

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

UNIVERSITÉ BADJI MOKHTAR - ANNABA  
BADJI MOKHTAR – ANNABA UNIVERSITY



جامعة باجي مختار – عنابة

Faculté : Science de L'ingéniorat.  
Département : Génie des Procédés.  
Domaine : Sciences et Technologies.  
Filière : Génie des Procédés.  
Spécialité : Génie Pharmaceutique.

## Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Thème :

**PRODUCTION ET CONTROLE QUALITE DE L'EAU  
PURIFIEE AU SEIN DE SAIDAL CONSTANTINE 02**

Présenté par : *DJEDID Hazar.*

Encadrant : *LARBI.L*

Grade

Université Badji Mokhtar

## Jury de Soutenance :

FERTIKH. N	Professeur	Université Badji Mokhtar	Présidente
LARBI. L	MAA	Université Badji Mokhtar	Encadrant
ABIDI. A	MCA	Université Badji Mokhtar	Examineur

Année Universitaire : 2019/2021

## TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	VI
DEDICACE .....	VII
R E S U M E .....	VIII
Liste des Abréviations .....	X
Liste des figures .....	XII
Liste des tableaux .....	XIII

### Chapitre I : Historique du groupe SAIDAL

INTRODUCTION GENERALE .....	1
I.1. Introduction .....	3
I.2. Organisation du groupe SAIDAL .....	5
I.3. La Direction Générale du groupe .....	5
I.3.1. Les Sites de Productions .....	6
I.3.2. Les Centres de Distribution .....	7
I.3.3. Les Filiales .....	8
I.4. L'unité SAIDAL- Constantine 2 .....	9
I.5. Conclusion .....	9

### Chapitre II : Généralités sur l'industrie des médicaments

II.1. Introduction : .....	11
II.2. Définition d'un médicament : .....	11
II.3. Médicaments Princeps : .....	11

II.4. Médicaments Génériques :	11
II.5. Formulation d'un médicament :	12
II.6. Dénomination du médicament :	12
II.7. Les formes pharmaceutiques d'un médicament :	13
II.8. Les Sirops médicamenteux :	14
II.8.1. Définition	14
II.8.2. Préparation des sirops médicamenteux	14
II.9. La Pharmacopée :	14
II.9.1. La Pharmacopée Européenne :	15
II.10. Les Bonnes Pratiques de Fabrication :	15
II.11. L'Assurance de la qualité des médicaments :	16
II.12. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :	17
II.13. Qualifications et Validation :	17
II.14. Conclusion :	19

### **Chapitre III : Généralités sur les eaux à usage Pharmaceutique**

III.1. Introduction	21
III.2. Différents types d'eaux pharmaceutiques	21
III.2.1. Eau Pour Préparations Injectables Vrac (EPPIv)	21
III.2.2. Eau Purifiée Vrac (EPUv)	21
III.3. Les principaux contaminants de l'eau à l'état brut	22

III.4. Les technologies de production des différents types d'eau à usage pharmaceutique .....	22
III.5. Critères d'acceptation des eaux à usage pharmaceutique .....	23
III.6. Définition et influence des paramètres importants .....	26
a. Caractère organoleptique .....	26
b. Conductivité .....	26
c. Carbone Organique Totale (COT ou TOC) .....	26
d. Métaux Lourds .....	27
e. Substance Oxydables .....	27
f. Nitrates .....	27
g. Endotoxines Bactériennes .....	28
h. Dénombrement des germes microbiens .....	28
III.7. Conclusion .....	28

## **Chapitre IV : Traitement des eaux purifiées**

VI.1. Introduction .....	29
IV.2. Processus de traitement de l'eau Purifiée a Sidal Constantine 02 .....	29
IV.2.1. Phase de production .....	29
IV.2.1.1.Le prétraitement .....	29
A. Filtration .....	29
B. Chloration .....	30
C. Adoucissement .....	30

IV.2.1.2. Phase de traitement .....	32
A. Désinfection par rayons UV .....	32
B. Purification par Osmose Inverse .....	32
C. Electrodéionisation .....	34
IV.2.2. Stockage et Distribution .....	34
VI.3. Conclusion .....	36

## **Chapitre V : Contrôle qualité des eaux purifiées**

V.1. Introduction :.....	38
V.2. Matériels et méthodes : .....	38
V.2.1 Analyses physico-chimiques :.....	38
a. Caractère organoleptique.....	38
b. Conductivité : .....	38
c. Métaux Lourds : .....	40
d. Nitrate :.....	41
e. Substances Oxydables : .....	42
V.2.2. Analyses Microbiologiques : .....	42
a. Dénombrement des germes aérobie totaux .....	43
V.3. Résultats et Discussion : .....	45
V.3.1. Analyses Physico-chimiques : .....	45
a. Caractères Organoleptiques .....	45

b. Mesure de la Conductivité .....	45
c. Test de Nitrate .....	47
d. Substances Oxydables.....	48
V.3.2. Analyses Microbiologiques : .....	49
a. Dénombrement des germes aérobies totaux .....	49
V.4. Conclusion .....	51
CONCLUSION GENERALE : .....	53
Références Bibliographiques : .....	54
ANNEXE .....	XII

# *Remerciements*

*Avant tout développement sur ce travail, il semble approprié de commencer par des remerciements à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire.*

*Mes vifs remerciements vont d'abord à tous les travailleurs du groupe **SAIDAL Constantine 02**, pour m'avoir chaleureusement accueillie, en particulier **Monsieur BOULAHOUACHE**, mon encadrant au sein du groupe, qui m'a aidée pour la réalisation de ce mémoire.*

*Je tiens à remercier mon encadrant **M<sup>lle</sup> LARBI**, je vous remercie pour votre estimable participation dans l'élaboration de ce travail.*

*J'adresse évidemment mes sincères remerciements à tous les membres du jury qui m'ont fait l'honneur de participer à l'évaluation de ce travail. Je suis certaine de pouvoir compter sur leurs vastes connaissances et leur esprit critique constructif.*

*Je voulais aussi remercier tous les analystes du laboratoire en particulier **Mme BENHADID** et **Mme MENDI** pour leur accueil, leur collaboration et sympathie.*

*Je tiens enfin à remercier du fond de mon cœur **MES PARENTS** et toute ma famille pour leur soutien, patience et présence durant cette année stressante.*

# *Dédicace*

*Je dédie ce travail*

*A mes chers parents **NASSIMA et ABDESLEM***

*Je serais toujours reconnaissante pour tous ce que vous faites pour moi et je vous remercie pour tout votre soutien que j'espère m'accompagnera toute ma vie.*

*Que dieu vous protège et vous accorde la santé et le bonheur.*

*A ma sœur et mon frère **HOUDA et HANI***

*A mes chères amies qui m'ont toujours encouragé :*

***LAMIS, LILI, AYA, NARIMAN, MAISSA ET SOUNDESS***

***AMIRA et RAWNAK***

***RACHA et SARAH***

*Et bien sûr ma sœur d'une autre mère : **LINA***

*Hazan*



## **R E S U M E**

L'eau est la matière première la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique, mais pour obtenir une eau d'une bonne qualité qui est conforme aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne (Eau purifiée ou Eau pour préparation injectables), cette dernière doit passer par un procédé de traitement et contrôle de qualité, ce qui est l'objectif de ce travail.

Ce travail a été fait après une période de stage d'un mois au sein de l'unité de production des médicaments de formes liquides SAIDAL Constantine 02.

**Mots Clés :** eau purifiée, procédé de traitement, contrôle qualité, saidal.

## **A B S T R A C T**

Water is the most widely used raw material in the pharmaceutical industry; but to obtain water of good quality that complies with the standards required by the European Pharmacopoeia (purified water or water for injections), it must pass by a process of treatment and quality control, which is the objective of this work.

This work was done after a one-month internship in the production unit of liquid form drugs SAIDAL Constantine 02.

**Key words:** purified water, Saidal, process of treatment, quality control.

## ملخص

الماء هو المادة الخام الأكثر استخدامًا في صناعة الأدوية، ولكن للحصول على مياه ذات جودة جيدة وتتوافق مع المعايير المطلوبة في دستور الأدوية الأوروبي (ماء منقى أو ماء للحقن)، يجب أن يمر بعملية معالجة وفحص الجودة، وهو الهدف من هذا العمل.

تم هذا العمل بعد تدريب لمدة شهر في وحدة إنتاج الأدوية صيدال قسنطينة 02.

**الكلمات المفتاحية:** ماء منقى، فحص الجودة، صيدال

## LISTE DES ABRIVIATIONS

<b>TOC</b>	Total Organic Carbon
<b>pH</b>	Potentiel Hydrogène
<b>SNIC</b>	Société Nationale des Industries Chimiques.
<b>IM</b>	Intra-Musculaire.
<b>IV</b>	Intra-Veineuse.
<b>ID</b>	Intradermique.
<b>SC</b>	Sous-cutané.
<b>DCI</b>	Dénomination Commune Internationale.
<b>PA</b>	Principe Actif.
<b>BPF</b>	Bonnes Pratiques de Fabrication.
<b>QD</b>	Qualification de Dessen.
<b>QI</b>	Qualification d'Installation.
<b>QO</b>	Qualification Opérationnelle.
<b>VP</b>	Validation du Procédé.
<b>PQ</b>	Qualification des Performances.
<b>IO</b>	Osiose Inverse.
<b>EDI</b>	Electrodéionisation.

**VC** Thermocompression de Vapeur.

**UF** Ultrafiltration.

**QSP** Quantité Suffisante Pour.

**GAT** Germes Aérobieux Totaux.

**TSA** Tryptone Soja Agar.

**QSP** Quantité Suffisante Pour.

## LISTE DES FIGURES

**Fig I.1.** Logo du groupe SAIDAL.

**Fig I.2.** Historique du groupe SAIDAL.

**Figure II.1.** Les formes pharmaceutiques les plus courantes.

**Figure VI.1.** Principe de fonctionnement d'un adoucisseur.

**Figure VI.2.** Osmoseur.

**Figure VI.3.** Principe de l'osmose inverse.

**Figure V.1.** Conductimètre Mettler Toledo.

**Figure V.2.** Les solutions nécessaires pour effectuer le test du Nitrates.

**Figure V.3.** Compteur de colonies utilisé au laboratoire d'analyses microbiologiques à Saidal Constantine 02.

**Figure V.4.** La courbe représentative du suivi la Conductivité pendant 7 jours.

**Figure V.5.** Résultats du test de Nitrate (le témoin à droite).

**Figure V.6.** Résultats du test des substances oxydables.

**Figure V.7.** La courbe représentative du suivi microbiologique de l'EP pendant 7 jours.

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau III.1.** Critères d'acceptation de l'Eau Pour Préparations Injectables en Vrac.

**Tableau III.2.** Critères d'acceptation de l'Eau Purifiée en Vrac.

**Tableau V.1.** Températures et exigences de conductivité.

**Tableau V.2.** Milieu Gélosé R2A.

**Tableau V.3.** Les résultats de la mesure de la conductivité de l'EP pendant 7 jours.

**Tableau V.4.** Les résultats du test de Nitrate pendant 7 jours.

**Tableau V.5.** Les résultats du test des substances oxydables pendant 7 jours.

**Tableau V.6.** Les résultats du suivi microbiologique de l'EP pendant 7 jours.

***INTRODUCTION***

***GENERALE***

## INTRODUCTION GENERALE

L'eau est un élément essentiel à la vie, elle participe à toutes les activités domestiques, agricoles, et industrielles mais pour certains domaines ou industries il faut que cette eau soit d'une qualité spécifique, notamment l'industrie pharmaceutique.

Dans l'industrie pharmaceutique, l'eau est une composante très importante. En effet elle est considérée comme la matière première pour la majorité des produits pharmaceutiques, elle intervient dans les différentes étapes de synthèse des principes actifs et dans la fabrication des produits finis. L'eau est aussi utilisée pour le nettoyage des équipements, les conditionnements primaires, la verrerie dans les laboratoires de contrôle qualités... en effet, l'eau intervient dans la production des produits pharmaceutiques d'une façon directe ou indirecte. Il existe deux principales monographies de l'eau à usage pharmaceutique sous forme vrac : l'eau pour préparations injectables vrac (EPPIv) et l'eau purifiée vrac (EPv).

