8
Figure 10 : Le cycle naturel de l'eau	10
Figure 11 : Résines-échangeuse d'ions	16
Figure 12 : Microbille de résine échangeuse d'ions.....	16
Figure 13 : Elaboration de la pharmacopée japonaise	23
Figure 14 : Techniques de potabilisation de l'eau de surface ou souterraine	37
Figure 15 : Etapes de traitement de l'eau pour obtenir de l'eau à usage pharmaceutique	37
Figure 16 : Schéma illustratif des principales étapes de prétraitement.....	38
Figure 17 : Principe de l'ultrafiltration.....	39
Figure 18 : Structure d'une membrane composite de nanofiltration	41
Figure 19 : Principe de l'adoucissement de l'eau dure par lit de résine.....	41
Figure 20 : Exemple de Montage d'une station par des adoucissements	42
Figure 21 : L'élimination de chlore par le charbon actif	43
Figure 22 : Principe de stérilisation d'eau par UV.....	44
Figure 23 : Résine échangeuse d'ions	45
Figure 24 : Exemple de résine échangeuse de cations (échange du cation H ⁺ par le cation Na ⁺)....	46
Figure 25 : Processus d'échange d'anions.....	46
Figure 26 : Station de déminéralisation par permutaton d'eau brute.....	47
Figure 27 : Principe de l'osmose et l'osmose inverse	47
Figure 28 : Purification de l'eau par passage à travers de membranes semi-perméables contre gradient de concentration par action de la pression	48
Figure 29 : Station de traitement d'eau industrielle par osmose inverse	48

Figure 30 : Membrane d'osmose inverse disposée en Module spirale	49
Figure 31 : Module à fibres creuses	49
Figure 32 : Principe de fonctionnement d'un module d'électrodésionisation	51
Figure 33 : Principe d'une chaine d'ultrafiltration.....	52
Figure 34 : Station de traitement d'eau par d'ultrafiltration	52
Figure 35 : Principe de distillation	53
Figure 36 : Schéma de distillateur à effet multiple	53
Figure 37 : Station de traitement d'eau brute par distillation	54
Figure 38 : Principe de distillation par thermocompression	56
Figure 39 : Technologie applicable à la production d'eau à usage pharmaceutique	56
Figure 40 : Les chainages possible pour produire les trois types d'eaux à usage pharmaceutique.	58
Figure 41 : Schéma générale d'installation de production , de stockage et distribution d'eau Purifié	59
Figure 42 : Boule d'aspersion	60
Figure 43 : Cuve de stockage avec des piquages	61
Figure 44 : Soupape de sécurité	61
Figure 45 : Disque de rupture	62
Figure 46 : Exemple de pompe à pression	63
Figure 47 : Echangeur tubulaire	64
Figure 48 : Echangeur à plaque double paroi	64
Figure 49 : Triangle de qualité	68
Figure 50 : Flacon de prélèvement	72
Figure 51 : Exemple de Turbidimètre.....	73
Figure 52: Schéma descriptif , principe de mesure de turbidimétrie	
Figure 53 : Exemple de thermomètre Conductivité de l'eau pure associée à la température	75
Figure 54 : Exemple de PH mètre.....	75
Figure 55 : Schématique d'une électrode	76
Figure 56 : Exemple d'un conductimètre	77
Figure 57 : Conductivité de l'eau pure associé à la température	77
Figure 58 : Un conductimètre en ligne	80
Figure 59 : Schéma de principe sonde ion sensitive	83
Figure 60 : Cascade biochimique impliquée dans la détection des endotoxines	85

Liste des abréviations

ANSM	Agence nationale de sécurité de médicament
BPF	Bonne pratique de fabrication
Ca²⁺	Calcium
CF	Coliformes fécaux
Cl⁻	Chlorure
CT	Coliformes totaux
Mg²⁺	Magnésium
NO₂⁻	Nitrite
NO₃⁻	Nitrate
OMS	organisation mondiale de la santé
OI	Osiose inverse
EPPI	Eau pour préparations injectable
UV	Ultraviolet
UFC	Unité formant colonie
USP	Pharmacopée américaine (United States Pharmacopia).
Ex	Exemple
N/A	Non applicable
EDI	Électrodéionisation
UF	Ultrafiltration
MED	Distillation multi-effet
EPDM	Ethylène Propylène Diène-Monomère

Liste des unités

°C	Degré Celsius
g/mol	Gramme par mol (unité de masse molaire)
µm	Micromètre
µg/l	Microgramme par litre
µs/cm	Microsimens par centimètre (unité de conductivité)
mol/L	Mole par litre (unité de concentration)
min	Minute (unité de temps)
mL	Millilitre
NTU	Nephelometric turbidity unit (unité de turbidité)
ppm	Partie par million
UFC	Unité formant colonie
kg/m³	Kilogramme par mètre cube
Kg/mol	Kilogramme par mole
ppb	Partie par billion

Glossaire

Dureté d'une eau : Traduit sa teneur globale en ions calcium (Ca^{++}) et magnésium (Mg^{++}). Elle est exprimée en degrés hydrotimétriques (41)

Liaison hydrogène : La liaison hydrogène est une liaison chimique non covalente de type dipôle-dipôle entre 2 molécules ou entre 2 groupements d'une molécule.(37)

La liaison résulte d'un transfert partiel d'un e- célibataire sur le groupement H.

Les liaisons hydrogène peuvent être intramoléculaires ou intermoléculaires

Membrane semi-perméable : Est une membrane qui ne laisse passer que les solvants, comme l'eau, et non les substances en solution.(39)

Nappe souterraine : Est une masse d'eau contenue dans les interstices ou fissures du sous-sol. On distingue deux types de nappes : libres ou phréatiques et captives. Les nappes captives sont piégées sous des formations géologiques imperméables. Le niveau des nappes peut varier en fonction des infiltrations et des prélèvements d'eau (38)

Norme : Une norme est un ensemble de caractéristiques décrivant et régissant un domaine particulier un objet, un produit, un être. (57)

Turbidité : Est la mesure de l'aspect plus ou moins trouble de l'eau; c'est l'inverse de la limpidité.

Condensation :Désigne un phénomène physique de changement d'état de la matière et plus exactement, le passage de l'état de gaz à un état condensé, solide ou parfois liquide (131).

Point de rosé : Le point de rosée est la température à laquelle l'air doit être refroidi pour que la vapeur d'eau qu'il contient condense en rosée ou en givre(132) .

Forage : Le forage désigne l'action de percer un trou au travers d'une matière solide grâce à une machine spéciale (136) .

Captage : Le captage d'eau est donc un dispositif par lequel on puise (source, sous-sol, rivière) l'eau nécessaire à un usage donné. Il y a extraction d'eau (137).

Degré hydrométrique : Le degré hydrométrique (DH) est une échelle de concentration des ions Ca^{2+} ET Mg^{2+} présents dans une eau minérale, qui permet en particulier à partir de normes de définir ce qu'est une eau "dure" ou "douce" (sa dureté totale) (138) .

Oligoélément : Un oligo-élément est un petit nutriment minéral nécessaire à l'organisme à condition qu'il soit apporté en petite quantité , exemple : le fer, le fluor, l'iode, le cobalt (140).

Contre ion : Ion qui accompagne un autre ion de charge opposée de manière à assurer l'électroneutralité (139).

Biocides : Les produits biocides sont destinés à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles (144).

Prétraitement : Un prétraitement est le traitement préliminaire ou préparatoire de quelque chose avec un produit avant utilisation (141) .

Electrodialyse : L'électrodialyse est un procédé de séparation électro-chimique qui utilise le courant continu pour déplacer des ions à travers des membranes d'échange ionique sélectives afin d'éliminer le sel d'un flux d'alimentation dans un flux concentré, laissant derrière lui un produit à valeur ajoutée (142) .

Fluide caloporteur : Un fluide caloporteur, ou caloripporteur, est un agent de transfert de calories. Il est chargé de transporter la chaleur entre deux ou plusieurs sources de températures (143)

Introduction Générale

L'eau est une ressource limitée et vulnérable, vitale pour l'homme, sa survie, sa santé et son alimentation. Elle est également pour ses activités agricoles, économiques et la qualité de son environnement en dépend étroitement. Cependant, elle est le réceptacle universel de tout type de pollution.

Du point de vue industriel, l'eau est l'élément le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique lors de la préparation des médicaments.

Or, la qualité de l'eau du réseau est loin de répondre aux normes parce qu'elle contient des sels dissous, des matières organiques, des particules et des micro-organismes qui polluent, voire altérer la qualité des produits pharmaceutiques.

De ce fait, l'industriel pharmaceutique n'a pas d'autre alternative que de répondre aux exigences des pharmacopées (Ph.Eur, USP, JP) en terme des procédés d'obtention de l'eau à usage pharmaceutique avec la qualité requise.

Cette eau pharmaceutique est utilisée en tant qu'excipient lors des étapes de synthèse du principe actif, ou lors de la formulation du produit fini, ou bien pour reconstituer un médicament.

Elle constitue également un élément principal de nettoyage des cuves, des équipements et des emballages primaires.

Elle entre donc en contact direct et indirect dans le produit qui sera administré au patient.

Notre travail vise à répondre à ces questions :

- Quels sont les différents types d'eau à usage pharmaceutique ?
- Quels sont les procédés de traitement pour obtenir ces eaux ?
- Quels sont les techniques et les méthodes de contrôle qualité d'eau pharmaceutique ?

Et pour répondre à ces questions, nous avons traité le thème eau à usage pharmaceutique avec ses différentes parties théoriques.

CHAPITRE I :
L'eau
et ses
différents types

1- Présentation de l'eau

L'eau est un liquide très stable qui se présente sur terre en grande quantité , elle est transparente, inodore, insipide.

La molécule d'eau (H_2O) est formée de deux atomes d'hydrogène qui entourent un atome d'oxygène (42) .

Dans une molécule d'eau , les deux atomes d'hydrogène et l'atome d'oxygène complètent leurs couches d'électrons en mettant ceux-ci en commun (figure 1) .

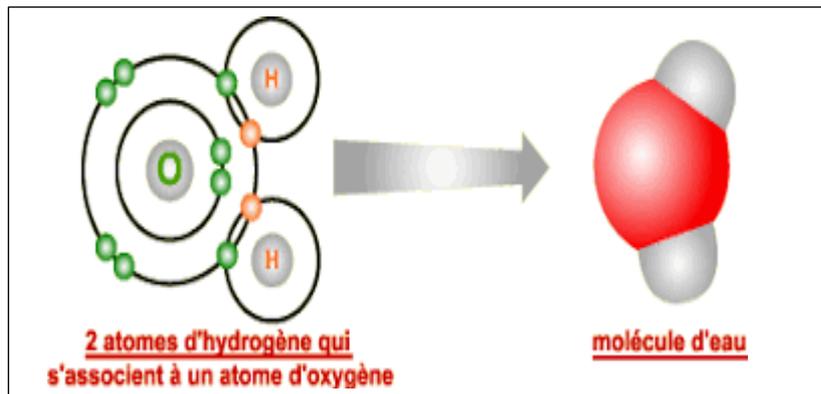


Figure 1 : Structure de la molécule d'eau (2)

Chaque atome d'hydrogène, avec un électron seulement en orbite autour de son noyau , a besoin d'un électron supplémentaire pour atteindre un état stable.

L'atome d'oxygène avec ses six électrons sur la couche externe, en a besoin de deux autres pour compléter celle-ci.

Lorsque ces trois atomes instables mettent en commun leurs électrons, ils forment une molécule d'eau stable (3) .

L'eau a de nombreuses propriétés physiques et chimiques assez particulières

1.1- Propriétés physiques

1.1.1 Etats de l'eau

L'eau sous la pression atmosphérique et la température du milieu , peut se trouver sous trois formes solide, liquide et gazeuse (vapeur).

La figure 2 représente le diagramme des phases de l'eau qui illustre de façon simple la relation entre l'état de la matière , la température et la pression du milieu .

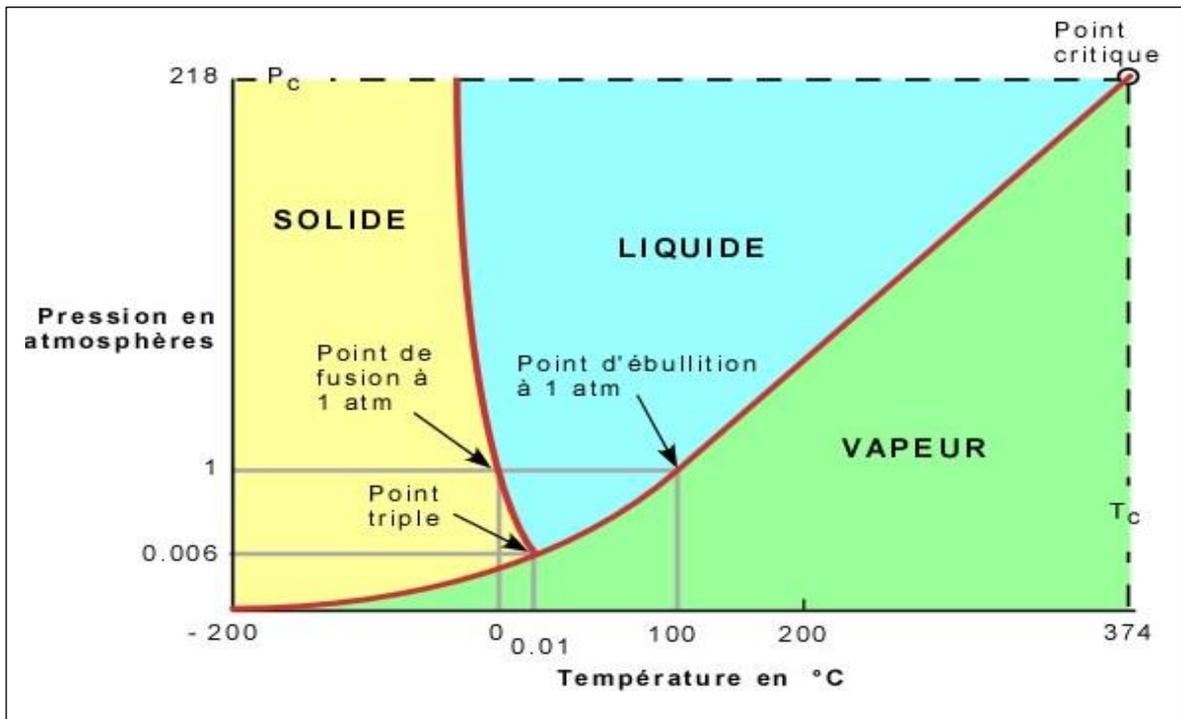


Figure 2 : Diagramme de phase de l'eau montrant l'état de l'eau en fonction de la température et de la pression (1)

➤ Etat solide

Il est obtenu en dessous de 0 °C sous pression atmosphérique. Les molécules d'eau sont disposées suivant un tétraèdre avec une molécule d'eau centrale et quatre autres disposées suivant les quatre sommets d'un tétraèdre régulier (figure 3) .

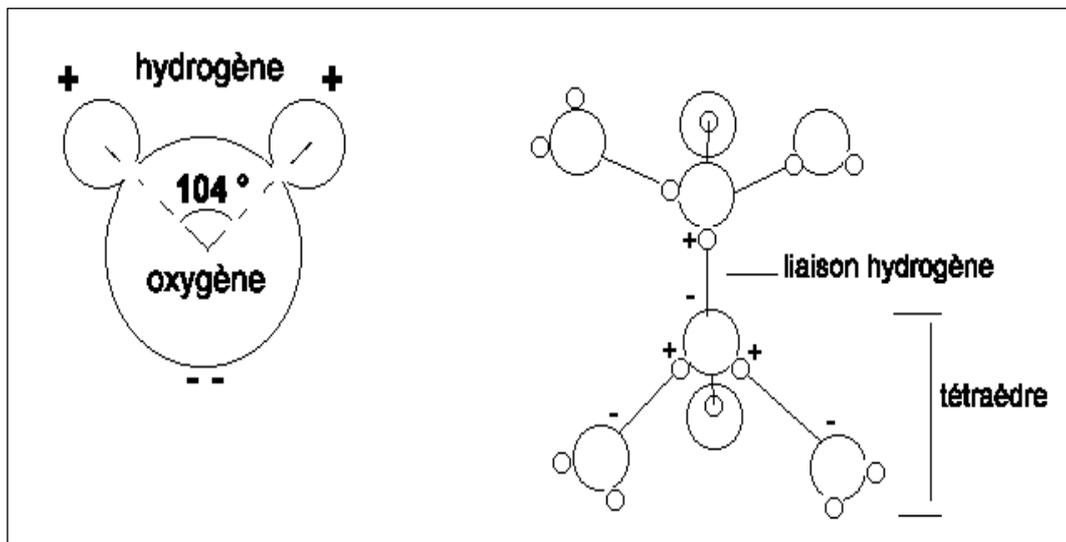


Figure 3 : Les molécules d'eau à l'état solide (13)

Les molécules sont assemblées par des liaisons hydrogène, chaque atome d'hydrogène d'une molécule d'eau étant lié à l'atome d'oxygène de la molécule voisine (4) .

Le réseau cristallin qui en résulte est hexagonal .

➤ Etat liquide

Au cours de la fusion de la glace, les liaisons hydrogènes se rompent, le cristal s'effondre et les molécules se rapprochent les unes des autres, la masse volumique augmente jusqu'à une valeur maximale correspondant à une température de 4 °C sous 1 atmosphère (5).

➤ Etat vapeur

Dans l'atmosphère, l'eau existe sous forme de gaz. C'est la vapeur d'eau qui se présente dans l'air humide. Elle ne correspond qu'à 0.001 % de l'eau de la terre (6).

1.1.2 Masse molaire

La masse molaire d'une substance est la masse d'une mole de cette substance .

Elle s'exprime en (kg/mol) ou (g/mol) .

$M = m/n$, où :

La masse molaire de la molécule d'eau est 18 g. mol^{-1} avec 16 g. mol^{-1} pour l'atome d'oxygène et 1 g. mol^{-1} pour l'atome d'hydrogène.

1.1.3 Masse volumique

La masse volumique notée par le lettre ρ est une grandeur physique qui caractérise la masse de cette substance par unité de volume .

L'unité de mesure est (kg/m^3) .

La masse volumique de l'eau change en fonction de la température du milieu . Celle-ci est présentée au tableau 1 suivant .

Tableau 1 : Masse volumique de l'eau en fonction de la température (7)

Température °C	Masse volumique kg. dm^{-3}	Température °C	Masse volumique kg. dm^{-3}
0	0.999839	20	0.998204
4	0.999972	25	0.997045
10	0.999699	30	0.995674
15	0.999099	100	0.958365

1.1.4 Densité

La densité d'un corps est le rapport de sa masse volumique à la masse volumique d'un autre corps pris comme référence .

Pour les liquides et les solides, le corps de référence est l'eau pure à 4 °C.

La densité de l'eau est égale à 1 .

1.1.5 Viscosité

La viscosité est définie comme l'ensemble des phénomènes de résistance au mouvement d'un fluide pour un écoulement avec ou sans turbulence , Elle est exprimée en pascal seconde (Pa s)

Pour l'eau, cette propriété change en fonction de sa salinité et la température du milieu.

Le graphique de la figure 4 exprime l'effet de la température sur la viscosité dynamique de l'eau .

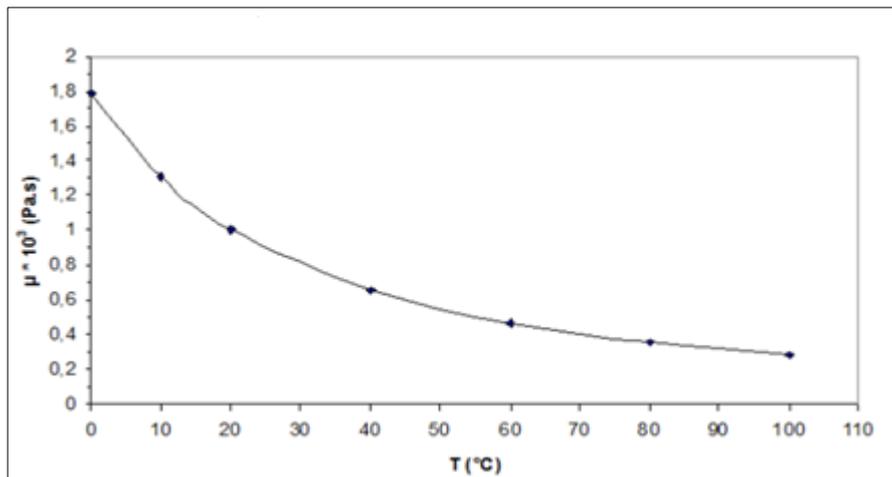


Figure 4 : Effet de la température sur la viscosité dynamique de l'eau (9)

La viscosité de l'eau diminue lorsque la température croît. En revanche, elle augmente avec la teneur en sels dissous .

L'eau de mer est donc plus visqueuse que l'eau de rivière (8).

1.1.6 Propriété électrique

L'eau est légèrement conductrice. La norme algérienne indique pour la conductivité des eaux potables un niveau maximal de 2800 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 20°C.

Elle augmente lorsque des sels sont dissous dans l'eau et elle varie en fonction de la température (10).

La figure 5 suivante présente l'évolution de la salinité en fonction de la conductivité électrique et de la température .

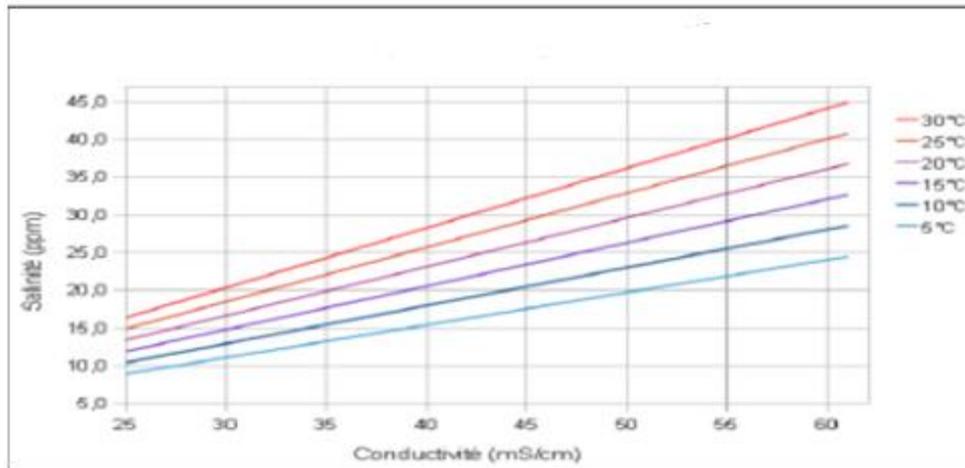


Figure 5 : Evolution de la salinité en fonction de la conductivité électrique et de la température (11).

1.2- Propriétés chimiques

La molécule d'eau présente des propriétés chimiques remarquables.

1.2.1 Polarité

La molécule d'eau (H_2O) est une molécule polaire . Elle comporte des liaisons covalentes polaires entre (O – H).

L'atome d'Oxygène est porteur de 2 charges partielles négatives (-2δ) et chacun des deux atomes Hydrogène sont porteurs d'une charge partielle ($+\delta$) comme représenté à la figure 6 ci-dessous.

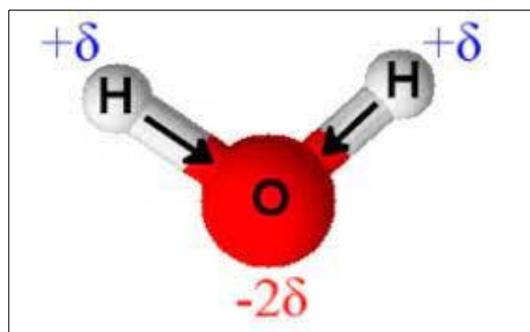


Figure 6 : La polarité d'une molécule d'eau (12)

1.2.2 Dissolution dans l'eau

La dissolution des composés possédant des liaisons partiellement ioniques (fortement polarisées) dans l'eau s'effectue en trois étapes successives (14) :

- Etape d'ionisation : qui correspond à la création de paires d'ions. La polarisation de la liaison est accrue jusqu'à obtenir deux ions liés entre eux par une interaction de type électrostatique .

La figure suivante présente l'ionisation de la molécule de (HCl) dans l'eau.

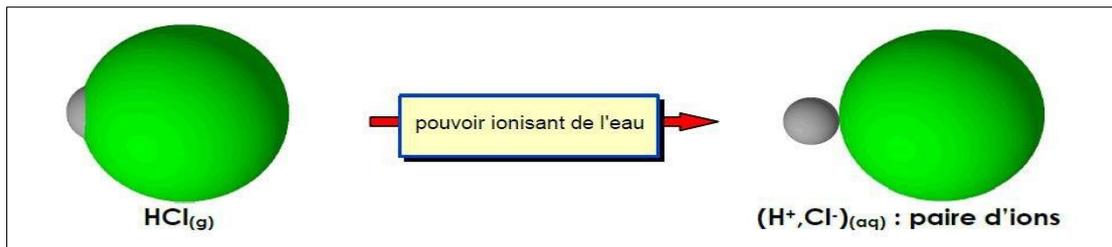


Figure 7 : L'ionisation de la molécule de HCl dans l'eau (15)

- Etape de dissociation (ou dispersion) : c'est la séparation de la paire d'ions formée en apportant de l'énergie au système (sous forme thermique) . C'est la déstabilisation du système .

La figure ci-dessous présente la dissociation chimique ionique de la molécule de NaCl .

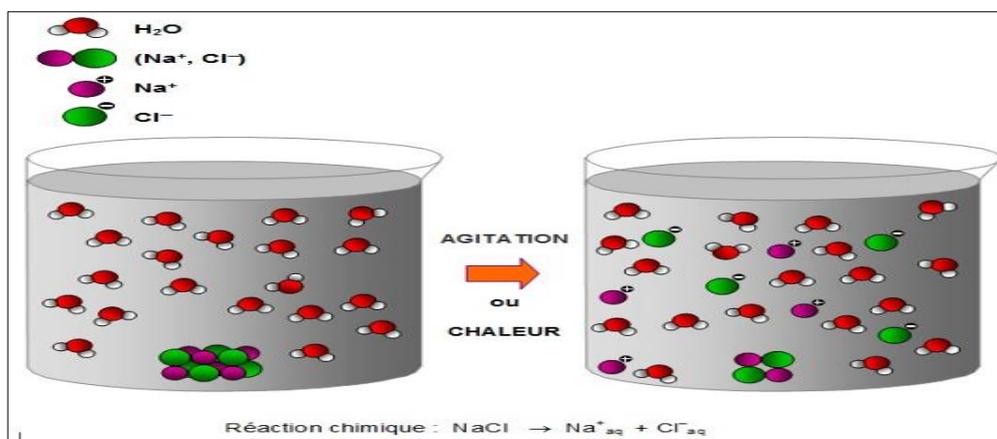


Figure 8 : La dissociation chimique ionique de la molécule de NaCl dans l'eau (43)

- Etape de solvation : c'est l'établissement d'interactions entre les ions obtenus et le solvant .

C'est une étape de création d'interactions attractives (d'origine électrostatique) entre le solvant et les ions. Ces interactions sont stabilisantes.

Le schéma suivant présente l'exemple de solvation d'un ion sodium avec l'eau.

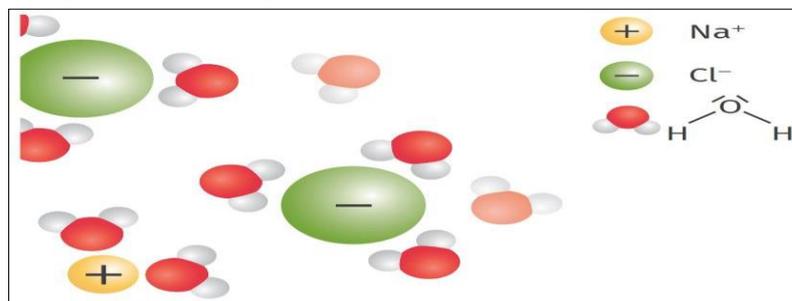


Figure 9 : La solvation d'un ion sodium avec l'eau (16)

1.2.3 Propriété acido-basique

Par autoprotolyse, une molécule d'eau peut se dissocier partiellement suivant la réaction:



L'eau est une molécule présentant une faible conductivité liée à la formation d'ions hydroxyle (H_3O^+) et oxonium (OH^-).

