

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR- ANNABA



جامعة باجي مختار - عنابة

FACULTE DES SCIENCES DE L'INGENIORAT  
DEPARTEMENT HYDRAULIQUE

## MEMOIRE DE MASTER

DOMAINE SCIENCES ET TECHNIQUES

FILIERE HYDRAULIQUE

OPTION HYDRAULIQUE GENERALE

### Thème

LES TECHNIQUES DE TRAITEMENT DE L'EAU A USAGE  
PHARMACEUTIQUE ET QUALIFICATION LA BOUCLE DE  
DISTRIBUTION DE L'EAU PURE ET L'EAU POUR  
PREPARATION INJECTABLE

**Présenté par:**

GHELMI Abdelhakim

**Dirigé par:**

Pr OUERDACHI Lahbaci

**Jury de soutenance:**

- |                                     |            |        |                             |
|-------------------------------------|------------|--------|-----------------------------|
| - M. DJEMILI Lakhder                | Président, | Pr,    | Univ. Badji Mokhtar- Annaba |
| - M. TOUMI Abdelhamid               | Examineur, | M.A.A, | Univ. Badji Mokhtar- Annaba |
| - M <sup>me</sup> BOUSLAH Soraya    | Examineur, | M.A.A, | Univ. Badji Mokhtar- Annaba |
| - M <sup>me</sup> MOUSSAOUI Moufida | Examineur, | M.A.A, | Univ. Badji Mokhtar- Annaba |

Année universitaire : 2016/2017

## REMERCIEMENT

Je tiens à remercier vivement tous ceux qui m'ont aidé,  
à bien mener cette étude.

Je remercie particulièrement, Professeur **OUERDACHI**,  
pour ses conseils,

Je tiens ici, à lui témoigner ma profonde gratitude.

**Mr. DJEMILI Lakhdar, Mr. TOUMI Abdelhamid et M<sup>me</sup> BOUSLAH Soraya**  
et **M<sup>me</sup> MOUSSAOUI Moufida** qui ont accepté de juger ce travail

Un grand merci à tous mes enseignants.

Merci à **Mr. BOUTEGHANE**.

Ainsi que l'ensemble du personnel du département d'hydraulique,  
et le personnel du Laboratoire d'Hydraulique et de Constructions Hydrauliques

Un grand merci aux responsables qui m'ont permis de réaliser la partie pratique

**Mr. BAYAZA, Mr. DIB, Mr. KEBIR, Mr. ARIBI et Mr. GUILIANO**

Et le personnel du laboratoire BIOTHERA.

Je remercie particulièrement ma mère pour son précieux soutien.

Je remercie ma fiancée **IMENE** pour son aide précieux.

Je les remercie tous pour leur accueil, soutien, amabilité, gentillesse,  
disponibilité et sympathie dont ils m'ont gratifié.

**ABDELHAKIM**





# Dédicace

*Je dédie ce modeste*

*mémoire à ma tendre mère et à mon cher père pour  
leur amour, sacrifices, conseils et encouragement tout  
au long de mes études.*

*A ma chère grande mère « Mima »*

*A mes chères sœurs*

*Sabrina et Marwa.*

*A ma fiancée Imène*

*A mon cher tonton Mohamed*

*A mes chers amis*

*Ainsi qu'à tous ceux qui me sont chers.*

## RÉSUMÉ

Ce travail vise à évaluer les techniques de traitement de l'eau à usage pharmaceutique et qualification de la boucle de distribution de l'eau pure et l'eau pour préparation injectable. Les expérimentations ont été effectuées sur la qualité du point de vue pratique et opérationnelle avec la qualification d'équipements et de station, tout en considérant les exigences réglementaires propres à l'industrie pharmaceutique. Nous avons pu réaliser les analyses physico-chimique (conductivité électrique, ph et température) et microbiologique. Les résultats des analyses des paramètres physico-chimiques ont montré que les performances de la STE ont été bonnes durant les trois trimestres, sauf la conductivité électrique qui dépasse les normes pour les deux premiers trimestres. Concernant les paramètres microbiologiques nous avons constaté que les performances de la STE ont été bonnes durant les trois trimestres (Septembre 2016 – Mai 2017).

**Mots clés :** eau à usage pharmaceutique, Eau pure, Eau pour préparation injectable, analyse physico-chimique, microbiologie.

## **ABSTRACT**

This work aims to evaluate the techniques of treatment of water for pharmaceutical use and qualification of the loop of distribution of pure water and water for injectable preparation.

The experiments were carried out on the quality from the practical and operational point of view with the qualification of equipment and station, while considering the regulatory requirements specific to the pharmaceutical industry. We were able to perform physicochemical (electrical conductivity, pH and temperature) and microbiological analyzes.

The results of the analyzes of the physicochemical parameters showed that the performance of the treatment plant was good during the three quarters, except for electrical conductivity that exceeds the standards for the first two quarters. Concerning the microbiological parameters we observed that the performance of the treatment station was good during the three quarters.

**Key word:** Water of pharmaceutical use, pure water, water for injectable preparation, physicochemical analyses, microbiology.

## ملخص

هذا العمل هو دراسة أولية تهدف إلى معرفة تقنيات معالجة المياه للاستعمال الصيدلي و تأهيل حلقة توزيع المياه النقية و المياه المحضرة لمعدات الحقن.

أجريت التجارب على نوعية من الناحية العملية و التطبيقية مع تأهيل المعدات ومحطة المعالجة، ومراعاة المتطلبات التنظيمية المحددة للصناعة الصيدلانية. لقد قمنا بمعايرة القياسات الفيزيوكيميائية (الناقلية الكهربائية، ودرجة الحموضة ودرجة الحرارة) والميكروبيولوجية.

نتائج القياسات الفيزيوكيميائية أظهرت ان اداء محطة معالجة المياه كانت جيدة خلال الثلاثيات الثلاث، إلا بالنسبة للناقلية الكهربائية تجاوزت المعايير خلال الثلاثين الأولين. أما بخصوص القياسات الميكروبيولوجية تبين لنا أن اداء محطة معالجة المياه كانت جيدة خلال الثلاثيات الثلاث

### كلمات البحث:

المياه للاستعمال الصيدلي، المياه النقية، المياه المحضرة لمعدات الحقن، القياسات الفيزيوكيميائية، القياسات الميكروبيولوجية.

# SOMMAIRE

**Remerciement**

**Résumé**

**Abstract**

**ملخص**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Liste d'abréviations**

**Introduction**.....01

## **Chapitre 01 : Les eaux naturelles et les eaux potables**

1. Définition, composition et structure de la molécule d'eau.....	02
1.1. Définition.....	02
1.2. Propriétés physico-chimiques.....	03
1.2.1. Propriétés acido-basiques.....	03
1.2.2. Pouvoir solvant.....	03
2. Les eaux naturelles.....	04
2.1. Cycle de l'eau naturelle.....	04
2.2. Caractéristiques physico-chimiques de l'eau naturelle.....	05
2.3. Caractéristiques des eaux de surface.....	05
2.4. Caractéristiques des eaux souterraines.....	06
3. La fourniture d'eau potable.....	07
3.1. Définition de la potabilité d'une eau.....	07
3.2. L'eau potable mise à disposition de l'industrie pharmaceutique.....	09
3.2.1. Fourniture d'eau.....	09
3.2.2. Les filières de traitement.....	09
3.2.3. Les opérations unitaires de traitement de l'eau brute.....	10
3.2.3.1. La clarification.....	10
3.2.3.2. L'adsorption.....	11
3.2.3.3. Les résines échangeuses d'ions.....	11
3.2.3.4. Les membranes.....	11

## **Chapitre 02 : Les eaux à usage pharmaceutique**

1. Définition de la pharmacopée.....	14
1.1. Eau purifiée.....	14
1.2. Eau pour préparation injectable.....	15

2. Les technologies de production des différents types d'eau à usage pharmaceutique.....	17
2.1. Les prétraitements.....	18
2.1.1. La filtration.....	18
2.1.2. L'adoucissement.....	18
2.1.3. La déchloration.....	21
2.1.3.1. Déchloration chimique.....	21
2.1.3.2. Filtration au charbon actif.....	21
2.1.4. L'ultrafiltration.....	21
2.2. Les traitements.....	22
2.2.1. L'échange d'ions.....	22
2.2.2. L'osmose inverse.....	22
2.2.2.1. Usage de l'osmose inverse dans le traitement des eaux à usage pharmaceutique.....	22
2.2.2.2. Qualité du perméat.....	23
2.2.3. La distillation.....	24
2.2.3.1. La distillation à simple effet.....	24
2.2.3.2. La distillation à multiples effets.....	24
2.2.3.3. La thermocompression.....	25

### **Chapitre 03 : Matériels et méthodes**

1. Présentation du laboratoire Biothéra.....	26
1.1. Historique.....	26
1.2. Le projet BIOTHERA, la création de l'usine pour production des formes stériles.....	26
1.3. La Situation géographique de la station.....	26
2. La Préparation des eaux.....	28
2.1. L'eau potable utilisée par Biothéra.....	28
2.2. Adoucissement.....	28
2.3. Osmose Inverse.....	29
2.4. Electrodionisation.....	31
2.5. Oxydation directe par Ultraviolet.....	31
2.6. Distillation.....	31
2.6.1. Production d'EPPI.....	32
2.7. Cuve de stockage et boucle de circulation de l'EP et l'EPPI.....	33
2.7.1. Cuve de stockage.....	33
2.7.2. Boucle de circulation principale d'eau pure.....	33
2.7.3. Boucle de circulation principale d'eau pour préparation injectable.....	34

3. Appareillage d'analyse.....	35
3.1. Mode de fonctionnement du multi-paramètre HQ40d.....	35
4. Méthodologie et Analyses.....	36
4.1. Méthodologie.....	36
4.1.1. Prélèvement de l'eau.....	36
4.1.2. Conservation des prélèvements.....	36
4.2. Analyses.....	36

**Chapitre 04 : Résultat et qualification du système de production et de distribution d'EP et EPPI**

1. Les résultats de la Station.....	37
1.1. Résultats du laboratoire BIOTHERA.....	37
1.2. Résultats propre.....	38
2. Interprétation des résultats.....	38
2.1. Température.....	38
2.2. pH.....	39
2.3. Conductivité.....	39
2.4. Microbiologie.....	40

<b>Conclusion.....</b>	<b>42</b>
------------------------	-----------

**Référence**

**Annexes**

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 01</b> - Géométrie de la molécule d'eau.....	2
<b>Figure 02</b> - Cycle de l'eau dans la nature.....	4
<b>Figure 03</b> - Les étapes de traitement de l'eau potable.....	10
<b>Figure 04</b> - Taille des pores et particules.....	12
<b>Figure 05</b> - Principe d'osmose inverse.....	13
<b>Figure 06</b> - Principe d'une résine échangeuse d'ions.....	18
<b>Figure 07</b> - Régénération d'une résine échangeuse d'ions.....	19
<b>Figure 08</b> - Principe de l'électro chloration.....	20
<b>Figure 09</b> - Principe de l'osmose inverse multi-étagée ou double osmose inverse.....	23
<b>Figure 10</b> - Situation géographique de la STE.....	26
<b>Figure 11</b> - Adoucisseur à régénération automatique.....	29
<b>Figure 12</b> - Osmoseur.....	30
<b>Figure 13</b> - EDI.....	31
<b>Figure 14</b> - Distillateur à effets multiples.....	32
<b>Figure 15</b> - Cuve de stockage et boucle de circulation de l'EP et l'EPPI.....	34
<b>Figure 16</b> - Appareillage de mesure.....	35
<b>Figure 17</b> - Mesure de PH et Conductivité.....	36
<b>Figure 18</b> - Evolution de la température d'eau traitée pendant le premier trimestre.....	38
<b>Figure 19</b> - Evolution du PH d'eau traitée pendant le deuxième trimestre.....	39
<b>Figure 20</b> - Evolution de la conductivité d'eau traitée pendant le troisième trimestre.....	40
<b>Figure 21</b> - Evolution de la Microbiologie d'eau traitée pendant les trois trimestres.....	41

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 01:</b> Les propriétés physique de l'eau.....	3
<b>Tableau 02:</b> Classification des éléments rencontrés dans l'eau.....	5
<b>Tableau 03 -</b> Comparaison des eaux de surfaces et eaux souterraines.....	6
<b>Tableau 04 -</b> Normes Mondiale de potabilité des eaux.....	7, 8 et 9
<b>Tableau 05 -</b> Présentation des résines échangeuses d'ions.....	11
<b>Tableau 06:</b> Les normes de l'eau purifie selon les pharmacopées.....	14 et 15
<b>Tableau 07:</b> Les normes de l'eau pour préparation injectable selon les pharmacopées.....	16
<b>Tableau 08:</b> L'appareillage et les paramètres mesurés.....	35
<b>Tableau 09:</b> Les Analyses des eaux de la STE au premier trimestre.....	37
<b>Tableau 10:</b> Les Analyses des eaux de la STE au deuxième trimestre.....	37
<b>Tableau 11:</b> Les Analyses des eaux de la STE au troisième trimestre.....	38

## **LISTE D'ABRÉVIATIONS**

**EP:** Eau purifiée.

**EPPI:** Eau pour préparations injectables.

**BPF:** Bonnes Pratiques de Fabrication. Elles correspondent à l'ensemble des règles émises par la commission européenne et applicables au médicament.

**USP:** United State Pharmacopée.

**PE:** Pharmacopée Européenne.

**JP:** Pharmacopée Japonaise.

**COT:** Carbone Organique Total.

**TH:** Titre Hydrotimétrique.

**EDI:** Electrodionisation.

**UV:** Ultraviolet.

**PSG:** Pure Steam Generator.

# INTRODUCTION

L'eau constitue l'un des quatre éléments fondamentaux avec l'air, la terre et le feu. L'eau élément déterminant de toute forme de vie sur la planète, c'est par l'eau qu'est apparue la 1ère forme biologique sur terre que l'homme s'est développé en améliorant sans cesse son cadre de vie. Elle représente un constituant majeur de la maîtrise vivante la plupart des vivants, notre corps en est constitué à 70 %.

En fait, il est préférable de parler de qualité des eaux, plutôt que de l'eau. En effet, l'eau est un produit dont la qualité intrinsèque varie selon l'usage (alimentaire, sanitaire, médical ou technique). **(OIE, 1998)**

Dans les établissements de santé, plusieurs types d'eau existent et se distinguent selon leurs usages, elle est largement utilisée comme solvant, ainsi que pour le nettoyage de l'outil de production. Elle apparaît comme critique et doit être minutieusement surveillée et contrôlée. Plusieurs qualités d'eau à usage pharmaceutique coexistent à la pharmacopée. Seule « l'Eau Pour Préparations Injectables » (EPPI) peut être utilisée pour la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux. En amont des contrôles qualité physico-chimiques et microbiologiques de routine, les éléments de production et la boucle de distribution de l'eau pour préparations injectables doivent être qualifiées. **(PEM, 2011)**

Selon la monographie de la pharmacopée, les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ou animal. Les préparations injectables sont des solutions, émulsions ou suspensions stériles exemptes de micro-organismes viables. Les exigences du médicament injectable stérile sont plus contraignantes. Le fabricant doit être vigilant en raison des risques microbiologiques. **(EDQM. PEM, 2011)**

Ce travail a fait l'objet d'un stage de fin d'étude au sein du laboratoire Biothera, spécialisé dans la production de formes médicamenteuses. Dans le cadre de l'évaluation des techniques de traitement de l'eau pharmaceutique et qualification la boucle de d'eau pure (EP) et d'eau pour préparations injectables (EPPI).

# LES EAUX NATURELLES ET LES EAUX POTABLES



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

## 1. Définition, composition et structure de la molécule d'eau

Une molécule d'eau a une dimension de l'ordre de 0,000000001 mètre, soit 0,00000001 cm. La molécule n'est pas une boule. Elle est constituée d'un atome d'oxygène relié à deux atomes d'hydrogène. Ces atomes sont liés entre eux par des forces électrostatiques importantes. (OMS, 2016)

### 1.1. Définition

La molécule d'eau est formée d'hydrogène et d'oxygène, elle est composée de : deux atomes d'hydrogène qui entourent un atome d'oxygène. La formule chimique de l'eau est donc  $H_2O$ . Chaque molécule d'eau possède deux pôles chargés électriquement :

- Un pôle chargé positivement du côté des atomes d'hydrogène,
- Un pôle chargé négativement du côté des atomes d'oxygène.

