

N° d'ordre :

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

**FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE**

MEMOIRE

Présenté pour obtenir le diplôme de

MASTER

Filière: Chimie

Spécialité: Chimie pharmaceutique

Présenté par :

TEZKRATT Lynda & BELKESSAM Nora

**Qualification des équipements producteurs
des eaux à usages du centre de bioéquivalence
du
Groupe SAIDAL.**

Soutenu publiquement le 26 /09/2017, devant le jury d'examen composé de:

Mme FERNANE FARIDA	professeur	U.M.M.T.O	Présidente.
Mme ABERBACHE NEFISSA	Directrice du centre de bioéquivalence		Encadreur.
Mme KICHOU NORA	M.C.B	U.M.M.T.O	Examinatrice.
Mme MAZARI TASSAADIT	M.C.A	U.M.M.T.O	Examinatrice.

Promotion 2017

Remerciements

Avant tout, nous remercions le bon dieu le tout puissant de nous avoir donné la force nécessaire pour parvenir à finaliser ce modeste travail.

Ensuite nous tenons à témoigner notre profonde gratitude et nos remerciements les plus sincères à :

*Docteur **ABERBACHE** notre promotrice, directrice du centre de bioéquivalence de nous avoir donné l'opportunité d'accomplir ce stage au niveau du centre de bioéquivalence (SAIDAL) et nous faire profiter de son expérience et qui n'a cessé de prodiguer des conseils au long de notre parcours.*

*Dr **FERNANE** de nous avoir suggéré ce thème et de nous avoir donné l'opportunité d'accomplir ce stage au niveau du centre de bioéquivalence (SAIDAL).*

*Nos enseignants pour leur aide et leurs conseils durant notre cursus en Particulier, Mr. **TEZKRATT**, M^{lle} **CHEIKH**, Mr. **KADOUCHE**.*

*Mr. **FERKIOUI** qui nous a suivis tout au long du stage pratique au sein de la station d'adoucissement d'eau du centre du bioéquivalence.*

L'ensemble du personnel du centre de bioéquivalence qui nous ont bien accueillis et reçus.

*Mr. **VINCENT Génies** spécialiste en qualification des équipements de marque Waters pour la formation et les explications qui nous a fournis.*

*Mr. **Imad** ingénieur spécialiste de qualification des équipements de marque SARTORIUS.*

*Nos remerciements vont également à toute l'équipe de laboratoire de contrôle **SEAAL** des deux agences **KOUBA** et **BOUDOUAOU**.*

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à :

Mes parents :

Maman, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Papa, mon enseignant Mr S.TEZKRATT de l'UMMTO qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

Mes frères et sœurs en particulier « Rosa, Saloua » qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

SARA, SMAIL, Bravo et félicitations mes chers frères pour les baccalauréats réussis avec mention, je suis vraiment fières de vous, je vous souhaite le meilleur pour la suite de votre futur doctorat incha allah.

MERIEM, LYLIA, mes chéries, mes sœurs et mes meilleures copines.

A mes amies les plus chères avec lesquelles nous avons partagé des moments inoubliables : ma binôme Nounou, Nawel, Nadia, Amar, Roqaya, Lilia, Meriem, Saloua, Fatiha, Sadia, Malika, Idir, Hafida, Ouissam, Lyna, Loubna, Feriel, Samir.

Lynda

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

*Ma grand-mère MESSAD, pour sa présence et sa gentillesse.
Mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, pour
m'avoir permis de réaliser ces longues études et qui m'ont
donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer, l'estime, le
dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous
accordez santé, longue vie et bonheur.*

*A ma très chère sœur Saliha, son mari Mourad et ces
enfants : Fatma et Younes.*

*Vous êtes toujours présents à mes côtés, vous avez fait en
sorte à ce que je ne manque.*

Mes frères

*A mes adorables amies : Lyes, Sekoura, Tinhinane, Amina,
Djamila, Nawel, Nadia... de notre sincère et profonde
amitié avec qui j'ai passé de merveilleux moments dans notre
vie étudiante. Grace à vous ces années ont été ponctuées de
moments d'évasion, vous êtes pour moi des frères, sœurs et
des amis sur qui je peux compter.*

A tous les membres de ma famille, petits et grands.

*A ma chère binôme LINDA, avec qui j'ai. Passé d'agréables
moments durant la réalisation de ce travail et avec qui j'ai
gardé de très bons souvenirs.*

Nora

Sommaire

Remerciements	
Dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Glossaire	
Introduction générale	1
Chapitre I : Généralités sur les eaux pharmaceutiques.	
Introduction	3
1. Différents types d'eaux.....	3
Eaux non décrites dans la pharmacopée	3
Eau potable.....	3
Eau Adoucie	3
Eaux décrites dans la pharmacopée	3
Eau purifiée	3
Eau hautement purifiée	4
Eau pour préparations injectables	4
3. Usages des eaux pharmaceutiques.....	4
4.Paramètres de contrôle qualité.....	5
Paramètres de l'analyse physico-chimique.....	5
Caractère organoleptique	5
Conductivité	5
Potentiel hydrogène.....	5
Concentration en calcium.....	5
Dureté (titre hydrométrique)	5
Concentration en Magnésium	5
Carbone organique total	6
Turbidité.....	6
Paramètres de l'analyse microbiologique.....	6
Recherche et dénombrement de certaines bactéries comme coliformes et Escherichia coli et des entérocoques intestinaux.....	6
A. Recherche et dénombrement des bactéries coliformes et d'Escherichia coli.....	7
B. Recherche et dénombrement des entérocoques intestinaux	7
5. Les normes admises.....	7

Chapitre II : Techniques de traitement des eaux pharmaceutiques.

Introduction	9
1. Procédés physiques.....	9
Filtration	9
Principe.....	9
Types de filtres	9
a) Filtres à sable.....	9
b) Filtres à cartouches lavables et filtres autonettoyants	9
Microfiltration	9
Osmose inverse.....	9
Principe	9
2. Procédés chimiques	10
Adoucissement	10
Principe	10
Différentes méthodes d'adoucissement de l'eau	10
A. Décarbonations.....	10
B. Élimination de la dureté permanente	11
C. Adoucissement de l'eau par une résine échangeuse d'ions	11
Principe de la régénération des résines de l'adoucisseur.....	12
D. Adoucissement d'eau par le procédé électrolytique	12
3. Procédés électrochimiques	13
Désinfection.....	13
Ozonation.....	13
Stérilisation par rayons ultraviolets.....	13
Électrodéionisation	13
4. Procédés thermique	14
Distillation	14

Chapitre III: Méthodologie expérimentale.

1. Réactifs	15
Pour régénération de la station de traitement adoucie	15
Pour les analyses physico-chimiques de l'eau.....	15
Réactif pour le test de dureté.....	15
Mesure de dureté TH.....	15
Calcul de concentration en Calcium.....	15
Pour les analyses microbiologiques.....	15

Recherche des bactéries coliformes et d'Escherichia Coli.....	15
Recherche des entérocoques intestinaux	15
2. Matériels	16
. Matériels d'études.....	16
Matérielsde contrôle qualité	18
2.1. Matériels pour les analyses physico-chimiques	18
2.2.2. Matériels pour les analyses microbiologiques	18
3. Méthodes	19
.Échantillonnage	19
Pour les analyses physico-chimiques	19
Pour les analyses microbiologiques	19
Points d'échantillonnage de l'eau adoucie	19
3.2. Etudes de performance des équipements de traitement d'eau	19
4. Récapitulatif des essais réalisés	24
Points d'échantillonnage.....	25
Etapas de vérification de la conformité des eaux	25

Chapitre IV : Résultats et discussions.

1. Résultatsdes analyses microbiologiques des eaux	26
2. Vérification de la conformité de la station d'adoucissement d'eau	26
Analyses statistiques de la constance des paramètres de conformité d'eau adoucie	26
3. Etude comparative des paramètres de conformité de l'eau adoucie durant les trois périodes d'étude avant régénération.....	28
3.1. pH	28
Conductivité	28
Dureté	29
Discussions sur la qualité de l'eau adoucie et eau potable	30
4. Résultats de la conformité de la station d'adoucissement d'eau après régénération	30
Analyses statistiques de la constante des paramètres de conformité d'eau adoucie.....	30
Etudes comparative des paramètres de conformité de l'eau adoucie après régénération.....	32
4.2.1. pH.....	32
Conductivité.....	32
Dureté.....	33
Dosage du calcium	34
Turbidité.....	34
5. Vérification de la performance du purificateur Sartorius confort II.....	35
Résultats de conformité de l'eau purifiée	35
Résultats de conformité de l'eau ultra-purifiée	37
Dureté.....	37
COT.....	37

Conductivité.....	37
Discussion générale	37
Conclusion.....	38
Références bibliographiques.	

Liste des abréviations

COT : Carbone organique total.

DQ : Document de qualification.

EDI : Électrodionisation.

EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétracétique $C_{10}H_{14}N_2O_8$.

EHP : Eau hautement purifiée.

EP : Eau purifiée.

EPPI : Eau pour préparation injectable.

°f : Degré français.

MS : Spectromètre de masse.

N : Normalité

OMS : Organisation mondiale de la santé.

pH : Potentiel hydrogène.

PVC : Polychlorure de vinyle

QC : Qualification de conception.

QI : Qualification d'installation.

QO : Qualification opérationnelle.

QP : Qualification de performance.

RO : Module d'osmose inverse.

TH : Titre hydrométrique ou dureté.

UFC : Unité formant colonie.

UPLC : Chromatographie en phase liquide ultra performante.

UV : Ultraviolet.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Applications des différents types d'eaux.....	4
Tableau 2 : Normes des paramètres physico chimiques et microbiologiques d'eau potable et d'eau adoucie	7
Tableau 3: Normes de chaque eau pharmaceutique telle que précisée dans la pharmacopée Européenne 6e édition 2008	8
Tableau 4 : Equipements et matériels de la station d'adoucissement d'eau PERMO 6000	16
Tableau 5 : Equipements et matériels utilisés dans la station de purification d'eau Sartorius Arium Comfort II.....	17
Tableau 6 : Matériels de mesure des différents paramètres physico chimiques.....	18
Tableau 7 : Nomenclature des points de prélèvements des différents types d'eaux (potable et adoucie)	19
Tableau 8 : Rôles des compartiments du purificateur	22
Tableau 9 : Différents points de prélèvements des différents types d'eaux	25
Tableau 10 : Résultats des analyses statistique des paramètres physico chimiques avant la régénération de la station d'adoucissement	27
Tableau 11 : Résultats des analyses statistiques des paramètres physico-chimiques de l'eau après la régénération de la station d'adoucissement	31
Tableau 12: Valeurs de pH du d'eau purifiée en fonction du temps	35
Tableau 13: Valeurs de la conductivité d'eau purifiée en fonction du temps	36
Tableau 14 : Valeurs de dureté d'eau pure en fonction du temps	36
Tableau 15 : Valeurs de la turbidité d'eau pure en fonction du temps.....	36

Liste des Figures

Figure 1 : Principe de l'osmose et l'osmose inverse	10
Figure 2 : Principe d'obtention d'eau adoucie par échange d'ions	12
Figure 3 : principe de stérilisation d'eau par UV	13
Figure 4 : Principe de fonctionnement de l'électrodéionisation de l'eau.....	14
Figure 5 : Produits de dosage de calcium et dureté	15
Figure 6: Station d'adoucissement d'eau PERMO 6000.....	16
Figure 7 : Emplacement du purificateur SARTARIUM ARIUM COMFORT II	17
Figure 8: Equipements de purificateur SARTARIUM ARIUM COMFORT II	18
Figure 9 : Schéma de procédé d'adoucissement de la station PERMO 6000.....	20
Figure 10 : Circuit de traitement d'eau ultra pure	21
Figure 11: Diagramme de production d'eau pure.....	22
Figure 12 : Diagramme de production d'eau ultra pure	23
Figure 13 : Résultats de la recherche de dénombrement bactériens de l'eau adoucie.....	26
Figure 14: Résultat de la recherche de dénombrements bactériens d'eau pure.....	26
Figure15 : Histogramme comparatif du pH d'eau Potable et d'eau adoucie.....	28
Figure 16 : Histogramme comparatif de la conductivité d'eau potable et l'eau adoucie	29
Figure 17 : Histogramme de comparaison de dureté d'eau potable et d'eau adoucie	30
Figure 18 : Résultat de la dureté d'eau adoucie (1 goutte de réactif)	30
Figure 19 : Résultat de la dureté d'eau adoucie (15 gouttes de réactif)	30
Figure 20 : Résultats comparatifdes pH d'eau adoucie et potable après régénération	32

Figure 21 : Histogramme de comparaison de conductivité d'eau douce et potable après régénération	33
Figure 22 : Aspect des solutions du test de dureté d'eau adoucie après régénération.....	33
Figure 23 : Histogramme de comparaison de dureté d'eau adoucie après régénération	33
Figure 24 : Aspect des solutions du test de dosage de calcium d'eau adoucie après régénération	34
Figure 25 : Histogramme de comparaison de concentration de calcium d'eau adoucie après régénération	34
Figure 26 : Valeurs de turbidité d'eau adoucie après régénération de la station.....	35
Figure 27: Histogramme de comparaison du pH mesuré d'eau purifiée en fonction du temps ...	35
Figure 28: Histogramme de comparaison de valeurs de conductivité mesuré d'eau purifiée en fonction du temps	36
Figure 29 : Courbe représentatif des valeurs de turbidité d'eau pure.....	36

Glossaire

Bioéquivalence

La bioéquivalence ou bio-équivalence est un terme de pharmacologie. Deux principes actifs sont dits bioéquivalents lorsque, administrés à la même concentration, ils engendrent normalement les mêmes effets.