Ce protophyle qui est à la fois un donneur et un accepteur de protons est un ampholyte (10).

Cette réaction d'autoprotolyse est caractérisée par le produit ionique de l'eau (K_e) qui est égal à :

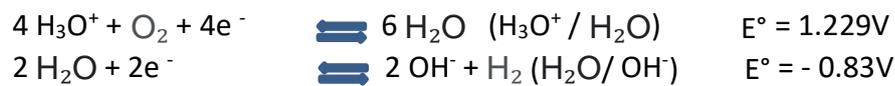
$$K_e = [\text{H}_3\text{O}^+]_{\text{éq}} \times [\text{OH}^-]_{\text{éq}} = 10^{-14} \text{ à } 25^\circ\text{C}$$

K_e : constante de l'équilibre de l'autoprotolyse de l'eau

1.2.4 Propriété d'oxydoréduction

Les phénomènes d'oxydoréductions présentent une grande importance dans tous les domaines du traitement de l'eau .

L'eau elle-même peut participer, suivant les conditions expérimentales , à des réactions d'oxydoréduction :



E° : Potentiel standard (de référence) .

Dans le premier cas, l'eau est un donneur d'électrons, elle est réductrice. Dans le deuxième cas, l'eau est un accepteur d'électrons, elle est oxydante (10).

Il existe plusieurs types d'eau chaque eau est unique et à sa propre typicité, son propre caractère, son terroir :

2 - Différents types d'eaux

2.1 Eaux naturelles

Les eaux naturelles sont toutes les eaux de l'hydrosphère non transformées par l'Homme.

La ressource naturelle hydrique peut paraître banale. Toutefois, elle est à l'origine de la vie et est indispensable au métabolisme humain. De plus, le développement industriel est intimement lié à la gestion de l'eau.

L'eau pure n'existe pas dans la nature, les eaux brutes non traitées, contiennent toujours de nombreuses substances d'origine naturelle ou provenant de l'activité humaine .

2.1.1 Cycle de l'eau naturelle

Schématiquement, le cycle de l'eau dans la nature peut être résumé à quatre grandes

étapes présentées à la figure suivante.

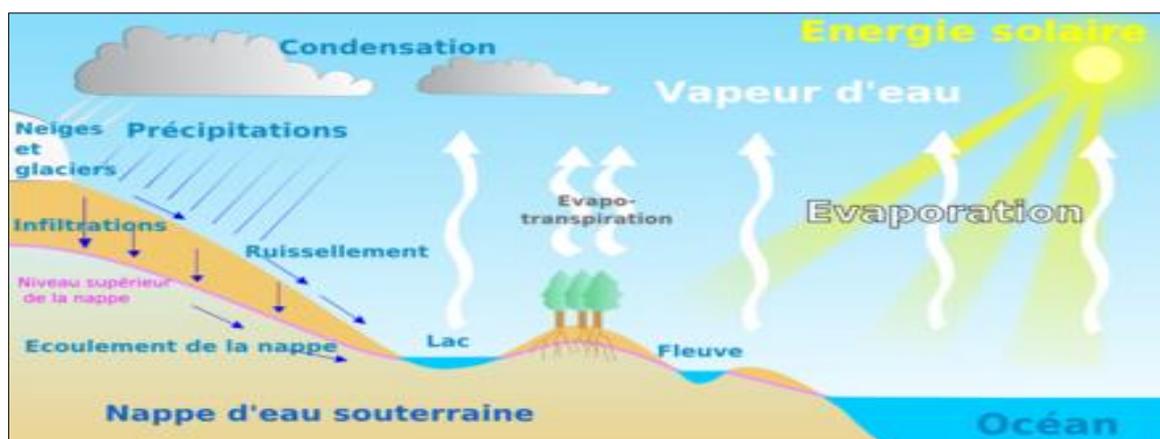


Figure 10 : Le cycle naturel de l'eau (17)

- **Étape de Précipitation**

La vapeur d'eau présente dans l'atmosphère se condense par le jeu des modifications de température et de pression. La pression atmosphérique diminue avec l'altitude.

La masse d'air chargée d'humidité est soumise à une pression plus faible, son volume a tendance à s'accroître et donc de se refroidir selon le phénomène de détente adiabatique.

La capacité de l'air à contenir de l'eau à l'état diminue jusqu'à atteindre le point de rosée.

Des gouttes d'eau se forment créant des nuages. L'eau retombe sur la terre par la force de la gravité. Cette eau représente l'essentiel de l'origine de l'eau douce sur terre.

La phase aérienne du cycle de l'eau ne représente qu'une faible part du bilan hydrologique mondial.

Toutefois, cette étape du cycle de l'eau est très rapide avec un temps de séjour inférieur à 8 jours.

Son rôle est primordial, elle permet de redistribuer l'eau à la surface de la terre.

Une autre étape est identifiée dans la phase aérienne du cycle de l'eau, c'est l'interception.

Elle correspond à la fraction de la précipitation qui n'atteint pas directement le sol mais qui est arrêtée lors de sa chute par la végétation, les constructions, les routes et plus généralement les surfaces imperméabilisées.

- **Étape de ruissellement**

Les eaux de surface provenant des précipitations s'écoulent vers les étendues d'eau libre telles que les lacs, les rivières ou les mers.

- **Étape d'infiltration**

Une autre part de l'eau des précipitations s'infiltrent au niveau du sol pour alimenter les

nappes d'eau souterraines.

- **Etape d'évapotranspiration**

Elle correspond à l'eau de surface vaporisée par des phénomènes physiques (évaporation directe) et qui peut être absorbée par la masse d'air concernée.

L'évapotranspiration intègre également l'eau émise par les plantes par le phénomène de transpiration.

2.1.2 Caractéristiques de l'eau naturelle

Les eaux naturelles correspondent aux eaux souterraines, aux eaux de surface et aux eaux de mers.

Pour satisfaire les besoins en eau potable, il est nécessaire de passer par le traitement des eaux naturelles.

Les eaux douces naturelles (eaux de surface et eaux souterraines) sont préférées aux eaux de mer, en raison des difficultés technologiques et les coûts élevés de traitement.

L'eau brute naturelle qui n'a pas été traitée envoyés par les forages, captages, lacs, rivières...etc, vont être rendu potable puis être transformé en eau pharmaceutique.

Les eaux brutes naturelles sont chargées en éléments organiques, minéraux ou bactériens en fonction du milieu rencontré. Ces éléments sont présentés au tableau 2 ci-dessous

Tableau 2 : Classification des éléments rencontrés dans l'eau brute naturelle (18)

Etat ou forme des éléments dans l'eau	Nature des éléments		
Matières en suspension	Sables, argiles, boues diverses, roches en débris, matières organiques, minérales ou végétales		
Matières en émulsion	Matières organiques colloïdales Huiles minérales, goudrons, suies, pétroles, argiles colloïdales		
Matières organiques solubilisées	Tourbes, déchets végétaux, matières azotées. Produits de synthèse organique soluble ...		
Sels minéraux dissous	Carbonates Bicarbonates Sulfates Chlorures Nitrates ...	de	Calcium Magnésium Sodium Potassium Ammonium ...
Gaz	Oxygène, azote, dioxyde de carbone, Ammoniac ...		
Organismes vivants d'origine végétale, animale, bactérienne et virale	Plancton, algues, champignons, vers, larves d'insectes, bactéries, amibes, virus ...		

2.1.3 Caractéristiques des eaux de surface

Les eaux de surface correspondent aux eaux circulantes et aux eaux stockées naturellement dans les lacs ou artificiellement avec des retenues d'eau. Ces eaux sont facilement accessibles et captées.

Les eaux de surface présentent les caractéristiques suivantes :

✓ La qualité des eaux varie de façon saisonnière selon les changements de climat.

La température, la turbidité, la coloration et la concentration en colloïdes, particules ou éléments dissous sont modifiées après des épisodes climatiques.

✓ Le développement d'une vie aquatique,

✓ La présence de matières organiques liées à la décomposition de végétaux ou des cadavres d'animaux,

✓ Une forte sensibilité aux activités humaines, industrielles et agricoles qui génèrent de la pollution (hydrocarbures, solvants, pesticides, herbicides, médicaments, ...),

✓ Une contamination en bactéries, virus et protozoaires plus ou moins marquée.

Les eaux naturelles de surface sont rarement utilisées pour l'alimentation des populations.

Des traitements sont souvent nécessaires pour obtenir une eau de qualité acceptable.

2.1.4 Caractéristiques des eaux souterraines

Les eaux souterraines s'infiltrent dans le sol et s'accumulent pour former des réserves sous la forme de nappes libres ou de nappes captives.

Les propriétés physico-chimiques de ces eaux sont influencées par la traversée des milieux géologies rencontrées.

Elles peuvent être fortement chargées en éléments minéraux dissous (chlorures , nitrates..) et elles sont caractérisées par une grande pureté microbiologique . Leur composition chimique est stable au cours du temps . Ces eaux présentent ainsi une faible teneur en dioxygène(O₂) dissous.

Les réserves localisées à une faible profondeur peuvent être sujettes à une contamination avec des micropolluants minéraux (métaux lourds) ou des dérivés azotés (engrais et pesticides) , ce qui les rendent non potable .

Généralement , les forages profonds sont de meilleure qualité.

Des données qualitatives comparatives entre eaux de surfaces et eaux profonde sont résumées dans le tableau 3 :

Tableau 3 : Comparaison entre des eaux de surface et des eaux profondes (18)

Caractéristiques	Eaux de surface	Eaux profondes
Température	Fonction des saisons	Constante
Turbidité, matières en suspension et colloïdes	Variable et parfois élevée	Faible ou nulle
Minéralisation globale	Variable en fonction du terrain, des précipitations et des rejets	Plus importante que les eaux de surface et généralement Constant
Fe et Mn divalent	Absents	Présents
CO ₂ agressif	Absent	Présent en grande quantité
O ₂ dissous	A saturation	Absent
Sulfure d'hydrogène (H ₂ S)	Absent	Présent
Ammonium (NH ₄ ⁺)	Présent dans les eaux polluées	Présent et non Nécessairement lié à une pollution bactérienne
Nitrates (NO ₃ ⁻)	Peu abondants (sauf en cas de Pollution)	Abondant, (majorés par les apports azotés)
Micropolluants minéraux et organiques	Présents	Absent sauf en cas de pollution accidentelle (forte rémanence)
Eléments vivants	Bactéries , virus , algues , protozoaires	ferrobactéries

2.1.5 Consommation d'une eau naturelle

Toutes les sources d'eau ne sont pas propres à la consommation et risquent de nuire à la santé humaine.

En effet, une mauvaise qualité et/ou accessibilité à l'eau potable peut provoquer des maladies hydriques (ou maladies à transmission hydrique) . Dont , il existe 4 catégories (17) :

- Les maladies liées à une toxicité : par des métaux , produits chimiques ou encore éléments radioactifs ;
- Les maladies infectieuses : par des microorganismes pathogènes (bactéries, virus) présents dans l'eau .
- Les maladies parasitaires (parasitoses) : suite à la présence des parasites dans l'eau .
- Les maladies véhiculées par des vecteurs se développant dans l'eau : l'eau présente peut être la source de développement de vecteurs de maladie (moustiques, mouches) qui entraînent des maladies infectieuses ou parasitaires chez l'homme.

2.2 Eaux potables

Définition

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'eau potable est une eau dotée de caractéristique microbienne, chimique et physique répondant à des directives et à des normes relatives à la qualité de l'eau de boisson.

Qualité d'une eau potable

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a instauré quelques lignes directrices qui sont des références internationales garantissant la qualité requise pour que l'eau soit dite potable.

Ces lignes directrices, mises à jour en 2006 sont la référence en ce qui concerne la sécurité de l'eau potable (19) (tableau 4).

Tableau 4 : Critères de potabilité de l'eau selon l'OMS (21).

Paramètre	Norme
pH	Pas de valeur guide mais un optimum entre 6.5 et 9.5
Couleur	Pas de valeur guide
Dureté	200 ppm
Turbidité	Non mentionnée
Aluminium (Al)	0.2 mg/L
Arsenic (As)	0.01 mg/L
Bore (B)	0.5 mg/L
Plomb (Pb)	0.01 mg/L
Cuivre (Cu)	2 mg/L
Azote (total N)	50 mg/L
Sodium (Na)	Pas de valeur guide
Sulfate (SO ₄)	500 mg/L
Chlore (Cl)	250 mg/L
Cyanure (CN)	0.07 mg/L

Fluorure (F)	1.5 mg/L
Nitrate (NO ₃)	50 mg/L
Nitrite (NO ₂)	0.1 mg/L
Calcium (Ca)	100 mg/L
Résidu sec	1500 mg/L
Magnésium (Mg)	50 mg/L
Chlorure (Cl)	200 mg/L
Potassium (K)	12 g/L

L'eau potable mise à disposition pour l'industrie pharmaceutique

L'obtention d'une eau à usage pharmaceutique de qualité pharmacopée se fait uniquement à partir d'une eau potable .

L'approvisionnement de cette dernière par l'industriel pharmaceutique se fait par deux possibilités (20) :

- A partir d'un point d'un forage ou d'un captage propre à l'établissement pharmaceutique qui prend en charge le traitement de l'eau pour le rendre potable ,
- Grâce à un réseau de distribution public : dans ce cas c'est un fournisseur indépendant qui est chargé du traitement, de la distribution et de la conformité de l'eau.

Afin de veiller à la conformité de l'eau potable , des contrôles de qualité sont effectués lors de sa production après les traitements initiaux , lors de son stockage et tout au long de la chaîne de distribution .

2.3 Eau déminéralisée

- L'eau déminéralisée est une eau dans laquelle la quasi-totalité des cations et anions a été éliminée par un traitement de déminéralisation ou désionisation, par passage sur des résines échangeuses d'ions (figure 11)

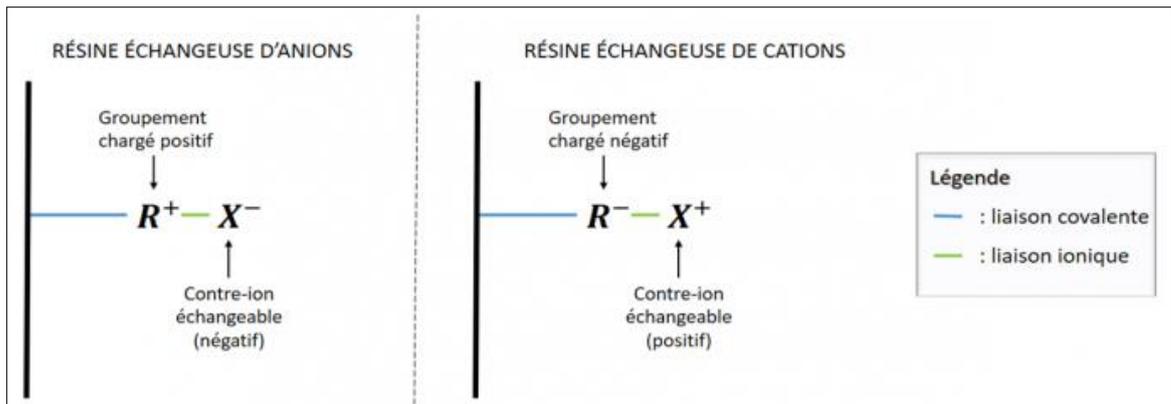


Figure 11 : Résines-échangeuse d'ions (22)

- une résine échangeuse d'ions est une structure de support, ou matrice, qui se présente le plus souvent sous la forme de microbilles insolubles de 0,25 à 0,5 mm de diamètre, de couleur blanche à jaune pâle, produites à partir de composés organiques polymérisés (21).

Ces microbilles sont généralement poreuses (figure 12) .



Figure 12 : microbille de résine échangeuse d'ions (23)

2.4 Eau distillée

L'eau distillée est une eau exempte de tout composé inorganique. De plus, elle est stérile et apyrogène en sortie de distillateur (mais elle peut subir une recontamination microbienne, selon ses conditions de stockage).

Elle est obtenue à partir de l'eau potable.

Cette catégorie d'eau permet la préparation de réactifs de laboratoire, fonctionnement des analyseurs de biologie, ...etc

2.5 Eau osmosée

L'eau osmosée est exempte des substances inorganiques et organiques . Elle est obtenue par osmose inverse .

En terme de qualité, elle se situe entre l'eau déminéralisée et l'eau distillée. Elle se caractérise par une très forte résistivité ($> 1 \text{ M}\Omega/\text{cm}$).

Selon son degré de purification, l'eau osmosée est destinée soit à un usage :

- Thérapeutique : utilisation pour la dilution des concentrés d'hémodialyse,
- Technique : alimentation d'appareillage de laboratoire, d'autoclaves, d'humidificateurs....

2.6 Eau adoucie

L'eau adoucie est une eau obtenue à partir de l'eau potable, dans laquelle les teneurs en ions calcium et magnésium ont été abaissées par passage sur des résines échangeuses d'ions (anionique ou cationique) .

L'eau adoucie a une dureté (ou titre hydrométrique) abaissée, et donc un pouvoir entartrant moindre.

Elle a essentiellement un usage technique et va être utilisée au niveau des centrales de chaufferie, des systèmes de climatisations et d'humidificateurs, des tours de refroidissement .

Elle ne doit pas être utilisée pour un usage alimentaire.

Le tableau 5 ci-dessous présente la différence entre les différents type d'eaux .

Tableau 5 : La différence entre les différents type d'eaux (33,34,35)

Type d'eau	Qualité
Eau déminéralisée	<ul style="list-style-type: none"> - Ne contient aucun ion (tels Ca^{2+} et HCO_3^-) ; - Peut contenir des matières non chargées (matières organiques, bactéries, etc.)(35)
Eau distillée	<p>Contient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des gaz dissous ; - des sels minéraux ; - des composés organiques ; - des composés biologiques (bactéries, virus, etc.)(35)
Eau osmosée	<ul style="list-style-type: none"> - Ne contient pas de sels minéraux (calcium , magnésium ...) - Pas de micro-organismes et de métaux lourds .(33)
Eau adoucie	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de sels de métaux alcalino-terreux : carbonates , sulfates , calcium et magnésium .(34)

2.7 Eau minérale

Les eaux minérales sont des eaux provenant d'une nappe souterraine et contenant des matières minérales , dont la teneur en minéraux et oligoéléments leur confère des vertus thérapeutiques.

En effet, certaines teneurs ne sont pas conformes aux critères de potabilité et seraient refusées en réseau public de distribution , par exemple, la teneur maximum en fluor de l'eau potable est fixée à 1.5mg/L alors que les eaux minérales peuvent en contenir jusqu'à 5mg/L(28)

Elles sont donc soumises à des normes spécifiques et peuvent atteindre des teneurs qui ne seraient pas tolérées pour l'eau potable.

Extraite de son gisement hydrominéral, l'eau minérale ne doit pas être exposé à des risques susceptible de dégrader sa qualité originelle.

Le processus de traitement s'effectue en deux étapes : une étape de filtration et une étape de stérilisation par ultra-violet.

Les eaux minérales contiennent divers oligo-éléments (silice, fluor, zinc, cuivre) participent au bon fonctionnement de l'organisme.

2.8 Eau de source

Elle est issue des nappes souterraines profondes. Elle n'a subi aucune pollution ni traitement chimique et est naturellement propre à la consommation.

L'eau de source est soumise à la même réglementation que l'eau du robinet, elle doit donc respecter tous les critères de potabilité.

L'eau de source peut présenter certaines particularités :

Sa composition peut varier dans le temps, de même que sa teneur en minéraux.

L'eau de source peut naturellement contenir du gaz carbonique qui la rend pétillante (28).

Elle est traitée, embouteillée est vendue par des industries.

2.9 Eau gazeuse

Egalement appelée eau acidulée ou gazéifiée, c'est une eau dans laquelle un ou plusieurs gaz se trouvent dissous par :

- Une action naturelle : l'eau se charge en dioxyde de carbone (CO_2) lors de sa remontée vers la source).
- Une action artificielle : par ajout en pharmacie, en usine ou à domicile de produits créant l'acide carbonique (H_2CO_3) (30).

L'eau gazeuse est utilisée pour :

- Détartre le fer, l'inox,
- Nettoyer une tache d'urine ou de sang,
- Nettoyer son visage ou ses cheveux.

2.10 Eau thermale

C'est une eau provenant d'une source profonde et qui a cheminé pendant de longues années, voire des décennies, avant d'être extraite.

Au cours de son voyage à travers les roches, elle a emmagasiné des minéraux, des oligo-éléments, qui en font une eau extrêmement riche et bienfaisante.

Pour la préserver , elle doit être éloignée de tout risque de pollution.(31)

Les bienfaits des eaux thermales pour la peau ne sont plus à prouver. Ces eaux naturellement riches en sels minéraux et en oligo-éléments puisent leurs vertus hydratantes, apaisantes et reminéralisantes dans les roches qu'elles parcourent, ce qui leur confère la capacité de résoudre de nombreux désordres cutanés (sécheresse, inconfort, irritations...).(32)

3 Eau à usage pharmaceutique

Cette eau qui diffère des autres types déjà cités , est l'utilité la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique ou plus simplement lors de la préparation de la grande majorité des médicaments. Elle est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors de la formulation du produit fini ou comme un élément principal de nettoyage des cuves , des équipements ou des emballages primaires , articles de synthèse et réactifs analytiques (36)

CHAPITRE II :
Eaux
à usage
pharmaceutique

L'industriel doit se conformer aux différentes réglementations :

1 - Contexte réglementaire

1.1 Textes réglementaires

L'industriel doit se conformer aux différents textes réglementaires dans différents référentiels :

1- Pharmacopées

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 donc sa qualité.

Ce recueil comprend :

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

Les monographies de la pharmacopée sont élaborées de façon à répondre aux besoins des :

- Autorités réglementaires,
- Services chargés du contrôle qualité des médicaments et de leurs constituants,
- Fabricants de médicaments et de leurs différents composants.

Il existe deux types de pharmacopées :

- ✓ Pharmacopée internationale , comme : la pharmacopée Européenne .
- ✓ Pharmacopée nationale , tel que : la pharmacopée Américaine , la pharmacopée Japonaise , la pharmacopée Française .

- Pharmacopée Européenne

Cette pharmacopée est élaborée par la commission européenne (CE) de pharmacopée composée de délégations nationales, soit 39 États membres et l'Union européenne (UE), elle compte 30 observateurs , sous l'égide de la direction européenne de la qualité du médicament (DEQM), à Strasbourg, France.

Elle est juridiquement contraignante dans 39 pays et est utilisée dans plus de 100 pays dans le monde.

La première version de la Ph.Eur a vu le jour en 1964 ce qui permis de standardiser la qualité des produits pharmaceutiques au niveau communautaire.

Actuellement , c'est la 10^e édition qui est en vigueur , elle a été publiée en 2019 , elle

comprend 2462 monographies , dont les monographie de produits finis .

Son rôle de la Pharmacopée Européenne est de participer à la protection de la santé publique par le biais de l'élaboration de spécifications communes reconnues relatives à la qualité du médicament et de ses composants.

Ces spécifications doivent être appropriées puisqu'elles constituent, pour le patient, l'une des garanties fondamentales en matière de sécurité d'emploi des médicaments.

En outre, leur existence facilite la libre circulation des médicaments au sein de l'Europe et au-delà.

- **Pharmacopée Américaine**

Cette pharmacopée est une organisation non gouvernementale à but non lucratif . Elle est divisée en différents groupes qui sont :

- Convention de l'USP
- Conseil d'administration
- Conseil d'experts
- Equipe scientifique

Les normes décrites dans l'USP sont réglementairement opposables.

Pour autant, la convention de l'USP n'a pas de pouvoir pour faire appliquer ces normes, c'est à la US Food Drug Administration (US-FDA) que revient cette mission.

L'USP-NF est une combinaison de deux recueils, la United States Pharmacopeia (USP) et le National Formulary (NF). Elle contient des normes pour les médicaments, les formes posologiques, les substances médicamenteuses, les excipients, les produits biologiques.

Elle comprend plus de 5000 normes de qualité pour les médicaments (145) , dont les monographies de matières première et de produits finit .

Actuellement, l'USP est en sa 44^{ème} édition - NF 39, publié en 2021, l'USP publie chaque année une nouvelle édition .

Elle définit des standards de qualité et de pureté des matières premières et des spécialités pharmaceutiques.

- **Pharmacopée Japonaise**

La pharmacopée japonaise se définit comme un recueil officiel de normes et de méthodes analytiques applicable au Japon et nécessaire pour assurer la qualité des produits pharmaceutiques en accord avec les connaissances scientifiques , les technologies disponibles ainsi que les besoins médicaux.

Elle est dans sa 18^e édition, publiée en juin 2021 .

L'élaboration de la J.P se fait selon l'organigramme suivant (Figure 13).

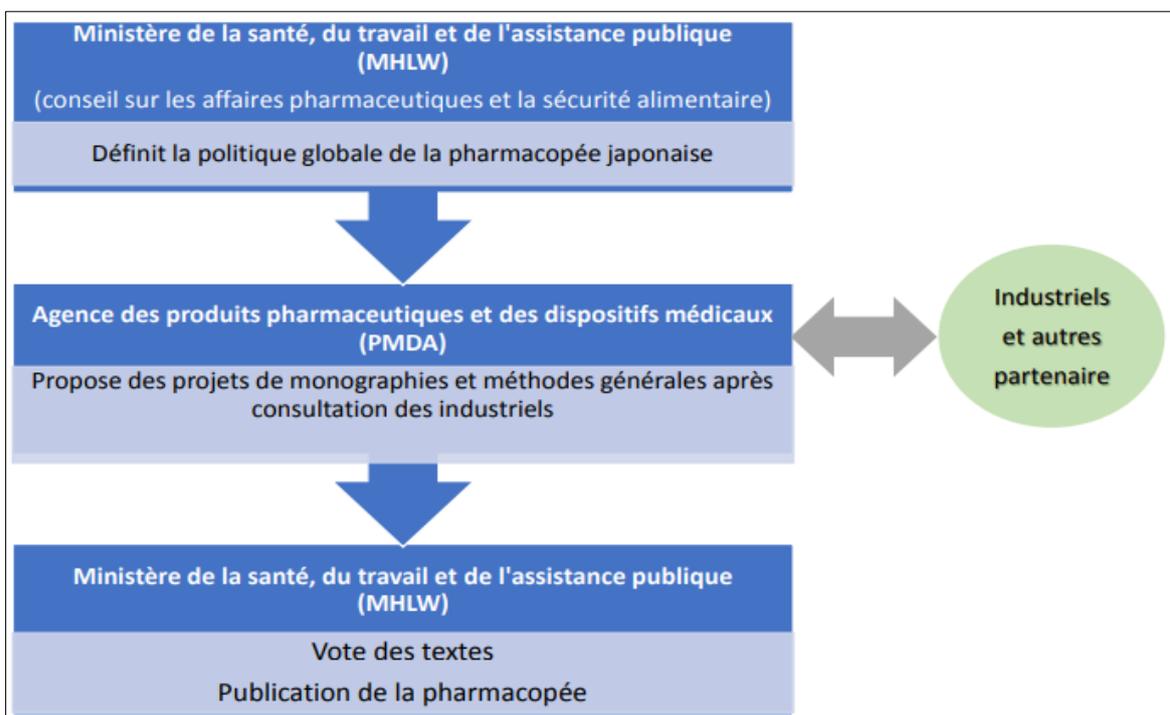


Figure 13 : Elaboration de la pharmacopée japonaise

Les objectifs de cette pharmacopée sont les suivants (43):

- Mettre en place des normes qualité pour tout médicament représentant un enjeu pour la santé publique,
- Améliorer la qualité des produits par la mise à jour des techniques et des connaissances,
- Promouvoir la reconnaissance de la pharmacopée japonaise à l'échelle internationale,
- Accélérer la révision des normes qualité et faciliter leur mise en application,
- Assurer une transparence lors de l'élaboration de la pharmacopée,
- Assurer la diffusion de la pharmacopée sur tout le territoire.