Le but de ce travail et de suivre le procédé du traitement et le contrôle qualité de l'eau purifiée vrac au sein de l'unité SAIDAL Constantine 02.

Dans ce sens, la rédaction de ces travaux s'est regroupée en cinq chapitres : Le chapitre I consiste à présenter, d'abord, le groupe SAIDAL, ensuite le chapitre II exposant des généralités sur l'industrie des médicaments, suivi par un chapitre III dédié aux généralités sur les eaux à usage pharmaceutique, chapitre IV consacré au procédé du traitement des eaux purifiée et chapitre V réservé pour le contrôle qualité des eaux purifiées (matériels et méthodes, résultats). On conclut la rédaction de ce travail par une conclusion générale.

A partir de cette introduction générale, nous exposons, tout d'abord, la présentation du groupe SAIDAL.



## *Chapitre I*

### *Historique du groupe SAIDAL*

### I.1. Introduction :

SAIDAL est une Société par actions, au capital de 2 500 000 000 dinars algériens. 80 % du capital du Groupe SAIDAL sont détenus par l'Etat et les 20 % restants ont été cédés en 1999 par le biais de la Bourse à des investisseurs institutionnels et à des personnes physiques.

Organisé en groupe industriel, SAIDAL a pour mission de développer, de produire et de commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humains.

Le groupe SAIDAL a pour objectif stratégique de consolider sa position de leader dans la production de médicaments génériques et de contribuer, ce faisant, à la concrétisation de la politique nationale du médicament mise en œuvre par les pouvoirs publics.

Au titre de sa mission première, SAIDAL a défini les lignes d'actions devant lui permettre d'assurer sa croissance et de conforter sa position de leader dans la production de médicaments génériques.

Au premier rang de ces lignes d'action, figure un plan global et intégré de développement qui accompagne l'expansion du Groupe avec un programme d'actions centré sur la valorisation des ressources humaines, l'amélioration de l'organisation et du système d'information, la promotion de la culture d'entreprise et la mise en œuvre d'une politique efficace de communication:

- Promouvoir des règles éthiques tendant à la régulation et à l'assainissement du marché du médicament ;
- Contribuer à la réduction des importations ;
- S'ouvrir sur les marchés extérieurs ;
- Accroître le degré de satisfaction des consommateurs. [1]



Fig I.1. Logo du groupe SAIDAL.

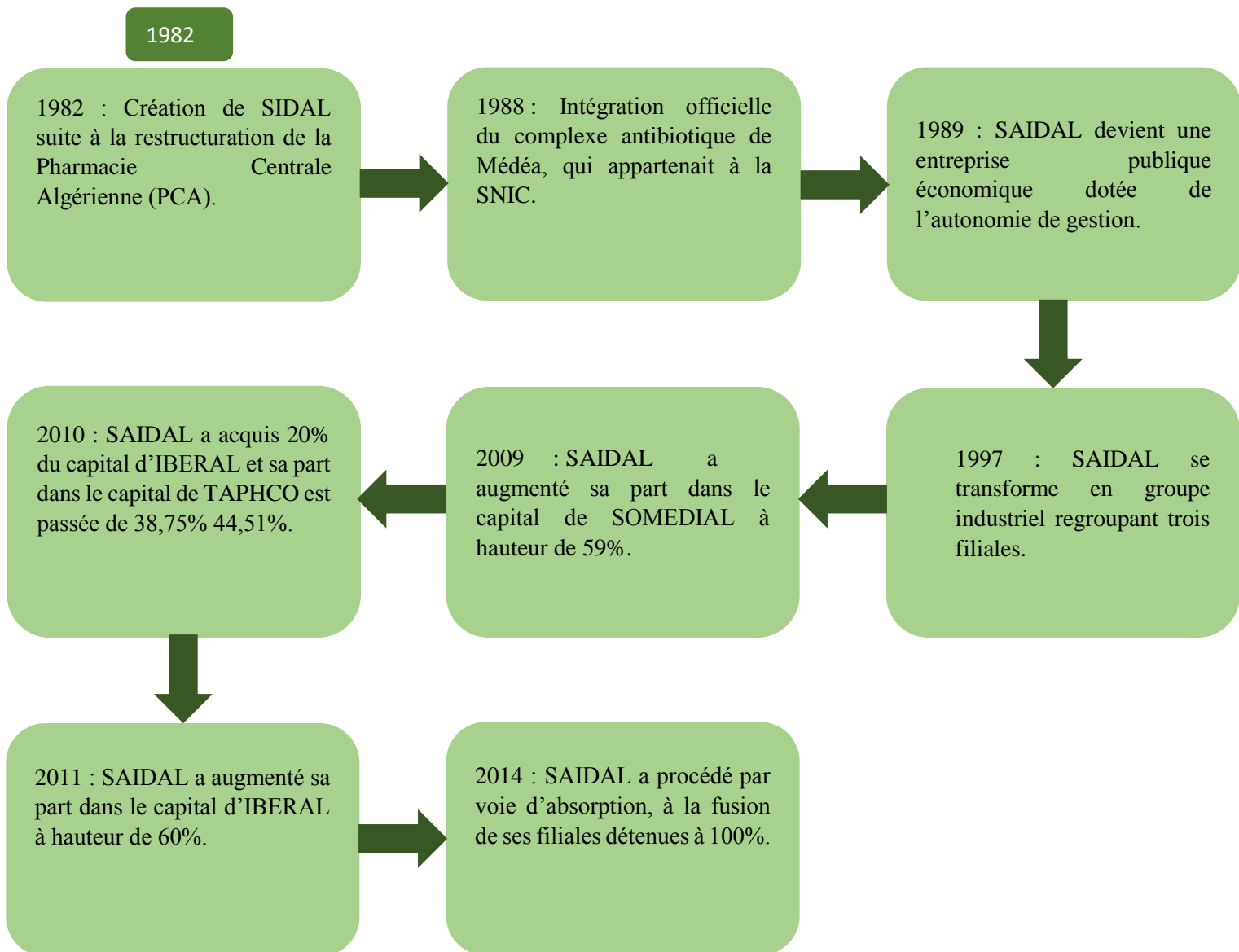


Fig I.2. Historique du groupe SAIDAL.

### **I.2. Organisation du groupe SAIDAL :**

Le Groupe SAIDAL a procédé en janvier 2014 à la fusion, par voie d'absorption, des filiales ANTIBIOTICAL, PHARMAL et BIOTIC. Cette décision approuvée par ses organes sociaux a donné lieu à une nouvelle organisation.

### **I.3. La Direction Générale du groupe :**

Structure décisionnelle regroupant les Directions Centrales.

- Direction de l'audit interne.
- Direction de la gestion des programmes.
- Direction de la stratégie et de l'organisation.
- Direction du marketing et des ventes.
- Direction du partenariat.
- Centre de recherche et de développement.
- Centre de la Bioéquivalence
- Direction des achats.
- Direction de l'assurance de qualité.
- Direction des affaires règlementaires.
- Direction des systèmes d'informations.
- Direction des finances et de la comptabilité.
- Direction du patrimoine et des moyens généraux.
- Direction de la communication.
- Direction des opérations.
- Direction du développement industriel.
- Direction des ressources humaines.
- Direction juridique. [1]

### I.3.1. Les Sites de Productions :

SAIDAL compte 09 usines de production d'une capacité totale de 200 millions d'unités ventes :

➤ **Site de production d'Alger** : SAIDAL se dispose de 03 sites de production sur la wilaya d'Alger.

❖ **Site de production de Dar El Beida** : L'unité de Dar El Beida existe depuis 1958, elle appartenait au laboratoire Français LABAZ avant sa nationalisation en 1970, elle a été rattachée à 51%, et en 1976 à 100% par l'ex PCA. [2]

Cette unité est spécialisée dans la production d'une gamme de médicaments très large dont plusieurs formes galéniques : comprimés, gélules, sirops (solutés buvables), forme pâteuse (pommade, gel, crème), suspension buvable, sels et solution dermique.

L'unité de Dar el Beida est caractérisée par une capacité de production très importante (43 millions unités de vente par an). Aussi l'usine est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse physico-chimique et microbiologique et d'une surface de stockage. [2]

❖ **Site de production du Gué de Constantine** : Il se compose de deux parties distinctes :

- ✓ La première partie pour la fabrication des formes galéniques : suppositoires, ampoules buvables et comprimés.
- ✓ Une autre partie dotée d'une technologie très récente est spécialisée dans la production des solutés massifs, poches et flacons. Avec une capacité de production de plus de 18 millions d'unités de vente. [2]

❖ **Site de production d'El-Harrach** : L'usine El-Harrach dispose de quatre ateliers ; un atelier sirops, un atelier solutions, un atelier comprimés et dragées et un atelier pommades avec une capacité de production de 20 millions d'unités de vente. [2]

➤ **Site de production de Cherchell** : L'usine de Cherchell se compose d'un atelier de production. Unique producteur algérien du concentré d'hémodialyse, il est doté d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargée du contrôle physico-technique, microbiologique et pharmaco-toxicologique. [2]

➤ **Site de production de Médéa** : Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques. Le Complexe Antibiotiques, dont la production a démarré en 1988, produit les formes galéniques suivantes : injectables, gélules, pommades, sirops et comprimés.

Le site est caractérisé par une capacité de production importante dans la fabrication de matières premières en vrac et des spécialités pharmaceutiques et des laboratoires d'analyse permettant le contrôle complet de la qualité [2].

➤ **Site de production de Batna** : Spécialisé dans la production des suppositoires.[2]

➤ **Site de production d'Annaba** : Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés et gélules) [2].

➤ **Site de production de Constantine-unité d'Insuline** : Spécialisé dans la production d'insuline humaine à trois types d'action : rapide, lente et intermédiaire [2]

➤ **Site de production de Constantine** : Cette usine a été auparavant transférée à *Pharmal* suite à la dissolution de *l'ENCOPHRAM* en date du 31 Décembre 1997 et est spécialisée dans la fabrication des formes liquides.

### I.3.2. Les Centres de Distribution :

Dotés de moyens logistiques forts appréciables et d'un potentiel humain jeune, dynamique et spécialisé, ces centres assurent la distribution des produits SAIDAL à travers tout le territoire national :

- **Centre de distribution Centre** : créé en 1996, il fut le premier centre de distribution du groupe ; il visait la commercialisation et la distribution de tous les

produits du groupe à partir d'un même point de vente. Les résultats encourageants obtenus ont permis de créer deux autres centres de distributions à Batna et à Oran.

- **Centre de distribution Est** : créé en 1999 à Batna ; ce centre assure la commercialisation des produits SAIDAL dans la région d'est
- **Centre de distribution Ouest** : créé en 2000 afin d'assurer une meilleur distribution des produits dans la région de l'ouest [1].

### I.3.3. Les Filiales :

#### a) SOMEDIAL :

Située dans la zone industrielle d'Oued Smar, SOMEDIAL est le résultat d'un partenariat entre le Groupe SAIDAL (59 %), le Groupe Pharmaceutique Européen (36,45 %) et FINALEP (4,55 %). L'unité de production SOMEDIAL dispose de trois départements :

- ✓ Un département spécifique pour la fabrication des produits hormonaux.
- ✓ Un département pour la fabrication des liquides (sirops et solutions buvables).
- ✓ Un département pour la fabrication des formes sèches (gélules et comprimés).[1]

#### b) IBERAL

IBERAL est une Société par actions issue d'un partenariat public/privé :

- ✓ Groupe SAIDAL: 60%.
- ✓ Flash Algérie, spécialiste dans l'agro-alimentaire : 40%.

IBERAL Spa a pour mission principale de réaliser et d'exploiter un projet industriel de production de spécialités pharmaceutiques à usage de médecine humaine. Le projet industriel IBERAL Spa vise les objectifs suivants:

- ✓ Fabrication de médicaments génériques (injectables et formes sèches).
- ✓ Conditionnement de médicaments (formes solides).

- ✓ Prestation de conditionnement et contrôle de qualité sur demande des producteurs nationaux [1].