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. 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. (OMS, 2016)

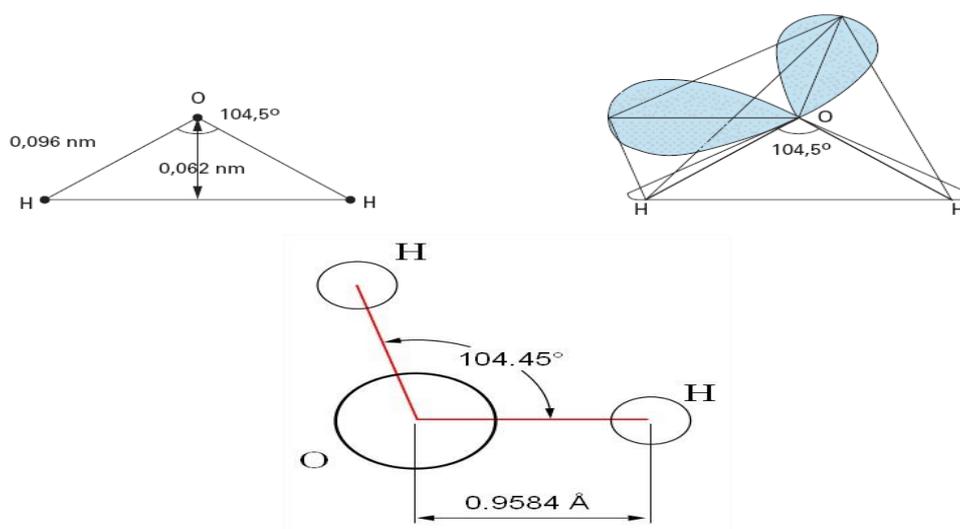


Figure 1 - Géométrie de la molécule d'eau

## 1.2. Propriétés physico-chimiques

### 1.2.1. Propriétés acido-basiques

La molécule d'eau, présente des propriétés chimiques remarquables. Par autoprotolyse, une molécule d'eau peut se dissocier partiellement suivant la réaction :



L'eau présente une faible conductivité liée à la formation d'ions hydroxyle et oxonium. Deux propriétés sont possibles : l'eau est à la fois un donneur et un accepteur de protons. C'est une espèce amphotère qui possède à la fois des propriétés acides et basiques.

### 1.2.2. Pouvoir solvant

Cette propriété permet de solubiliser les corps gazeux car l'eau est un dipôle électrique, les liquides polaires et les solides (en particulier les corps minéraux). La mise en solution peut être totale ou partielle et peut correspondre à :

- ✓ Une solution : Des nouvelles liaisons avec les molécules d'eau sont produites lors des interactions électrostatiques du corps à dissoudre, lors de la solvation. Une solvation complète achève à la dissolution d'un corps et la dissolution des corps minéraux produit une ionisation.

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

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

**Tableau 01:** Les propriétés physique de l'eau (C. Beek et D. Cassard, 2002)

	Particularité	Signification environnementale
Masse volumique	Maximum à 4°C Détente lors des gelées	Stratification saisonnière des masses d'eau (mer et lac) Difficultés lors des gelées
Point de fusion et d'ébullition	Exceptionnellement élevé	Possibilité d'eau sous forme liquide sur terre
Capacité calorifique	La plus élevée de tous les fluides	Eau utilisée comme fluide caloporteur Rôle de « volant thermique » des océans
Chaleur d'évaporation	Extrêmement forte	Tampon face aux températures extrêmes
Tension superficielle	Elevée	Formation de gouttes dans les nuages et les pluies Permet à l'eau de monter au sommet des plus grands arbres par simple capillarité
Absorption lumineuse	Elevée dans les domaines orange/rouge et infra-rouge	Possibilité de photosynthèse aquatique Régulation de l'activité biologique et de la température atmosphérique
Propriété en tant que solvant	Dissous les sels et les molécules polaires	Transport des substances dissoutes dans les organismes vivants et dans le cycle biogéochimique

## 2. Les eaux naturelles

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.

### 2.1. Cycle de l'eau naturelle

Schématiquement, le cycle de l'eau dans la nature peut être résumé à quatre grandes étapes. La circulation de l'eau est comparable à l'action d'un distillateur : (VIVAQUA, 2017)

L'évaporation : Sous l'effet de la chaleur du soleil, l'eau des océans, des lacs, des rivières se transforme en une vapeur légère qui s'élève vers le ciel, L'évapotranspiration : l'eau absorbée par les végétaux est en partie "transpirée" et rejetée dans l'atmosphère.

La condensation : Là-haut, l'air est de plus en plus froid. La vapeur d'eau se refroidit, se condense en gouttelettes qui se rapprochent d'autres gouttelettes pour former un nuage. Ces nuages transportent l'eau autour de la planète.

La précipitation : Toutes ces gouttelettes, en se soudant, deviennent trop lourdes et retombent sur terre, sous forme de pluie, de grêle ou de neige.

Le ruissellement ou l'infiltration : les eaux de surface provenant des précipitations s'écoulent vers les étendues d'eau libre telles que les lacs, les rivières ou les mers. Une autre part de l'eau des précipitations s'infiltrent au niveau du sol pour alimenter les nappes d'eau souterraines.

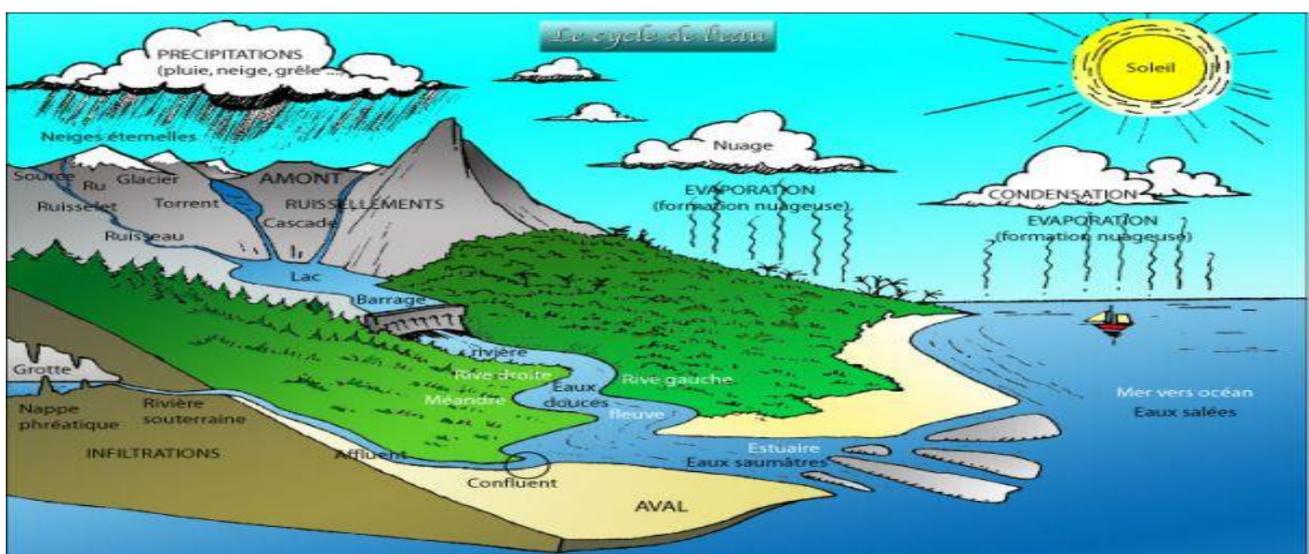


Figure 02 - Cycle de l'eau dans la nature

## **2.2. Caractéristiques physico-chimiques 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, les eaux douces naturelles (eaux de surface et eaux souterraines) sont préférées aux eaux de mer. Les difficultés technologiques et les coûts élevés de traitement expliquent ce choix. Les eaux naturelles ne sont pas physico-chimiquement « pures », elles sont chargées en éléments organiques, minéraux ou bactériens en fonction du milieu rencontré.

**Tableau 02:** Classification des éléments rencontrés dans l'eau

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

## **2.3. Caractéristiques des eaux de surface**

Les eaux superficielles 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. Par conséquent, elles sont sujettes à des pollutions d'origines naturelles ou humaines telles que l'eutrophisation (apport important en nutriments favorables au développement d'algues ou d'espèces aquatiques) et les activités industrielles.

Les eaux naturelles de surface sont rarement utilisées en l'état pour l'alimentation des populations. Des traitements sont souvent nécessaires pour obtenir une eau de qualité acceptable.

**2.4. 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.

Les réserves localisées à une faible profondeur peuvent être sujettes à de pollutions en particules avec des micropolluants minéraux (métaux lourds) ou des dérivés azotés (engrais et pesticides). Ces eaux peuvent être contaminées et non potables. Généralement, les forages profonds sont de meilleure qualité.

Des données qualitatives comparatives sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau 03 :** Comparaison des eaux de surfaces et eaux souterraines

<b>Caractéristiques</b>	<b>Eaux de surface</b>	<b>Eaux souterraines</b>
Température	Variable (saisons)	Plutôt constante
Turbidité / MES vraies ou colloïdales	Variable (parfois élevée / crues, rejets de carrières, fortes pluies)	Faible ou nulle sauf en pays karstique et en pays crayeux
Couleur	Dépend essentiellement des MES, des acides humiques, tannins, etc. et des algues	Dépend des acides humiques ou des précipitations Fe - Mn
Goûts et odeurs	Fréquents	Rares sauf H <sub>2</sub> S
Minéralisation globale / Salinité	Variable (précipitations rejets, nature des terrains traversés, etc.)	Généralement plus élevée que celle mesurée dans les eaux de surface sur le même territoire
Fe et Mn divalent dissous	Normalement absents sauf dystrophisation des eaux profondes	Présents
CO <sub>2</sub> agressif	Généralement absent	Présent souvent en quantité
O <sub>2</sub> dissous	Variable (proche de la saturation dans les eaux propres / absent dans les eaux polluées)	Absent
H <sub>2</sub> S	Absent	Présent
NH <sub>4</sub>	Seulement dans les eaux polluées	Présence souvent sans rapport avec une pollution bactérienne
Nitrates	Variable (normalement absent, parfois en quantité dans les zones d’excédent azoté)	Teneur parfois élevée
Silice	Teneur normalement modérée	Teneur élevée
Micropolluants minéraux et organiques	Surtout présents dans les eaux des régions industrialisés	Absents sauf suite d’une pollution accidentelle
Solvants chlorés	Normalement absents	Présents en cas de pollution de la nappe
Éléments vivants	Virus, bactéries, algues, protistes, etc. / Présence d’organismes pathogènes toujours possible	bactéries sulfato-réductrices et ferrobactéries surtout
Eutrophie	Possible, davantage si les eaux sont chaudes	Jamais

### **3. La fourniture d'eau potable**

L'eau potable est le premier élément dans la production des eaux à usage pharmaceutique. Cette eau peut provenir d'un point de captage traité par l'industriel pour produire de l'eau adaptée à la consommation humaine. Plus couramment, l'eau potable est issue du réseau de distribution public. Cette dernière ne nécessite pas de traitement supplémentaire de l'industriel mais seulement un suivi de la qualité.

#### **3.1. Définition de la potabilité d'une eau**

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et au niveau européen par la Directive relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine 98/83/CE, une eau potable est une eau que l'on peut boire sans risque pour la santé. L'OMS la définit comme une eau ayant les caractéristiques microbiennes, chimiques et physiques qui répondent aux directives de l'OMS ou aux normes nationales relatives à la qualité de l'eau de boisson. En clair, une eau potable est une eau dont on considère, à l'aune de normes de qualité, qu'elle peut être bue, cuite ou utilisée à des fins domestiques et industrielles sans danger pour la santé. Elle peut être distribuée à partir de bouteilles, du robinet et dans l'industrie, à partir de citernes. L'eau potable fait souvent l'objet de traitements préventifs variés.

De plus, le décret 2001-1220 définit les limites de qualité des eaux de distribution destinées à la consommation humaine. Concernant la microbiologie, les eaux ne doivent contenir aucun coliforme et aucun entérocoque, signe de contamination fécale. Les paramètres physico-chimiques étudiés sont repris dans le tableau suivant : **(CEE, 1975)**

**Tableau 04 :** Normes Mondiale de potabilité des eaux

<b>Variable</b>	<b>Niveau guide</b>	<b>Concentration max admissible</b>	<b>Concentration min requise</b>
pH	6.5-8.5	9.5	6.0
Conductivité $\mu\text{S}/\text{cm}$	400	1250	
Minéralisation totale résidu sec mg/l		1500	
Dureté totale degrés français	35		10
Calcium mg/l	100		10
Magnésium mg/l	30	50	5
Sodium mg/l	<20	100	
Potassium mg/l	<10	12	

Aluminium mg/l		0.05	
Alcalinité mg/l CO <sub>3</sub> H	30		
Sulfates mg/l SO <sub>4</sub>	5	250	
Chlorures mg/l Cl	5	200	
Nitrates mg/l NO <sub>3</sub>		50	
Nitrites mg/l NO <sub>2</sub>		0.1	
Ammoniaque mg/l NH <sub>4</sub>	0.05	0.5	
Substances extractibles au chloroforme mg/l	0.1		
Oxygène dissous	5		
Oxydabilité mg/l KMnO <sub>4</sub>	1	5	
DBO <sub>5</sub> mg/l		50 % teneur initiale O <sub>2</sub>	
Argent µg/l		10	
Arsenic µg/l		50	
Baryum µg/l		100	
Cadmium µg/l		5	
Cyanures µg/l CN		50	
Chrome total µg/l		50	
Cuivre µg/l		50	
Fluor µg/l		700-1500	
Fer µg/l	100	300	
Mercure µg/l		1	
Manganèse µg/l	20	50	
Nickel µg/l	5	50	
Phosphore µg/l	300	2000	
Plomb µg/l		50	
Sulfure d'hydrogène µg/l S		Absence	
Antimoine µg/l		10	
Sélénium µg/l		10	
Zinc µg/l		100	
Huiles minérales µg/l		10	
Hydrocarbures aromatiques µg/l		0.2	
Indice phénol µg/l C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH		0.5	
Détergents anioniques		100	
µg/l Lauryl sulfates			
Pesticides totaux µg/l		0.5	

Coliformes totaux / 100 ml		0	
Coliformes fécaux / 100 ml		0	
Streptocoques fécaux / 100 ml		0	
Clostridium sulfito-réducteurs /20 ml		2	
Salmonelles / 5000 ml		0	
Staphylocoques pathogènes / 100 ml		0	
Bactériophages fécaux / 100 ml		0	
Virus entéropathogènes		Absence	
Protozoaires		Absence	

Ce texte définit la qualité d'eau potable, c'est-à-dire l'eau brute qui sert de matière première à l'industrie pharmaceutique.

### **3.2. L'eau potable mise à disposition de l'industrie pharmaceutique**

#### **3.2.1. Fourniture d'eau**

Deux possibilités s'offrent à l'industriel pour l'approvisionnement en eau :

- A partir d'un point de forage ou d'un captage propre à l'établissement pharmaceutique propre à la consommation.
- Grâce à un réseau de distribution public, l'algérienne des eaux, est chargée du traitement, de la distribution et de la conformité de l'eau avec le décret 2001-1220.

Ce dernier cas est le plus courant. Néanmoins, le point d'utilisation d'eau de l'industriel est situé en fin de circuit de distribution. Cette situation est critique, l'eau doit être conforme à toutes les étapes de la distribution jusqu'à l'utilisateur final.

L'industrie pharmaceutique peut recevoir l'eau potable d'un réseau de distribution, L'algérienne des eaux (ADE) est en charge des analyses. L'industriel fournit des eaux à usage pharmaceutique de qualité pharmacopée uniquement à partir d'eau potable.

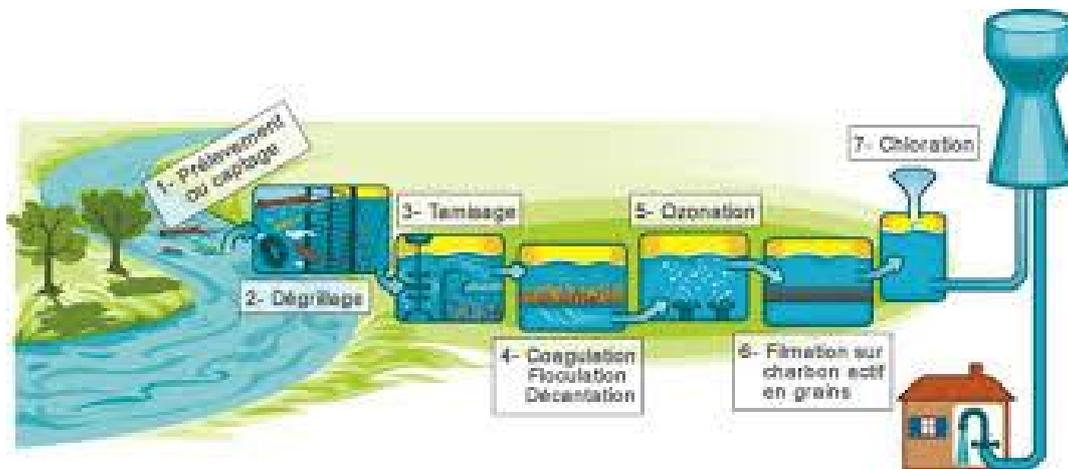
#### **3.2.2. Les filières de traitement**

L'eau prélevée et destinée à la production d'eau potable est prise en charge dans une filière de traitement c'est-à-dire dans la succession de plusieurs opérations unitaires. Une filière se définit par la succession de trois groupes d'étapes de traitement et d'une désinfection terminale. Le choix des procédés utilisés varie en fonction de la nature de l'eau brute (eau de surface ou eau de captage):

- Une étape de traitement physico-chimique en lien avec les caractéristiques intrinsèques de l'eau brute captée tels que l'oxydation, le dessablage, le tamisage, la dénitrification, l'adoucissement, ...
- Une étape de clarification avec des procédés de coagulation, floculation, décantation et filtration,

- Une étape de finition associant une filtration sur charbon actif et une ozonation.