Toutes ces pharmacopées (Ph.Eur, USP -NF, JP) définissent les normes qualitatives et opposables des eaux à usage pharmaceutique.

Les procédés d'obtention et les méthodes de contrôle qualité, qui diffèrent selon les pharmacopées, sont également décrits.

Ainsi, Elles décrivent les qualités physico-chimiques et microbiologiques requises pour chacune de ces eaux monographiées, les méthodes d'analyse pour accepter leur conformité et leurs modes de génération .

2 - Bonnes Pratiques de Fabrication

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication comme « un des éléments de

l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ».

Elle constitue donc un ensemble de règles utilisées lors de la fabrication du médicament pour en garantir la sûreté, la bonne identification et la pureté.

De ce fait, l'accès au marché d'un médicament est subordonné au respect des BPF. Ces textes portent sur tous les aspects des processus de production et de contrôle qualité d'un produit pharmaceutique :

- Le processus de fabrication doit être déterminé et validé .
- Le processus de stockage et de transport doit être adaptés.
- Le personnel de production et de contrôle de la qualité doit être formé et qualifié.
- Les installations doivent être suffisantes et qualifiées.
- Les instructions et des modes opératoires écrits doivent être approuvés.
- La mise en place d'un système de traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de lot.
- La mise en place d'un système d'enregistrement et d'examen des réclamations.
- La mise en place d'un système d'audit interne permettant la vérification de la mise en application et le monitoring des BPF (44)

Les BPF fournissent également des informations sur :

- Les spécifications disponibles de l'eau à usage pharmaceutique,
- Des indications sur la qualité de l'eau à utiliser pour des applications particulières telle que la fabrication d'ingrédients pharmaceutiques actifs (API) et la préparation des formes pharmaceutiques,
- Des indications relatives à la conception, l'installation et l'exploitation des systèmes d'eau pharmaceutiques.

1.2 Organismes réglementaires

1 Conseil International sur l'Harmonisation

Le conseil International sur l'harmonisation a pour origine la Conférence des Autorités de réglementation pharmaceutique de l'OMS (ICDRA) créée à Paris en 1989 .

Cette conférence a fait ressortir la nécessité de posséder une instance commune de réglementation qui regrouperait les instances réglementaires et les industries pharmaceutiques. C'est ainsi que l'ICH fut créée en 1990 [45]. Par la suite, le groupe de

discussion des pharmacopées (GDP) a été fondé en juin 2010 pour proposer et constituer une harmonisation des principales pharmacopées.

Cet organisme comporte six grandes structures ;

- Le comité de pilotage
- Les coordonnateurs
- Le secrétariat
- Les groupes de travail
- La coopération globale
- Le comité de direction de MedDRA

L'ICH traite initialement des exigences requises au niveau des nouveaux médicaments ce qui a une conséquence au niveau des produits génériques.

L'ICH émet quatre guidelines

- (Q) : Guideline de qualité : contient des lignes directrices de Q1 jusqu'à Q14
- (S) : Guideline de sécurité : contient des lignes directrices de S1 jusqu'à S12
- (E) : Guideline Efficacité : contient des lignes directrices de E1 jusqu'à E20
- (M) : Guideline de multidisciplinaires : contient des lignes directrices de M1 jusqu'à M14

Ces lignes font office de recommandations que les laboratoires pharmaceutiques sont tenus de suivre pour le développement ou la fabrication de leurs médicaments .

2 Agence Européenne des médicaments

Il s'agit d'une agence de l'Union européenne (UE) créée en 1995. Elle siège à Amsterdam depuis 2019.

Son autorité s'exerce à travers les agences nationales, notamment , l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) en France ou l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) en Belgique.

L'agence évalue, coordonne et supervise le développement des nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire dans UE .

L'EMA contribue à protéger et à promouvoir la santé humaine et animale en évaluant et en contrôlant les médicaments au sein de l'union européenne (UE) et de l'espace économique européen (EEE) (46) .

EMA a publié une Ligne directrice sur « **la qualité de l'eau à usage pharmaceutique** » , mise à jour en juillet 2020 , et qui est entrée en vigueur le 1^{er} février 2021 .

Cette directive détaille la qualité et le processus d'obtention de l'eau à utiliser dans la fabrication pharmaceutique (47).

3 Organisation internationale de normalisation

C'est une organisation internationale non gouvernementale, indépendante, dont les 163 membres sont les organismes nationaux de normalisation.

Par ses membres, l'organisation réunit des experts qui mettent en commun leurs connaissances pour élaborer des normes internationales d'application volontaire, fondées sur le consensus, pertinentes pour le marché, soutenant l'innovation et apportant des solutions aux enjeux mondiaux

Ses normes internationales garantissent des produits et services sûrs, fiables et de bonne qualité.

Pour les entreprises, les normes ISO sont des outils stratégiques permettant d'abaisser les coûts en réduisant les déchets et les erreurs tout en améliorant la productivité.

Elles les aident à accéder à de nouveaux marchés et à établir des règles du jeu équitables pour les pays en développement en facilitant le libre-échange et le commerce équitable dans le monde.

les normes permettent ainsi d'assurer une gestion améliorée de la qualité de l'eau pharmaceutique à long terme via des pratiques efficaces. dont elles proposent des procédés pour une meilleure utilisation telle que l'irrigation et la canalisation (48)

Dans ce domaine, l'organisation internationale de normalisation a publié des lignes directives, à titre d'exemple :

La norme ISO 19458 : 2006 « Echantillonnage pour analyse microbiologique » Elle fournit des conseils sur :

- Les régimes de planification du prélèvement d'eau,
- Les modes opératoires de prélèvement en vue de l'analyse microbiologique,
- Le transport des échantillons ,
- La manipulation et la conservation des prélèvements avant le début de l'analyse .

La norme ISO 22519 : 2019 « Système de prétraitement et de production d'eau purifié et d'eau d'injection »

Cette ligne spécifie la conception, la sélection des matériaux, la construction et l'exploitation des systèmes de prétraitement et de production à base d'eau purifiée (EP) et d'eau pour injection (WFI).

La norme ISO 13959:2014 « Eau pour hémodialyse et thérapie apparentée »

Elle spécifie les exigences minimales pour l'eau utilisée dans le cadre d'hémodialyses et thérapies apparentées.

Elle inclut l'eau utilisée pour préparer les concentrés et les fluides de dialyse pour hémodialyse, hémofiltration et hémofiltration et pour retraiter les hémodialyseurs (49).

1.3 Recommandations

Des recommandations peuvent être données par des organismes privés sur les modalités de production et de contrôle des eaux à usage pharmaceutique.

Ces textes n'ont pas de valeur légale mais permettent des consensus sur l'état de l'art, à titre d'exemple :

- La Société Française des science pharmaceutique (SFSTP) qui publie des articles sur les méthodologies de production, de qualification et de contrôle qualité des eaux à usage pharmaceutique .
- L'association (A3P) pour les produits propres et parentéraux , qui publie aussi des articles sur les méthodologies de production, de qualification et de contrôle qualité des eaux à usage pharmaceutique .
- L'Association (ASPEC) pour la prévention et l'étude de la contamination qui publie des articles et des guides sur les moyens de maitrise des risques de contamination dans les installations de traitement et de distribution d'eau des industries pharmaceutiques.

2- Différents types d'eaux pharmaceutiques et leurs usages

La qualité des eaux à usage pharmaceutique dans le monde est régie par trois principales pharmacopées : l'américaine (USP), l'européenne (Ph.Eur) et la japonaise (JP).

Leur cadre réglementaire est de plus en plus exigeant car elles peuvent entrer en contact direct ou indirect avec les médicaments administrés au patient.

Les pharmacopées décrivent les qualités physico-chimiques et microbiologiques requises pour chacune des eaux monographiées, présentées au tableau 6 , les méthodes d'analyse pour accepter leur conformité ainsi leurs modes de génération.

Ces eaux peuvent être divisées en deux types généraux :

- Eaux sous forme vrac, qui sont généralement produites sur le site où elles sont utilisées :
 - ✓ Eau purifiée vrac (EP)
 - ✓ Eau hautement purifié (EHP)
 - ✓ Eau pour préparation injectable vrac(EPPI)
 - ✓ Vapeur d'eau (VP)

- Eaux stériles, qui sont produites, emballées et stérilisées pour préserver la qualité microbienne tout au long de leur durée de conservation.

Tableau 6 : Les types d'eaux pharmaceutiques

EAU PHARMACEUTIQUE		PHARMACOPEE
Eau purifiée (EP)	<ul style="list-style-type: none"> - Eau purifiée en vrac (EPv) - Eau purifiée conditionnée en récipients (EPc) 	<ul style="list-style-type: none"> - Européenne - Américaine - Japonaise
Eau hautement purifiée (EHP)		<ul style="list-style-type: none"> - Européenne
Eau pour préparation injectable (EPPI)		<ul style="list-style-type: none"> - Européenne - Américaine - Japonaise
Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse		<ul style="list-style-type: none"> - Européenne - Américaine
Vapeur pure		<ul style="list-style-type: none"> -Américaine
Eau stérile	<ul style="list-style-type: none"> • Eau purifiée stérile 	<ul style="list-style-type: none"> - Américaine - Japonaise
	<ul style="list-style-type: none"> • Eau stérile pour injection 	<ul style="list-style-type: none"> - Américaine - Japonaise
	<ul style="list-style-type: none"> • Eau bactériostatique pour injection 	<ul style="list-style-type: none"> - Américaine
	<ul style="list-style-type: none"> • Eau stérile pour l'irrigation 	<ul style="list-style-type: none"> - Américaine - Européenne
	<ul style="list-style-type: none"> • Eau stérile pour inhalation 	<ul style="list-style-type: none"> - Américaine

2.1 Eau purifié (EP)

- Elle est définie comme une « eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes » (58,59 ,60,61).

L'eau purifiée (EP) doit être préparée à partir d'une source d'eau au moins de qualité potable.

Elle représente le premier niveau de pureté d'eau exigée pour être utilisée dans tous les procédés pharmaceutiques courants, à l'exception des préparations stériles où une qualité supérieure est attendue en termes de stérilité et d'apyrogénicité.

Il existe 2 types de production :

• Eau purifiée en vrac (EPv)

L'eau purifiée vrac doit répondre aux spécifications en vigueur de la pharmacopée applicable en termes de pureté chimique et microbiologique.

Elle doit être aussi protégée des recontaminations et de la prolifération microbienne. (64).

• **Eau purifiée conditionnée en récipients (EPc)**

Celle-ci est une eau purifiée en vrac répartie en récipients et conservée dans des conditions visant à assurer la qualité microbiologique requise . (58 ,61)

La production de cette eau doit se faire sans adjonction d'additifs (16).

Les récipients utilisés doivent être des flacons stériles , incassables , en polyéthylène basse densité sans additifs (58).

2.2 Eau pour injection (EPPI)

La qualité minimale de l'eau de source pour la production d'eau pour injection est l'eau potable , ou d'eau purifiée (EP) (64) .

- L'EPPI est la plus haute qualité d'eau à usage pharmaceutique (64).

- Elle doit répondre aux spécifications des pharmacopées applicables concernant la pureté chimique et microbiologique (incluant le taux d'endotoxine) (64).

L'eau conditionnée pour injection n'a pas besoin d'être stérile. Cependant, pour éviter des changements importants dans sa teneur en microbes et en endotoxines pendant le stockage, cette forme d'eau pour injection doit être préparée et stockée de manière à limiter l'introduction et la croissance microbiennes et/ou doit être utilisée en temps opportun avant que la prolifération microbienne ne la rende impropre à l'usage auquel il est destiné. (63)

- Il s'agit d'un produit intermédiaire utilisé en tant qu'excipient pour la formulation et la reconstitution des médicaments. (64)

EPPI doit garder une température de 70-80°C .

2.3 Eau hautement purifiée (EHP)

L'eau hautement purifiée doit être préparée à partir d'eau au moins potable.

L'eau hautement purifiée vrac correspond à une spécification d'eau donnée uniquement dans la Ph.Eur.

Ce type d'eau doit répondre aux mêmes exigences qualité que l'eau pour préparations injectables (EPPI), comprenant la limite pour des endotoxines bactériennes , mais le procédé de traitement de l'eau utilisée peut être différent .

L'EHP doit également être protégée de la recontamination et de la prolifération microbienne (65) .

Sur décision de la commission européenne de pharmacopée (160^e Session, mars 2018), la monographie Eau hautement purifiée est supprimée de la Ph.Eur le 1^{er} avril 2019 (66)

2.4 Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse

Cette eau est préparée à partir d'une eau destinée à la consommation humaine (67). L'EPv peut être utilisée également .

Ce type d'eau doit satisfaire toutes les exigences chimiques spécifiées dans la monographie (USP,4469) , ainsi qu'une spécification supplémentaire sur les endotoxines bactériennes.

L'eau destinée à l'hémodialyse a encore été purifiée afin de réduire les composants chimiques et microbiologiques .Elle est produite et utilisée sur place.

- Cette eau ne contient aucun agent antimicrobien ajouté et n'est pas destinée à l'injection.

2.5 Vapeur pure

- Egalement appelée « vapeur propre » .Elle est décrite que dans la pharmacopée américaine (USP) (67,71).

- La qualité minimale de l'eau de source pour la production de vapeur pure est une eau destinée à la consommation humaine ou eau purifiée (67).

- La vapeur pure s'applique lorsqu'aucune étape de traitement ultérieure n'est utilisée pour les éliminer des résidus d'impuretés, ce qui garantit que les articles ou les surfaces en contact avec les articles qui y sont exposés, ne soient pas contaminés par ces résidus.

2.6 Eaux stériles

Ces eaux monographiées sont des formes conditionnées d'eau purifiée ou d'eau pour injection qui ont été stérilisées pour préserver leurs propriétés microbiologiques.

Ces eaux peuvent avoir des utilisations prévues spécifiques comme indiqué par leurs noms, et peuvent également avoir des restrictions sur les configurations d'emballage liées à ces utilisations.

Il y a plusieurs types spécialisés d'eaux stériles, à savoir :

2.6.1 Eau purifiée stérile

L'eau purifiée stérile (67,61) est de l'eau purifiée, conditionnée et rendue stérile.

2.6.2 Eau stérile pour injection

L'eau stérile pour injection (67,61) est de l'eau pour injection emballée et rendue stérile.

L'eau stérile pour injection est conditionnée dans des récipients unidoses ne dépassant pas 1 L.

2.6.3 Eau bactériostatique pour injection

L'eau bactériostatique pour injection (67) est de l'eau pour injection, conditionnée et rendue stérile, à laquelle a été ajouté un ou plusieurs conservateurs antimicrobiens appropriés.

Elle peut être conditionnée dans des récipients unidoses ou multidoses ne dépassant pas 30 mL.

2.6.4 Eau stérile pour l'irrigation

L'eau stérile pour irrigation (67,72) est de l'eau pour injection conditionnée et stérilisée dans des récipients unidoses avec des orifices non adaptables aux dispositifs de perfusion. Ce type d'eau ne doit pas être injectée. Elle doit être utilisée en une seule fois dont les quantités non utilisées doivent être jetées.

2.6.5 Eau stérile pour inhalation

L'eau stérile pour inhalation (67) est de l'eau pour injection conditionnée et rendue stérile. Cette eau n'a aucune exigence à respecter ; elle comporte une spécification moins stricte pour les endotoxines bactériennes que l'eau stérile pour injection et ne convient donc pas aux applications parentérales.

3. Usages des différents types d'eau pharmaceutique

Les tableaux 7, 8, 9 et 10 ci-dessous résument les usages des différents types d'eau pharmaceutique (73).

Tableau 7 : Autres différents usages des eaux pharmaceutiques Selon le guide EMA

Eaux pharmaceutique	Usages
Eaux purifiée (EP)	Au laboratoire de contrôle qualité : - Dosage - Test de dissolution in vitro - Test de délitement - Analyses par spectrophotomètre UV/Vis, ... - Synthèse de réactifs analytiques Production et Préparations des médicaments : - Granulés - Enrobage de comprimés - Préparation dermatologique - Préparation nasales et optique - Solution pour nébulisation - Fabrication des Substances Actives comme la fabrication de vaccins. - Lyophilisats non stérile - Forme finale stériles ou non (sauf parentérales) - Lavages parentérales et nP initiaux
Eau pour préparations injectables (EPPI)	- Produits biologiques (y compris vaccins et ATMP) - Préparations parentérales stériles - Solutions d'irrigation - Solutions de dialyse péritonéale - Solutions d'hémofiltration - Solutions d'hémodiafiltration - Eau utilisée lors de la fabrication des médicaments mais non présente dans la formulation finale (ex. formulation avant la lyophilisation stérile) - Lyophilisats stériles - Forme parentérale final - Lavage parentérale final

Eau hautement purifiée (EHP)	Au laboratoire de contrôle Qualité : - Analyses par HPLC, UPLC - Analyse microbiologique Dans l'industrie biomédicale : Préparations des produits stériles: sérum ,de solutions ophtalmiques , milieux de culture .
---------------------------------	--

✓ Produits pharmaceutiques stériles

Tableau 8 : L'usage pour Produits pharmaceutiques stériles Selon EMA

Parentérales	Eau PPI
Ophtalmiques	EP
Solutions d'hémofiltration	Eau PPI
Solution d'hémodiafiltration	Eau PPI
Solution de dialyse péritonéale	Eau PPI
Solutions pour irrigation	Eau PPI
Préparations nasales et optiques	EP
Préparations dermatologiques	EP

✓ Produits pharmaceutiques non-stériles

Tableau 9 : L'usage pour Produits pharmaceutiques non-stériles selon EMA

Préparations orales	EP
Solution pour nébulisation	EP sauf en cas spéciaux : EPPI
Préparations dermatologiques	EP sauf en cas spéciaux : eau potable
Préparations nasales et optiques	EP
Préparations rectales et vaginales	EP

✓ Eau utilisée durant la fabrication d'un médicament mais absente dans la formulation finale

Tableau 10 : Eau utilisée durant la fabrication d'un médicament mais absente dans la formulation finale selon EMA

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

Chapitre III :
Procédés
d'obtention
des eaux à usage
pharmaceutique

les eaux à usage pharmaceutique sont obtenus par des équipements qui doivent être qualifiés.

1. Qualification des systèmes

Les BPF précise qu' il est nécessaire lors de la mise en place d'un nouvel équipement ou d'une nouvelle installation de respecter les cinq étapes de qualification afin de pouvoir les utiliser en routine.

Cahier des charges de l'utilisateur (CCU)

Les BPF précisent que les spécifications concernant les utilités doivent être définies dans un CCU et/ou une description fonctionnelle.

Les éléments essentiels relatifs à la qualité soient intégrés . Ainsi , 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.

Les étapes à considérer dans la qualification doivent inclure :

Qualification de conception (QC)

La Qualification de la conception est le premier élément 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 CCU doivent être vérifiées pendant la QC (81).

Cette étape est essentielle afin de poser puis de vérifier les besoins industriels en termes :

- De techniques d'obtention d'eau de qualité requise ,
- Des capacités de production,
- Des points de prélèvements (points d'utilisation et de prélèvements). L'identification de ces points doit être réalisée par l'utilisation d'analyse de risques.

Qualification d'installation (QI)

Cette étape consiste en la vérification de la présence et du positionnement des différents composants, de leur identification et de leur conformité aux spécifications définies préalablement par le cahier des charges.

La QI reprend l'ensemble des éléments qui sont répertoriés dans le CCU et de la qualification de conception lors de la mise en place de l'installation de l'eau .

Il faudra s'assurer qu'elle répond aux besoins de l'utilisateur et notamment le respect des matières utilisées.

Qualification opérationnelle (QO)

À travers la qualification opérationnelle, c'est la fonction dynamique de l'appareil qui est vérifiée.

Chaque fonction de l'équipement doit être opérationnelle conformément aux spécifications préalablement définies dans le cahier des charges.

L'industriel lors QO doit vérifier que le système de traitement d'eau et la boucle de distribution ont un fonctionnement conforme à l'attendu.

Cela se traduit par des tests notamment sur la capacité de l'installation à fournir la quantité d'eau indispensable à la production des médicaments.

La qualité de l'eau devra également être vérifiée aux différents points de prélèvements.

Qualification de performance (QP)

Pour la qualification de performance, l'industriel doit imaginer un plan qui mettra l'installation sous surveillance sur une période de temps donnée.

Les BPF ne précisent rien sur les tests à effectuer ni sur la durée de la surveillance.

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.

Les tests décrits sont répartis en 3 phases et qui sont résumées au tableau 11 suivant (81) :

Tableau 11 : Qualification de performance de l'équipement de production d'eau à usage pharmaceutique (81)

Périmètre	Commentaire
« Démarrage »	<p>Il s'agit de la première phase de la qualification de performance de la boucle d'eau . Les tests sont réalisés sur une période de 4 semaines. L'eau purifiée est prélevée tous les jours à tous les points d'utilisation. Cette eau n'est pas utilisée en production. L'eau potable n'est prélevée qu'une seule fois dans la semaine.</p>
« Surveillance rapprochée »	<p>Il s'agit de la seconde phase de la qualification de performance de la boucle d'eau . Les tests réalisés sont les mêmes que ceux de la première phase mise à part le fait que pendant cette seconde phase l'eau peut être utilisée en production. Comme pour la phase 1, l'eau potable n'est prélevée qu'une seule fois dans la semaine.</p>
« Fiabilité à long terme »	<p>Il s'agit de la dernière phase de la qualification de performance de la boucle d'eau . La durée est usuellement de un an . De manière pratique, les prélèvements des différents points d'utilisation répertoriés sont répartis dans la semaine pour que l'ensemble des points soient prélevés au moins une fois par semaine. Pendant cette phase l'eau distribuée peut être utilisée en production. Comme pour les deux premières phases, l'eau potable n'est prélevée qu'une seule fois dans la semaine durant cette phase , il est important de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mettre en évidence des fluctuations de la qualité de l'eau . • Définir des seuils d'alerte et seuil d'action • Définir des fréquences des nettoyages/désinfections • Etablir un plan de contrôle et d'échantillonnage de routine • Etablir le planning de maintenance préventive .

Chaque phase se termine par un rapport de qualification de performance intermédiaire.

Et afin de pouvoir déclarer le résultat de la qualification conforme aux attentes, aucune anomalie critique ou bloquante ne doit être observée lors des tests des différentes phases .

2. Procédés de traitement et d'obtention d'eau pharmaceutique

Pour atteindre les attributs de qualité des eaux pharmaceutiques, des opérations à plusieurs unités sont nécessaires.

La conception de système de purification de l'eau doit prendre en considération différents aspects tels que la qualité de la source de l'eau, la désinfection, les attributs de qualité pharmaceutique de l'eau, les utilisations de l'eau et la maintenance des

équipements.

Cette partie est une brève description des opérations unitaires, afin d'obtenir en aval la qualité d'eau pharmaceutique souhaitée.

2.1 Circuit général d'obtention d'une eau pharmaceutique

La première étape pour atteindre les exigences souhaitées par les monographies est la potabilisation de l'eau de surface ou souterraine utilisée, afin de la rendre apte à la consommation humaine.

Les étapes et les techniques de traitement sont résumées à la figure 14 ci-dessous.

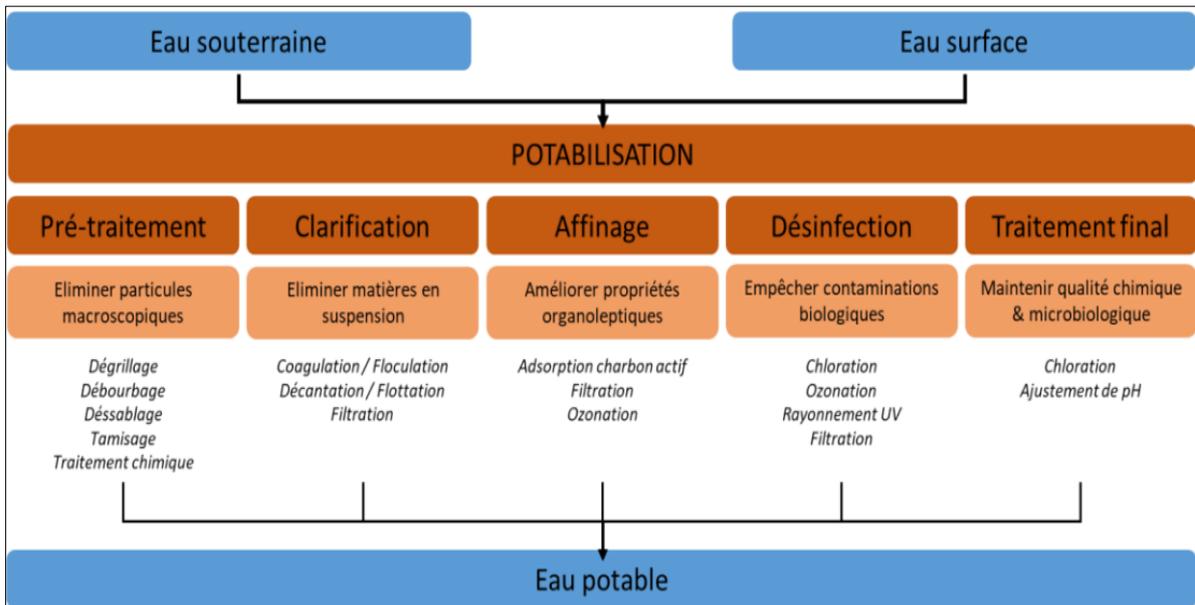


Figure 14 : Techniques de potabilisation de l'eau de surface ou souterraine (82)

En industrie pharmaceutique, l'eau potable subit un prétraitement composé de plusieurs opérations unitaires pour atteindre les qualités microbiologiques et

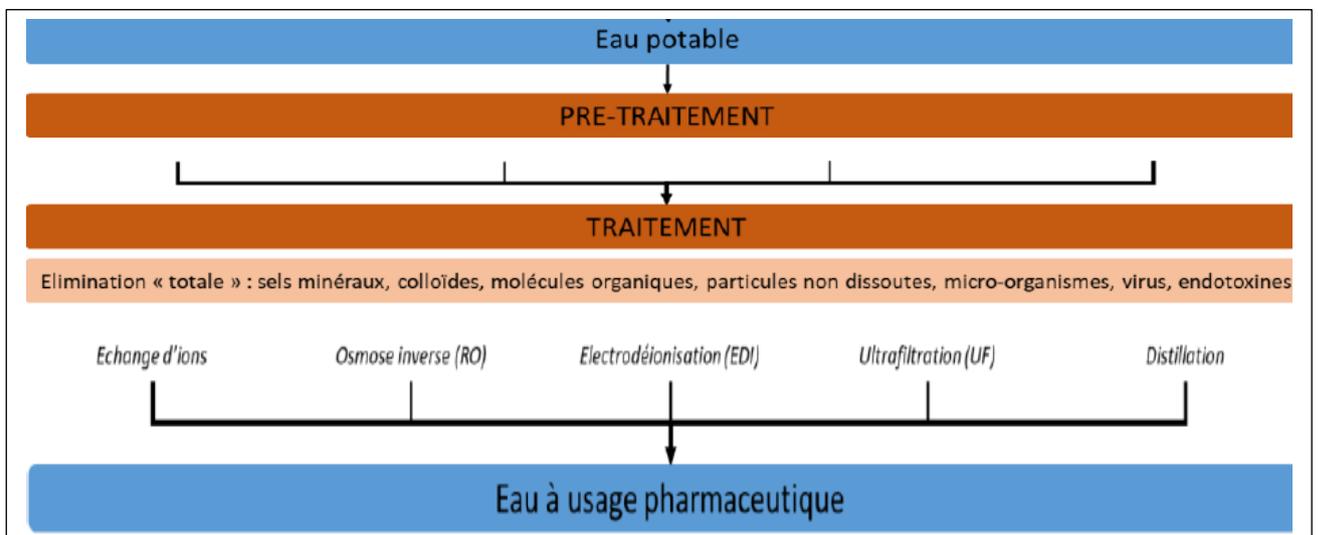


Figure 15 : Etapes de traitement de l'eau pour obtenir de l'eau à usage pharmaceutique (82)

chimiques requises. Le traitement est l'opération unitaire finale garantissant la qualité de l'eau souhaitée (figure 15).