### I.4. L'unité SAIDAL- Constantine 02:

- **Maitre d'ouvrage** : Groupe SAIDAL.
- **Entreprise de Réalisation** : COSMA Construction (Espagnol).
- **Etudes et Suivi** : CTP System (Italie).
- **Intitulé du Projet** : Réalisation d'une unité industrielle de fabrication des formes Sirops et Spray ...
- **Localisation** : Zone Industrielle ex le Palma 24 février 1956 Constantine.
- **Superficie du site** : 27 000 m<sup>3</sup>.
- **Surface Bâtie**: 8700 m<sup>3</sup>.
- **Forme** : Liquides buvables (Sirops et Spray).
- **Capacité de production installée** : 50 millions UV par an.
- **Nombre de lignes de conditionnement** : 4 lignes Sirops et 2 lignes Spray.

### I.5. Conclusion :

Le groupe SAIDAL est la plus grande entreprise pharmaceutique en Algérie et l'une des plus grandes en Afrique ; un des plus grand cite de ce groupe est le cite Constantine 2 pour la production des formes liquides buvables.





## *Chapitre II*

### *Généralités sur l'industrie*

#### *Pharmaceutique*

### **II.1. Introduction :**

L'industrie pharmaceutique est un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises (privés ou publics) qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale et qui ont joué un rôle prépondérant dans la hausse de la qualité et l'espérance de vie des populations au cours des derniers siècles.

### **II.2. Définition d'un médicament :**

Le médicament, au sens de la présente loi est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques [3].

### **II.3. Médicaments Princeps :**

Un médicament princeps est le médicament qui va servir de référence à la création d'autres médicaments. Si un laboratoire choisit de vendre son médicament à d'autres labos ces derniers ont pour obligation d'utiliser le médicament princeps comme modèle pour la création de nouveaux médicaments.

### **II.4. Médicaments Génériques :**

Un médicament générique est un médicament identique ou équivalent à celui d'une marque déposée (appelé médicament princeps), mais produit et vendu sous sa dénomination commune internationale (DCI, nom chimique de la substance) ou sous un

nouveau nom commercial. La substance active qui fait tout leur intérêt ayant été utilisée pendant de nombreuses années par une très large population de patients, ils ont l'obligation juridique d'être aussi efficaces que l'original.

### II.5. Formulation d'un médicament :

On distingue deux sortes de composés : le ou les principes actifs qui sont généralement responsables des effets sur l'organisme et les excipients qui sont généralement inactifs.

- **Principe Actif** : Substance d'origine végétale, animale, minérale ou chimique responsable de l'action curative et/ou préventive d'un médicament.

Cette substance est censée réagir au sein du corps humain avec des organes ou des éléments précis. Les PA sont toujours indiqués sur les notices des médicaments.

- **Excipient** : Substance sans activité thérapeutique entrant dans la composition du médicament ou utilisée pour sa fabrication. L'excipient a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament. Il sert aussi à acheminer la substance active vers son site d'action et à contrôler son absorption par l'organisme.

### II.6. Dénomination du médicament :

- **Le Nom Chimique** : C'est le nom scientifique de la substance chimique composant le médicament. Il est surtout utilisé par les chercheurs, mais il est parfois abrégé et utilisé par les agents de santé à la place du nom générique ou du nom de marque [4].

- **La Dénomination Commune Internationale (DCI) :** c'est le nom qui est adapté d'un nom chimique et qui est plus court et plus facile à prononcer. Il est généralement choisi par l'Organisation mondiale de la Santé [4].
- **Un nom de marque ou spécialité pharmaceutique :** c'est le nom choisi par le producteur du médicament. Ce nom est court et facile à mémoriser, afin d'encourager les gens à demander ce produit par son nom. Le même producteur peut disposer de plusieurs noms de marque pour un même médicament [5].

### II.7. Les formes pharmaceutiques d'un médicament :

Il existe une grande variété de formes pharmaceutiques et chacune d'entre elles possède un usage et des précautions particulières.

La forme pharmaceutique d'un médicament est adaptée à l'usage thérapeutique et aux propriétés du PA. Cette forme doit garantir :

- La commodité d'usage du médicament.
- La stabilité chimique du PA.
- La précision du dosage.

La figure suivante présente les différentes formes pharmaceutiques existantes :

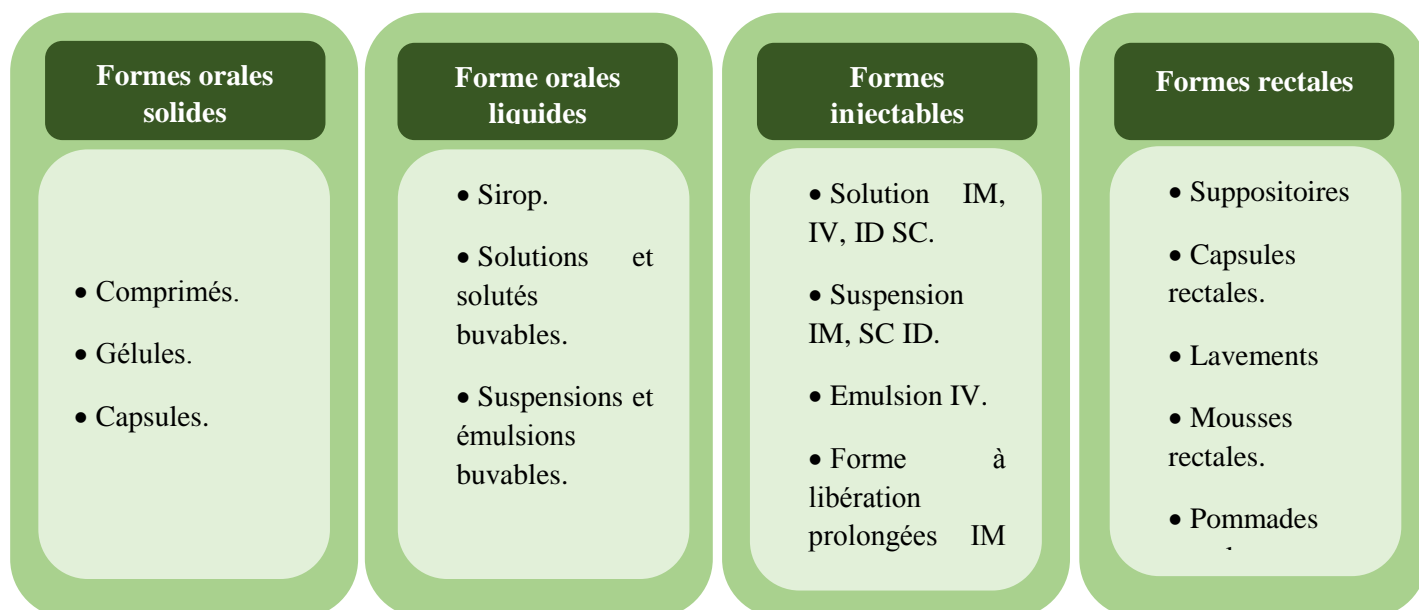


Figure II.1. Les formes pharmaceutiques les plus courantes.

### II.8. Les Sirops médicamenteux :

**II.8.1. Définition :** des préparations aqueuses de saveur sucrée, préparées généralement avec du saccharose à une concentration de 65% ce qui leur confère une consistance visqueuse, un goût agréable et une protection microbienne.

Les sirops peuvent contenir un principe actif (sirops simples) ou plusieurs principes actifs (sirops composés) et des excipients tels que : colorants, aromatisants, agents de conservation antimicrobiens [6].

### II.8.2. Préparation des sirops médicamenteux :

**a. Sirops médicamenteux simples :** l'addition du principe actif peut se faire par dissolution du PA dans le sirop simple, dissolution du PA dans un solvant ou dissolution du sucre dans une solution de PA ou principes aromatiques [6].

**b. Sirops médicamenteux composés :** ces sirops contiennent plusieurs principes actifs à propriétés thérapeutiques convergentes, introduit en nature ou forme élaborée. Leur préparation est plus ou moins complexe selon leur composition.

- Teintures alcooliques : obtenus par l'action extractive et dissolvante de l'alcool sur des drogues végétales sèches.
- Alcoolatures : obtenus par l'action extractive et dissolvante de l'alcool sur des drogues végétales fraîches.
- Alcoolats : ils résultent de la distillation de l'alcool sur des substances médicamenteuses.
- Eaux distillées florales : obtenues par entraînement à la vapeur d'eau de plantes [6].

### II.9. La Pharmacopée :

L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies. Ces textes font autorité pour toute

substance ou formule figurant dans la pharmacopée : ils constituent un référentiel opposable régulièrement mis à jour.

La Pharmacopée définit : Des critères de pureté pour la fabrication des médicaments (à usage humain ou vétérinaire), des matières premières, des préparations, des contenants, des produits finis, des méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer le contrôle.

### II.9.1. La Pharmacopée Européenne :

La pharmacopée européenne est la référence juridique et scientifique en matière de normes pharmacopée en Europe. Elle contribue à assurer l'accès à des médicaments de qualité sur l'ensemble du continent et au-delà. Elle est applicable dans 38 pays européens et utilisée dans plus de centaines de pays.

### II.10. Les Bonnes Pratiques de Fabrication :

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) 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* ».

Les BPF portent sur tous les aspects des processus de production et de contrôle :

- Un processus de fabrication déterminé.
- Des étapes critiques validées ;
- Des locaux, un stockage et un transport convenables ;
- Un personnel de production et de contrôle de la qualité formé et qualifié et entraîné ;
- Des installations de laboratoire suffisantes ;
- Des dossiers montrant toutes les étapes des méthodes précises qui ont été appliquées ;
- Des instructions et des modes opératoires écrits approuvés ;

- La traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de traitement et de distribution des lots ;
- Des systèmes d'enregistrement et d'examen des plaintes ;
- Un système d'audit interne permettant la vérification de la mise en application et le monitoring des BPF. [7]

### II.11. L'Assurance de la qualité des médicaments :

L'assurance de la qualité est une vaste notion puisqu'elle couvre tous les éléments qui, individuellement ou collectivement, influencent la qualité d'un produit. Elle concerne l'ensemble des dispositions prises pour garantir que la qualité des produits pharmaceutiques correspond à l'usage auquel ils sont destinés. Il s'agit d'un système d'organisation et de surveillance du processus tout entier, depuis l'acquisition d'une substance pharmaceutique jusqu'à sa transformation en un produit fini mis à la disposition du consommateur.

Des guides de bonnes pratiques de fabrication des médicaments donnent les lignes directrices à suivre pour la maîtrise des cinq éléments essentiels, les « 5M » qui interviennent dans l'assurance de la qualité du produit-médicament (Le Hir, 2009).

- Main-d'œuvre : ensemble du personnel qualifié et formé de façon appropriée.
- Matériel : équipements et les locaux convenables et suffisamment spacieux.
- Milieu : environnement intérieur et extérieur.
- Méthode : procédés et procédures approuvées.
- Matière : matières premières, articles de conditionnement et autres fournitures.

Le but de l'assurance de la qualité des produits pharmaceutiques est à la fois de garantir directement la qualité des médicaments et de garantir la qualité de toutes les



activités et prestations pharmaceutiques professionnelles qui influent sur la qualité des médicaments.

Ainsi, l'assurance de la qualité est une action préventive dont la portée est plus vaste que le contrôle de la qualité qui se borne à identifier des erreurs qui ont déjà été faites.

### **II.12. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :**

Document officiel émis par l'ARP, destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de sa sécurité, de son efficacité et de sa qualité. Sur ce document doivent figurer entre autres : le nom du produit, la forme galénique, la formule (avec les excipients) donnant les quantités par dose unitaire (en se servant des dénominations communes internationales ou des noms génériques dans le pays lorsqu'ils existent), la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement. Cette autorisation comporte également des informations agréées destinées aux professionnels de la santé et au public, la catégorie de vente, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la durée de validité de celle-ci. [8]

### **II.13. Qualifications et Validation :**

Conformément aux BPF, chaque entreprise pharmaceutique doit définir les activités de qualification et de validation requises pour démontrer que les aspects critiques des procédés de toute opération particulière sont maîtrisés.

Les éléments essentiels d'un programme de qualification et de validation d'une entreprise doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation.