Les traitements à appliquer en fonction des paramètres chimiques des eaux brutes sont indiqués en Figure 03



**Figure 03** - Les étapes de traitement de l'eau potable

### 3.2.3. Les opérations unitaires de traitement de l'eau brute

#### 3.2.3.1. La clarification

L'eau brute doit être débarrassée de tous les éléments particuliers macroscopiques ou microscopiques responsables de la turbidité de l'eau. La clarification précède les traitements d'affinage et de désinfection. **(Godart et Hugues, 2000)**

La première étape est la floculation. Elle consiste à déstabiliser les colloïdes, à agglomérer les particules fines et à adsorber les substances dissoutes ou les molécules organiques en solution sous l'action d'un coagulant. Le coagulant est souvent un sel d'acide fort métallique (sulfate de cuivre, sulfate d'aluminium, chlorure ferrique, etc.) qui réagit avec les éléments à éliminer. Des flocons se forment jusqu'à obtenir un floculat d'hydroxyde métallique de taille suffisante.

La clarification se termine par une troisième étape de filtration sur un lit de matières granuleuses. Le pouvoir filtrant est lié à l'épaisseur de matériau traversé et est inversement proportionnel à la dimension caractéristique du grain moyen. Plusieurs types de filtres existent, les plus utilisés sont les filtres à sable qui sont facilement régénérables par des lavages à contre-courant à l'eau et à l'air, le seuil de filtration va de 10 à 100  $\mu\text{m}$  en fonction de la granulométrie. **(Mériguet et Georges, 1997).**

### 3.2.3.2. L'adsorption

Le charbon actif finement divisé est capable de fixer à sa surface des corps dissous, en particulier des molécules organiques. **(Godart et Hugues, 2000).**

Le traitement au charbon actif est souvent réalisé lors de l'étape de clarification. Mais il peut être retrouvé au niveau de filtres sous la forme de charbon actif en grains. Il présente une granulométrie élevée pour adsorber des molécules et n'intervient pas directement dans la filtration. Le charbon actif est un moyen de lutte efficace contre le mauvais goût, les odeurs et la couleur des eaux.

Ces filtres au charbon peuvent également agir comme catalyseur après un surtraitement au chlore, en décomposant le dichlore (Cl<sub>2</sub>) ou l'acide hypochloreux (HClO) en solution.

### 3.2.3.3. Les résines échangeuses d'ions

Les résines anioniques et cationiques sont utilisées dans le traitement des eaux brutes. Le principe de la technique repose sur l'adsorption d'ions chargés sur une matrice solide qui présente une charge électrique inverse. Les ions de la solution sont attirés par la charge électrique opposée de la matrice. Les liaisons ioniques sont déplacées, en retour la résine libère en solution des ions et assure la neutralité électrique de la solution. **(Godart et Hugues, 2000).**

Les résines échangeuses d'ions sont utilisées pour adoucir l'eau (échange des ions calciums par des ions sodiums) et pour la dénitratisation (échange des ions nitrates par des ions chlorures).

Un tableau récapitulatif reprend les utilisations courantes des résines échangeuses d'ions pour le traitement des eaux brutes.

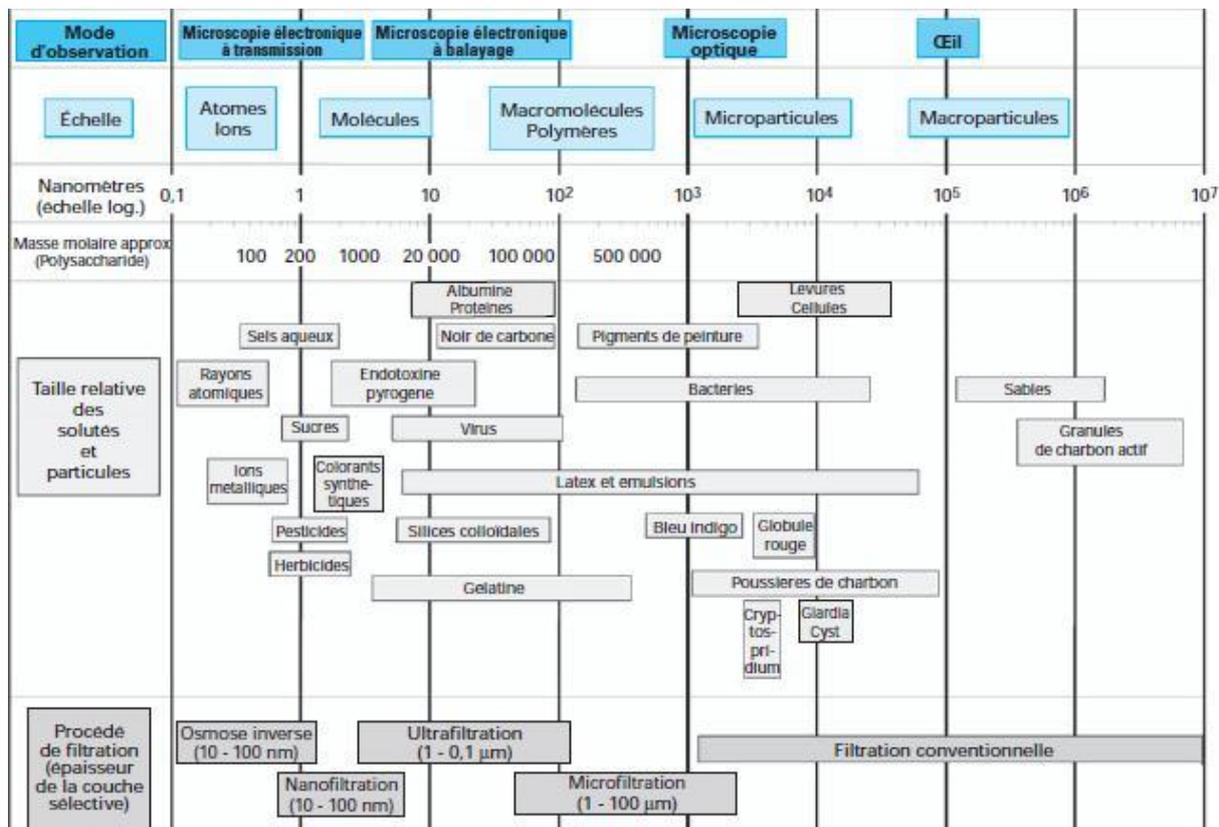
**Tableau 05 :** Présentation des résines échangeuses d'ions

Résine	Cation fixée	Utilisation
Résines échangeuses de cations		
R – Na <sup>+</sup>	Mg <sup>2+</sup> et Ca <sup>2+</sup>	Adoucissement
R – H <sup>+</sup>	Tous les cations	Déminéralisation
Résines échangeuses d'anions		
R – Cl <sup>-</sup>	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Dénitratisation
R – OH <sup>-</sup>	Tous les anions	Déminéralisation

### 3.2.3.4. Les membranes

Tout d'abord, il faut savoir qu'il n'y a pas qu'une technique de traitement membranaire mais quatre différentes que nous allons aborder.

Dans leur globalité, les membranes peuvent être vues en première approximation comme des milieux poreux qui permettent le passage de certaines matières et en interdisent d'autres, se comportant comme des filtres dont les pores ont une taille décroissante lorsque l'on passe de la microfiltration à l'ultrafiltration puis à la nanofiltration et enfin à l'osmose inverse. Il faut cependant noter que les membranes d'osmose inverse ne sont pas microporeuse, mais dense sans porosité apparente et dont la sélectivité résulte d'un mécanisme de solubilisation diffusion.



**Figure 04 - Taille des pores et particules**

**La microfiltration (MF):** met en œuvre des membranes dont le diamètre des pores est compris entre 0,1 et 10µm. Ces membranes stoppent les particules de taille relativement élevée comme les particules en suspension et les bactéries. Elles peuvent également stopper certains ions ainsi que des colloïdes si ces derniers se fixent sur des particules plus grandes par complexation, précipitation ou floculation. Toutefois, l'objectif principal de la microfiltration est une séparation solide-liquide.

**L'ultrafiltration (UF):** les pores des membranes ont un diamètre compris entre 1 et 100nm. De telles membranes laissent passer les petites molécules comme les sels et arrêtent les molécules de masse molaire élevée (polymères, protéines, colloïdes). Les applications sont multiples. Parmi celles qui nous intéressent, on retrouve la séparation des métaux lourds après complexation ou précipitation, mais cela nécessite donc un ajout de produits chimiques.

**La nanofiltration (NF):** permet la séparation de composés de taille voisine à celle du nanomètre. Les sels ionisés de masse molaire inférieure à environ 300 g/mol ne sont pas retenus par ce type de membranes. Les sels ionisés multivalents (calcium, magnésium, aluminium, sulfates...) et les composés organiques non ionisés de masse molaire supérieure à environ 300 g/mol sont, par contre, fortement retenus.

Enfin, la dernière de ces filtrations est l'osmose inverse (OI). Le phénomène d'osmose est simple: admettons que l'on place de part et d'autre d'une membrane 2 solutions, l'une constituée d'eau concentrée en sel par exemple, et l'autre d'eau pure. Le phénomène d'osmose va alors apparaître, se traduisant par une migration d'eau du milieu le moins concentré vers le milieu le plus concentré sous l'effet d'un gradient de concentration (a).

Si on exerce maintenant une pression sur la solution concentrée, le flux d'eau transféré va diminuer jusqu'à devenir nul pour une pression appelée "pression osmotique" (b).

Si la pression exercée augmente à nouveau, le phénomène de transfert d'eau va s'inverser, l'eau passant de la solution concentrée en sel à l'eau pure. C'est le phénomène d'osmose inverse. (Aimar, et al, 2010).

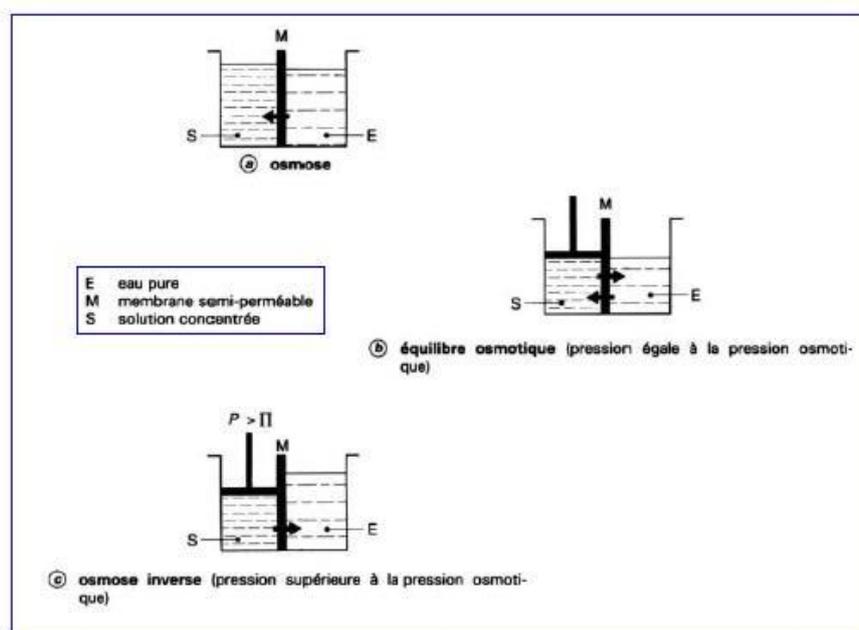


Figure 05 - Principe d'osmose inverse

Cette filtration membranaire est donc utilisée pour laisser passer le solvant (l'eau dans la majeure partie des cas) en arrêtant les sels ou les composés dissout dans ce dernier. On peut produire de l'eau ultra pure, et donc nettoyer l'eau de ses polluants tels que les métaux lourds.

## LES EAUX À USAGE PHARMACEUTIQUE



## 1. Définition de la pharmacopée :

Dans le monde, la production d'eaux à usage pharmaceutique est gérée par trois pharmacopées: l'américaine (USP), l'europpéenne (EP) et la japonaise (JP). Celles-ci présentent quelques différences suffisamment marquées pour engendrer des confusions et des incompatibilités entre continents. Retour sur ces subtilités réglementaires.

Les eaux à usage pharmaceutique sont définies par des normes qualitatives et opposables des pharmacopées. Les procédés d'obtention et les méthodes de contrôle qualité sont également décrits. Dans un autre sens, les pharmacopées décrivent les qualités physico-chimiques et microbiologiques requises pour chacune des eaux « monographies », les méthodes d'analyse pour accepter leur conformité et leur(s) mode(s) de génération.

La réglementation définit les types d'eau suivants grâce aux monographies :

- ✓ Eau purifiée « EP »
- ✓ Eau pour préparation injectable « EPPI »

### 1.1. Eau purifiée

L'eau purifiée est « destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée ». est préparée soit par distillation, soit à l'aide d'un échangeur d'ions, soit par tout autre procédé approprié, à partir de l'eau potable destinée à la consommation humaine et stockée dans des conditions limitant la croissance des micro-organismes et les contaminations. (PE, 2011).

Critères de qualité de l'eau purifiée selon les trois pharmacopées :

**Tableau 06 :** les normes de l'eau purifiée selon les pharmacopées

	PE	USP	JP 16
Mode de production	Toutes les techniques sont autorisées	Toutes les techniques sont autorisées	Echange d'ions, distillation, osmose inverse, ultrafiltration Combinaison de ces procédés
Eau d'alimentation	Eau destinée à la consommation humaine selon directive n° 98/83/CE	Eau potable selon 40 CFR, part 141(US-EPA) ou selon EU, JP autorités ou WHO Drinking water guideline	Eau potable selon monographie de la pharmacopée japonaise

## Les eaux à usage pharmaceutique

Aspect	Liquide limpide et incolore	n/A	Liquide limpide, insipide, inodore et incolore
Carbone organique	total $\leq 0,5$ mg/L	$\leq 0,50$ mg/L	n/A
Substances oxydables au $\text{KMnO}_4$	Coloration légèrement rose	n/A	Persistance couleur rouge
Endotoxines bactériennes	$< 0,25$ UI/mL	n/A	n/A
Conductivité à 20°C	$\leq 4,3$ $\mu\text{S/cm}$	$\leq 1,1$ $\mu\text{S/cm}$	$\leq 1,1$ $\mu\text{S/cm}$
Conductivité à 25°C	$\leq 5,1$ $\mu\text{S/cm}$	$\leq 1,3$ $\mu\text{S/cm}$	$\leq 1,3$ $\mu\text{S/cm}$
$\text{nO}_3^-$	$\leq 0,2$ ppm	n/A	Testé par colorimétrie Indétectable
$\text{nO}_2^-$	n/A	n/A	Testé par colorimétrie Indétectable
Métaux lourds	$\leq 0,1$ ppm	$\leq 0,1$ ppm	Testé par colorimétrie Indétectable
$\text{nH}_4^+$	$\leq 0,2$ ppm	n/A	0,05 mg/L
$\text{SO}_4^{2-}$	Pas de précipité avec $\text{BaCl}_2^-$ Indétectable	n/A	Pas de précipité avec $\text{BaCl}_2^-$ Indétectable
$\text{Cl}^-$	Pas de précipité avec $\text{AgNO}_3^-$ Indétectable	n/A	Pas de précipité avec $\text{AgNO}_3^-$ Indétectable
Aluminium	$\leq 10$ ppb	n/A	n/A
Calcium et Magnésium	Testé par indicateurs colorés	n/A	n/A
pH	Testé par indicateurs colorés	n/A	Testé par indicateurs colorés
Résidus secs	0,001 %	n/A	$\leq 1,0$ mg/100 mL
Dénombrement de germe microbiologique	100 UFC/mL	100 UFC/mL	100 UFC/mL

En jaune, analyse nécessaire uniquement si l'EP est destinée aux préparations pour dialyse. En orange, soit l'une ou l'autre méthode. En vert, test non nécessaire si la conductivité correspond à celle de l'EPPI. En rose, test à documenter si le système est neuf (USP <1231>).