2.2 Prétraitement de l'eau potable

La conception du prétraitement et son dimensionnement ont pour objectif de livrer une eau dans des spécifications appropriées et de manière pérenne à la barrière ultime que constitue le traitement principal.

Il faut également veiller à minimiser tout risque de prolifération bactérienne pouvant impacter le traitement final et sa destination.

Un soin particulier , dans le suivi journalier des étapes de prétraitement est à apporter non seulement pour pallier toute rupture d'alimentation en eau , mais aussi pour sécuriser l'investissement et le coût d'exploitation du traitement final qui est de loin le plus lourd. Aussi, une instrumentation adéquate rendant compte de l'efficacité du prétraitement à chaque stade est recommandée. [83]

En règle générale, ce sera un ensemble de techniques présentés ci-dessous (figure 16) :

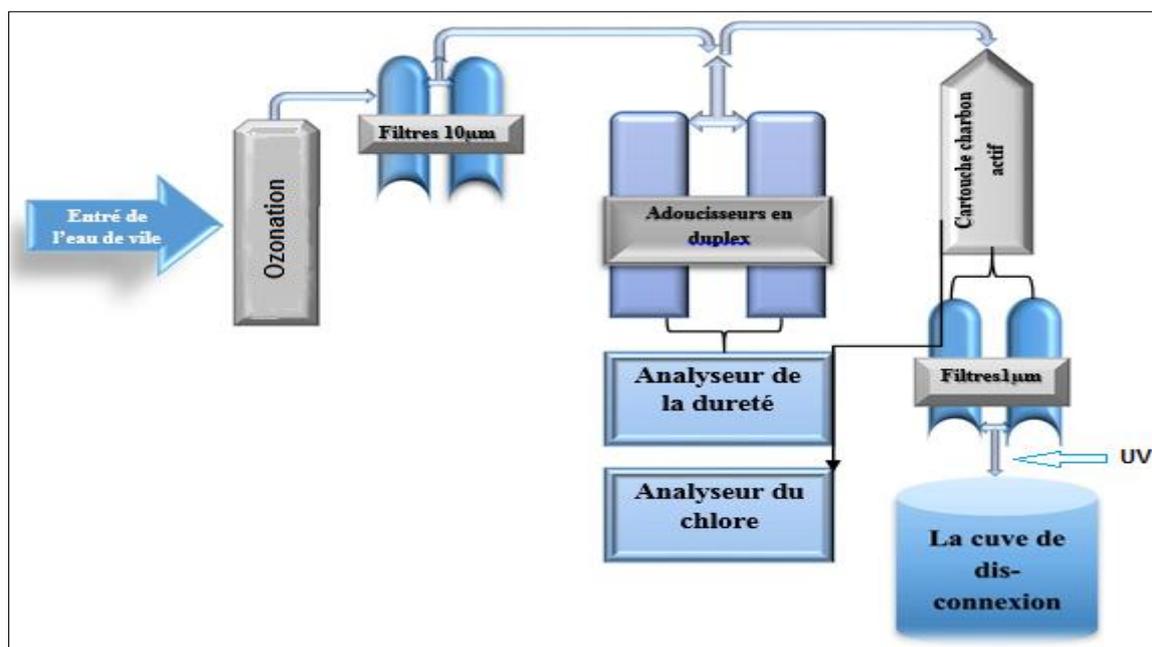


Figure 16 : Schéma illustratif des principales étapes de prétraitement

2.2.1 Filtration

C'est une méthode classique de séparation des particules physique qui permet d'éliminer divers types de particules et micro-organismes à plusieurs endroits d'une filière de production ou de distribution d'eau (préfiltration , filtration en ligne , filtration terminale) .

l'élimination de ces particules insolubles se fait par passage sur un support dont le seuil de

rétenion permet de distinguer par ordre croissant d'efficacité : la microfiltration , l'ultrafiltration et la nanofiltration .

✓ **Microfiltration**

Les membranes de microfiltration utilisées dans le domaine de l'eau potable sont capables de retenir des particules plus grandes que 0,1µm.

Elles permettent de retenir en bonne partie des particules à l'origine de la turbidité.

Ces membranes permettent aussi de retenir les bactéries et les kystes de Giardia Lamblia et de Cryptosporidium Parvum.

L'utilisation principale de la microfiltration reste la clarification c'est-à-dire l'enlèvement des particules en suspension.

La pression d'opération en microfiltration est relativement basse (< 350 kPa) et les flux de perméation sont élevés.

La microfiltration peut aussi servir de prétraitement pour la Nanofiltration et l'osmose inverse . [85]

✓ **Ultrafiltration**

Généralement, le traitement de l'eau s'effectue par des étapes de filtration et de désinfection.

L'ultrafiltration est un procédé uniquement physique qui permet d'effectuer les deux étapes en une seule.

Ce procédé consiste à faire passer l'eau à travers des membranes poreuses qui se présentent sous forme de longues fibres creuses .

Leur paroi sert de filtre pour toutes les particules de taille supérieure à

0,01 um comme les pollens, algues, parasites, bactéries, virus, germes et grosses molécules organiques, laissant filtrer à l'arrivée une eau parfaitement pure (figure 17).

L'ultrafiltration est un procédé de séparation soluté / solvant dont le principe est une différence de pression de part et d'autre de la membrane.

Donc l'ultrafiltration clarifie et désinfecte l'eau en une seule étape [86] .

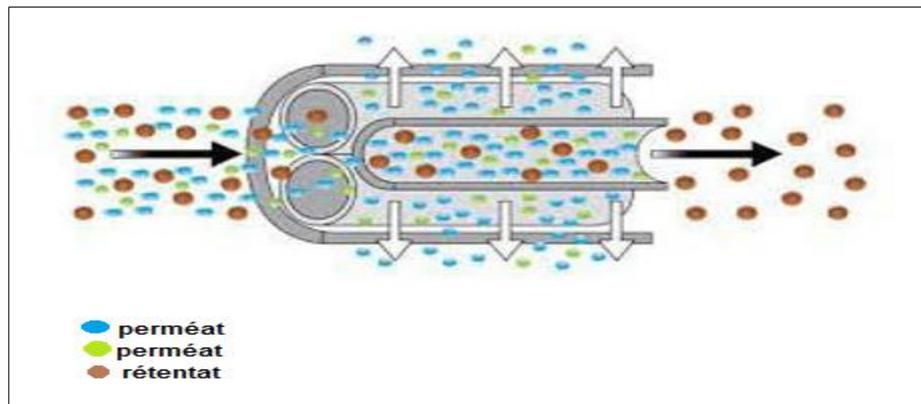


Figure 17 : Principe de l'ultrafiltration(88)

Les membranes sont asymétriques est constituées d'une mince peau (couche filtrante) déposée sur un support de même nature ou asymétriques et composites si la couche filtrante n'est pas de même nature que le support.

Elles sont caractérisées par leur porosité, l'épaisseur de la couche filtrante, et le matériau employé dont dépend la résistance mécanique, chimique, thermique et la facilité de nettoyage.

Elle peuvent être minérales ou organiques, planes, spiralées ou tubulaires.

Le mode d'utilisation et le type de membrane dépendent du fluide à traiter et des objectifs à atteindre.

✓ Nanofiltration

La nanofiltration est une technique qui a prospéré au cours des dernières années.

Aujourd'hui, elle est principalement utilisée dans les procédés de purification d'eau.

La nanofiltration est un procédé qui se fait à travers des membranes permettant de séparer des molécules en se basant sur leur taille où le transfert de la matière à travers la membrane est dû à un gradient de pression pouvant varier de 10 à 40 bars.

Cette technique est principalement utilisée pour l'élimination des substances organiques, telles que les micropolluants, et les ions polyvalents.

Tandis que la rétention modérée des sels monovalents est modérée. [89]

La nanofiltration fonctionne sur le principe de la filtration tangentielle avec un transfert de matière à travers la membrane dû à un gradient de pression pouvant varier de 10 à 40 bars.

Une membrane de nanofiltration est une membrane artificielle poreuse souvent porteuse d'une charge électrique fixée. Les pores ont un diamètre de l'ordre du nanomètre d'où le nom de nanofiltration. Ils sont à la limite des micropores et des méso pores. [90]

L'organisation structurale des membranes de nanofiltration aussi bien organiques qu'inorganiques est basée sur le même principe.

Il s'agit d'une structure asymétrique comprenant trois niveaux (figure 18):

- un support macroporeux offrant une bonne résistance mécanique et des flux de solvants élevés
- une couche intermédiaire assurant la liaison entre le support et la couche active
- une couche finale active en nanofiltration dont les deux caractéristiques principales sont une faible épaisseur, (inférieure au micron) et des diamètres de pore de l'ordre du nm présentant une distribution en taille très étroite afin d'assurer à la fois des flux élevés et une bonne sélectivité de séparation sur des solutés de masse moléculaire inférieure à 1000 daltons.

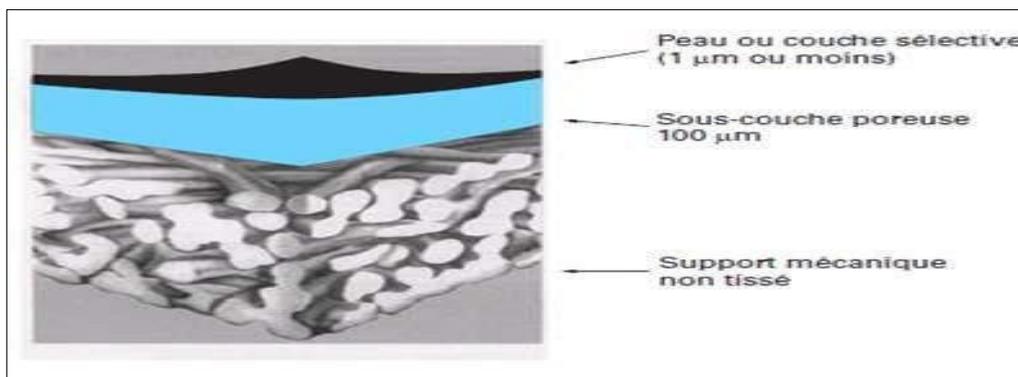


Figure 18 : Structure d'une membrane composite de nanofiltration (91)

Les principaux marchés actuels sont la séparation de petites molécules en industrie pharmaceutique, biotechnologies, agro-alimentaire et surtout environnement qui recèle les plus forts potentiels de développement.

A titre d'exemples :

- Fabrication des eaux de procédés
- Elimination des nitrates de l'eau
- Adoucissement des eaux de surface ou souterraines, d'eaux potables avec élimination d'ions multivalents et/ou de petites molécules toxiques

2.2.2 Adoucissement

C'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 CaCO_3 , MgCO_3).

Cette opération se fait au niveau industriel. Elle constitue le plus souvent un prétraitement dans la filière des traitements nécessaires à l'obtention d'eau purifiée, d'eau déminéralisée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale.

- L'eau dure à traiter passe sur un lit de résine échangeuse de cations, préalablement chargée de sodium (Na) qui échange les ions calcium (Ca^{2+}) et magnésium (Mg^{2+}), responsables de la dureté de l'eau, contre des ions sodium (Na^+) (figure 19) (92).

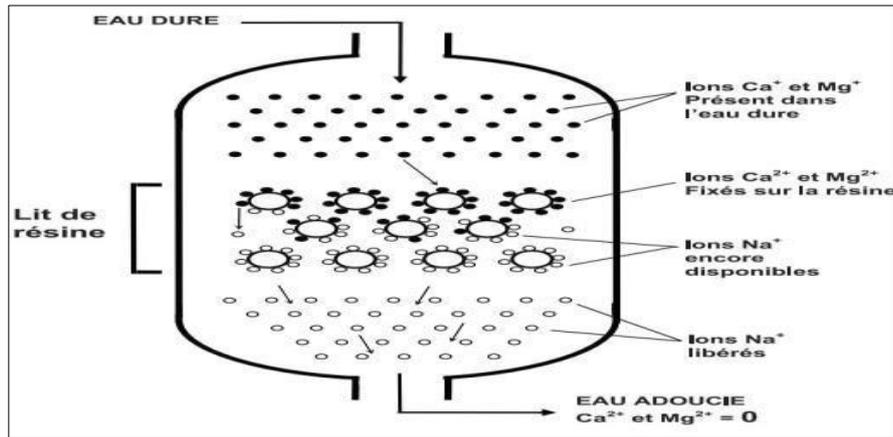


Figure 19 : Principe de l'adoucissement de l'eau dure par lit de résine .

La conductivité n'est donc pas ou peu modifiée par rapport à la conductivité de l'eau Initiale (93).

La saturation des billes de résine impose la régénération de celle-ci qui se déclenche et se déroule automatiquement selon un processus d'échange ionique par une solution saturée en sels de sodium (NaCl) .



R : résine échangeuse d'ion

Les ions Na⁺ se fixent à nouveau sur la résine tandis que les ions Ca²⁺ et Mg²⁺ sont évacués à l'égout sous forme de CaCl₂ et MgCl₂ (92).



Figure 20 : Exemple de Montage d'une station par des adoucissements

2.2.3 Déchloration

La déchloration est une étape de prétraitement nécessaire afin de ne pas endommager les équipements de traitement, en particulier les membranes d'osmose inverse et l'électrodéionisateur , elle peut se faire par (94) :

❖ *Déchloration chimique*

La méthode chimique au bisulfite de sodium est couramment utilisée. Le bisulfite de

sodium réagit avec les ions chlorures présents en solution selon la réaction :



❖ *Adsorption sur charbon actif*

Le charbon actif est utilisé en prétraitement pour éliminer le chlore (Cl_2) et la chloramine (Cl-NH_2) de l'eau d'alimentation, de façon à ce qu'ils n'endommagent pas les membranes filtrantes et les résines échangeuses d'ions.

Les filtres au charbon actif possèdent des propriétés d'adsorption et peuvent réduire les matières en suspension . En plus , le charbon actif réagit chimiquement avec 2 à 4 fois son poids de chlore, pour produire des chlorures.

Cette réaction est très rapide et de petits filtres à charbon peuvent éliminer efficacement le chlore de l'eau.

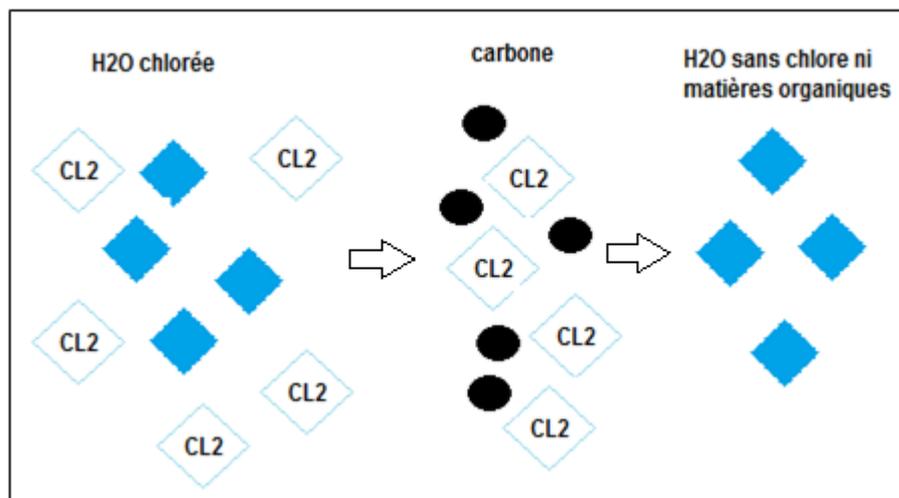
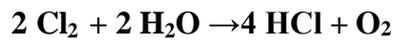


Figure 21 : L'élimination du chlore par le charbon actif [95]

- : Carbone
- ◆ : H₂O

La décomposition de la chloramine (Cl-NH_2) par le charbon est une réaction catalytique relativement lente qui produit de l'ammoniac, de l'azote et des chlorures. En plus , de grands volumes de charbon sont nécessaires .

Le colmatage organique peut réduire l'efficacité du charbon et dépend de l'alimentation en eau locale. Ceci sera pris en considération lors du dimensionnement des unités de charbon.

La grande surface et la forte porosité des charbons actifs ainsi que la matière qu'ils

piègent font un gîte pour les micro-organismes.

Il est possible d'atténuer partiellement leur croissance par l'ajout au charbon de biocides insolubles, tels que l'argent , l'arsenic .

Les lits de charbon actif doivent être rechangés régulièrement pour limiter l'accumulation des bactéries. [96]

le plus souvent des concentrations plus élevées de chlorure dans l'eau potable provenant de sources souterraines , une quantité excessive dans l'eau peut avoir des effets néfastes sur la production pharmaceutique .

2.2.4 Ozonation

Le prétraitement de l'eau potable par ozonation est très intéressant vis à vis de la désinfection de l'eau pharmaceutique .

Le principe général de l'ozonation des eaux réside dans les propriétés de la molécule de trioxygène (O₃) à réagir avec la matière organique en générant des molécules de plus faible masse moléculaire.

L'ozone O₃ , possède un pouvoir désinfectant très grand, plus efficace que celui du chlore.

Il se forme lorsque le dioxyde d'azote et l'oxygène se rencontrent. Ces dioxydes d'azote sont le résultat de la fusion entre deux types de polluants produits par les activités humaines : le monoxyde d'azote et les composés organiques volatils .

Il est instable et se décompose naturellement en oxygène .



Son action n'est donc pas durable dans le temps, dans ce cas de l'absence de l'effet de rémanence [97,98].

L'oxydation des contaminants est produite directement par la molécule de O₃ ou indirectement par les radicaux hydroxyles (OH•) . L'oxydation indirecte des contaminants se produit lorsque l'ozone est injecté dans un aquifère contaminé et se décompose en dioxyde (O₂) et en radicaux hydroxyles (OH•) . Ces radicaux hydroxyles sont plus réactifs que l'ozone et peu spécifiques, ce qui leur permet d'oxyder un grand nombre de composés chimiques.

2.2.5 Stérilisation par rayons ultraviolets

Le principe consiste en une irradiation de l'eau par un rayonnement ultraviolet , entre 200 et 280 nm avec un pic bactéricide à une longueur d'onde de 254nm .

Il a pour objectif la désinfection d'une part et la destruction de l'ozone d'une autre

part (O_3 très toxique).

Les rayons ultraviolet présentent beaucoup d'avantages . Ils ne génère pas des produits toxiques et ne modifient pas les caractères organoleptiques de l'eau traitée (figure 22) .



Figure 22 : Principe de stérilisation d'eau par UV.

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 microorganismes mal inactivés par les rayonnements UV ou ayant réparé leurs lésions [99,97].

2.3 Procédés de traitement de l'eau pharmaceutique

2.3.1 Echange d'ions

Le procédé d'échange d'ion ou de déminéralisation par permutation est une étape du traitement physico-chimique d'une filière de production d'eau purifiée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale et d'eau pour le fonctionnement de certains appareils hospitaliers (autoclaves) (100).

Le principe de fonctionnement se repose sur le Passage de l'eau à purifier par des résines échangeuses de cations puis d'anions.

Les ions de l'eau traitée sont échangés avec des ions H^+ et OH^- . Ceux-ci vont se recombinaison pour former de nouvelles molécules d'eau (H_2O) (figure 23).

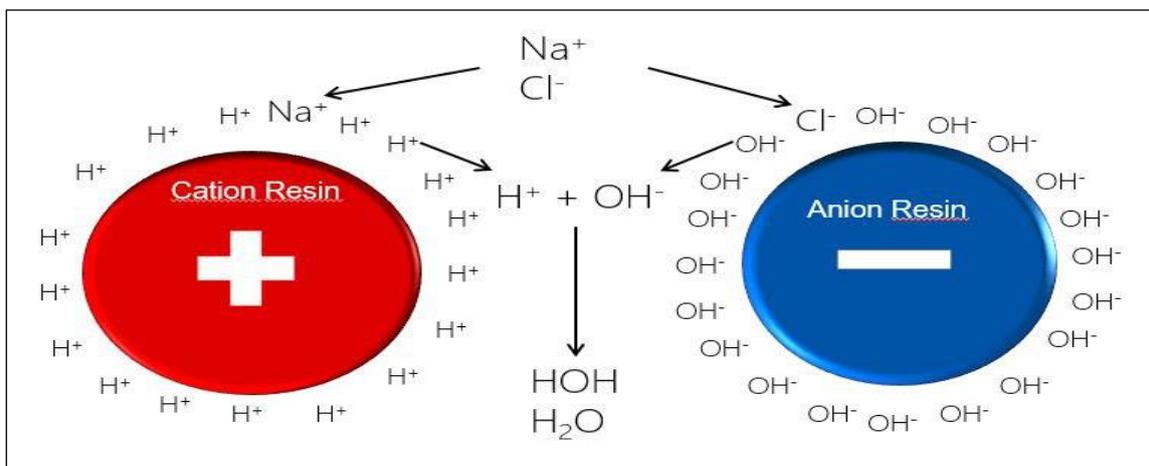


Figure 23 : Résine échangeuse d'ions (101)

- Tous les cations et les anions de l'eau seront donc échangés, et le résultat net est une

“disparition” quasi-totale des contaminants ionisés (100).

✓ **Résines échangeuses de cations**

Ce sont des polymères présentant des charges électriques négatives grâce à des groupements sulfonâtes ($R-(S=O)_2-O^-$) ou carboxylates ($-C(O)OH$) le plus souvent (figure 24).

Contrairement aux résines faibles utilisées pour l'adoucissement, les résines de déminéralisation libèrent un proton en présence d'un cation (100).

La réaction d'échange de cations se déroule comme suit :



R' représente une résine échangeuse de cation .

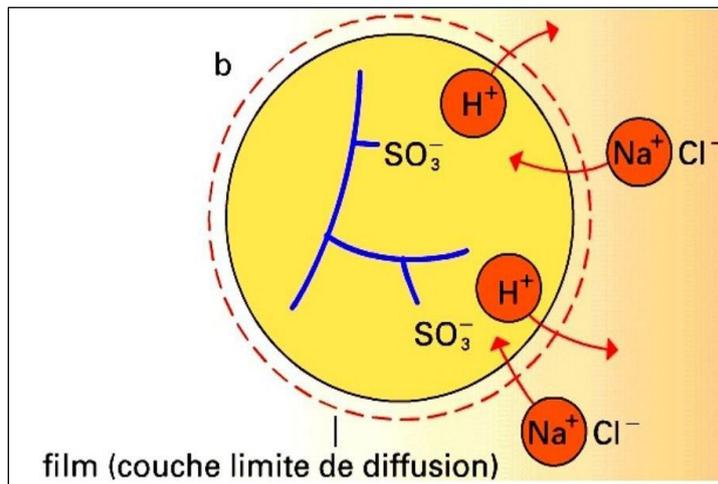
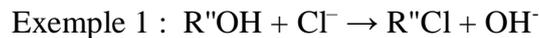


Figure 24 : Exemple de résine échangeuse de cations (H^+) par (Na^+)

✓ **Résines Échangeuses d'anions**

Les résines échangeuses d'anions présentent des groupements ammonium quaternaires (NH_4^+) (100).

La réaction d'échange d'anions se déroule comme suit :



R'' : résine cationique

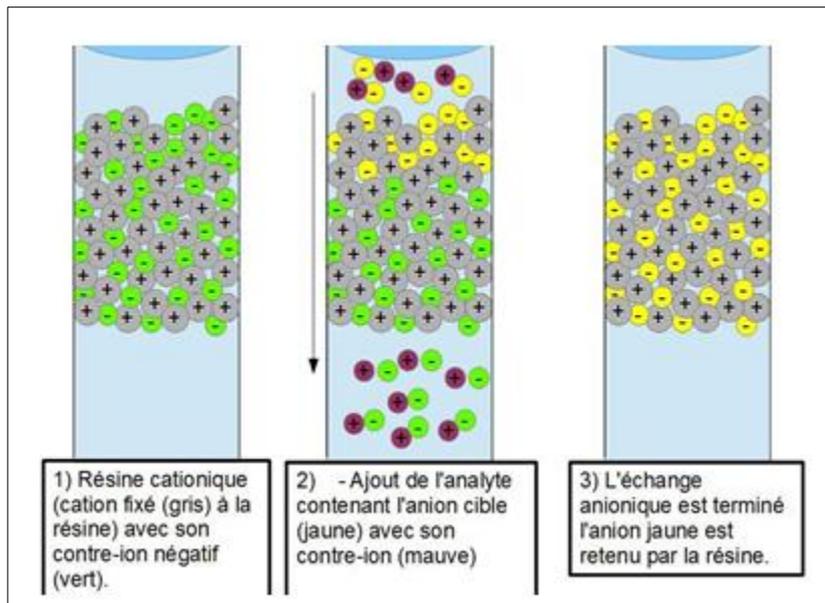


Figure 25 : Processus d'échange d'anions

La régénération des résines lorsqu'elles sont saturées se fait par l'ajout de :

- un acide fort , ex : (**HCl**, **H₂SO₄**) qui régénèrent les protons **H⁺** si résine cationique
- une base forte , ex : (**NaOH**) qui régénère l'hydroxyde **OH⁻** si résine anionique .

A l'échelle industrielle , des stations de déminéralisation par permutaton d'eau brute sont utilisé (figure 26)



Figure 26 : Station de déminéralisation par permutaton d'eau brute

2.3.2 Osmose inverse (RO)

Ce traitement est le plus souvent mis en œuvre après un adoucissement et une plusieurs filtrations .

Il peut constituer le dernier traitement d'une filière de traitement d'eau purifiée, d'eau pour dilution des solutions concentrées d'hémodialyse (100)

L'osmose inverse est réalisée par passage de l'eau à traiter sur une membrane semi-perméable.

Afin de mieux comprendre son principe de fonctionnement, il est important de le comparer au phénomène d'osmose (Figure 27).