La qualification et la validation doivent établir, et fournir une preuve documentée que :

- a) Les locaux, les principales utilités, les équipements et les procédés ont été conçus conformément aux exigences des BPF (qualification de dessein ou QD) ;

- b) Les locaux, les principales utilités et les équipements ont été construits et installés conformément aux spécifications de dessein (qualification d'installation ou QI) ;
- c) Les locaux, les principales utilités et les équipements sont utilisés conformément aux spécifications de dessein (qualification opérationnelle ou QO) ;
- d) Un procédé spécifique fournit régulièrement un produit répondant aux spécifications et aux critères de qualité prédéterminés (VP ou validation du procédé ; parfois dénommée PQ ou qualification des performances).

Tout aspect opérationnel, y compris les modifications significatives apportées aux locaux, aux installations, aux équipements ou aux procédés, susceptible, directement ou indirectement, d'influer sur la qualité du produit doit être qualifié et validé.

La qualification et la validation ne doivent pas être considérées comme des activités ponctuelles. Un programme continu doit poursuivre leur première mise en œuvre et s'appuyer sur une revue annuelle.

L'engagement à maintenir un état de validation permanente doit être mentionné dans la documentation pertinente de l'entreprise, par exemple dans le manuel de qualité ou le plan directeur de validation.

L'attribution de la responsabilité de validation doit être clairement indiquée.

Les études de validation sont un élément essentiel des BPF et doivent être menées conformément à des protocoles prédéfinis et approuvés.

Un rapport écrit résumant les résultats obtenus et les conclusions dégagées doit être rédigé et archivé.

Les procédés de fabrication et les procédures doivent être établis sur la base des résultats de la validation effectuée.

Une attention particulière doit être donnée à la validation des méthodes d'analyse, des systèmes automatisés et des procédures de nettoyage [9].

### II.14. Conclusion :

Les médicaments par leur composition et leur mode d'action représentent des ensembles complexes qui possèdent des bénéfices mais aussi des contraintes.

L'efficacité des médicaments est démontrée depuis longtemps par des tests cliniques effectués régulièrement pour essayer d'améliorer leur fonction, ces tests déterminent si le médicament est prêt pour être mis sur le marché ou non.

## *Chapitre III*

*Généralités sur les eaux à usage*

*Pharmaceutique*

### III.1. Introduction :

L'eau est considérée comme la matière première la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique. Parmi les différents types d'eau on trouve l'eau pharmaceutique avec ces différentes qualités, eau pour préparation injectables vrac, eau purifiée vrac ou eau distillée ; la différence entre eux est déterminée par leurs paramètres physicochimique et microbiologiques. L'eau pharmaceutique rentre dans la fabrication de la majorité des médicaments. Elle est utilisée comme excipient lors de la synthèse du principe actif, elle est la matière première nécessaire pour la fabrication des médicaments sous forme liquide et elle est l'élément principal pour le nettoyage des équipements et le conditionnement primaire.

### III.2. Différents types d'eaux pharmaceutiques :

**III.2.1. Eau Pour Préparations Injectables Vrac (EPPIv) :** Eau destinée soit à la préparation des médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux, soit à la dissolution ou la dilution de substances ou préparations pour administration parentérales. Elle est obtenue soit à partir d'une eau destinée à la consommation humaine, comme établi par l'autorité compétente, soit à partir d'une eau purifiée, par distillation dans un appareil dont les surfaces en contact avec l'eau sont constituées de verre neutre, de quartz ou d'un métal approprié. [10]

**III.2.2. Eau Purifiée Vrac (EPUv) :** Eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée. L'eau purifiée vrac est préparée par distillation, par échange d'ions, par osmose inverse (RO) ou par tout autre procédé approprié à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'autorité compétente. Les niveaux d'alerte applicables aux systèmes d'eau doivent être déterminés à partir de la connaissance de ces systèmes puisqu'ils ne sont pas spécifiés par les Pharmacopées.

Elle est conservée est distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination. [10]

### III.3. Les principaux contaminants de l'eau à l'état brut :

- Les particules en suspension.
- Les inorganiques dissous : qui sont responsables de la dureté de l'eau. Ils proviennent de sels minéraux.
- Les organiques dissous : sont des impuretés qui résultent des déchets industriels et domestiques, des pesticides et herbicides, et de la dégradation des végétaux.
- Les microorganismes : les eaux de surface contiennent de nombreux microorganismes : amibes, bactéries, algues.
- Les gaz dissous O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> en plus de NH<sup>3</sup>. [11]

### III.4. Les technologies de production des différents types d'eau à usage pharmaceutique :

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

Un prétraitement de l'eau, avec des systèmes d'ultrafiltration et des adoucisseurs visant à protéger les équipements en aval (filtres, membranes, résines, colonnes à distillation, etc.) afin de réduire les fréquences de maintenance (remplacement des filtres, régénération des résines, etc.).

Une déchloration de l'eau potable est envisagée pour ne pas endommager les membranes d'osmose inverse et les systèmes de déionisation.

Une étape de traitement de l'eau par des techniques de filtration par osmose inverse, par déionisation 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. [12]

### **III.5. Critères d'acceptation des eaux à usage pharmaceutique :**

On distingue plusieurs « eaux à usage pharmaceutique » identifiées et décrites par une monographie dans les pharmacopées mais seulement deux d'entre elles sont utilisées de manière industrielle : l'EPPI et l'EP.

Les tableaux ci-dessous résument les critères à respecter lors du traitement et du contrôle de la qualité des eaux pharmaceutiques:

## Chapitre III : Généralités sur les eaux à usage pharmaceutique

**Tableau III.1.** Critères d'acceptation de l'Eau Pour Préparations Injectables en Vrac.

<b>Eau Pour Préparations Injectables en Vrac</b>			
<b>Paramètre</b>	<b>PE09 [10]</b>	<b>USP35</b>	<b>JP16</b>
<b>Eau d'alimentation</b>	Eau destinée à la consommation humaine ou l'EPUv	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
<b>Caractère organoleptique</b>	Liquide limpide et incolore	Liquide limpide et incolore	N/A
<b>Conductivité (µS/Cm)</b>	≤ 1.1 à 20°C ≤ 1.3 à 25°C	≤ 1.1 à 20°C ≤ 1.3 à 25°C	≤ 1.1 à 20°C ≤ 1.3 à 25°C
<b>TOC</b>	≤ 0.5 mg/L	≤ 0.5 mg/L	≤ 0.50 mg/L (test si RO/UF)
<b>Métaux Lourds</b>	≤ 0.1 ppm	≤ 0.1 ppm	Testé par colorimétrie Indétectable
<b>Substances Oxydable au KMnO<sub>4</sub></b>	Coloration légèrement rose	N/A	Persistance couleur rouge
<b>Nitrates</b>	≤ 0.2 ppm	N/A	Testé par colorimétrie Indétectable
<b>Aluminium</b>	≤ 10 ppb	N/A	N/A
<b>Nitrite</b>	N/A	N/A	Testé par colorimétrie Indétectable
<b>Ammonium</b>	≤ 0.6 ppm si V < 50mL ≤ 0.2 ppm si V > 50mL	N/A	0.05 mg/L
<b>Sulfate</b>	Aucun changement à l'aspect de la solution pendant au moins 1h	N/A	Pas de précipité avec BaCl <sub>2</sub> - Indétectable
<b>Calcium et Magnésium</b>	N/A	N/A	N/A
<b>Chlorure</b>	≤ 0.5 ppm	N/A	Pas de précipité avec AgnO <sub>3</sub> - Indétectable
<b>pH</b>	N/A	N/A	Testé par indicateurs colorés
<b>Résidus Secs</b>	N/A	N/A	≤ 1.0 mg/100mL
<b>Dénombrement de germes microbiens</b>	≤ 100 UFC/mL	≤ 100 UFC/mL	≤ 100 UFC/mL
<b>Endotoxine Bactérienne</b>	< 0.25 IU/mL	< 0.25 IU/mL	< 0.25 IU/mL

En jaune, analyse nécessaire uniquement si l'EPPIv est destinée aux préparations pour dialyse.



**Tableau III.2.** Critères d'acceptation de l'Eau Purifiée en Vrac.

<b>Eau Purifiée en Vrac</b>			
<b>Paramètre</b>	<b>PE09 [10]</b>	<b>USP35</b>	<b>JP16</b>
<b>Eau d'alimentation</b>	Eau destinée à la consommation humaine	Eau potable selon 40 CFR, part 141 (US-EPA) ou selon EU, JP autorités ou WHO Drinking water guideline	Eau potable selon la pharmacopée japonaise
<b>Caractère organoleptique</b>	Liquide limpide et incolore	N/A	Liquide limpide, insipide, inodore et incolore
<b>Conductivité (<math>\mu\text{S}/\text{Cm}</math>)</b>	$\leq 4.3$ à 20°C $\leq 5.1$ à 25°C	$\leq 1.1$ à 20°C $\leq 1.3$ à 25°C	$\leq 1.1$ à 20°C $\leq 1.3$ à 25°C
<b>TOC</b>	$\leq 0.5$ mg/L	$\leq 0.5$ mg/L	N/A
<b>Métaux Lourds</b>	$\leq 0.1$ ppm	$\leq 0.1$ ppm	Testé par colorimétrie Indétectable
<b>Substances Oxydable au <math>\text{KMnO}_4</math></b>	Coloration légèrement rose	N/A	Persistance couleur rouge
<b>Nitrates</b>	$\leq 0.2$ ppm	N/A	Testé par colorimétrie Indétectable
<b>Aluminium</b>	$\leq 10$ ppb	N/A	N/A
<b>Nitrite</b>	N/A	N/A	Testé par colorimétrie Indétectable
<b>Ammonium</b>	$\leq 0.2$ ppm	N/A	0,05 mg/L
<b>Sulfate</b>	Pas de précipité avec $\text{BaCl}_2$ - Indétectable	N/A	Pas de précipité avec $\text{BaCl}_2$ - Indétectable
<b>Calcium et Magnésium</b>	Testé par indicateurs colorés	N/A	N/A
<b>Chlorure</b>	Pas de précipité avec $\text{AgNO}_3$ - Indétectable	N/A	Pas de précipité avec $\text{AgNO}_3$ - Indétectable
<b>pH</b>	Testé par indicateurs colorés	N/A	Testé par indicateurs colorés
<b>Résidus Secs</b>	0.001%	N/A	$\leq 1.0$ mg/100 mL
<b>Dénombrement de germes microbiens</b>	$\leq 100$ UFC/mL	$\leq 100$ UFC/mL	$\leq 100$ UFC/mL
<b>Endotoxine Bactérienne</b>	$< 0.25$ IU/mL	N/A	$< 0.25$ IU/mL

En jaune, analyse nécessaire uniquement si l'EPUv 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.

### III.6. Définition et influence des paramètres importants :

#### a. Caractère organoleptique :

L'observation des paramètres organoleptiques ce fait par l'œil nu, l'eau doit être liquide, limpide (claire) et incolore, ces caractères sont conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition.

#### b. Conductivité :

C'est un indicateur des changements de la composition en matériaux et leur concentration globale. Elle est proportionnelle à la quantité de sels ionisables dissous.[13]

La conductivité d'une solution dépend de :

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

Plus la minéralisation de l'eau est élevée, plus la concentration en ions dissous est élevée et plus la conductivité électrique est grande, elle est mesurée en microSiemens/cm ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ ).

#### c. Carbone Organique Totale (COT ou TOC) :

C'est la teneur en carbone liée à la matière organique. Il représente la somme des matières organiques dissoutes et en suspension. [13]

La mesure du carbone organique total (COT) est un test non spécifique, qui ne permet pas de déterminer quels composés particuliers sont présents (la plupart des échantillons sont des mélanges complexes qui contiennent des milliers de composés de carbone organique différents). En revanche, la mesure du COT permet à l'utilisateur de connaître la quantité totale de carbone organique présente dans ces composés.

Les raisons qui poussent les utilisateurs à mesurer le COT varient selon les secteurs, mais se classent généralement en deux catégories : le contrôle des processus et la conformité à la réglementation. Les applications de mesure du COT les plus courantes. [15]

### **d. Métaux Lourds :**

L'Europe a proposé une définition retenue pour le droit européen et celui des Etats-membres : «un métal lourd désigne tout composé d'antimoine, d'arsenic, de cadmium, de chrome hexavalent, de cuivre, de plomb, de mercure, de nickel, de sélénium, de tellure, de thallium et d'étain, ainsi que ces matériaux sous forme métallique, pour autant qu'ils soient classés comme substances dangereuses».

