

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



Université Frère Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée



Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master Professionnalisant
Filière : Sciences biologiques, Spécialité: Bioindustrie, Analyse et Contrôle

Par :

- ❖ M^{elle}.ZENATI FATIMA ZOHRA
- ❖ M^{elle}.BOUKABOUR FATIMA ZOHRA

Thème

**Contrôle qualité de l'eau purifiée produite par
SAIDAL Constantine**

Jury d'évaluation :

Présidente de jury : Mme.BELLIL INES
Rapporteur : Mme. GHERBOUDJ Ouissem
Examinatrice : Mme. BELLOUM Zahia
Maitre de stage : Mme. CHEBLI Lamia

MCA. UFM. Constantine 1.
Dr. UFM. Constantine 1.
MAA. UFM. Constantine 1.
Sous directrice contrôle qualité

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2018-2019

Remerciements

Avant tout, Nous remercions le bon Dieu de nous avoir accordé la force, la volonté et le courage de réaliser ce modeste travail.

*En premier on tient à remercier monsieur le professeur **KACEM Chaouche**.N chef de département de biologie appliquée.*

*Un remerciement particulier à Madame **BELLIL INES** pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider le jury .*

*Nos remerciements vont également à **Mme CHEBLI Lamia** pour ses prodigieux sacrifices et l'aide qu'elle nous a fournis afin que notre stage se déroule dans de bonnes conditions.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à **Mme GHERBOUDJ Ouisse**m, Docteur à l'université Frères Mentouri de Constantine1 qui a acceptée d'encadrer notre travail et qui nous a prêtée de son temps le plus précieux et qui a toujours répondu présente à nous sollicitudes, nous a enrichi par sa vision critique des choses, son savoir faire et son savoir être.*

*Nos sincères remerciements à notre tuteur de stage **Mr BOULAHOUACHE Khaled**, chef de service traitement des eaux du groupe SAIDAL Constantine 2, pour son accueil, le temps qu'il a consacré, ses directives précieuses et pour la qualité de son suivi durant toute la période de stage.*

*On remercie également **Mme BELLOUM Zahia** pour avoir accepté d'examiner ce travail et de participer au jury.*

*Nous voulons remercier tous les analystes du laboratoire en particulier **Mr KADRI Chemseddine** pour son accueil, son collaboration et sympathie.*

Merci à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation depuis les études primaire jusqu'au seconde supérieures.

Nos remerciements vont aussi à tous ce qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Merci à tous et à toutes.

Dédicace

Je rends un grand hommage à travers ce modeste travail, en signe de respect et de reconnaissance et je le dédie :

♥ À ma chère mère **OUAHIDA** ♥

qui m'a entouré d'amour, d'affection et qui a fait tout ce qu'il faut pour ma réussite, merci pour ton amour éternel, ta confiance sans limite et ton éducation de bonté et d'indulgence.

♥ À mon père **KAMEL** ♥

*Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse
Aucun hommage ne pourra être à la mesure de l'amour et de l'estime que je te porte ,que dieu te garde et te protège.*

♥ à mon beau père **YAZID** ♥

En reconnaissance de son amour générosité et tendance

♥ À ma très chère tante **RAHIMA** ♥

Symbole de la beauté du cœur, d'amour et de tendresse, merci pour votre soutien moral, que dieu te garde pour nous.

♥ À mon frère **ABDELKADER** ♥

♥ A ma chère sœur **AHLEM** et son mari **HACHEMI** et la petite «**TAKOUA**» ♥

♥ À mes petites adorables sœurs **Khadidja** et **Nour Elhouda** ♥

♥ A MA GRAND MERE **CHERIE** ♥

Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, que dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé.

♥ à mon fiancé **WALID** ♥

Merci pour ton soutien et ton encouragement continu

À mes meilleurs amies **HADJER, LYNA, YASMINE ,FATIMA**

À Tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin pour réussir dans ma formation.

♥ À tous ceux qui m'aiment ♥

Zahra Zenati

Dédicace

Je dédie ce travail

♥À mes chers parents **DJAMILA** et **IBRAHIM** ♥

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour Éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive

♥A mes chères sœurs :♥

Hiba, Rayen, Meryem, Khadidja .

A mes chères amies qui m'ont toujours encouragé : Khadidja ,Insaf , Oumnia ,Selma ,mon binôme Zahra

♥A tous ceux que j'aime !♥

Merci infiniment

Fatima zohra

Table des Matières

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction..... 1

Chapitre I : Aperçu bibliographique

1	Généralités sur les eaux brutes.....	2
1.1	La molécule d'eau	2
1.2	Les propriétés organoleptiques de l'eau	3
1.2.1	L'odeur et la saveur	3
1.2.2	La couleur	3
1.2.3	La turbidité.....	3
1.3	Les propriétés physico-chimiques de l'eau.....	3
1.4	Les éléments présents dans l'eau brute.....	4
1.4.1	Solides en suspension	4
1.4.2	Sels minéraux dissous.....	5
1.5	Le cycle de l'eau	5
1.6	Les différents types d'eaux naturelles	5
1.6.1	L'eau de pluie	5
1.6.2	L'eau de mer	5
1.6.3	L'eau de surface	6
1.6.4	Les eaux souterraines	6
1.6.5	Les eaux potables	7
1.6.6	Les critères de potabilité.....	7
1.6.6.1	Les paramètres chimiques	9
1.6.6.1.1	Paramètres chimiques non spécifiques	9
1.6.6.1.2	Les paramètres chimiques spécifiques	11
1.6.6.2	Paramètres biologiques	11
2	Les eaux à usage pharmaceutique	12
2.1	La pharmacopée	12

2.2	Les eaux inscrites à la pharmacopée européenne.....	12
2.2.1	Eau hautement purifiée.....	12
2.2.2	Eau pour préparation injectable.....	13
2.2.3	Eau purifiée.....	13
a)	Eau purifiée en vrac.....	13
b)	Eau purifiée conditionnée en récipients.....	13
2.3	Impuretés courantes de l'eau.....	14
2.4	Les méthodes de purification de l'eau.....	16
2.4.1	La phase de production.....	16
2.4.1.1	Le prétraitement de l'eau.....	16
a)	La filtration.....	16
b)	Chloration.....	18
c)	Adoucissement.....	18
d)	L'ultrafiltration.....	19
2.4.1.2	Le traitement de l'eau.....	20
2.4.1.2.1	Techniques de déminéralisation.....	20
a)	Déminéralisation par échange d'ions.....	20
b)	Déminéralisation par osmose inverse (RO).....	21
c)	La distillation.....	22
2.4.1.2.2	Le traitement par Ultra violet (UV).....	23
2.4.2	La phase de stockage et distribution de l'eau purifiée.....	25
2.4.2.1	Les aspects critiques de la distribution.....	25
2.4.2.2	Causes de contaminations microbiologiques affectant les installations de production – distribution des eaux purifiées.....	27
a)	Pour les installations des traitements des eaux.....	27
b)	Pour les capacités de stockage.....	27
c)	Pour la boucle de distribution et l'eau purifiée incluse.....	27
3	L'industrie pharmaceutique.....	28
3.1	L'industrie pharmaceutique en Algérie.....	28
3.2	La gestion de la qualité au sein de l'industrie pharmaceutique.....	28
3.3	L'assurance qualité.....	29
3.3.1	Les bonnes pratiques de fabrication (BPF).....	29
3.3.2	Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL).....	29
3.3.3	Contrôle de qualité (CQ).....	30

3.3.4	L'organisation internationale de normalisation (ISO).....	30
-------	---	----

Chapitre II : Matériels et méthodes

1	Site de stage	31
1.1	Présentation générale du groupe SAIDAL	31
1.2	Historique.....	31
1.3	Organisation du groupe SAIDAL	32
1.4	Filiales du groupe SAIDAL.....	32
1.5	Présentation de la filiale Pharmal/unité de Constantine	33
1.5.1	Information générale	33
1.5.2	Les différents compartiments de l'industrie	33
1.5.3	L'eau purifiée chez SAIDAL Groupe Constantine 2.....	34
1.5.3.1	Qualification de la station de purification.....	34
a)	La qualification d'installation (IQ)	34
b)	La qualification opérationnelle(QO)	34
c)	La qualification de performance(QP).....	35
1.5.3.2	Usage de l'eau purifiée	35
2	Matériels et méthodes.....	36
2.1	Méthodes de prélèvement de l'eau purifiée	36
2.2	Les méthodes d'analyses	38
2.2.1	L'analyse physico-chimique	38
2.2.1.1	L'aspect.....	38
2.2.1.2	La conductivité	38
2.2.1.3	Métaux lourds (Plomb)	40
2.2.1.4	Nitrate	41
2.2.1.5	Substances oxydables.....	42
2.2.1.6	Le Carbone Organique Total (COT).....	42
2.2.2	Méthode d'analyse microbiologique	43
2.2.2.1	BUT	43
2.2.2.2	Les besoins d'analyse microbiologique	44
2.2.2.3	Dénombrement des germes aérobies totaux.....	45

Chapitre III: Résultats et discussions

1	Analyse physico-chimique.....	48
1.1	Caractères organoleptiques	48

1.2	La conductivité.....	48
1.3	Test de métaux lourds.....	49
1.4	Test de nitrate.....	50
1.5	Les substances oxydables	50
1.6	Carbone organique total (TOC)	51
2	Analyse microbiologique.....	52
2.1	Dénombrement des germes aérobies totaux sur membrane de filtration	52
	Conclusion	56
	Abstract	57
	ملخص.....	58
	Références bibliographiques	59
	Annexe	63

LISTE DES ABRIVIATIONS

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

BPD : Bonne Pratique de Distribution

BPF : Bonnes pratiques de fabrications

BPL : bonnes pratiques de laboratoire

ppb : partie par billion

ppm : partie par million

CEE : Communauté économique européenne

CIT : Carbone inorganique total

COT : Carbone organique totale

CT : Carbone total

CQ : contrôle de qualité

DEQM : La Direction Européenne de la Qualité du Médicament

DGAT : dénombrement des germes aérobies totaux

GAT : des germes aérobies totaux

EP : Pharmacopée européenne

USP : Pharmacopée américaine

Ep : Eau purifiée

EHP : Eau hautement purifiée

L'EPc : Eau purifiée conditionnée en récipients

L'EPv : Eau purifiée en vrac

EPPI : Eau pour préparations injectables

ISO : Organisation internationale de normalisation

IQ : La qualification d'installation

ms/cm : micro siemens par centimètre

OMS : organisation mondiale de la santé

QO : La qualification opérationnelle

QP : La qualification de performance

RO : Osmose inverse

TH : Titre hydrotimétrique

UFC : unité formant colonie

ZDL : Zero dead leg (Zéro Jambe mort)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les substances existantes dans une eau brute.....	4
Tableau 2: Principes caractéristiques des eaux de surfaces et eaux souterraines	6
Tableau 3: Les normes européennes de potabilité des eaux CEE (1975).....	8
Tableau 4: les facteurs microbiologiques	9
Tableau 5: Plage de valeurs du titre hydrotimétrique.....	9
Tableau 6: Les différents types de titre hydrotimétrique.....	10
Tableau 7: Les différents éléments chimiques dissous dans l'eau et leurs effets.....	11
Tableau 8: Les bactéries pathogènes et leurs effets provoqués	11
Tableau 9: Les différentes normes européennes de chaque type d'eau pharmaceutique.....	14
Tableau 10: Présentation des résines échangeuses d'ion	20
Tableau 11 : Comparaison entre les différentes méthodes de purification selon leurs capacités d'élimination des impuretés.....	24
Tableau 12: Fiche technique de l'entreprise SAIDAL-CONSTANTINE	34
Tableau 13: les méthodes de prélèvement physico-chimique et microbiologique	37
Tableau 14 : Les points de prélèvement choisis pour l'analyse et leurs emplacements	37
Tableau 15: les valeurs de la température correspond aux valeurs de la conductivité préconisée par la pharmacopée européenne.....	39
Tableau 16: Les équipements utilisés pour l'analyse microbiologique et leurs modèles.....	44
Tableau 17 : Résultats de la conductivité d'eau purifiée pendant 5 jours.....	48
Tableau 18: Résultats des métaux lourds (de plomb "Pb") d'EP pendant 5 jours.....	49
Tableau 19: Résultats de carbone organique (TOC) de l'EP	51
Tableau 20: Résultats du DGAT d'eau purifiée pendant 5 jours.....	54

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Représentation Lewis.....	2
Figure 2: Les trois états de l'eau.....	3
Figure 3: Cycle de l'eau dans la nature.....	5
Figure 4: Filtration sur sable.....	17
Figure 5: Structure du charbon actif vu sous microscope électronique.....	17
Figure 6: Principe de fonctionnement d'un adoucisseur.....	19
Figure 7: Principe de l'ultrafiltration.....	19
Figure 8: Processus d'électrodéionisation.....	21
Figure 9 : Principe de l'osmose.....	22
Figure 10: Principe de l'osmose inverse.....	22
Figure 11 : Principe d'un réacteur UV.....	24
Figure 12: Les types d'écoulement.....	26
Figure 13: Système assurance qualité.....	29
Figure 14: Logo de SAIDAL.....	31
Figure 15: Situation géographique de SAIDAL-CONSTANTINE.....	33
Figure 16: Conductimètre- Multiparamètre.....	39
Figure 17: Les solutions utilisées dans le test de nitrate.....	41
Figure 18: solution H ₂ SO ₄ et KMnO ₄	42
Figure 19: TOC-mètre (THE SILVERS 900).....	43
Figure 20: l'analyse de l'eau purifiée par la technique de filtration sur membrane.....	47
Figure 21: courbe de la conductivité d'eau purifiée.....	49
Figure 22: Résultats de test de nitrate.....	50
Figure 23: Solution légèrement rose après ébullition.....	50
Figure 24 : Graphique de résultats de TOC.....	51
Figure 25 : Air passif.....	52
Figure 26: Témoin négatif.....	53
Figure 27 : point retour de la boucle.....	53
Figure 28: point entrée de la boucle.....	53
Figure 29: fin de la phase de production.....	54
Figure 30: point préparation sirop.....	54
Figure 31: Evolution quotidienne du DGAT de l'EP pendant 5 jours.....	55

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction

L'eau constitue un élément essentiel dans la vie et l'activité humaine. C'est une composante majeure des mondes minéral et organique. Dans le monde présent, l'eau participe à toutes les activités quotidiennes notamment, domestiques, agricoles et industrielles, Seulement il faut se servir d'eau spécifique dans certains secteurs, notamment dans l'industrie pharmaceutique.

L'eau est un composant très important dans l'industrie pharmaceutique. En effet, elle est utile dans la reconstruction d'un médicament. Elle intervient également pendant les différentes étapes de synthèse d'un principe actif, tout comme elle est utile pour formuler un produit fini. Les chercheurs s'en servent aussi pour le nettoyage des contenants, des équipements ainsi que des conditionnements primaires. Elle est aussi utile pour stériliser les équipements et les systèmes par sanitisation [1].

En effet, l'eau intervient de façon directe ou indirecte dans le produit qui sera administré au patient. Compte tenu de son importance, la qualité de l'eau pour l'industrie pharmaceutique doit absolument être conforme aux standards pharmaceutiques internationaux [2].

Notre travail a fait l'objet d'un stage de fin d'étude au sein de l'industrie pharmaceutique SAIDAL groupe Constantine 2, l'objectif principale fixé dans le cadre de ce travail est : l'évaluation des techniques de traitement de l'eau pharmaceutique et des résultats d'analyses physico-chimique et microbiologique de l'eau purifiée produite à l'industrie.

Pour mener cette étude le plan de travail suivant a été adopté :

- Le premier chapitre est consacré à une recherche bibliographique dans le domaine d'industrie pharmaceutique comportant une présentation de l'eau en générale ainsi que les différents types d'eaux à usage pharmaceutique.
- Le deuxième chapitre est dédiée l'étude expérimentale : qui comporte une présentation de site d'étude ainsi que le matériel et les méthodes expérimentaux utilisées pour le contrôle microbiologique et physicochimique de l'eau purifiée.
- Le troisième chapitre est réservé aux résultats trouvés avec leurs discussions.
- En fin, nous terminons notre travail par une conclusion générale.

CHAPITRE I

Aperçu bibliographique

1 Généralités sur les eaux brutes

L'eau pure n'existe pas dans la nature, les eaux brutes non traitées, contiennent toujours de nombreuses substances d'origine naturelle ou provenant de l'activité humaine. Afin de mieux comprendre pourquoi l'eau est au cœur de tant d'industries, nous allons décrire certaines de ses propriétés.

1.1 La molécule d'eau

L'eau est une substance chimique exprimée sous la forme H_2O qui résulte de l'assemblage d'un atome central d'oxygène par deux liaisons simples avec deux atomes d'hydrogène, la présence des deux doublets non liants de l'oxygène accroît l'électronégativité de l'atome.

La disposition géométrique de cet assemblage forme un angle d'environ 105° entre les atomes d'hydrogène (Figure 1) [3].

L'atome d'oxygène est chargé négativement (δ^-) et l'atome d'hydrogène positivement (δ^+). On dit que c'est une molécule polaire. Cette polarité fait que les molécules d'eau s'attirent les unes des autres, le côté positif de l'une attirant le côté négatif d'une autre.

C'est une propriété extrêmement importante de la molécule d'eau et ses conséquences influent sur un certain nombre de caractéristiques physiques (tension superficielle, point de fusion, point d'ébullition, solubilité) ou chimiques (réactivité) [3].

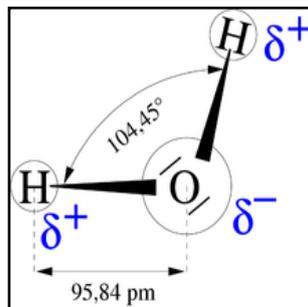


Figure 1: Représentation Lewis.

Cette structure d'eau dépend de son état physique. L'eau présente sur Terre sous toutes ses formes physiques (liquide, solide et gaz) (Figure 2).

Elle est répartie dans trois réservoirs (océans, continents et atmosphère) dont l'ensemble constitue l'hydrosphère. L'eau occupe une place importante sur le globe terrestre, elle se trouve sous forme [4] :

- **Forme liquide** : pour des températures oscillant entre 0° et 100° Celsius, les molécules sont en désordre, elles sont plus serrées qu'à l'état solide. Comme : les eaux souterraines, les eaux de surface.

- **Forme solide** : si la température est inférieure ou égale à 0°C, la disposition la plus courante des molécules est une structure cristalline. Comme : les glaces polaires.
- **Forme gazeuse** : dont la molécule d'eau correspond exactement à la formule H₂O et en particulier au modèle angulaire. Comme : les eaux atmosphériques.

Dans la nature, l'eau passe d'un état à l'autre en fonction de la température.

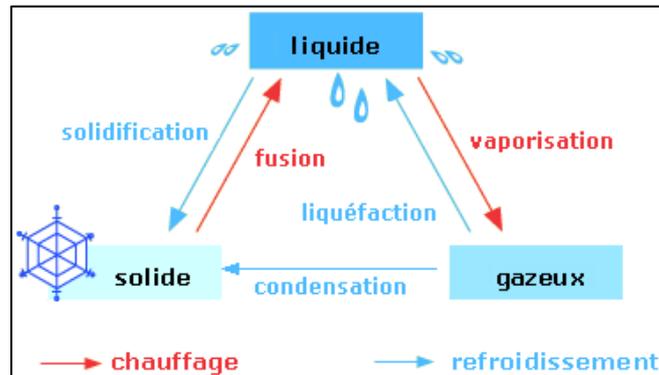


Figure 2: Les trois états de l'eau.