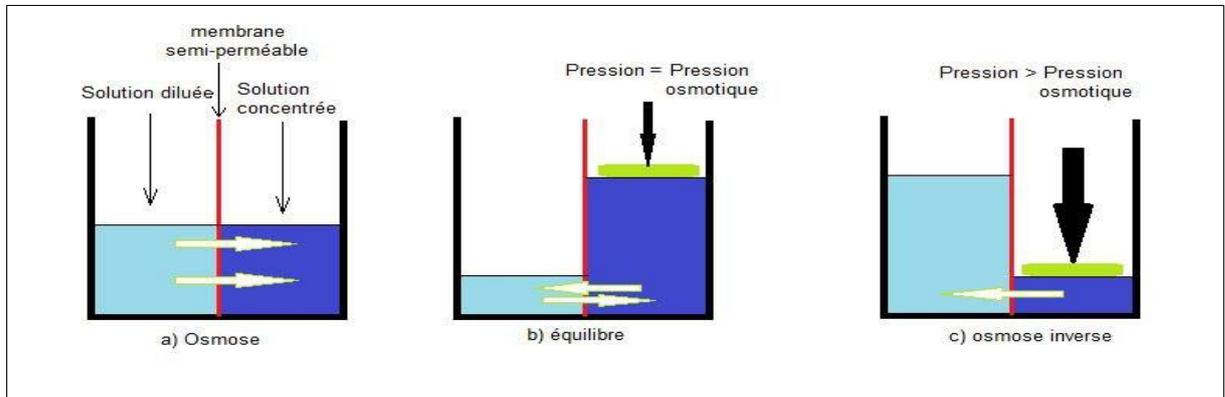


Figure 27 : Principe de l'osmose et l'osmose inverse

La membrane employée assure la rétention de la majorité des composés présents dans l'eau (particules, colloïdes, ions, contaminants organiques y compris endotoxines bactériennes et micro-organismes) (figure 28)

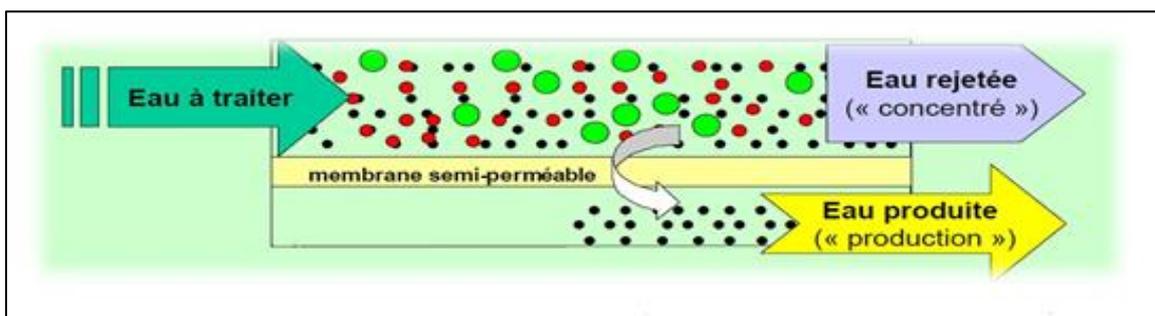


Figure 28 : Purification de l'eau par passage au travers de membrane semi-perméable contre gradient de concentration par action de la pression. [102]

● Particules / ● Endotoxines bactériennes / ● Molécules d'eau

A l'échelle industrielle, des stations de traitements qui fonctionnent par RO sont utilisées (figure 29)



Figure 29 : Station de traitement d'eau industrielle par osmose inverse

Des membranes en acétate de cellulose disposée en spirale dans des modules cylindriques peuvent être employées (figure 30)

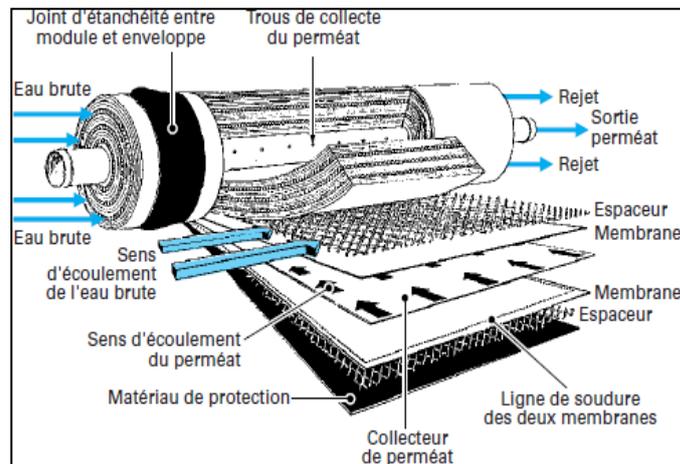


Figure 30 : Membrane d'osmose inverse disposée en module spirale

L'installation complète de traitement en osmose inverse comprend généralement plusieurs modules montés soit en parallèle soit en série.

En amont, l'eau d'alimentation doit subir un prétraitement qui dépend des caractéristiques de cette eau, de la nature de la membrane et de la qualité d'eau à obtenir.

En aval, l'eau peut subir des traitements complémentaires : dégazage, distillation, passage sur un deuxième osmoseur, passage sur échangeurs d'ion.

En pratique, le traitement par osmose inverse ne conduit pas à une déminéralisation totale , Le taux de rejet moyen $\approx 95\%$ (88% petites molécule, 98% grosse molécules) (100).

Chaque module contient plusieurs millions de fibres creuses ayant un diamètre de 0.6 à 2mm (figure 31).

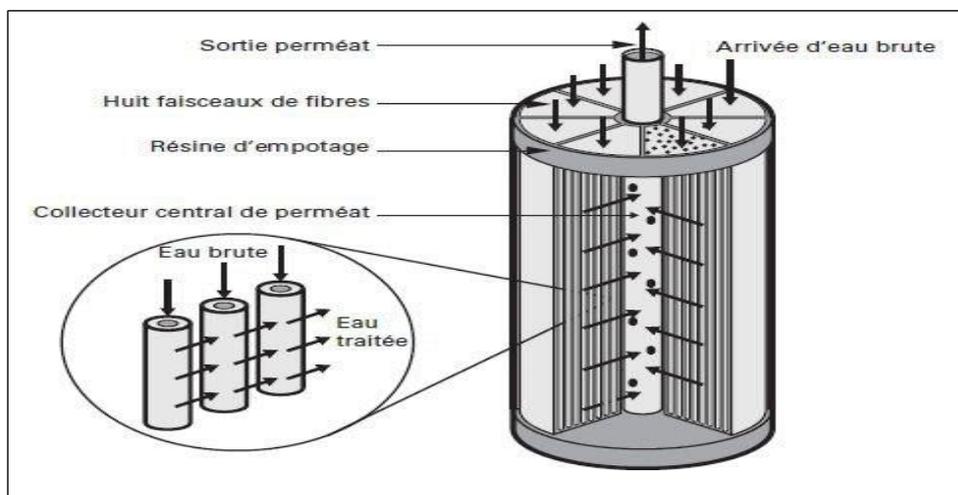


Figure 31 : Module à fibres creuses (103)

L'avantage décisif pour ce type de géométrie est de pouvoir utiliser un rétro-lavage régulier (fréquence 1 fois par 20 minutes à 1 fois toutes les 2 heures), les fibres travaillant suffisamment loin de leur pression limite d'écrasement ou d'éclatement.)

L'agencement de ces fibres par paquets, ce qui confère à la membrane une résistance mécanique supérieure à des fibres individuelles.

Les matières en suspensions surtout les micro-organismes et les virus sont parfaitement retenus sur la surface externe des fibres.

2.3.3 Electrodéionisation (EDI)

L'électrodéionisation (EDI) est connue aussi comme Électrodéionisation continue (CEDI). C'est une technologie hybride de purification qui combine la permutation ionique et l'électrodialyse, pour fournir un procédé de déminéralisation à grande efficacité.

Elle est qualifiée comme technique de finition permettant d'améliorer la qualité physico-chimique d'une eau déjà fortement déminéralisée (eau osmosée par exemple).

L'EDI permet de réduire la conductivité d'une eau d'alimentation à moins de 0,1 μ Siemens/cm.

Egalement elle est utilisée comme dernière étape d'une chaîne de traitement d'eau pour hémodialyse.

Sa capacité à améliorer la qualité d'une eau porte sur les plans de la déminéralisation, la réduction du COT et de la silice, avec la capacité à éliminer des substances organiques chargées négativement comme les endotoxines. [94].

L'installation d'électrodéionisation contient une résine échangeuse d'ions, placée entre une membrane d'échange cationique et une membrane d'échange anionique. Seuls les ions peuvent passer à travers cette membrane (figure 32).

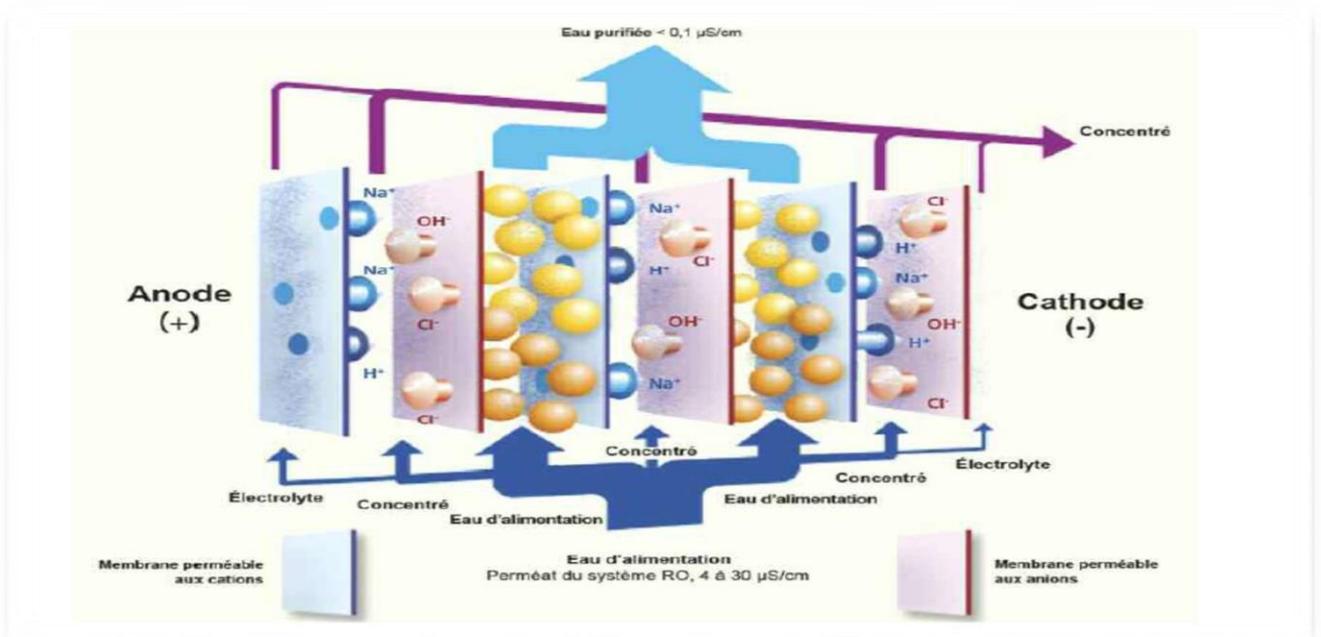


Figure 32 : Principe de fonctionnement d'un module d'électrodésionisation [95]

Lorsque l'eau entre dans le compartiment de dilution rempli de résines, les ions forts sont enlevés du courant d'alimentation par les couches de résine.

Ensuite sous l'influence d'un courant électrique continu fort, les ions capturés par ces résines sont alors extraits à travers les membranes attirées par l'action du champ électrique et envoyés vers les électrodes respectives et de charges opposées. Dans cette voie,

Les espèces fortement chargées sont continuellement éliminées et transférées dans les compartiments adjacents.

À l'intérieur des cellules d'EDI les ions sont capturés par les résines, mais les ions hydroxyle et hydrogène créés par action du courant électrique (électrolyse) les régénèrent continûment (94).

2.3.4 Ultrafiltration (UF)

Il s'agit d'une technique de filtration sous pression permettant de séparer les molécules en fonction de leur taille à l'aide de membranes de perméabilité très sélective. Ces membranes n'éliminent pas les sels minéraux mais éliminent les pyrogènes, les particules non dissoutes et les virus.

Ce processus nécessite une pré filtration pour éviter le colmatage rapide (10).

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

fractions :

Le retenta retenu dans le circuit d'alimentation

Le perméat ou le filtrat qui est le liquide ayant traversé la membrane (figure 33) (100).

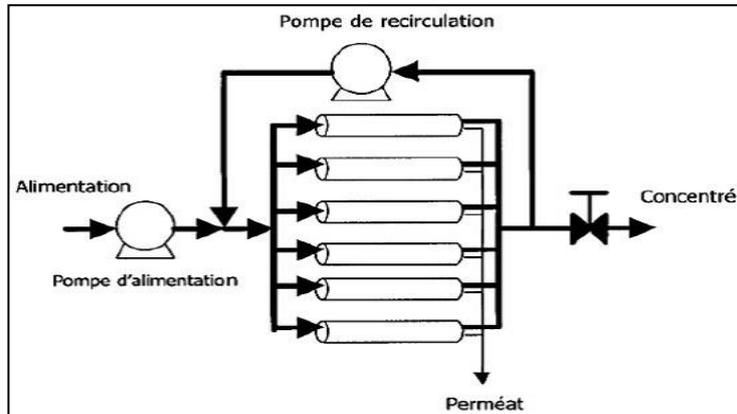


Figure 33 : Principe d'une chaîne d'ultrafiltration

La figure suivante présente une station de traitement d'eau par d'ultrafiltration au niveau industriel .



Figure 34 : Station de traitement d'eau par d'ultrafiltration

2.3.5 Distillation

La distillation constitue le plus souvent le traitement thermique ultime d'une filière de production d'eau purifiée ou d'eau pour préparations injectables .

L'eau obtenue est d'une très grande pureté physico-chimique et microbiologique .

Sa conductivité est extrêmement faible (jusqu'à 0.06 $\mu\text{S}/\text{cm}$) et sa corrosivité est importante.

Le processus de distillation se fait comme suit :

Le mélange à distiller placé dans le ballon est chauffé jusqu'à ébullition. L'eau qu'il contient est alors vaporisée tandis que les composés dissous restent.

La vapeur d'eau traverse ensuite un réfrigérant. A son contact, la vapeur d'eau se refroidit et se liquéfie pour former des gouttelettes qui coulent et forment le distillat récupéré au

ballon de récupération (figure 35).

Et, il ne reste dans le ballon que les composés solides initialement dissous dans l'eau (104)

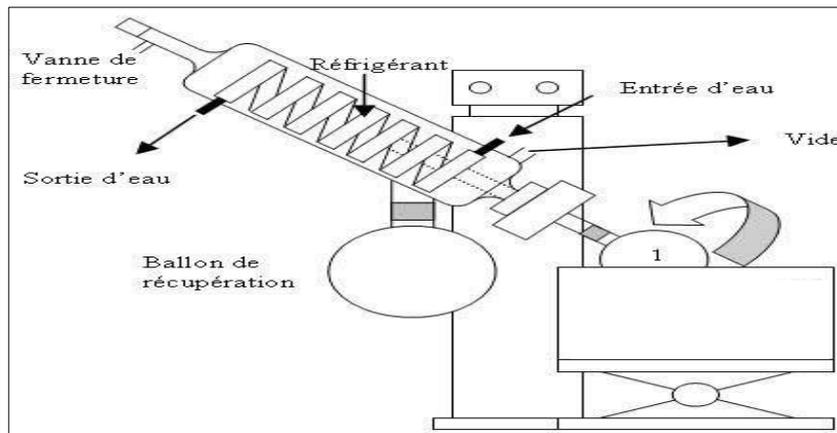


Figure 35 : Principe de distillation (106)

Des différents types de distillateurs sont utilisés au niveau industriel :

1- Distillation à multiples effets (MED)

C'est le procédé le plus couramment utilisé pour produire de l'EPPI

Elle consiste à utiliser des colonnes de distillation (figure 36).

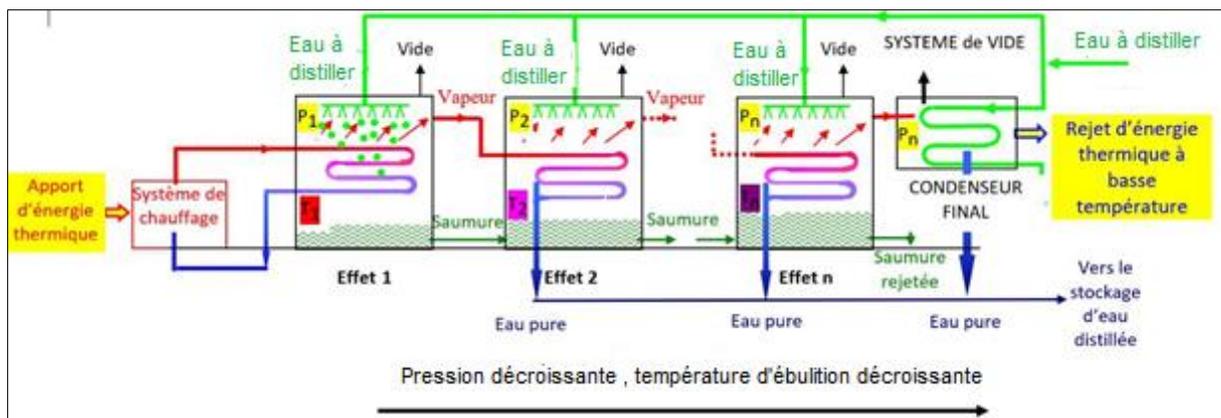


Figure 36 : Schéma de distillateur à effet multiple [108]

L'eau à purifier est répartie entre plusieurs colonnes fonctionnant en cascade pour être vaporisée sur des échangeurs de chaleur.

La vapeur formée est alors condensée pour obtenir l'eau de qualité EPPI.

Le procédé est basé sur le principe d'évaporation, sous pression réduite, d'une partie de l'eau préchauffée à une température variant entre 70 et 80°C.

L'évaporation de l'eau a lieu sur une surface d'échange, où elle est assurée par détente au sein des étages successifs. La chaleur transférée à travers cette surface est apportée soit par une vapeur produite avec une chaudière, soit par une eau chaude provenant d'un récupérateur de chaleur.

Le distillateur est constitué de plusieurs évaporateurs en série que l'on appelle effets. La vapeur issue du premier effet se condense au niveau du second effet et l'énergie libérée par la condensation sert à évaporer l'eau de mer qui s'y trouve. Le troisième évaporateur joue le rôle de condenseur pour les vapeurs issues du second effet et ainsi de suite. La vapeur du dernier effet sert à réchauffer l'eau d'alimentation du premier effet. En l'absence de pertes calorifiques, on peut donc réutiliser la chaleur latente une infinité de fois : plus il y a d'effets, plus le coût énergétique sera faible.



Figure 37 : Station de traitement d'eau brute par distillation (MED)

2- Thermo compression (TC)

La technique de distillation par thermo compression est un procédé alternatif pour produire de l'EPPI. Elle est utilisée en routine dans le dessalement de l'eau de mer.

Dans cette méthode on utilise la vapeur comme fluide chauffant et l'énergie électrique que l'on applique pour la compression. Durant ce procédé, le principe regagne la chaleur qu'il possède et l'aspire grâce à un compresseur. En effet, la vapeur qui est aspirée est issue du dernier effet ou dans le seul effet si l'installation est petite. Cette vapeur est comprimée dans un compresseur, sa pression augmente et sa chaleur devient plus grande que celle présente dans l'évaporateur qui sert de condenseur pour la vapeur qui traverse les tubes servant à réchauffer l'eau à dessaler en lui donnant la chaleur de condensation et est utilisée dans un nouveau cycle avant de sortir sous la forme d'eau distillée.

On remarque que l'eau à dessaler une fois introduite dans l'enceinte, elle est mise en ébullition grâce aux tubes condenseur de la vapeur issue du compresseur de vapeur, qui lui absorbe la vapeur de l'eau de mer. Une fois l'eau se met à se vaporiser, la vapeur est récupérée par des tuyaux qui sont reliés à un compresseur, la température de la vapeur récoltée est inférieure à celle qui est présente dans les tuyaux de condensation ($T_1 < T_2$) voire schéma. Cette vapeur crée un phénomène qui permet le changement d'état du gazeux au liquide, et ce qui permettra de produire l'eau distillée. [109].

Le schéma de distillateur par thermocompression est présenté à la figure 38 .

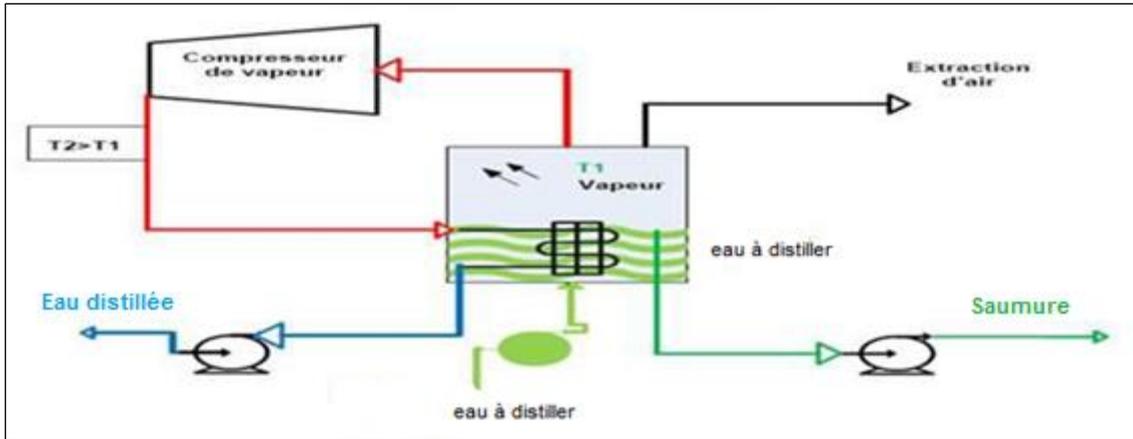


Figure 38 : Principe de distillation par thermocompression [110]

2.4 Comparaison entre les différentes méthodes de traitement de l'eau à usage pharmaceutique

Le choix des technologies du chaînage d'un producteur dépend, des spécifications attendues sur sa qualité.

Il repose également sur des considérations telles que :

- Le montant du coût total de possession (*total cost of ownership*),
- La manipulation et le stockage de produits dangereux,
- Le mode de désinfection,
- L'impact environnemental.

Des études comparative sur les différentes technologies de purification se base principalement sur les critères précités au-dessus.

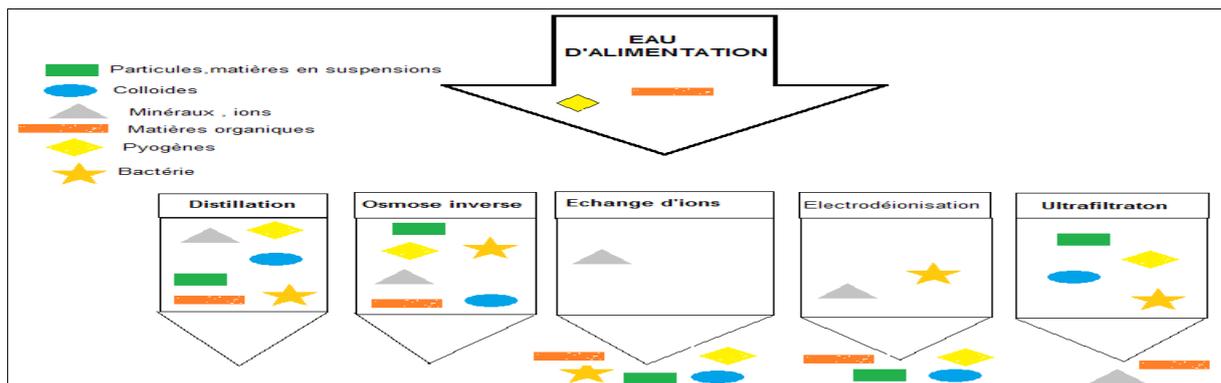


Figure 39: Technologie applicable à la production d'eau à usage pharmaceutique

Les tableaux suivant exprime une vue comparative des systèmes de traitement déjà présentées ci-dessus.

Tableau 21 : Les solutions de traitement en rapport avec la qualité d'eau attendue

	<i>Les techniques de production</i>	<i>Les avantages</i>	<i>Les inconvénients</i>
L'Eau purifiée vrac (EPV)	-RO/RO :	La technologie membranaire la plus performante au niveau de l'élimination des matières organiques et des microorganismes. Le meilleur rapport qualité prix / performances à l'investissement	Technologie qui peut être insuffisante ou limite dans des cas exceptionnels de mauvaise qualité ionique de l'EDCH disponible Les osmoseurs ne doivent jamais s'arrêter pour maintenir en continu la meilleure qualité microbiologique possible
	RO/EDI :	L'association de ces 2 technologies membranaire et résines dites « lits mélangés » est la plus performante pour l'élimination des matières inorganiques (ions).	Les membranes EDI sont très facilement contaminées par des microorganismes et cette contamination est très difficile voire impossible à éliminer La durée de vie moyenne de ces membranes d'EDI est plus courte que les membranes de RO. La maintenance et le changement des membranes augmentent le coût moyen calculé sur 10 ans. • Ce système ne doit jamais s'arrêter pour maintenir en continu la meilleure qualité bactérienne possible.
Eau pour préparation injectable vrac	Distillation par Thermocompression	Permet de produire de l'EPPIV, Et également utilisée pour produire directement de l'EPV (avec un prétraitement simple quel que soit la qualité de l'EDCH). Cette technologie peut travailler en discontinu (stop and go) sans pertes de performances de qualité ionique et de qualité microbiologique. • Le rendement hydraulique est certainement le plus performant.	• Cette technologie nécessite un investissement important. Malgré cela sa fiabilité et sa robustesse permettent d'avoir le meilleur coût moyen calculé sur 10 ans).
	Distillation par multi-effet ME :	Technologie peut travailler en discontinu (stop and go) sans pertes de performances de qualité ionique et de qualité microbiologique. Le rendement hydraulique n'est certainement pas le plus performant si l'eau d'alimentation est prise en considération.	Ce distillateur doit être alimenté par de l'EPV. Moins performante pour l'obtention d'un meilleur coût moyen calculé sur 10 ans.
	RO/RO/UF ou RO/EDI/UF	La technologie membranaire la plus performante au niveau de l'élimination des matières organiques et des microorganismes. Faible coût d'investissement	Ce système ne doit jamais s'arrêter pour maintenir en continu la meilleure qualité bactérienne possible

Tableau 12 : Comparaison entre les différentes méthodes de traitement (111)

Type de traitement	Avantage	Inconvénient	Dimension
Echange d'ions	Opération continue Applicables aux rinçages courants Procédé automatique	Récupération de produits chimique impossible sans mise en place d'une autre technique de valorisation Mise en place impérative de rinçage statique en amont	
Osmose Inverse simple	Élimine, à divers degrés, la plupart des contaminants, bactéries, pyrogènes Entretien minime Faible consommation énergétique	Ne retient que 95% de la charge ionique Très sensible au chlore Et aux colloïdes Ne permet pas seule de produire de l'eau purifié	Toutes dimensions tous debits
Double Osmose Inverse En série	Permet d'obtenir directement de l'eau purifiée	Neutralisation de CO ₂ . Très sensible au chlore Et aux colloïdes	Toutes dimensions tous debits
Electro-déionisation	Conductivité <0.1µS/cm Élimination efficace des ions Régénération continue et automatique Consommation d'énergie moindre que double osmose inverse	Capacité limitée : l'eau d'alimentation doit être de très bonne qualité Obligation d'une osmose inverse en amont Plus cher que le double osmose inverse Très sensibles au chlore	0.1 à 50 m ³ /h
Ultrafiltration	Stérilisables à 121°C Moins cher que la distillation Installation compacte et modulaire Faible coût d'investissement et d'exploitation	Ne retient pas la charge ionique Ne s'utilise pas seul	Toutes dimensions tous debits
Distillation	Forme de purification de l'eau la plus complète Excellente efficacité sur le plan biologique Aucun consommable requis	Coûts (investissements et fonctionnement) cher N'élimine pas les matières organiques volatiles	Toutes dimensions tous debits

2.5 Différents technologie de production des types d'eau

Les trois grands types d'eau les plus utilisés en industrie pharmaceutique sont : EP , EHP , EPPI . La raison pour laquelle notre étude va se baser sur ces types .

La combinaison de différents méthode de traitement permet d'assurer une meilleur qualité.