Eau déminéralisé

L'eau déminéralisée est une eau qui ne contient en principe aucun ion (tels Ca^{2+} et HCO_3^-). On l'appelle aussi eau déionisée, elle est qualifiée d'eau purifiée.

Dureté permanente

La dureté permanente définit une dureté qui exprime la teneur de l'eau en chlorures, nitrates, sulfates, phosphates et silicates de Calcium et de magnésium.

Dureté temporaire

La dureté temporaire exprime la teneur de l'eau en carbonates et bicarbonates de Calcium et de magnésium. Cette dureté est exprimée soit en mg/l équivalent CaCO_3 , soit en degrés français.

Solution pour hémodialyse

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

Résumé

L'objectif de notre travail, est de qualifier les équipements producteurs des eaux du centre de bioéquivalence du groupe « SAIDAL » y compris la station d'adoucissement d'eau et la station de purification, par des études de performance et de fonctionnement. Elles sont destinées à être utilisées en laboratoire de bio analyse en utilisant plusieurs méthodes telles que l'échange d'ions, filtration, osmose inverse et électrodionisation. Une démarche suivie pour la vérification de la conformité de la qualité des eaux produites par la station d'adoucissement. Le principe de cette dernière consiste à appauvrir l'eau en calcium et en magnésium. Les résultats d'analyses physico-chimiques et microbiologiques effectuées sur l'eau d'entrée et de sortie de l'adoucisseur sont conformes aux normes de l'OMS. L'application de cette eau est d'alimenter un purificateur après une série de qualifications d'installation, opérationnelle et de performance. Les résultats enregistrés de contrôles qualité d'eau pure et ultra-pure sont conformes aux spécifications de la pharmacopée européenne 6eme édition 2008. L'eau ultra pure produite est dédiée spécialement pour la phase mobile de l'équipement UPLC MS/MS.

Mots clés : qualification, eau pure, eau ultra pure, échange d'ions, analyses physico-chimiques.

Abstract

The objective of our work is to qualify the water production equipment of the bioequivalence center of the "SAIDAL" group, including the water softening station and the purification plant, by performing and operating studies. are intended to be used in the laboratory of bio analysis using several methods such as ion exchange, filtration, reverse osmosis and électrodionisation. An ongoing process for verifying the conformity of the water quality produced by the softening station. The principle of the latter is to deplete the water in calcium and magnesium. The results of physicochemical and microbiological analyzes carried out on the inlet and outlet water of the softener comply with WHO standards. The application of this water is to power a purifier after a series of installation, operational and performance qualifications. The recorded results of pure and ultra-pure water quality controls comply with the specifications of the European Pharmacopoeia 6th edition 2008. The ultra pure water produced is dedicated specifically for the mobile phase of the MS / MS UPLC equipment.

Keywords: qualification, pure water, ultrapure water, ion exchange, physicochemical analyzes.

ملخص

الهدف من عملنا، هو التأهيل للمعدات المنتجة للمياه من مركز التوافق الحيوي لمجموعة « SAIDAL » بما في ذلك محطة تليين المياه ومحطة التنقية، من خلال دراسات الأداء والوظيفة. من المفترض أن تستخدم في مختبر التحليل البيولوجي باستخدام عدة طرق مثل التبادل الأيوني، الترشيح، التناضح العكسي والتأين الكهربائي. نهج متبع للتحقق من مطابقة جودة المياه المنتجة من محطة التليين. مبدأ الأخير هو استنزاف المياه من الكالسيوم والمغنيسيوم. النتائج التحليلية الفيزيوكيميائية والميكروبيولوجية التي أجريت على المياه الداخلة والمياه الخارجة من التليين تتوافق مع معايير منظمة الصحة العالمية. التطبيق من هذه المياه هو تشغيل مكنى تنقية بعد سلسلة من التأهيلات التركيبية، التشغيلية وأداء. النتائج المسجلة من مراقبة جودة المياه النقية والمياه فائقة النقا تتوافق مع المواصفات من pharmacopée الأوروبية 6th طبعة 2008. المياه فائقة النقا المنتجة مخصصة خصيصاً للطور المتحرك للمعدات UPLC MS/MS.

الكلمات البحث: التأهيل، المياه النقية، المياه فائقة النقا، التبادل الأيوني، التحاليل الفيزيوكيميائية.

Agzul

Iswi-nneysegleqdic-agi, d tafara n wamanzeddigen, d Waman zeddigen a^{as} neyimsariyen, ttunefken anda ttarrantasle^{ne}yamsisled anda ssexdamenugar n tarrayinamwayeniwumiqqarenambiddel n "les ions", aslay, ayeniwumiqqarendayen"osmose" ametti d "élecrodionisation". Ttamhelttaba^{en} i uselkenumerkid n wamanafarissegwadeg n usilwey.

Amenzay n uneggaru-agi, d asgellel n waman s "l'calicium" akked"l'magnésium".

Igema^{ums}isled-agi a^{ayan}-takruraakkedadday-tudressnaisemdayenyefwaman n ukcam d wufuy n umsilwey d wid i ilaqen i walugenyetta^{en} almad n tmejjiTuruppit n te^{rig}ttis s^{iset} (6_{st}) n useggas n sin n yigiman d ^{am} (2008).

Imr-nni, asnas n waman-agi d asečč n umsizdeg, ube^{ed} n umazrar n usew^{ed} d usebde^d.

Tamhelt d tablalt, igema^{ik}elsen n usefqed n umerkid n wamanzeddigen d wamanzeddigena^{as} d wid i ilaqen i umuzzeg i iwatan.Amanzeddigena^{as} d tafarasseq^{dacentent}tmuzzgen i wannufn tigawt n ugraw UPLC MS/MS.

Awal n tasarutt :amanzeddigen, amanzeddigena^{as}, ambiddel n "les ions", a^{ayan}-takruraakkedadday-tudressna.

Introduction générale :

L'eau est essentielle pour les industries. Seulement, il faut se servir d'eau spécifique dans certains secteurs, notamment dans la santé et en particulier dans l'industrie pharmaceutique.

Comme tous les secteurs économiques importants, les laboratoires pharmaceutiques utilisent les ressources naturelles en eau. Par contre, comparés à d'autres secteurs d'activité, ils demeurent de petits consommateurs à l'échelle industrielle et s'efforcent même de réduire toujours plus leur consommation. Ils sont cependant contraints à l'emploi des traitements les plus poussés de leurs eaux de procès pour les besoins de leur production. Ceci est la conséquence d'un cadre réglementaire strict régissant leurs activités en leur imposant une qualité d'eau très élevée.

L'industriel pharmaceutique n'a d'autre alternative que de répondre aux exigences de la pharmacopée européenne. C'est pour cette raison que le choix du procédé de production de l'eau de bonne qualité est important.

Les laboratoires pharmaceutiques sont de grands consommateurs d'eau. Or, la qualité de l'eau du réseau est loin de répondre aux normes parce qu'elle contient des sels dissous, des matières organiques, des particules et des micro-organismes qui polluent, voire détruisent les produits ou les procédés.

La chaîne UPLC MS/MS du laboratoire de bioéquivalence de SAIDAL, exige une pureté d'eau très élevée, et doit être exempte de polluants même à l'état de traces. Elle doit faire l'objet d'une vigilance particulière de tous les instants et doit répondre aux normes de conformité physicochimique et bactériologique définies par la réglementation de la pharmacopée européenne.

La qualification des équipements de traitement d'eau est un enjeu majeur en pharmacie. Ainsi, un cadre réglementaire rigoureux accompagne toutes les étapes de sa production.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la qualification d'une station d'adoucissement et de purification d'eau pour avoir une eau ultra pure.

Ce document est composé de deux parties :

- La première partie, comporte une étude bibliographique portant sur les eaux pharmaceutiques et leurs procédés de production.
- La deuxième partie du travail est expérimentale portant sur:

- Qualifications des deux systèmes de production d'eaux par des études de performance et de fonctionnement de différentes stations.
- Qualification du purificateur de laboratoire de bio analyse par la réalisation des trois étapes de qualification (Qualification d'installation, qualification opérationnelle, qualification de performance).
- Caractérisation physicochimique et microbiologique des échantillons d'eaux prélevées dans les unités de production d'eau adoucie, pure et ultra pure.

Introduction

Les pharmacopées définissent la qualité des eaux destinées à la production ainsi que son mode d'obtention et son contrôle de qualité.

Des seuils d'alerte et d'intervention sont établis en vue de la détection de toute évolution indésirable. Elles décrivent donc les qualités physico-chimiques et microbiologiques requises pour chacune des eaux «monographies», les méthodes d'analyse pour valider leur conformité.

1. Différents types d'eau**Eaux non décrites dans la pharmacopée**

Les eaux non décrites dans les pharmacopées dites de procédés sont caractérisées par leurs qualités: eau potable, eau adoucie.

Eau potable

Une eau est dite potable quand elle satisfait à un certain nombre de caractéristiques la rendant propre à la consommation humaine.

L'eau potable est une eau ayant des 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.

Les standards de référence dans ce domaine diffèrent selon les époques et les pays et selon l'autorité en charge de cette définition dans certains pays [1].

Eau Adoucie

L'eau douce est essentielle à la santé et au maintien des écosystèmes qui fournissent notre alimentation ainsi que d'autres biens et services essentiels. Environ 2,5% de l'eau présente sur terre est de l'eau douce, en bonne partie inaccessible.

Une eau adoucie est une eau pauvre en calcium Ca et en magnésium Mg[1].

Eaux décrites dans la pharmacopée

Les eaux à usage pharmaceutique peuvent être classées en trois familles selon les pharmacopées Européennes.

- Eau dite « purifiée » (EP) ;
- Eau « hautement purifiée » (EHP) ;
- Eau « pour préparations injectables » (EPPI).

Eau purifiée

C'est une eau destinée à la préparation des médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée.

L'eau purifiée est préparée par distillation, par échange d'ions, par osmose inverse ou par tout autre procédé approprié à partir d'une eau destinée à la consommation humaine.

L'eau purifiée est conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination [2].

Eau hautement purifiée

Eau déminéralisée destinée à être utilisée dans la préparation de médicaments lorsqu'une eau d'une qualité biologique et/ ou minérale élevée est nécessaire, sauf dans les cas où l'emploi d'eau pour préparations injectables est requis. La technique de purification utilisée est l'ultrafiltration qui permet d'obtenir une eau hautement purifiée ou dite ultra-pure [2].

Eau pour préparations injectables

Eau apyrogène, stérilisé et déminéralisée destinée soit à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux, soit à la dissolution ou la dilution de substances ou préparations pour administration parentérale (eau stérilisée pour préparations injectables) [2].

3. Usages des eaux pharmaceutiques

L'eau à usage pharmaceutique remplit plusieurs fonctions que ce soit pour la production de médicaments ou pour contrôle qualité ou pour utilisation médicale ; ceux-ci sont résumés dans le tableau 1 ci-dessous [3] :

Tableau 1 : Applications des différents types d'eaux pharmaceutiques.

Eaux pharmaceutiques	Applications
Eau adoucie (EA)	● Remplissage de circuits climatiques ● Protection des machines à laver et des fours à vapeur ● Production d'eau chaude sanitaire ● Alimentation de procès industriels (ex : tours aéro-réfrigérantes, chaudières, circuits techniques, eau de refroidissement...).
Eau purifiée (EP)	Au laboratoire de contrôle qualité : ● Dosage ● Test de dissolution in vitro ● Test de délitement ● Analyses par spectrophotomètre UV/Vis, ... Production et Préparations des médicaments : ● Préparations orales, Solutions pour nébulisation, préparations dermatologiques, Préparations nasales et optiques, granulés, enrobage des comprimés, lyophilisats non stériles.... ● Nettoyage, rinçage des équipements ...
Eau hautement purifiée (EHP) ou Ultra-pure	Au laboratoire de contrôle Qualité : ● Analyses par HPLC, UPLC ● Analyse microbiologique Dans l'industrie biomédicale : préparation des produits stériles : sérum, de solutions ophtalmiques, milieux de culture....