1.2 Les propriétés organoleptiques de l'eau

1.2.1 L'odeur et la saveur

Les eaux de consommations doivent posséder un goût et une odeur non désagréable, tolérés et naturels.

Les odeurs sont causées par la présence des substances relativement volatiles dans l'eau, ces substances peuvent être inorganiques comme le chlore ou organique comme les esters, les alcools, les composés azotés et sulfurés [5].

1.2.2 La couleur

La couleur est un paramètre rarement utilisé, qui témoigne d'une altération de la potabilité [5].

1.2.3 La turbidité

La turbidité est définie comme étant l'inverse de la limpidité ou de la transparence. Elle indique la présence des particules en suspension. Ce paramètre peut être mesuré par de nombreuses méthodes, ou à l'aide d'un turbidimètre [6].

1.3 Les propriétés physico-chimiques de l'eau

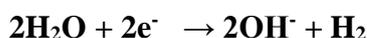
La composition de l'eau représente l'origine de ses propriétés spécifiques dont les principales sont les suivantes :

- Sa masse molaire = 18 g/mole soit 55 moles H₂O/l.
- Sa masse volumique varie avec la température et la pression, est de 1000 Kg/m³ à 4 °C.

- La viscosité de l'eau diminue lorsque la température croît. En revanche, elle augmente avec la teneur en sels dissous et croît avec la pression [7].
- L'eau est légèrement conductrice. La conductivité de l'eau la plus pure qui a été obtenue est de 4,2 microsiemens par mètre à 20 °C. Elle augmente lorsque des sels sont dissous dans l'eau et elle varie en fonction de la température [7].
- L'eau est un excellent solvant, c'est un dipôle électrique qui a la propriété de solubiliser aisément les corps gazeux, les liquides polaires et les solides (en particulier les corps minéraux) et contient à l'état liquide des organismes vivants.
- L'eau est une espèce amphotère qui possède à la fois des propriétés acides et basiques
- A son état pur l'eau se solidifie à 0 °C et s'évapore à 100 °C.
- Il faut fournir 537 °K pour vaporiser 1 Kg d'eau à 100 °C.
- L'eau possède une densité d'un gramme par centimètre cube (1 g/cm³)
- Dans le phénomène d'oxydoréduction, l'eau peut jouer [4]:
 - Le rôle d'un donneur d'électrons, elle est réductrice, l'accepteur d'électrons est un oxydant et l'oxygène est formé.



- Le rôle d'un accepteur d'électrons, elle est oxydante, le donneur d'électrons est un réducteur et l'hydrogène est libéré



1.4 Les éléments présents dans l'eau brute

1.4.1 Solides en suspension

Les éléments contenus dans l'eau brute sont présentés dans le tableau suivant [8].

Tableau 1: Les substances existantes dans une eau brute

ETAT DES ELEMENTS	NATURE DES ELEMENTS
En suspension	Sables, argiles boues diverses-Débris divers insolubles
En émulsion	Matières organiques, colloïdales-huiles minérales, goudrons-suies pétrole-argilescolloïdales.
Matières solubilisées	Tourbes-déchets, végétaux-matières azotées. Produits de synthèse organique solubles.
Sels minéraux	Carbonates bicarbonates, sulfates, calcium, magnésium, sodium, etc....
GAZ	OXYGENE, AZOTE, GAZ CARBONIQUE, AMMONIAC
Organismes vivants	Plancton, Algues, Champignons, Vers, Larves, Bactéries, Amibes, Germes, Virus

1.4.2 Sels minéraux dissous

Les solides dissous les plus couramment rencontrés sont des : **Bicarbonates, Chlorure, Sulfate, Silicate.**

On trouve également des : **Fluorures F, Nitrates NO₃, Nitrites NO₂, les gaz dissous, le gaz sulfurique H₂SO₄ ou hydrogène sulfuré.**

1.5 Le cycle de l'eau

La quantité totale d'eau sur la planète est constante depuis 4,4 milliards d'années quand l'eau touche le sol [9]:

- 50 % s'évapore immédiatement et reforme le brouillard et les nuages.
- 25 % s'infiltrate dans le sous-sol pour donner naissance aux rivières et aux nappes souterraines.
- 25 % ruisselle à la surface du sol sans y pénétrer et alimente les cours d'eau et les lacs.

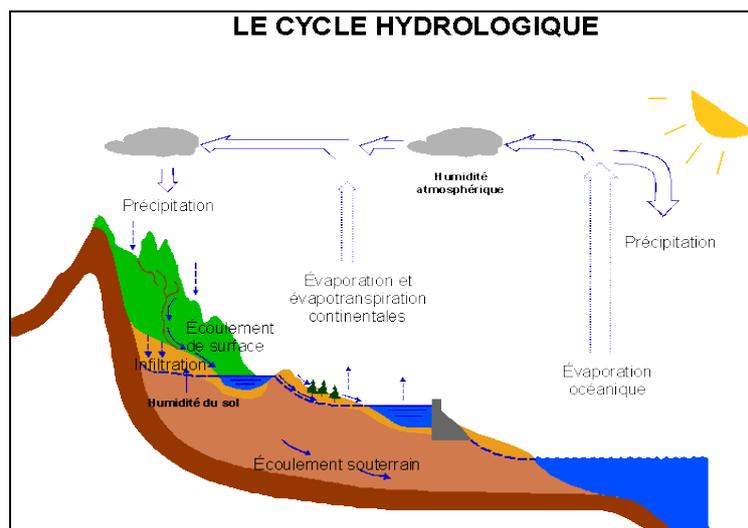


Figure 3: Cycle de l'eau dans la nature.

1.6 Les différents types d'eaux naturelles

On trouve quatre sources principales d'eaux brutes qui peuvent être classées comme suit [4]:

1.6.1 L'eau de pluie

Peut être considérée comme l'eau naturelle la plus pure (loin des centres urbains et des sources de pollution atmosphérique)

1.6.2 L'eau de mer

L'eau de mer constitue la majeure partie des réserves d'eau du globe terrestre. Cependant, du fait de sa forte salinité, on l'utilise rarement pour produire de l'eau potable.

1.6.3 L'eau de surface

Les eaux continentales de surface des lacs et des cours d'eau sont alimentées par les eaux de pluies, les eaux de ruissellement et les eaux souterraines résurgentes. Les eaux de surface contiennent des impuretés qui ont pour origine la dissolution des encaissants (roche, terrains traversés).

Les eaux de surfaces sont rarement potables sans aucun traitement. Ces eaux sont toujours plus ou moins polluées par divers rejets d'origine urbaine, industrielle, agricole, humaine et animale (bactériologique). Des traitements sont souvent nécessaires pour obtenir une eau de qualité acceptable [7].

1.6.4 Les eaux souterraines

Sont des eaux potables, et souvent de meilleure qualité, en particulier celles provenant de puits profonds. Cependant, les eaux d'infiltrations qui alimentent les nappes souterraines et les sources se chargent de matière organique (l'humus), en traversant les couches supérieures des sols et s'enrichissent en sels minéraux provenant de terrains rencontrés sur leur parcours. Les puits alimentés par la nappe phréatique sont donc sensibles à la pollution par les eaux de surfaces.

Les eaux des puits profonds sont le plus souvent limpides et à peu près stériles, certaines sont très riches en sels minéraux, elles renferment fréquemment du fer, l'eau devient trouble et rougeâtre lorsqu'elle est exposée à l'air du fait de l'oxydation des cations ferreux en fer ferrique [10].

Principales différences entre eaux de surface et eaux souterraines sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 2: Principes caractéristiques des eaux de surfaces et eaux souterraines

Caractéristique	Eau de surface	Eau souterraine
Température	Variable suivant les saisons.	Relativement constante.
Turbidité	Niveaux variables, parfois élevé.	Faible ou nul (excepté dans les sols calcaires).
Les minéraux	Varie avec les sols, les précipitations, les effluents, ets.	Constante, généralement plus élevés que pour l'eau de surface
CO ₂	Souvent nul.	Souvent présent.
O ₂ dissout	Absent dans l'eau très polluée.	Souvent nul.
Nitrates	Niveau généralement faible.	Niveau parfait élevé.
Silice	Proportions modères.	Niveau souvent élevé.
Organismes vivants	Bactéries, virus, plancton.	Bactéries

1.6.5 Les eaux potables

L'eau potable constitue la qualité minimale exigée pour les fabrications ou les besoins annexes de l'industrie pharmaceutique. La production d'eau purifiée se fait en général à partir de l'eau potable.

Selon l'OMS l'eau potable est définie comme une eau ayant les caractéristiques microbiennes, chimiques et physiques qui répondent aux directives de l'OMS ou aux normes nationales relatives à la qualité de l'eau de boisson.

En clair, une eau potable est une eau qui ne contient pas d'agents pathogènes ou d'agents chimiques à des concentrations pouvant nuire à la santé.

Plus couramment, l'eau potable est issue du réseau de distribution public. Cette dernière ne nécessite pas de traitement supplémentaire de l'industriel mais seulement un suivi de la qualité [11].

1.6.6 Les critères de potabilité

Les lois portant sur la qualité de l'eau potables varient en fonction de chaque pays, région ou organisation. Outre l'OMS, l'Union Européenne (UE) met aussi en place une directive que doivent suivre tous les États membres en les inscrivant dans les lois nationales.

Les eaux potables destinées à la consommation humaine doivent répondre aux paramètres de la qualité suivants [12]:

- Paramètres organoleptiques (couleur, turbidité, odeur, saveur)
- Paramètres physico-chimiques (température, pH, conductivité, chlorures, sulfates, calcium etc..)
- Paramètres concernant les substances indésirables (nitrates, nitrites, ammonium, hydrocarbures, zinc..)
- Paramètres concernant les substances toxiques (arsenic, cadmium, cyanures, plomb, etc..)
- paramètres microbiologiques (coliformes totaux, coliformes fécaux, streptocoques fécaux, clostridium sulfite-réducteurs).

Les différents paramètres d'eau potable étudiés sont repris dans les tableaux suivants [12]:

Tableau 3: Les normes européennes de potabilité des eaux CEE (1975)

Variable	Niveau guide	Concentration maximale Admissible	Concentration minimale Requise
pH	6.5-8.5	9.5	6.0
Conductivité $\mu\text{S}/\text{cm}$	400	1250	
Minéralisation totale résidu sec mg/l		1500	
Dureté totale degrés français	35		10
Calcium mg/l	100		10
Magnésium mg/l	30	50	5
Sodium mg/l	<20	100	
Potassium mg/l	<10	12	
Aluminium mg/l		0.05	
Alcalinité mg/l CO_3H	30		
Sulfates mg/l SO_4	5	250	
Chlorures mg/l Cl	5	200	
Nitrates mg/l NO_3		50	
Nitrites mg/l NO_2		0.1	
Ammoniaque mg/l NH_4	0.05	0.5	
Substances extractibles au chloroforme mg/l	0.1		
Oxygène dissous	5		
Oxydabilité mg/l KMnO_4	1	5	
DBO ₅ mg/l		50 % teneur initiale O ₂	
Argent $\mu\text{g}/\text{l}$		10	
Arsenic $\mu\text{g}/\text{l}$		50	
Baryum $\mu\text{g}/\text{l}$		100	
Cadmium $\mu\text{g}/\text{l}$		5	
Cyanures $\mu\text{g}/\text{l}$ CN		50	
Chrome total $\mu\text{g}/\text{l}$		50	
Cuivre $\mu\text{g}/\text{l}$		50	
Fluor $\mu\text{g}/\text{l}$		700-1500	
Fer $\mu\text{g}/\text{l}$	100	300	
Mercure $\mu\text{g}/\text{l}$		1	
Manganèse $\mu\text{g}/\text{l}$	20	50	
Nickel $\mu\text{g}/\text{l}$	5	50	
Phosphore $\mu\text{g}/\text{l}$	300	2000	
Plomb $\mu\text{g}/\text{l}$		50	
Sulfure d'hydrogène $\mu\text{g}/\text{l}$ S		Absence	
Antimoine $\mu\text{g}/\text{l}$		10	
Sélénium $\mu\text{g}/\text{l}$		10	
Zinc $\mu\text{g}/\text{l}$		100	
Huiles minérales $\mu\text{g}/\text{l}$		10	
Hydrocarbures aromatiques $\mu\text{g}/\text{l}$		0.2	

Indice phénol $\mu\text{g/l}$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$		0.5	
Détergents anioniques $\mu\text{g/l}$ Lauryl sulfates		100	
Pesticides totaux $\mu\text{g/l}$		0.5	

Tableau 4: les facteurs microbiologiques

Variable	Concentration maximale admissible (eau désinfectée)
Coliformes totaux / 100 ml	0
Coliformes fécaux / 100 ml	0
Streptocoques fécaux / 100 ml	0
Clostridium sulfito-réducteurs /20 ml	2
Salmonelles / 5000 ml	0
Staphylocoques pathogènes / 100 ml	0
Bactériophages fécaux / 100 ml	0
Virus entéropathogènes	Absence
Protozoaires	Absence

1.6.6.1 Les paramètres chimiques

1.6.6.1.1 Paramètres chimiques non spécifiques

Ces paramètres sont considérés comme non spécifiques car ils sont influencés par plusieurs facteurs concomitants.

a) La dureté de l'eau

Le titre hydrotimétrique (T.H.), ou dureté de l'eau, est l'indicateur de la minéralisation de l'eau. Elle est surtout due aux ions calcium et magnésium qui sont responsables de dépôts dans les tuyauteries et les appareils.

La dureté s'exprime en mg/l de CaCO_3 ou en degré français (symbole °f ou °fH).

1 degré français correspond à 10^{-4} mol/L, soit 4 milligrammes de calcium ou 2,4 milligrammes de magnésium par litre d'eau [13].

La dureté de l'eau dépend de la valeur de titre hydrotimétrique (tableau 5).

$$\text{TH} = [\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}]$$

Tableau 5: Plage de valeurs du titre hydrotimétrique

TH (°f)	0 à 7	7 à 15	15 à 25	25 à 42	Supérieur à 42
Eau	Très douce	Douce	Moyennement dure	Dure	Très dure

On distingue plusieurs types de la dureté d'eau qui sont présentés dans le tableau suivant [13] :

Tableau 6: Les différents types de titre hydrotimétrique

Le TH calcique	Le TH magnésien	Le TH permanent (dureté non carbonatée)	Le TH temporaire (dureté carbonatée)	Le TH totale
Indique la teneur en sels de Calcium (Ca^{2+})	Indique la teneur en sels de magnésium. (Mg^{2+})	Indique la teneur en sulfates, nitrates et en chlorure de calcium de l'eau.	Indique la teneur en carbonates et bicarbonates de calcium dans l'eau.	Indique la teneur en sels de Calcium (Ca^{2+}) et Magnésium (Mg^{2+})

b) Le titre alcalimétrique (TA, TAC)

Le titre alcalimétrique (TA) d'une eau permet de connaître sa concentration en carbonates (CO_3^{2-}) et en hydroxydes (bases fortes), autrement dit son alcalinité.

Ce titre se mesure en degrés français (°f)

Pour prendre également en compte les ions bicarbonates (HCO_3^-), on utilise le titre alcalimétrique complet (TAC) [14].

$$\text{TAC} = [\text{OH}^-] + [\text{CO}_3^{2-}] + [\text{HCO}_3^-]$$

c) Les Sels d'Acides Forts (S.AF)

Le chlorure, le sulfate et le nitrate forment les **sels d'acides forts** (SAF), également appelés titre acidimétrique fort (TAF). Cette valeur s'exprime en degrés français ou milliéquivalents [14].

Ce paramètre est important pour l'étude des installations de déminéralisation par échange d'ions, car le passage de l'eau sur un échangeur de cations à forte acidité va libérer les acides forts correspondant aux sels présents dans l'eau.

$$[\text{Cl}^-] + [\text{SO}_4^{2-}] + [\text{NO}_3^-] = \text{SAF}$$

d) Potentiel hydrogène pH

Il représente la quantité d'ions H^+ présents dans l'eau, et traduit ainsi son acidité ou son alcalinité. Différentes méthodes peuvent être utilisées pour le mesurer : papiers réactifs, méthode colorimétrique ou pH-mètres (qui font appel à l'électrométrie, et utilisent une électrode de référence et une électrode de mesure) [14].

e) La conductivité

La conductivité mesure la capacité de l'eau à conduire le courant entre deux électrodes la plupart des matières dissoutes dans l'eau se trouvent sous forme d'ions chargés

électriquement. la mesure de la conductivité permet donc d'apprécier la quantité de sels dissous dans l'eau.

Son inverse, la résistivité, s'exprime en Ohms par centimètre carré par centimètre ($\Omega/\text{cm}^2/\text{cm}$) [14].

1.6.6.1.2 Les paramètres chimiques spécifiques

Ils regroupent tous les éléments dissous qui sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 7: Les différents éléments chimiques dissous dans l'eau et leurs effets

L'élément chimique	Leur effet sur l'eau
Fer (Fe) Manganèse (Mn)	ils affectent la potabilité de l'eau. On rencontre le plus souvent le Carbonate ferrique, qui peut se transformer sous l'effet de l'air en Hydroxyde ferrique, qui colore l'eau.
Cuivre (Cu) Zinc (Zn)	ils affectent la potabilité de l'eau et ont une action agressive sur les conduites métalliques.
Calcium (Ca) Magnésium (Mg)	Ils influencent la dureté de l'eau
Sodium (Na) Silicium (Si)	Présentent une action corrosive

1.6.6.2 Paramètres biologiques

Tous les microorganismes présents dans l'eau deviennent indésirables lorsqu'il s'agit d'obtenir une eau pure car leurs actions sont diverses. L'eau constitue pour elles un véhicule et un milieu de culture.

Ces microorganismes pathogènes incluent notamment les virus, les bactéries, les protozoaires [7].

quelques maladies véhiculées par l'eau et ses agents sont citées dans le tableau suivant.

Tableau 8: Les bactéries pathogènes et leurs effets provoqués

Bactéries pathogènes	Leurs effets
<i>Salmonella typhosa paratyphi</i>	responsables de la fièvre typhoïde.
<i>Shigella dysenteriae</i>	Bacilles dysentériques
<i>Vibrio cholerae</i>	le vibriion cholérique
<i>Proteus vulgaris</i>	responsable de diarrhées
<i>Bacille pyocyanique</i>	provoque l'Anthrax

2 Les eaux à usage pharmaceutique

Dans le monde, la production d'eaux à usage pharmaceutique est gérée par trois pharmacopées : l'américaine (USP), l'europpéenne (EP) et la japonaise.

La qualité des eaux à usage pharmaceutique doit être parfaitement maîtrisée et doit répondre aux exigences réglementaires de la pharmacopée qui décrit les qualités physico-chimiques et microbiologiques requises pour chacune des eaux ainsi que les méthodes d'analyse pour accepter leur conformité et leur(s) mode(s) de génération.

2.1 La pharmacopée

La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit [15]:

- Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant,
- Les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.
- L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

La Pharmacopée européenne actuellement en vigueur est la 9^{ème} édition, elle est élaborée par la Commission Européenne de Pharmacopée composée de délégations nationales sous l'égide de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM). La première version de la pharmacopée européenne a vu le jour en 1964 et a permis de standardiser la qualité des Produits pharmaceutiques au niveau communautaire [15].

2.2 Les eaux inscrites à la pharmacopée européenne

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

- L'eau purifiée, qui se divise en « eau purifiée en vrac » et en « eau purifiée conditionnée en récipients ».
- L'eau hautement purifiée.
- L'eau pour préparation injectable, qui se divise en « eau pour préparation injectable en vrac » et en « eau stérilisée pour préparation injectable ».