### 1.2. Eau pour préparation injectable

L'eau pour préparation injectable est une eau destinée à la préparation de médicaments administrés par voie parentérale, dont le véhicule est aqueux (eau pour préparation injectable en vrac), à la dissolution ou à la dilution des substances ou préparations pour administration parentérale au moment de l'emploi (eau stérilisée pour préparations injectable). L'eau PPI est obtenue à partir de l'eau potable ou purifiée par distillation. (PEM, 2011).

Critères de qualité de l'eau pour préparation injectable selon les trois pharmacopées :

**Tableau 07 :** les normes de l'eau pour préparation injectable selon les pharmacopées

	PE	USP	JP 16
Mode de production	Génération exclusivement par distillation	Distillation ou procédés équivalents ou supérieurs en termes d'abattement des endotoxines et de micro-organismes	Distillation, RO/UF (seulement si source = PW) Combinaison de ces procédés
Eau d'alimentation	Eau destinée à la consommation humaine selon directive n° 98/83/CE	Eau potable selon 40 CFR, part 141(US-EPA) ou selon EU, JP autorités ou WHO Drinking water guideline	Eau potable selon autorités japonaises Eau purifiée d'après JP si procédé RO/UF
Aspect	Liquide limpide et incolore	n/A	n/A
Carbone organique	≤ 0,50 mg/L	≤ 0,50 mg/L	≤ 0,50 mg/L (test si RO/UF)
Substances oxydables au KMnO <sub>4</sub>	n/A	n/A	Persistance couleur rouge
Endotoxines bactériennes	< 0,25 UI/mL	< 0,25 UI/mL	< 0,25 UI/mL
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 <sub>3</sub> <sup>-</sup>	≤ 0,2 ppm	n/A	Testé par colorimétrie Indéetectable
nO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	n/A	n/A	Testé par colorimétrie Indéetectable
Métaux lourds	≤ 0,1 ppm	≤ 0,1 ppm	Testé par colorimétrie Indéetectable
nH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	n/A	n/A	0,05 mg/L
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	n/A	n/A	Pas de précipité avec BaCl <sub>2</sub> Indéetectable
Cl <sup>-</sup>	n/A	n/A	Pas de précipité avec AgnO <sub>3</sub> <sup>-</sup> Indéetectable
Aluminium	≤ 10 ppb	n/A	n/A
Calcium et Magnésium	n/A	n/A	n/A
pH	n/A	n/A	Testé par indicateurs colorés
Résidus secs	n/A	n/A	≤ 1,0 mg/100 mL
Dénombrement de germe microbiologique	10 UFC/100 mL	10 UFC/100 mL	10 UFC/100 mL
En jaune, si l'EPPIV est destinée à des préparations pour dialyse. En rose, test à documenter si nouveau système (USP <1231>).			

## **2. Les technologies de production des différents types d'eau à usage pharmaceutique**

Comme cela a été expliqué précédemment, l'eau à usage pharmaceutique provient du réseau d'eau potable. L'eau est une matière première essentielle pour l'industrie pharmaceutique. La qualité de l'eau potable mise à disposition n'est pas suffisante pour les utilisations courantes telles que les activités de process ou de nettoyage. Le critère de potabilité n'atteint pas les exigences définies par la pharmacopée européenne. Les eaux destinées à la consommation humaine peuvent contenir des éléments indésirables, insolubles (en suspension, colloïdes) ou solubles (ions, molécules organiques). Le niveau de qualité exigée par l'utilisateur (eau purifiée ou eau pour préparations injectables) oriente principalement les choix technologiques. Les coûts de maintenances (préventive et curative), de contrôles et le dimensionnement des installations sont également considérés. **(Dubreuil et Aurélie, 2013).**

Dans tout les cas, la production des eaux à usage pharmaceutique à partir d'eau potable suit les étapes suivantes :

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

Le stockage et la distribution des eaux pharmaceutiques répondent également à des exigences qualité et réglementaire. Les moyens mis en œuvre doivent maintenir la qualité des eaux produites au cours du temps et jusqu'aux points de distributions. Ces systèmes sont conçus autour de réseaux « bouclés » associés à des pompes pour faire circuler l'eau rapidement entre la cuve de stockage et le réseau de distribution. La qualité des surfaces au contact de l'eau (plastique, acier inoxydable) est fonction du type d'eau à produire. La qualité et la rugosité des matériaux doivent être homogènes sur l'ensemble du réseau ou de la boucle.

Ces systèmes sont conçus pour produire, stocker et distribuer des eaux pharmaceutiques en accord avec les exigences physico-chimiques et bactériologiques définies par la pharmacopée.

## 2.1. Les prétraitements

### 2.1.1. La filtration

L'eau potable qui alimente le système peut endurer un premier traitement par filtration à sable afin de diminuer le nombre de matières en suspension ou par charbon actif lors d'une étape de déchloration. (F.Caire-Maurisier et P.Claire, 2002).

En application industrielle, les filtres sont lavés à contre-courant à des valeurs de faible pression.

### 2.1.2. L'adoucissement

L'adoucissement est un prétraitement pour écarter les ions calcium et magnésium en solution. Ces éléments se posent dans les canalisations et sur les membranes filtrantes et procréent du tartre (précipitation de bicarbonates, sulfates et chlorures de sodium ou de calcium) à l'origine d'un colmatage et d'une perte de rendement.

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

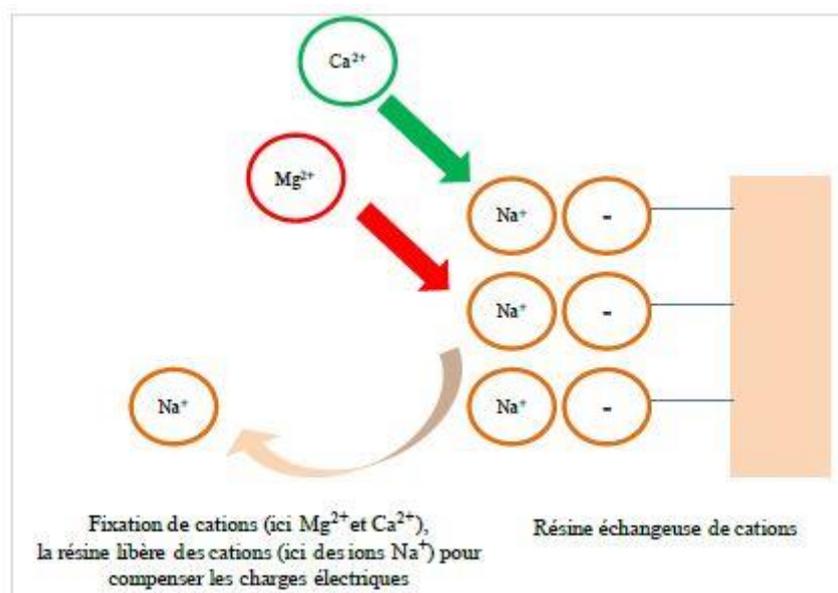


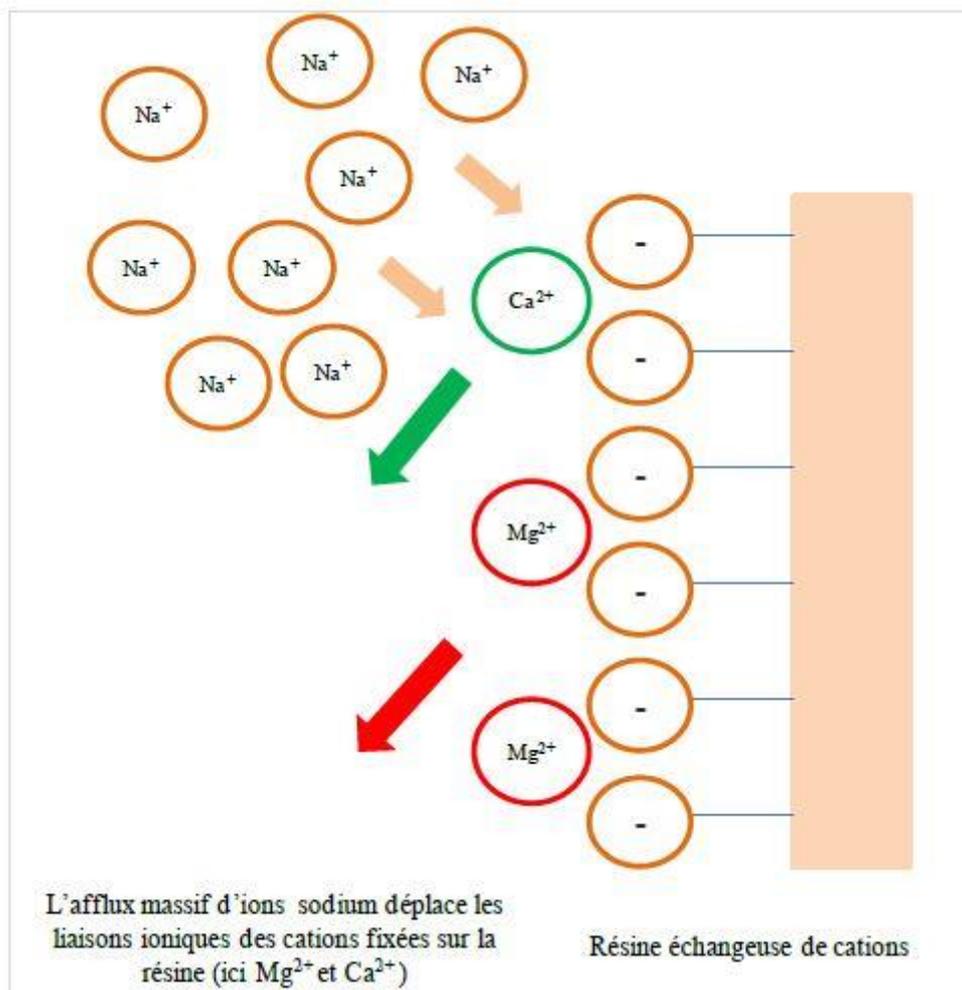
Figure 06 - Principe d'une résine échangeuse d'ions

Les adoucisseurs sont présents afin de garantir l'abattement du Titre Hydrotimétrique (TH) qui mesure la dureté de l'eau (Sulfate :  $SO_4^{2-}$ ).

Pour les adoucisseurs une régénération comporte les phases suivantes :

- **Détassage:** Cette opération a pour but premier, comme son nom l'indique, de détasser la résine et éviter un accroissement régulier de la perte de charge. Elle aura comme effet secondaire de débarrasser les couches supérieures du lit de résine des impuretés solides qui, apportées par l'eau dure, auraient été retenues par la résine, agissant vis à vis de ces particules solides comme un filtre.
- **Saumurage:** C'est la phase de régénération proprement dite, puisque c'est au cours de celle-ci que l'on fait percoler la saumure sur la résine (de bas en haut ou de haut en bas suivant le type de matériel). La saumure, préparée à l'avance dans le « bac à sel », est transférée de celui-ci vers le lit de résine par un hydro éjecteur.

La phase de saumurage est aussi appelée « aspiration de saumure » pour cette raison. Pour obtenir une bonne régénération, le saumurage doit se faire à faible débit (de 8 à 12 l/h par litre de résine en général).



**Figure 07** - Régénération d'une résine échangeuse d'ions

- Rinçage lent: Opérée également à faible débit, cette phase a pour but de déplacer la saumure sur la totalité du lit de résine et d'éliminer la quasi-totalité de l'excès de sel.
- Rinçage rapide: Certains appareils commercialisés ne comportent pas cette phase qui s'effectue à fort débit, et qui a pour but de chasser les dernières traces de saumure qui persistent dans l'appareil en fin de rinçage lent.
- Remise en service: C'est le plus souvent au début de la phase de service qu'un retour d'eau est effectué vers le bac à sel, afin de préparer la saumure nécessaire à la régénération suivante.

Le passage d'une phase à l'autre s'effectue automatiquement par action d'un programmeur.

Pendant toutes les phases de régénération l'appareil ne peut pas délivrer d'eau douce. De façon à ne pas priver l'utilisateur d'eau pendant les régénérations, les appareils sont équipés d'un by-pass interne automatique.

La réaction d'oxydoréduction génère du dichlore qui s'hydrolyse en milieu basique (ions hydroxydes) pour former de l'hypochlorite de sodium selon la réaction :



L'hypochlorite de sodium protège la résine des contaminations bactériennes et garantit la propreté bactériologique des équipements de filtration. Le pouvoir oxydant de cette espèce chimique interfère sur le métabolisme cellulaire (dégradation enzymatique), les acides gras et les phospholipides membranaires des bactéries. (F.Caire-Maurisier et P.Clair, 2002).

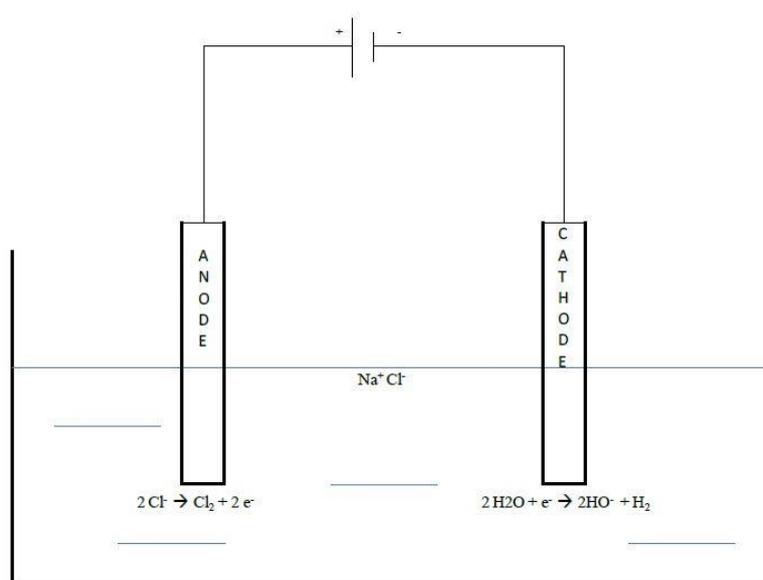


Figure 08 - Principe de l'électro chloration

### **2.1.3. La déchloration**

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

#### **2.1.3.1. Déchloration chimique**

La méthode chimique au bisulfite de sodium est couramment utilisée. Le bisulfite de sodium réagit avec les ions chlorures présents en solution selon la réaction : **(F.Caire-Maurisier et P.Clair, 2002)**.



#### **2.1.3.2. Filtration au charbon actif**

Les filtres au charbon actif possèdent des propriétés d'adsorption et peuvent réduire les matières en suspension. Mais ces filtres au charbon agissent comme catalyseur après un surtraitement au chlore, selon la réaction : **(Mouchet et Pierre.2000)**.



### **2.1.4. L'ultrafiltration**

Ce type de prétraitement est utilisé afin de supprimer les colloïdes en solution, les composés organiques de masse moléculaire élevée au niveau des eaux potables riches en matières en suspension. Les membranes d'ultrafiltration permettent d'éliminer un pourcentage de bactéries présentes dans l'eau. Les procédés de filtration ont été décrits précédemment dans le chapitre I.3.2.3.4 « membranes ».

Les membranes d'ultrafiltration peuvent être composées de céramiques ou de molécules organiques.

Ces membranes travaillent en filtration frontale pour les eaux peu chargées en colloïdes ou en solides en suspension, en tangential pour des eaux plus riches.

Pour prévenir le risque de colmatage, les membranes des filtres sont lavées avec de l'eau ultrafiltrée par passage à contre-courant. **(Mouchet, Pierre.2000)**.

## **2.2. Les traitements**

### **2.2.1. L'échange d'ions**

La déminéralisation de l'eau se fait par des résines échangeuses d'ions pour éliminer les composés inorganiques dissous. Plusieurs types de résines existent (**Godart et Hugues, 2000**) :

- ✓ Les résines échangeuses de cations sont des polymères présentant des charges électriques négatives grâce à des groupements sulfonâtes ou carboxylates le plus souvent. Contrairement aux résines faibles utilisées pour l'adoucissement, les résines de déminéralisation libèrent un proton en présence d'un cation. Ces résines sont régénérées en présence d'un acide fort (acide chlorhydrique).
- ✓ Les résines échangeuses d'anions présentent des groupements ammoniums quaternaires régénérées par passage d'une base forte (hydroxyde de sodium). (**F.Caire-Maurisier et P.Claire, 2002**).