L'impact sur la santé des métaux lourds dépend de leur espèce chimique, de leur concentration, de leur biodisponibilité et de leur passage dans les chaînes alimentaires. [16]

### **e. Substance Oxydables :**

Les matières et oxydables représentent l'ensemble des substances dont la présence est susceptible de provoquer une consommation de l'oxygène dissous des cours d'eau.

Ce test, pendant longtemps, était le seul essai qui pouvait tenter de prouver l'absence ou une présence très limitée de résidus organiques dans l'eau pour l'usage pharmaceutique. Ensuite, l'essai de carbone organique total semblait remplacer complètement cet essai. Aujourd'hui les deux essais sont exigés et sont complémentaires, puisque le fait de l'absence d'un groupe de substances ne semble pas exclure l'absence de l'autre.

### **f. Nitrates :**

Le nitrate ( $\text{NO}_3^-$ ) est un ion produit au cours du cycle de l'azote, particulièrement soluble dans l'eau et responsable d'une pollution des eaux. Des ions nitrates sont formés au terme d'un processus complexe de transformation de l'azote par des bactéries. Le nitrate est dangereux par sa capacité à se transformer en nitrite aux effets toxiques reconnus. La pollution des eaux en nitrates favorise la prolifération de bactéries, potentiellement destructrices d'organismes aquatiques. [17]

### **g. Endotoxines Bactériennes :**

Ce sont des composants des parois des bactéries Gram négatifs elles sont connues surtout en santé publique en raison des effets toxiques déclenchés lors des infections graves à bactéries Gram négatifs ou lors de l'utilisation de produits médicaux contaminés, les effets sur la santé lors des expositions professionnelles sont de mieux en mieux connus. Elles forment un bouclier rigide autour des bactéries qui les produisent, empêchant ainsi de nombreux antibiotiques d'atteindre leur cible. [18]

### **h. Dénombrement des germes microbiens :**

Cette analyse microbiologique permet de quantifier dans l'échantillon une flore particulière. Le résultat d'une telle analyse quantitative est rendu sous forme d'une concentration en micro-organismes (appartenant à une flore particulière) par unité de masse ou de volume d'échantillon. Bien que de nombreuses techniques de numération soient utilisables, il n'existe pas à l'heure actuelle de technique parfaite. Certaines méthodes ne permettent pas de différencier les germes vivants des germes morts, d'autres s'avèrent incapables de compter individuellement les cellules microbiennes lorsque celles-ci sont associées et permettent d'évaluer des unités formant colonies (UFC) ou des unités formant trouble (UFT). [19]

### **III.7. Conclusion :**

Pace que l'eau est considéré comme la matière première la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique, sa qualité doit être contrôlée par des critères dictés par la Pharmacopée.

## *Chapitre IV*

### *Traitement des eaux purifiées*

### **VI.1. Introduction :**

L'eau à usage pharmaceutique provient du réseau d'eau potable. L'eau est une matière première critique 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 processus 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.

### **IV.2. Processus de traitement de l'eau Purifiée a Saidal Constantine 02 :**

#### **IV.2.1. Phase de production :**

**IV.2.1.1. Le prétraitement :** Quel que soit le système de purification d'eau utilisé, le paramètre fondamental qui influe sur l'efficacité du traitement est la qualité de l'eau d'alimentation. En effet, l'eau d'alimentation présente des variations importantes de qualité au cours du temps, ce qui risque d'altérer le fonctionnement et l'efficacité du système utilisé. Il est par conséquent nécessaire de mettre en place un système de prétraitement, qui assure une qualité constante de l'eau d'alimentation pour l'installation choisie.

Les différentes techniques qui sont utilisées pour assurer ce prétraitement sont :

#### **A. Filtration :**

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

Deux principes sont utilisés en filtration :

- Le piégeage au sein de médias filtrants de type fibreux sur la profondeur du filtre (filtration en profondeur). Le diamètre des pores est irrégulier et supérieur à celui

des particules à retenir et différents phénomènes électriques et physiques sont utilisés dans ce piégeage ;

- La rétention par tamisage à la surface d'un média de type polymérique dont les pores sont parfaitement calibrés (filtration en surface). Ce procédé n'utilise que le principe physique de rétention de particules d'un diamètre supérieur à celui des pores dans le cas d'un flux de filtration perpendiculaire au filtre, voire inférieur dans le cas d'un flux tangentiel puisque s'ajoute l'effet de force de cisaillement. [20]

### **B. Chloration :**

Une déchloration est nécessaire pour éviter que « le chlore perce les membranes d'osmose et détériore les systèmes d'électrodéionisation », indique Paul Dos Santos. Trois techniques sont disponibles : par charbon actif, injection de bisulfite de sodium et rayonnement UV. « Cette dernière est moins utilisée car elle est plus coûteuse à l'installation. Pour l'injection de bisulfite de sodium, nous sensibilisons nos clients pour ne plus utiliser de produit chimique, du fait de contraintes de manipulation et de préconisations de l'USP de ne plus utiliser de produits chimiques. C'est pourquoi nous privilégions le charbon actif ».

### **C. Adoucissement :**

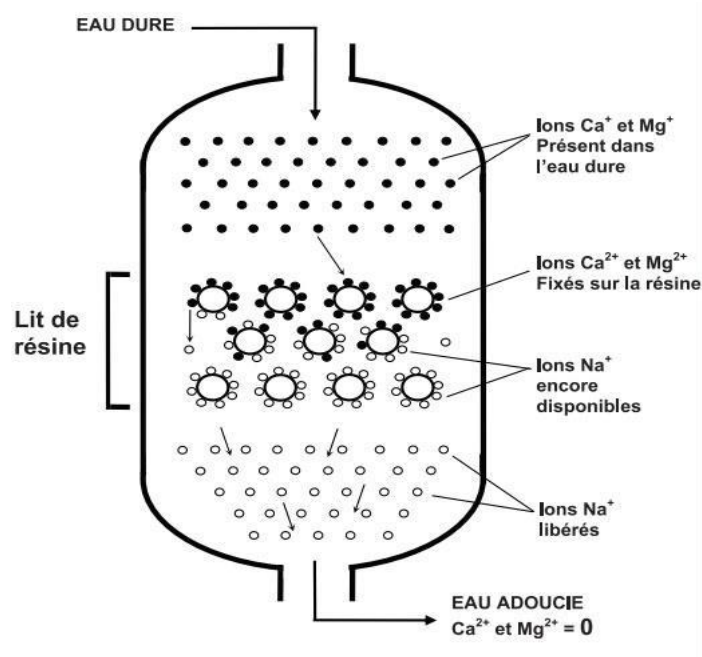
L'adoucissement est un traitement physico-chimique dont l'objectif est de limiter l'entartrage des canalisations et des équipements de distribution de l'eau (dépôt de carbonate de calcium et de magnésium). Il constitue le plus souvent un prétraitement dans la filière des traitements nécessaires à l'obtention d'eau purifiée, d'eau déminéralisée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale ou d'eau pour le fonctionnement de certains appareils à usage hospitalier. Les ions de sodium remplacent les ions calcium et magnésium. La conductivité d'une eau adoucie n'est donc pas ou peu modifiée par rapport à la conductivité de l'eau arrivant à l'entrée de l'établissement.

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

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

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

Les opérations d'entretien et de vérification des appareils de traitement d'eau doivent être réalisées conformément aux indications et recommandations des fournisseurs des appareils. La compatibilité avec le produit désinfectant doit être indiquée par le fabricant. [19]



**Figure VI.1.** Principe de fonctionnement d'un adoucisseur.



### IV.2.1.2. Le traitement :

#### A. Désinfection par rayons UV :

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

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

L'installation doit être dimensionnée en fonction des débits à traiter. Le fonctionnement de l'installation doit pouvoir être contrôlé à tout moment. Les lampes ou générateurs d'ultraviolets doivent être remplacés suivant les indications du constructeur. Un nettoyage régulier de l'installation doit être assuré. [20]

#### B. Purification par Osmose Inverse :

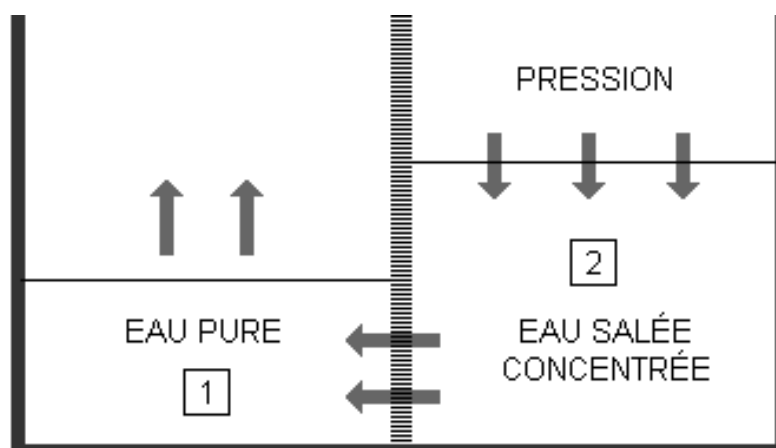
L'osmose inverse est un traitement physico-chimique et antimicrobien. Il est le plus souvent mis en œuvre après un adoucissement et une ou plusieurs filtration(s). Il permet l'élimination de 99 % des bactéries, endotoxines et matières organiques et de 98 % des sels minéraux.

Cette technique repose sur un phénomène de diffusion forcée entre deux solutions de concentrations différentes. Il s'agit de la première étape pour obtenir de l'eau purifiée. A l'issue de cette étape d'osmose, on obtient de l'eau avec une conductivité de l'ordre de 10  $\mu\text{s}/\text{cm}$ . La Pharmacopée européenne demande une conductivité de 4,3  $\mu\text{s}/\text{cm}$  à 20 °C tandis qu'elle doit être de 1,3  $\mu\text{s}/\text{cm}$  à 25 °C pour l'USP »

Les osmoseurs doivent être entretenus soigneusement et régulièrement en fonction du volume et de la charge minérale et particulaire de l'eau traitée : désinfection et changement de membranes. Les opérations d'entretien et de vérification des appareils de traitement d'eau doivent être réalisées conformément aux indications et recommandations des fournisseurs des appareils.



**Figure VI.2.** Osmoseur.



**Figure VI.3.** Principe de l'osmose inverse.

### C. Electrodéionisation :

L'EDI est un procédé qui combine une technologie à membrane semi-perméable avec un média d'échangeur d'ion pour fournir un procédé de déminéralisation à grande efficacité. L'électrodialyse emploie le courant électrique, des membranes spécialement préparées qui sont semi-perméables envers les ions en se basant sur leur charge, et la capacité à réduire les ions en se basant sur leurs charges. Grâce à l'électrodialyse, un potentiel électrique transporte et isole des espèces aqueuses chargées. Le courant électrique est chargé pour continuellement régénérer la résine, en éliminant le besoin pour une régénération périodique.

Une cheminée EDI a la structure basique d'une chambre de déionisation. La chambre 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, l'eau est bloquée.

Lorsque le liquide entre dans le compartiment de dilution rempli de résine, plusieurs procédés sont mis en marche. Les ions forts sont enlevés du courant d'alimentation par les couches de résine. Sous l'influence d'un courant continu fort, un champ électrique est appliqué à travers les composants. Les ions chargés sont retirés de la résine et envoyés vers les électrodes respectives et de charges opposées. Dans cette voie, les espèces fortement chargées sont continuellement éliminées et transférées dans les composants adjacents.

Comme les ions vont à travers la membrane, ils peuvent passer par la chambre de concentration (voir figure) mais ils ne peuvent atteindre l'électrode. Ils sont bloqués par la membrane contiguë contenant une résine de même charge. [21]

### IV.2.2. Stockage et Distribution :

Il s'agit des moyens mis en œuvre pour permettre la mise à disposition des eaux pharmaceutiques aux points d'utilisation, tout en maintenant leur qualité. Le stockage et la distribution doivent être conçus pour prévenir la prolifération microbienne et la recontamination de l'eau après traitement. Ils doivent être pourvus de systèmes

d'enregistrement en ligne et/ou hors ligne pour s'assurer que la spécification d'eau appropriée est maintenue.