Parmi les différentes technologies présentées de façon succincte , ça peut donner la classification suivante :

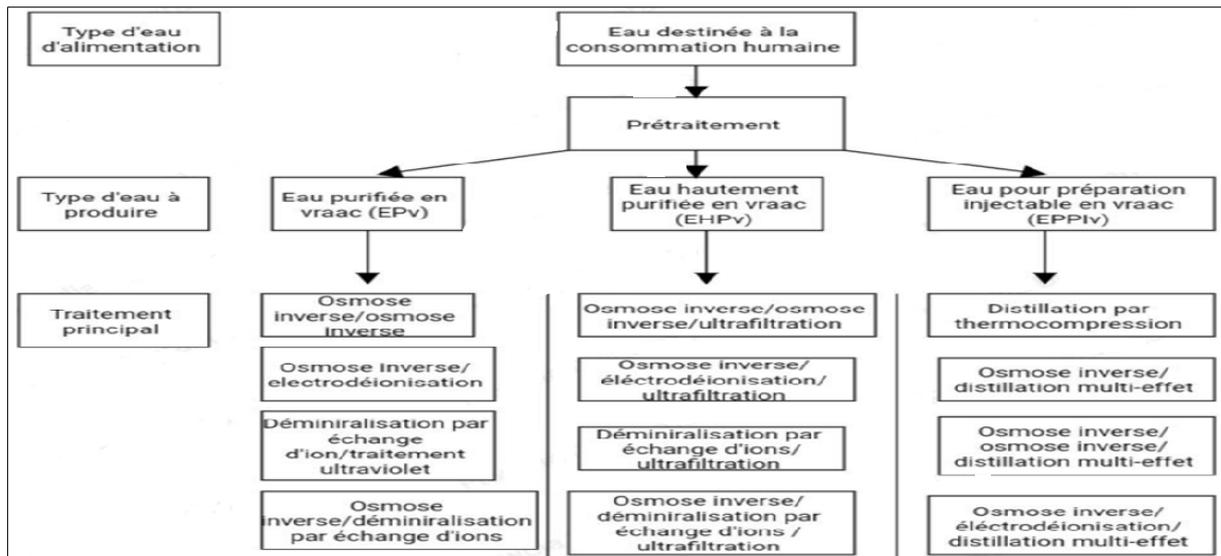


Figure 40 : Les chainages possible pour produire les trois types d'eaux à usage pharmaceutique

❖ **L'eau purifiée vrac (EPv)**

- La RO/RO est une excellente solution pour produire l'EPv.
- La RO/EDI reste à proscrire sauf en cas d'impossibilité d'obtention de qualité par RO/RO
- L'échange d'ion suivi de l'ultraviolet peut être utilisé
- L'osmose inverse suivi de l'échange d'ion peuvent aussi être utilisés

❖ **L'eau Hautement purifiée (EHP)**

- Les méthodes de production comprennent, par exemple, la double osmose inverse couplée à d'autres techniques telles que l'ultrafiltration ou la déionisation.
- L'eau hautement purifiée vrac peut ainsi être préparée par une combinaison de différentes méthodes comme l'osmose inverse, l'ultrafiltration et la déionisation.

❖ **Préparation injectable vrac (EPPIv)**

- La plus performante aussi bien aux niveaux qualités que financières est la distillation par Thermocompression (TC).
- L'osmose inverse suivi par distillation par multi-effet
- La RO/RO/MED ou RO/EDI/MED peuvent aussi être utilisés [110].

2 Stockage et distribution d'eau à usage pharmaceutique

Il s'agit des moyens mis en œuvre pour permettre la mise à disposition de l'eau aux points de soutirage tout en maintenant sa qualité.

Une fois que l'eau a été purifiée selon une méthode appropriée, elle peut être utilisée directement, ou, plus souvent, dirigée vers une cuve de stockage pour être ensuite distribuée aux points de puisage .

Le système de stockage et de distribution inclut :

- les cuves ,
- Pompes,
- Echangeurs thermiques,
- Tuyauteries ,
- Vannes et accessoires ,
- Générateurs de rayonnement UV,
- Générateurs d'ozone (par électrolyse)[59] .
- Il inclut également les éléments de gestion et de surveillance (capteurs et régulateurs) et les fluides (eau potable , ozone , azote , air comprimé , vapeur , eau glycolée , électricité)

Tout les éléments en contact avec de l'eau doivent être de qualité et rugosité homogène (cuves , tuyauteries, vannes, raccords, joints, diaphragmes et instruments)

L'illustration suivante présente les principaux éléments de système de stockage et distribution utilisée pour l'eau pharmaceutique .

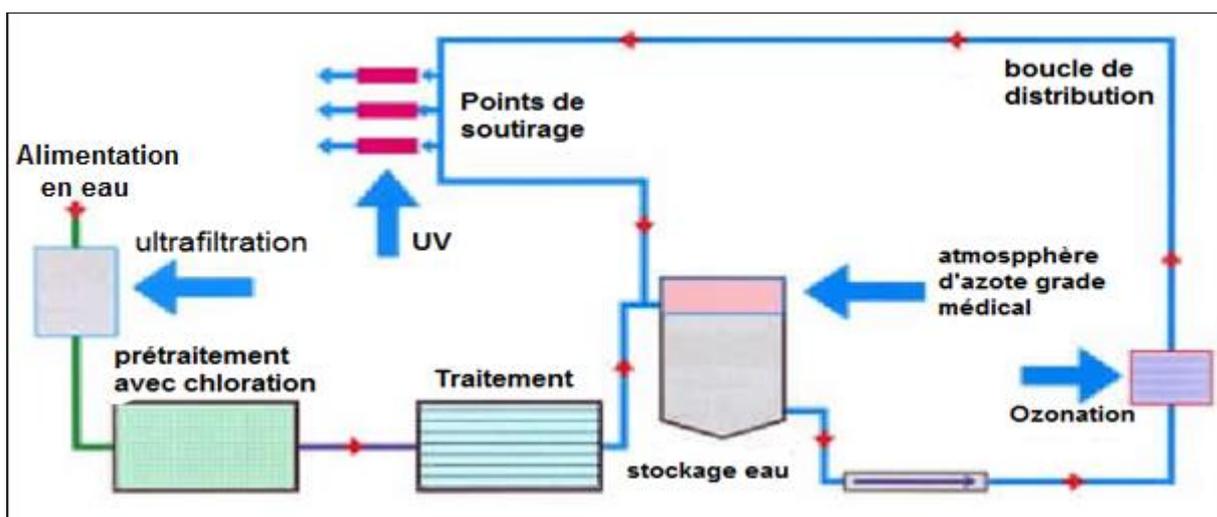


Figure 41 : Schéma générale d'installation de production , de stockage et distribution d'eau purifié
(75)

3.1 Cuves de stockage

La cuve de stockage d'eau utilisée a plusieurs fonctions importantes. La conception et le dimensionnement de cette cuve doivent tenir compte :

- La capacité de la cuve de stockage qui être déterminée sur la base des exigences suivantes :
- La nécessité de maintenir l'équipement de production en mode semi-continu de manière à éviter de stresser cet équipement par des séquences trop fréquentes de démarrage et d'arrêt .
- La capacité de stockage doit être suffisante pour pallier les conséquences d'un évènement tel qu'une petite panne ou l'indisponibilité du système de production durant un cycle de régénération ou de désinfection.

Au moment du calcul du dimensionnement de cette capacité de stockage , il convient de prendre en compte le besoin d'eau relatif à l'achèvement d'un cycle de fabrication, le besoin de recirculation de l'eau pour éviter ou minimiser toute stagnation ou toute autre demande de ce genre.

Les points suivants doivent être pris en compte pour une maîtrise efficace de la contamination :

- L'espace supérieur d'une cuve de stockage est une zone à risque où l'air entre en contact avec les gouttelettes d'eau à des températures qui favorisent la prolifération des microorganismes .

L'utilisation de boules d'aspersion semble intéressante pour mouiller les surfaces que ce soit en utilisation normale, en désinfection chimique et/ou thermique (figure 42) . Ces boules génère de nombreux jets rectilignes. Là où les jets tapent la surface , c'est le ruissellement qui permet d'éviter la contamination .



Figure 42 : Boule d'aspersion

- Les piquages sur la cuve doivent être disposés de manière à éviter les zones mortes où les microorganismes pourraient nicher (Figure 43).

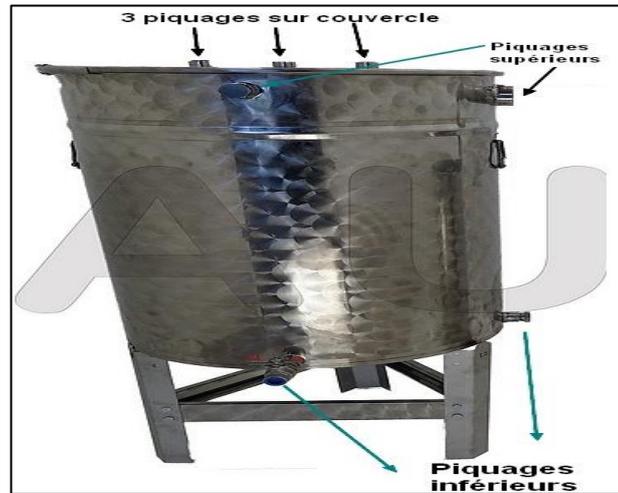


Figure 43 : Cuve de stockage avec des piquages (76)

- Les soupapes de sécurité ou les disques de rupture protègent les cuves d'une sous ou d'une surpression).

Ces dispositifs doivent être de conception sanitaire.

Les disques de rupture doivent être fournis avec des indicateurs externes de rupture pour s'assurer que la perte d'intégrité du système est détectée figure 44 , 45 .



Figure 44 : Soupape de sécurité (77)



Figure 45 : Disque de rupture

3.2 Boucle de distribution

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 est un système dynamique dans laquelle l'eau à usage pharmaceutique circule pour éviter toute stagnation et alimente les différents utilisateurs à partir des points d'utilisation connectés aux points de soutirages de la boucle. [78]

La boucle doit être dimensionnée pour que le régime de circulation de l'eau soit turbulent. En effet un régime laminaire (vitesse égale à zéro aux parois) augmente les risques d'adhésion des microorganismes en cas de contamination. [74]

Les matériaux adéquats de tuyauterie pouvant être considérés comme des éléments sanitaires comprennent l'acier inoxydable (faible taux de carbone), le polypropylène et le perfluoroalkoxy.

Le choix des matériaux doit tenir compte la méthode de désinfection prévue. D'autres matériaux tels que le chlorure de polyvinyle non plastifié (uPVC) peuvent être utilisés pour les équipements de traitement conçus pour de l'eau moins pure tels les échangeurs d'ions ou les adoucisseurs.

Aucun matériau entrant en contact avec les eaux à usage pharmaceutiques ne doit contenir de produits chimiques pouvant être extraits par l'eau.

Les plastiques doivent être non toxiques et compatibles avec tous les produits chimiques utilisés.

Ils doivent être au moins fabriqués avec des matériaux de grade alimentaire.

Des précautions doivent être prises pour définir les limites du fonctionnement des zones où la circulation d'eau est réduite et où un débit turbulent ne peut pas être atteint.

3.3 Pompes

Les eaux à usage pharmaceutique produites, puis stockées sont véhiculées dans la boucle de distribution à l'aide d'une pompe .

Ces pompes à pression doivent être d'une conception sanitaire avec des joints appropriés pour empêcher la contamination du système.

Elles peuvent aussi être équipées d'un système de décontamination ou de stérilisation en place, comme dans le cas de l'eau PPI [74]



Figure 46 : Exemple de pompe à pression

3.4 Echangeurs thermiques

Les échangeurs de température sont utilisés dans un système pour réchauffer ou refroidir l'eau à usage pharmaceutique, afin d'éviter la contamination par le fluide caloporteur .

Ils doivent être installés sur ou sous des boucles en recirculation permanente pour éviter d'avoir une stagnation de l'eau qui serait inacceptable .

Il existe deux grands types d'échangeurs :

➤ Échangeur tubulaire

Cet échangeur tubulaire « droit » utilisé par l'industrie pharmaceutique est totalement vidangeable, équipé de joint agréé par la FDA et ne présente aucun risque de contamination croisée (figure 47) .

Cet appareil est parfaitement adapté pour refroidir ou réchauffer les boucles et les points d'utilisations d'EPv, EHPv et est fortement recommandé pour l'EPPIv .

L'eau à usage pharmaceutique circule toujours dans le faisceau de tubes en étant turbulent. Le fluide caloporteur circule à l'extérieur des tubes contenant l'eau à usage pharmaceutique et en sens inverse d'écoulement [78]



Figure 47 : Échangeur tubulaire

➤ *Échangeur à plaques double paroi*

Un échangeur à plaques se compose d'une série de plaques présentant des orifices destinés au passage des deux fluides entre lesquels le transfert de chaleur s'effectue.

Un joint par plaque en EPDM agréé FDA assure l'étanchéité.

Les échangeurs à plaques sont utilisés pour le prétraitement en amont du producteur. Ainsi aux points de soutirage de la boucle d'eau purifiée en vrac quand l'encombrement des échangeurs tubulaire est trop important. ces échangeurs doivent être positionnés correctement pour être totalement vidangeable (figure 48) . [78]



Figure 48 : Échangeur à plaques double paroi

3.5 Vannes

Les vannes utilisées dans le domaine de la production et de stockage d'eau à usage pharmaceutique :

- ✦ Ne doivent pas avoir de zone de rétention,
- ✦ Doivent minimiser les pertes de charge,
- ✦ Doivent maintenir la qualité des eaux à usage pharmaceutique véhiculées,

L'utilisateur établit son choix en fonction des besoins (78) :

- Vanne membrane pour les réglages de débit, les prélèvements et les vidanges.
- Vanne papillon alimentaire, sans zone de rétention, pour les isolements (vanne de barrage).

- vanne à boule est à proscrire car en position fermée elle emprisonne de l'eau qui stagne, c'est une source future de contamination microbiologique. [74]

3.6 Accessoires

Les Manomètres , les débit mètres, les thermomètres :

- Sont montés sur clamp ou tout système de raccordement parfaitement aseptique et agréé comme tel,
- Ont un état de surface identique aux autres éléments,
- Sont fournis avec leur certificat d'étalonnage, aucune zone de rétention ne doit être tolérée. [78]

Dans un concept d'assurance qualité, tout dispositif ou installation ne doit être mis en service que s'il a apporté la preuve qu'il répond au cahier de charges qui a motivé son acquisition et s'il assure que la qualité initiale peut être maintenue [79].

3.7 Techniques de maîtrise de la contamination

Les systèmes de purification de l'eau doivent être désinfectés en suivant des procédures appropriées de désinfection chimiques ou thermique (production et distribution).

Les procédures et les conditions utilisées (tels que les temps et les températures) doivent être adaptées.

Les techniques suivantes peuvent être utilisées, seules ou en combinaison, pour maîtriser la contamination :

- Établissement et maintien d'un écoulement turbulent dans les systèmes de distribution de l'eau pour réduire la formation de biofilms ;
- Conception du système avec la longueur de tuyauterie la plus courte possible ;
- Isolations des tuyauteries des systèmes opérés à température ambiante des tuyauteries chaudes situées à proximité ;
- Montage des manomètres avec une membrane de séparation du système ;
- Utilisation de vannes sanitaires à membrane ;
- Pour les systèmes désinfectés à la vapeur emploi de tuyauteries en pente entièrement drainables ;
- Le développement des microorganismes peut être inhibé par :
 - o Le maintien du système à chaud (au-delà de 65°C) ;
 - o Une désinfection périodique du système avec de l'eau chaude (valeur guide >70°C ;
 - o Une désinfection périodique du système avec de l'eau surchauffée ou de la vapeur pure ;

o Une désinfection chimique de routine avec de l'ozone qui va parachever l'épuration microbiologique de l'eau au sortie de sa chaine de traitement et détruire en 12-15 minutes de contact les bactéries et les endotoxines .

o Des générateurs UV dans le circuit ; qui déstructurent l'ozone résiduel en moins d'une seconde . A la sortie de la chaine de traitement , L'ozone peut être détruit , il libère des hydroxyles radicalaire (OH^\cdot) qui ont un pouvoir biocide supérieur à celui de O_3 (203) .

Enfin , Une mise en service réussie, bien organisée et bien documentée avec une qualification du système est un prérequis à une validation réussie des systèmes d'eau .

Chapitre V :
Qualité
des eaux
à usage
pharmaceutique

1. Notion de qualité

La qualité est l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites (50)

Afin de garantir un produit efficace et sans danger pour l'utilisateur, les entreprises pharmaceutiques mettent en œuvre un système de management de la qualité au niveau de leurs sites industriels (figure 49) .

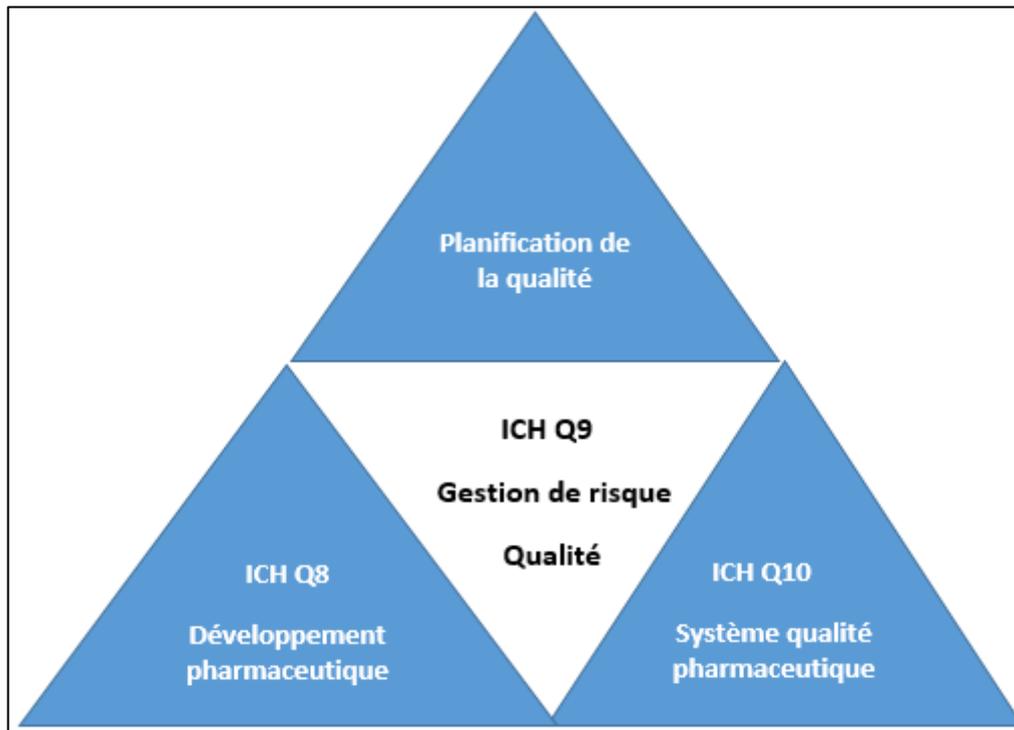


Figure 49 : Triangle de qualité (51)

1.1 Gestion de la qualité

C'est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit.

Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés (52).

Le management de qualité pharmaceutique permet de concrétiser trois principaux objectifs:

- Assurer la réalisation du produit.
- Etablir et maintenir une phase de maîtrise.
- Faciliter l'amélioration continue.

1.2 Gestion du risque qualité

C'est un processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise, la communication et l'examen des risques en matière de qualité. (53)

Elle est régie par la ligne directrice ICH Q9 « **gestion du risque qualité** » .

Cette ligne explique les principes de management du risque qualité, son processus général, sa méthodologie et son intégration aux activités industrielles .

Le système de gestion du risque qualité doit être intégré dans le système de qualité pharmaceutique pour être dûment documenté et servir en tant qu'instrument d'amélioration (54) .

Il doit garantir que :

- L'évaluation du risque et l'assurance de la qualité sont basées sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, en fin de compte, sont étroitement liées à la protection du patient.
- Le niveau d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque lié à la qualité est proportionnel au niveau du risque considéré.

Son objectif principal est l'amélioration continue en passant par plusieurs étapes :

- Compréhension du processus étudié,
- Identification et analyse des risques,
- Évaluation et priorisation des risques,
- Traitement et réduction de l'exposition aux risques,
- Surveillance de l'efficacité des mesures d'atténuation des risques (55).

Le management risque qualité assure une bonne maîtrise des risques qualité menaçant l'eau pharmaceutique en identifiant et en évaluant tous les risques dans son processus de production , ainsi que sa distribution jusqu'à son utilisation . Il garantit donc la conformité du produit final.

1.3 Assurance qualité

Selon la norme ISO 9000 : 2015, L'assurance qualité est définie comme la « partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites »,

Elle est régie par la ligne directrice ICH Q10 «système de qualité pharmaceutique» . Cette ligne explique le système qualité pharmaceutique, la responsabilité de la direction,

l'amélioration continue des performances du procédé et de la qualité du produit appliquée à l'ensemble de son cycle de vie (55).

Pour l'eau à usage pharmaceutique, l'assurance qualité établit une stratégie permettant une mise en service réussie du système d'eau, bien organisée et bien documentée (56).

De ce fait, un programme maîtrisé de maintenance et d'entretien du système d'eau pharmaceutique est établi par écrit, et qui prend en compte les points suivants :

- Une fréquence de maintenance définie pour les éléments du système ;
- Un programme d'étalonnage ;
- Des procédures (SOP) pour les tâches spécifiques ;
- Un contrôle des pièces de rechange approuvées ;
- L'émission d'un plan et d'instructions de maintenance claires ;
- La revue et l'approbation des systèmes pour leur utilisation à l'achèvement des travaux ;
- L'enregistrement et la revue des problèmes et des défauts notés pendant la maintenance.

Les systèmes d'eau à usage pharmaceutique sont considérés comme directement impactant et critiques qui doivent être qualifiés selon un plan bien établi par L'AQ.

- Elle doit s'assurer également qu'un examen dans l'usine de l'unité de production d'eau et des tuyauteries visibles (incluant les points de puisage) doit être effectué pour s'assurer que le système est correctement conçu, installé et entretenu d'où la mise en place d'un programme d'inspections réglementaires périodiques (audits de routine et des auto-inspections).

La liste suivante donne les thèmes et un ordre logique pour l'inspection ou l'audit des systèmes d'eau à usage pharmaceutique :

- Un plan à jour du système d'eau montrant tous les équipements du Système ;
- Les plans de tuyauterie approuvés (par exemples orthographiques et/ou isométriques)
- Un programme de prélèvement et de suivi avec un plan de tous les points de prélèvements ;

- Un programme de formation pour le prélèvement des échantillons et leur analyse ;
- La fixation des niveaux d'alerte et d'action ;
- Le suivi des résultats et l'évaluation des tendances ;
- Une inspection de la dernière revue annuelle du système ;
- Une revue de chaque changement effectué sur le système depuis le dernier audit et une vérification de la bonne exécution du contrôle du changement ;
- Une revue des déviations enregistrées et de leurs investigations ;
- Une inspection générale du système pour vérifier son statut et son fonctionnement
- Une revue de maintenance, des défaillances et des registres des réparations ;
- La vérification de l'étalonnage des instruments critiques.

1.4 Contrôle qualité

Le contrôle qualité est l'ensemble d'opérations qui permettent de vérifier qu'un produit fabriqué répond aux critères appropriés et que les résultats trouvés sont conformes par rapport aux normes autorisées .

Il consiste à déceler les différents types d'erreurs, dépassant les limites jugées raisonnables, de manière à en corriger les causes ou les prévenir .

Et cela, afin d'éviter qu'un résultat faut ne soit rendu, ce qui porte atteinte à la santé des patients , l'eau à usage pharmaceutique doit répondre à de hautes exigences de qualité, que ce soit en tant que composant de produits ou lors des besoins de la production.

Comme pour chaque produit pharmaceutique , son contrôle regroupe les différentes activités de contrôle physiques, chimiques et microbiologiques pour une production conforme aux BPF.

2- Paramètres de contrôles qualité

1 Echantillonnage de l'eau à usage pharmaceutique

L'étape d'échantillonnage influence directement la qualité des résultats analytiques obtenus.

Des précautions élémentaires doivent être prises pour obtenir un échantillon représentatif afin de minimiser les risques associés à la contamination de l'échantillon qui est du généralement au manque de soins dans l'application des techniques d'échantillonnage.

En effet, le prélèvement compte sur le type de test à réaliser, physico-chimique ou microbiologique :

➤ Test physico-chimique :

- Le prélèvement consiste à récolter au minimum 200 mL d'eau dans un récipient

(flacon) propre stérile . Les matériaux ayant montrés les meilleurs résultats sont le verre borosilicaté,

- Avant le prélèvement , il est important de laisser l'eau s'écouler pendant au moins 60 seconde jusqu'à stabilisation de la qualité de l'eau .
- Test microbiologique :
 - Des gants stériles doivent être utilisés et l'embout de la canalisation est préalablement désinfecté.
 - Le site de prélèvement est nettoyé à l'aide d'un désinfectant ,
 - Il est nécessaire d'utiliser une flamme (flambage) pour assurer la stérilité du récipient ainsi que celle de la vanne. Le flambage du récipient et de la vanne, aide à préciser la source de la contamination détectée après par l'agent de contrôle qualité.
 - Pour ce test, il suffit de prélever 20 mL . Les tests microbiologiques commenceront dès la réception d'échantillons .
 - Port de gants stériles et de manchette lors du contrôle microbiologique est obligatoire.

Étiquetage des flacons de prélèvement

L'Etiquette des différents flacons de prélèvement doit porter (Figure 50) :

- Date de prélèvement ;
- Type d'échantillon ;
- Point de prélèvement ;
- Destination : contrôle physico-chimique ou microbiologique;
- Visa du prélèvement.



Figure 50 : Flacon de prélèvement.

2 Analyse physico-chimique

2.1 Caractères organoleptiques

L'eau à analyser doit être liquide, limpide et incolore (appréciation par œil nu) (112).

2.2 Turbidité

Ça permet d'avoir une appréciation sur l'aspect de l'eau . La turbidité représente l'opacité d'un milieu trouble. C'est la réduction de la transparence d'un liquide due à la présence de matières non dissoutes.

Elle est causée, dans les eaux, par la présence de matières en suspension fines, comme les argiles, les limons, les grains de silice et les microorganismes.

Une faible part de la turbidité peut être due également à la présence de matières colloïdales d'origine organique ou minérale (116)

Les unités utilisées pour exprimer la turbidité proviennent de la normalisation ASTM (American Society for Testing Material) qui considère que les trois unités suivantes sont comparables :

$$\begin{aligned} \text{Unité JTU (Jackson Turbidity Unit)} &= \text{Unité FTU (Formazine Turbidity Unit)} \\ &= \text{Unité NTU (Nephelometric Turbidity Unit)}. \end{aligned}$$

Principe

La turbidité peut être évaluée par un certain nombre de méthodes qui sont pratiquées suivant les nécessités sur le terrain ou au laboratoire.

La turbidimétrie est mesurée à l'aide d'un turbidimètre (figure 51).



Figure 51 : Exemple de turbidimètre

La mesure de turbidité

✓ Mesure hors ligne

Est réalisée par technologie optique, selon une norme avec laquelle tous les fabricants se sont accordés, afin que tout le monde présente un résultat sur la base du même référentiel .

- Un faisceau lumineux (lumière blanche (USA), infrarouge LED (Europe)) est émis à travers l'échantillon contenant des colloïdes .

Les phénomènes de diffraction, de réfraction et de diffusion font leur office. C'est pour cela que seule la lumière transmise sur un angle de 90° au récepteur photosensible permet de calculer la turbidité, finalement traduite par la différence entre l'intensité de lumière émise et celle perçue.

- La figure 52 suivante présente un schéma descriptif d'un turbidimètre .