### **2.2.2. L'osmose inverse**

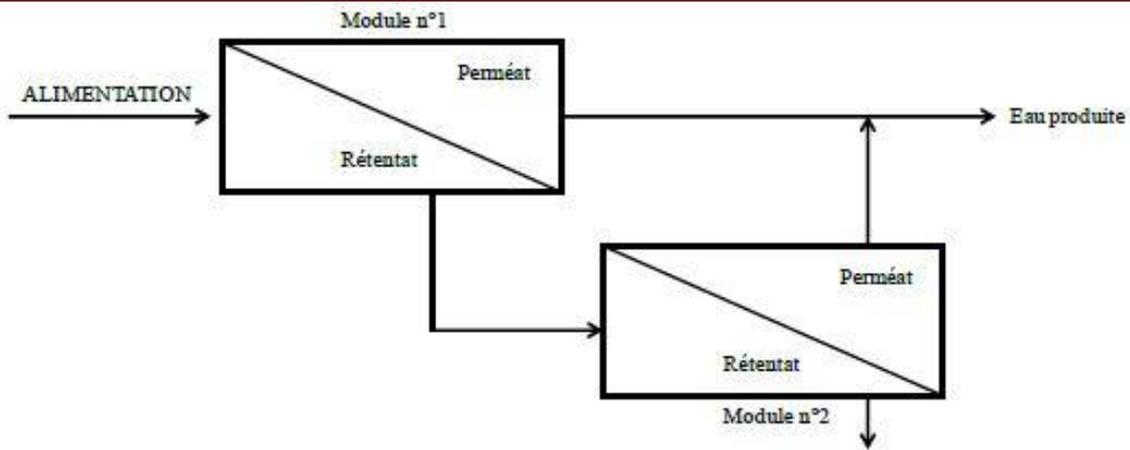
#### 2.2.2.1. Usage de l'osmose inverse dans le traitement des eaux à usage pharmaceutique

Un traitement par osmose inverse est prévu pour obtenir de l'eau chimiquement pure dénuée de contaminants. Cette technique permet d'éliminer les molécules ainsi que tous les sels présents en solution. Le principe est abordé dans le chapitre I paragraphe 3.2.3.4 « les membranes ».

Plusieurs applications sont possibles dans l'utilisation des osmoseurs :

- ✓ Les osmoseurs utilisés en tête sont destinés à la déminéralisation de l'eau potable qui est traitée en parallèle par un passage sur des lits mélangés de résines échangeuses d'ions.
- ✓ Les osmoseurs utilisés en tant que filtres terminaux du fait de leur seuil de coupure extrêmement bas. Les membranes formées d'acétate de cellulose ou de polyacrylamide retiennent les éléments non-éliminés par les traitements précédents : matières en suspension, colloïde, bactéries, molécules organiques avec des masses moléculaires supérieures à 300. Le perméat présente des niveaux de COT très bas de l'ordre de 5 à 15 ppb.

Généralement, l'osmoseur présente une configuration multi-étagée afin d'optimiser les performances et augmenter le rendement. Ce procédé permet d'économiser une quantité importante d'eau prétraitée. La double osmose inverse consiste à traiter le rétentat d'un premier étage sur un second étage. (**F.Caire-Maurisier et P.Claire, 2002**).



**Figure 09** - Principe de l'osmose inverse multi-étagée ou double osmose inverse

#### 2.2.2.2. Qualité du perméat

- Qualité physique

Le traitement par osmose inverse élimine les particules solides, les matières en suspension ainsi que les colloïdes. De plus, la qualité de l'eau traitée ne varie pas avec les conditions opératoires (composition initiale de l'eau à traiter, pression d'alimentation ou rendement de la filtration).

- Qualité chimique minérale

L'osmose inverse est théoriquement capable d'éliminer les ions en solution. La qualité de l'eau obtenue dans le perméat est fonction des fuites ioniques au travers de la membrane. La qualité chimique minérale peut varier avec des paramètres tels que la température, la pression de l'eau en entrée, le pH, etc.

- Qualité chimique organique

Le pouvoir de rétention de cette technique est très important pour les molécules organiques. Théoriquement l'eau obtenue par osmose inverse est exempte de pyrogènes (molécules de haut poids moléculaire) et de bactéries. La pharmacopée américaine autorise cette technique pour la production d'eau pour préparations injectables.

Toutefois, une rupture de l'intégrité des membranes expose à un risque majeur de contamination.

- Qualité microbiologique

La technique permet la filtration des bactéries. Cependant, une détérioration minime des membranes expose à un risque de bio contamination et de développement secondaire.

- La production d'eau pour préparations injectables

Comme nous venons de voir, l'osmose inverse permet d'éliminer les matières en suspension, les colloïdes, les macromolécules, les ions en solution (en association avec les résines échangeuses d'ions).

L'osmose inverse est théoriquement capable de produire une eau qui répond aux essais de la monographie de l'eau pour préparations injectables. En effet, les taux de conductivité, de COT, de pyrogènes sont maîtrisés tout comme la biocontamination.

La pharmacopée américaine autorise ce procédé pour produire de l'eau pour préparations injectables.

Cependant, la détérioration ponctuelle d'une membrane de filtration ou d'un joint d'étanchéité pourrait favoriser la contamination de l'eau et le développement bactérien. La pharmacopée européenne interdit l'utilisation de ce procédé et exige toujours l'emploi de la distillation pour produire de l'eau pour préparations injectables. **(F.Caire-Maurisier et P.Clair, 2002).**

### **2.2.3. La distillation**

En accord avec la pharmacopée européenne, la distillation est le procédé exigé pour la production de l'EPPI. L'eau qui alimente le système est prétraitée par adoucissement, par électrodéionisation ou par filtration. Sa charge ionique et les teneurs de matières en suspension, organiques ou de colloïdes doivent être les plus faibles possibles. La production d'EPPI par distillation à partir d'eau potable est possible, mais les risques d'entartrage des installations sont importants. L'eau prétraitée est qualitativement proche de l'eau purifiée. **(F.Caire-Maurisier et P.Clair, 2002).**

#### 2.2.3.1. La distillation à simple effet

Ce procédé est le plus simple à mettre en œuvre. L'eau est chauffée jusqu'à son point d'ébullition puis refroidie par un condenseur. L'eau condensée est stockée puis distribuée. Cette technique est peu utilisée aujourd'hui contrairement à la distillation à multiples effets en raison de son faible rendement énergétique. **(F.Caire-Maurisier et P.Clair, 2002).**

#### 2.2.3.2. La distillation à multiples effets

La distillation à multiples effets est le procédé le plus couramment utilisé pour produire de l'EPPI. Le principe de la distillation à multiples effets est présenté en schéma 3.

Des colonnes avec des condenseurs de chaleur sont disposées en série. L'échangeur de la première colonne est chauffée par de la vapeur industrielle à haute pression jusqu'à ébullition de la colonne d'eau. La vapeur est transférée sur la deuxième colonne où l'on maintient une pression plus faible,

la vapeur issue de la première colonne se condense et transfère son énergie vers l'eau à traiter dans la seconde colonne. Cette eau se vaporise et est dirigée vers la colonne suivante.

Toutes les colonnes produisent de l'EPPI mais avec des valeurs décroissantes de températures d'ébullition et de pressions. Des valeurs croissantes de vide sont appliquées en tête des colonnes. **(F.Caire-Maurisier et P.Clair, 2002).**

#### 2.2.3.3. La thermocompression

La technique de distillation par thermocompression est un procédé alternatif pour produire de l'EPPI. Elle est utilisée en routine dans le dessalement de l'eau de mer. Dans ce procédé, la vapeur pure produite est condensée à partir d'une colonne à distillation couplée à un compresseur. Cette technologie est aujourd'hui plébiscitée pour son rendement énergétique meilleur que la distillation à multiples effets. **(Dubreuil et Aurélie, 2013).**

Le principe de la thermocompression est présenté en schéma 1.

L'eau d'alimentation est préchauffée par l'EPPI déjà produite puis est injectée dans la colonne de distillation. Un apport d'énergie au niveau de la colonne vaporise l'eau d'alimentation en tête de colonne. la vapeur produite en sortie de colonne est condensée par un compresseur. La compression de la vapeur libère de l'énergie sous forme de chaleur et génère de l'eau à l'état liquide ; l'EPPI surchauffée est alors réintroduite dans la colonne du distillateur via un échangeur afin de vaporiser l'eau d'alimentation. Enfin l'EPPI formée passe au travers du premier échangeur pour préchauffer l'eau d'alimentation de la colonne de distillation. **(Danis et Patrick, 2003).**

## MATÉRIELS ET MÉTHODES



## **1. Présentation du laboratoire Biothéra**

### **1.1. Historique**

Biothéra est un laboratoire pharmaceutique spécialisé dans la fabrication de médicaments génériques, c'est un projet qui a débuté en 2014 son premier produit pharmaceutique est programmé pour la fin 2017. L'entreprise est à l'origine d'une filiale de Biocare « Laboratoires Biocare », fondé en 1998 par Mr HABBES MOHAMED REDHA et son épouse Mme HABBES SAMIRA. Il est mis en activité en 2003.

### **1.2. Le projet BIOTHERA, la création de l'usine pour production des formes stériles**

Le projet Biothéra (Production Stérile) est un projet de construction la nouvel usine à Sidi Kaci. Au cours de mon stage de fin d'études, j'ai pu participer à la mise en service et à la qualification des ateliers et des zones de fabrication et de répartition.

De nouvelles utilités plus performantes ont été déployées sur le site de Sidi Kaci. Une nouvelle station d'eau, de nouveaux réseaux d'air comprimé, d'azote, de vapeur pure ont été mis en service.

De plus, les flux personnels et matières premières ont été intégralement repensés en vue d'optimiser les processus de production et la sécurité sanitaire des produits.

Le projet s'accompagne également de l'installation de nouveaux équipements de production. En accord avec les bonnes pratiques de fabrication, l'intégralité du matériel est qualifiée pour prouver que tous les aspects critiques sont contrôlés.

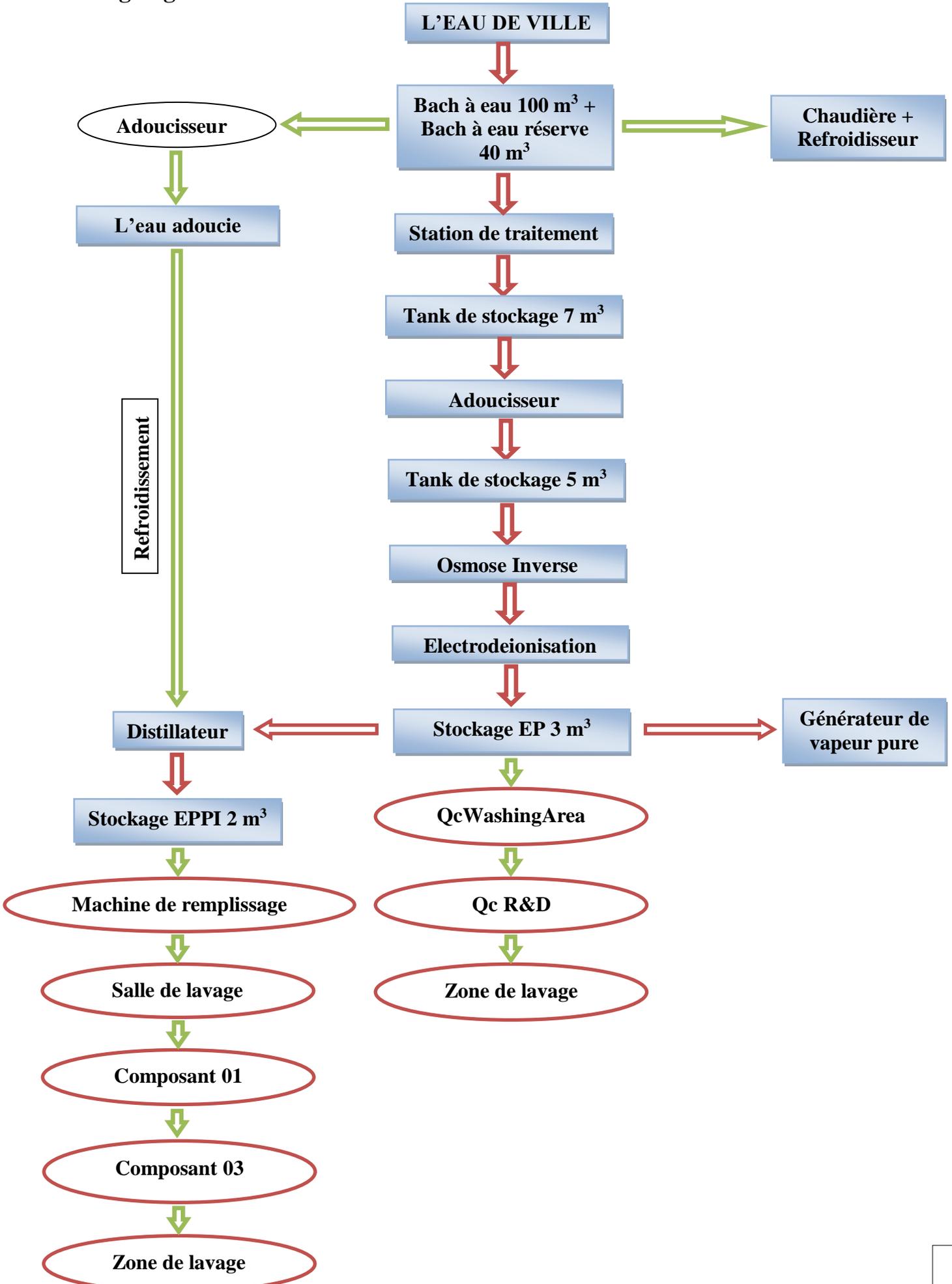
### **1.3. La Situation géographique de la station**

La station de traitement de Biothéra, mise en service en 2016, a été réalisée par la société indienne hydrocon pour le compte de pharma access. Elle se situe dans la région de Route Nationale n°44 El Aniab Sidi Kaci à Ben m'hidi - El Tarf, Algérie.



**Figure 10-Situation géographique de la STE**

Organigramme de la station de traitement BIOTHERA :



## **2. La Préparation des eaux**

### **2.1. L'eau potable utilisée par Biothéra**

Les analyses de l'eau potable utilisée pour la production d'eau à usage pharmaceutique ont orienté les choix technologiques de production d'EP et d'EPPI. Cette eau est chargée en fer et manganèse et de sel, mais pour la dureté de l'eau et les taux résiduels de chlore doivent être traitées avant la production d'EPPI.

### **2.2. Adoucissement**

L'adoucissement est un traitement physico-chimique dont l'objectif est de protéger les membranes d'osmose et le distillateur installé en aval, il augmente le rendement des unités de traitement en les protégeant du colmatage et de l'entartrage. Il constitue le plus souvent un prétraitement dans la filière des traitements nécessaires à l'obtention d'eau purifiée, d'eau déminéralisée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale ou d'eau pour le fonctionnement de certains appareils à usage hospitalier (la blanchisserie, la production de vapeur, la production d'eau chaude, les installations de chauffage central, la production de glace technique...). L'adoucisseur permet d'abaisser la dureté de l'eau en échangeant les ions  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Mg}^{2+}$  par des ions  $\text{Na}^+$ . La conductivité d'une eau adoucie n'est donc pas ou peu modifiée par rapport à la conductivité de l'eau arrivant à l'entrée de l'établissement. (**Groupe Eau Santé, 2005.**)

Le principe de l'adoucisseur et de l'osmoseur est présenté dans le schéma 2. L'eau stockée dans la cuve d'eau brute est pressurisée par une pompe centrifuge pour adapter le débit ( $5\text{m}^3/\text{h}$ ) au fonctionnement de l'adoucisseur.

Il est composé de deux unités filtre à sable et filtre résines échangeur d'ions. La régénération des résines en fin de cycle est automatique par la recirculation de saumure (solution saturée de chlorure de sodium). Le corps de l'adoucisseur est en acier résistant aux acides et aux bases et la tuyauterie d'alimentation est en inox 316L.

En sortie de l'adoucisseur la dureté de l'eau est analysée au niveau de labo. Les analyses en continu permettent de connaître précisément les tendances de l'eau traitée.



**Figure 11** - Adoucisseur à régénération automatique

L'eau adoucie est ensuite stockée dans la cuve d'eau douce est conditionnée par des produits chimiques :

- Une déchloration au bisulfite de sodium pour ne pas interagir avec les membranes d'osmose inverse avec sodium metabisulfite (SMBS).
- Antiscalant pour limiter la concentration de silice sur les membranes de l'osmoseur. De sodium hexametaphosphate (SHMP) à 40% est injectée afin de dissoudre la silice.