Les matériaux qui entrent en contact avec des eaux à usage pharmaceutique, y compris les tuyauteries, vannes, raccords, joints, diaphragmes et instruments, doivent être choisis pour répondre aux objectifs suivants :

- **Compatibilité** : La compatibilité et l'adéquation des matériaux doivent répondre à toute l'étendue des températures de fonctionnement et des produits chimiques possibles entrant en contact avec le système au repos, en opération et pendant la désinfection.
- **Prévention des interactions** : Tous les matériaux en contact avec les eaux à usage pharmaceutique doivent être non réactifs dans l'étendue des températures de fonctionnement et de désinfection du système.
- **Résistance à la corrosion** : Les différentes eaux purifiées (EPU et EPPI vrac) sont hautement corrosives.
- De manière à prévenir la défaillance du système et la contamination de l'eau, les matériaux choisis doivent être appropriés, la méthode de montage doit être contrôlée avec soin, et tous les raccords et composants doivent être compatibles avec la tuyauterie utilisée. Les matériaux appropriés en plastique sanitaire et en acier inoxydable sont acceptables pour les eaux à usage pharmaceutique.
- **Finition interne lisse** : L'eau purifiée est sensible à la contamination microbienne et l'installation est sujette à la formation de biofilms quand les systèmes de stockage et de distribution sont employés à température ambiante. Des surfaces internes lisses permettent d'éviter les rugosités et les fissures dans les systèmes d'eaux à usage pharmaceutique. Les fissures peuvent être une source de contamination et de formation de biofilms du fait de la possibilité d'accumulation des microorganismes. Les fissures sont aussi souvent un point de départ de la corrosion. La finition interne des matériaux doit avoir une rugosité moyenne arithmétique pas plus grande que 0.8 micromètres (Ra). Quand l'acier inoxydable est utilisé, des techniques de polissage mécanique et d'électro-polissage peuvent être utilisées. L'électro-polissage améliore la résistance de l'acier inoxydable à la corrosion de surface.

- **Assemblage** : Les matériaux sélectionnés doivent pouvoir être assemblés aisément par soudure d'une manière maîtrisée. Le contrôle du procédé devrait inclure, au minimum, la qualification des opérateurs, la documentation des réglages de soudure, des échantillons (coupons) de soudure, l'enregistrement de chaque soudure et le contrôle visuel d'une proportion définie de soudures, par exemple, 100% des soudures réalisées manuellement et 10% des soudures faites automatiquement.

- **Conception des brides, des raccords et des vannes** : Lorsque des brides, des raccords ou des vannes sont utilisés, ils doivent être de conception hygiénique ou sanitaire. Des vérifications appropriées doivent être réalisées pour s'assurer que les joints et les diaphragmes corrects sont utilisés et qu'ils sont ajustés et serrés correctement. Les connexions filetées devraient être évitées. [22]

Tous les éléments en contact avec l'eau doivent être de qualité et rugosité homogènes : cuves, canalisations, etc. Tout manque d'homogénéité doit être justifié. Le choix de la qualité des surfaces est lié aux technologies mises en œuvre en termes de désinfection et stérilisation. La boucle doit être dimensionnée pour que le régime de circulation de l'eau soit turbulent. Dans ce cas, le nombre de Reynolds doit toujours être supérieur à 4000. En effet, le régime laminaire (vitesse égale à zéro aux parois) augmente les risques d'adhésion de micro-organismes en cas de contamination. La boucle doit être réalisée sans zone de rétention, sans bras mort, avec l'instrumentation et accessoires montés sur clamp (d'un état de surface équivalent). [23]

### **VI.4. Conclusion :**

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

## *Chapitre V*

### *Contrôle qualité des eaux purifiées*

### V.1. Introduction :

Pour que l'eau purifiée du groupe Saidal Constantine 02 soit conforme aux normes indiquées par la Pharmacopée Européenne elle doit passer par des analyses physico-chimiques et des analyses microbiologiques.

### V.2. Matériels et méthodes :

#### V.2.1 Analyses physico-chimiques :

Les analyses physico-chimiques de l'eau purifiée à usage pharmaceutique permettent d'estimer les risques liés à des substances tel que les sels minéraux, métaux lourds, sulfate, ... qui ont un impact négatif sur la santé et sur la qualité des médicaments lorsque elles dépassent les normes dictées par la pharmacopée européenne, pour cela l'eau purifiée nécessite des contrôles physico-chimiques afin d'assurer une qualité optimale.

**a. Caractère organoleptique :** L'observation des paramètres organoleptiques se fait par l'œil nu, l'eau doit être liquide, limpide (claire) et incolore.

#### **b. Conductivité :**

- **Mode opératoire :** Mesurer la conductivité à l'aide d'un conductimètre étalonné et enregistrer simultanément la température.



**Figure V.1.** Conductimètre Mettler Toledo.

- **Norme :** L'eau purifiée en vrac satisfait aux exigences si la conductivité mesurée à la température enregistrée n'est pas supérieure à la valeur indiquée dans le tableau suivant :

**Tableau V.1.** Températures et exigences de conductivité.

Température (°C)	Conductivité ( $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ )
0	2.4
10	3.6
20	4.3
25	5.1
30	5.4
40	6.5
50	7.1
60	8.1
70	9.1
75	9.7
80	9.7
90	9.7
100	10.2

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



**Remarque :** Si l'eau purifiée en vrac est conforme à l'essai de conductivité prescrit pour l'eau pour préparations injectables en vrac ( $\leq 1,1 \mu\text{S}/\text{cm}$  à  $20^\circ\text{C}$ ), il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai des métaux lourds prescrit ci-après. [10]

### c. Métaux Lourds :

- **Mode opératoire :** Dans une capsule de verre, introduire 200 ml d'eau purifiée en vrac à laquelle on ajoute 0,15 mL d'acide nitrique 0,1 M et chauffer dans un bain marie jusqu'à réduction du volume à 20 mL. 12 mL de la solution concentrée satisfont à l'essai limite A.

- **Essai limite A :** Solution à examiner : 12 mL de la solution aqueuse prescrite de la substance à examiner.

- **Solution témoin :** Un mélange de 10 mL de solution à 1 ppm de plomb (Pb) à laquelle on ajoute 0,075 mL d'acide nitrique 0,1M, et de 2 mL de la solution aqueuse prescrite de la substance à examiner.

- **Solution à blanc :** Un mélange de 10 mL d'eau purifiée à laquelle on ajoute 0,075 mL d'acide nitrique 0,1M et de 2 mL de la solution aqueuse prescrite de la substance à examiner.

A chaque solution, ajouter 2 mL de solution tampon pH 3,5. Puis, ajouter 1,2 mL de réactif au Thioacetamide. Puis mélanger immédiatement. Examiner les solutions après 2 min. L'essai n'est valable que si la solution témoin montre une légère coloration brune comparée à la solution à blanc. La substance à examiner est conforme à l'essai si la coloration brune éventuelle de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle de la solution témoin.

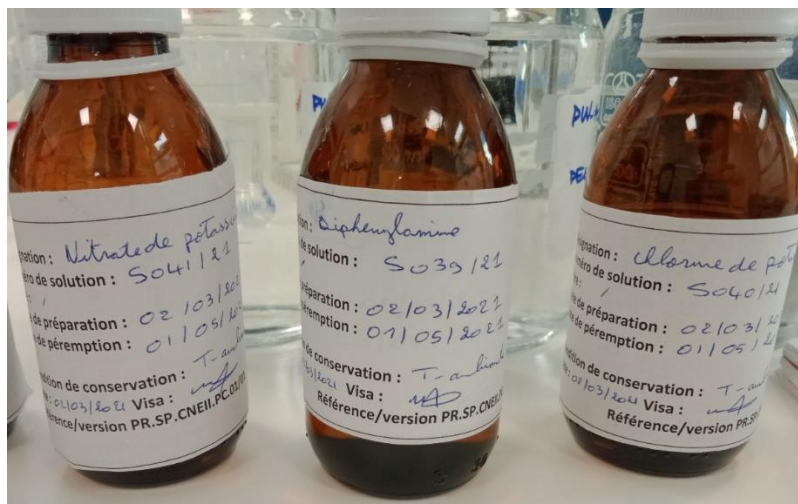
Si le résultat de l'essai est difficile à évaluer, filtrer les solutions sur un filtre à membrane (diamètre des pores  $0,45\mu\text{m}$ , sans préfiltre). Effectuer la filtration lentement et régulièrement par pression modérée et constante sur le piston. Comparer les taches obtenues sur les filtres avec les différentes solutions.

**Norme :** Au maximum 0,1 ppm.

### d. Nitrate :

#### • Préparation des solutions :

- **Solution de chlorure de potassium à 100 g/L** : Dissoudre 100g de chlorure de potassium dans 1000 mL d'eau purifiée.
- **Solution de diphenylamine** : Dissoudre 1g de diphenylamine dans 1000 mL d'acide sulfurique de 95% à 97% de  $H_2SO_4$ .
- **Solution d'acide sulfurique exempt d'azote** : A 5mL d'eau, ajoutez avec précaution 45 mL d'acide sulfurique exempt d'azote, laissez refroidir à 40°C et ajoutez 8mg de diphenylbenzidine R. La solution est incolore ou bleu très pale.
- **Solution à 2ppm de nitrate ( $NO_3$ )** : Dissoudre dans de l'eau purifiée une quantité de nitrate de potassium correspondante a 0,815g de  $KNO_3$  et compléter à 500 mL avec le même solvant, diluer au 1/10 avec de l'eau purifiée immédiatement avant l'emploi. Puis diluer cette solution au 1/10 avec de l'eau purifiée immédiatement avant l'emploi et rediluer la solution obtenue au 1/5 avec de l'eau purifiée immédiatement avant l'emploi.



**Figure V.2.** Les solutions nécessaires pour effectuer le test du Nitrates.

- **Mode opératoire** : Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduisez 5 mL d'eau purifiée en vrac et ajoutez 0,4 ml de la solution de chlorure de potassium à 100 g/L 0,1 mL de la solution de diphénylamine puis, goutte à goutte et en agitant, 5 mL d'acide sulfurique exempt d'azote R. Placez le tube dans un bain-marie à 50°C. Si, après 15 min, il apparaît une coloration bleue, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4.5mL d'eau exempte de nitrate R et de 0.5mL de solution à 2ppm de nitrate (NO<sub>3</sub>) R. [10]

- **Norme** : au maximum 0.2 ppm.

### e. Substances Oxydables :

- **Préparation des solutions** :

- **Acide sulfurique dilué** : A 60 ml d'eau purifiée, ajouter 5,5 mL d'acide sulfurique de 95% à 97% de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Laisser refroidir et compléter à 100 ml avec le même solvant.

- **Permanganate de potassium 0,02M** : Dissoudre 3,2 g de permanganate de potassium dans de l'eau purifiée et compléter à 1000,0 mL avec le même solvant. Chauffer la solution au bain-marie pendant 1h, laisser refroidir et filtrer sur un filtre de verre fritté, conserver la solution dans un flacon en verre ambré et à l'abri de la lumière.

- **Mode opératoire** : Chauffer à ébullition pendant 5 min un mélange de 100 mL de l'eau purifiée en vrac, de 10 mL d'acide sulfurique dilué et de 0,1 mL de permanganate de potassium 0.02M. [10]

- **Norme** : La solution reste légèrement rose. Pas plus de 0,5 ppm.

### V.2.2. Analyses Microbiologiques :

Au cours de la production et de la conservation, des mesures appropriées sont prises pour garantir que le nombre de germes microbiens est convenablement contrôlé et maîtrisé. Des seuils d'alerte et d'intervention sont établis en vue de la détection de toute évolution indésirable. Dans des conditions normales, est considéré comme seuil d'intervention approprié, un dénombrement microbien de 100 UFC/mL, déterminé par

filtration sur une membrane dont la taille nominale des pores n'excède pas 0,45 µm, en utilisant du milieu gélosé R2A et en incubant à 30-35 °C pendant au moins 5 jours. Le volume de l'échantillon est choisi en fonction du résultat attendu.