4. Paramètres de contrôle qualité

4.1 Paramètres des analyses physico-chimiques

4.1.1. Caractère organoleptique : limpidité, couleur, odeur.

Conductivité

La conductivité électrique d'une eau est la conductance d'une colonne d'eau comprise entre deux électrodes métalliques de 1 cm² de surface et séparées l'une de l'autre de 1 cm. Elle est l'inverse de la résistivité électrique.

La mesure de la conductivité permet d'évaluer rapidement mais très approximativement la minéralisation globale de l'eau et d'en suivre l'évolution [4].

Potentiel hydrogène

Le pH exprime l'acidité ou l'alcalinité suivant qu'il se trouve dans la bande de 0 à 14. Le 7 constitue la neutralité du milieu. Le pH est indissociable de la température de l'oxygène dissous, de la minéralisation totale [4].

Concentration en calcium

Le calcium est un métal alcalino terreux extrêmement répandu dans la nature et en particulier dans les roches calcaires sous forme de carbonates. Composant majeur de la dureté de l'eau, le calcium est généralement l'élément dominant des eaux potables. Sa teneur varie essentiellement suivant la nature des terrains traversés. Il existe surtout à l'état d'hydrogénocarbonates et en quantité moindre, sous forme de sulfates, chlorures, etc. les eaux de pluies, de citernes n'en referment que des traces [2].

L'expression de la concentration en calcium est définie par la relation suivante [5] :

$$[\text{Ca}^{2+}] = V_{\text{EDTA}} \times 8$$

V_{EDTA} : volume de la solution d'EDTA utilisée pour le dosage.

Dureté (titre hydrométrique)

Dureté ou titre hydrotimétrique d'une eau est une grandeur reliée à la somme des concentrations en cations métalliques, à l'exception de ceux des métaux alcalins (K^+ , Na^+).

Dans la plupart des cas, la dureté est surtout due aux ions calcium Ca^{2+} et magnésium Mg^{2+} (ions alcalino-terreux). Elle est exprimée en degré français [4].

L'expression de la dureté est définie par la relation suivante [5] :

$$\text{TH} = V_{\text{EDTA}} \times 2$$

V_{EDTA} : volume de la solution d'EDTA utilisée pour le dosage

Concentration en Magnésium

Le magnésium est un élément très répandu dans la nature, dans de nombreux minéraux et dans les calcaires (2,1 % de l'écorce terrestre). Sa grande solubilité, sa large utilisation

industrielle font que les teneurs dans l'eau peuvent être importantes (quelques mg/l à plusieurs centaines de mg/l).

Le magnésium dans l'eau provient de l'attaque par l'acide carbonique des roches magnésiennes et de la mise en solution de magnésium sous forme de carbonates (MgCO_3) et de bicarbonates (Mg_2HCO_3). On trouve typiquement 10 à 50 ppm de magnésium dans l'eau, mais il pose moins de problèmes que le calcium, car il est plus soluble.

Il représente en général environ 1/3 de la dureté de l'eau [6].

L'expression de la concentration en magnésium est définie par la relation suivante [5]:

$$[\text{Mg}^{2+}] = (V_1 - V_2) \times 4.8$$

- V_1 : volume d'EDTA versé dans le dosage de la dureté TH.
- V_2 : volume d'EDTA versé dans le dosage de calcium $[\text{Ca}^{2+}]$.

Carbone organique total

Le COT (Carbone Organique Total) est l'un des plus importants paramètres composites dans l'évaluation de la pollution organique de l'eau. Le terme (COT) est utilisé pour décrire la teneur en contaminants organiques à base de carbone présents dans les systèmes de purification d'eau.

Une contamination organique peut avoir plusieurs origines. En effet, les matières organiques sont des composés tels que le sucre, le saccharose, l'alcool, le pétrole, le ciment PVC, les dérivés à base de plastique, etc.

Cette méthode peut également servir à contrôler le déroulement de diverses opérations intervenant dans la préparation des médicaments [2].

Turbidité

C'est la réduction de la transparence d'un liquide due à la présence de matière non dissoute. Le principe est que pour tout échantillon d'eau, la mesure de lumière diffusée et de la lumière transmise permet la détection des matières non dissoutes, absorbant mais diffusant mal, qui passeraient inaperçues par la seule mesure de la lumière diffusée [2].

Paramètres des analyses microbiologiques

Les bactéries sont des organismes unicellulaires dont la croissance suit une loi exponentielle. Elles se développent dans l'eau stagnante, mais peuvent aussi être présentes dans l'air et sur de nombreuses surfaces. Une fois en place, les bactéries peuvent sécréter un polymère visqueux qui leur permet d'adhérer aux parois des cuves de stockage, aux colonnes d'échanges d'ions, aux canalisations et à toutes les zones mortes, telles que les vannes...etc. Ces fragments de parois sont désignés sous le terme de pyrogène [2].

Recherche et dénombrement de certaines bactéries comme coliformes et Escherichia coli et des entérocoques intestinaux

Cette méthode est décrite dans la pharmacopée, elle est applicable à tous types d'eau consommable ou traitée, elle sert à dénombrer les bactéries d'*Escherichia coli* et les

coliformes et des entérocoques intestinaux par filtration sur membrane et indique la présence possible d'organismes pathogènes[6,7].

A. Recherche et dénombrement des bactéries coliformes et d'*Escherichia coli* [6]

- Stériliser la surface supérieure de la rampe de filtration ainsi que la plaque poreuse(en ouvrant le robinet pour aspirer la flamme) ;
- Laisser refroidir ;
- Prélever une membrane de son emballage à l'aide d'une pince stérile et la poser sur la plaque poreuse de la rampe de filtration ;
- Agiter soigneusement le flacon d'eau à analyser ;
- Verser 100ml d'eau à analyser et ouvrir le robinet de la rampe pour laisser l'eau s'écouler ;
- Dès que la quantité d'eau est filtrée, prélever la membrane avec une pince stérile en la saisissant par son bord ;
- Déposer la membrane sur le milieu sélectif (Tergitol) en prêtant attention à ne pas piéger de bulles d'air ;
- Incubation à 37°C pendant 22±2h, le couvercle vers le bas ;

B. Recherche et dénombrement des entérocoques intestinaux [7]

- Stériliser la rampe de filtration à l'aide d'un Bec Bunsen ;
- Prendre le filtre stérile à l'aide d'une pince stérilisée à l'alcool (flambée) ;
- Placer le filtre, au centre de la membrane poreuse de la rampe ;
- Fermer l'entonnoir et verser l'échantillon à analyser (100ml), Attendre que la totalité de l'échantillon soit filtré pour retirer le filtre ;
- Placer le filtre dans la boîte de pétri contenant la gélose Slanetz ;
- S'assurer que le filtre adhère bien sur la surface de la gélose (absence de bulles d'air) ;
- Mettre la boîte de pétri dans l'incubation à 37°C pendant 48h, couvercle vers le bas.

5. Les normes admises

Tableau 2 : Normes des paramètres physico-chimique et microbiologiques d'eau potable et d'eau adoucie [5] :

Paramètres		Unités	Eau potable	Eau adoucie
Paramètres physico-chimique	pH	/	6.5-8.5	7-8
	Conductivité	µs/cm	2800	1500
	Turbidité	NTU	5	2
	TH	°f	30	7-15
	calcium	mg/l	100	/
Paramètres bactériologiques	<i>Escherichia coli</i>	UFC/100ml	00	00
	coliformes	UFC/100ml	00	00
	entérocoques	UFC/100ml	00	00

Les pharmacopées écrivent les qualités physico-chimiques et microbiologiques pour chacune des eaux « monographies » et le seuil à ne pas dépasser pour assurer une bonne qualité d'eau.

Tableau 3: Normes de chaque eau pharmaceutique telle que précisée dans la pharmacopée Européenne 6^{ème} édition 2008 [2,9] :

Essais	EP	EHP
pH	7	7
Conductivité	$\leq 5.1 \mu\text{S/cm}$	$\leq 1.3 \mu\text{S/cm}$
Carbone organique totale (COT)	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$	$\leq 0.5 \text{ mg/l}$
Calcium et magnésium	0 mg/l	0 mg/l
Taux de microorganismes	0 UFC/100ml	0 UFC/100ml

Introduction

La qualité de l'eau, quelle que soit sa provenance (source, forage, eau de ville...) n'est pas suffisante pour être utilisée en pharmacie, elle nécessite un traitement plus au moins poussé.

Pour avoir une eau de bonne qualité pharmaceutique, il est recommandé de combiner plusieurs techniques de traitement telles que décrites, ci-dessous.

1. Procédés physiques

Filtration

Principe

La filtration que ce soit, une microfiltration, ultrafiltration et nano 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.

- pré filtration (en général de 1 à 5 μm) ;
- Filtration en ligne ;
- Filtration terminale.

En milieu hospitalier, la filtration a surtout pour objectif d'éliminer la contamination bactérienne et sera donc le plus souvent employée au plus près du point d'usage [8].

Types de filtres

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

On distingue les : filtres à sable (les plus utilisés), les filtres à poche ou à panier, filtres à cartouches lavables et filtres autonettoyants...[10]

a) Filtres à sable

Ils peuvent être du filtre à sable, d'anthracite ou de sable de vert, ou un autre média filtrant [10].

b) Filtres à cartouches lavables et filtres autonettoyants

Ces filtres rejettent une eau fortement chargée en particules, il est souvent impossible de conduire à l'égout sans un traitement particulier. Cela complique encore l'installation [10].

Microfiltration

La microfiltration s'applique à la séparation de particules de 0,1 à 10 μm . La séparation de particules plus petites fait appel à l'ultrafiltration (La taille des matières varie entre 10^{-1} et $10^{-2}\mu\text{m}$) ou la nano filtration (la taille varie entre 10^{-2} et $10^{-3}\mu\text{m}$) [8].

Osmose inverse

Principe

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) et peut constituer le dernier traitement d'une filière de traitement d'eau purifiée, d'eau pour dilution

des solutions concentrées de dialyse rénale, d'eau pour le fonctionnement de certains appareils à usage hospitalier (autoclaves, laveurs désinfecteurs...).

Il est réalisé par passage de l'eau à traiter sur une membrane semi-perméable qui assure la rétention de la majorité des composés présents dans l'eau (particules, colloïdes, ions contaminants organiques y compris endotoxines bactériennes et micro-organismes) ; comme présenté dans la **Figure 1**[8,11].

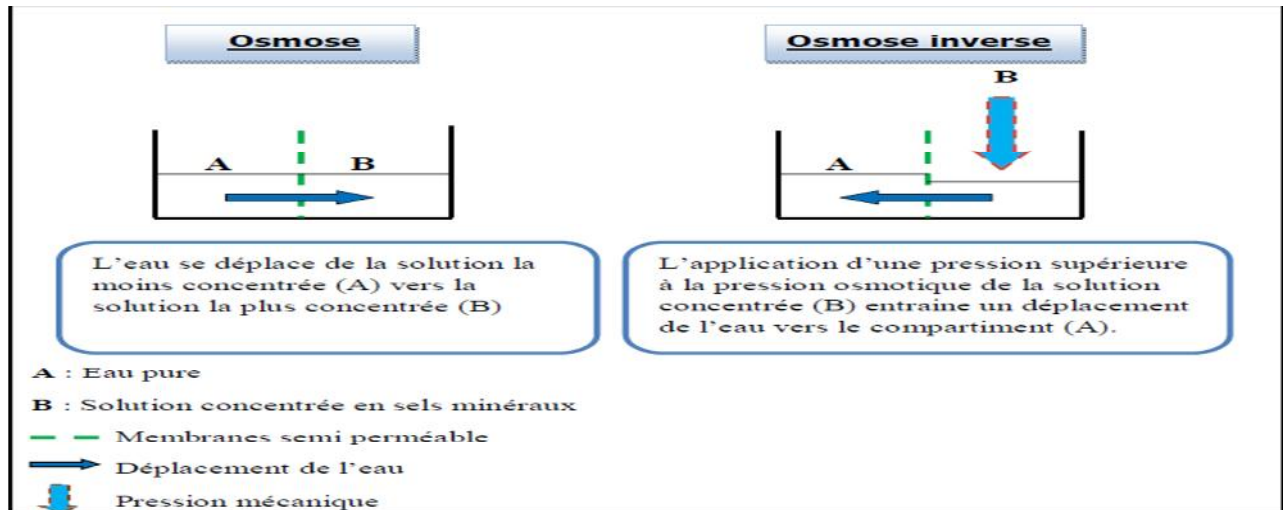


Figure 1 : Principe de l'osmose et l'osmose inverse.