### **2.3. Osmose Inverse**

Une cuve, couplée à une pompe de circulation et montée avant l'osmoseur, a trois fonctions :

- Une fonction de déconnexion:  
La cuve a un rôle tampon pour rompre les pressions, avant l'osmose. L'osmoseur peut travailler à pression et débit constants sans à-coups.
- Une fonction de recirculation :  
Une boucle de recirculation entre les étages de l'osmoseur et la cuve permet la recirculation de l'eau sans arrêt de l'osmoseur pendant les phases d'attente.
- Une fonction de nettoyage en place de l'osmoseur.  
Une pompe d'injection de produit de nettoyage (acide ou basique) est couplée à la boucle afin d'automatiser le nettoyage de la ligne.

Le principe de l'adoucisseur et de l'osmoseur est présenté dans le schéma 2. L'eau est déminéralisée par passage sur une étape de microfiltration à 5 $\mu$ m et 1 $\mu$ m est installée à la sortie de

## *Matériels et méthodes*

cuve d'eau douce et avant l'osmose inverse. Cet élément est à considérer comme un prétraitement avant l'étape d'osmose inverse après l'eau est déminéralisée par passage sur les membranes de l'osmoseur principal composé de trois tubes (principe de la technique chapitre I « les membranes »). Le perméat alimente l'électro-désionisation par contre le concentrât est drainé.

Pour 5000 litres/heure d'eau adoucie alimentant le système :

- ✓ 2000 litres d'eau osmosée (le perméat) produisent en sortie de l'osmoseur.
- ✓ 3000 litres de concentra sont rejetées dans le réseau de drainage ce qui constitue une perte sèche. Nous nous proposons de limiter ces pertes.

D'après notre expérience sur site nous remarquons que les rejets peuvent être récupérer pour arriver à un rendement global de l'installation avoisinant les 65%.

Les tuyauteries des osmoseurs sont réalisées en inox 316L avec une rugosité inférieure à  $1,2\mu\text{m}$  pour le circuit d'alimentation de l'osmoseur et inférieure à  $0,8\mu\text{m}$  en sortie de l'osmoseur principal. Ce type d'acier est retenu sur les installations à usage pharmaceutique, car la couche passive riche en oxyde de chrome est stable chimiquement et résiste à la corrosion. La faible rugosité des surfaces permet de limiter les phénomènes d'adhérence et la formation de Biofilm.

Afin d'obtenir une qualité d'eau la plus pure possible nous procédons l'électrodionisation. Cette étape permet de réduire d'une manière significative la résistance de l'empilement (consommation d'énergie) et augmente la surface disponible à l'échange d'ions.



**Figure 12**–Osmoseur

#### **2.4. Electrodeionisation**

L'électrodésionisation s'agit d'un procédé de traitement de l'eau résultant de la combinaison de deux techniques : l'électrodialyse et l'échange d'ions. Le principe d'électrodésionisation (EDI) comporte une alternance de membranes échangeuses de cations et d'anions disposées parallèlement les unes aux autres, et séparées par des supports qui font respectivement office de compartiments de dilution et de concentration. Son rôle est d'assurer efficacement de désioniser l'eau tout en régénérant les résines échangeuses d'ions en continu sous l'effet d'un courant électrique.



**Figure 13 - EDI**

#### **2.5. Oxydation directe par Ultraviolet**

L'oxydation UV directe est appliquée à l'eau pure car la conductivité de l'eau en entrée doit être faible. Cette méthode est rapide et très fiable. Les produits chimiques ne sont pas nécessaires. Il est à noter que la concentration en COT est limitée à 1 000 ppb (selon les fabricants). Ces instruments se sont beaucoup développés au cours des dernières années.

Ensuite pour obtenir l'eau pour préparation injectable on effectue la distillation.

#### **2.6. Distillation**

Le distillateur est l'équipement spécifique pour la production de l'eau pour préparations injectables. En sortie de l'équipement, l'eau doit répondre à la monographie de la pharmacopée de l'EPPI.

La technique de distillation à effets multiples a été retenue pour ce projet en raison de son rendement et de la qualité de l'EPPI délivrée. Le distillateur est constitué de cinq colonnes de distillation disposées en série. Le transfert d'énergie d'une colonne vers la colonne suivante est assuré par des échangeurs thermiques qui vaporisent ou condensent l'eau présente dans les colonnes.

Le principe de la distillation à effets multiples est présenté en schéma3.

### **2.6.1. Production d'EPPI**

L'eau pure est préchauffée au travers d'un condenseur. Ce dispositif est un échangeur thermique avec la vapeur produite par la chaudière. L'énergie libérée par la vapeur en se condensant est transférée à l'eau pure qui se réchauffe.

L'eau préchauffée traverse ensuite une chambre de dégazage où de la vapeur produite par la première colonne est injectée. L'augmentation rapide de température libère les gaz dissous ( $\text{CO}^2$  et  $\text{O}^2$ ) afin de diminuer le pouvoir oxydant de ces éléments et la conductivité de l'eau d'alimentation.

La vapeur issue de la première colonne sert à vaporiser la seconde colonne d'eau à un couple température / pression plus faible. La vapeur de la première colonne transfère son énergie sur l'échangeur chaud de la deuxième colonne afin de vaporiser l'eau présente.

La vapeur de la première colonne est mise à l'égout et les échangeurs des colonnes n°2, 3, 4 ainsi que le condenseur de la colonne n°5 produisent de l'EPPI.

Un contrôle de conductivité en ligne est réalisé à la sortie du distillateur. Si la conductivité est non-conforme au seuil définie par la pharmacopée, l'eau produite est envoyée à l'égout. L'EPPI conforme pour la conductivité est ensuite transférée à une cuve de stockage couplée à une boucle de circulation.

Le montage en série de cinq colonnes permet d'améliorer les rendements.



**Figure 14** - Distillateur à effets multiples

## **2.7. Cuve de stockage et boucle de circulation de l'EP et l'EPPI**

L'installation spécifique à l'eau pure et l'eau pour préparations injectables réalisée sur le site de Biothéra comprend les équipements, les organes de contrôle et de mesures permettant de stocker et de distribuer l'EP et l'EPPI vers les points de puisage conformément aux BPF (ANSM, 2011).

Les équipements de stockage et de distribution sont conçus en acier inoxydable austénitique 316L et permettent d'inhiber le développement bactérien grâce à une circulation constante et une température supérieure à 80 degrés concernant l'eau pour préparation injectable et une température ambiante concernant l'eau pure.

La sanitisation des équipements de stockage et la boucle de distribution est réalisé à partir du Générateur de Vapeur Pure (PSG) à une température de 121°C. Le principe de stockage et de recirculation est présenté en schéma 4.

### **2.7.1. Cuve de stockage**

Une cuve de stockage d'une contenance de 3000 litres pour l'EP et de 2000 litres pour l'EPPI. Les phases de distillation sont longues, l'EP et l'EPPI ne peuvent pas être produite à la demande et doivent être stockée.

La rugosité de la cuve et des soudures est ajustée selon l'usage et doit être inférieure à 0,8 $\mu$ . La mise à l'air de la cuve est protégée des contaminations extérieures par un filtre évent à 0,22 $\mu$ .

### **2.7.2. Boucle de circulation principale d'eau pure**

Une boucle principale assure la circulation continue de l'EP stockée, à une température constante avec un régime turbulent et avec un débit en retour de boucle égal à 4.4 m<sup>3</sup>/h.

Cette boucle est associée à deux pompes : une pompe centrifuge et une pompe de secours intervenant lors d'une panne de la première pompe, en départ de boucle pour la circulation de l'eau. La pompe est de qualité alimentaire et stérilisable à l'eau surchauffée à 121°C. La boucle distribue de l'EP à une température ambiante pour les applications process et pour les nettoyages en place. Le retour de boucle intègre un système d'oxydation directe d'ultraviolet pour maintenir la conductivité.

La boucle principale contient plusieurs mesureurs de :

- Température
- Conductivité
- Débit
- Pression

### **2.7.3. Boucle de circulation principale d'eau pour préparation injectable**

Une boucle principale assure la circulation continue de l'EPPI stockée, à une température constante avec un régime turbulent et avec un débit en retour de boucle égal à 2 m<sup>3</sup>/h.

Cette boucle est associée à deux pompes : une pompe centrifuge et une pompe de secours intervenant lors d'une panne de la première pompe, en départ de boucle pour la circulation de l'eau. La pompe est de qualité alimentaire et stérilisable à l'eau surchauffée à 121°C. La boucle distribue de l'EPPI à une température de 80 à 90°C pour les applications process et pour les nettoyages en place.

La boucle principale contient plusieurs mesureurs de :

- Température
- Conductivité
- Débit
- Pression
- TOC

La technologie retenue pour la mesure du COT repose sur l'acidification de l'EPPI en milieu acide afin de convertir le carbone inorganique en CO<sub>2</sub>. Une première mesure de CO<sub>2</sub> détermine le carbone inorganique.



**Figure 15** - Cuve de stockage et boucle de circulation de l'EP et l'EPPI

### 3. Appareillage d'analyse

L'appareillage utilisé pour les différentes analyses est présenté dans le tableau 08 :

**Tableau 08:** l'appareillage et les paramètres mesurés

Paramètres mesurés	Type d'appareils
❖ Conductivité.	❖ Portable multi paramètre modèle HQ 40D.99.151201 (HACH).
❖ PH.	
❖ Température.	



Figure 16 - Appareillage de mesure

#### 3.1. Mode de fonctionnement du multi-paramètre HQ40d

Préparez la sonde pour l'utiliser avant l'étalonnage ou la mesure de l'échantillon.

- Assurez-vous que le cap de sonde et le bouton sont correctement installés. L'étiquette Bouton Devrait être en place.
- Assurez-vous que le cap de sonde et le bouton ont le même code de lot.
- Si la sonde est robuste, assurez-vous que le carénage est installé avant l'utilisation sur le terrain.
- Rincer le bouchon de la sonde avec de l'eau désionisée. Nettoyer avec un chiffon non pelucheux.
- Si les périodes de surveillance d'oxygène dissous sont plus longues que 6 heures, traiter le chapeau de sonde pendant 72 heures. Calibrer la sonde une fois toutes les 8 heures.

Remarque:

- ✓ Ne touchez pas le capuchon de la sonde avec une main, des doigts ou une surface qui peut rayer le capuchon.
- ✓ Des dommages aux éléments de détection peuvent se produire si le carénage n'est pas installé pendant l'utilisation sur le terrain. Les dommages causés par ces conditions ne sont pas couverts par la garantie du produit.

## **4. Méthodologie et Analyses**

A la différence d'une eau pure, l'eau pour préparation injectable est chargée en ions dont les concentrations sont souvent variables qui doivent répondre à des normes internationale.

### **4.1. Méthodologie**

#### **4.1.1. Prélèvement de l'eau**

Le mode de prélèvement varie selon l'origine de l'eau à analyser. Dans le cas de prélèvement de l'eau au niveau d'une vanne d'échantillon; il convient d'ouvrir la vanne à débit maximum pendant 5 à 10 secondes puis de le ramener à un débit moyen pendant 1 minutes. Le volume nécessaire pour une analyse complète de l'eau varie de 0.2 à 0.5 litres.

#### **4.1.2. Conservation des prélèvements**

Les prélèvement doivent être réalisés avec le plus grand soin et les échantillons prélevés, pour différentes analyses, doivent être conservés dans des flacons en polyéthylène, verre ou en verre borosilicaté préalablement lavés et rincés sur place au moment de la prise de l'échantillon. Les flacons sont remplis jusqu'au bord et bouchés de telle façon qu'il n'y ait aucun contact avec l'air et tout inscrivant les mentions relatives à la date de la prise ainsi que l'origine de la source.

### **4.2. Analyses**

L'ensemble des analyses physico-chimiques de l'eau traitée ont été effectué au niveaude la station et au du laboratoire d'hydraulique et constructions hydrauliques à savoir :

- la conductivité électrique
- PH,
- Température



**Figure 17-**Mesure de PH et Conductivité

# RÉSULTAT ET QUALIFICATION DU SYSTÈME DE PRODUCTION ET DE DISTRIBUTION D'EP ET EPPI



## Résultat et qualification du système de production et de distribution d'EP et EPPI

Pour pouvoir évaluer les performances de traitement des eaux a usage pharmaceutique, spécifiquement le prétraitement et le traitement qui ont lieu dans la station du traitement Biothéra, nous avons effectué des analyses quotidiennes à l'entrée et à la sortie d'osmose, l'EDI et la cuve de stockage et distribution d'EP et EPPI. Et tout ça pendant le mois Septembre, décembre 2016 et Mars 2017.

### 1. Les résultats de la Station

#### 1.1. Résultats du laboratoire BIOTHERA

Les tableaux 09 et 10 résument les observations durant les 2 trimestres dont les analyses ont été effectuées au niveau du laboratoire BIOTHERA et non in situ comme stipule la règle. En effet plusieurs paramètres doivent obligatoirement quantifiés in-situ. Il est à noter que le suivi a été effectué par BIOTHERA durant la période : septembre 2016-février 2017.

**Tableau 09:** les Analyses des eaux de la STE au mois Septembre-Novembre 2016

sampling Point	micbio	pH	CE	micbio	pH	CE	micbio	pH	CE	T°
	Moy	Moy	Moy	SD	SD	SD	CV(%)	CV(%)	CV(%)	Moy
BSV 03	2,16	6,79	0,91	2,93	0,64	0,38	135,78	9,49	41,38	24,50
BSV 04	5,05	6,84	1,11	9,88	0,54	0,60	195,54	7,90	53,96	24,53
PW 1	2,75	6,54	1,60	2,00	0,46	0,94	72,61	7,09	58,88	28,40
PW 2	5,05	6,47	1,40	12,34	0,43	0,52	244,34	6,70	36,95	28,93
PW 3	5,35	6,45	1,49	13,66	0,49	0,81	255,37	7,53	54,63	28,97
WFI1	4,90	6,85	1,82	15,17	0,50	0,70	309,57	7,30	38,81	75,80
WFI2	3,55	6,89	2,02	11,55	0,56	1,02	325,24	8,06	50,30	71,03

**Tableau 10:** les Analyses des eaux de la STE au mois Décembre 2016-Février 2017

sampling Point	micbio	pH	CE	micbio	pH	CE	micbio	pH	CE	T°
	Moy	Moy	Moy	SD	SD	SD	CV (%)	CV(%)	CV(%)	Moy
BSV 03	3,05	6,66	1,31	4,59	0,68	1,06	150,31	10,24	80,80	21,76
BSV 04	0,95	6,56	1,16	1,32	0,57	0,73	138,62	8,68	63,15	21,42
P W 1	5,55	6,39	1,67	9,17	0,53	1,03	165,19	8,31	61,40	24,22
P W 2	2,40	6,41	1,34	3,23	0,51	0,58	134,78	7,90	43,31	23,37
PW 3	1,70	6,26	1,36	2,49	0,47	0,64	146,72	7,52	46,96	23,23
WFI1	0,20	6,61	1,86	0,89	0,77	1,17	447,21	11,71	62,56	39,22
WFI2	0,05	6,61	1,81	0,22	0,71	0,99	447,21	10,78	54,56	39,16

## 1.2. Résultats propre

Afin de palier au manquement observé in situ, nous nous sommes proposé de vérifier le fonctionnement de la station avec une méthodologie académique en utilisant notre propre équipement énuméré dans le chapitre 3.