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

La composition du milieu gélosé pour 1000 mL d'eau purifiée est :

**Tableau V.2.** Milieu Gélosé R2A.

Extrait de levure	0.5g
Peptone protéose	0.5g
Hydrolysat de caséine	0.5g
Glucose	0.5g
Amidon	0.5g
Phosphate dipotassique	0.3g
Sulfate de magnésium anhydre	0.024g
Pyruvate de sodium	0.3g
Gélose	15.0g
Eau purifiée	Qsp 1000mL

Afin d'assurer les conditions aseptiques durant l'analyse de l'EP, un contrôle de l'environnement microbiologique de la hotte à flux laminaire a été effectué en utilisant le milieu gélosé TSA où la totalité des bactéries, levures et moisissures peuvent se développer, grâce à sa composition particulière.

**a. Dénombrement des germes aérobie totaux :** Ils représentent la flore microbienne globale capable de pousser en présence d'oxygène, à une température de 25-30°C. Ce sont principalement des bactéries mais certains champignons sont également capables de se développer sur ce milieu. En règle générale, plus l'eau contient de matière organique, plus il y aura de GAT.

• **Mode Opérateur** : L'analyse microbiologique doit s'effectuer dans une hotte stérile à flux laminaire et dans des conditions d'asepsie totale afin d'éviter toute contamination éventuelle de l'échantillon à examiner.

Les étapes de l'analyse sont les suivantes :

- prélever aseptiquement 10ml d'eau purifiée dans un tube stérile ;
- Préparer le poste de travail sous flux laminaire ;
- Placer aseptiquement le dispositif (passoirs) de filtration ;
- Placer la membrane ou filtre de 0.45 µm sur le passoir ;
- Placer ensuite les entonnoirs ;
- Agiter le tube à fin d'homogénéiser le contenu ;
- Filtrer l'échantillon ;
- Récupérer le filtre à l'aide d'une pince stérile, le déposer aseptiquement sur la gélose R2A.

**Remarque :**

- Pour vérifier les conditions opératoires, on doit effectuer un test négatif en filtrant 10 mL de solution tampon puis on place le filtre sur la gélose R2A.
- On doit aussi effectuer un contrôle de l'environnement durant l'analyse en plaçant une boîte de gélose (TSA) sous hotte.

• **Incubation** : L'incubation des boîtes de pétri contenant le milieu gélosé R2A et la boîte contenant le milieu gélosé TSA et le filtre à une température de 30-35°C pendant 5 jours.

• **Lecture des résultats** : La lecture est faite à l'aide d'un compteur de colonies, et l'interprétation des résultats est exprimée en unité formant colonie par ml (UFC/ml).



**Figure V.3.** Compteur de colonies utilisé au laboratoire d'analyses microbiologiques à Sidal Constantine 02.

- **Norme :** La qualité microbiologique est définie par la Pharmacopée Européenne qui demande que la recherche de germes mésophiles aérobies viables soit inférieure à 100 UFC/ml. Si un résultat supérieur à 100 UFC/ml doit être considéré comme un seuil d'action (arrêt d'utilisation de cette eau), un seuil d'alerte peut être défini en fonction des résultats obtenus.

### **V.3. Résultats et Discussion :**

#### **V.3.1. Analyses Physico-chimiques :**

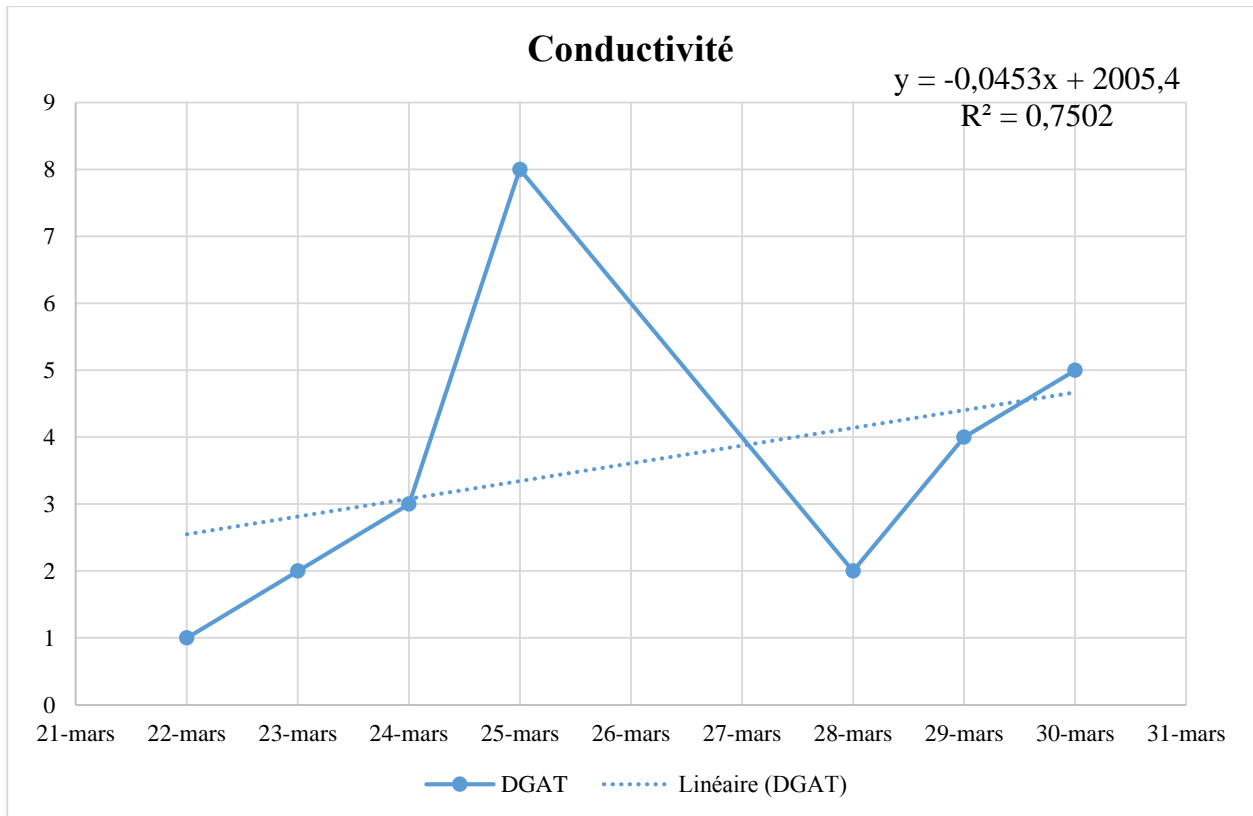
**a. Caractères Organoleptiques :** L'observation des paramètres organoleptiques par l'œil nu pour les 3 points pendant les 7 jours de prélèvements indique que l'eau purifiée est liquide, limpide (claire) et incolore ce qui la rend conforme aux normes de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

**b. Mesure de la Conductivité :** La conductivité des 3 points pendant les 7 jours de prélèvement a été mesurée dans une température égale ou voisine de 20°C, les résultats obtenus sont montrés sur le tableau ci-dessous :

## Chapitre V : Contrôle Qualité des Eaux Purifiées.

**Tableau V.3.** Les résultats de la mesure de la conductivité de l'EP pendant 7 jours.

<b>Jour</b>	<b>Echantillon</b>	<b>Résultats (<math>\mu\text{S/cm}</math>)</b>	<b>Moyenne (<math>\mu\text{S/cm}</math>)</b>	<b>Description selon la norme</b>
22 Mars	PEC01M006BEP01	1.0	1.13	Conforme
	PEC13PPR01BEP	1.1		
	PEC22M006BEP01	1.3		
23 Mars	PEC01M006BEP01	1.1	1.1	Conforme
	PEC13PPR01BEP	1.1		
	PEC22M006BEP01	1.1		
24 Mars	PEC01M006BEP01	1.0	1.06	Conforme
	PEC13PPR01BEP	1.1		
	PEC22M006BEP01	1.1		
25 Mars	PEC01M006BEP01	1.1	1.16	Conforme
	PEC13PPR01BEP	1.2		
	PEC22M006BEP01	1.2		
28 Mars	PEC01M006BEP01	0.7	0.76	Conforme
	PEC13PPR01BEP	0.8		
	PEC22M006BEP01	0.8		
29 Mars	PEC01M006BEP01	0.8	0.83	Conforme
	PEC13PPR01BEP	0.9		
	PEC22M006BEP01	0.8		
30 Mars	PEC01M006BEP01	0.8	0.86	Conforme
	PEC13PPR01BEP	0.9		
	PEC22M006BEP01	0.9		



**Figure V.4.** La courbe représentative du suivi la Conductivité pendant 7 jours.

### • Interprétation des résultats :

Les résultats obtenus lors du suivi de la conductivité de l'eau purifiée à l'unité de Saidal Constantine 02 montrent que cette dernière est conforme aux normes indiquées par la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition.

**Remarque :** Le test des métaux lourds n'était pas effectué par ce que les résultats de la conductivité de l'EP ne dépassent pas celles des normes indiquées pour l'EPPI.

**c. Test de Nitrate :** Après l'application du mode opératoire mentionné dans la partie précédente (Matériels et Méthodes) on obtient une coloration légèrement bleu, pas plus intense que celle du témoin préparé, et cela pendant les essais des 7 jours.

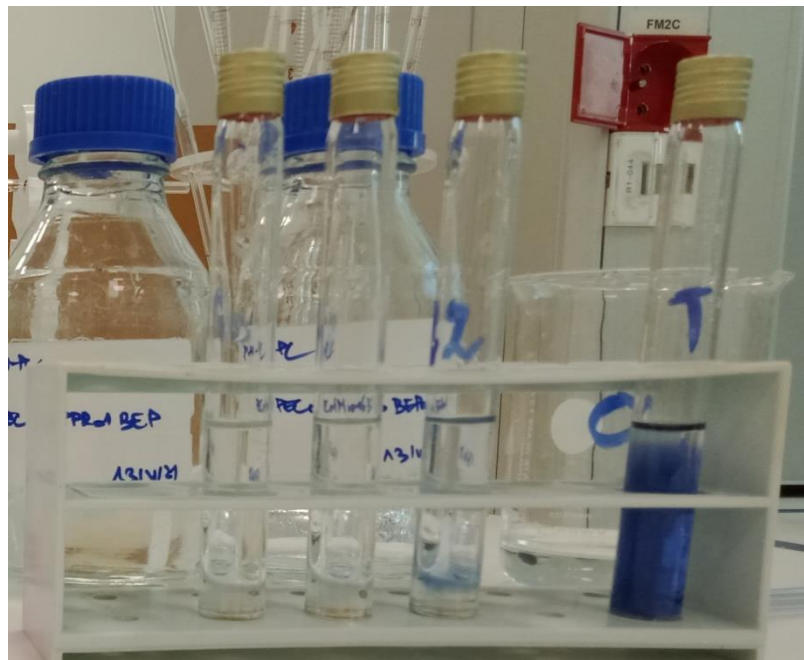
Cela indique que l'EP est conforme aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition.



Les résultats sont montés sur le tableau ci-dessous :

**Tableau V.4.** Les résultats du test de Nitrate pendant 7 jours.

Echantillon	22 Mars	23 Mars	24 Mars	25 Mars	28 Mars	29 Mars	30 Mars
PEC01M006BEP01	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
PEC13PPR01BEP	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
PEC22M006BEP01	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme



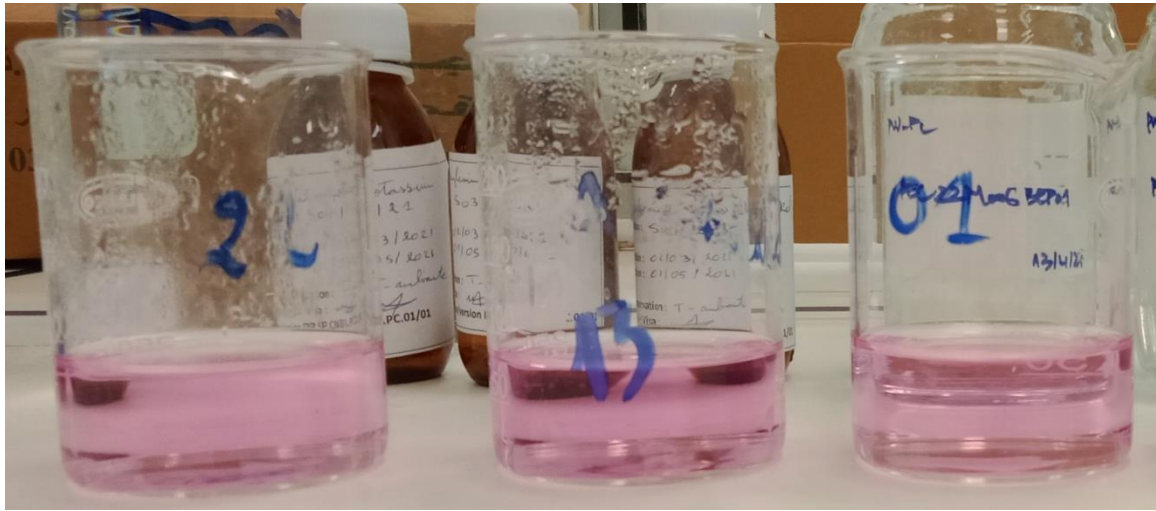
**Figure V.5.** Résultats du test de Nitrate (le témoin à droite).