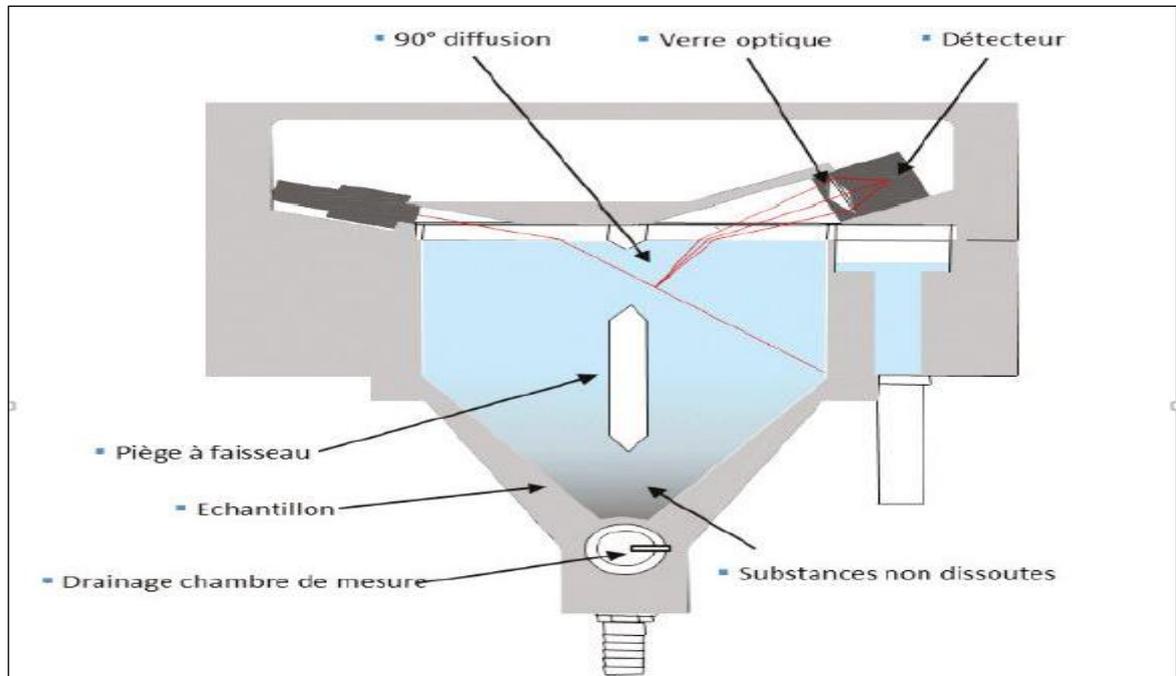


Figure 52 : Schéma descriptif du principe de mesure de turbidimétrie (117)

✓ Mesure en ligne

Aujourd'hui, il existe des appareils dits "sans contact" qui garantissent une mesure sans dérive et sans consommable, car l'eau n'est jamais en contact avec les optiques de mesure, et rien ne se positionne entre elles et l'échantillon, hormis le contact de l'air.

La turbidité serait ici un bon indicateur de protection des membranes d'osmose, bien qu'il ne remplace pas l'indice de colmatage.

La valeur de la turbidité est non déterminé .

2.3 Température

C'est un facteur écologique important des milieux aqueux. Elle joue un rôle important dans la solubilité des sels et surtout des gaz (en particulier O₂) dans l'eau donc sur la conductivité électrique, ainsi que, la détermination du pH et la vitesse des réactions chimiques [121].

- La mesure de la température a été effectuée en plongeant immédiatement le thermomètre dans le flacon d'eau à analyser pendant 5 min (Figure 53).

La lecture doit se faire à travers les parois du flacon. Généralement, Les appareils de mesure de la conductivité ou du pH possèdent un thermomètre intégré [1].



Figure 53 : Exemple de thermomètre

La valeur de température est très souvent ramenée à 25°C .

2.4 pH

C'est une mesure de l'activité des ions H^+ contenus dans une eau.

Principe

Le pH-mètre est l'appareil mesurant le pH, il donne également la température de l'échantillon en °C. La lecture se fait directement sur l'écran de l'appareil (Figure 54) .



Figure 54 : Exemple de pH mètre

Le pH diminue lorsque la température du milieu augmente (120) comme représenté dans le tableau 13 ci-dessous .

Tableau 13 : Température de l'échantillon prise lors d'une analyse d'une eau

°C	0	18	50	100	200
pH	7,45	7,0	6,61	6,07	5,7

L'eau ne doit pas être trop acide ou trop basique ($5 < \text{pH} < 7$) , c'est-à-dire, ni corrosive ni incrustante

2.5 Test d'acidité et l'alcalinité

Cet essai est basé sur une réaction acido-basique en mettant en contact l'eau chaude avec un indicateur coloré approprié (rouge de méthyle , bleu de bromothymol pour EP) et (rouge de phenol pour EPPI stérilisé) dont la coloration de la solution obtenue indique la présence de matières acides ou basiques .

2.6 Conductivité

La conductivité est la mesure de la capacité d'une eau à conduire un courant électrique.

Cette méthode sert à déterminer la conductivité et la salinité des eaux [114].

• Principe

La mesure de la CE est basée sur la circulation des ions entre deux électrodes plongées dans la solution.

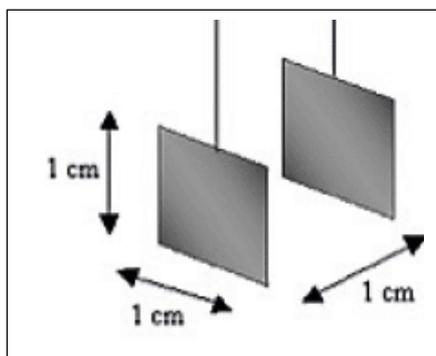


Figure 55 : Schématique d'une électrode (114)

La valeur de la CE est proportionnelle à la concentration en ions où une valeur très élevée est le signe d'une contamination en éléments minéraux .

La conductivité d'une solution dépend de :

- Sa concentration ionique ,
- La valence des ions ,
- Et la nature de la solution (acide, basique ou neutre) ,

La CE est mesurée à l'aide d'un conductimètre , qui est constitué d'un boîtier électronique qui affiche la valeur de la conductivité et d'une cellule de mesure qui est composé de deux plaques de platine platiné (Figure 56)



Figure 56 : Exemple d'un conductimètre

Des températures élevées agissent sur la conductivité électrique par action sur la mobilité des sels , comme représente la figure 57 ci-dessous.

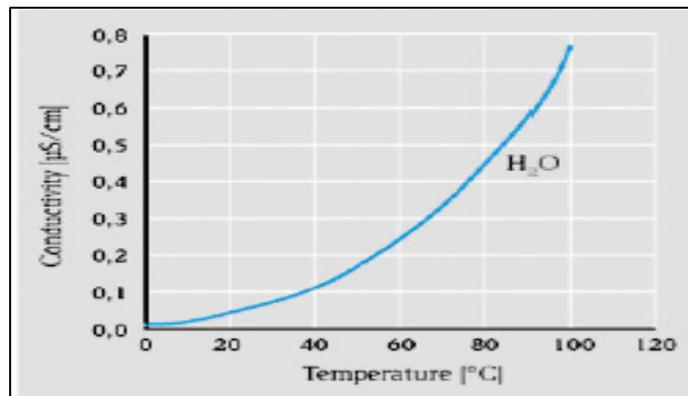


Figure 57 : Conductivité de l'eau pure associée à la température (114)

La mesure de conductivité

✓ Mesure hors ligne

Mode opératoire

D'une façon générale, la verrerie doit être rigoureusement propre et rincée avec de l'eau distillée avant l'usage.

- Après étalonnage de l'appareil avec une solution de matériau de référence certifié, la cellule à conductivité doit être rincé plusieurs fois avec de l'eau distillée ;
- La mesure est faite dans un deuxième récipient contenant de l'eau à examiner en prenant soin que les électrodes de platine soient complètement immergées ;
- Le liquide doit être agité à l'aide d'un barreau magnétique afin que la concentration ionique entre les électrodes soit identique à celle du liquide ambiant. Cette agitation permet aussi d'éliminer les bulles d'air sur les électrodes.

- Le résultat est donné directement en $\mu\text{s}/\text{cm}$ [115].

Selon les pharmacopées, la mesure s'effectue en 3 étapes comme suit :

Etape 1 : Mesure de la température et de la conductivité de l'eau

- Déterminez et enregistrez la température et la conductivité sans faire de correction de température

- Cherchez dans le tableau des normes donnés par les pharmacopées la valeur de la température immédiatement inférieure et la plus proche de la température mesurée. La valeur de conductivité correspondante est la limite applicable à cette température.

Tableau 14' : Température et exigences de conductivité (Ph.Eur 9^e ed)

Température °C	Conductivité ($\mu\text{s}/\text{cm}$)
0	0.6
5	0.8
10	0.9
20	1.0
25	1.3
30	1.4
35	1.5
40	1.7
45	1.8
50	1.9
55	2.1
60	2.2
65	2.4
70	2.5
75	2.7
80	2.7
85	2.7
90	2.7
95	2.9
100	3.1

L'utilisation d'une cellule de conductivité à circulation est fortement recommandée afin d'éviter toute augmentation de la conductivité due au CO_2 ambiant.

Si ce test échoue (conductivité supérieure à la valeur de la norme), procédez à l'étape 2 afin de déterminer l'origine de cette trop forte conductivité.

Etape 2 : Influence du CO_2 (facteur intrinsèque) :

- Transférez dans un récipient approprié une quantité suffisante d'eau à analyser (au minimum 100 mL) .
- Agitez vigoureusement l'échantillon d'eau et maintenez une température de $25 \pm 1^\circ\text{C}$
- Suivez la variation de la conductivité et lorsqu'elle devient inférieure à $0,1 \mu\text{S}/\text{cm}$ pour 5 minutes (suite à la présence du dioxyde de carbone atmosphérique) , faites l'acquisition de la mesure.

Pour un résultat satisfaisant , la valeur obtenue ne doit pas dépasser $2,1 \mu\text{S}/\text{cm}$.

Si ce n'est pas le cas, passez à l'étape n°3.

Etape 3 : Déterminer l'effet combiné du CO_2 et du pH :

- La mesure de pH étant instable dans des solutions de très faible force ionique . Il convient d'ajouter du KCl saturé (0,3 ml pour 100 ml d'échantillon) dans l'échantillon utilisé précédemment.
- La température est maintenue constante à $25 \pm 1^\circ\text{C}$, le pH est mesuré à 0,1 unité près et la valeur lue doit être comprise entre 5,0 et 7,0.
- A chacune des valeurs intermédiaires correspond une valeur de conductivité à ne pas dépasser .

Tableau 15 : Valeurs limite de conductivité selon le PH pour EHP(la pharmacopée européenne 9^{ème} édition)

pH	Conductivité ($\mu\text{S}/\text{cm}$)
5.0	4.7
5.1	4.1
5.2	3.6
5.3	3.3
5.4	3.0
5.5	2.8
5.6	2.6
5.7	2.5
5.8	2.4
5.9	2.4
6.0	2.4
6.1	2.4
6.2	2.5
6.3	2.4
6.4	2.3
6.5	2.2
6.6	2.1
6.7	2.6
6.8	3.1
6.9	3.8
7.0	4.6

Si le pH n'est pas compris dans cet intervalle l'eau est définitivement rejetée car de qualité trop médiocre pour être utilisée pour la fabrication de produits pharmaceutiques.

✓ Mesure en ligne

Les analyses dans l'eau à usage pharmaceutique s'inscrivent dans un contexte réglementaire, dicté par les pharmacopées et les guides de BPF .

Les fabricants d'instrumentation ont travaillé pour développer des analyseurs en ligne performants afin de suivre certains paramètres en continu.

Ces instruments de mesure sont connus depuis de nombreuses années, ils ne sont pas toujours utilisés.

Ces analyses permettent un suivi 24h/24h et augmente la réactivité en cas de dérive.

Ces mesures permettent de valider en continu la qualité de l'eau à usage pharmaceutique.

Pour la conductivité, les fabricants ont développé des capteurs constitués le plus souvent de 2 électrodes en matériaux nobles (acier inoxydable , titane, platine...) dont une tension alternative est appliquée aux électrodes en contact avec la solution à analyser (figure 58)



Figure 58 : Un conductimètre en ligne

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 .

- Le tableau N°16 suivant présente les limites de conductivité de l'eau à usage pharmaceutique .

Tableau 16 : Les limites de conductivité de l'eau à usage pharmaceutique (114)

Pharmacopée	Conductivité
USP	1.3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 25°C (EP et EPPI)
EP	4.3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 20°C 1.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 20°C (EPPI)
JP	-

2.7 Substances oxydables (méthode colorimétrique)

L'analyse de la présence des substances oxydables est vraiment très importante au cours de la production de l'EP.

Principe

En milieu acide sulfurique, l'eau à analyser (EP, Eau stérilisé PPI) est chauffée après avoir ajouté un certain volume de permanganate de potassium (KMnO_4).

La persistance de la coloration rose confirme l'absence de substances oxydables.

Ce test des substances oxydables est appliqué pour EPv, Eau stérilisé PPI.

- Les experts de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) envisagent de remplacer l'essai des substances oxydables par le dosage du carbone organique total (COT) dans la monographie Eau pour préparations injectables (0169) (section Essai, sous « Eau stérilisée pour préparations injectables »). Cette modification a été discutée avec d'autres pharmacopées (Pharmacopée des États-Unis, Pharmacopée japonaise) et figure déjà dans l'une d'elles.

2.8 Carbone organique total (COT)

La détermination du carbone organique total (COT) est une mesure indirecte des substances organiques présentes dans l'eau à usage pharmaceutique.

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

- Pharmacopée américaine, COT : USP 643,
- Pharmacopée européenne, COT : EP 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.

- Les différents types d'appareils utilisés pour mesurer le COT dans l'eau à usage pharmaceutique ont en commun l'objectif d'oxyder complètement les molécules organiques de l'eau échantillon pour produire du dioxyde de carbone suivi d'une mesure de la quantité de dioxyde de carbone produite, le résultat étant utilisé pour calculer la concentration de carbone dans l'eau.

Aujourd'hui le marché principalement propose principalement les méthodes suivantes :

✓ Oxydation

Oxydation thermique avec détection infra rouge (NDIR) (NON-DISPERSIVE INFRARED)

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

✓ **Détection**

La détection NDIR : Il s'agit d'un détecteur infrarouge qui mesure le CO₂ généré en déterminant la quantité de lumière infrarouge absorbée par le CO₂ à une distance connue.

La détection par sonde de conductivité : le CO₂ généré va impacter la conductivité en augmentant sa valeur. Le calcul se fait à l'aide de tables de conversion connues.

2.9 Nitrate (NO₃⁻)

L'ion nitrate est la forme la plus stable de l'azote (127) ,

Principe

Sa détermination est basé sur la comparaison de l'intensité de coloration de la solution essaie avec celle de la solution témoin .

La solution d'essaie est obtenue par mélange de l'eau pharmaceutique à analyser avec le diphenylamine en milieu sulfuré . une fois la solution est chauffée à 50°C et une coloration bleue apparait , elle ne doit pas être plus intense que celle du témoin .

- La valeur du nitrate doit être inférieur a 0,2 ppm .

Ce test de nitrates s'applique au EPv , EPPI (sterilisé + vrac)

2.10 Ammonium (NH₄⁺)

Si l'ammonium est d'origine naturel, il ne faut pas que l'eau en contienne plus de 0.2 mg/L.

L'ammonium est tout simplement une source d'azote (de nutriment) pour les bactéries.

Principe

Comparaison de la coloration entre : solution d'essai obtenue mélangeant un volume d'eau à analyser avec la solution alcaline tétraiodomercurate de potassium et la solution témoin obtenue par mélange d'un certain volume de la solution tétraiodomercurate , solution de référence d'ammonium et ce eau excepte de NH₄⁺ (129)

- L'échantillon passe dans une chambre d'analyse où sont plongées une sonde dite sélective à membrane, et une électrode de référence (figure 59). Les ions d'ammonium passant dans la sonde de mesure à travers la membrane vont faire varier son potentiel par rapport à l'électrode de référence proportionnellement à leur concentration . Le logiciel transforme et affiche le signal en mV sur le transmetteur directement en mg/L de NH₄ (126).

Ce test d'ammonium s'applique au EPv , Eau stérilisé PPI .

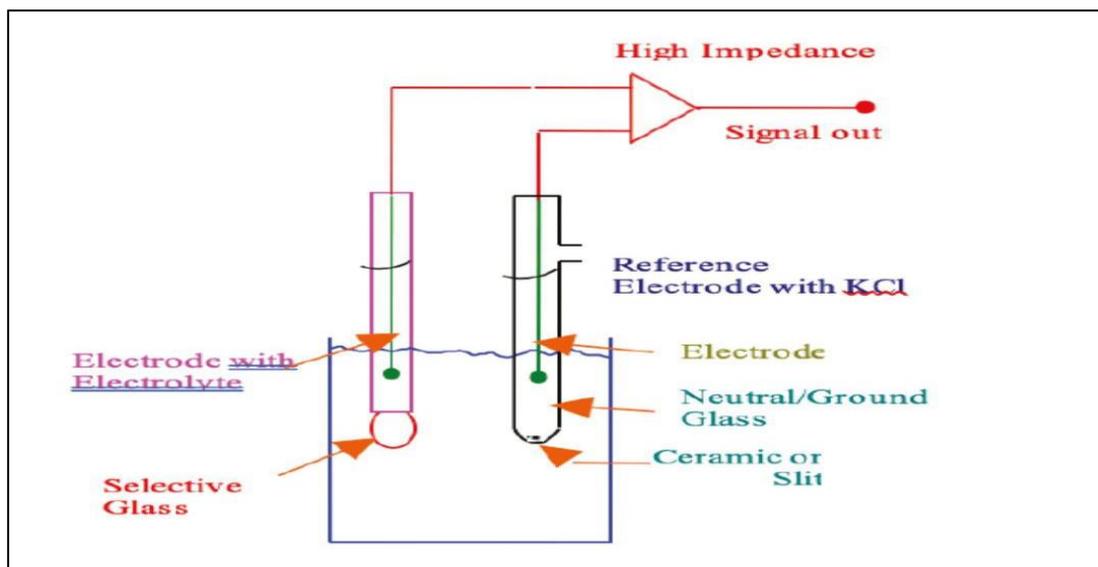


Figure 59 : Schéma de principe sonde ion sensitive (126)

2.11 Dureté

La dureté ou le titre hydrotimétrique représente la somme des cations alcalinoterreux, soit les ions calcium et magnésium essentiellement qui sont des éléments importants dans la formation du tartre. (123)

Détermination de la dureté totale

- Cette méthode permet de calculer sur le même échantillon la concentration en sel de calcium et du magnésium dissout dans l'eau.
- Les alcalino-terreux présents dans l'eau sont amenés à former un complexe de type chélate par le sel disodique de l'acide éthylène diamintétracétique (EDTA).
- A pH=10, la disparition des dernières traces d'éléments libres à doser est décelée par le virage d'un indicateur spécifique, le noir d'EriochromeT (NET).
- L'utilisation d'un milieu convenablement tamponné (tampon chlorure d'ammonium) est nécessaire pour empêcher la précipitation du magnésium, la méthode permet de doser la somme des ions calcium et magnésium [124].

Détermination de la dureté calcique (THCa)

Les méthodes par spectrométrie d'absorption atomique et par spectrométrie d'émission à l'aide d'un générateur inductif de plasma sont d'une bonne précision, celle à l'EDTA donne des résultats satisfaisants pour des contrôles de routine [124].

- Le principe est identique à celui de la méthode titrimétrique décrite pour la dureté totale. Toutefois, le dosage se fait en milieu très basique pH > 10, et le magnésium précipite sous

forme d'hydroxyde . Par ailleurs, l'indicateur choisi, rouge de Murexide, ne se combine qu'avec le calcium pour former un complexe rouge

Détermination de la dureté magnésienne (THmg)

La dureté magnésienne est par définition la concentration en sel de magnésium.

Elle se déduit de la relation de la dureté totale qui est égale à la somme des deux duretés calcique et magnésienne.

Norme : non déterminée selon la pharmacopée

2.12 Métaux lourds

les métaux lourds correspondent aux éléments métalliques naturels dont la masse volumique dépasse 5g/cm^3 .

Ceux-ci sont présents le plus souvent dans l'environnement sous forme de traces : mercure, plomb, cadmium, cuivre, arsenic, nickel, zinc, cobalt, manganèse.

Les plus toxiques d'entre eux sont le plomb, le cadmium et le mercure.

Principe

La détection des métaux lourds repose sur la formation à $\text{Ph} = 3.5$ de sels peu soluble sous forme de nitrates métallique colorés et comparaison de l'intensité de coloration à un témoin contenant une quantité connue de plomb (Pb).

Ce test des métaux lourds ne s'applique qu'au EPv .

3 Etude bactériologique

Les analyses bactériologiques de l'eau ont pour but de mettre en évidence la présence ou non des bactéries qui modifient l'aptitude d'une eau à une utilisation donnée. Ainsi , leur existence n'est pas tolérable , car elles présentent des risques pour la santé de l'homme .

Ce type d'analyse s'occupe de la recherche de certains micro-organismes dans l'eau tels que les coliformes totaux, coliformes fécaux, les Escherichia coli, et les streptocoques....

L'eau pharmaceutique est conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de ces micro-organismes et à éviter toute autre contamination

• Méthodologie de contrôle

- Le contrôle se fait aussitôt que le prélèvement est effectué.
- L'eau à analyser est filtrée sur une membrane millipore (n'excède pas $0.45\mu\text{m}$) .
- La membrane est placée sur une boîte de pétri contenant le milieu approprié.

3.1 Recherche d'endotoxines

Les endotoxines sont des lipopolysaccharides constitutifs de la membrane externe de la paroi des bactéries à gram négatif. Ils sont constitués d'un « lipide A » qui correspond à

des dérivés de la glucosamine sur lesquels sont attachés des acides gras. La partie saccharidique est composée d'un polysaccharide central et d'une « chaîne latérale O » L'élément toxique du lipopolysaccharide est le lipide A. Il peut avoir une structure macromoléculaire en formant un ensemble complexe de résidus lipidiques. Le lipide A présente les propriétés associées à l'endotoxicité et à la bactériémie gram-négative.

L'essai des endotoxines bactériennes

La recherche des endotoxines bactériennes se fait conformément à la monographie 2.6.14 de la pharmacopée européenne (133). L'essai est destiné à la détection et à la quantification des endotoxines produites par des bactéries à gram-négatif. Le principe du test est basé sur l'utilisation d'un Lysat d'Amœbocytes de Limule (LAL) provenant du sang de limule qui coagule en présence d'une concentration minimale d'endotoxine bactérienne, selon la cascade biochimique (figure 60) :

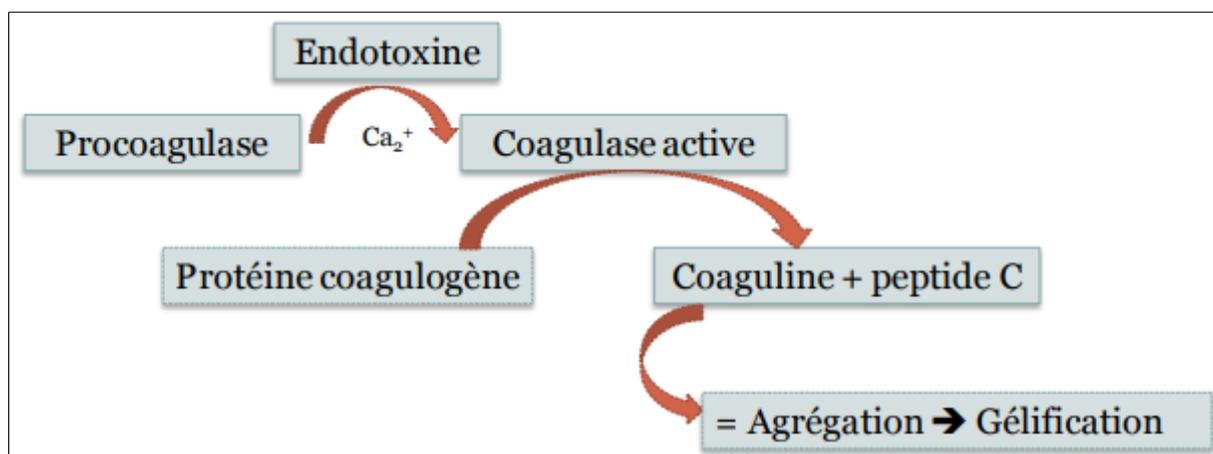


Figure 60 : Cascade biochimique impliquée dans la détection des endotoxines (134)

Le coagulogène est une protéine scindée en deux molécules dont la coaguline. Ce dernier composé est insoluble et forme un gel par réticulation.

- La méthode de l'essai limite avec la technique de gélification est la méthode historique, initialement présente à la pharmacopée. Cette technique est basée sur la propriété du lysat d'amœbocytes de coaguler en présence d'endotoxines. La concentration minimale en endotoxines permettant la formation du gel est la sensibilité déclarée du lysat. L'essai limite décrit dans la pharmacopée compare la solution à examiner à deux témoins positifs et un témoin négatif.

Cette méthode peut être semi-quantitative en réalisant des dilutions géométriques de la solution à examiner et de l'eau pour essai enrichie en endotoxines bactériennes.

3.2 Recherche et dénombrement des germes aérobies viables totaux

- Milieu de culture : R2A
- Incubation à 30 à 35°C à l'étuve pendant 3 à 5 jours .Vérifier les boites après 24 et 48 heures .
- Le résultat est exprimé en nombre de colonies (UFC/mL).
- Normes : absence de colonies

3.3 Recherche et dénombrement des Entérobactéries et les coliformes fécaux

- Milieu de culture : une gélose Mac conkey
 - Incubation à 35-37°C pendant 48 heures pour les entérobactéries ; et une boite à 44°C pendant 48 heures pour les coliformes fécaux.
- Si présence de colonies rouge :
- Un isolement sur gélose Mac conkey et incubation 24 heures à 35-37°C
 - Une identification sur galerie Api.

Remarque : E.coli donnent des colonies rouges sur gélose Mac conkey Les salmonelles des colonies translucides sur Mac conkey

- Normes : absence de colonies .

3.4 Recherche de Pseudomonas aeruginosa

- Milieu de culture : gélose milieu cétrimide
- Incubtion à 35-37°C.
- Norme : absence de Pseudomonas

Si présence de germes bacilles gram négatif, effectuer le test à l'oxydase

✓ Selon les normes de l'OMS, une eau destinée à usage pharmaceutique nedeoit pas contenir des des coliformes totaux et fécaux , des streptocoques fécaux , ainsi que l'absence total de bactérie anaérobie .

- **Comparaison de la qualité d'eau pharmaceutique**

Le tableau suivant présente une comparaison des trois qualités d'eau selon la pharmacopée européenne (la 9^e édition) .