2. Procédés chimiques

Adoucissement

Principe

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 (la blanchisserie, la production de vapeur, la production d'eau chaude, les installations de chauffage central, la production de glace technique...).

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 [10].

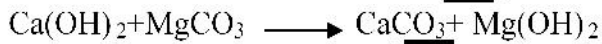
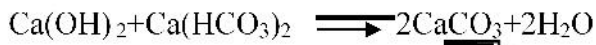
Différentes méthodes d'adoucissement de l'eau

A. Décarbonations

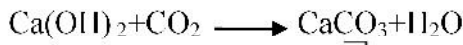
C'est un procédé d'élimination des ions Ca^{2+} et Mg^{+2} liée aux ions HCO_3^- , il se fait par l'ajout de la chaux ou de la soude (élimination de la dureté temporaire) [8].

a. Ajout de la chaux

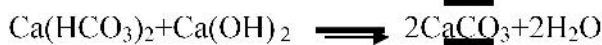
La réaction d'adoucissement par ajout de la chaux est illustrée par les réactions chimiques suivantes :



Il faut un excès de Ca(OH)_2 , vers la fin du procédé d'élimination de la dureté temporaire, cet excès de Ca(OH)_2 sera éliminé par l'injection de CO_2 [4].

**b. Ajout de la soude**

La réaction d'adoucissement par ajout de la soude est illustrée par les réactions chimiques suivantes :



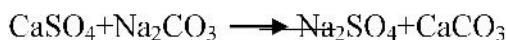
L'ajout de sable très fin permettra la cristallisation du carbonate de calcium sur la surface de celui-ci pour former une couche. Cette technique permet l'accélération de la cristallisation qui joue deux rôles[4] :

1-Le sable devient un centre de cristallisation ;

2-Bon séparateur solide-liquide.

B. Élimination de la dureté permanente

La réaction d'élimination de la dureté permanente de l'eau est illustrée par la réaction chimique suivante [4]:

**C. Adoucissement de l'eau par une résine échangeuse d'ions**

L'action chimique provoque l'adoucissement de l'eau, principe qui consiste à appauvrir l'eau en calcium et en magnésium.

Au passage de l'eau dure, la résine (résine cationique forte) va capter les ions de calcium et magnésium (le calcaire) et les ions sodium sont libérés, lorsque tous les ions sodium ont été consommés. La résine ne permet plus d'enlever le calcaire de l'eau on dit que l'adoucisseur nécessite alors une régénération à l'aide d'une solution concentrée en sels de sodium [3].

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

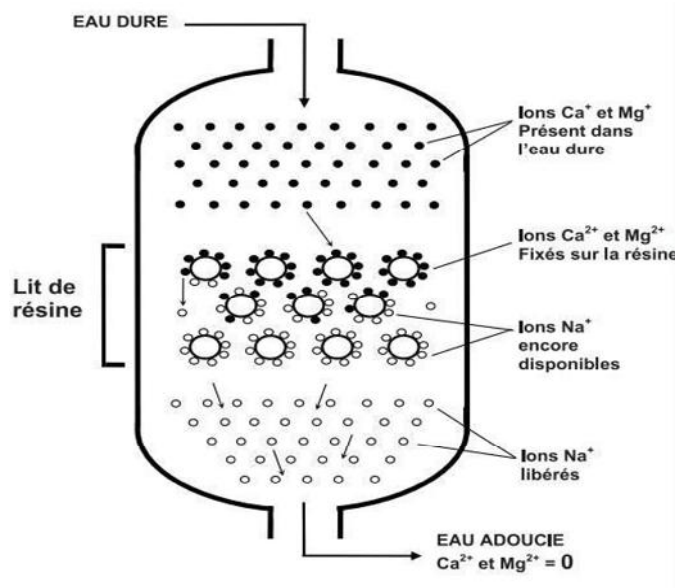
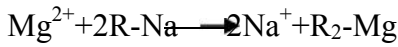
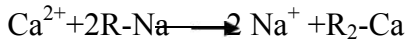


Figure 2 : Principe d'obtention d'eau adoucie par échange d'ions.

Principe de la régénération des résines de l'adoucisseur

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



Elle s'effectue avec des pastilles de NaCl.

Les ions Na⁺ se fixent à nouveau sur la résine tandis que les ions Ca²⁺ et Mg²⁺ sont évacués sous forme de CaCl₂ et MgCl₂ [4].

D. Adoucissement d'eau par le procédé électrolytique

Le procédé repose sur l'installation des électrodes dans le volume d'eau à traiter.

L'installation anode et cathode se fait en alternance [4].



3. Procédés électrochimiques

Désinfection

Ozonation

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

L'ozone O_3 , possède un pouvoir désinfectant très grand, plus efficace que celui du chlore. Il est instable et se décompose naturellement en oxygène. Son action n'est donc pas durable dans le temps, on parle dans ce cas de l'absence de l'effet de rémanence [8,13].

Stérilisation par rayons ultraviolets

Le principe consiste en une irradiation de l'eau par un rayonnement ultraviolet (entre 200 et 280 nm avec un pic bactéricide à une longueur d'onde de 254nm). Il a pour objectif la désinfection d'une part et la destruction de l'ozone d'une autre part (O_3 très toxique).

L'ultraviolet présente beaucoup d'avantages tels qu'il ne génère pas des produits toxiques et ne modifie pas les caractères organoleptiques de l'eau traitée.

Si l'eau traitée doit être distribuée en réseau ou stockée, il convient de vérifier qu'il n'existe pas de phénomène de reviviscence des microorganismes mal inactivés par les rayonnements UV ou ayant réparé leurs lésions [3,8].



Figure 3 : principe de stérilisation d'eau par UV.

Électrodéionisation

L'électrodéionisation est un nouveau procédé de traitement de l'eau résultant de la combinaison de deux techniques : l'électrodialyse et l'échange d'ions.

Il s'agit d'un procédé, à base de résines échangeuses d'ions, capable de déioniser efficacement l'eau tout en régénérant ses résines en continu sous l'effet d'un courant électrique. Le principe de cette technique est illustré dans la figure 3 [14,15].



Figure 4 : Principe de fonctionnement de l'électrodéionisation de l'eau.

4. Procédés thermique

Distillation

La distillation constitue le plus souvent le traitement thermique ultime d'une filière de production d'eau purifiée ou d'eau pour préparation injectable. L'eau obtenue est d'une très grande pureté physico-chimique et microbiologique, sa conductivité est extrêmement faible (jusqu'à 0,06 $\mu\text{S}/\text{cm}$) et sa corrosivité importante. Si la distillation est pratiquée dans de bonnes conditions, l'eau distillée est exempte d'endotoxines [8].

Conformément au thème de notre mémoire, la pratique du projet a été réalisée au centre de bioéquivalence de SAIDAL située à Hussein Day d'Alger.

En premier lieu nous allons décrire les deux stations de traitement d'eau à savoir :

- la station d'adoucissement d'eau PERMO 6000 ;
- la station de purification d'eau SARTORIUS ARIUM COMFORT II.

En second lieu, nous présenterons les matériels et méthodes avec lesquels des études de performance et de la qualité ont été faites.

1. Réactifs

Pour régénération de la station de traitement adoucie

- Sel de régénération ;
- Sable.

Pour les analyses physico-chimiques de l'eau

Réactif pour le test de dureté, spécifique aux adoucisseurs

Mesure de dureté TH

- Solution tampon PH 10.1 ;
- Solution titrée d'EDTA à 0,01mole/l ;
- Noir Eriochrome T (indicateur coloré).

Calcul de concentration en Calcium

- Solution d'hydroxyde de sodium 2N ;
- Solution titrée d'EDTA à 0,01N ;
- Murexide (indicateur coloré).



Figure 5 : Produits de dosage de calcium et dureté.

Pour les analyses microbiologiques

1.3.1 Recherche des bactéries coliformes et d'Escherichia Coli

- Milieu de culture : Tergitol.

1.3.2. Recherche des entérocoques intestinaux

- Milieu de culture ; gélose de slanetz.

2. Matériels

.Matériels d'études

A. Station d'adoucissement d'eau

La station PERMO 6000 est raccordée avec le réseau de l'eau de ville (eau potable).

Le principe consiste à appauvrir l'eau en calcium et en magnésium.

Les différents équipements et matériels de traitement sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Equipements et matériels de la station d'adoucissement d'eau PERMO 6000

Quantité	Installations	Modèle	Responsabilité
02	Filtres à sable	PERMO FLASH M	Responsable de la station
01	Réservoir	Cuve en plastique 1000 L	Responsable de la station
03	Pompe	MEDO XG6	Responsable de la station
01	Adoucisseur	PERMO 6000	Responsable de la station
01	Bac à sel	SALINEX	Responsable de la station
01	Désinfecteur	Chlore	Responsable de la station

Emplacement



B. Purificateur de marque SARTORIUS ARIUM® COMFORT II

Le système est exclusivement prévu pour produire de l'eau pure et ultra pure destinée à être utilisée en laboratoire. L'équipement est doté des matériels représentés dans le tableau 5:

Tableau 5 : Equipements et matériel utilisés dans la station de purification d'eau.

Quantité	Description	Modèle
01	Bac de stockage d'eau pure	Sartorius
01	pompe	Sartorius
01	Cartouche du charbon actif	Sartorius
01	Cartouche de sable	Sartorius
02	Modules RO	Sartorius
01	Cartouche échangeuse d'ions	Sartorius
01	Module EDI	Sartorius
01	Lampe UV	Sartorius
01	Cellule de mesure de COT	Sartorius
01	Cellule de mesure de conductivité	Sartorius
01	Pompe	Sartorius
01	Filtre final stérile	Sartorius

B.1. Emplacement

Cet appareil contenant les différents modules de traitement de l'eau, comme présenté dans la figure 8:



Figure 7 : Emplacement du purificateur arium comfort II.



Figure 8: Equipements de purificateur SARTARIUM ARIUM COMFORT II.

Matériels de contrôle qualité

Matériels pour les analyses physico-chimiques

Tableau 6 : Matériels de mesure des différents paramètres physico chimique.

Paramètres	Matériels
pH	pH mètre Seven Compact (S220)
Conductivité	Conductimètre (PQC-LAB CM 4320)
Turbidité	Turbidimètre Hache lange
Dureté, $[Ca^{2+}]$	Matériels courant de laboratoire

Matériels pour les analyses microbiologiques

❖ Recherche et dénombrement des bactéries Coliformes et d'*Escherichia coli* et des Entérocoques intestinaux

- Rampe de filtration en acier inoxydable stérilisée à la flamme avant chaque analyse ;
- Membranes de filtration stériles de $0,45\mu m$ de porosité ;
- Pinces ;
- Etuves à $37^{\circ}C$ et $44^{\circ}C$;
- Boîtes pétri de diamètre 55mm ;
- Bec bunsen ;
- Pompe à vide ;
- Pipettes stériles à usage unique (pipettes pasteur) ;
- Bain marie maintenue à $100^{\circ}C$.

3.Méthodes

Des échantillons d'eau à différents niveaux (eau de ville, eau adoucie, pure et ultra pure) ont été effectués et analysés suivant les monographies de la pharmacopée Européenne Sixième édition 2008.

.Échantillonnage

Le prélèvement d'un échantillon d'eau est une opération délicate à laquelle le plus grand soin doit être apporté.

Le prélèvement de l'eau a été fait selon des procédures, comme suit :

Pour les analyses physico-chimiques

- Après avoir ouvert le robinet et laisser couler l'eau durant un moment ;
- Remplir un flacon propre, étiqueter le en mentionnant la date, le but et le point de prélèvement.

Pour les analyses microbiologiques

- Laisser couler l'eau pendant un moment ;
- Flamber à l'ouverture le col du flacon préalablement stérilisé, remplir au maximum et le refermer hermétiquement, tout de suite après.

Points d'échantillonnage de l'eau adoucie

Les contrôles de qualité d'eau ont portés sur les points suivants

Tableau 7 : Nomenclatures des points de prélèvement des différents types d'eau (potable et adoucie).

Points de prélèvement d'eau	Eau d'entrée	sortie de la station	Salle 1	Salle 2	Salle 3	Ventilo- convecteurs
Nomenclature	A	B	C	D	E	F

*Les salles 1, 2,3 correspondent respectivement aux salles, de préparation de phase mobile et de laverie.