**Remarque :** pour les jours du 22 et 25 on remarque une coloration bleue plus intense que celle des autres jours mais elle reste moins intense que celle du témoin et donc les échantillons de ces jours sont toujours conformes aux normes.

**d. Substances Oxydables :** Après l'application du mode opératoire mentionné dans la partie précédente (Matériels et Méthodes) on obtient une coloration légèrement rosée pendant les 7 jours du suivi. Cela indique que l'EP est conforme aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition. Les résultats obtenus sont résumés sur le tableau ci-dessous :

**Tableau V.5.** Les résultats du test des substances oxydables pendant 7 jours.

Echantillon	22 Mars	23 Mars	24 Mars	25 Mars	28 Mars	29 Mars	30 Mars
<b>PEC01M006BEP01</b>	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
<b>PEC13PPR01BEP</b>	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
<b>PEC22M006BEP01</b>	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme



**Figure V.6.** Résultats du test des substances oxydables.

### V.3.2. Analyses Microbiologiques :

**a. Dénombrement des germes aérobies totaux :** Le nombre de colonies sur la membrane permet de calculer la concentration bactérienne (N) en UFC par mL selon la formule suivante :

$$N = \frac{\text{Nombre d'UFC sur la membrane filtrante}}{\text{Volume de produit filtré (en mL)}}$$

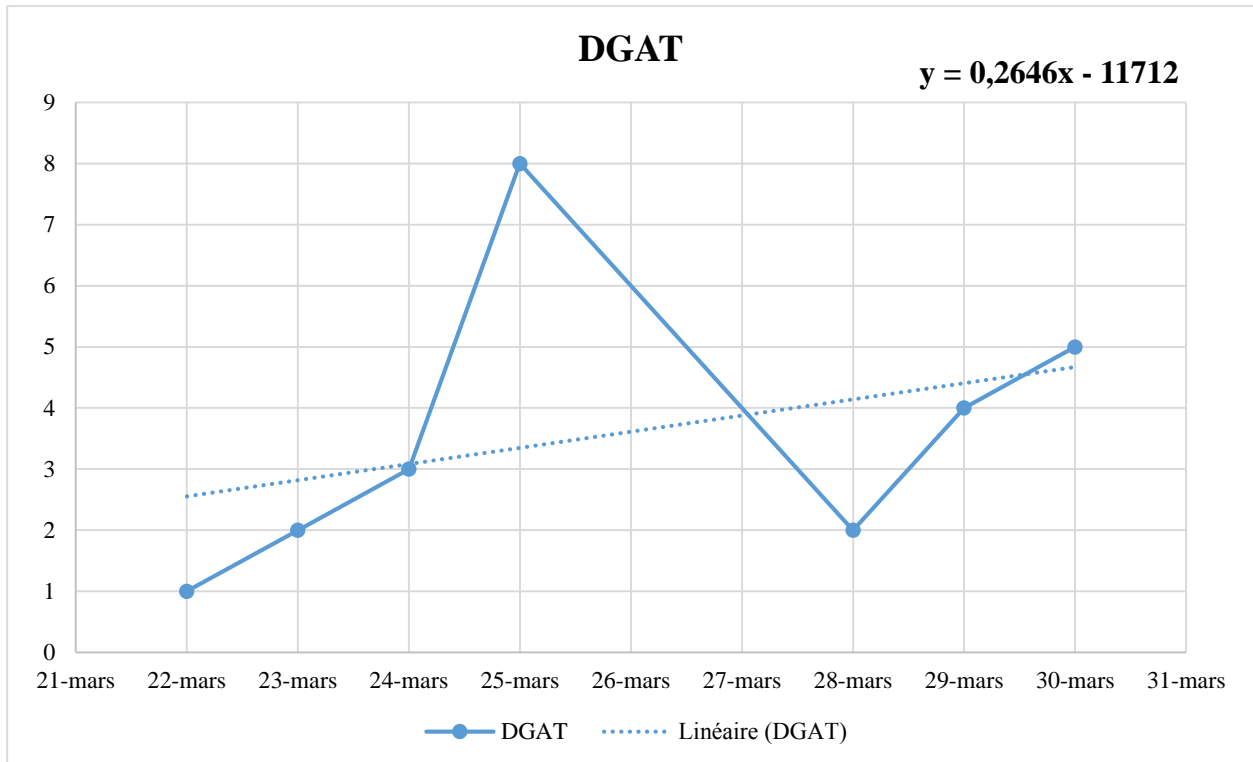
Pendant les 7 jours du suivi on remarque une absence des colonies microbienne sur la boîte de l'air passif ce qui indique que les conditions de travail sont bonnes (propreté de la zone analytique sous la hotte à flux laminaire), on remarque aussi l'absence des colonies sur la boîte du témoin négatif, cela indique que l'analyste a bien suivi le protocole opératoire.

## Chapitre V : Contrôle Qualité des Eaux Purifiées.

Les résultats de ce test sont résumés sur le tableau ci-dessous :

**Tableau V.6.** Les résultats du suivi microbiologique de l'EP pendant 7 jours.

Jour	Echantillon	Résultats (UFC/mL)	Moyenne (UFC/mL)	Description selon la norme
22 Mars	PEC01M006BEP01	01	01	Conforme
	PEC13PPR01BEP	01		
	PEC22M006BEP01	02		
23 Mars	PEC01M006BEP01	02	02	Conforme
	PEC13PPR01BEP	02		
	PEC22M006BEP01	03		
24 Mars	PEC01M006BEP01	03	03	Conforme
	PEC13PPR01BEP	03		
	PEC22M006BEP01	03		
25 Mars	PEC01M006BEP01	21	08	Conforme
	PEC13PPR01BEP	01		
	PEC22M006BEP01	01		
28 Mars	PEC01M006BEP01	03	02	Conforme
	PEC13PPR01BEP	02		
	PEC22M006BEP01	01		
29 Mars	PEC01M006BEP01	06	04	Conforme
	PEC13PPR01BEP	03		
	PEC22M006BEP01	03		
30 Mars	PEC01M006BEP01	06	05	Conforme
	PEC13PPR01BEP	07		
	PEC22M006BEP01	02		



**Figure V.7.** La courbe représentative du suivi microbiologique de l'EP pendant 7 jours.

### • Interprétation des résultats :

Durant les 07 jours du suivi microbiologique, on remarque que les résultats du DGAT obtenus sont toujours inférieurs au 100 UFC/mL qui est le seuil indiqué par Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition et donc cette analyse nous montre que l'eau purifiée est conforme.

### V.4. Conclusion :

Après interprétation des résultats des analyses faites aux seins du laboratoires physico-chimique et laboratoire microbiologique en conclus que l'eau purifiée produite par l'unité Saidal Constantine 02 est une eau purifiée de bonne qualité.

***CONCLUSION***

***GENERALE***

## CONCLUSION GENERALE

Contrairement aux procédés d'obtention d'autres produits, l'eau n'est pas testée ni soumise à une libération par lot avant utilisation. Le contrôle qualité est donc nécessaire au cours du procédé de traitement de cette dernière pour répondre aux exigences de la Pharmacopée.

Au cours de notre travail, on a suivi les étapes de production de l'eau purifiée à la station de traitement des eaux au sein de l'unité Saidal Constantine 02 et son contrôle de qualité. Pour confirmer que cette eau est d'une bonne qualité elle passe par une série d'analyses physico-chimiques et microbiologiques. Le suivi était fait sur 07 jours, les résultats obtenus montrent que :

- L'eau produite à une conductivité inférieure à 4.3  $\mu\text{S}/\text{cm}$ .
- Une absence quasi-totale des substances oxydables et du nitrate.
- L'eau a une bonne qualité microbiologique (DGAT inférieure à 100 UFC/mL).

Ces résultats montrent que l'eau purifiée produite par l'unité de Saidal Constantine 02 est conforme aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition (Physico-chimiques et Microbiologiques).

## *Références Bibliographiques*

## REFFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Site officiel du groupe SAIDAL : <https://www.saidalgroup.dz>.
- [2] M. Lassoued, « validation d'un procédé de fabrication d'un médicament générique suivi par une comparaison avec son médicament breveté ». Université Badji Mokhtar, Annaba. Mémoire du Master 2018, pp 11-13.
- [3] Journal Officiel De La République Algérienne Démocratique Et Populaire ; Conventions Et Accords Internationaux - Lois Et Décrets Arrêtés, Décisions, Avis, Communications Et Annonces (Traduction Française) ; N°46 ; 29 juillet 2018 ; 57<sup>ème</sup> année.
- [4] OMS, Guide sur l'accès aux traitements liés au VIH/Sida - Recueil d'informations, d'outils et de références à l'intention des ONG, des organisations communautaires (OC) et des groupes de PVS - Chapitre 3.2.E.
- [5] OMS, Guide sur l'accès aux traitements liés au VIH/Sida - Recueil d'informations, d'outils et de références à l'intention des ONG, des organisations communautaires (OC) et des groupes de PVS - Chapitre 3.2.E.
- [6] Dr. Chenaf, Les Formes Liquides Destinée à La Voie Orale, pp 02-05.
- [7] Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) ; WHO/VSQ/97.01 ; ORIGINAL : ANGLAIS ; DISTR. : GÉNÉRALE.



[8] Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multisource (génériques) ; Manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique.

[9] Bonnes pratiques de fabrication de l'OMS : eau à usage pharmaceutique ; Original version published in English in Annex 2, WHO Technical Report Series 986, 2014.

[10] Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition.

[11] Dr. Cheikh. Cours : Les eaux à usage pharmaceutique. Université d'Alger.

[12] GHELMI Abdelhakim, « 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 ». UNIVERSITE BADJI MOKHTAR- ANNABA. . Mémoire du Master 2017, pp 17.

[13] EL MORHIT Mohammed, « Hydrochimie, éléments traces métalliques et incidences Ecotoxicologiques sur les différentes composantes d'un écosystème estuarien (bas loukkos) ». Université Mohammed, Maroc. Thèse de doctorat 2009. pp 72–73.

[14] Nisbet M et Verneaux J., 1970. Composantes chimiques des eaux courantes : discussion et proposition de classes en tant que base d'interprétation des analyses. Ann. De limnologie. Tome 6, n°2, 161-190.

[15] Le site web officiel de l'association santé environnement France [www.asef-asso.fr](http://www.asef-asso.fr)

[16] Le site web officiel du journal quotidien français Le Figaro : [www.sante.lefigaro.fr](http://www.sante.lefigaro.fr)

[18] D. GEHIN, C. LE BACLE (2011), « *Endotoxines en milieu de travail, origine et propriétés toxiques des endotoxines. Métrologie* », N° 126, pp 225.

[19] Dr. HAICHOIR Nora, Cour : Techniques de Contrôle Microbiologique, Université Ferhat Abbas Sétif 1.

[20] Farshid S. Cours 2ème année master en pharmacie : Eau pour l'usage pharmaceutique. Ecole de pharmacie Genève- Lausanne.

[21] Site officiel de Lenntech : <https://www.lenntech.fr>.

[22] Bonnes pratiques de fabrication de l'OMS : eau à usage pharmaceutique ; Original version published in English in Annex 2, WHO Technical Report Series 970, 2012.

# *A N N E X E*

ANNEXE 01 : Traitement des eaux purifiées.