2.2.1 Eau hautement purifiée

Eau destinée à être utilisée dans la préparation de médicaments lorsqu'une eau d'une qualité biologique élevée est nécessaire, sauf dans les cas où l'emploi d'EPPI est requise.

L'EHP est obtenue par des procédés appropriés à partir d'une eau destinée à la consommation humaine. Les procédés de production actuels comprennent par exemple l'osmose inverse à double passage, combinée à d'autres techniques appropriées telle l'ultrafiltration et la déionisation [16].

2.2.2 Eau pour préparation injectable

Elle est définie comme l'Eau destinée soit à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux (eau pour préparations injectables en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances ou préparations pour administration parentérale (eau stérilisée pour préparations injectables [16].

EPPI vrac doit être préparée au moins à partir d'une qualité d'eau potable (ou de meilleure qualité) ou d'eau purifiée.

La pharmacopée européenne impose que l'eau pour préparations injectables doit être produite par un procédé de distillation. Cependant, la monographie de « l'eau hautement purifiée » et les exigences de qualité de l'eau hautement purifiée sont identiques à l'EPPI [17].

2.2.3 Eau purifiée

Elle est définie comme l'eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée » [16].

L'EP est de l'eau qui a été filtrée ou traitée mécaniquement pour éliminer les impuretés et la rendre utilisable, généralement produite par la purification de l'eau potable ou de l'eau souterraine.

a) Eau purifiée en vrac

L'EPv 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.

Elle est conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination [17].

b) Eau purifiée conditionnée en récipients

EPv répartie en récipients et conservée dans des conditions visant à assurer la qualité microbiologique requise. L'EPc en récipients est exempte de tout additif.

Elle doit satisfaire aux essais prescrits dans la section EPv ainsi qu'aux essais complémentaires suivants: Acidité ou alcalinité, Substances oxydables, NH_4^+ , SO_4^{2-} , Cl^- , Ca^{+2} , Mg^{+2} , Résidus secs : $\leq 0,001$ % (sur 100 ml) [17].

Tableau 9: Les différentes normes européennes de chaque type d'eau pharmaceutique

Paramètres	Origine	EP	EHP	EPPI
Mode de production	PE/USP	Toutes les techniques sont autorisées	Toutes les techniques sont autorisées	Toutes les techniques sont autorisées
Origine	PE/USP	Eau potable	Eau potable	Eau potable
Couleur	PE	Limpide, incolore	Limpide, incolore	Limpide, incolore
Odeur	PE	Inodore	Inodore	Inodore
Goût	PE	Insipide	Insipide	Insipide
Conductivité (à 20°C)	PE	4.3	1.1	1.1
Conductivité (à 25°C)	USP	1.3	ND	1.3
Carbone organique total	PE/USP	500 ppb	500 ppb	500 ppb
Nitrate (NO₃-)	PE	0.2 ppm	0.2 ppm	0.2 ppm
Métaux lourds (Pb)	PE	0.1	0.1	0.1
Germe aérobies totaux	PE/USP	100 UFC/ml	10 UFC /100ml	10 UFC /100ml
Endotoxines	PE/USP	ND	0.2 UI/ml	0.2 UI/ml

2.3 Impuretés courantes de l'eau

Les contaminants présents dans l'eau sont de natures et d'origines très variées, mais l'élément le plus important de la purification des eaux reste la concentration de ces impuretés

Les principaux contaminants de l'eau qui devront être éliminés par les systèmes de purification sont:

a) Particules en suspension

Sable, limon, argile et autres particules en suspension troublent l'eau. Ces particules en suspension peuvent interférer avec le fonctionnement des appareils, obstruer des robinets et autres conduits étroits, et encrasser les membranes d'osmose inverse. Leur taille oscille généralement entre 1 et 10 µm.

b) Colloïdes

Les particules colloïdales présentent généralement une charge légèrement négative, une taille oscillant entre 0,01 et 1,0 µm, et peuvent être organiques ou inorganiques. Contrairement aux particules en suspension, les colloïdes ne se déposent pas par gravité mais restent en suspension dans le liquide où ils se trouvent. Elles bouchent les filtres, interfèrent avec le fonctionnement des appareils, encrassent les membranes d'osmose inverse et peuvent

contourner les résines échangeuses d'ions, ce qui diminue la résistivité des systèmes d'eau déminéralisée [18].

c) Micro-organismes

Les agents bactériens constituent un véritable défi pour les systèmes de purification d'eau. Leur taux de croissance, taille et résistance nécessitent une conception efficace (détection, élimination dès l'entrée d'eau, inhibition de la croissance, etc.). Les bactéries sont mesurées en unités formant des colonies par millilitre et elles peuvent être éliminées à l'aide de désinfectants. Pour éviter toute contamination, il est également impératif d'éliminer leurs sécrétions et fragments cellulaires [19].

d) Les éléments inorganiques dissous

Les sels minéraux présents dans l'eau peuvent nuire à la production d'eau à usage pharmaceutique en favorisant l'apparition de composés insolubles. Les résidus de calcium ou de magnésium se déposent sur les surfaces des canalisations ou sur les membranes filtrantes utilisés au traitement de l'eau potable. Ces contaminants affectent la dureté de l'eau et l'alcalinité / acidité [20].

e) Les éléments organiques dissous

Ces éléments proviennent des rejets industriels, agricoles ou individuels (solvants, pesticides, médicaments, ...) ou peuvent être relégués par le réseau de distribution. Ces molécules de grandes tailles peuvent colmater les équipements de traitement de l'eau potable tels que les membranes d'osmose inverse, les résines échangeuses d'ions et plus généralement les procédés fonctionnant par filtration [20].

De plus, certains de ces composés peuvent servir de nutriments et faciliter le développement de micro-organismes. Ils sont des facteurs favorisant le développement du biofilm [21].

f) Le biofilm

Le biofilm est un ensemble de colonies bactériennes vivant au sein d'une matrice complexe. La matrice est un polymère de polysaccharides, de protéines, de faibles quantités d'acides nucléiques et de lipides. Cette structure facilite l'adhésion de micro-organismes (bactéries, champignons, algues, protozoaires) à la surface d'éléments solides dont les canalisations des réseaux de distribution. Au sein d'un biofilm, les bactéries développent des mécanismes d'adhérence qui leur permettent de se développer sur des surfaces lisses. La matrice permet le développement symbiotique de micro-organismes qui présentent des facilités d'adaptation à leur environnement [21].

g) Pyrogènes et virus

Les pyrogènes ou endotoxines bactériennes sont des molécules lipopolysaccharidiques

Présentes dans la membrane cellulaire des bactéries Gram-négatives. Les virus sont considérés comme des acides nucléiques inertes.

h) les gaz dissous

L'eau contient naturellement des gaz dissous comme le dioxyde de carbone, l'azote et l'oxygène. Le dioxyde de carbone se dissout pour former un acide carbonique faiblement acide (H_2CO_3) qui peut modifier le pH de l'eau. En outre, l'oxygène, le plus courant des gaz non ionisés, peut entraîner la corrosion des surfaces métalliques [20].

2.4 Les méthodes de purification de l'eau

Dans un système de traitement d'eau, il faut bien distinguer deux phases: **la production et la distribution**.

La production recouvre plusieurs étapes de transformation qui reviennent systématiquement sur l'eau potable car sa qualité n'est pas suffisante pour les utilisations courantes.

Ensuite le traitement, qui est au cœur du dispositif, fait appel aux techniques de filtration membranaires par osmose inverse, par électrodéionisation ionique ou par distillation.

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

Le stockage et la distribution des eaux pharmaceutiques répondent également à des exigences qualité et réglementaire [22].

2.4.1 La phase de production

2.4.1.1 Le prétraitement de l'eau

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 [23].

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

a) La filtration

❖ Filtration sur sable

C'est une méthode d'épuration biologique qui consiste à faire passer l'eau à traiter à travers un lit de matériau filtrant (le sable) à une vitesse de 0,1 à 0,2 m/h. Au cours de ce passage, la

qualité de l'eau s'améliore considérablement par la diminution du nombre de micro-organismes (bactéries, virus, kystes), par l'élimination de matières en suspension et colloïdales et par des changements dans sa composition chimique. A la surface du lit se forme une mince couche appelée "membrane biologique". Cette mince couche superficielle est essentielle, car c'est là que le processus d'épuration se déroule [24].

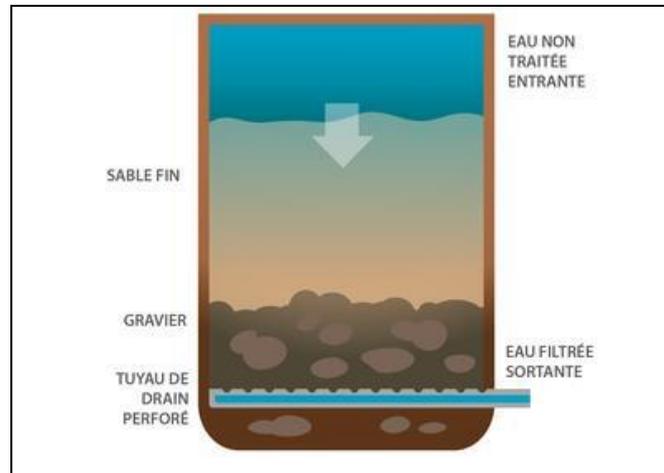


Figure 4: Filtration sur sable

❖ Filtration sur charbon actif

Le charbon actif est un adsorbant non spécifique avec une structure poreuse bien développée formée majoritairement par des micropores et des mésopores de différents diamètres, comme représenté sur la figure (5).

La filtration sur charbon actif consiste à biodégrader et oxyder les matières organiques ainsi qu'éliminer ou absorber certains micropolluants pour améliorer le goût, l'odeur et la couleur de l'eau. Utilisé également comme catalyseur, il permet d'éliminer le chlore résiduel et les chloramines [25].

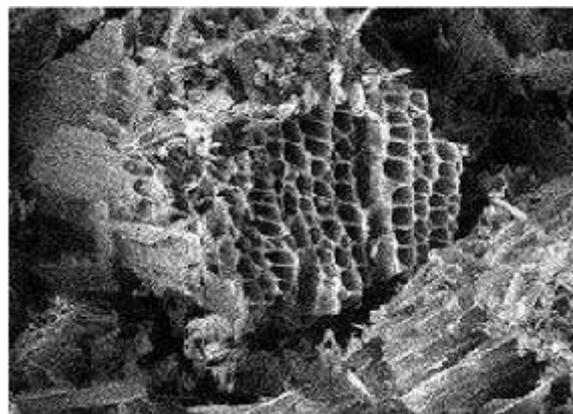


Figure 5: Structure du charbon actif vu sous microscope électronique

b) Chloration

Le traitement de l'eau par chloration consiste à introduire dans l'eau un produit chloré, le chlore ayant la propriété chimique d'oxyder les métaux et de détruire les bactéries, les germes vivants et les matières organiques. L'eau traitée par chloration est ensuite filtrée pour en extraire les résidus oxydés par le chlore ainsi que le chlore résiduel. Le traitement de l'eau par chloration est utilisé efficacement dans le cas d'une pollution de l'eau par le fer, le manganèse ou le soufre.

L'eau ainsi traitée devient exempte de toute pollution, pure et potable. Le traitement de l'eau par chloration est principalement utilisé pour le traitement de l'eau des réseaux publics d'eau potable [26].

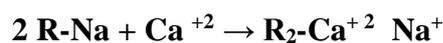
c) Adoucissement

L'**adoucissement** est une technique qui est utilisée dans le but de supprimer le TH (titre hydrotimétrique) de l'eau, c'est-à-dire son degré de minéralisation en calcium et en magnésium qui se déposent dans les canalisations et sur les membranes filtrantes et génèrent du tartre à l'origine d'un colmatage et d'une perte de rendement [26].

Pour éviter ces désagréments il est nécessaire d'installer un adoucisseur qui comporte une résine échangeuse de cations divalents (CaCO_3 , MgCO_3).

❖ Le principe de fonctionnement de l'adoucisseur

L'eau dure passe sur un lit de résine cationique, préalablement chargée de sodium (Na), qui échange les ions calcium (Ca^{+2}) et magnésium (Mg^{+2}), responsables de la dureté de l'eau, contre des ions sodium (Na^+) :



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 Ca^{+2} et Mg^{+2} sont évacués à l'égout sous forme de CaCl_2 et de MgCl_2 [27].

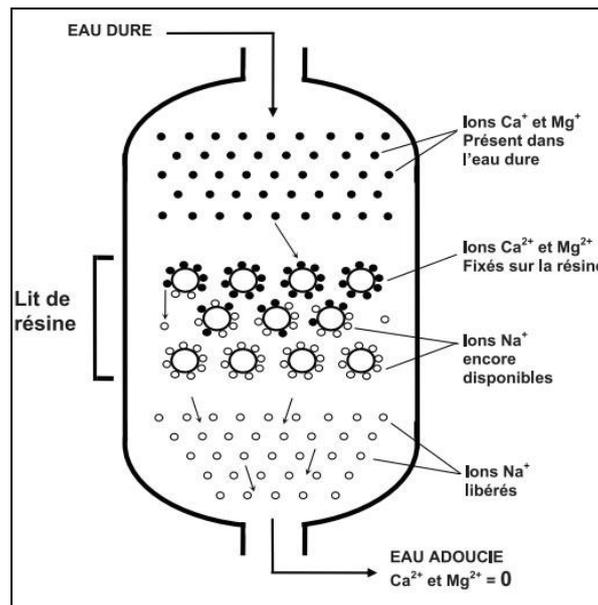


Figure 6: Principe de fonctionnement d'un adoucisseur

d) L'ultrafiltration

Le traitement de l'eau par ultrafiltration est principalement utilisé dans le cadre du contrôle de la qualité de l'eau adoucie, l'ultrafiltration utilise des membranes microporeuses dont les diamètres de pores sont compris entre 1 et 100 nm. De telles membranes laissent passer les petites molécules (eau, sels) et arrêtent les molécules de masse molaire élevée (polymères, protéines, colloïdes) [28].

Pour cette raison, cette technique est utilisée pour l'élimination de macro solutés présents dans les effluents ou dans l'eau à usage domestique, industriel (électronique) ou médical.

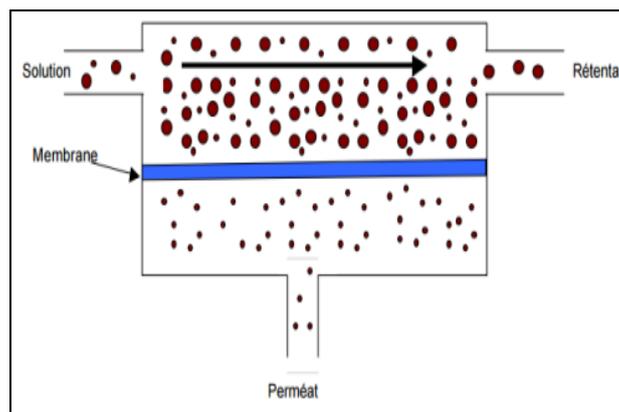


Figure 7: Principe de l'ultrafiltration

2.4.1.2 Le traitement de l'eau

2.4.1.2.1 Techniques de déminéralisation

La déminéralisation d'une eau consiste à éliminer ses ions. Elle peut être obtenue principalement par trois techniques [23]:

- échange d'ions (la déionisation).
- Osmose inverse (RO).
- Distillation.

a) Déminéralisation par échange d'ions

❖ Définition

Les échangeurs d'ions sont des substances minérales ou organiques de haut poids moléculaire, insolubles dans l'eau qui sont capables lorsqu'elles sont en contact avec un liquide d'échange certains de leurs ions constitutifs contre certains ions de même signe se trouvant dans la solution, sans subir aucune altération de leur structure.

Cette permutation d'ions entre l'échangeur et la solution est appelée échange d'ion [28].

À l'échelle industrielle, en particulier en traitement des eaux les échangeurs d'ions les plus répandus sont des résines de synthèse [29]. Ces résines sont classées en deux catégories en fonction de la nature d'ions qui vont être échangés :

- Si on échange un cation, on parle de résine cationique présentant des charges électriques négative grâce à des groupements sulfonates ou carboxylates [30].
- si c'est un anion qui est échangé on parle de résine anionique présentant des charges électriques positive grâce à des groupements ammoniums quaternaires régénérées par passage d'une base forte (hydroxyde de sodium) [30].

Tableau 10: Présentation des résines échangeuses d'ion

Résine	ion fixé	Utilisation
Résine échangeuses de cations		
R-Na ⁺	Mg ⁺² et Ca ⁺²	Adoucissement
R-H ⁺	Tous les cations	Dénitratation
Résine échangeuses d'anion		
R-CL ⁻	NO ₃ ⁻	Dénitratation
R-OH ⁻	Tous les anions	Déminéralisation

❖ L'électrodéionisation

Contrairement à l'échange d'ions traditionnel dans lequel les résines sont épuisées et doivent être soit jetées, soit régénérées chimiquement, le procédé EDI utilise un courant électrique permettant une régénération continue des résines.

- **Principe de fonctionnement**

Plusieurs couches de membranes sélectionnant les ions sont positionnées entre une anode et une cathode. Entre ces membranes des lits de résines échangeuses d'ions, positionnées en couches, et des compartiments de concentrât y sont disposés, alternativement.

Lors de la mise sous tension, l'eau (H_2O) se sépare en H^+ et OH^- dans la cellule. Les cations H^+ et Na^+ peuvent migrer et traverser les membranes cationiques (perméables aux cations), les anions migrent et traversent les membranes anioniques.

Les ions migrent dans la direction de la tension appliquée, c'est-à-dire que les anions se dirigent vers le pôle positif (anode), les cations, vers le pôle négatif (cathode). Les ions de l'eau H^+ et OH^- qui migrent à travers la chambre d'échange d'ions déplacent les ions de sel retenus par les résines d'échange d'ions et ainsi, régénèrent les résines de façon continue. Les ions de sel migrent à travers les membranes sélectives d'ions appropriées vers les chambres concentriques et en sont évacués par de l'eau. Comme toutes les chambres de concentration sont vidées l'une après l'autre, des ions H^+ et OH^- en excès peuvent à nouveau s'associer pour former H_2O [18].

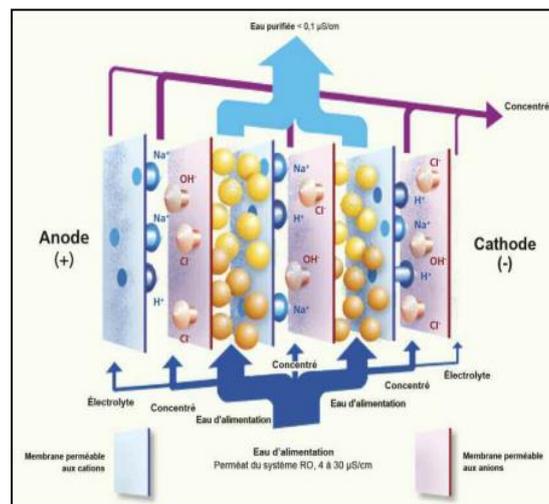


Figure 8: Processus d'électrodéionisation

b) Déminéralisation par osmose inverse (RO)

L'osmose naturelle est un phénomène de diffusion à travers une membrane semi-perméable (la quelle laisse passer les liquide tandis que les solides dissous reste dans leur compartiment) sous l'action d'un gradient de concentration.

Le liquide contenant la plus faible concentration de solide dissous va traverser la membrane pour aller dans le liquide contenant la plus forte concentration de solide dissous.