Etudes de performance des équipements de traitement d'eau

Il est à noter que la station de traitement d'eau adoucie alimente les salles 1, 2 et 3 du laboratoire bioanalyse et les ventilo-convecteurs de la clinique du centre de bioéquivalence. L'eau adoucie de la salle 2 alimente le purificateur « producteur de l'eau pure et ultra-pure ».

De ce fait, nous devrions s'assurer de la conformité :

- De l'eau adoucie à la sortie de la station et la comparer aux points de prélèvements des salles 1, 2,3 ;

- De l'eau pure et ultra-pure du purificateur alimentant les chaines UPLC MS/MS.

A. Station d'adoucissement d'eau PERMO 6000 ALCYO

a. Mise en exploitation de la station de traitement d'eau adoucie

a.1. But

Cette instruction définit l'opération d'exploitation de la station de traitement d'eau adoucie (adoucisseur).

a.2. Domaine d'application

S'applique à la station de traitement des eaux alimentant la clinique et le laboratoire de bio- analyse

a.3. Méthode de traitement

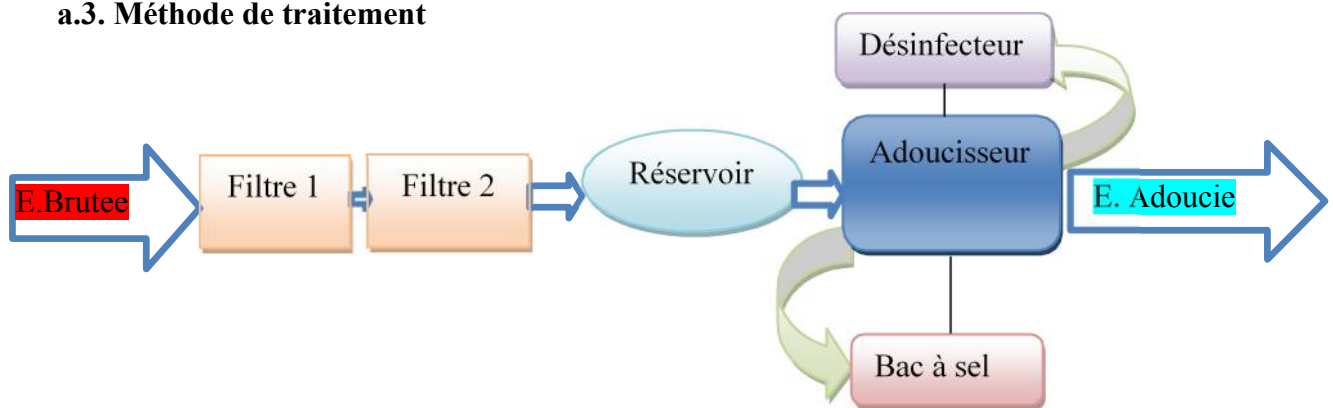


Figure 9 : Schéma de procédé d'adoucissement de la station PERMO 6000.

Contrôle de l'état de fonctionnement de la station d'eau

Des prélèvements ont été effectués à différents niveaux de la station (eau d'entrée, eau de sortie de la station et quelques points d'eau dans les salles de préparation, et d'alimentation du purificateur d'eau).

A partir des résultats d'analyses effectuées sur l'eau d'entrée et de sortie de l'adoucisseur, nous avons constaté que l'eau présentait un problème au niveau de dureté, ce qui nous a amené à faire une investigation de l'origine de cette anomalie.

Pour cela, nous avons vérifié la conformité de l'installation de l'équipement et l'état de son fonctionnement, en suivant le protocole décrit ci-dessous :

- Vérifier les vannes d'entrée d'eau et la sortie d'eau adoucie ;
- Nettoyage du réservoir d'eau brute ;
- Vérifier l'homogénéité de la solution saumure du bac à sel ;
- Changer la qualité du sel ;
- Vérifier la saturation de la résine en lançant une régénération.

Caractérisation de la qualité d'eau adoucie après intervention

Après les corrections apportées, nous avons contrôlé la qualité de l'eau de nos échantillons tout au long de la chaîne de distribution d'eau adoucie. Les contrôles ont été réalisés au laboratoire d'analyse de SEAAL (Agence de Kouba et Boudouaou).

- Les paramètres contrôlés sont : conductivité, pH, concentration en Calcium, mesure de dureté, concentration en magnésium, recherche et dénombrement des bactéries coliformes et d'*Escherichia coli*, recherche et dénombrement des entérocoques intestinaux.

B. Equipement de Purification de marque SARTORIUS ARIUM COMFORT I

B.1. Mise en exploitation du purification

But

L'instruction est exclusivement prévue pour produire de l'eau pure et ultra pure destinée à être utilisée pour la préparation de la phase mobile des chaînes UPLC MS/MS.

Domaine d'application

Elle s'applique à l'équipement de traitement de l'eau de qualité pure et ultra pure indispensable pour l'analyse par UPLC MS/MS.

Méthodes de purification

Les différents systèmes intégrés dans le purificateur permettent de purifier l'eau en deux étapes. Le système est complété par une technologie EDI (électrodésionisation) pendant la première étape et produit de l'eau pure, la deuxième étape est permet de produire de l'eau ultra pure.

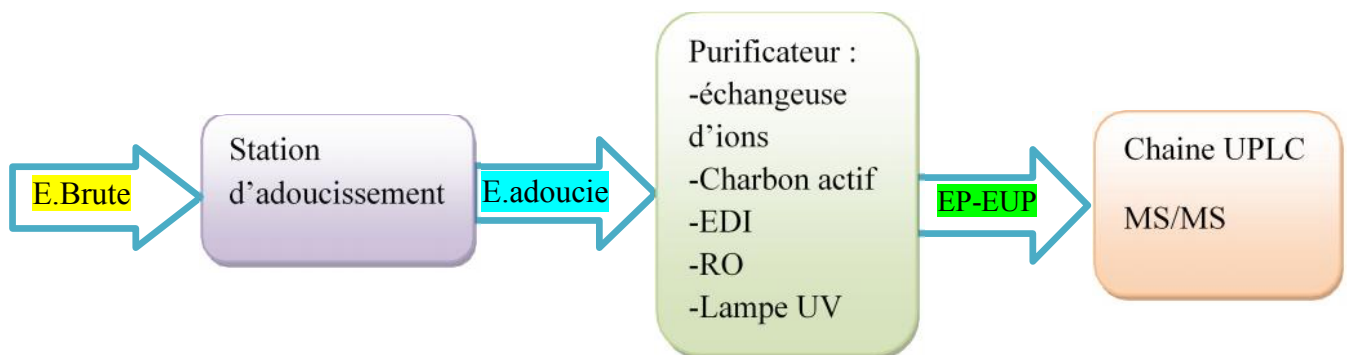


Figure 10: Circuit de traitement d'eau ultra pure.

1. Première étape

La première étape est basée sur le traitement d'eau adoucie (eau d'entrée) en eau pure. Cette dernière est stockée dans un réservoir de 50 l.

Les parties responsables de cette étape sont présentées dans le schéma suivant :

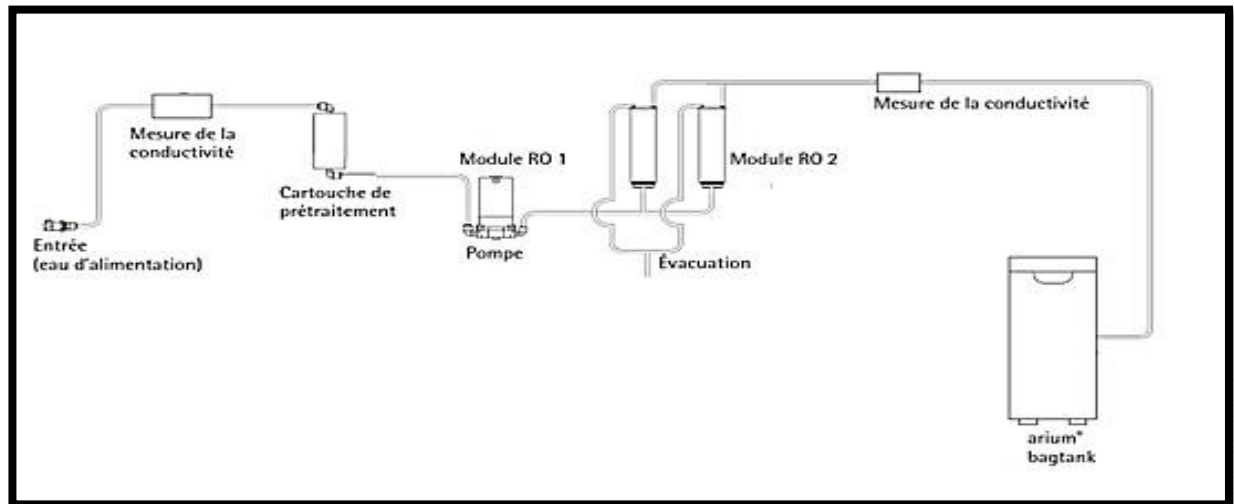


Figure 11: Diagramme de production d'eau pure.

Tableau 8 : Rôles des compartiments du purificateur.

Compartiments	Rôles
Cellule de mesure de conductivité	Mesure la conductivité d'eau d'entrée en $\mu\text{S}/\text{cm}$
Cartouche de prétraitement	-Cartouche à sable : Retenir les matières en suspension -Cartouche à charbon actif : Adsorption -adoucisseur : Elimination des cations Mg^{2+} et Ca^{2+}.
Module RO	Osmoseur : éliminer les particules, colloïdes, ions contaminants organiques y compris endotoxines bactériennes et micro-organismes.

2. Deuxième étape

La deuxième étape est basée sur le traitement d'eau pure en eau ultra pure par stérilisation par les rayons ultraviolet et un filtre stérilisé de $0.2\mu\text{m}$ avant le soutirage.

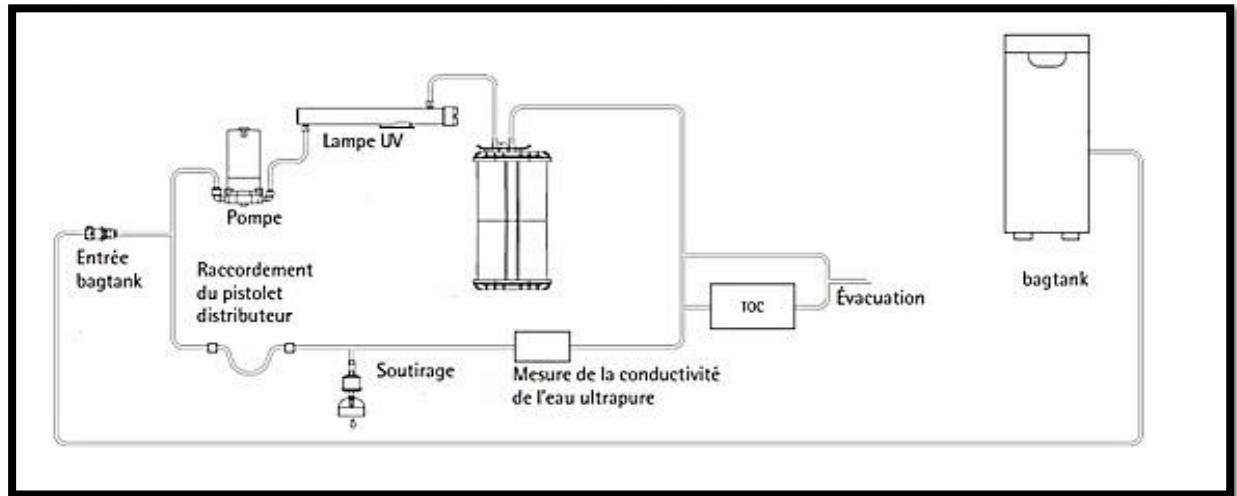


Figure 12 : Diagramme de production d'eau ultra pure.

D. Contrôle de fonctionnement du purificateur

Nous avons assisté avec le fournisseur de l'équipement les trois étapes de la qualification.

Le plan de qualification est subdivisé en DQ, QI, QO et QP. Le DQ complet est maintenu dans la documentation du fournisseur.

Les différents documents de cette qualification servent à évaluer le bon fonctionnement (QP) du purificateur. L'évaluation de cette action est basée sur l'analyse d'eau de sortie : eau pure dans le bac, et l'eau ultra-pure préparée simultanément.