**Tableau 11:** les Analyses des eaux de la STE au mois Mars-Mai 2017

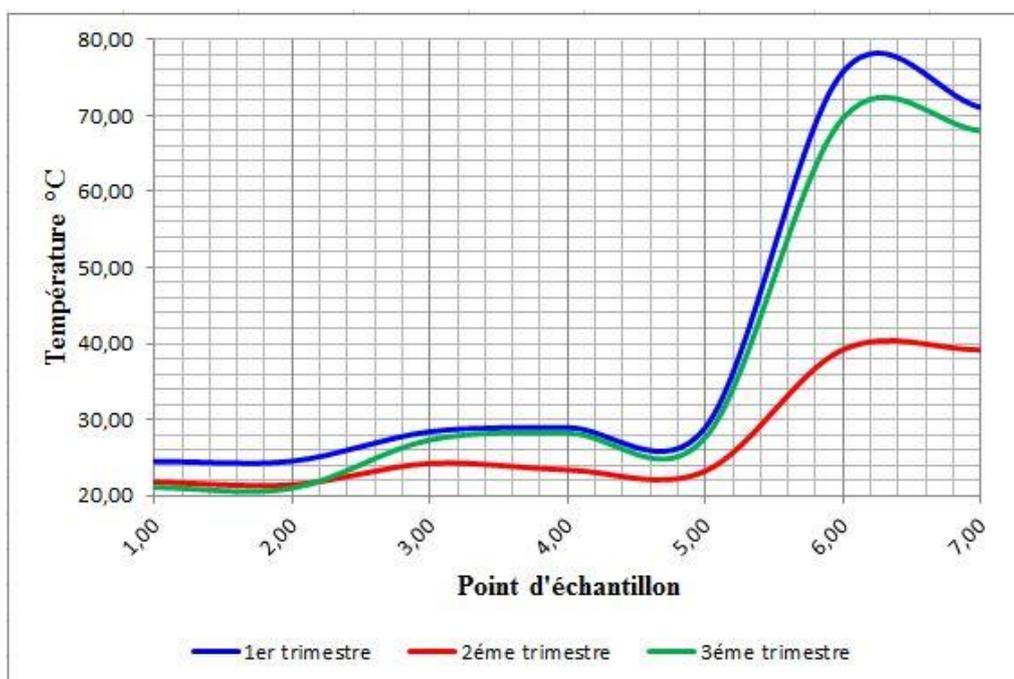
sampling Point	micbio	pH	CE	micbio	pH	CE	micbio	pH	CE	T°
	Moy	Moy	Moy	SD	SD	SD	CV (%)	CV(%)	CV(%)	Moy
BSV 03	4,91	6,32	0,88	9,81	0,61	0,39	199,78	9,63	44,18	21,07
BSV 04	8,73	6,41	0,98	18,85	0,58	0,96	215,97	9,00	98,26	20,96
P W 1	6,43	6,22	1,17	14,21	0,64	0,33	221,12	10,30	28,16	27,33
P W 2	8,05	6,18	1,20	15,21	0,56	0,32	189,04	9,11	26,35	28,21
PW 3	5,33	6,08	1,07	13,18	0,47	0,22	247,21	7,69	20,95	27,67
WFI1	0,27	6,56	1,15	0,46	0,52	0,34	167,14	7,86	29,92	69,70
WFI2	0,91	6,58	1,24	2,02	0,49	0,93	222,37	7,47	69,30	67,99

## 2. Interprétation des résultats

### 2.1. Température

La température des eaux traitées est variable. On observe d'après le graphe que les températures de l'eau traitée de station Biothéra pour les trois trimestres sont conformes aux normes (25°C).

- ✓ Point 1 à 5 : eau osmosée et l'eau pure (température de stockage : ambiante).
- ✓ Point 6 et 7 : eau pour préparation injectable : température de stockage 80-90 °C. C'est pour cette raison on observe que la température augment après le point 5.



**Figure 18**–Evolution de la température d'eau traitée pendant les trois trimestres

## 2.2. Ph

D'après la figure 19 qui représente l'évaluation du pH de l'eau traitée en fonction du temps (les 3 trimestres), on remarque que les pH de tous nos échantillons osmose, EP et l'EPPI sont dans les normes (5,5 – 7,5). Il est à noter que les pH inférieurs à 5 peuvent provoquer une corrosion des conduites (tuyauteries) métalliques et endommagent les membranes et l'Electrodionisation. La vitesse de corrosion de métaux se trouve assez souvent influencée par la valeur effective du pH.

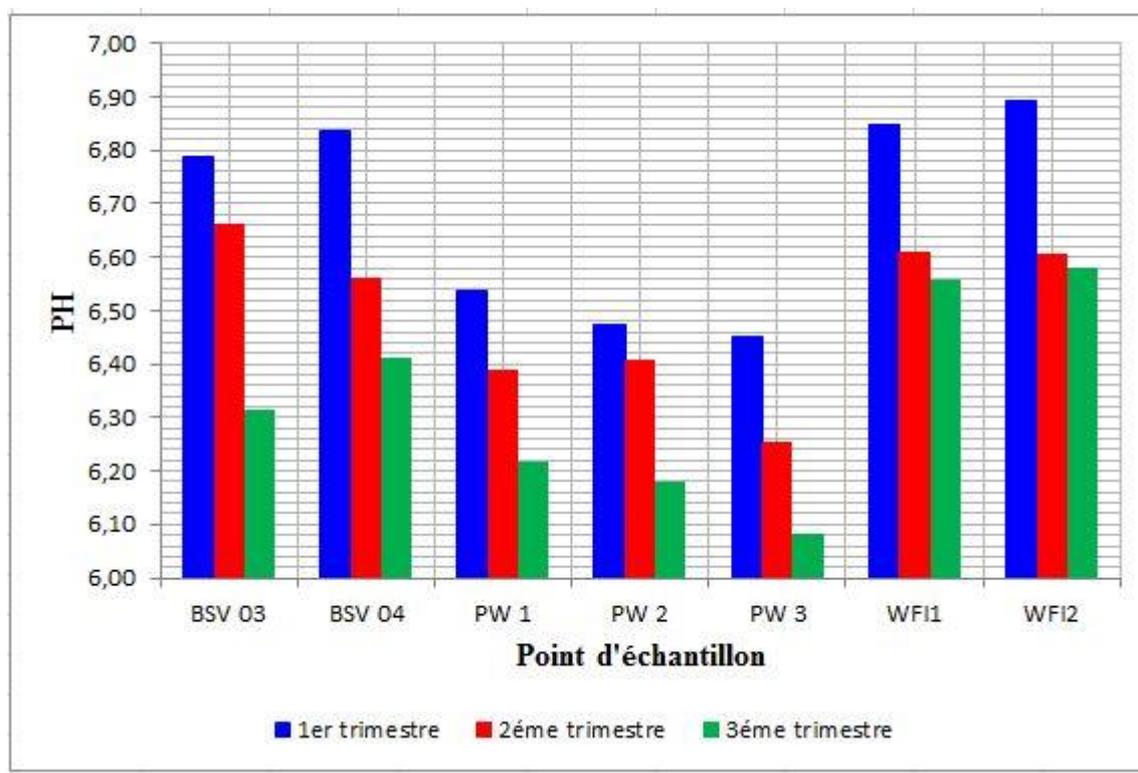


Figure 19-Evolution du PH d'eau traitée pendant les trois trimestres

## 2.3. Conductivité

D'après nos analyses, les valeurs de la conductivité électrique de tous les échantillons sont comprises entre 0.85 – 2.05  $\mu\text{s}/\text{cm}$ .

### *Eau osmosée et eau pure*

On peut conclure que les échantillons osmosés et l'eau pure ont des propriétés électriques sont conformes à la pharmacopée européenne ( $< 5.1 \mu\text{s}/\text{cm}$ ).

Par rapport aux normes japonaises et américaines les valeurs mesurées pendant le premier et deuxième trimestre sont non conformes qui limitent la normalité à la valeur  $1.3 \mu\text{s}/\text{cm}$ .

### *Eau pour préparation injectable.*

Les échantillons d'EPPI sont supérieurs aux normes de la pharmacopée pendant les deux trimestres, en troisième trimestres on remarque que les résultats ont été bonnes (inférieures aux normes).

En effet, une conductivité élevée se traduit soit des pH anormaux, soit une salinité élevée. Ceci est expliqué par le phénomène suivant :

- Les analyses sont effectuées au labo après prélèvement ce qui altère la qualité de l'échantillon sans sanitation du circuit : cuve de stockage de l'eau pure, l'eau pour préparation injectable ainsi que le réseau de distribution des deux cuves.
- Dans Mon travail, tout a été effectué in-situ, après sanitation des cuves et le réseau de distribution au moyen de matériel fiable présenté au chapitre 3

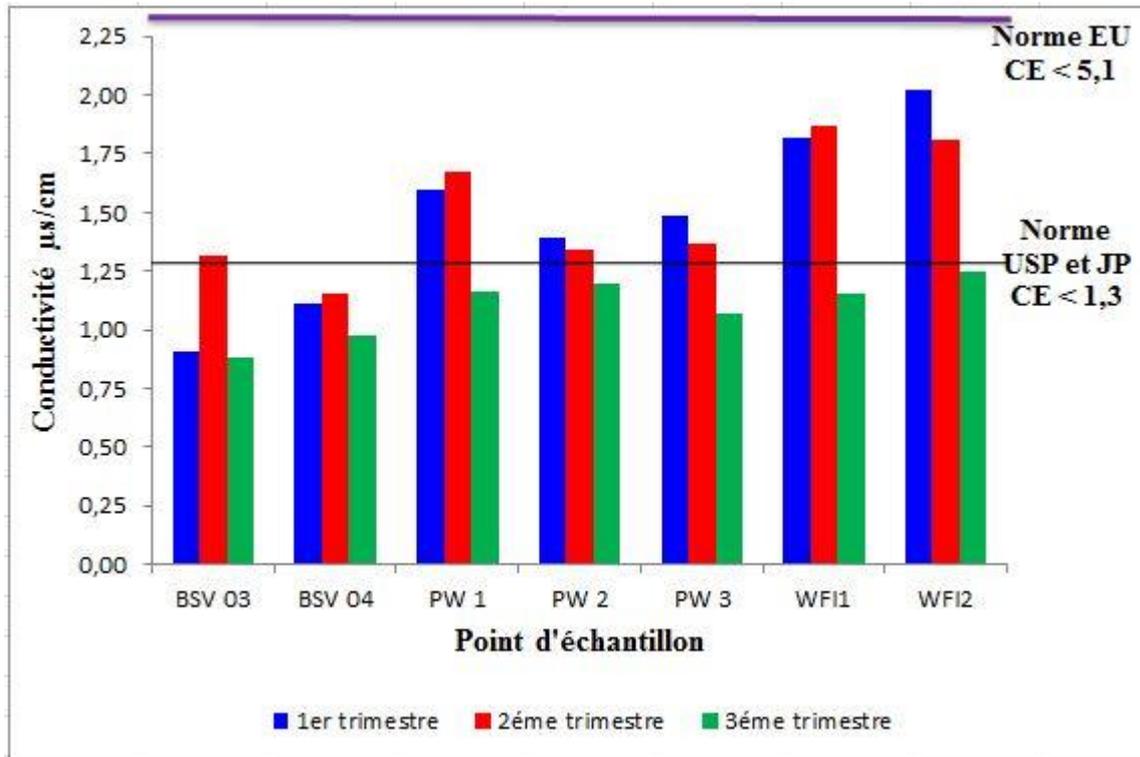


Figure 20-Evolution de la conductivité d'eau traitée pendant les trois trimestres

#### 2.4. Microbiologie

Les résultats des paramètres microbiologiques étudiés (Les coliformes totaux) peuvent montrer que tous les échantillons osmose, EP et l'EPPI sont dans les normes (<10 UFC/100ml) durant les trois trimestres (figure 21). La concentration des coliformes totaux qui ne correspond pas aux normes peut provoquer une contamination microbienne dans l'eau pure et l'eau pour préparation injectables.

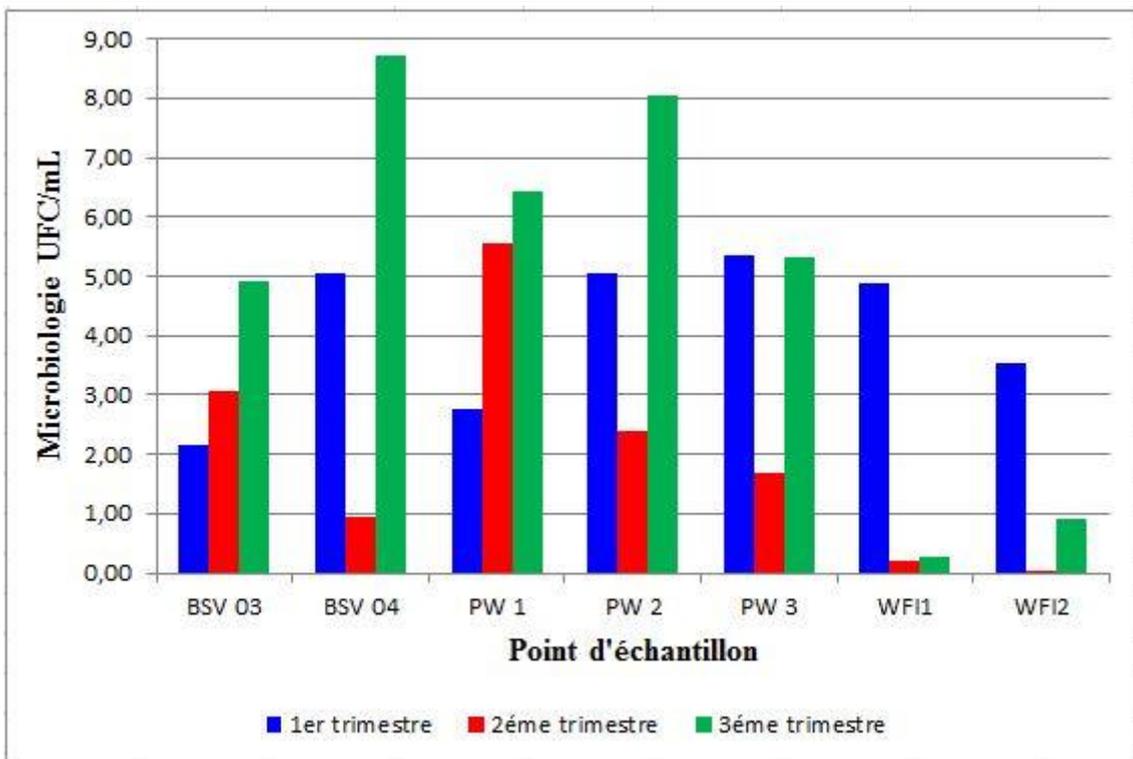


Figure 21-Evolution de la Microbiologie d'eau traitée pendant les trois trimestres

## CONCLUSION

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

Différentes qualités d'eau sont nécessaires, selon l'utilisation qui en serait faite (Eau pure, Eau pour préparation injectables). Les différentes qualités d'eau se remarquent par leur pureté chimique et microbiologique.

La rédaction de ce mémoire et mon activité au sein du laboratoire BIOTHERA m'ont permis de comprendre la démarche proactive de la qualification. Cette démarche de qualification ou de validation s'inscrit dans un process global allant de la conception de l'équipement, sur le papier, jusqu'à son utilisation en routine.

Ce manuscrit m'a permis de connaître les techniques de traitement de l'eau à usage pharmaceutique et qualification la boucle de distribution de l'eau pure et l'eau pour préparation injectable, J'ai pu aborder la qualité d'un point de vue pratique et opérationnelle avec la qualification d'équipements et de station, tout en considérant les exigences réglementaires propres à l'industrie pharmaceutique. J'ai pu réaliser les analyses physico chimique (conductivité électrique, ph et température) et microbiologique.

Mes résultats des analyses des paramètres physico-chimiques ont montré que les performances de la STE ont été bonnes durant les trois trimestres, sauf la conductivité électrique dépasse ces normes pour les deux premiers trimestres. Concernant les paramètres microbiologiques on a constaté que les performances de la STE ont été bonnes durant les trois trimestres.

# PERSPECTIVES

Vu cette étude, il serait souhaitable d'approfondir la recherche sur les techniques de traitement de l'eau à usage pharmaceutique :

- Ajouter un deuxième osmoseur afin d'améliorer le rendement de 40% à 65%
- Déterminer le redox, chlorure, et turbidité.
- Recalculer la capacité de la cuve de stockage et le débit de réseau de distribution par rapport au besoin de la production.

## BIBLIOGRAPHIE

- Aimar, Pierre, Bacchin, Patrice, Maurel et Alain (2010).** Filtration membranaire (OI, NF, UF, MFT) - Aspects théoriques : mécanismes de transfert. Techniques de l'ingénieur, Dossier J2789. 10 02.
- ANSM (2011).** Bonnes Pratiques de Fabrication /8bis LD1.59. Fabrication de médicaments stériles.
- Boeiglin, Jean-Claude. (2010).** Contrôle des eaux douces et de consommation humaine. Techniques de l'ingénieur, Dossier P4210. 10 09.
- CEE (1975).** Normes de potabilité des eaux, Journal officiel des Communautés Européennes, 18 septembre 1975.
- Cosandey, C. et Robinson, M. (2012).** Hydrologie continentale. s.l.: Armand Colin,. ISBN 978-2-200-24617-4.
- Danis et Patrick (2003).** Dessalement de l'eau de mer. Techniques de l'ingénieur - Dossier J2700. 10 06.
- Dubreuil et Aurélie (2013).** Dossier "Eau pharmaceutique une matière première clé". Industrie Pharma. 07/08, 73.
- Dubreuil, Aurélie (2013).** Dossier "Eau pharmaceutique une matière première clé". Industrie Pharma. 07/08, 73.
- EDQM, Pharmacopée européenne (2011).** Monographie "Préparations parentérales" (01/2008:0520). Vol. 1, pp. 790 - 793.
- F. Caire-Maurisier, P. Clair (2002).** Production et distribution d'eau à usage pharmaceutique, application à la pharmacie centrale des armées. Médecine et armée. Vol. 30, 4.
- Godart et Hugues (2000).** Eaux de distribution - Traitements unitaires. Techniques de l'ingénieur, Dossier C5200. 10 05.
- Godart, Hugues (2000).** Eaux de distribution - Clarification. Techniques de l'ingénieur, Dossier C5199. 10 05.
- Groupe Eau Santé (2005).** L'eau dans les établissements de santé «Qualité de l'eau dans les établissements de santé », pp36.