Après un temps donné le niveau de l'eau sera plus élevé d'un coté de la membrane, la différence de hauteur est appelé « pression osmotique ».

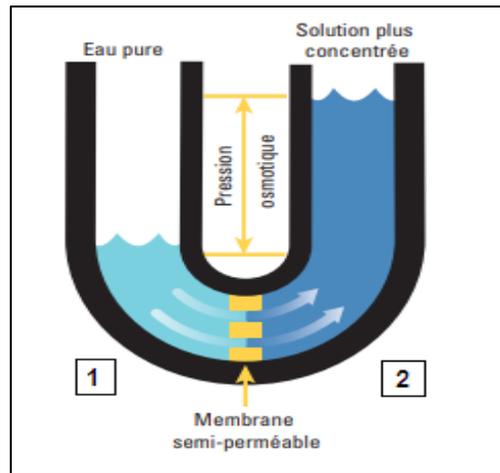


Figure 9 : Principe de l'osmose

Le procédé d'osmose inverse utilise une membrane semi-perméable afin de séparer les solides dissous, la matière organique, les virus et bactéries de l'eau. Le procédé est dit "inverse" car il nécessite une pression externe suffisante pour 'forcer' l'eau pure à passer à travers la membrane.

Ce procédé abouti à de très bons résultats, car il peut éliminer de 95 à 99% des particules solides dissoutes et 99% des micro-organismes.

❖ principe de fonctionnement

En appliquant une pression "P" supérieure à la pression osmotique sur la partie "2" contenant les matières dissoutes, les molécules d'eau diffusent vers l'eau purifiée de la partie "1", donc la concentration de matières dissoutes dans l'eau de l'autre côté de la membrane (partie "2") s'accroît [28].

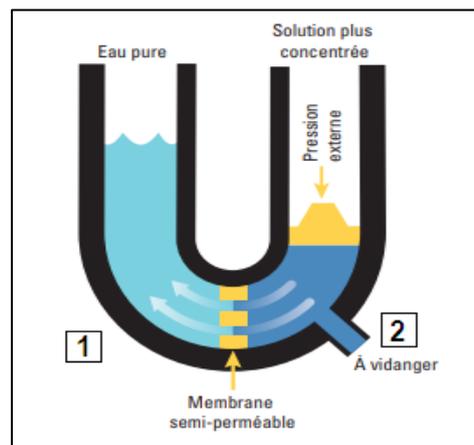


Figure 10: Principe de l'osmose inverse

c) La distillation

La distillation est un procédé utilisé dans l'industrie pharmaceutique. Cette technique permet de purifier l'eau pour la préparation des médicaments surtout. L'eau distillée est produite par

chauffage, évaporation, puis condensation sur une paroi froide, de la fraction volatile de l'eau introduite dans l'appareil.

La distillation peut être simple, double, ou triple, on obtient alors de l'eau mono, bi ou tri-distillée.

Elle peut s'effectuer selon deux modes :

- Discontinu pour les installations les plus simples, utilisables à petite échelle.
- Continu pour les appareils industriels, de façon à assurer un débit suffisant.

❖ Principe de fonctionnement

Le premier effet est alimenté par une source de chaleur externe (vapeur industrielle ou énergie électrique). L'eau déminéralisée, l'eau purifiée, l'eau hautement purifiée ou l'eau PPI est préchauffée dans le premier des deux échangeurs finaux par la vapeur produite dans le dernier effet et par le distillat provenant des effets précédents

Toute l'eau d'alimentation atteint la température maximale dans le premier effet ce qui, par conséquent, la stérilise et elle est partiellement évaporée. La vapeur produite et l'eau qui n'a pas été évaporée, passent dans la colonne suivante opérant ainsi à une température et une pression plus faibles.

La vapeur pure est condensée produisant du distillat après avoir vaporisé à nouveau une portion de l'eau d'alimentation [31].

Ce procès est répété dans les autres effets. La vapeur pure produite dans la dernière colonne est condensée par l'eau d'alimentation dans les deux derniers échangeurs.

L'efficacité (litre par kg de vapeur ou par KW) du distillateur eau dépend du nombre d'effets et augmente si le nombre d'effets s'accroît.

En augmentant la pression de vapeur industrielle d'alimentation dans le premier effet, classiquement utilisée entre 3 et 8 bars, on augmente la capacité de production d'eau purifiée, d'eau hautement purifiée ou d'eau PPI.

2.4.1.2.2 Le traitement par Ultra violet (UV)

La lumière ultraviolette (UV) est un rayonnement électromagnétique qui se déplace par ondes dans toutes les directions à partir de la source émettrice (lampe). On la trouve dans le spectre lumineux entre les rayons X et la lumière visible ; la longueur d'onde de la lumière ultraviolette varie de 200 à 390 nanomètres (nm) [32].

❖ principe de fonctionnement de l'UV

L'effet germicide du rayonnement ultraviolet émis avec une longueur d'onde voisine de 256 nm est connu depuis très longtemps.

Les U.V agissent en quelques secondes sur les liaisons reliant les atomes qui constituent l'ADN des cellules dont le patrimoine génétique se trouve modifié de telle sorte que leur reproduction devient impossible.

Il est aujourd'hui admis qu'une dose de rayonnement de 15 mW.s/cm² suffit pour détruire les germes les plus courants, dont *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*, ainsi que le virus de l'hépatite.

Le dimensionnement d'un générateur d'U.V. devra tenir compte de l'absorption du rayonnement par l'eau, de l'épaisseur de la lame d'eau soumise au rayonnement et du débit à traiter [32].

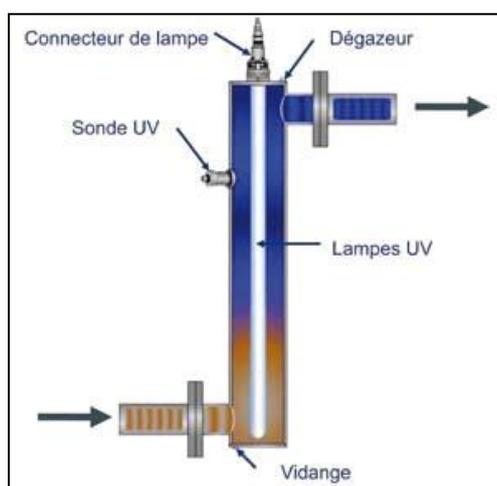


Figure 11 : Principe d'un réacteur UV

Tableau 11 : Comparaison entre les différentes méthodes de purification selon leurs capacités d'élimination des impuretés

	Distillation	Osmose inverse	Électro-déionisation	Filtration	Ultrafiltration	Traitement par UV
Ions inorganiques	+++	++	+++	+	+	+
Gaz dissous	++	+	+++	+	+	+
Matières organiques	++	++	+	+	+	+++
Particules	+++	+++	+	+++	+++	+
Bactéries	+++	+++	+	+++	+++	+++
Pyrogènes	+++	+++	+	+	+++	+
Nucléases	+	+	+	+	++	+

(+++): Excellente élimination, (++) : bonne élimination, (+) : mauvaise élimination.

2.4.2 La phase de stockage et distribution de l'eau purifiée

Le stockage et la distribution de l'eau purifiée doit être effectuée à l'aide d'une boucle recirculée en permanence. Afin de maintenir la bonne qualité bactériologique, et prévenir la prolifération microbienne de l'eau purifiée 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 [33].

La prolifération microbienne peut être inhibée par [11] :

- des générateurs UV dans le circuit.
- le maintien du système à chaud (au-delà de 65°C).
- une désinfection périodique du système avec de l'eau chaude (valeur guide >70°C).
- une désinfection périodique du système avec de l'eau surchauffée ou de la vapeur pure.
- une désinfection chimique de routine avec de l'ozone ou un autre agent chimique adapté.

2.4.2.1 Les aspects critiques de la distribution

a) La température

La température de stockage de l'eau purifiée doit être inférieure à 20°C ou supérieure à 60°C pour limiter tout développement bactérien, Les boucles de distribution doivent être dimensionnées de manière à assurer, en permanence, un régime turbulent tout au long de la boucle, afin de garantir le maintien des critères qualités et prévenir la formation de bio film .

La totalité du réseau de stockage et de distribution de l'eau purifiée doit pouvoir être décontaminé, de façon périodique par traitement thermique et les systèmes fonctionnant à une température élevée sont généralement moins sensibles aux contaminations microbiologiques que les systèmes fonctionnant à des températures plus basses.

Un échangeur chaud froid installé sur le retour de la boucle maintient la température de la recirculation de l'eau ou diminue ou augmente la température de l'eau purifiée pendant la phase de désinfection de la boucle de l'eau purifiée [11]. La température est contrôlée par des capteurs de température avant et après l'échangeur. L'échangeur est chauffé avec de la vapeur industrielle et refroidi avec de l'eau glacée.

b) La vitesse

La vitesse de la pompe en fonctionnement sera réajustée automatiquement de manière à maintenir un débit constant. L'objectif de cette régulation de débit, est avant tout de maintenir une alimentation constante pour chacun des points et surtout garantir une vitesse en

retour de boucle à minimum 1m/s. Cette vitesse nous permet de maintenir un nombre de Reynolds élevé et ainsi éviter les développements bactériens dans l'eau. Et la boucle doit être munie de vannes de prises d'échantillons pour l'évaluation de la qualité de l'eau purifiée.

c) Nombre de Reynolds

Les expériences réalisées par **Reynolds** (1883) lors de l'écoulement d'un fluide dans une conduite cylindrique rectiligne, ont montré l'existence de deux régimes d'écoulement : **laminaire et turbulent**. En utilisant des fluides divers (viscosité différente), en faisant varier le débit et le diamètre de la canalisation, Reynolds a montré que le paramètre qui permettait de déterminer si l'écoulement est laminaire ou turbulent est un **nombre sans dimension appelé nombre de Reynolds Re** donné par la relation.

$$Re = \rho v D / \eta \quad \text{ou : } Re = v D / \nu$$

avec :

ρ = masse volumique du fluide,

v = vitesse moyenne,

D = diamètre de la conduite

η = viscosité dynamique du fluide,

ν = viscosité cinématique $\nu = \eta / \rho$

L'expérience montre que :

- Si $Re < 2000$ le régime est laminaire
- Si $2000 < Re < 3000$ le régime est intermédiaire
- Si $Re > 3000$ le régime est turbulent

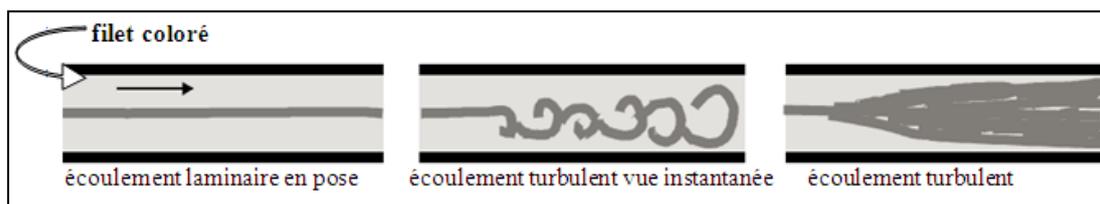


Figure 12: Les types d'écoulement

La boucle doit être dimensionnée pour que le régime de circulation de l'eau soit turbulent, 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 non bouclé

(à sens unique **ZDL**), avec l'instrumentation et accessoires montés sur clamp (d'un état de surface équivalent) [34].

On revient aux bonnes dimensions de la cuve, et surtout aux états de surface des équipements qui préviennent la formation de biofilm en étant parfaitement lisse. Sur ce point, les certificats de qualité inox répondent aux exigences des autorités et de l'utilisateur [34].

2.4.2.2 Causes de contaminations microbiologiques affectant les installations de production – distribution des eaux purifiées

a) Pour les installations des traitements des eaux

Les eaux de ville sont les principales responsables. Elles sont par définition exemptes de bactéries pathogènes, mais des incidents, tels inondations, ruptures de conduits, remplacement de tuyaux de distribution urbaine, etc. seront la cause de pollutions microbiologiques.

Ne pas omettre aussi une maintenance peu soignée des divers appareils, par exemple : la manipulation de cartouches de filtration sans gants stériles lors de leur remplacement

b) Pour les capacités de stockage

Celles-ci peuvent évidemment être polluées par une eau traitée contaminée, mais une autre cause plus fréquente est la pénétration de l'air ambiant en son sein. En principe ces cuves sont dotées de filtres respirateurs hydrophobes de finesse 0.1 μm . Celui-ci peut être mal raccordé, endommagé et l'atmosphère du local technique, capable de véhiculer sous forme d'aérosols des contaminants pathogènes, polluera l'eau stockée et par conséquence l'intérieur de la capacité qui la contient [11].

Ne pas oublier non plus les opérations de changement des filtres respirateurs, pendant lesquelles l'intérieur de la cuve est mis en contact, même de façon brève, avec l'air ambiant.

c) Pour la boucle de distribution et l'eau purifiée incluse

Chaque point de prélèvement risque à un moment ou un autre d'être une porte ouverte aux contaminants exogènes.

Une des principales causes d'infection de la boucle de distribution et de son contenu réside dans le raccordement répétitif de conduits mobiles d'alimentation de mélangeurs, réacteurs, etc. aux vannes de soutirage.

L'intérieur de ces tuyaux peut être contaminé, et les bactéries incluses dans ceux-ci ayant en plus la phobie de la compétitivité, envahiront la ligne de distribution qui en est dépourvue via l'eau pharmaceutique qu'elle véhicule [11].

3 L'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. C'est l'une des industries les plus rentables et importantes économiquement dans le monde. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et reste un secteur clé et un important moteur de croissance de l'économie mondiale [35].

3.1 L'industrie pharmaceutique en Algérie

En Algérie, comme partout dans le monde, l'industrie pharmaceutique est une branche particulièrement sensible de l'économie. Elle connaît actuellement de profondes évolutions. Il est en pole position pour aller à l'exportation, puisqu'il existe actuellement 80 unités de production et 150 projets de nouvelles unités, ce qui est considérable. C'est l'un des secteurs qui se développe le mieux en Algérie et ces atouts lui permettent d'aller rapidement vers l'exportation, surtout vers le continent africain.

Aujourd'hui la production locale des produits pharmaceutiques couvre 60% des besoins du marché national, le Groupe SAIDAL qui a eu plusieurs expériences d'exportation par le passé était "en train de relancer cette activité" à destination du marché africain [36].

3.2 La gestion de la qualité au sein de l'industrie pharmaceutique

Le pharmacien responsable de l'établissement de fabrication doit fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur marché et n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité.

La réalisation de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction de l'entreprise et du pharmacien responsable. Elle requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et des distributeurs.

Pour atteindre le plus sûrement cet objectif. L'entreprise doit posséder un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé. Ce système inclut le concept de bonnes pratiques de fabrication (BPF) et donc le contrôle de qualité (CQ) et implique une participation active des responsabilités et des personnes de divers services.

En outre, il doit bénéficier d'une documentation complète et être dirigé avec efficacité. Chaque poste du système d'assurance de la qualité doit être doté de personnel compétant et en nombre suffisant. Les locaux, le matériel et l'installation doivent convenir à leur usage [37].

3.3 L'assurance qualité

L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance de la qualité comprend donc toutes les bonnes pratiques (BPL, BPF, BPD...) [38].

3.3.1 Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi [39].

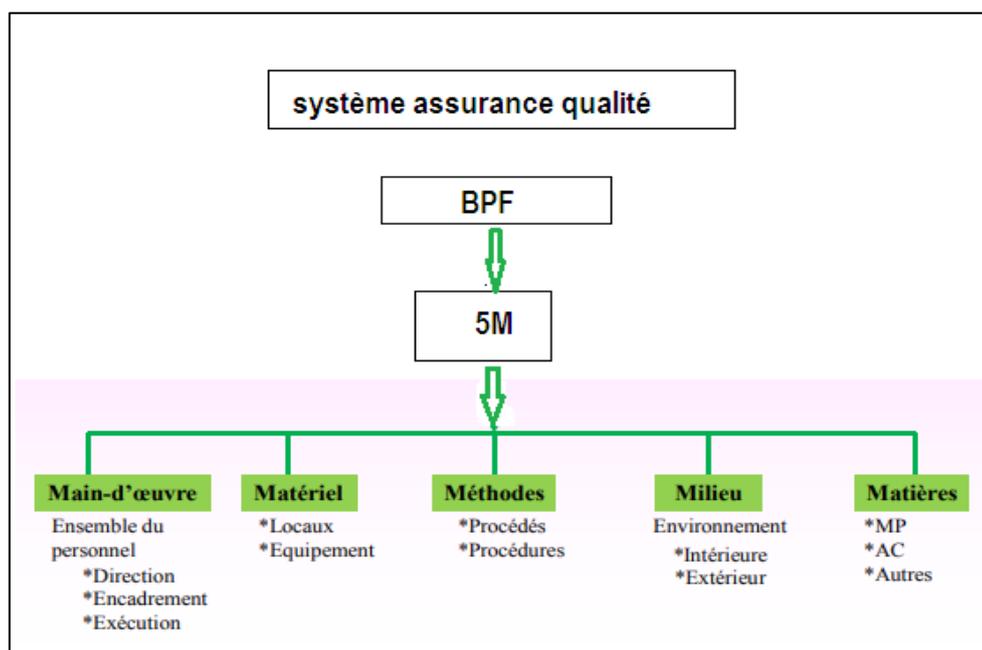


Figure 13: Système assurance qualité

3.3.2 Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)

Les principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL), constituent un mode d'organisation couvrant l'ensemble des aspects organisationnels et opérationnels liés à la réalisation des essais de sécurité non clinique sur les produits chimiques. Ils ont pour but de garantir la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des données générées à des fins réglementaires, afin

que celles-ci puissent être reconnues au niveau international sans qu'il soit nécessaire de reproduire les études [40].

3.3.3 Contrôle de qualité (CQ)

Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication, il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Comme il ya des exigences fondamentales du CQ qu'il faut les respecter [41].

3.3.4 L'organisation internationale de normalisation (ISO)

L'ISO est un organisme de normalisation international composé de représentants d'organisations nationales de normalisation de 165 pays. Cette organisation créée en 1947 a pour but de produire des normes internationales dans les domaines industriels et commerciaux appelées normes ISO.

Elles sont utiles aux organisations industrielles et économiques de tous les types, aux gouvernements, aux instances de réglementation, aux dirigeants de l'économie, aux professionnelles de l'évaluation de la conformité, aux fournisseurs et acheteurs de produits et de services, dans les secteurs tant publique que privé, et en fin de compte, elles servent aux intérêts du public en général lorsque celui-ci agit en qualité de consommateur et utilisateur.

L'ISO est le plus grand organisme de normalisation au monde. C'est une organisation non gouvernementale représentant un réseau d'instituts nationaux de 165 pays, selon le principe d'un membre par pays.

❖ Définition de la norme

Les Normes internationales sont des rouages indispensables. Elles établissent des spécifications de premier ordre pour les produits, les services et les systèmes dans une optique de qualité, de sécurité et d'efficacité. Elles jouent un rôle prépondérant pour faciliter le commerce international.

L'ISO a publié plus de 21684 normes internationales et publications associées qui couvrent la quasi-totalité des secteurs de l'industrie, des technologies à la sécurité des denrées alimentaires, et de l'agriculture à la santé. Les normes internationales de l'ISO ont un impact partout et pour tous.

CHAPITRE II

Matériel et méthode

1 Site de stage

1.1 Présentation générale du groupe SAIDAL

SAIDAL est l'une des plus grandes sociétés Algériennes par action avec un capital de 2.500.000 Da, sa mission principale est de développer, produire et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire. Sa vision réside dans sa capacité de se projeter dans le futur et assurer la position d'un laboratoire leader au niveau régional, national tout en perçant le marché international.