Qualification d'Installation (QI)

Les tests sur le purificateur consistent à :

- a. Vérifier la présence physique du matériel est sur une surface plane ;
- b. Contrôler visuellement les défauts de peinture et dommages de montages ;
- c. Vérifier le repérage, c'est-à-dire la présence d'un code sur chaque élément de l'équipement pour l'identifier ;
- d. Contrôler la pression d'eau d'alimentation qui doit être impérativement ≥ 3 bars ;
- e. S'assurer de la Conformité des raccordements électriques ;
- f. Vérifier la nature, le sens de circulation d'eau d'entrée /sortie et le circuit de distribution ;
- g. Vérifier le montage des vannes ;
- h. Vérifier les manuels d'utilisation et d'installation ;

- i. Vérifier l'installation du bag-tank en plastique de 50 litre (réservoir) ;
- j. Vérifier les composants de purification : assurer que les composants de purification sont installés conformément à la description qui suit :

Installation de la cartouche de prétraitement (pré filtre) ;

Installation de l'adoucisseur ;

Installation de l'osmoseur ;

Installation de la lampe UV ;

Installation du filtre final (stérile).

- Les activités et les résultats de qualification sont reportés sur la check-list QI ;
- Les écarts et les anomalies sont décrits le plus précisément possible.

Qualification opérationnelle(QO)

Les tests de qualification opérationnelle(QO) pour l'appareil du Sartorius sont des tests fonctionnels qui permettront de vérifier si l'équipement fonctionnera comme indiqué dans la spécification fonctionnelle de l'appareil.

Après avoir installé et raccordé le purificateur et le réservoir, la première étape est de mettre l'installation en service :

- a. Raccorder la prise d'alimentation du système à la tension électrique à l'aide d'un câble d'alimentation ;
- b. Appuyer ensuite sur l'interrupteur d'alimentation pour mettre le système sous tension ;
- c. Vérifier le système et l'écran d'accueil et régler la date et l'heure ;
- d. Régler l'unité de mesure ;
- e. Rincer le système (premier rinçage), en suivant les étapes décrites dans le manuel.

Qualification de performance (QP)

C'est une vérification documentée du bon fonctionnement et de la performance de l'équipement dans sa globalité et ce dans des conditions normales d'utilisation.

Elle sert à démontrer que l'équipement fonctionne de façon répétitive comme prévu.

Les tests de QP vérifient la conformité de l'eau produite selon la monographie de la pharmacopée européenne en vigueur.

Les résultats doivent être reproductibles et conformes aux spécifications définies.

4. Récapitulatif des essais réalisés

En résumé de la démarche (méthode) suivie pour le contrôle qualité des eaux produites par les équipements de traitement d'eau du centre de bioéquivalence, nous présentons

ci-dessous, les points d'échantillonnage et les paramètres contrôlés en fonction des étapes suivies :

Les points d'échantillonnage

Le tableau N° 9, illustre les points de prélèvement des différents types d'eau:potable, adoucie, purifiée, hautement purifiée et ce à différents niveaux de prélèvements (entrée station, sortie station adoucissement, les différentes salles du laboratoire bio analyse, les ventilo-convecteurs de la clinique et les eaux pure et ultra-pure émanant du purificateur pour analyse par UPLC MS/MS).

Tableau 9 : Différents points de prélèvements des différents types d'eaux.

Echantillons	Points de prélèvements
A	Entrée d'eau
B	Sortie de l'adoucisseur
C	Salle 1
D	Salle 2
E	Salle 3
F	Système de ventilation
G	Eau pure
H	Eau ultra pure

Etapas de vérification de la conformité des eaux

Nous distinguons trois étapes principales :

- 1 -Vérification de la conformité de la station d'adoucissement d'eau Permo 6000, en qualité d'eau et en bonne installation. Les résultats préliminaires sont présentés dans la partie résultats et discussions ;
- 2 -Intervention sur la station Permo 6000 en apportant des corrections et régénération du sel. Des prélèvements ont été réalisés et contrôlés chez SEAAL ;
- 3 -Vérification de la qualité des eaux ; pure et ultra pure émanant du purificateur Sartorius Comfort II, après une série de qualifications (QI, QO, QP).

Des contrôles qualités des eaux ont été réalisés, dont les résultats sont portés dans le chapitre suivant.

Dans ce chapitre, nous avons présenté toutes les mesures et analyses : de l'eau de consommation de la ville d'Alger, de l'eau adoucie et d'eau pharmaceutiques (eau pure et ultra pure).

Afin d'étudier la reproductibilité de la qualité d'eau après chaque arrêt de la station (durant le week-end), nous avons considéré trois périodes : début, milieu et fin de semaine.

Les interprétations et les discussions des résultats obtenus sont portées dans le présent chapitre.

1. Résultats des analyses microbiologiques des eaux

L'aspect des boîtes de pétrie après incubation pour la recherche de dénombrement bactériens (totaux et germes pathogènes) dans les différents eaux (adoucie et pure) est présenté dans les figures suivantes :

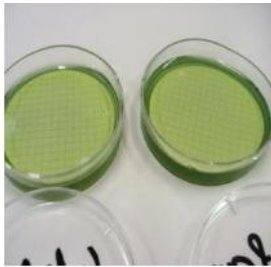


Figure 13 : Résultats de la recherche de dénombrement bactériens de l'eau adoucie.



Figure 14: Résultats de la recherche de dénombrement bactériens d'eau pure.

Le contrôle de la pureté microbiologique des eaux analysées (eau adoucie et eau pure), à révéler une absence de toute trace bactérienne. Cette eau est conforme.

L'absence de toutes formes de contamination bactérienne dans l'eau purifiée. Le procédé de désinfection effectué assure une eau d'une grande pureté microbiologique. L'eau pure est d'emblée exempte de bactéries.

2. Vérification de la conformité de la station d'adoucissement d'eau

Analyses statistiques de la constante des paramètres de conformité d'eau adoucie

Le tableau N° 10 ci-dessous récapitule les résultats des essais physicochimiques d'eau de d'entrée (eau de ville) et d'eau adoucie avant toute intervention. Ces tests sont considérés comme des tests préliminaires visant à vérifier la qualité d'eau et la bonne installation de la station Permo 6000.

Tableau 10 : Résultats statistique des analyses physico chimiques avant la régénération de la station d'adoucissement.

Paramètres physico chimiques	Jours de la semaine	Echantillons					
		A	B	C	D	E	F
Conductivité en $\mu\text{S/cm}$	<i>Début</i>	948	873	948	924	918	1151
	<i>Milieu</i>	887	761	842	837	820	1118
	<i>Fin</i>	909	1117	918	916	935	1150
Moyenne		914.66	917	902.66	892.33	891	1039.66
Ecart type		30.89	182.03	54.63	48.08	62.07	18.77
Variance(%)		3.37	19.85	6.05	5.38	6.96	1.64
PH	<i>Début</i>	7,80	7,72	7.61	7,63	7.73	7,80
	<i>Milieu</i>	7,77	7,64	8.13	8,10	7.99	7,77
	<i>Fin</i>	8.12	7,77	7.92	7.89	7.75	8.12
Moyenne		7,89	7.71	7.88	7.87	7.82	7.47
Ecart type		0.19	0.06	0.26	0.23	0.14	0.42
Variance(%)		2.4	0.77	3.29	2.92	1.79	5.62
Dureté en °f	<i>Début</i>	30	02	02	02	02	02
	<i>Milieu</i>	30	24	24	24	24	24
	<i>Fin</i>	30	30	30	30	30	30
Moyenne		30	18.66	18.66	18.66	18.66	18.66
Ecart type		0	14.74	14.74	14.74	14.74	14.74
Variance(%)		0	78.99	78.99	78.99	78.99	78.99

D'après les résultats illustrés dans le tableau N° 10, nous remarquons que :

- Les résultats des paramètres pH et conductivité les résultats sont conformes et reproductibles;
- Au début de la semaine, la dureté se situe dans la norme. Par la suite, au milieu et la fin de la semaine, nous avons constaté une augmentation de la dureté de l'eau adoucie ;
- les résultats de la dureté pour l'échantillon A est conforme et très reproductible (variance de 0%).En revanche, les échantillons B, C, D, E et F ne sont pas conformes (variance de 78.99%).Elles ne sont pas reproductibles.

3. Etude comparative des paramètres de conformité de l'eau adoucie durant les trois périodes d'étude avant régénération

L'ensemble des résultats des analyses physico-chimiques de l'eau adoucie durant les trois périodes d'étude avant régénération, sont présentés sous forme d'histogrammes.

pH

Sur la figure ci-dessous N°13, nous avons présenté les valeurs du pH de l'eau adoucie à différents niveaux des prélèvements et les comparer à celle de l'eau de ville (eau d'entrée à la station).

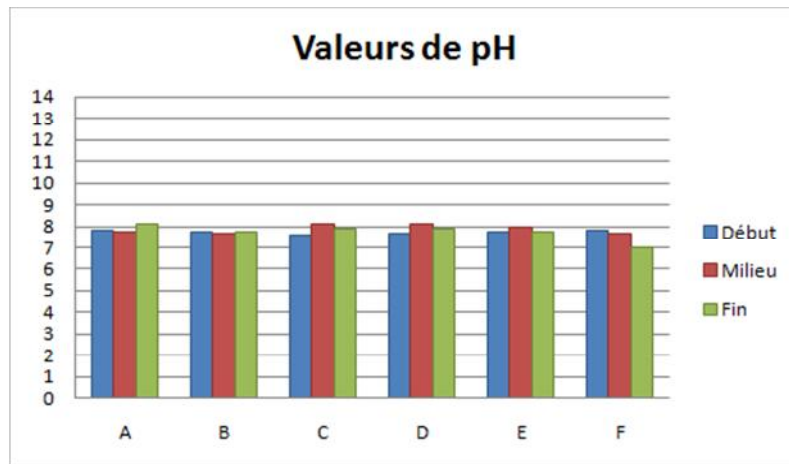


Figure15:Histogramme comparatif du pH d'eau Potable et d'eau adoucie.

Les normes de pH recommandées sont de :

- Eau potable : pH : 6.5-8.5 ;
- Eau adoucie : pH : 7-8.

Dans la gamme des pH testés, nous constatons que les valeurs du pH de ces eaux varient légèrement.

Toutes les eaux adoucies analysées à différents niveaux présentent des valeurs de pH proches de la neutralité [7-8], exceptés pour les points C et D au milieu de la semaine, qui dépassent légèrement la norme (supérieure à pH>8).

Conductivité

La conductivité est directement proportionnelle à la qualité des sels dissous dans l'eau, celle-ci permet une bonne appréciation de la minéralisation globale de l'eau.

Les valeurs enregistrées sont présents dans l'histogramme, ci-dessous (figure 16) :

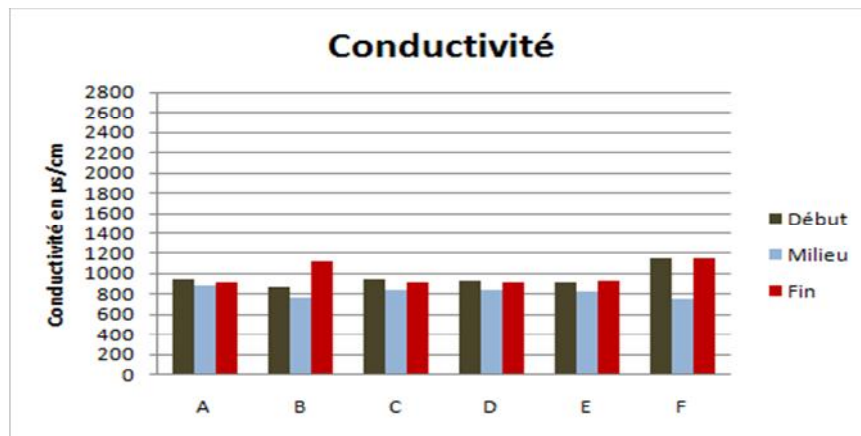


Figure 16 : Histogramme comparatif de la conductivité d'eau potable et l'eau adoucie.

Les normes de conductivité recommandées sont de :

- Eau potable : < 2800 µs/cm
- Eau adoucie : < 1500 µs/cm

L'eau adoucie reflète la pauvreté en sels dissous.

La figure N°16, montre que les valeurs de la conductivité de l'eau adoucie et de l'eau de ville varient légèrement.

- Les résultats obtenus sont tous dans les normes < 1500 µs/cm.
- L'eau potable est de très bonne qualité.

Dureté

La dureté est essentiellement affectée par les ions Ca^{2+} et Mg^{2+} .

Les résultats de dureté sont présentés dans l'histogramme N° 17, suivi de photos démontrant l'aspect des solutions après rajout du réactif. Le virement de la solution du rouge au vert est indicateur de dureté de l'eau.