Les exigences des différentes pharmacopées, salles propres N°78 "Eau purifiée", pp. 02 – 03.

**Mériguet, Georges (1997).** Filtration - Technologie. Techniques de l'ingénieur, Dossier J3510. 10 09.

**Mouchet et Pierre (2000).** Traitement des eaux avant utilisation - Substances dissoutes. Techniques de l'ingénieur - Dossier G1171., pp. 1-19.

**OMS, (2016).** Economie d'eau et d'énergie Activer, Organisation mondiale de la Santé.

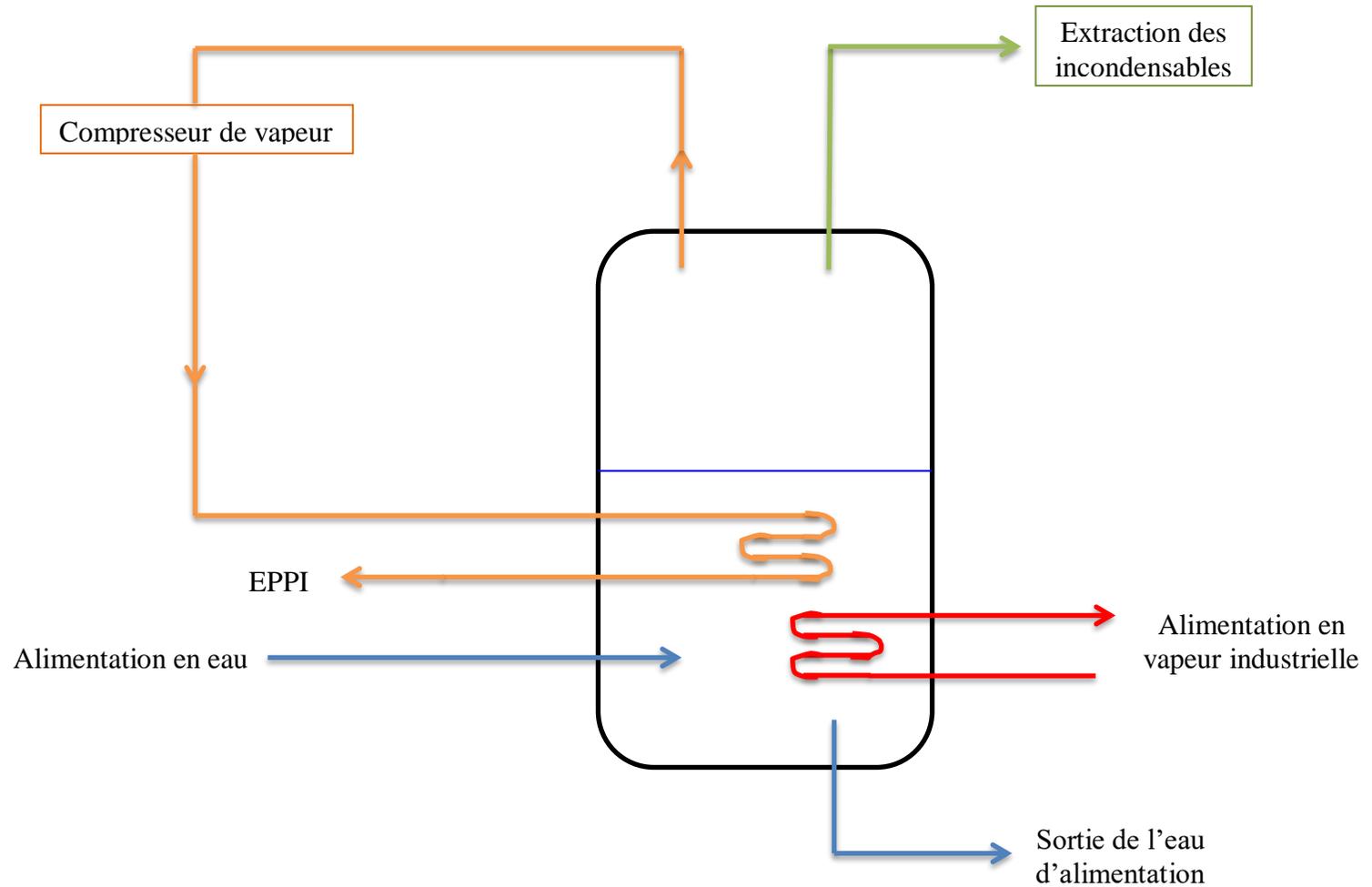
**Pharmacopée Européenne (2011),** Monographie "Eau purifiée" (01/2009:0008). Vol. 2, pp. 2061 - 2064.

**Pharmacopée européenne (2011).** Monographie "Eau pour préparations injectables" (01/2009:0169). Vol. 2, pp. 2059 - 2062.

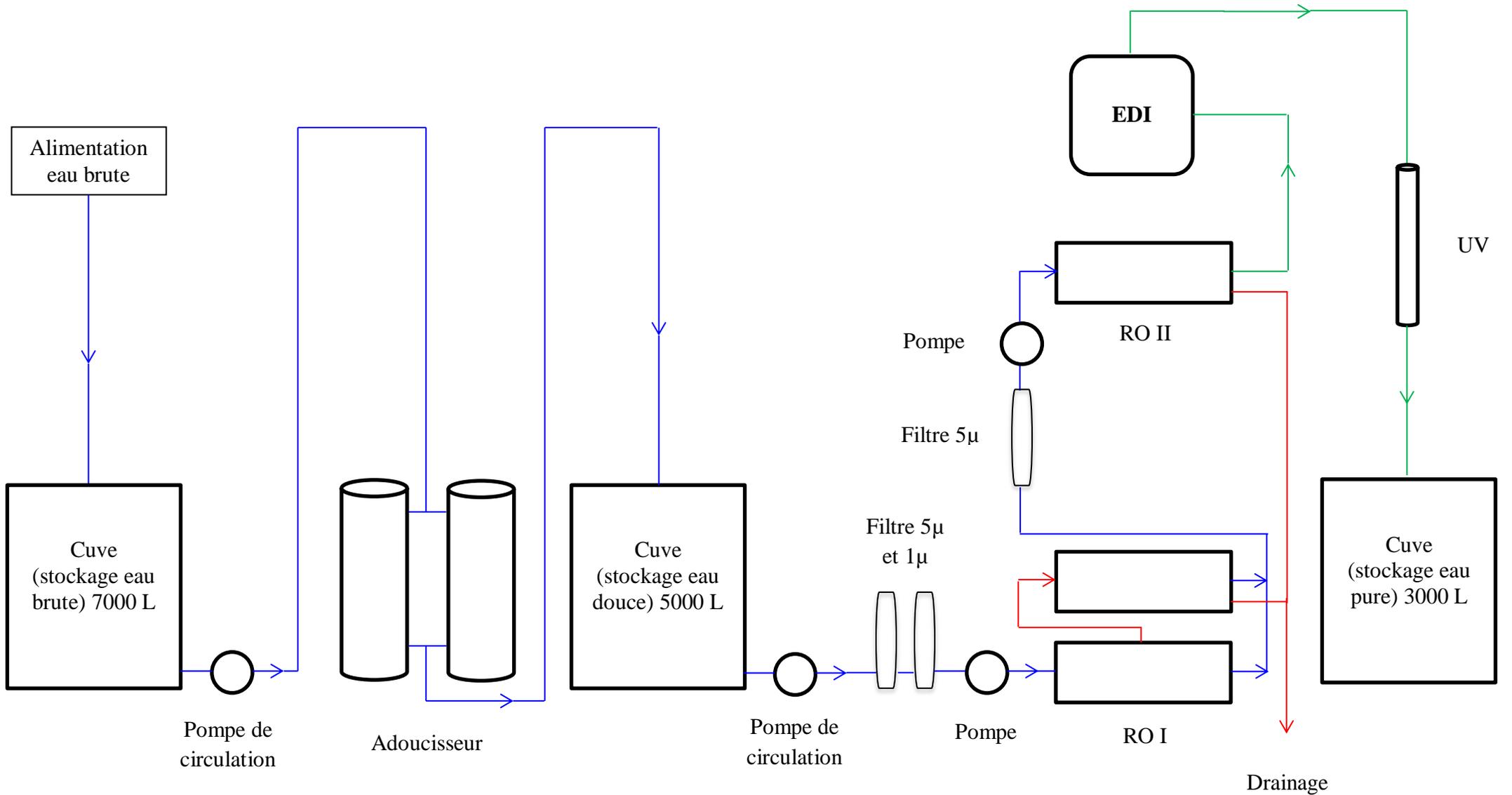
**Pharmacopée européenne (2011).** Monographie "Eau pour préparations injectables" (01/2009:0169). Vol. 2, pp. 2059 - 2062.

**Synthèse bibliographique réalisée par l'Office international de l'eau (1998).** pour le DGS

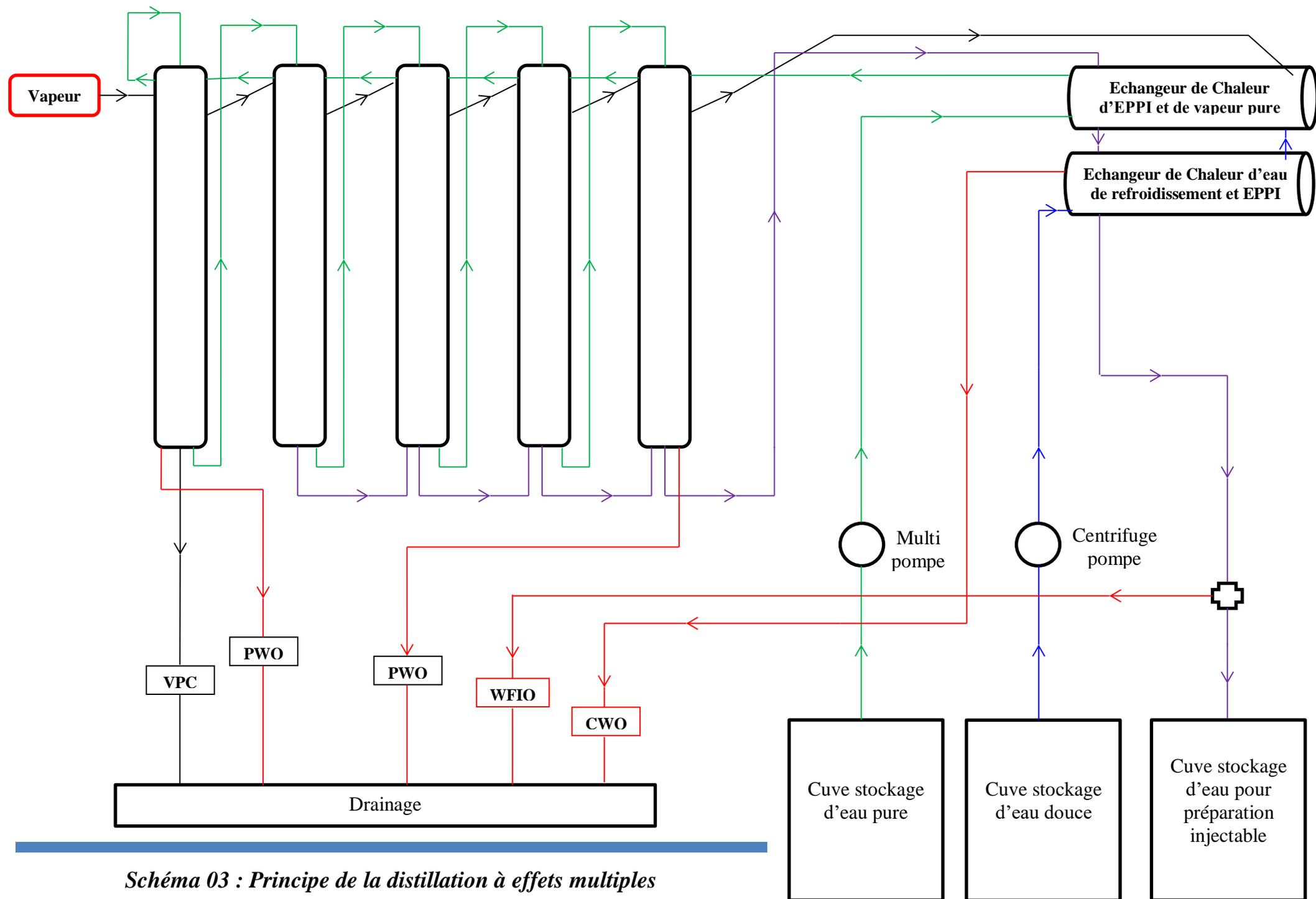
**Vivaqua (2017),** cycle d'eau naturelle.



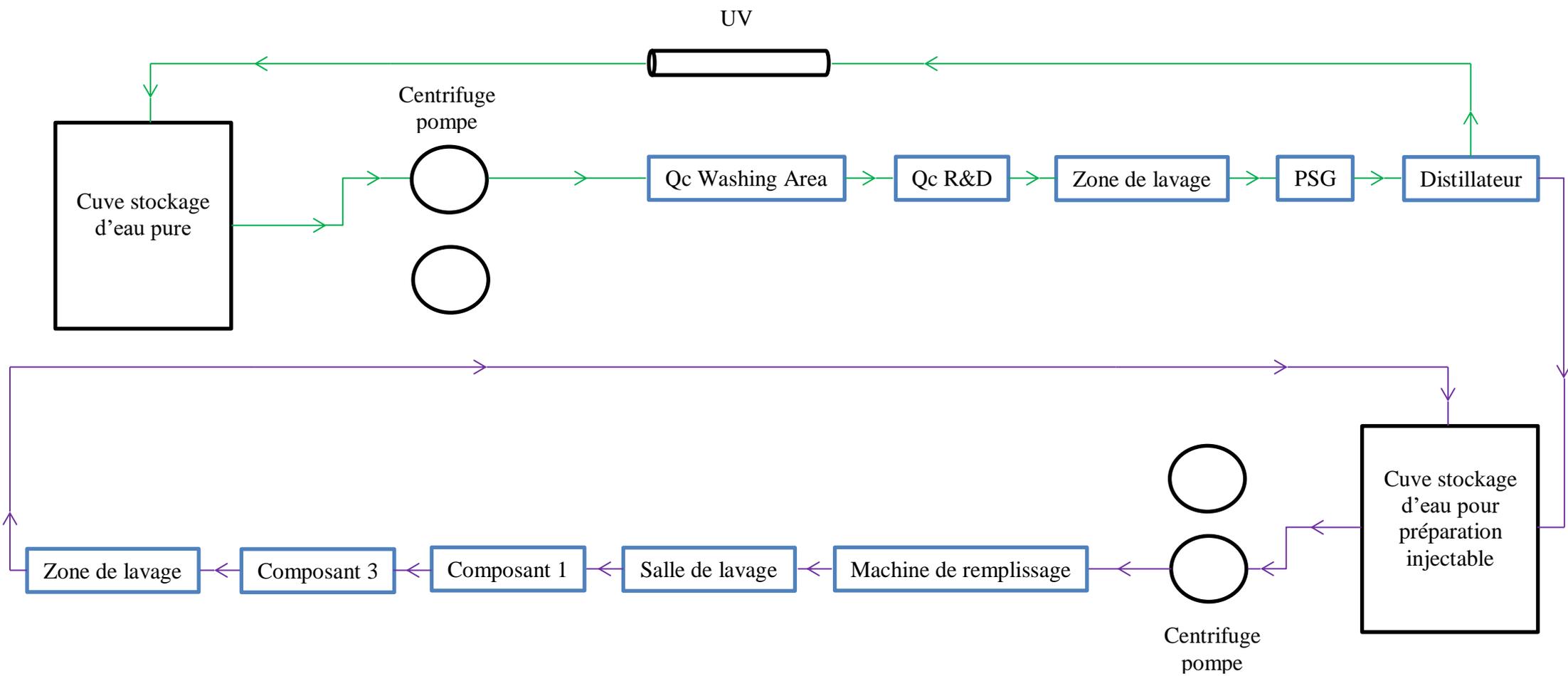
*Schéma 01 : Principe de la thermocompression*



*Schéma 02 : Principe de l'adoucisseur et de l'osmoseur & EDI*



*Schéma 03 : Principe de la distillation à effets multiples*



*Schéma 04 : Principe de stockage et de recirculation*