Figure 14: Logo de SAIDAL

1.2 Historique

SAIDAL a été créée en avril 1982 à la suite de la restructuration de la Pharmacie Centrale Algérienne (PCA) et a bénéficié dans ce cadre du transfert des usines d'El Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine. Il lui a été également transféré en 1988, le Complexe « Antibiotiques » de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la SNIC (Société Nationale des Industries Chimiques).

En 1989 et suite à la mise en œuvre des réformes économiques, SAIDAL devient une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion.

En 1993, des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise, lui permettant de participer à toute opération industrielle ou commerciale pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création de sociétés nouvelles ou de filiales.

En 1997, la société SAIDAL a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel regroupant trois filiales (Pharmal, Antibiotical et Biotic).

En 2009, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur de 59%. En 2010, elle a acquis 20 % du capital d'IBERAL et sa part dans le capital de TAPHCO est passée de 38,75% à 44,51%.

En 2011, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital d'IBERAL à hauteur de 60%.

En janvier 2014, SAIDAL a procédé par voie d'absorption, à la fusion de ses filiales, Pharmal, Antibiotical et Biotic détenues à 100% [42].

1.3 Organisation du groupe SAIDAL

Le groupe SAIDAL se présente par ses entités centrales de gestion, d'un centre de recherche et de développement, d'une direction marketing et information médicale, de trois unités de commercialisation et de distribution (UCC, UDO, UDB) et de trois filiales de production (Antibiotical, Biotic, Pharmal).

1.4 Filiales du groupe SAIDAL

a) **Pharmal** : (capital social : 800 millions DA)

Pharmal SPA, est l'une des trois filiales issue de la restructuration de l'entreprise SAIDAL en groupe industriel le 2 février 1998.

Elle dispose de trois unités de production dont l'une est dotée d'un laboratoire de contrôle ayant pour mission d'assurer des prestations pour les unités de la Filiale Pharmal et pour les entreprises publiques et privées.

- **Unité de Dar El Beida** : elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques : Comprimés, Gélules, Sirops, Formes pâteuses...etc.
- **Unité d'Annaba**: elle est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés et Gélules)
- **Unité de Constantine** : elle est spécialisée dans la fabrication des formes liquides.

b) **Antibiotical** : (capital social : 950 millions DA)

Cette filiale située à Médéa, elle est spécialisée dans la production des antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques, dotée des installations nécessaires à la fabrication des médicaments depuis l'obtention du principe actif jusqu'à sa mise en forme galénique.

c) **Biotic** : (capital social : 250 millions DA)

Par sa longue expérience et son savoir faire dans la production pharmaceutique ainsi que ses équipements modernes, cette filiale offre un large éventail de médicaments. Elle dispose de trois unités de production :

- **Unité Gué de Constantine** : elle est spécialisée dans la fabrication des formes galéniques : comprimés, Suppositoires, ampoules buvables, solutés massifs, poches et flacons

- **Unité el Harrach:** elle est spécialisée dans la fabrication des sirops, solutions, comprimés, dragées et pommades
- **Unité de Chercell:** elle est spécialisée dans la fabrication des solutions buvables (sirops), formes sèches (comprimé, sachet poudre, gélule) et de la concentré d'hémodialyse sous ses trois formes (acide, basique et acétate)
- **Unité de Batna:** elle est spécialisée dans la fabrication des suppositoires [42].

1.5 Présentation de la filiale Pharmal/unité de Constantine

1.5.1 Information générale

L'Usine de SAIDAL située dans la zone industrielle de Constantine 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.



Figure 15: Situation géographique de SAIDAL-CONSTANTINE

1.5.2 Les différents compartiments de l'industrie

L'usine de Constantine se compose de deux ateliers de sirops avec une capacité de production de 20000 UV/jour. Cette unité spécialisée aussi dans la production d'insuline a trois types d'action: rapide (Rapid), lente (Basal) et intermédiaire.

Elle est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse physicochimique, microbiologique et toxicologie et de la gestion technique et documentaire.

Tableau 12: Fiche technique de l'entreprise SAIDAL-CONSTANTINE

Site de production	Projet forme liquide (sirop)	Projet insuline moderne Cartouche	Projet mise à niveau insuline en flacon
Localisation	Zone industrielle 24 février 1956 Ex DIDROMED Constantine	Zone Industrielle 24 Février 1956 (Ex ENADITEX)	Zone Industrielle 24 Février 1956 (Ex le palma)
Partenaire technologique	COMSA Espagne	Novo Nordisk (DANEMARK)	Novo Nordisk (DANEMARK)
Études et suivi	CTP System Italie	Assistance Technique de Novo Nordisk	Assistance Technique de Novo Nordisk
Superficielle du site	30180 m ²	10700 m ²	8400 m ²
surface bâtie	7000 m ²		4200m ²
Forme pharmaceutique	Forme liquide (sirop)	Injectable Stérile Liquide (cartouche)	forme injectable Insuline en flacon de 10 MI
Capacité de production installée	30 Millions Unités Ventes	50 Millions de cartouche	2,5 Millions unité de vente en flacons de 10 ml /en 1 8
Capacité de production installée	30 Millions Unités Ventes	50 Millions de cartouche	2,5 Millions unité de vente en flacons de 10 ml /en 1 8
Effectifs	189 Personnes	160 Personnes	160 Personnes

1.5.3 L'eau purifiée chez SAIDAL Groupe Constantine 2

1.5.3.1 Qualification de la station de purification

a) La qualification d'installation (IQ)

Cette étape reprend l'ensemble des éléments qui sont répertoriés dans la qualification de conception lors de la mise en place de la boucle au sein de l'unité de production. Il faudra assurer que l'installation répond aux besoins de l'utilisateur et notamment le respect des matières utilisées.

Vérification de l'installation correcte des composants, de l'instrumentation, des équipements, des canalisations et des utilités par rapport aux schémas techniques et aux spécifications.

b) La qualification opérationnelle(QO)

L'industriel lors de cette étape doit vérifier que le système de traitement d'eau et la boucle de distribution ont un fonctionnement conforme à l'attendu. La qualité de l'eau devra également être vérifiée aux différents points de prélèvements.

c) La qualification de performance(QP)

Pour la qualification de performance, l'industriel doit imaginer un plan qui mettra l'installation sous surveillance sur une période de temps donnée. Les tests sont répartis en 3 phases :

- **Pour la phase 1**

Considérée comme celle de « démarrage », les tests sont réalisés sur une période de 4 semaines. L'eau purifiée est prélevée tous les jours à tous les points d'utilisation. Cette eau n'est pas utilisée en production. L'eau potable n'est prélevée qu'une seule fois dans la semaine.

- **Pour la phase 2**

Appelée phase de « surveillance rapprochée », les tests peuvent être identiques à ceux de la phase 1. Les paramètres sont donc les mêmes que ceux de la première phase à part le fait que pendant cette seconde phase l'eau peut être utilisée en production.

- **Pour la phase 3**

La durée est usuellement de un an. Cette période permet d'évaluer les fluctuations saisonnières. De manière pratique, les prélèvements des différents points d'utilisation répertoriés sont répartis dans la semaine pour que l'ensemble des points soient prélevés au moins une fois par semaine. Pendant cette phase l'eau distribuée peut être utilisée en production.

1.5.3.2 Usage de l'eau purifiée

Au niveau de l'industrie pharmaceutique SAIDAL, l'eau purifiée produite est destinée à plusieurs usages :

- ❖ Dans la production:

- Comme matière première entrante à la production de certains médicaments non obligatoirement stérile (sirop)
- comme excipient (liant, pelliculage, etc.).

- ❖ Dans laboratoire du contrôle qualité:

- Elle est utilisée pour la préparation de standards et de réactifs d'analyses, et de solutions tampons jusqu'à la préparation de milieux pour la culture cellulaire et les études microbiologiques.
- Utilisée pour la dilution d'échantillons, l'alimentation des appareils d'analyse biochimique et la préparation de solutions pharmaceutiques

- ❖ Dans les cycles de nettoyage et de rinçage des équipements :
 - Utilisé pour le rinçage de la verrerie, l'alimentation de machines à laver et la préparation générale de solutions.
- ❖ Dans l'alimentation des distillateurs qui produisent l'eau PPI.

2 Matériel et méthode

Pour assurer la qualité de l'eau fournie, le système de traitement et de la distribution d'eau doit être vérifié périodiquement à cause des variations saisonnières pouvant affecter la concentration des contaminants. De plus, elle doit être contrôlée si certaines composantes du système de production ou de distribution sont changées ou si des problèmes pouvant être liés à l'eau surviennent dans les analyses de laboratoire. La tenue d'un registre de fonctionnement permet de connaître l'état actuel et les tendances du système. Aussi la vérification de la conductivité de l'eau purifiée doit être enregistrée à tous les jours lorsque le système est muni de lecteurs sur les unités de production.

2.1 Méthodes de prélèvement de l'eau purifiée

Pour l'analyse et l'appréciation de la qualité d'une eau, le prélèvement des échantillons est aussi important que l'analyse elle-même.

❖ Heure de prélèvement

On a effectué les prélèvements la matinée avant 10 heures pour qu'on puisse lancer l'analyse dans la journée :

- L'analyse microbiologique doit être réalisée dans les 24 heures qui suivent l'échantillonnage.
- Si l'analyse ne peut être réalisée dans les 24 heures qui suivent l'échantillonnage, l'échantillon doit être gardé entre 2-8°C pendant cette période.

❖ Matériels de prélèvement

- Flacons propres de 250 ml pour l'analyse physicochimique
- Flacons en verre stérilisés pour l'analyse microbiologique.
- Tubes en verre stériles.
- Désinfectant (alcool isopropélique 70%).
- Panier inox.
- Gants stériles.
- Chalumeau ou flamme-boy.

- Compresses stériles.

❖ Préparation du matériel de prélèvement (Etiquetage des flacons)

On a mentionné :

- Le numéro du point de prélèvement.
- La date de prélèvement
- L'heure de prélèvement.
- La destinée : contrôle microbiologique ou physico-chimique.

❖ Ordre de prélèvement

Les différents prélèvements doivent se faire par ordre afin de ne pas contaminer les échantillons, de ce faite on a effectué :

- Les premiers prélèvements pour la physico-chimie sans désinfectant. Puisque l'alcool fausse les résultats physicochimiques
- Les deuxièmes prélèvements microbiologiques avec désinfectant et flambage.

❖ Mode de prélèvement

Il existe deux méthodes d'échantillonnage dont lesquelles il existe une légère différence entre elles. Cela est présenté dans le tableau suivant :

Tableau 13: les méthodes de prélèvement physico-chimique et microbiologique

Physico-chimie	Microbiologie
<p>1-Ouvrir le robinet du point de prélèvement et laisser couler l'eau pendant quelques secondes.</p> <p>2-Rincer le tube avec l'eau à analyser.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Remplir le tube. -Refermer le tube <p>3 -Remplir le tube pour TOC pas à rabort.</p>	<p>1-Faire en flush en ouvrant le robinet et laisser couler l'eau pendant quelques secondes, l'eau ne doit pas couler sur le sol afin d'éviter les éclaboussures elle doit être récolté dans un seau ou collecteur.</p> <p>2-Faire une désinfection en désinfectant les mains et les gants anti-chaueur à l'alcool</p> <ul style="list-style-type: none"> -Désinfecter le point de prélèvement en pulvérisant avec l'alcool -Flamber le point avec le chalumeau ou flamme-boy. -Remplir le plus rapidement possible. -Rebouchonner le tube.

❖ Points de prélèvements choisis pour l'analyse

Les points de prélèvements sélectionnés pour le contrôle physico-chimique et microbiologique sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 14 : Les points de prélèvement choisis pour l'analyse et leurs emplacements

Points de prélèvement	Emplacement
PHE 01 BET 01P 24	Entré de la boucle de distribution
PEC 22 M 006 PEP 01	Retour de la boucle de distribution
PEC 18 P068BEP01	Fin de la phase de production
PEC 21 P027BEP01 (Utilisé uniquement pour l'analyse microbiologique)	Préparation sirop

2.2 Les méthodes d'analyses

2.2.1 L'analyse physico-chimique

Les analyses physico-chimiques de l'eau purifiée à usage pharmaceutique Permettent d'estimer le risque lié a des substances physico-chimique (sels minéraux, métaux lourd, sulfate, ...) qui ont un impact négatif sur la santé des patients lorsque elles dépassent les normes dicté par la pharmacopée européenne, pour cela l'eau purifiée nécessite des contrôles physico- chimiques, à différentes étapes afin d'assurer une qualité ultérieure optimale.

2.2.1.1 L'aspect

L'aspect de l'eau à analyser doit être : claire, liquide, limpide et incolore (transparent).

2.2.1.2 La conductivité électrique

La conductivité de l'eau un indicateur d'une contamination en éléments minéraux (les ions) qui se traduit par la capacité de l'eau à conduire un courant électrique [43].

Les ions résultent de la dissolution de sels, acides et bases. Plus le liquide contient des ions mieux il conduit le courant.

❖ Le principe

Le principe de la conductivité électrique est basé sur la mesure de 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. La mesure de la conductivité électrique permet d'évaluer rapidement mais très approximativement la minéralisation globale de l'eau. Des températures élevées agissent sur la conductivité électrique par action sur la mobilité des sels [44].

Tableau 15: les valeurs de la température correspond aux valeurs de la conductivité préconisée par la pharmacopée européenne

Températures (C°)	La conductivité ($\mu\text{S/cm}$)
0	2,4
10	3,6
20	4,3
25	5,1
30	5,4

La conductivité électrique a été mesurée à l'aide d'un conductimètre de laboratoire de type (SEVENEXCELLENCE) elle est généralement mesurée en microsiemens par cm ($\mu\text{S/cm}$).

**Figure 16: Conductimètre- Multiparamètre**

❖ Méthode de mesure par conductimètre

On a commencé par le rinçage de la cellule de mesure de conductivité avec l'eau purifiée, puis on la plongé dans l'échantillon d'eau purifiée jusqu'à la stabilisation du conductimètre sur une valeur de température et de la conductivité.

❖ La norme

- À 20°C la valeur de conductivité maximale est 4.3 $\mu\text{S/cm}$.
- Si la valeur de la conductivité est supérieure à 1,3 $\mu\text{S.cm}^{-1}$ on est obligé de faire le test des métaux lourds.

2.2.1.3 Métaux lourds (Plomb)

Selon la monographie de la pharmacopée européenne les métaux lourds sont des polluants qui ont un fort impact toxicologique. Ce sont des éléments métalliques naturels dont la masse volumique dépasse 5g/cm³. Ceux-ci sont présents le plus souvent dans l'environnement sous forme de traces : mercure, plomb, cadmium, cuivre, arsenic, nickel, zinc, cobalt, manganèse. dont les plus toxiques sont le plomb, le cadmium et le mercure [45].

Pour la sécurité des patients, il ne faut pas qu'ils dépassent les valeurs limites données. Les métaux lourds peuvent être mêlés au produit via des catalyseurs, des agents de synthèse ou par le processus de fabrication en lui-même.

❖ Principe

La méthode générale de la pharmacopée détecte les métaux lourds qui précipitent à pH 3,5. Le thioacétamide détecte le plomb, le cuivre, l'argent, le mercure, le cadmium, le bismuth, le ruthénium, l'or, le platine, le palladium, le vanadium, l'arsenic, l'antimoine, l'étain et le molybdène.

On fait réagir les métaux lourds avec de la thioacétamide. Ils forment alors des sulfures. On compare ensuite la coloration obtenue de la solution de l'échantillon avec celle d'une solution de référence de plomb [46].

❖ Méthode de mesure de métaux lourds

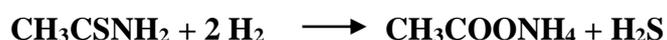
A 200 ml d'eau purifiée, 0.15 ml d'acide nitrique 0.1 M ont été ajoutés, le mélange obtenu est chauffé au bain-marie dans une capsule de verre jusqu'à réduction du volume à 20 ml (la solution concentrée). Cette étape à chaud correspond à une oxydation du métal résiduel.

Trois solutions sont préparées :

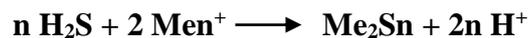
- **La solution à examiner** : contient 12 ml de la solution concentrée.
- **La solution témoin** : 10 ml de la Solution 1 ppm de Pb et 0.075 ml d'acide nitrique à 0.1M
- **La solution à blanc**, renferme 2 ml de la solution concentrée, 10 ml d'eau distillée et 0.075 ml d'acide nitrique à 0.1M.

2 ml de solution tampon pH 3,5 R et 1,2 ml de réactif au Thioacétamide R ont été ajoutés à chaque solution puis mélangés immédiatement. L'examen des solutions est après 2 min à l'abri de la lumière.

L'ajout du réactif thioacétamide en solution permet de générer lentement du sulfure d'hydrogène (H₂S) selon l'équation :



Le gaz formé réagit alors avec les ions métalliques présents dans la solution selon la réaction :



Le sulfure forme alors un précipité insoluble qui donne une coloration brune à la solution.

Les résultats sont donc exprimés en « équivalent plomb » même si la sensibilité des différents métaux n'est pas la même

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.

2.2.1.4 Nitrate

L'ion nitrate est la forme stable de l'azote, formé par l'association d'un atome d'azote avec trois atomes d'oxygène. Sa formule chimique est (NO_3^-) et sa masse moléculaire est de 62g.mol⁻¹. Une fois ingéré, il peut être réduit en nitrite par les bactéries présentes dans le corps, en particulier dans la bouche [47].

Le nitrate n'est normalement pas dangereux pour la santé à moins qu'il soit réduit en nitrite (NO_2).

❖ Méthode de test nitrate

Deux solutions ont été préparées afin d'avoir une comparaison colorimétrique:

- **Solution essai** : dans un bain glacé un tube à essai contenant 5 ml d'eau à analyser a été placé avec 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium à 100g/l et 0.1 ml de solution de diphenylamine, puis goutte à goutte on a rajouté 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote.
- **Solution témoin** : contient 4.5 ml d'eau distillée, 0.5 ml de solution à 2 ppm de Nitrate (NO_3^-), 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium à 100g/l et 0.1 ml de Solution de diphenylamine.

Puis on a placé les solutions au bain- marie à 50°C après 15 min, il apparaît d'une coloration bleue, cette coloration ne doit pas être plus intense que celle de témoin



Figure 17: Les solutions utilisées dans le test de nitrate

2.2.1.5 Substances oxydables

L'analyse de la présence des substances oxydables est vraiment très importante au cours de la production de l'eau purifiée. Parce que ce test pendant longtemps était le seul essai qui permet de prouver l'absence ou la 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.

❖ Méthode de test

100 ml d'eau purifiée ont été mélangés avec 10 ml d'acide sulfurique dilué 0.01M (H_2SO_4) et 0.1 ml de permanganate de potassium 0.02 M ($KMnO_4$). Le mélange est chauffé à ébullition pendant 5 min. Si la solution reste légèrement rose après ébullition, donc elle est conforme et le test est validé.