Tableau 17: Comparaison des trois types d'eau selon la pharmacopée européenne 9^e édition (130)

Essai	EP		EHP	EPPI	
	Vrac	Conditionné en récipient		Vrac	Stér.PPI
Carbone organique total COT	≤ 0.5 mg/l	≤ 0.5 mg/l	≤ 0.5 mg/l	≤ 0.5 mg/l	≤ 0.5 mg/l
Acidité ou alcalinité	NON	OUI	NON	NON	OUI
Conductivité μS/cm (20°C)	≤ 4.3	≤ 1.1	≤ 1.1	≤ 1.1	≤ 25 (≤10ml) ≤ 5 (>10ml)
Substances oxydables	OUI	OUI	NON	NON	OUI
Nitrate(NO ₃) ≤ 0.2ppm	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Ammonium : ≤ 0,2 ppm	NON	OUI	NON	NON	OUI ≤0.6(<50ml) ≤0.2(≥50ml)
Sulfates (SO ₄ ²⁻)	NON	OUI	NON	NON	OUI
Chlorure (CL ⁻)	NON	OUI	NON	NON	OUI ≤ 0.5≤100ml
Aluminium : < 10ppb	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Ca et Mg	NON	OUI	NON	NON	OUI
Métaux lourds ≤ 0.1ppm	OUI ≤0.1ppm	OUI ≤0.1ppm	NON	NON	NON
Bactérie aérobie totaux	≤ 100 UFC /mL	≤ 10 UFC /mL	≤ 10 UFC/ 100mL	≤ 10 UFC /100mL	Stérile
Endotoxines bactériennes	<0.25UI/ml	<0.25UI/ml	< 0.25UI/ml	< 0.25UI/mL	< 0.25UI/mL

OUI : Test nécessaire

NON : Test non nécessaire

- Les tableaux suivants donnent les normes des trois qualités d'eau selon les trois pharmacopées :

- **Eau purifiée vrac (EPv)**

Tableau 18 : Les normes de qualité de l'Eau purifiée en vrac (EPv) selon les trois pharmacopées (135)

EPv	PE 9	USP 35	JP 16
Carbone organique total	≤ 500 ppb	≤ 500 ppb	N/A
Substances oxydables	Coloration légèrement rose	N/A	persistance couleur rouge
Conductivité à 20°C	≤ 4,3 µS/cm	≤ 1,1 µS/cm	≤ 1,1 µS/cm
Conductivité à 25°C	≤ 5,1 µS/cm	≤ 1,3 µS/cm	≤ 1,3 µS/cm
NO ₃ ⁻	≤ 0,2 ppm	N/A	testé par colorimétrie : indétectable
Métaux lourds	≤ 0,1 ppm	≤ 0,1 ppm	testé par colorimétrie : indétectable
NH ₄ ⁺	Eau destinée à la dialyse	N/A	0,05 ppm
Aluminium	Eau destinée à la dialyse	N/A	N/A
Calcium et magnésium	Eau destinée à la dialyse	N/A	N/A
Acidité ou alcalinité	N/A	N/A	N/A
pH	Eau destinée à la dialyse 5 < pH < 7	N/A	testé par indicateur
Dénombrement de germes microbiologiques	100 UFC/mL	100 UFC/mL	100 UFC/mL
Endotoxines bactériennes	< 0.25UI/mL	N/A	N/A

- **Eau pour préparation injectable vrac (EPPIv)**

Tableau 19 : Les normes de qualité de EPPIv selon les trois pharmacopées (135)

EPPIv	PE 9	USP 35	JP 16
Carbone organique total	≤ 500 ppb	≤ 500 ppb	≤ 500 ppb (si RO/UF)
Substances oxydables	N/A	N/A	persistance couleur rouge
Conductivité à 20°C	≤ 1,1 µS/cm	≤ 1,1 µS/cm	≤ 1,1 µS/cm
Conductivité à 25°C	≤ 1,3 µS/cm	≤ 1,3 µS/cm	≤ 1,3 µS/cm
NO ₃ ⁻	≤ 0,2 ppm	N/A	testé par colorimétrie: indétectable
Métaux lourds	N/A	≤ 0,1 ppm	testé par colorimétrie: indétectable
NH ₄ ⁺	N/A	N/A	0,05 ppm
Aluminium	N/A	N/A	N/A
Calcium et magnésium	N/A	N/A	N/A
Acidité ou alcalinité	N/A	N/A	N/A
pH	N/A	N/A	testé par indicateur
Dénombrement de germes microbiologiques	10 UFC/ 100 mL	10 UFC/ 100 mL	10 UFC/ 100 mL
Endotoxines bactériennes	≤ 0,25 UE/mL	≤ 0,25 UE/mL	≤ 0,25 UE/mL

- **Eau hautement purifiée en vrac EHPv**

Tableau 20: Les normes de qualité de EHPv selon les trois pharmacopées (135)

EHPv	PE 9	USP 35	JP 16
Carbone organique total	≤ 500 ppb	≤ 500 ppb	≤ 500 ppb (si RO/UF)
Substances oxydables	N/A	N/A	persistance couleur rouge
Conductivité à 20°C	≤ 1,1 µS/cm	≤ 1,1 µS/cm	≤ 1,1 µS/cm
Conductivité à 25°C	≤ 1,3 µS/cm	≤ 1,3 µS/cm	≤ 1,3 µS/cm
NO ₃ ⁻	≤ 0,2 ppm	N/A	testé par colorimétrie: indétectable
Métaux lourds	N/A	≤ 0,1 ppm	testé par colorimétrie: indétectable
NH ₄ ⁺	N/A	N/A	0,05 ppm
Aluminium	N/A	N/A	N/A
Calcium et magnésium	N/A	N/A	N/A
Acidité ou alcalinité	N/A	N/A	N/A
pH	N/A	N/A	testé par indicateur
Dénombrement de germes microbiologiques	10 UFC/ 100 ml	10 UFC/ 100 ml	10 UFC/ 100 ml
Endotoxines bactériennes	≤ 0,25 UE/mL	≤ 0,25 UE/mL	≤ 0,25 UE/mL

Conclusion

Générale

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

Les industries pharmaceutiques utilisent des ressources naturelles en eau, ce qui les contraints à l'emploi des procédés de traitements les plus poussés afin de satisfaire leurs besoins de production d'eau à usage pharmaceutique.

Ceci implique de répondre à un cadre réglementaire strict régissant leurs activités de production et leur imposant le respect strict des normes de sa qualité définis par les différentes pharmacopées.

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, ainsi que la coordination des efforts des équipes médicales, techniques et pharmaceutiques.

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

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

A travers ce travail nous avons mieux compris l'importance que joue l'eau dans la fabrication d'un médicament, et donc la nécessité de l'utilisation d'une eau à usage pharmaceutique de haute qualité dans l'industrie pharmaceutique .

Bibliographie

- 1 : Consulté le 01/22 , disponible sur : <http://www2.ggl.ulaval.ca/>
- 2 : Consulté le 04/22 disponible sur les molécules du vivant partis 1 - Le blog de misseden2008 (over-blog.com)
- 3 : Organisation mondiale de la Santé (OMS). (2016). Economie d'eau et d'énergie Activer.
- 4 : Ouali S. (2008). Cours de procédés unitaires biologiques et traitement des eaux, 2ème édit
- 5 : Baouia K. (2018). Traitement des eaux Mémoire de master en génie civil et hydraulique, Université Kasdi Merbah, Ouargla
- 6 : Paul L. (2010). Méthodes d'analyse et d'appréciation des cours d'eau. Analyses physico-chimiques, nutriments. L'environnement pratique n°1005. Office fédéral de l'environnement, Berne.44 p.
- 7 : Consulté le 01/22 , disponible sur Propriétés physiques pour le traitement de l'eau - Degremont® (suezwaterhandbook.fr)
- 8 : Jean L., Gérard M., Denis M., Laurent A. (2005). Mémento technique de l'eau Dixième édition Tome 1 Dégrèvement suez. ISBN 2-7430-0717-6.
- 9 : Consulté le 01/22 , disponible sur Viscosité [HYDRAULIQUE pour le génie des procédés] (cnam.fr)
- 10 : Jean L., Gérard M., Denis M., Laurent A. (2005). Mémento technique de l'eau Dixième édition Tome 1 Dégrèvement suez. ISBN 2-7430-0717-6.
- 11 : Bouchard, 2010, in GDS, 2014
- 12 : Consulté le 01/22 , disponible sur RA19_Lycees_Techno_ST2S_1re_PhysiqueChimieSante_Solubilite_des_glucides_1188260.pdf (education.fr)
- 13 : Pierre CRUIZIAT , consulté le 01/22 , disponible sur : Les trois états de l'eau et leurs changements - La molécule d'eau (plantes-et-eau.fr)
- 14 : Consulté le 01/22 , disponible sur : Les solvants moléculaires Le rôle des solvant (studylibfr.com)
- 15 : Publié le 15/04/20 , disponible sur : <https://forums.futura-sciences.com/chimie/876694-dissolution-de-compose-ioniques-dispersion-dissociation.html>
- 16 : Publié le 25/12/2019 , disponible sur : <https://www.aquaportail.com/definition-6988-solvation.html>
- 17 : Organisation Mondiale de la Santé. Eau, assainissement et santé ; Maladies liées à l'eau [Internet]. Disponible sur: https://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/fr/: Boeiglin, Jean-Claude. Contrôle des eaux douces et de consommation humaine. *Techniques de l'ingénieur, Dossier P4210*. 10 09 2010.
- 19 : Consulté le 01/22 , disponible sur : <https://www.lenntech.fr/applications/potable/normes/normes-oms-eau-potable.htm#ixzz7QNGgRDCb>
- 20 : Yann boudier. université Toulouse iii Paul Sabatier faculté des sciences pharmaceutiques. thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Qualification d'un système de production et de distribution d'eau pour préparations injectables 28 mars 2014.
- 21 : Synthèse bibliographique réalisée par l'Office international de l'eau (1998) pour le DGS

- 22 : BEI ERE 2009-2010, Principe de la chromatographie par échange d'ions ,En ligne, consulté le 30 octobre 2016
- 23 : Consulté le 01/22 , disponible sur : <https://www.lenntech.fr/produits/resines/ixresines.htm>
- 24 : Joachim Weiss (2004) Handbook of Ion Chromatography Volume 1, Weinheim : WILEY-VCH, 547p
- 25 : Consulté le 02/22 , disponible sur : Distillation : définition et explications (aquaportail.com)
- 26 : Consulté le 02/22 , disponible le : CPH Hydraulique - Equipement Hydraulique Algérie (cph-hydro.com)
- 27 : Consulté le 05/22 , disponible sur : Fonctionnement d'un adoucisseur d'eau (aquacare.be)
- 28 : publié le 16/03/21 , disponible sur : Eau potable : Quels sont les différents types d'eau potable ? - Locafontaine
- 29 : Consulté le 02/22 , disponible sur : Les 10 bienfaits de l'eau minérale sur la santé - Boutique Réutilisable (reutilisable.net)
- 30 : Émile Littré, *Dictionnaire de la Langue Française par E. Littré de l'Académie française*, 1873
- 31 : Consulté le 04/22 , disponible sur : Les bienfaits de l'eau thermale pour la peau (passeportsante.net)
- 32 : Publié le 09/19 , disponible sur : Comment et pourquoi utiliser une eau thermale ? (aufeminin.com)
- 33 : consulté le 05/22 ,disponible sur : Le dessalement de l'eau de mer et des eaux saumâtres | Culture Sciences-Chimie (ens.fr)
- 34 : Consulté le 01/22 , disponible sur : Eau potable : eau dure eau douce (cnrs.fr)
- 35 : Consulté le 02/22 , disponible sur : Futura, Explorer le monde (futura-sciences.com)
- 36 : SADGHIPOUR F. introduction à la formulation pharmaceutique : Ecole de pharmacie, Genève, LAUSSANE. P4, 8-10.
- 37 : Publié en 2009 , disponible sur : FORCES INTERMOLECULAIRES - Les liaisons Hydrogène (crihan.fr)
- 38 : Consulté le 04/22 , disponible sur : Nappe souterraine - Définition (actu-environnement.com)
- 39 : Consulté le 02/22 , disponible sur : Définition | Membrane semi-perméable - Membrane hémiperméable | Futura Sciences (futura-sciences.com)
- 40 : Publié en 06/23 , disponible sur : <https://mobile.inspq.qc.ca/eau-potable/turbidite>
- 41 : Cyrille GOMELLA , Encyclopædia Universalis [en ligne], consulté le 7 juin 2022 disponible sur : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/durete-de-l-eau/>
- 42 : Rodriguez G. (2004). Etude de la congélation comme technique de traitement des eaux: applications spécifiques, Thèse de doctorat. Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse
- 43 : Japan Pharmaceutical Manufacturers Association. INFORMATION ON JAPANESE REGULATORY AFFAIRS. Pharmaceutical administration and régulation in Japan. [En ligne] 2015. <http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2015.pdf>
- 44 : consulté le 07/22 , disponible sur : <https://www.optimum.ch/nos-services/conseil-en-systemes-demanagement/bpf-gmp/>
- 45 : Organisation de l'International Council on Harmonisation (ICH). About ICH/ Missions [En ligne] Disponible sur: <https://www.ich.org/about/mission.html> (site consulté en mai 2018)
- 46 : Agence européenne des médicaments (EMA) consulté le 8 juillet 2019

47 : Consulté le 07/22 , disponible sur :
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-water-pharmaceutical-use_en.pdf

48 : consulté le 07/22 , disponible le : <https://www.certification-iso.info/la-norme-iso-et-la-preservation-de-leau/#:~:text=La>

49 : consulté le 07/22, disponible sur : www.iso.org

50 : Willya S. (1996). « Le manager, la qualité et les normes ISO », Edition Masson, Paris, PP.148.

51 : consulté le 07/22 , disponible sur : <https://www.semanticscholar.org/paper/A-quality-by-design-approach-on-pharmaceutical-of-Teixeira/beb45c06f39cac3f1af99a8f5f3993daeb756541>

52 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), «Guide de bonnes pratiques de fabrication,» Journal officiel de la République française, Paris, 2019.

53 : Thème LE SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE Mise à Niveau du Système Qualité d'une Unité de Production de Formes Sèches (Antibiotiques Bétalactamines) Présenté par Nadia HAMMOUMI

54 : consulté le 06/22 , disponible sur : Experts en analyse de risques - Qualipharma (qualipharmagroup.com)

55 : M. LEFEBVRE, «La standardisation des investigations et prises de décision par l'analyse des risques dans l'industrie décision,» Université de Picardie Jules Verne, 2019

56 : (français).pdf (who.int)

57 : consulté le 01/22 , disponible sur : Définition : Norme (toupie.org)

58 : Eau purifiée. In: Pharmacopée Européenne. 10.1. p. 2679-80.

59 : Purified Water. In: USP-NF, United States Pharmacopeia. USP43-NF38-4653e éd.

60 : EMA 2020

61 : LA pharmacopée japonaise , 17^{ème} édition .

62 : Guideline on the quality of water for pharmaceutical use EMA , Publié le 20 juillet 2020

63 : Water for Injection. In: USP-NF, United States Pharmacopeia. USP43-NF38-4651e éd.

64 : source BPF de l'OMS

65 : le guide BPF 2020

66 : consulté le 07/22 , disponible sur : <https://www.edqm.eu/fr/-/suppression-de-la-monographie-eau-hautement-purifi%C3%A9e-1927-de-la-pharmacop%C3%A9e-europ%C3%A9enne#:~:text=Sur%20d%C3%A9cision%20de%20la%20Commission,le%201er%20avril%202019>

67 : <1231> Water For Pharmaceutical Purposes. In: USP-NF, United States Pharmacopeia [Internet]. USP43-NF38-8242e éd. consulté le 07/22 Disponible sur: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-07416921-813B-43A7-A494-F190E610AD6F_6_en-US?source=Search%20Results&highlight=1231

68 : Solutions concentrées pour hémodialyse (eau pour dilution des). In: Pharmacopée Européenne. 10.1. p. 4120-1.

70 : Water for Hemodialysis. In: USP-NF, United States Pharmacopeia. USP43-NF38-4651e éd.

69 : <1230> Water for Hemodialysis Applications. In: USP-NF, United States Pharmacopeia [Internet]. USP43-NF38-8240e éd. consulté le 07/22, Disponible sur: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-03C831A5-CB53-4A4A-A907-

ECD3BCAB6CAB_1_en-US

71 : Pure Steam. In: USP-NF, United States Pharmacopeia. USP43-NF38-4654e éd.

72 : Pharmacopée européenne 9^{ème} Edition

73 : Introduction à la formulation pharmaceutique : Eau pour l'usage pharmaceutique Dr. Farshid Sadeghipour Ecole de Pharmacie Genève – Lausanne

74 : D. THIOT, Écrivain, *EAU POUR USAGE PHARMACEUTIQUE*. [Performance].

Faculté de Pharmacie: Châtenay- Malabry, 08 Décembre 2008.

75 : consulté le 02/22 , disponible sur : <https://www.a3p.org/lart-et-la-maniere-de-preserver-de-la-contamination-microbiologique-les-eaux-a-usages-pharmaceutiques-ainsi-que-les-installations-de-traitement-distribution-dont-elles-procedent/>

77 : consulté le 01/22 , disponible sur : <http://www.helyon.com/category/protection-contre-la-pression-et-le-vide/soupapes/>

76 : consulté le 02/22 , disponible sur : <http://fut-inox.com/fut-reservoir-inox-alimentaire/fut-inox-304-piquages.php>

78 : L. RAUNER, «Cahier pratique I Les boucles d'eau purifiée et la qualification. Focus sur la QP .,» *La Vague*, vol. III, n° %156, pp. 27-32, 2018.

79 : Pharmacopée européenne monographie , «Suppression de la monographie Eau hautement purifiée (1927) de la Pharmacopée Européenne | EDQM - Direction européenne de la qualité du médicament,» CONSEIL DE L'EUROPE, 05 06 2018. [En ligne].

Disponible : <https://www.edqm.eu/fr/actualites/suppressionde-monographie-eau-hautement-purifiee-1927-de-pharmacopee-europeenne>.

80 : consulté le 02/22 , disponible sur : <https://www.a3p.org/lart-et-la-maniere-de-preserver-de-la-contamination-microbiologique-les-eaux-a-usages-pharmaceutiques-ainsi-que-les-installations-de-traitement-distribution-dont-elles-procedent/>

81 : Cahier Pratique - Les boucles d'eau purifiée et la qualification. Focus sur la QP. - A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie

82 : Groupe BWT (Best Water Technology). L'eau dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique [Internet].consulté le 02/22,Disponible sur :https://international.bwt.fr/IMG/pdf/1_eau_dans_1_industrie_pharma.pdf

83 P. CULLMANN, « De l'étude du contexte à l'emploi de technologies de traitement des eaux,» A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie adaptées, 2018. [En ligne].].

Disponible :<https://www.a3p.org/de-letude-du-contexte-a-lemploi-de-technologies-de-traitement-des-eaux-adaptées/>.

85 : A.P. Tamas, thèse de doctorat, université LAVAL, 2004

86 : « Ultrafiltration en 5 questions, le procédé de clarification désinfection par membranes d'ultrafiltration », groupe SFEC France, 2006

87 : « Technologies Propres et Eau dans l'industrie », ARIST Bourgogne, Juin 2004

88 : D.R. Hokanson, thèse de doctorat, Michigan Technological University, 2004 [107] : « Nano-filtration et osmose inverse, technologie des membranes », Lenntech Traitement de l'eau et de l'air, 2008

90: R. Audinos, « Membranes semi-perméables, Membranes de nanofiltration », Techniques de l'ingénieur, K363, 2000

91: M. Pontié, « Les Techniques Séparatives à Membranes pour la Potabilisation des Eaux », Colloque Aquatech, à Limoges, Octobre 2004

92 : Beutler M., Kropf A., Steiner S. (2003). Production et stockage d'eau purifiée a l'officine: Recommandations de la Commission des médicaments des pharmaciens suisses AKA. Journal suisse de pharmacie.vol. 14, p. 506 ; Abdelghani M. (2016). Séminaire Veolia Water Journée Pharma Alger ; Présentation N°1.5 mai.L'eau matière première pour l'industrie pharmaceutique.

- 93 : Groupe Eau Santé. (2005). L'eau dans les établissements de santé «Qualité de l'eau dans les établissements de santé »,
- 94 : Pharmacopée européenne monographie , «Suppression de la monographie Eau hautement purifiée (1927) de la Pharmacopée Européenne | EDQM - Direction européenne de la qualité du médicament,» CONSEIL DE L'EUROPE, 05 06 2018. [Enligne]. Disponible : <https://www.edqm.eu/fr/actualites/suppression-de-monographie-eau-hautement-purifiee-1927-de-pharmacopee-europeenne>
- 95 :C. PEUCHOT , «Eaux pures et ultrapures traitements et usages,» *salles propres*, n° %178.
- 96 :H. Mabrouki, «Production d'eau à usage pharmaceutique par procédés membranaires.,» Facultéde Génie Mécanique & Génie des procédés , Algérie , 2009.
- 97 :MILTNER R.J., MSHUKAIRY H., SUMMERS R.S. 1992. Disinfection by-product formation and control by ozonation and biotreatment. Amer.J Water Works Assoc, 53-62
- 98 : SADGHIPOUR F. introduction à la formulation pharmaceutique : Ecole de pharmacie, Genève, LAUSSANE. P4, 8-10.
- 99 : E.Riboni., C.Saint Martin. (1997). Purification de l'eau dans l'industrie. 27-124.
- 100 : Miltner Richard J., Shukairy Hiba M., Summers R. (1992). Scott. Disinfection by-product formation and control by ozonation and biotreatment. Journal- American Water Works Association. Vol. 84, no 11, p. 53-62 ; Abdelghani M. (2016). Séminaire Veolia Water Journée Pharma Alger ; Présentation N°1.5 mai . L'eau matière première pour l'industrie pharmaceutique.
- 100 _ : Consulté le 07/22 , disponible sur : [_https://eaupurepro.fr/produit/resine-echangeuse-dions/](https://eaupurepro.fr/produit/resine-echangeuse-dions/)
- 101 : «Guide de l'eau pure et ultra pure,» *VEOLIA WATER STI*, 2007.
- 102 : séparation par membranes – modules à fibres creuses - Degremont® , consulté le 06/22 , disponible sur : (suezwaterhandbook.fr)
- 103 : Caire M., Clair P. (2002). Production et distribution d'eau à usage pharmaceutique. Application à la Pharmacie centrale des armées. Médecine et armées. Vol. 30, no 4, p. 391-396
- 105: consulté le 04/22 , disponible sur : <https://www.lachimie.fr/materiel/evaporateur.php>
- 106:Viviane Renaudin, «le dessalement de l'eau de mer et des eaux saumâtres».CNRS, Nancy, article 2003.
- 107 : K. Chahinez, «Analyses physico-chimiques et microbiologiques des eaux a usage pharmaceutique.,» UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU, 2013.
- 109 : M.SEBKI et I. AISSAOUI ;« Etude paramétrique pour le dimensionnement du diffuseur de saumure de la méga station de dessalement de Magtâa » ; mémoire fin d'étude Ecole Nationale Polytechnique, Juin 2016
- 110 : consulté le 04/22 , disponible sur : <https://hmf.enseeiht.fr/travaux/CD0910/bei/beiere/groupe2/node/75.htm>
- 111 : D. THIOT, Écrivain, *EAU POUR USAGE PHARMACEUTIQUE*. [Performance]. Faculté dePharmacie: Châtenay- Malabry, 08 Décembre 2008
- 112 : Pharmacopée européenne 9ème Edition (2019) ; MOPC, 2020.
- 114 : La mesure en continu dans l'eau à usage pharmaceutique (EUP), consulté le 07/22 , disponible sur : (a3p.org)

- 115 : G.Rodier, C.Basin, J.Broutin, P.Chambon, H.Champsaur et L.Rodi, L'analyse de l'eau, eaux naturelles, eaux résiduaires, eau de mer, chimie, physico-chimie, microbiologie, interprétation des résultats, Duonod, 2005, p. 1384
- 116 : Mizier, 2005
- 117 : De l'importance du suivi des paramètres de l'eau traitée entrante dans le producteur pour la fabrication des eaux à usage pharmaceutique. - A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie
- 118 : S.Ladjal, Contrôle des paramètres physico-chimiques et bactériologiques d'une eau de consommation, Tizi Ouzo, Centre de Formation en métiers de l'eau, 2009, p. 101
- 119 : E. A. Lebres et F. Mouffok, Le cours nationale d'hygiène et de microbiologie des eaux de boisson, Laboratoire bactériologiques alimentaires et des eaux, Institut Pasteur d'Algérie, 2008, p. 53.
- 120 :Tarda Henry, 1992
- 121 : J. Rodier, C. Bazin et J. P. Broutin, L'analyse de l'eau : eaux naturelles, eaux résiduaires, eau de mer., Paris: Ed Dunod, 2005.
- 122 : C. Gregorio et B. Pierre-Marie., Traitement et épuration des eaux industrielles polluées: Procédés, Franche-Comté, 2007, p. 356p.
- 123 : Berné et al, 1991
- 124 : J. Rodier, B. Legube et N. Merlet, L'analyse de l'eau, Ed. Dunod, 2009
- 125 : Pharmacopée Européenne 9^e édition
- 126 : consulté le 02/22 , <https://www.a3p.org/de-limportance-du-suivi-des-parametres-de-leau-traitee-entrante-dans-le-producteur-pour-la-fabrication-des-eaux-a-usage-pharmaceutique/>
- 127 : Ward MH: Workgroup Report: Drinking-Water Nitrate and Health—Recent Findings and Research Needs. Environ Health Perspect. 2005, 113(11): 1607–1614
- 128 : Rapport d'information n° 261 (2000-2001) de M. Gérard MIQUEL et plusieurs de ses collègues, fait au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scient. Tech., déposé le 5 avril 2001- Les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé.
- 129 : Pharmacopée européenne 9^e édition, page 2289.
- 130 : PPPQ08_T5_Eau_pharmaceutique.pdf ; préparation pharmaceutique en petites quantités , section des sciences pharmaceutiques , université de Genève
- 131 : consulté le 01/02/22 , disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/physique-condensation-2504/>
- 132 : consulté le 01/02/22 , disponible sur : <https://www.vaisala.com/fr/blog/2019-10/quest-ce-que-le-point-de-rosee-et-comment-le-mesurer>
- 133 : EDQM. Pharmacopée européenne, Monographie "Essai des endotoxines bactériennes" (01/2010:20614) (2.6.14). 2011. Vol. 1, pp. 187-191.
- 134 : D Verjat Trannoy, C Vadrot, C Danan, A Rachon. Analyses en microbiologie - Produits stériles. Techniques de l'ingénieur. 10 12 2006, Vol. 3
- 135 : Les exigences des différentes pharmacopées en matière d'eau pharmaceutique | Archives | ProcessPropre.fr (sallespropres.fr)
- 136 : Consulté le 06/06/22 , disponible sur : <https://www.linternaute.fr/dictionnaire/fr/definition/forage/>
- 137 : Consulté le 06/06/22 , disponible sur : <https://www.aquaportail.com/definition-5153-captage.html>
- 138 : Consulté le 06/06/22 , disponible sur : <https://forums.futura-sciences.com/chimie/77069-degre-hydratimetrie.html>
- 139 : Consulté le 06/06/22 , disponible sur : <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Contre-ion>

140 : Consulté le 06/06/22 , disponible sur :

https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=oligo-element_nu

141 : Consulté le 06/06/22 , disponible sur : <https://www.aquaportail.com/definition-7431-pretraitement.html>

142 : Consulté le 06/06/22 , disponible sur :

[https://www.suezwatertechnologies.fr/products/electrodialysis-](https://www.suezwatertechnologies.fr/products/electrodialysis-ed#:~:text=L'%C3%A9lectrodialyse%20est%20un%20proc%C3%A9d%C3%A9,un%20produit%20%C3%A0%20valeur%20ajout%C3%A9e.)

[ed#:~:text=L'%C3%A9lectrodialyse%20est%20un%20proc%C3%A9d%C3%A9,un%20produit%20%C3%A0%20valeur%20ajout%C3%A9e.](https://www.suezwatertechnologies.fr/products/electrodialysis-ed#:~:text=L'%C3%A9lectrodialyse%20est%20un%20proc%C3%A9d%C3%A9,un%20produit%20%C3%A0%20valeur%20ajout%C3%A9e.)

143 : Consulté le 18/06/22 , disponible sur :

<https://www.legarrec.com/entreprise/definition-fluide-caloporteur/>

144 : Consulté le 09/06/22 , disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/les-types-de-biocides-et-la-reglementation>

145 : Consulté le 06/02/22 , disponible sur : <https://www.usp.org/about/public-policy/overview-of-monographs>

Résumé

En industrie pharmaceutique, l'eau est l'utilité la plus consommée lors de la fabrication des médicaments. Elle peut donc se retrouver en contact direct et/ou indirect avec le produit.

Il existe de nombreux procédés pour obtenir les différentes qualités d'eaux pharmaceutiques telles que l'eau purifiée, l'eau pour hémodialyse, l'eau pour préparations injectables ou encore la vapeur pure, ceci est la conséquence d'un cadre réglementaire strict des pharmacopées régissant leurs activités et leurs imposant une qualité d'une eau très élevée si elle entre en contact direct et/ou indirect avec le produit fini.

Mots clés : Eau pharmaceutique, Pharmacopée, EPPI, Eau purifiée, procédé, qualité

Abstract

In the pharmaceutical industry, water is the most consumed utility during the manufacture of drugs. It can therefore find itself in direct and/or indirect contact with the product. There are many processes to obtain the different qualities of pharmaceutical water such as purified water, water for hemodialysis, water for injections or even pure steam, this is the consequence of a strict regulatory framework of pharmacopoeias governing their activities and imposing a very high quality of water if it comes into direct and/or indirect contact with the finished product.

Keywords : Pharmaceutical water, Pharmacopoeia, EPPI, Purified water, process, quality