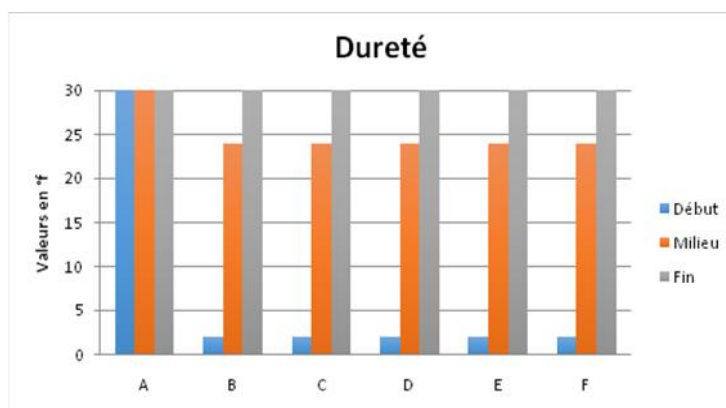


Figure 17 : Histogramme de comparaison de dureté d'eau potable et d'eau adoucie.



Figure 18 : Résultat de la dureté d'eau adoucie (1 goutte de réactif).



Figure 19 : Résultat de la dureté d'eau adoucie (15 gouttes de réactif).

D'après les résultats obtenues, nous constatons que :

- Au début de la semaine la dureté se situe dans la norme ;

Par la suite, au milieu et la fin de la semaine, nous avons constaté une augmentation de la dureté de l'eau adoucie.

Ceci est dû à la saturation de la résine par les ions. Par conséquent, l'adoucisseur nécessite alors une régénération.

Discussions sur la qualité de l'eau adoucie et eau potable

- Eau potable est conforme aux spécifications OMS,
 - A partir des résultats d'analyses effectuées sur l'eau d'entrée et de sortie de l'adoucisseur, nous avons constaté que l'eau présentait une augmentation exponentielle au niveau de dureté dans les périodes, milieu et fin de semaine. Notre eau ne répond pas aux spécifications OMS ;
 - Ceci nous a amené à lancer une régénération de l'adoucisseur.

4. Résultats de la conformité de la station d'adoucissement d'eau après régénération

Analyses statistiques de la constante des paramètres de conformité d'eau adoucie

Après régénération de la station d'adoucissement PERMO 6000, des prélèvements ont été réalisés et contrôlés chez SEAAL.

Les analyses statistiques des résultats des essais physicochimiques sont portés dans le tableau N°11 :

Tableau 11 : Résultats des analyses statistiques des paramètres physico-chimiques de l'eau après la régénération de la station d'adoucissement :

Paramètres physico chimiques	Jours de la semaine	Echantillons					
		A	B	C	D	E	F
Conductivité en $\mu\text{S}/\text{cm}$	<i>Début</i>	922	924	911	894	925	
	<i>Milieu</i>	956	939	865	947	985	—
	<i>Fin</i>	897	888	930	943	975	—

Moyenne		925	917	902	928	961,666667	—
Ecart type		29,61	26,21	33,42	29,51	32,14	—
Variance(%)		5,44	5,11	5,78	5,43	5,66	—
PH	<i>Début</i>	7.77	7.49	7.68	7.63	8.16	—
	<i>Milieu</i>	7.83	7.87	8.08	8.13	8.01	—
	<i>Fin</i>	7.87	7.98	7.99	8.05	7.76	—
Moyenne		7,82	7,78	7,91	7,93	7,97	—
Ecart type		0,05	0,25	0,20	0,26	0,20	—
Variance(%)		0,22	0,5	0,44	0,5	0,44	—
Dureté en °f	<i>Début</i>	16	01	01	01	01	—
	<i>Milieu</i>	15.6	00	00	00	00	—
	<i>Fin</i>	15.6	00	00	00	00	—
Moyenne		15,73	0,33	0,33	0,33	0,33	—
Ecart type		0,23	0,57	0,57	0,57	0,57	—
Variance(%)		0,47	0,75	0,75	0,75	0,75	—
Turbidité (NTU)	<i>Début</i>	1,62	0,67	0,64	0,6	0,6	—
	<i>Milieu</i>	1,22	0,25	0,24	0,2	0,22	—
	<i>Fin</i>	1,11	0,2	0,34	0,37	0,23	—
Moyenne		1,31	0,37	0,40	0,39	0,35	—
Ecart type		0,26	0,25	0,21	0,20	0,21	—
Variance(%)		0,5	0,5	0,44	0,44	0,45	—
Calcium (mg/l)	<i>Début</i>	40	12	20	10	16.64	—
	<i>Milieu</i>	18	00	00	00	00	—
	<i>Fin</i>	16	00	00	00	00	—
Moyenne		24,66	4	6,66	3,33	5,54	—
Ecart type		13,31	6,92	11,54	5,77	9,60	—
Variance(%)		3,64	2,63	3,39	2,4	3,1	—

Après la régénération on constate que :

- Toutes les valeurs de pH des eaux adoucies et potable sont proches de la neutralité, dans l'intervalle de [7-8] ;

- Les valeurs de la conductivité sont bien conformes aux normes ;
- Les valeurs de la dureté après la régénération montrent une amélioration. Ce qui montre que l'adoucisseur est régénéré ;
- Les résultats sont reproductibles.

Etude comparative des paramètres de conformité de l'eau adoucie après régénération

L'ensemble des résultats des analyses physico-chimiques de l'eau adoucie durant les trois périodes d'étude après régénération, sont présentés ci-dessous :

pH

La figure N°20 représente les valeurs du pH de l'eau adoucie à différents points de prélèvements.

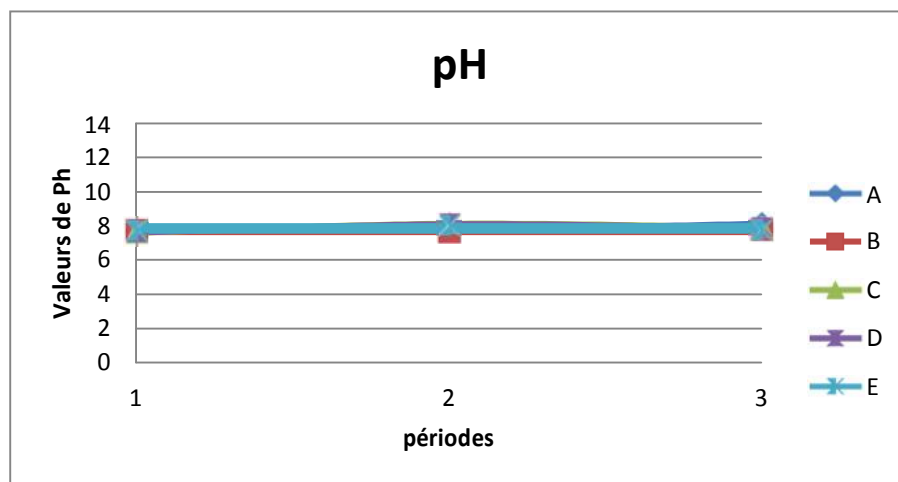


Figure 20 : Résultats comparatifs des valeurs de pH d'eau adoucie et d'eau potable après régénération.

Nous constatons que les valeurs du pH de l'eau adoucie ne varient pas entre les points de prélèvements et en fonction du temps (3 périodes). Tous les résultats sont bien conformes aux normes.

Conductivité

La figure N° 21 présente les valeurs de conductivité de l'eau adoucie à différents niveaux, après régénération de la station Permo 6000.

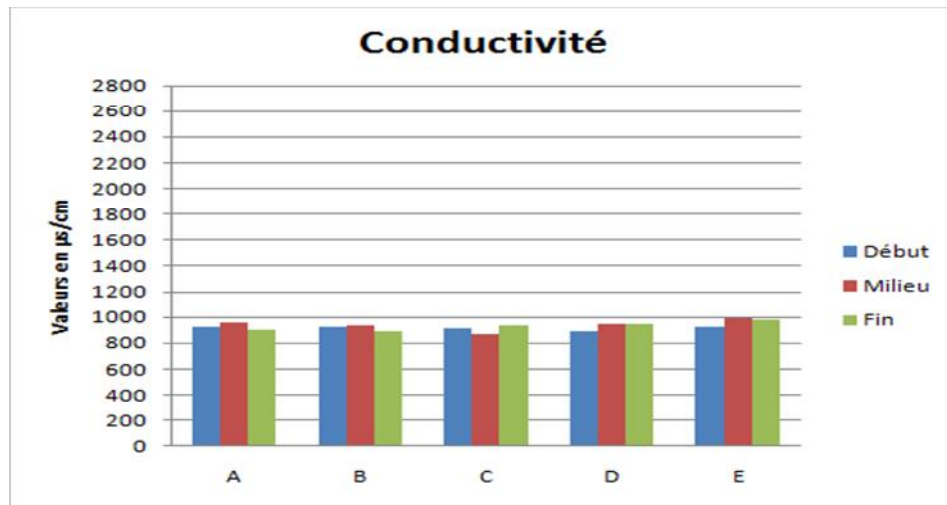


Figure 21 : Histogramme de comparaison de conductivité d'eau adoucie et d'eau potable après régénération.

La figure ci-dessus, montre que les valeurs de la conductivité d'eau adoucie sont inférieures à 1000 $\mu\text{S/cm}$ avec une amélioration après régénération (elle passe de 1151 à 900 $\mu\text{S/cm}$).

- Les valeurs de conductivité sont bien conformes aux normes.

Dureté

Les figures N°22 et N° 23 ci-dessous, présentent les résultats de la dureté.



Figure 22 : Aspect des solutions du test de dureté d'eau adoucie après régénération.

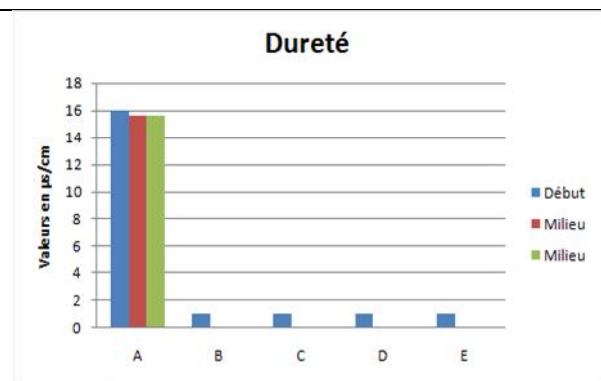


Figure 23 : Histogramme de comparaison de dureté d'eau adoucie après régénération.

Une eau représentant une dureté totale inférieure à 10 °f est considérée comme une eau douce ce qui est le cas produit à la station. La diminution de la dureté totale pour l'eau traitée après la régénération s'explique par la faible teneur de cette eau en ions.

- La station après régénération produit une eau adoucie non dure et reproductible en fonction du temps.

Dosage du calcium

Les figures N° 24 et N° 25 ci-dessous, présentent les résultats de teneur en Ca^{2+} dans les eaux traitées.



Figure 24 : Aspect des solutions du test de dosage de calcium d'eau adoucie après régénération.

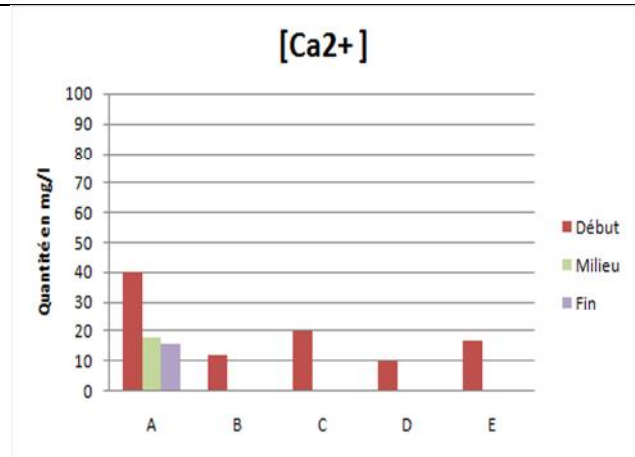


Figure 25 : Histogramme de comparaison de concentration de calcium d'eau adoucie après régénération.

- Au début de semaine, la valeur en calcium d'eau traitée et celle d'entrée est élevée.

Quant au milieu et la fin de semaine, l'eau adoucie s'est appauvrie en sels de calcium. Cela est expliquée par le dépôt de calcium dans la canalisation après arrêt de la station durant le weekend. Ainsi que le phénomène de dilution produit par la circulation de l'eau adoucie dans les canalisations.

Turbidité

La turbidité de l'eau est un paramètre important qui reflète sa couleur et permet d'apprécier sa transparence. Les résultats de l'analyse réalisée sont représentés dans la figure ci-dessous.