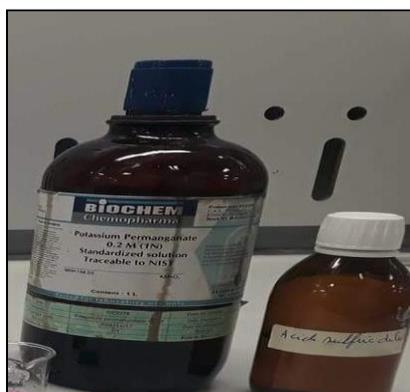


Figure 18: solution H_2SO_4 et $KMnO_4$

2.2.1.6 Le Carbone Organique Total (COT)

Le Carbone Organique Total (COT) est un indicateur de la pollution utilisé pour décrire la teneur en contaminants organiques dissouts et non dissoutes à base de carbone présents dans les systèmes de purification d'eau [48].

À la différence des techniques de spectroscopie, l'analyse du COT est non spécifique (indique la teneur en composé organique, sans aucune indication sur la nature des composés organiques) [49].

La présence de la contamination organique peut résulter de la formation de biofilms. Donc nous pouvons définir le COT comme une source de nutriment des bactéries qui pourraient se développer dans le système de purification d'eau à usage pharmaceutique [48].

❖ Principe

Le principe de mesure est basé sur l'oxydation des molécules contenant le carbone organique en dioxyde de carbone (CO₂) par l'exposition à une radiation ionisante (UV) donc la teneur en COT mesurée est liée à la formation de CO₂ dans l'échantillon d'eau purifiée [48].

La mesure de TOC se fait par des calculs à partir de la différence entre les deux valeurs suivantes: $COT = CT - CIT$ où :

- COT : carbone organique total, cette partie provient de sources biologiques, par exemple des bio films ou des cellules.
- CIT : carbone inorganique total, cette partie provient de sources inorganiques ou minérales
- CT : carbone total

Equipements utilisés pour la mesure de carbone organique totale est: TOC-mètre de type (THE SIEVERS 900) ,les résultats sont exprimés en ppm.



Figure 19: TOC-mètre (THE SILVERS 900)

2.2.2 Méthode d'analyse microbiologique

2.2.2.1 BUT

L'analyse microbiologique de l'eau purifiée est faite périodiquement et dans plusieurs point d'échantillonnage afin de contrôler tout risque de contamination de la tuyauterie de l'usine de production, l'analyse a pour but le dénombrement des germes aérobies totaux (**DGAT**) par la technique de filtration sur membrane dont la taille n'excède pas 0,45 µm en utilisant le milieu gélosé R2A [50].

La composition de ce milieu pour 1000 ml d'eau purifiée est :

Extrait de levure	0,5 g
Peptone de viande (bovin ou porcine)0,5 g
Hydrolysate de caséine (bovine)0,5 g

Glucose	0,5 g
Amidon	0,5 g
Phosphate dipotassique	0,3 g
Sulfate de magnésium anhydre	0,024 g
Pyruvate de sodium	0,3 g
Agar	15,0 g
pH	7,2 ± 0,2

❖ Contrôle des conditions d'asepsie et environnement

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.

La composition de ce milieu pour 1000 ml d'eau purifiée est :

Peptone pancréatique de caséine	15,0 g
Peptone papaique de soja	5,0 g
Chlorure de sodium	5,0 g
Gélose	15,0 g

2.2.2.2 Les besoins d'analyse microbiologique

❖ Les équipements

Tableau 16: Les équipements utilisés pour l'analyse microbiologique et leurs modèles

Équipement	Modèle
Hotte à flux laminaire.	FLOW FAST V
Rampe de filtration avec système de filtration.	LUSTINÈRE À 6 POSTES
Etuve de stérilisation réglée à 160°C.	BINDER
Chambre d'incubation 30-35°C.	/
Compteur de colonies.	STUART SC6PLUS
Microscope	EUROMEX

❖ Consommables

- Tubes à essai de 10 ml stériles.
- Membranes de filtration stériles 0.45µm.
- Gants, bavette, charlotte.
- Compresses stériles.
- Pincettes stériles.

❖ Réactifs et milieux de culture

- Gélose R2A. (Reasoner's 2A Agar)
- Gélose TSA (Tryptic soy agar).
- Milieu de culture solution tampon pH7 en tube de 10 ml.
- Alcool Isopropylique 70 %.

2.2.2.3 Dénombrement des germes aérobies totaux

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

a) Principe de la technique utilisée

La filtration sur membrane est une technique de numération adaptée pour numérer des bactéries présentes à des concentrations très faibles dans l'eau.

Les bactéries présentes dans l'échantillon à analyser sont retenues sur un filtre dont les pores sont inférieurs à la taille des bactéries (pore de 0,45 µm de diamètre). Le filtre qui a retenu les bactéries contenues dans l'eau, est ensuite déposé sur un milieu de culture approprié où les bactéries puisent les éléments nécessaires à sa croissance et se développent. Après incubation, les UFC (unités formants colonies) sont comptées pour évaluer la qualité microbiologique de l'eau.

b) Méthode de la technique

L'analyse microbiologique doit s'effectuer 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 a 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.
- Effectuer un **test négatif** (pour vérifier les conditions opératoires) en filtrant 10 ml de solution tampon puis placer le filtre sur la gélose R2A.
- 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 de 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)

❖ **La 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.

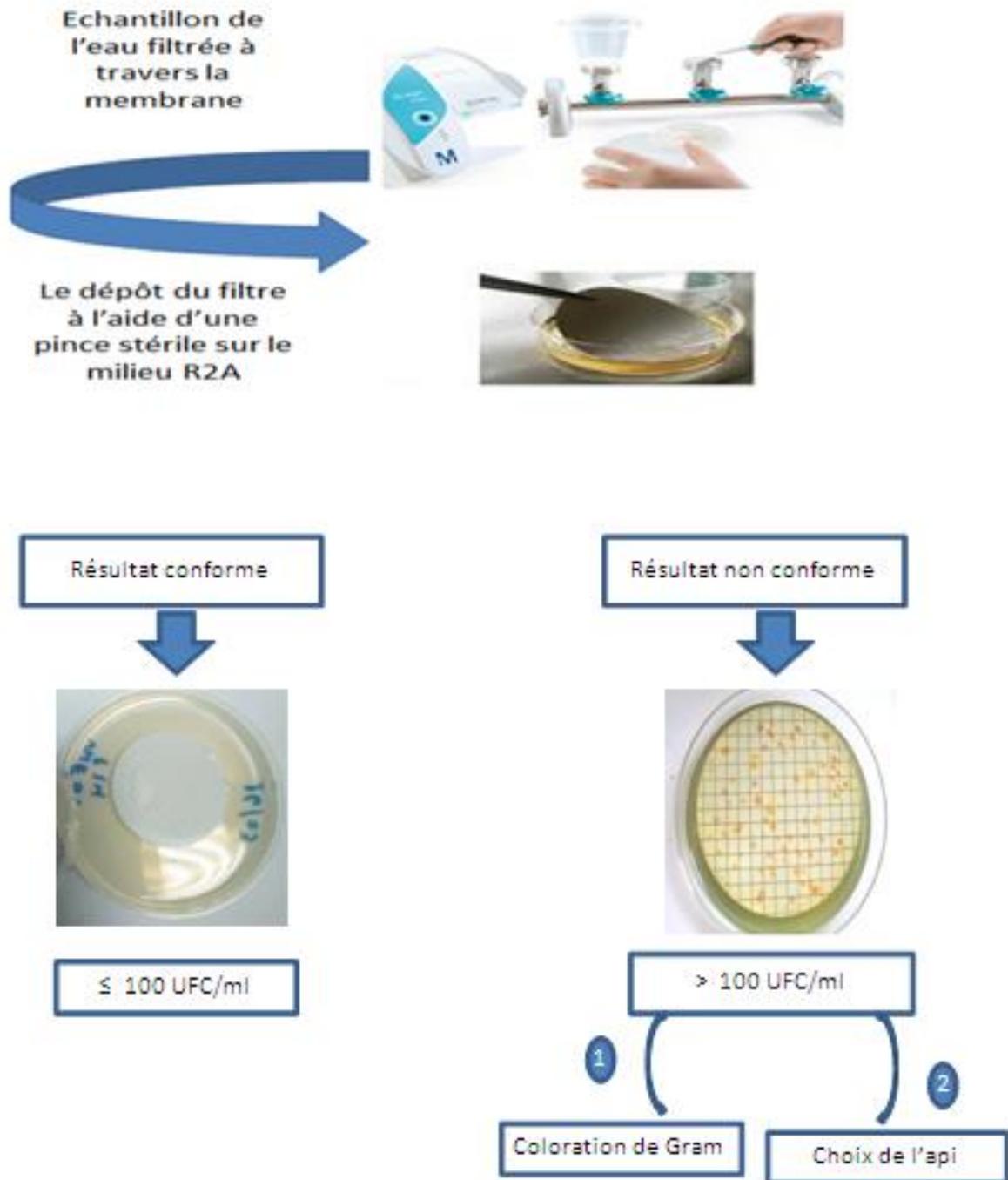


Figure 20: l'analyse de l'eau purifiée par la technique de filtration sur membrane

Chapitre III

Résultats et discussions

Dans ce chapitre, nous présentons les résultats et la discussion des analyses exécutées sur l'eau purifiée qui alimente la production journalière de SAIDAL groupe Constantine dans le but de confirmer sa qualité par rapport aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition. Les résultats seront présentés sous forme de tableaux avec leurs représentations graphiques.

1 Analyse physico-chimique

1.1 Caractères organoleptiques

L'observation des paramètres organoleptiques par l'œil nu pour les trois points pendant les 5 jours de prélèvements indiquent que l'eau purifiée est liquide, limpide (claire) et incolore, ces caractères sont conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

1.2 La conductivité électrique

La conductivité électrique de l'eau purifiée a été mesurée à une température de 20°C. Les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau 18 :

Tableau 17 : Résultats de la conductivité d'eau purifiée pendant 5 jours

Jour de prélèvement	Point de prélèvement	Résultats (μS /cm)	Moyenne (μS /cm)	Description selon la norme
14-avril	PHE 01 BET 01P 24	0.998	0.55	Conforme
	PEC 22 M 006 PEP 01	0.254		
	PEC 18 P068BEP01	0.405		
15-avril	PHE 01 BET 01P 24	1.7	1.7	Conforme
	PEC 22 M 006 PEP 01	1.4		
	PEC 18 P068BEP01	1.4		
16-avril	PHE 01 BET 01P 24	1.9	1.8	Conforme
	PEC 22 M 006 PEP 01	1.9		
	PEC 18 P068BEP01	1.6		
17-avril	PHE 01 BET 01P 24	0.8	1	Conforme
	PEC 22 M 006 PEP 01	0.8		
	PEC 18 P068BEP01	1.4		
18-avril	PHE 01 BET 01P 24	1.4	1.93	Conforme
	PEC 22 M 006 PEP 01	1.9		
	PEC 18 P068BEP01	2.5		

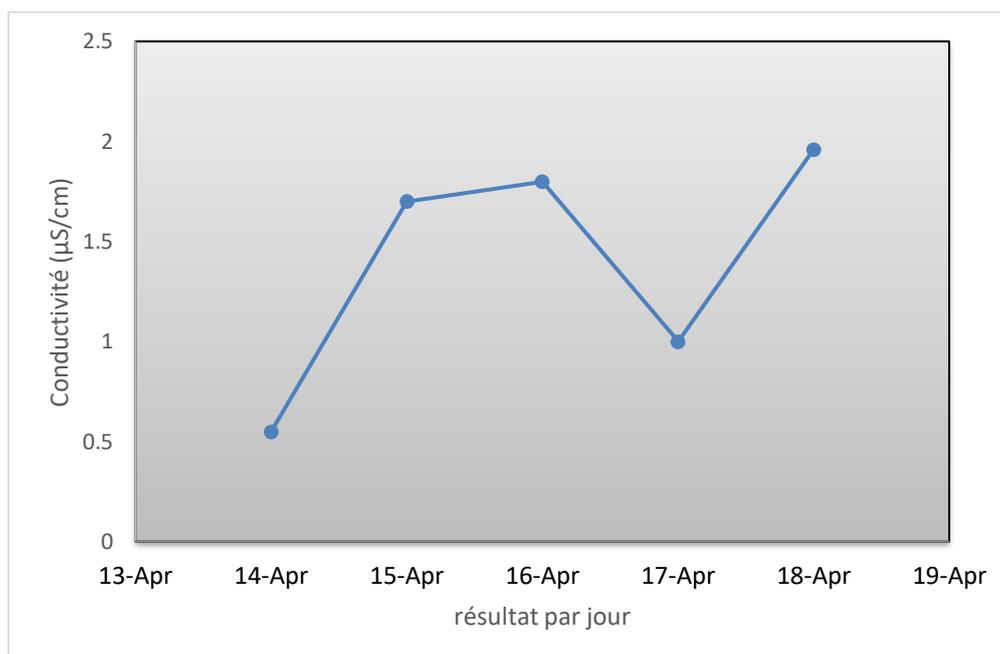


Figure 21: courbe de la conductivité d'eau purifiée

D'après **les résultats obtenus et** l'usage européen on peut conclure que la conductivité d'eau purifiée utilisé à SAIDALgoupe Constantine 2 est conforme par rapport à la norme indiquée dans la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

On remarque qu'il existe des valeurs de la conductivité qui dépassent $1,3 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ donc on doit effectuer un test des métaux lourds.

1.3 Test de métaux lourds

Les résultats obtenus de test des métaux lourds pendant 5 jours sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 18: Résultats des métaux lourds (de plomb "Pb") d'EP pendant 5 jours

Point de prélèvement	14-avril	15-avril	16-avril	17-avril	18-avril
PHE 01 BET 01P 24	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
PEC 22 M 006 PEP 01	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
PEC 18 P068BEP01	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Une coloration brune est constatée pour la solution à blanc qui est plus intense par rapport aux deux autres solutions (Témoin, essai), ceci indique la conformité de nos échantillons par rapport aux normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

1.4 Test de nitrate

Il apparaît d'une coloration bleue, cette coloration est pas plus intense que celle de témoin dans tous les essais pendant les 5 jours



Figure 22: Résultats de test de nitrate

D'après l'usage européen on peut conclure que le test de nitrate d'eau purifiée utilisé a SAIDAL Constantine 2 est conforme aux normes

1.5 Les substances oxydables

la couleur rose a été observée après ébullition dans tous les essais réalisés, ce qui confirme l'absence des substances oxydables.



Figure 23: Solution légèrement rose après ébullition

1.6 Carbone organique total (TOC)

Le tableau 20 illustre les résultats obtenus de carbone organique total de l'EP

Tableau 19: Résultats de carbone organique (TOC) de l'EP

Jours de prélèvement	Numéro de vanne	Résultats (1PPm=10 0PPb)	La Moyenne (PPb)	Description selon la norme
14-avril	PHE 01 BE01P 24	145 PPb	203 .33	Conforme
	PEC 22 M 006 PEP01	157 PPb		
	PEC 18 P068BEP01	308 PPb		
15-avril	PHE 01 BE01P 24	200 PPb	194	Conforme
	PEC 22 M 006 PEP01	190 PPb		
	PEC 18 P068BEP01	192 PPb		
16-avril	PHE 01 BE01P 24	150 PPb	146 .66	Conforme
	PEC 22 M 006 PEP01	142 PPb		
	PEC 18 P068BEP01	148 PPb		
17-avril	PHE 01 BE01P 24	153 PPb	156.66	Conforme
	PEC 22 M 006 PEP01	158 PPb		
	PEC 18 P068BEP01	159 PPb		
18-avril	PHE 01 BE01P 24	140 PPb	143.33	Conforme
	PEC 22 M 006 PEP01	143 PPb		
	PEC 18 P068BEP01	147 PPb		

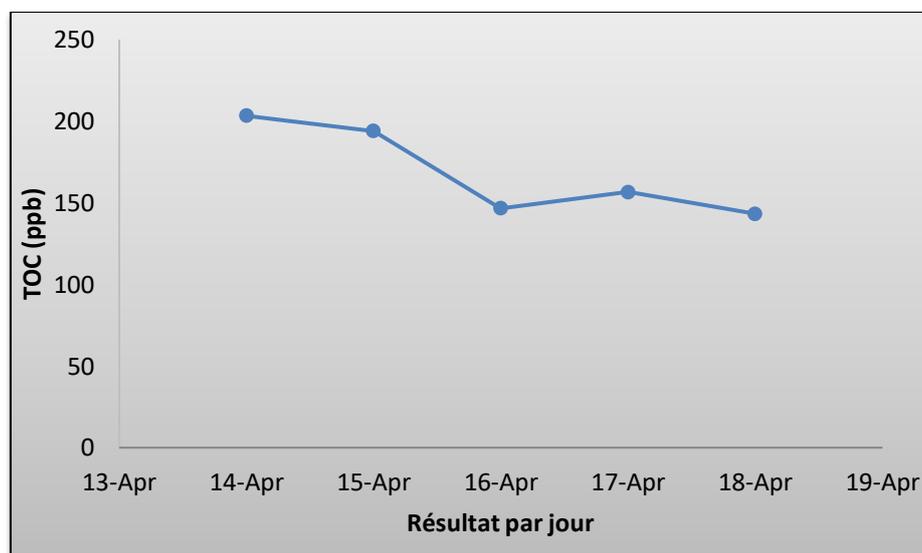


Figure 24 : Graphique de résultats de TOC

Les résultats obtenus sont inférieurs à 500 PPb, cela signifie que l'indication de la pollution ou de la contamination de l'eau par les molécules organiques n'existe pas, ce qui affirme la conformité de l'EP aux normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

2 Analyse microbiologique

2.1 Dénombrement des germes aérobies totaux sur membrane de filtration

Le nombre de colonies sur la membrane permet de calculer la concentration bactérienne (N) en UFC par mL selon la formule suivante :

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

a) Résultats de contrôle d'asepsie et des conditions opératoires

Les résultats du témoin négatif et de l'air passif sont présentés dans les figures suivantes :

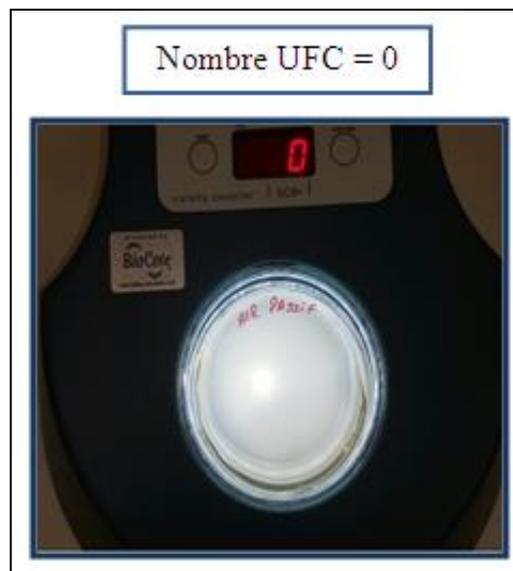


Figure 25 : Air passif

L'absence des colonies sur la boîte TSA utilisés pour le contrôle microbienne de l'environnement de la hotte indique la propreté et l'asepsie de la zone analytique sous flux laminaire de la hotte.



Figure 26: Témoin négatif

L'absence des colonies sur la boîte R2A du témoin négatif montre que les conditions opératoires et les gestes du manipulateur sont propres à l'analyse.

b) Résultats d'analyse microbiologique de l'EP

Le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) a été effectué à l'aide d'un compteur de colonies. Les résultats obtenus sont présentés dans les figures et le tableau suivants :

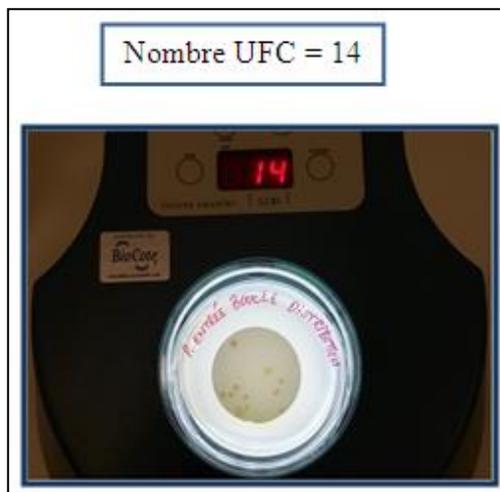


Figure 28: point entrée de la boucle

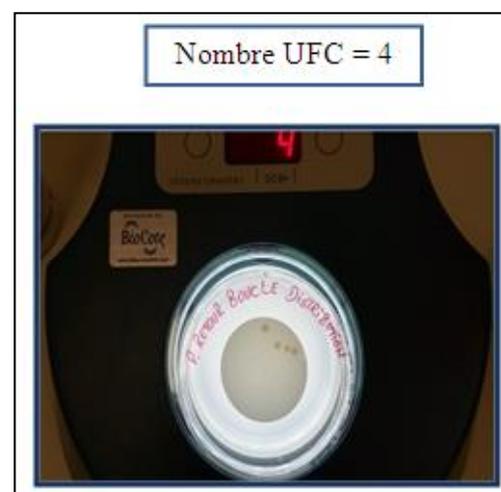


Figure 27 : point retour de la boucle

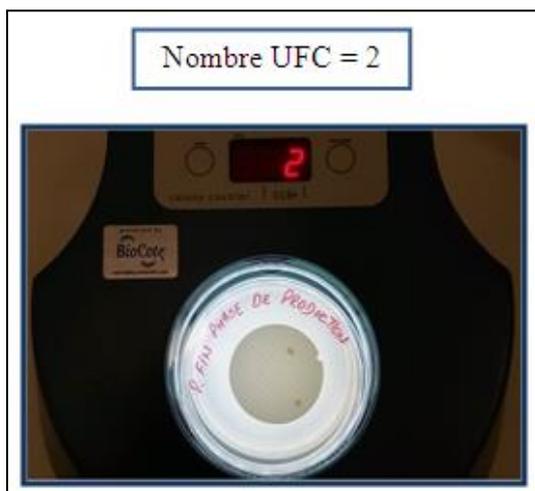


Figure 29: fin de la phase de production



Figure 30: point préparation sirop

Tableau 20: Résultats du DGAT d'eau purifiée pendant 5 jours

Jours de prélèvement	Numéro de vanne	Concentration bactérienne N (UFC/ml)	Moyenne de N (UFC/ml)
21-avril	PEC 01M006 BEP01	1	2
	PEC 22 M 006 BEP01	2	
	PEC 18 PPR03BEP01	2	
	PEC 21 P027 BEP01	3	
22-avril	PEC 01M006 BEP01	3	3
	PEC 22 M 006 BEP01	2	
	PEC 18 PPR03BEP01	5	
	PEC 21 P027 BEP01	2	
23-avril	PEC 01M006 BEP01	2	1.75
	PEC 22 M 006 BEP01	3	
	PEC 18 PPR03BEP01	1	
	PEC 21 P027 BEP01	1	
24-avril	PEC 01M006 BEP01	2	1.5
	PEC 22 M 006 BEP01	1	
	PEC 18 PPR03BEP01	2	
	PEC 21 P027 BEP01	1	
25-avril	PEC 01M006 BEP01	3	2.5
	PEC 22 M 006 BEP01	3	
	PEC 18 PPR03BEP01	2	
	PEC 21 P027 BEP01	2	

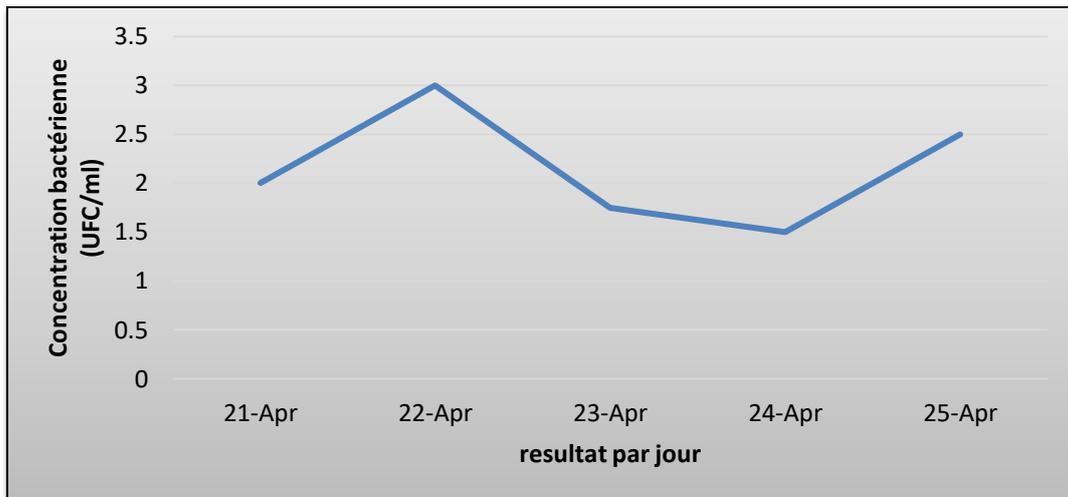


Figure 31: Evolution quotidienne du DGAT de l'EP pendant 5 jours

Durant les cinq jours d'analyse microbiologique, on remarque que les résultats du DGAT obtenus sont toujours proches les uns des autres avec une moyenne qui varie de 1.5 à 3 **UFC/ml**, le résultat obtenu répond aux normes prescrites par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

La bonne qualité microbiologique de l'eau purifiée obtenue est due à la bonne qualité d'eau potable de départ, et indique le bon fonctionnement de l'installation de purification de l'eau chez SAIDAL groupe Constantine 2.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Conclusion

La maîtrise de la qualité de l'eau tout au long de sa production, de son stockage et de sa distribution, notamment en termes de qualité microbiologique et chimique, est un sujet majeur. Contrairement aux procédés d'obtention d'autres produits ou excipients, l'eau est généralement puisée sur demande, et n'est pas testée ni soumise à une libération par lot avant utilisation. L'assurance de la qualité est donc essentielle pour répondre aux exigences

Au cours de notre travail, pour le contrôle qualité de l'eau purifiée produite par l'industrie pharmaceutique SAIDAL Constantine 2, on a suivi les étapes de production de l'eau purifiée au niveau de la station qui s'appuyant sur des équipements d'une technologie très moderne pour assurer une bonne qualité de l'eau purifiée. Pour cela des analyses physico-chimiques et microbiologiques ont été effectués sur 5 prélèvements journaliers de l'eau purifiée. Les résultats obtenus montrent :

- Une conductivité électrique inférieure à 4.3 $\mu\text{S}/\text{Cm}$ répondant aux normes exigées.
- Une absence quasi-totale des substances oxydables, du plomb et des nitrates.
- TOC (COT) répond à la négativité de la présence de la pollution de l'EP.
- Une bonne qualité microbiologique traduit par un dénombrement de germes mésophiles aérobies totaux inférieure à 100 UFC/ml.

Les résultats obtenus lors de cette étude ont montré une conformité aux normes exigées par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, ce qui affirme la bonne qualité physico-chimique et microbiologique de l'eau purifiée produite par l'industrie pharmaceutique SAIDAL groupe Constantine.

Résumés

Abstract

Water is the most used raw material in the pharmaceutical industry. Its production and quality are strictly framed by recommendations and regulatory requirements defined by good manufacturing practices (GMP) and pharmacopoeias.

The main objective of our study is to evaluate the physicochemical and microbiological quality of the purified water produced by the pharmaceutical industry SAIDAL Constantine.

Several physico-chemical control analyzes have been carried out including, conductivity, oxidizable substances, heavy metals, nitrates and TOC. Tendencies of the results of these analyzes revealed that all the samples analyzed are compliant with the standards of the European Pharmacopoeia 9th edition.

In addition, microbiological quality was verified by enumeration of total mesophilic aerobic germs. The results obtained affirm the good microbiological quality of EP that meets the standards of the European Pharmacopoeia 9th edition.

Finally, the Purified water produced by SAIDAL group Constantine 2 has a good physicochemical and microbiological quality. This quality is linked to the smooth running of the purification station and the use of equipment of a very modern technology.

Key words:

Purified water, SAIDAL, Microbiological quality, Physicochemical quality.

ملخص

الماء هو المادة الاولية الأكثر استخداما في صناعة الأدوية. كما ان إنتاجها وجودتها يخضعان لتوصيات ومعايير تنظيمية عالمية محددة من طرف دستور الأدوية الأوروبي وممارسات التصنيع الجيدة.

الهدف الرئيسي من دراستنا هو تقييم الجودة الفيزيوكيميائية والميكروبيولوجية للمياه المنقاة المنتجة من طرف المجموعة الصيدلانية صيدال قسنطينة 2.

من أجل ذلك تم إجراء العديد من التحاليل الفيزيو كيميائية, و هي : الناقلية, المواد القابلة للتأكسد, المعادن الثقيلة, النترات و كذلك اجمالي الكربون العضوي. و قد كشفت نتائج هذه التحاليل أن جميع العينات التي تم تحليلها متوافقة مع معايير دستور الأدوية الأوروبي الطبعة التاسعة.

بالإضافة إلى ذلك تم التحقق من الجودة الميكروبيولوجية عن طريق تعداد إجمالي الكائنات الهوائية متوسطة الحجم. حيث تؤكد النتائج الجودة الميكروبيولوجية الجيدة للمياه المنقاة حسب معايير دستور الأدوية الأوروبي الطبعة التاسعة.

أخيرًا و من خلال هذه النتائج توصلنا بأن المياه المنقاة المنتجة من طرف مجمع صيدال قسنطينة تتميز بنوعية فيزيو كيميائية و ميكروبيولوجية جيدة, ترتبط هذه الجودة بالتشغيل السلس لمحطة التنقية واستخدام المعدات الحديثة للغاية.

الكلمات المفتاحية:

المياه المنقاة, النوعية الفيزيوكيميائية, النوعية الميكروبيولوجية, صيدال

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] EMEA. (2002). Quality of Water for Pharmaceutical Use. CPMP/QWP/158/01.
- [2] Bonnes pratiques de fabrication. (2011). Annexe 8 Échantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement.
- [3] Cabane, B., Vuilleumier, R. (2005). The physics of liquid water. *C. R. Geoscience*. 337(1-2): 159-171
- [4] Raymond Desjardins. (1999). Traitements des eaux. *L'école polytechnique de Montréal*. 2^{ème} édition revue et améliorée.
- [5] Levi, Y., Jestin, J.M. (1988). Offensive tastes and odors occurring after chlorine addition in water treatment processes. *Water Science and Technology*. 20(819):269-274
- [6] Apha. (1980). Standard methods for the examination of water and waste water. American Public Health Association, Washington, District Columbia. 15th edition 1134 pages
- [7] Dégrement. (2005). Memento Technique de l'eau. *Dégrement Suez, Reuil-Malmaison*. Dixième édition.
- [8] Tardat-Henry, M. (1984). Chimie des eaux les griffons d'argile. 1^{ère} édition INC, Canada. 14-16.
- [9] Roger Lambert . (1996). Géographie du cycle de l'eau. *Presses Universitaires du Mirail*.
- [10] Pouvreau, P. (1984). Elimination spécifique du fer et du manganèse. *Journal français d'hydrologie*. 15(2): 169 – 179
- [11] WHO. (2012). Eau à usage pharmaceutique. Bonne pratique de fabrication Annexe 2, Technical Report Series 970.
- [12] CEE. (1975). Normes de potabilité des eaux. Journal officiel des Communautés Européennes.
- [13] Carbonaro-Lestel, L., Meybeck, M. (2009). The measurement of chemical water quality, 1850-1970. *La Houille Blanche*. 3: 25-30

[14] O.M.S. (2000). Directives de qualité pour l'eau de boisson. 2^{ème} Edition. Vol 2 : Critères d'hygiène et documentation à l'appui. 1050 p.

[15] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). (2017). La pharmacopée.

[16] Pharmacopée Européenne. (2016). 9^{ème} édition.

[17] Pharmacopée européenne. (2011). Monographie "Eau pour préparations injectables"(01/2009:0169). 2 : 2059 – 2062.

[18] Tansakul, C. (2009). Procédés hybrides à membranes pour le prétraitement d'eau de mer avant dessalement par osmose inverse. Thèse de doctorat en Génie des Procédés et de l'Environnement. Université de Toulouse. France 2009.

[19] Purification de l'eau pour les procédés pharmaceutiques et biochimiques.

Source : <https://www.eurotherm.tm.fr/water-purification>

[20] François Anctil. (2017). L'eau et ses enjeux. *Boeck Supérieur*. 2^{ème} édition

[21] Boudier, Y. (2014). Qualification d'un système de production et de distribution d'eau pour préparations injectables. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Toulouse III Paul Sabatier faculté des sciences pharmaceutiques. France 28 mars 2014.

[22] Dubreuil, A. (2013). Dossier "Eau pharmaceutique une matière première clé". *Industrie Pharma*. 07/08 2013: 73.

[23] Caire-Maurisier, F., Clair, P. (2002). Production et distribution d'eau à usage pharmaceutique, application à la pharmacie centrale des armées. *Médecine et armée*. 30: 4.

[24] Filtration lente sur sable

Source: <https://www.oieau.fr/ReFEA/fiches/TraitementPotable/1FiltrationLentePG1.htm>

[25] Mouchet, P. (2000). Traitement des eaux avant utilisation - Substances dissoutes. *Techniques de l'ingénieur* - Dossier G1171. 1-19.

[26] Maurel. A. (1993). Techniques séparatives à membranes- Considérations théoriques. 10 juin 1993.

- [27] Beutler, M., Kropf, A., Steiner, S. (2003). Production et stockage d'eau purifiée à l'officine (1/2). *Journal suisse de pharmacie*. 14: 507.
- [28] Jean-Philippe, M. (1990). Validation d'une installation de production d'eau purifiée par ultrafiltration. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Limoges faculté pharmacie. France 17 septembre 1990.
- [29] Jacques Mayet. (1994). La pratique de l'eau. 2^{ème} édition.
- [30] Notice technique sur les centrales thermiques. (1970). Le traitement des eaux. Fascicule N°10, 2^{ème} Edition, Avril 1970.
- [31] Danis, P. (2003). Dessalement de l'eau de mer. *Techniques de l'ingénieur*. Dossier J2700.
- [32] Agriculture et agroalimentaire Canada. (2008). Désinfection par traitement ultraviolet des sources d'eau privées à usage domestique ou agricole. TRE-125
- [33] Corler, E., Delmas, J., De Vallée M.N., Guillemot, J.P., Neri, R., Scotto, X., Liguori, Di. (2000). Qualification des systèmes de traitement et de distribution de l'eau à usage pharmaceutique. *STP Pharma Pratiques*. 10(6): 325-360.
- [34] Veolia Water. "Descriptif de fonctionnement : stockage et distribution d'EPPI".
- [35] Direction Générale de l'Intelligence Economique, des Etudes et de la Prospective. (2011). Rapport sectoriel N°1, l'industrie pharmaceutique.
- [36] Algérie presse service. (2017). Industrie pharmaceutique : l'Algérie "en pole position" pour conquérir le marché africain
- [37] Mehdi hammouni. (2002). Bonne pratique de fabrication. Thèse présentée publiquement pour obtenir le grade de docteur en pharmacie. Université cheikh anta diop de Dakar. Faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie. Département pharmacie. Dakar 1^{er} juillet 2002.
- [38] Keravec, J. (2004). Assurance qualité des médicaments. *Management science for health*.
- [39] Ansm. (2011). Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel N° 2011-8.

- [40] Ansm. (2017). Les Principes de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economiques) de Bonnes pratiques de laboratoire.
- [41] Yekpe, K. (2014). Relier les attributs de matériaux et les paramètres de procédés de fabrication à un test de contrôle qualité, une application du concept du quality by design. Thèse doctorat. Université de Montpellier 1.
- [42] <http://www.saidalgroup.dz/fr/>
- [43] Nisbet, M., 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.
- [44] El Morhit, M. (2009). Hydrochimie, éléments traces métalliques et incidences écotoxicologiques sur les différentes composantes d'un écosystème estuarien (Bas Lakkos). Thèse de Doctorat en Toxicologie. Université Mohammed V.Agdal, Rabat, Maroc. 260 p.
- [45] Gérard Miquel, M., et al. (2000-2001). Les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé. Rapport d'information n° 261 de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scient. Tech., déposé le 5 avril 2001.
- [46] Traore, S. (2007). Mise au point d'une méthode d'analyse de trois métaux lourds dans le sel de consommation: le cadmium, le cuivre et le plomb. Pour obtenir le grade de Docteur en pharmacie. Faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie (FMPOS) Bamako.
- [47] Ward, M.H. (2005). Work group Report.Drinking.Water Nitrate and Health.Recent Findings and Research Needs. *Environ Health Perspect*. 113(11): 1607–1614.
- [48] Petitjean, P., Henin, O., Gruau, G. (2015). Dosage du carbone organique dissous dans les eaux douces naturelles. *Geosciences Rennes* n° 3.
- [49] Gershey, R.M., Mackinson, M.D., Williams, P.J., Moore, R.M. (1979). Comparison of three oxidation methods used for the analysis of the dissolved organic carbon in seawater. *Marine Chemistry*. 7: 289-306.
- [50] Delarras. C. (2007). Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyse ou de contrôle sanitaire. *Editions Tec & Doc-EM inter*. Paris.

Annexes

Annexe 1

1 Composition générale du système de production, stockage et distribution de l'eau purifiée :

Le système de traitement de l'eau se compose de :

1.1 Système de préfiltration et chloration :

Se compose de :

- Deux filtres autonettoyants industriels type **CULLIGAN**, avec un degré de filtration de 100 microns.
- un système de dosage du chlore doté d'une pompe doseuse type **CULLIGANPROP-2** avec un analyseur type **CULLIGAN S507**.
- Pompe de recirculation type **CULLIGAN CRYSTALL 300 T**.
- Deux réservoirs de stockage de l'eau potable de capacité de **50 m³**.
- Deux pompes pour la présurassions.

1.2 Système de production de l'eau purifiée :

Se compose de :

1.2.1 Unité Centrale de Prétraitement d'eau, Type PRT15000 (schéma 01) :

Se compose de :

- Deux colonnes d'adoucissement.
- Duromètre type **DUROMAT**.
- Station dosage dumétabusulfite de sodium.
- Station de dosage de l'anti-incrustant.

1.2.2 Osmose inverse Pharmaceutique à double passage type CROS DOP 2200 (Schéma02) :

Se compose de :

- Un réservoir de rupture type **KONIKO 1000**de capacité 1300L.
- Trois pompes multi-étages type**GRUNFOS**.
- Échangeur de chaleur à plaque **ALFA LAVAL** Type **CB110-38L**pour commander la température durant les opérations normales (**15°C±3°C**).
- Filtre à cartouche 5µm **ASCO** Type **MBNPOO5-20**pour la réduction des particules de taille supérieur à 5µm.

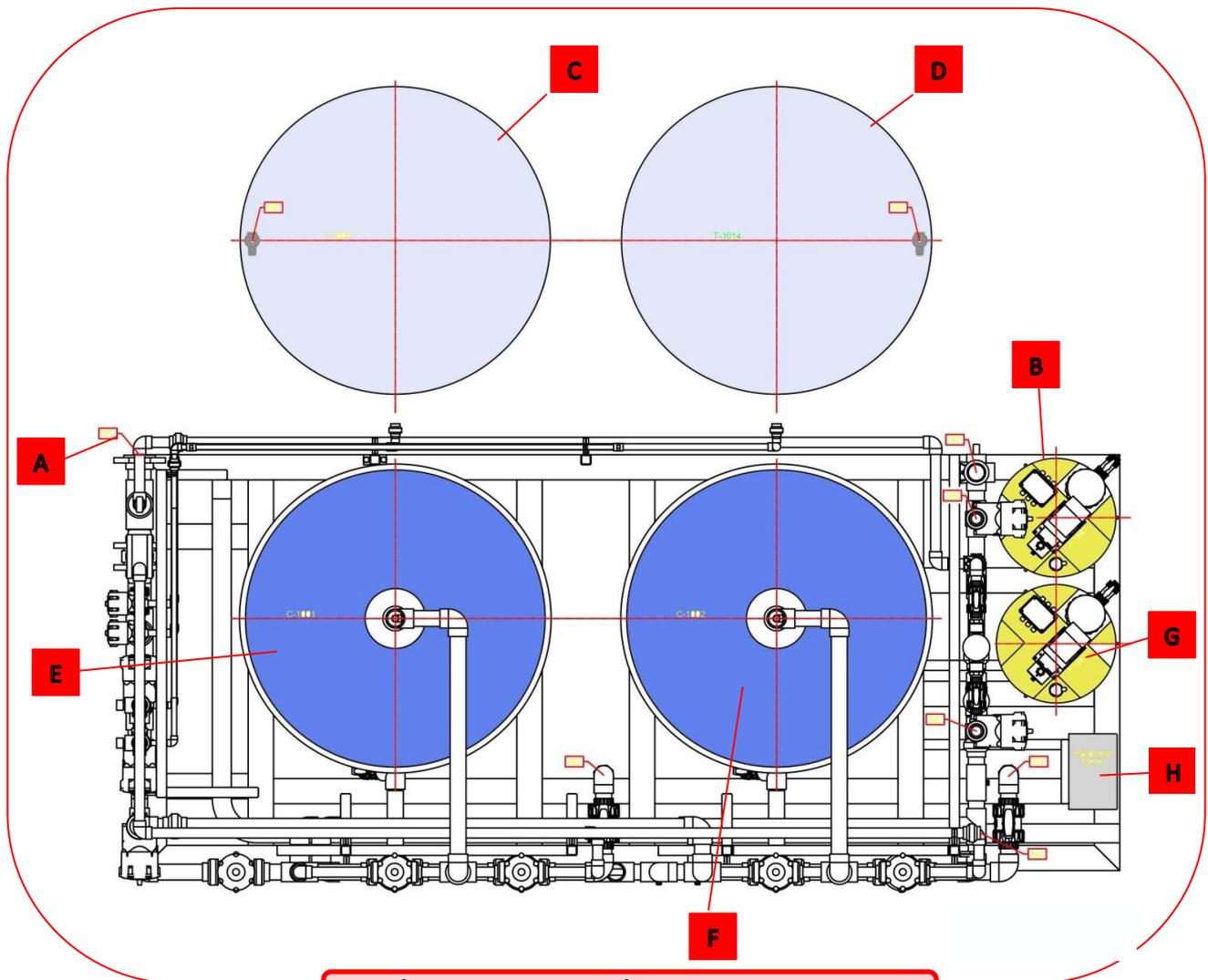
- Contacteur membranaire de dégazage **MEMBRANA** Type **Liqui-cell 4x13** pour éliminer le CO_2 et ajuster le PH.
- 1^{ère} étage des membranes d'osmose inverse, membrane **DOW** Type **BW30-400**.
- 2^{ème} étage des membranes d'osmose inverse, membrane **DOW** Type **BW30-400**.
- Unité **EDIIONPURE** type IP-LXM18X-4
- Lampe UV type **UVITRON 1300**.
- Vanne modulante **HOFMAN** à 3 voies Type **dn50 pn16**.

1.3 Système de stockage et distribution de l'eau purifiée (Schéma 03) :

Se compose de :

- Cuve de stockage de l'eau purifiée type **STOC PSIE 12000** de capacité de stockage de 12 m³.
- Pompe centrifugeuse.
- Boucle de distribution de l'eau purifiée, 20 points de puisage pneumatique sanitaire automatique **ZDL** (16 point de puisage froid et 4 point de puisage chaude)
- Un échangeur de chaleur chaud /froid pour la stérilisation automatique, et trois échangeurs de chaleur chaud pour le chauffage automatique des quatre points de puisage.

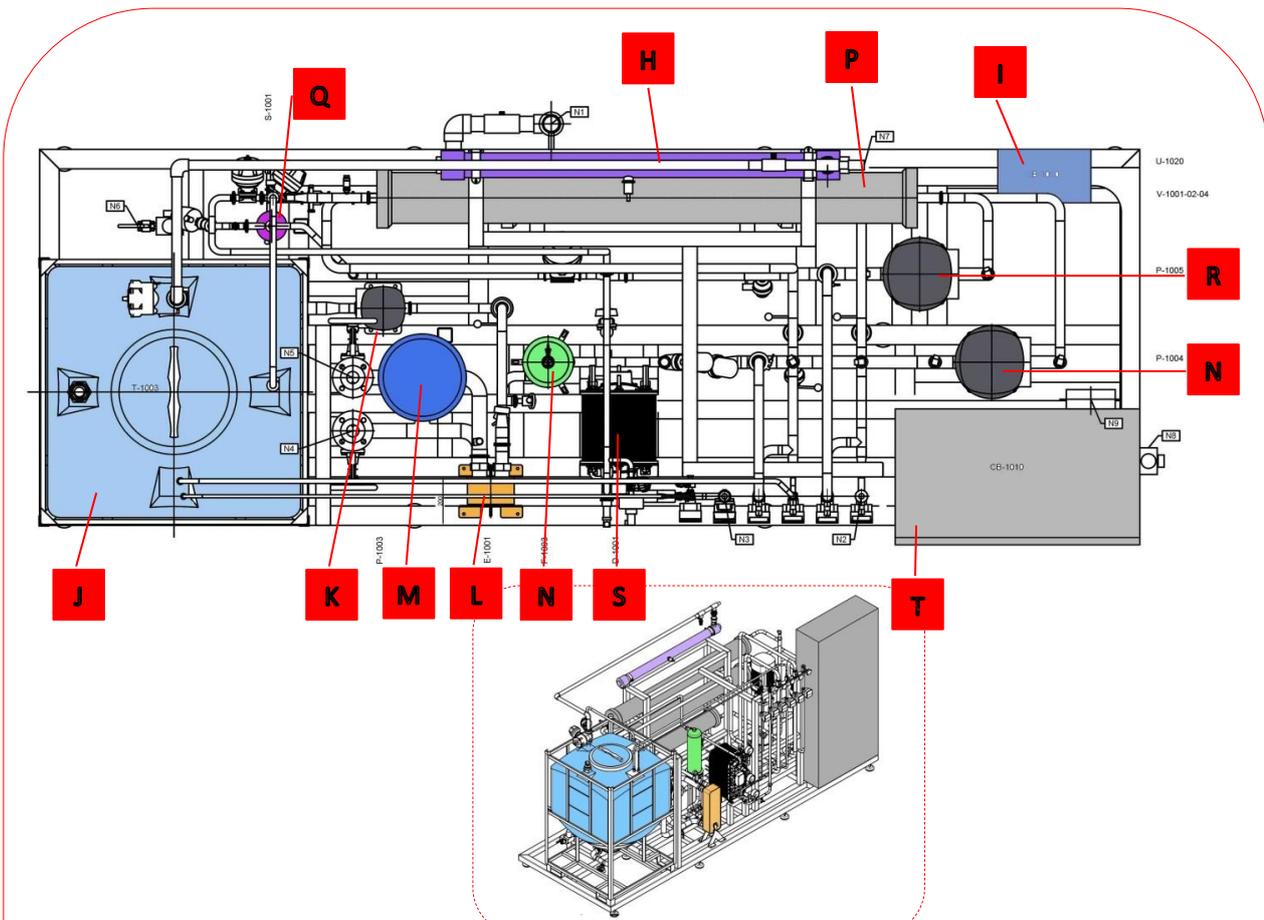
Schéma 01 : Unité centrale de prétraitement PRT 15000



UNITÉ CENTRALE DE PRÉTRAITEMENT PRT 15000

- A** ENTREE DE L'EAU PREFILTREE CHLORE
- B** STATION DU DOSAGE DE L'ANTI-INCRUSTANT T-1001
- C** RESERVOIR DE SAUMURES T-1004
- D** RESERVOIR DE SAUMURES T-1014
- E** COLONNE D'ADOUCCISSEMENT C-1001
- F** COLONNE D'ADOUCCISSEMENT C-1002
- G** STATION DU DOSAGE DU METABISULFITE DE SODIUM T-1002
- H** DUROMETRE 10AE005

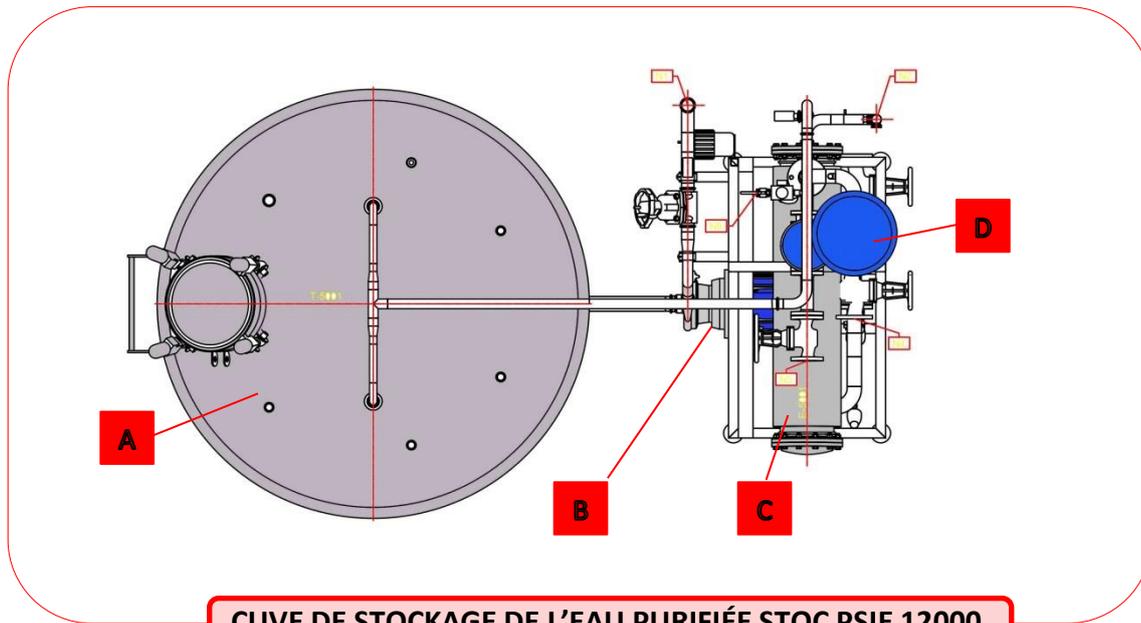
Schéma 02: OSMOSE INVERSE PHARMACEUTIQUE CROS DOP 2200 :



OSMOSE INVERSE PHARMACEUTIQUE CROS DOP 2200

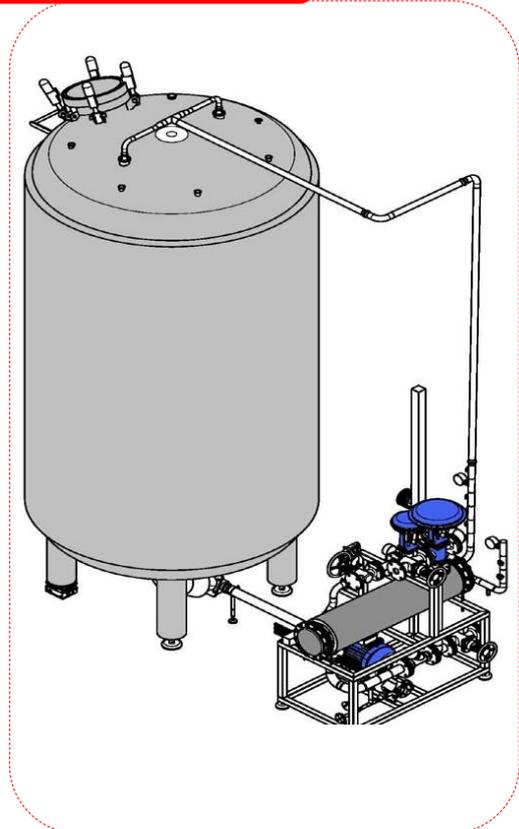
- I** AFFICHER UV
- J** RESERVOIR DE RUPTURE
- K** POMPE MULTI-ETAGES P-1003
- L** ECHANGEUR A PLAQUE E-1001
- M** VANNE MODULANTE 10TV-001
- N** FILTRE 5 µMF-1003
- O** FILTRE 5 µMF-1003
- P** CARTER DU 1^{ERE} ET 2^{EME} ETAGES(V-1001,V-1002,V-1004)
- Q** STATION DU DEGAZAGE MEMBRANAIRE S-1001
- R** POMPE MULTI-ETAGES P-1005
- S** ELECTRODE IONIEUR
- T** TABLEAU DE COMMANDE
- H** GENERATEUR UV

Schéma 03: UNITE DE STOCKAGE ET DITRIBUTION



CUVE DE STOCKAGE DE L'EAU PURIFIÉE STOC PSIE 12000

- A** CUVE DE STOCKAGE
- B** POMPE CENTRIFUGE
- C** ECHANGEUR CHAUD FROID
- D** VANNE MODULANTE



Annexe 2

1) Liste des points de puisage dans la phase de production de l'eau purifiée

N° Point de Puisage	HV	Désignation locale
01	HV-048	sortie C-1002 to C-1001
02	HV-050	Vers le circuit d'eau potable
03	HV-051	Entrée de l'eau d'alimentation
04	HV-062	sortie C-1001
05	HV-063	sortie C-1002
06	HV-018	sortie V-1001
07	HV-019	sortie V-1002
08	HV-025	Production de l'EDI
09	HV-028	Sortie de concentrât de l'EDI
10	HV-052	sortie F-1003
11	HV-053	entrée F-1003
12	HV-058	sortie V-1003
13	HV-061	entrée T-1003
14	HV-088	entrée U-1020

2) Liste des points de puisage dans la phase de distribution de l'eau purifiée

N° Point de Puisage	HV	Emplacement du point de puisage	Désignation locale
1	HV005	O-905	Début de la boucle de distribution
2	HV049	O-905	NEP
3	HV033	O-905	Spray
4	HV015	O-905	Retour de la boucle
5	HV016	O-905	Recirculation –stérilisation
6	HV032	O-291	Laverie
7	HV030	O-292	Local machine laverie
8	HV031	O-292	Local machine laverie
9	HV047	O-229	Préparation spray
10	HV046	O-229	Préparation spray
11	HV034	O-226	Laverie sale
12	HV048	O-226	Laverie sale
13	HV044	O-238	Préparation sirop 2
14	HV045	O-238	Préparation sirop 2
15	HV043	O-243	Préparation sirop 4
16	HV042	O-243	Préparation sirop 4
17	HV041	O-247	Préparation sirop 1
18	HV040	O-247	Préparation sirop 1
19	HV038	O-251	Préparation sirop 2
20	HV039	O-251	Préparation sirop 2
21	HV037	O-254	Préparation sirop 1
22	HV036	O-254	Préparation sirop 1
23	HV035	O-211	Laverie local pesage

Annexe 3

Water Analysis result supplied by the Customer shows following water characteristics:



Société de l'Eau et de l'Assainissement
De Constantine

Le 12/05/2014

BULLETIN D'ANALYSE PHYSICO-CHEMIQUE

Commune (CNE)

Date de prélèvement :	11/05/14
Lieu de prélèvement :	SAIDAL
Origine de l'Eau :	Rés Touifex
Analyse effectuée par :	M ^{me} Ait Abdesselam, M ^{me} Boukhalifa
Motif de l'analyse :	Contrôle des ressources
Prélevée par :	M ^{me} Hammouda, M ^{me} Boukhalifa

Paramètres Physico-chimiques	Taux	Unités	Normes	Observation
pH	6.91		6.5-8.5	
Turbidité	0.23	NTU	5	
Conductivité	1064	µs/Cm	2800	
Salinité	0.6	%		
TDS	580	Mg/l		
Température	19.6	C°		
Ammonium (NH ₄ ⁺)	00	Mg/l	0.5	
Nitrites (NO ₂)	00	Mg/l	0.1	
Nitrates (NO ₃)	6.54	Mg/l	50	
Chlorures	146.77	Mg/l	200	
Chlore total	0.2	Mg/l	0.1-0.6	
Calcium (Ca ²⁺)	97.79	Mg/l	200	
Dureté totale (TH)	394	Mg/l	500	
Sulfates (SO ₄ ²⁻)	248	Mg/l	400	
TA	00	Mg/l	5	
TAC	219.6	Mg/l	200	
Fer	00	Mg/l	0.3	
Potassium	3.27	Mg/l	20	
Phénol	0.18	Mg/l		
Manganèse	00	Mg/l	0.10	
Aluminium	0.04	Mg/l	0.2	

argent	00	Mg/l	0.05	
Zinc	0.14	Mg/l	3	
Cuivre	00	Mg/l	1	
Résidu sec	750	Mg/l	2000	

Interprétation :

Selon les paramètres étudiés, L'eau est de bonne qualité physico-chimique.

M^{me} Boukhalifa

<p>Nom et Prénom :</p> <ul style="list-style-type: none"> • M^{elle}.ZENATI FATIMA ZOHRA • M^{elle}.BOUKABOUR FATIMA ZOHRA 	<p>Date de soutenance : 22/07/2019</p>
<p>Thème : Contrôle qualité de l'eau purifiée produite par SAIDAL Constantine</p>	
<p>L'eau est la matière première la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique. Sa production et sa qualité sont strictement encadrées par des recommandations et des exigences réglementaires définies par des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et des pharmacopées.</p> <p>L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la qualité physico-chimique et microbiologique de l'eau purifiée produite par l'industrie pharmaceutique SAIDAL groupe Constantine 2 .</p> <p>Plusieurs analyses de contrôle physico-chimique ont été réalisées dont, la conductivité, les substances oxydables, les métaux lourds, les nitrates et COT. Les tendances des résultats de ces analyses ont révélé que tous les échantillons analysés sont conformes par rapport aux normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.</p> <p>Par ailleurs, la qualité microbiologique a été vérifiée par le dénombrement des germes totaux aérobies mésophiles. Les résultats obtenus affirment la bonne qualité microbiologique de l'EP selon la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.</p> <p>Enfin, l'EP produite par SAIDAL Constantine 2 présente une bonne qualité physico-chimique et microbiologique. Cette qualité est liée au bon déroulement de la station de purification et l'utilisation des équipements d'une technologie très moderne.</p>	
<p>Mot clés : Eau purifiée, SAIDAL, Qualité microbiologique, Qualité physicochimique</p>	
<p>Laboratoire : SAIDAL groupe Constantine</p>	
<p>Présidente de jury : Mme.BELLIL INES Rapporteur : Mme. GHERBOUDJ Ouissem Examinatrice : Mme. BELLOUM Zahia Maitre de stage : Mme. CHEBLI Lamia</p>	<p>MCA. UFM. Constantine 1. Dr. UFM. Constantine 1. MAA. UFM. Constantine 1. Sous directrice contrôle qualité</p>