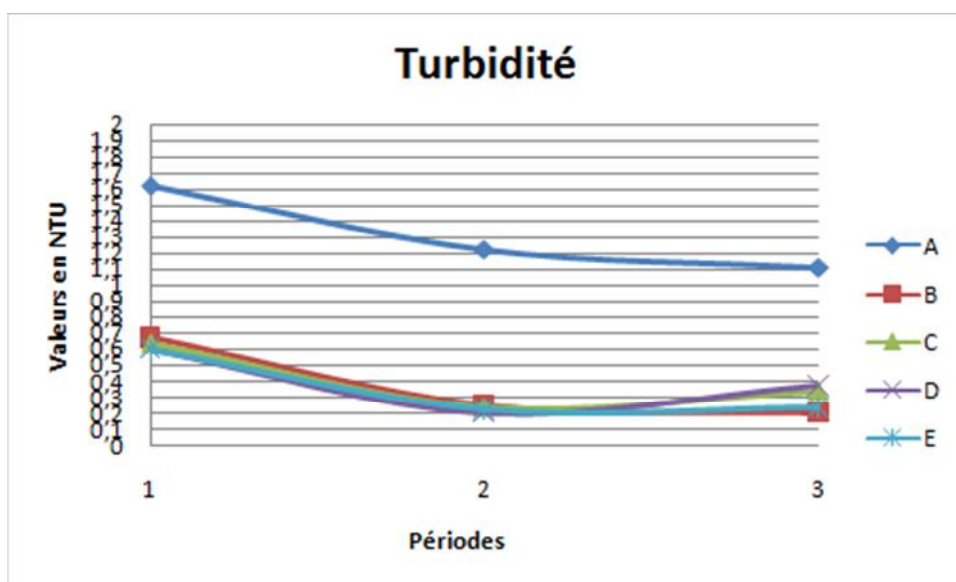


Figure 26 : Graphe comparatif de turbidité d'eau adoucie après régénération de la station.

La figure 26 indique que les eaux traitées présentent une faible turbidité durant la période d'analyse.

Elles sont dans la valeur maximale de 1.73 NTU dans l'eau potable et de 0.47 NTU dans l'eau adoucie.

- Les résultats sont bien conformes aux normes (<5NTU pour l'eau potable et <2NTU pour l'eau adoucie).

5. Vérification de la performance du purificateur Sartorius confort II

5.1. Résultats de conformité de l'eau purifiée

Après une série de qualifications, des contrôles de qualité de l'eau purifiée ont été réalisés, dont les résultats sont présentés dans les tableaux suivants :

Tableau 12: Tableau des valeurs de pH d'eau pure en fonction de temps.

Paramètres physico chimique	Jours de la semaine	Echantillon
		G
pH	<i>Début</i>	6,49
	<i>Milieu</i>	6,9
	<i>Fin</i>	7
Moyenne		6,79
Ecart type		0,27
Variance(%)		0,51

Figure 27: Histogramme de comparaison du pH mesuré d'eau purifiée en fonction du temps.

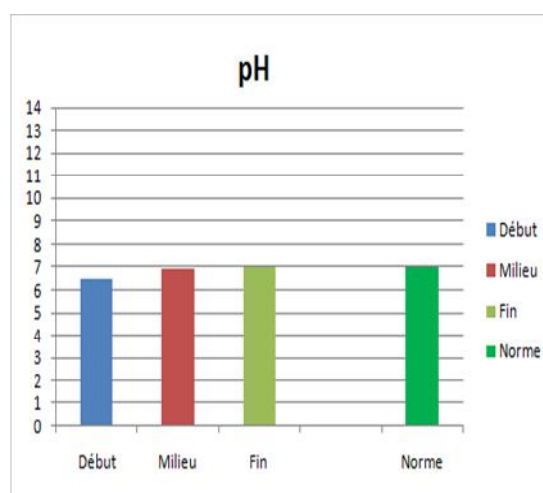
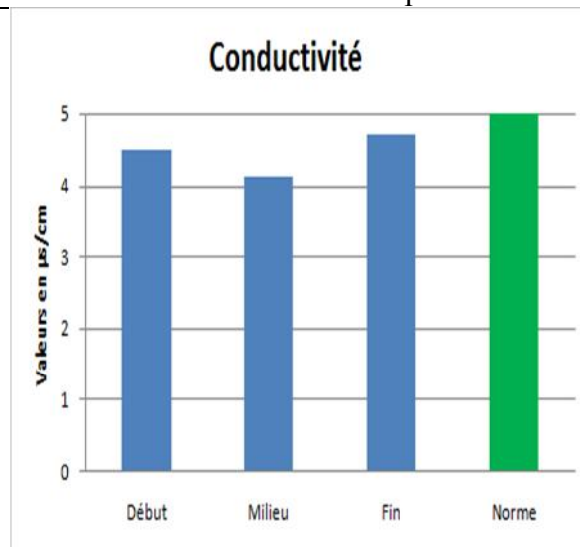


Tableau 13:valeurs de conductivité du d'eau purifiée en fonction du temps.

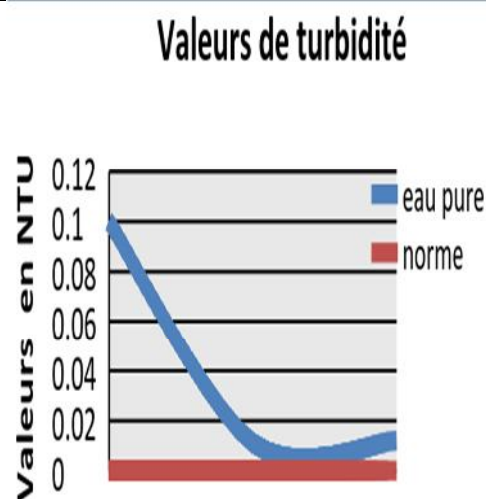
Paramètres physico chimique	Jours de la semaine	Echantillon
		G
Conductivité en $\mu\text{S}/\text{cm}$	Début	4,5
	Milieu	4,13
	Fin	4.7
Moyenne		4,44
Ecart type		0,28
Variance(%)		0,53

Figure 28:Histogramme de comparaison de valeurs de conductivité mesuré d'eau purifiée en fonction du temps.**Tableau 14 :** Valeurs de dureté d'eau pure en fonction du temps.

Paramètres physico chimique	Jours de la semaine	Echantillon
		G
Dureté en °f	Début	00
	Milieu	00
	Fin	00
Moyenne		00
Ecart type		00
Variance(%)		00

Tableau 15 : Valeurs de la turbidité d'eau pure.

Paramètres physico chimique	Jours de la semaine	Echantillon
		G
Turbidité en NTU	Début	0,22
	Milieu	0,21
	Fin	0,73
Moyenne		0,38
Ecart type		0,29
Variance(%)		0,54

Figure 29 : Courbe représentatif des valeurs de turbidité d'eau pure

- Les valeurs de pH sont conformes aux normes requises par la pharmacopée Européenne ;
- La valeur de la conductivité de l'eau purifiée (EP) est de limite 4.7 $\mu\text{S}/\text{cm}$ qui est inférieure à 5 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (norme admise dans la norme de la pharmacopée Européenne 6ème édition) ;
- Les résultats de test de turbidité réalisé indiquent que l'eau purifiée présente une très faible turbidité, elle est proche de la valeur 0 NTU, donc elle répond aux spécifications ;
- Les résultats de tests de dureté de l'eau purifiée, sont bien conformes aux normes (valeur de 0°f) ;
- Les résultats obtenus après analyses de l'eau purifiée sont bien conformes aux exigences de la pharmacopée européenne.

Résultats de conformité de l'eau ultra-purifiée

Les contrôles de qualité de l'eau ultra-purifiée ont été réalisés par l'équipement lui-même. Les résultats sont présentés comme suit :

Dureté

La valeur de la dureté d'eau ultra-pure est de 0° f.

Le résultat est bien conforme aux normes requises par la pharmacopée européenne.

COT

La valeur affichée du COT d'eau ultra pure est de 2 ppb qui est égale à la valeur admise par le fournisseur d'équipement SARTARIUS ARIUM COMFORT II et répond aux spécifications de l'eau objet d'analyse par UPLC MS/MS.

Conductivité

La valeur affichée par le purificateur est $\leq 0.05 \mu\text{S}/\text{cm}$ et répond aux spécifications de l'eau objet d'analyse par UPLC MS/MS, ainsi que les normes admises dans la norme de la pharmacopée Européenne 8ème édition et mentionnés dans le manuel de l'équipement.

Discussion générale

Après régénération de la station d'eau adoucie Permo 6000 et qualification du purificateur Sartorius conformt II, nous constatons que les eaux : adoucie, pure et ultra-pure sont conformes aux spécifications requises.

Conclusion générale :

Les industries pharmaceutiques utilisent des ressources naturelles en eau, ce qui les contraints à l'emploi des traitements les plus poussés. Ceci est la conséquence d'un cadre réglementaire strict régissant leurs activités et leur imposant une qualité d'eau très élevée.

Une des questions principales du présent projet était de connaître la qualité physico-chimiques de l'eau de ville de la wilaya d'Alger (eau alimentant le centre de bioéquivalence), eau adoucie à différents niveaux (salle de préparation, salle in vitro, salle de laverie) émanant de la station d'adoucissement d'eau de marque Permo 6000, eaux pure et ultra-pure émanant du purificateur Sartorius Comfort II (alimentant les chaînes UPLC MS/MS).

En effet, après vérification des performances de la station et du purificateur, nous avons procédé à une régénération de la station Permo 6000 et à la qualification du purificateur (QI, QO, QP).

Les analyses sont réalisés chez SEAAL – Agence de Kouba et Boudouaou, en utilisant des réactifs et des méthodes pharmacopées.

En terme de notre travail, nous concluons que :

- La Qualification d'un équipement a pour but de prouver le bon fonctionnement du système de purification de l'eau ;
- Tous les essais, étant conformes aux normes imposées par la pharmacopée Européenne 6^{em} édition (2008) en vigueur, témoignent de la qualification de la chaîne de purification d'eau adoucie et ultra pure ;
- Comprendre le rôle que joue l'eau dans l'UPLC MS/MS, et donc la nécessité de l'utilisation d'une eau ultra-pure, en assistant à une formation pratique de qualification de la chaîne UPLC MS/MS, utilisant l'eau produite par le purificateur.

De ce les solvants peuvent avoir des caractéristiques différentes, mais doivent adaptés pour un usage déterminé.

Références bibliographiques

- [1] CARDOT C. (1999). Les traitements de l'eau – Procédés physico-chimiques et biologiques. Ellipses, Paris : pp 247.
- [2] DIMASCIO F., WOOD J., FENTON J.M. 1998. Continuous electrodeionization: production of highpurity water without regeneration chemical. The electrochemical society interface, 26-29
- [3] E.Riboni., C.Saint Martin. (1997). Purification de l'eau dans l'industrie. 27-124.
- [4] KADOUCHE S .2014 Cours de master chimie de l'environnement .Adoucissement de l'eau .Différentes méthodes d'adoucissement de l'eau.
- [5] Kson .S , E. Laporte. Les exigences des différentes pharmacopées en matière d'eau.
- [6] LERARI F., MEDDAD C. Maitrise de la qualité de l'eau purifiée et son application pour valider une procédure de nettoyage. doc : pharmacie : Université d'Alger
- [7] Millipore's Technologie on electrodeionization systems for the production of ultrapure water, International research articles, Paris.
- [8] MILTNER R.J., MSHUKAIRY H., SUMMERS R.S. 1992. Disinfection by-product formation and control by ozonation and biotreatment. Amer.J Water Works Assoc, 53-62
- [9] NA ISO 6058 1655, 1984, Prévisualiser *Qualité de l'eau* -- Dosage du calcium -- Méthode titrimétrique à l'EDTA.
- [10] NF EN ISO 9308-1 Septembre 200, Qualité de l'eau, Recherche et dénombrement des Escherichia coli et des bactéries coliformes.
NA ISO 7899-2:2000 Qualité de l'eau, Recherche et d'identification des entérocoques intestinaux
- [11] Organisation mondiale de la santé.
- [12] Pharmacopée Européenne. (2008). 6.0 édition.
- [13] SADGHIPOUR F. Cours de 2^{ème} année de master en pharmacie. Préparation pharmaceutique en petites quantités, eau pour l'usage pharmaceutique, introduction à la formulation pharmaceutique : Ecole de pharmacie, Genève, LAUSSANE. P4, 8-10.
- [14] YANN BOUDIER. 2014 Qualification d'un système de production et de distribution d'eau pour préparations injectables. Thèse d'exercice en *Pharmacie* : UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER.