الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
المدرسة الوطنية العليا للتكنولوجيات المتقدمة
Ecole Nationale supérieure des Technologies Avancées

Département Génie des Procédés

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme

Master 2

-Filière-

Génie des Procédés

-Spécialité -

Procédés Organiques

- Thème -

Contrôle physicochimique de l'eau à usage pharmaceutique

Réalisé par

CHAMI Yasmine

Les membres de Jury :

SOUILAH Sihem	Président	MAA ENSTA
OUARKOUB Samia	Examinateur	MAA ENSTA
BENZAOUI Thouraya	Encadrant	MCB ENSTA

Alger, le 26/06/2024

Année universitaire 2023–2024

Dédicaces

À la mémoire de ma mère, qui a toujours aspiré à me voir réussir dans ce domaine. Son rêve se réalise à travers ce travail, accompli avec l'amour et la détermination qu'elle m'a enseigné…

À la mémoire de mon oncle, le pilier de mon inspiration …

À ma tante, pour tout ce qu'elle représente pour moi…

À mon meilleur ami, Mehdi, tes conseils précieux m'ont souvent guidé, même si je ne les ai pas toujours suivis…

À Rayane et Lydia, mes inséparables compagnes de route dans ce voyage intellectuel…

À tous mes proches …

Yasmine.

Remerciements

C'est avec un immense plaisir que je présente ce travail, dans l'espoir que celui-ci ne soit qu'un premier pas vers une carrière prometteuse. Je saisis cette occasion pour exprimer ma reconnaissance à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet.

Tout d'abord, je tiens à exprimer mes sincères remerciements à M. YAHIAOUI Amar pour son accompagnement, ses conseils éclairés et son aide précieuse. Ses orientations judicieuses ont été d'une grande valeur pour moi.

Je suis profondément reconnaissante envers Mme BENZAOUI Thouraya pour sa guidance précieuse et sa patience inestimable. J'ai énormément appris d'elle et je suis consciente que j'ai eu la chance de bénéficier de son expertise et de sa bienveillance.

Mes remerciements vont aussi à Messieurs NADJI Abdellah et SEDIRI Mohamed, pour leur présence et leur disponibilité constantes. Leur dévouement à m'aider et à me soutenir a été d'une importance incommensurable.

Je voudrais également remercier M. BELAIED Mohand, et l’ensemble du personnel de la qualité qui m'ont accueilli à bras ouverts et m'ont offert leur aide pour mener à bien ce travail.

Enfin, je tiens à remercier les membres du jury, Mesdames OUARKOUB Samia et SOUILAH Sihem, pour le temps qu'elles ont consacré à l'évaluation de mon travail

خلاصة

يضمن تأهيل نظم إنتاج وتوزيع المياه للتطبيقات الصيدلانية مطابقة المياه الموردة للمتطلبات التنظيمية المحددة في ممارسات التصنيع الجيدة والصيدلة الأوروبية. في سياق مراقبة جودة مياه الشرب والمياه المنقية في بيئة صيدلانية، أجريت تحليلات فيزيائية كيميائية في نقاط مختلفة لأخذ العينات داخل مختبر تحليل .GlaxoSmithKline (GSK) أظهرت نتائج الضوابط الفيزيائية الكيميائية لمياه الشرب والمياه المنقية الامتثال الكامل للمعايير المعمول بها.

الكلمات الرئيسية : مياه الشرب، المياه النقية، التحكم الفيزيائي الكيميائي.

Résumé

La qualification des systèmes de production et de distribution d'eau pour les applications pharmaceutiques garantit la conformité de l'eau fournie avec les exigences réglementaires définies par les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et la Pharmacopée Européenne. Dans le contexte du contrôle de qualité de l'eau potable et de l'eau purifiée en milieu pharmaceutique, des analyses physico-chimiques ont été menées à différents points de prélèvement au sein du laboratoire d'analyses de GlaxoSmithKline (GSK). Les résultats des contrôles physico-chimiques de l'eau potable et de l'eau purifiée ont montré une conformité totale avec les normes établies.

Mots-clés : eau potable, eau purifiée, contrôle physico-chimique.

Abstract

The qualification of water production and distribution systems for pharmaceutical applications guarantees the conformity of the water supplied with the regulatory requirements defined by the Good Manufacturing Practices (GMP) and the European Pharmacopoeia. In the context of the quality control of drinking water and purified water in a pharmaceutical environment, physicochemical analyses were conducted at different sampling points within the GlaxoSmithKline analysis laboratory (GSK). The results of physicochemical controls of drinking water and purified water showed full compliance with established standards.

Keywords: drinking water, purified water, physico-chemical control.

Table des matières

Remerciements 2
Dédicaces 1
Résumé 3
Table des matières 4
Liste des figures 6
Liste des tableaux 7
Liste des abréviations 8
Introduction générale 9
I. Synthèse bibliographique 10
1.Présentation de GSK 11
2.Géneralites sur l'eau 11
2.1 Définition de l'eau 11
3. Eaux à usages pharmaceutiques 12
3.1 Eau purifiée (EP) 13
3.2 Eau hautement purifiée (EHP) 14
3.3 Eau pour préparations injectables (EPPI) 14
II. Matériels et méthodes 16
Introduction 17
1. Matériels 17
1.1 Verrerie et Équipements 17
1.2 Réactifs 18
1.3 Solutions Préparées 18
1.4 Points de prélèvements sélectionnés pour le contrôle de routine de l'eau potable et purifiée. 19
1. 5 Stationnement de l'eau et leur distribution dans le laboratoire GSK 21
1.6 Traitement de l'eau 21
2. Méthodes 22
2.1 Méthode de prélèvement 22
2.1.1 Mode de prélèvement 22
2.1.2 Fréquences du prélèvement établi pour le contrôle de l'eau potable et purifiée 22
2.2 Méthode de contrôle physico-chimique 23
2.2.1 Contrôle Physicochimique de l'Eau Osmosée/Potable 23
1 Caractères 23
2. Détermination du pH 24
3. Conductivité 24
4. Fer, phosphate, nitrate, nitrite, chlorure, ammonium et sulfate 24
5. Résidu à l'évaporation 24

2.2.2 Contrôle Physicochimique de l'Eau Purifiée 25
1. Caractère 25
2. Nitrate 25
3. Substances oxydables 25
4. Conductivité 25
III. Résultats et discussion 27
1. Résultats et discussions de contrôle physico-chimique de l'eau potable 28
1.1 Potentiel d'Hydrogène (pH) 28
1.2 Conductivité 28
1.3 Résidu à l'évaporation 29
1.4 Chlorure 30
1.5 Fer, nitrates, nitrites et ammonium 30
2 Résultats et discussions de contrôle physico-chimique de l'eau purifiée 31
2.1 Conductivité 31
2.2 Nitrates, substances oxydables et métaux lourds : 32
Conclusion 33
Liste des références 34

Liste des figures

Figure 1:Présentation Lewis. 12
Figure 2:Schéma synaptique des points de prélèvement de l'eau potable et purifiée au niveau de laboratoire GSK Boudouaou. 20
Figure 3:Schéma synaptique de suivi d'eau au niveau de l'unité GSK Boudouaou. 21
Figure 4:Schéma synaptique de différentes étapes du traitement de l'eau potable (l'eau de ville) au niveau de l'unité GSK Boudouaou. 21

Liste des tableaux

Tableau 1 : Différentes normes de chaque eau pharmaceutique 15
Tableau 2: Les points de prélèvements sélectionnés pour le contrôle de l'eau potable et l'eau purifiée 20
Tableau 3: Les fréquences de prélèvement établies pour le contrôle physico-chimique de l'eau potable et l'eau purifiée 22
Tableau 4: Les méthodes de contrôle de paramètre physico-chimique de l'eau potable et purifiée utilisées. 23
Tableau 5: Présentation des méthodes et des normes de chaque test physicochimique 24
Tableau 6: Les valeurs de la température (C°) correspondent aux valeurs de la conductivité (µS.cm-1) préconisé par la pharmacopée européenne. 26
Tableau 7: Les moyennes par mois des résultats de contrôle physico-chimique de pH de l'eau potable 28
Tableau 8: Les moyennes par mois des résultats de contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau potable. 29
Tableau 9: Les moyennes des résultats de contrôle du résidu à l'évaporation de l'eau potable. 29
Tableau 10 : Les moyennes des résultats de contrôle du chlorure. 30
Tableau 11: Les moyennes des résultats de l'analyse du fer, des nitrates, nitrites et ammonium. 31
Tableau 12: Les moyennes des résultats de contrôle de la conductivité de l'eau purifiée. 31
Tableau 13:Les moyennes des résultats de l'analyse de Nitrates, substances oxydables et métaux lourds. 32

Liste des abréviations

°C : Degré Celsius.

µs/cm : Micro siemens par centimètre (unité de la conductivité électrique).

EHP : Eau hautement purifiée.

EP : Eau purifiée.

EPc : Eau purifiée conditionnée.

EPPI : Eau pour préparations injectables.

EPv : Eau purifiée en vrac.

GSK : GlaxoSmithKline

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PH : Potentiel Hydrogène.

Ph. Eur : Pharmacopée Européenne.

Ppb : partie par billion.

Ppm : Partie par million.

RO : Revers osmose (osmose inversé).

T : température.

USP: United States Pharmacopeia

Introduction générale

La Pharmacopée Européenne met en avant la nécessité d'un contrôle qualité approfondi pour tous les éléments impliqués dans la fabrication des médicaments, y compris les matières premières, les eaux de préparation et de rinçage, ainsi que l'équipement, afin de prévenir toute contamination.

L'eau, employée comme excipient, pour la reconstitution des médicaments, dans la formulation du produit fini, ou comme principal agent de nettoyage, requiert des contrôles périodiques pour surveiller les variations saisonnières qui peuvent altérer la concentration des contaminants.

Ces contrôles sont également cruciaux après toute modification des systèmes de production ou de distribution, en cas de détection de problèmes liés à l'eau lors des analyses de laboratoire, ou lorsque les résultats ne sont pas conformes aux standards de qualité exigés.

Le présent mémoire, effectué au sein de l'unité GSK de Boudouaou, se focalise sur le contrôle de la qualité de l'eau potable et purifiée utilisée dans l'industrie pharmaceutique. Il est structuré en trois parties distinctes :

1. Synthèse bibliographique : Un aperçu général sur l'eau dans l'industrie pharmaceutique.

2. Matériel et méthodes : Les équipements et les méthodes expérimentales mises en œuvre pour l'analyse physicochimique de l'eau potable et purifiée.

3. Résultats et discussion : Présentation et interprétation des résultats obtenus.

I. Synthèse bibliographique

1.Présentation de GSK

La présente étude a été réalisée dans le laboratoire de contrôle de la qualité de l'unité de production GSK à Boudouaou. Le groupe GSK est l'un des premiers producteurs au monde de produits pharmaceutiques, de vaccins et de produits de santé. Son activité de recherche, de production et de vente est répartie dans 120 pays dont l'Algérie.

Le laboratoire GSK situé à Boudouaou a été inauguré en 2005. Son objectif est la fabrication des principaux antibiotiques tels que le Clamoxyl et l'Augmentin sous forme sèche (poudre pour suspension buvable et comprimé). L'unité GSK de boudouaou a démarré ses activités de production en 2006. La gamme pharmaceutique comporte : Clamoxyl (comprimé et suspension buvable de 250 et 500 mg) et Augmentin (poudre pour nourrisson, enfants et adulte).

2.Géneralites sur l'eau

2.1 Définition de l'eau

L'eau est un liquide très stable qui est parfois considéré comme ubiquitaire sur Terre, composé de molécules faites d'un atome d'oxygène et de deux atomes d'hydrogène (H_2O) L'eau liquide est souvent perçue comme une substance assez ordinaire, car elle est transparente, inodore, insipide et se présente sur terre en grande quantité [1].

La polarité de l'eau est due à la distribution asymétrique des charges électriques au sein de la molécule. L'atome d'oxygène, plus électronégatif, porte une charge partielle négative (δ-), tandis que les atomes d'hydrogène portent une charge partielle positive (δ+). Cette polarité est mise en évidence par l'angle de 104,45° formé entre les liaisons hydrogène, donnant à la molécule une forme coudée.

Le moment dipolaire élevé de l'eau, mesurant 1,83 debye, contribue à sa capacité unique à dissoudre diverses substances, ce qui était crucial pour le développement de la vie. Les liaisons hydrogène entre les molécules d'eau sont fondamentales pour ses propriétés physiques inhabituelles, telles que son point de fusion et d'ébullition élevés, sa chaleur spécifique importante et sa forte tension superficielle.

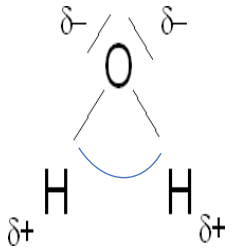


Figure 1:Présentation Lewis.

2.2 Les eaux potables

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une eau potable est une eau que l'on peut boire sans risque pour la santé. L'OMS la définit comme une eau ayant les caractéristiques microbiennes, chimiques et physiques qui répondent à ses directives 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 [13].

L'eau potable doit être exempte de matières en suspension, microorganismes et produits toxiques. Les recommandations quant aux concentrations en minéraux varient de pays à pays avec toutefois pour la plupart des minéraux une concentration maximale afin de garantir une eau équilibrée et agréable à boire [12].

Elle est définie par des limites dans la teneur de ses principaux éléments chimiques. Elle est d'une richesse minérale très variable selon son origine. Sur le plan biologique, elle n'est pas bactériologiquement pure, mais elle ne doit pas renfermer de micro-organismes pathogènes.

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

À partir d'un point de forage ou d'un captage propre à l'établissement pharmaceutique, puis traité pour être rendu potable.

Grâce à un réseau de distribution public, un fournisseur indépendant est alors chargé du traitement, de la distribution et de la conformité de l'eau [2].

3. Eaux à usages pharmaceutiques

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

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

- L'eau purifiée.

- L'eau hautement purifiée.

-L'eau pour préparations injectables [4].

3.1 Eau purifiée (EP)

L'eau purifiée est l'unité la plus utilisée dans le domaine pharmaceutique, elle est destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée. La qualité d'une eau purifiée est fonction de sa conductivité électrique. Ainsi, en fonction de la pharmacopée en vigueur dans le pays où l'on se trouve, on pourrait qualifier une eau de « purifiée ». Par exemple, selon la pharmacopée américaine, la conductivité d'une eau purifiée vaut au plus 1,3 µS/cm à 25 °C. Mais selon la pharmacopée Européenne (en Algérie) elle peut arriver jusqu'à 4,3 µS/cm à 25 °C[5].

L'eau purifiée peut être également en vrac ou conditionnée en récipients.

3.1.1 Eau purifiée en vrac (EPv) :

Elle 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 comme établi par l'autorité compétente. L'eau purifiée en vrac est conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination [5].

Si l'EPv est destinée aux préparations pour dialyse, d'autres analyses sont nécessaires tel que la présence de $NH4^{+}$, $SO4^{-2}$, Cl^{-}, Ca^{+2}, Mg^{+2}, résidus secs (Le résidu se de l'eau est ce qui reste quand vous laissez toute l'eau s'évaporer. En principe, le résidu sec de l'eau est égal à la teneur en minéraux dans l'eau.), pH [5].

3.1.2 Eau purifiée conditionnée en récipients (EPc) :

Est une eau purifiée en vrac répartie en récipients et conservée dans des conditions visant à assurer la qualité microbiologique requise. L'eau purifiée conditionnée en récipients est exempte de tout additif [7].

Elle satisfait aux essais prescrits dans la section Eau purifiée en vrac ainsi qu'aux d'autres essais complémentaires tels que l'acidité ou l'alcalinité, substances oxydables, $NH4^{+}$, $SO4^{-2}$, Cl^{-}, Ca^{+2}, Mg^{+2}, résidus à l'évaporation : ≤ 0,001 % (sur 100 ml) [5].

3.2 Eau hautement purifiée (EHP)

L'eau hautement purifiée est destinée à être utilisée dans la préparation de médicaments lorsqu'une eau de qualité biologique élevée est nécessaire, sauf dans le cas où l'emploi d'eau pour préparations injectables est requis.

Obtenue par des procédés appropriés à partir d'une eau destinée à la consommation humaine. Les procédés de production de cette eau comportent, un système d'osmose inverse à double passage, combinée à d'autres techniques appropriées telle l'ultrafiltration et la désionisation [6].

3.3 Eau pour préparations injectables (EPPI)

Est une eau qui répond à deux qualificatifs, l'eau pour préparations injectables en vrac et l'eau stérilisée pour préparations injectables destinée à être répartie dans des récipients appropriés.

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.

L'EPPI est destinée à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicules aqueux (EPPI en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances (eau stérilisée pour préparations injectables) [8].

Elle est produite à partir d'eau potable ou d'eau purifiée. La méthode prescrite par la pharmacopée européenne est la distillation ; dont, elle doit être conforme aux limites pour les taux de particules visibles et non visibles. L'eau PPI ne doit pas contenir d'additif [9].

L'eau qui alimente le système est retraitée par adoucissement, par désionisation ou par filtration. Sa charge ionique et les teneurs de matières en suspension, organiques ou de colloïdes doivent être les plus faibles possibles. La production d'EPPI par distillation à partir d'eau potable est possible, mais les risques d'entartrage des installations sont importants. L'eau prétraitée est qualitativement proche de l'eau purifiée [10].

Tableau 1 : Différentes normes de chaque eau pharmaceutique [11].

Paramètres	Origine	EP	EHP	EPPI
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 (NO_3^-)	PE	0.2 ppm	0.2 ppm	0.2 ppm
Métaux lourds (Pb)	PE	0.1	0.1	0.1

II. Matériels et méthodes

Introduction

L'analyse physicochimique de l'eau potable et purifiée est une démarche essentielle pour évaluer sa qualité et assurer l'adéquation aux normes sanitaires et environnementales. Cette section, consacrée au matériel et aux méthodes, a pour objectif de présenter de façon détaillée les équipements, réactifs et protocoles indispensables à ce processus fondamental.

La qualité de l'eau est caractérisée par différents paramètres tels que le pH, la conductivité, ainsi que la présence et les concentrations de contaminants comme les métaux lourds, les nitrates et les phosphates. L'analyse de chaque paramètre nécessite l'utilisation de méthodes spécifiques, faisant appel à des instruments de mesure de haute précision et à des réactifs chimiques adaptés.

Dans cette partie, on se penche sur les équipements de laboratoire essentiels tels que les pH-mètres, les conductimètres, ainsi que la verrerie spécialisée nécessaire pour la manipulation des échantillons. On détaille aussi les réactifs et solutions préparées employés pour les étalonnages et les tests, ce qui garantit la précision et la fiabilité des résultats obtenus.

1. Matériels

1.1 Verrerie et Équipements

- Bécher
- Éprouvette graduée
- Plaque chauffante
- Étuve
- Dessiccateur
- Conductimètre
- Électrode de conductivité
- Tube à essai
- Bain-marie
- Pince à chaud
- Falcon Scott en verre blanc, capacité 1000 ml préablement stérilisé

1.2 Réactifs

- Chlorure de potassium
- Permanganate de potassium
- Diphénylamine
- Acide sulfurique
- Acide nitrique
- Nitrate de plomb
- Acétate d'ammonium
- Acide chlorhydrique
- Ammoniaque
- Thio acétamide
- Hydroxyde de sodium
- Glycérol à 85 %
- Eau purifiée exempte de dioxyde de carbone

1.3 Solutions Préparées

- Solution de diphénylamine : 1 g/l dans l'acide sulfurique.
- Acide Nitrique 0,1 M : 9,66 g d'acide nitrique dans 1000 ml d'eau.
- Solution à 0,1 % de plomb (Pb) : 0,400 g de Pb $(NO_3)_2$ dans 250 ml d'eau.
- Solution à 100 ppm de plomb (Pb) : 0.400 g de Pb $(NO_3)_2$ dans 250 ml d'eau purifiée, diluée au 1/10 avant emploi.
- Solution à 10 ppm de plomb (Pb) : Diluer la solution à 100 ppm de plomb au 1/10 avec de l'eau purifiée.
- Solution à 1 ppm de plomb (Pb) : Diluer la solution à 10 ppm de plomb au 1/10 avec de l'eau purifiée.

- Solution tampon pH 3,5 : 25 g d'acétate d'ammonium dans 25 ml d'eau, 38 ml d'acide chlorhydrique, ajuster le pH, compléter à 100 ml.

- Acide chlorhydrique : 250 g/l de HCl.

- Ammoniaque diluée : 100-104 g/l de NH3.

- Réactif au Thio acétamide : 0.2 ml de solution de Thio acétamide, 1 ml d'un mélange de 5 ml d'eau, 15 ml d'hydroxyde de sodium 1 M, 20 ml de glycérol à 85 %, chauffer au bain-marie.

- Hydroxyde de Sodium 1 M : 42 g d'hydroxyde de sodium dans 1000 ml d'eau exempte de CO_2.

- Acide sulfurique dilué : 98 g/l de H_2SO_4, 5,5 ml d'acide sulfurique dans 60 ml d'eau, compléter à 100 ml.

- Permanganate de Potassium 0,02 M : 3,2 g de permanganate de potassium dans 1000 ml d'eau.

- Solution à 100 ppm de nitrate : 0.815 g de KNO_3 dans 500 ml d'eau purifiée, diluée au 1/10 avant emploi.

- Solution à 10 ppm de nitrate (NO_3) : Diluer la solution à 100 ppm de nitrate au 1/10 avec de l'eau.

- Solution à 2 ppm de nitrate (NO_3) : Diluer la solution à 10 ppm de nitrate au 1/5 avec de l'eau.

- Chlorure de potassium : 100 g de chlorure de potassium dans 1000 ml d'eau.

1.4 Points de prélèvements sélectionnés pour le contrôle de routine de l'eau potable et purifiée

Les points de prélèvements sélectionnés pour le contrôle de l'eau potable et l'eau purifiée sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 2: Les points de prélèvements sélectionnés pour le contrôle de l'eau potable et l'eau purifiée [14].

	Points de Prélèvement	Description
L'eau potable	P1	Prélèvement de l'eau de la bâche : Point situé après chloration.
	P2	Point situé à l'entrée de la station
	P10	Laverie production
	P14	Mélangeur production
	P11	Entrée usine eau de ville
	P12	Laverie laboratoire
L'eau purifiée	P6	Point située au niveau de la cuve de stockage
	P7	Laverie production (2 points de prélèvement)
	P8	Salle du mélangeur

Le schéma suivant présente les différents points de prélèvements de l'eau potable et l'eau purifiée répartis dans l'unité pharmaceutique GSK Boudouaou.

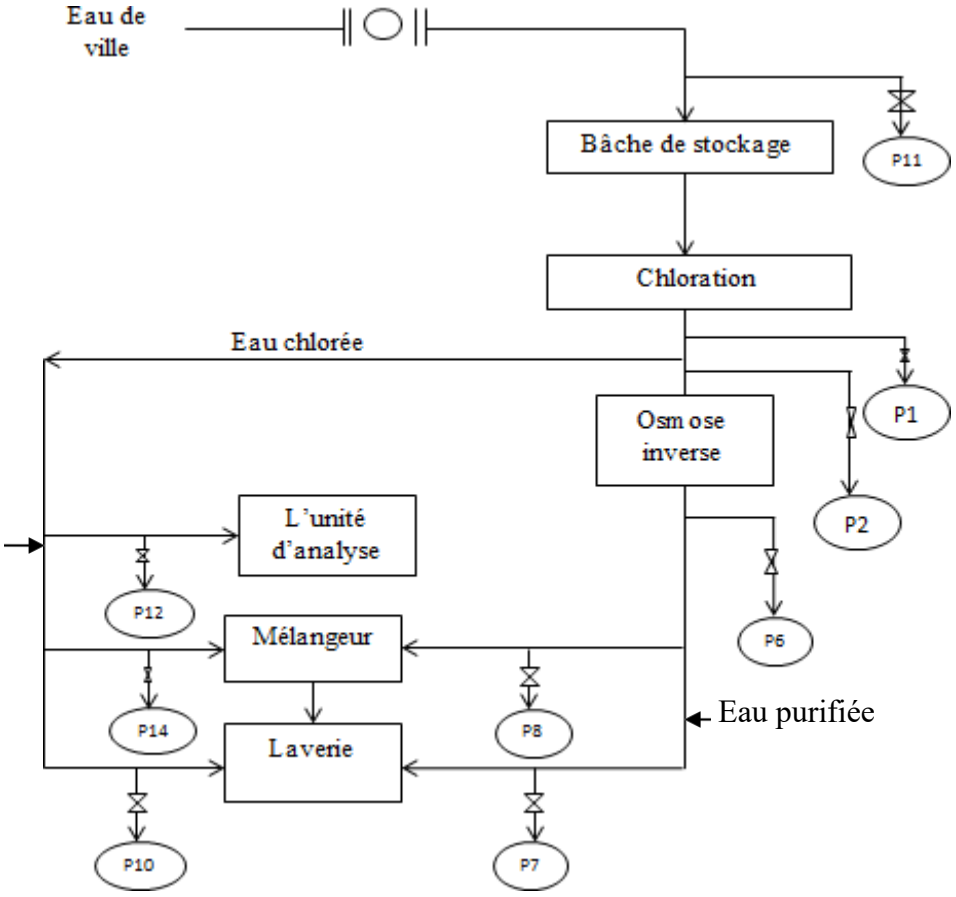


Figure 2:Schéma synaptique des points de prélèvement de l'eau potable et purifiée au niveau de laboratoire GSK Boudouaou [14].

1. 5 Stationnement de l'eau et leur distribution dans le laboratoire GSK

Le schéma suivant représente le stationnement de l'eau au niveau de l'unité GSK Boudouaou.

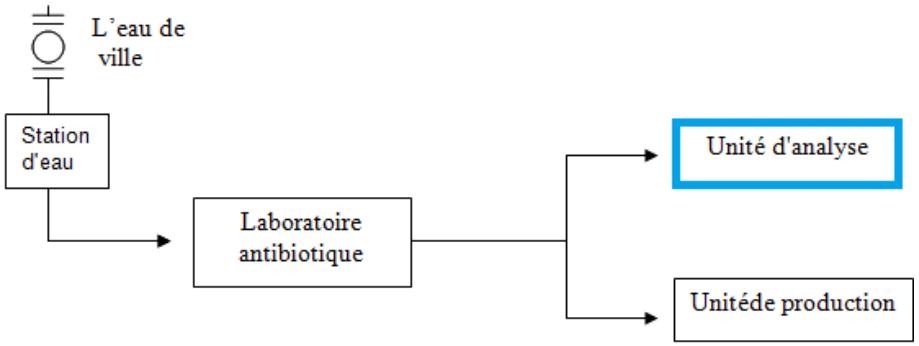


Figure 3:Schéma synaptique de suivi d'eau au niveau de l'unité GSK Boudouaou [14].

1.6 Traitement de l'eau

L'eau de ville contient des matières en suspension, des produits organiques ou minéraux, et d'autres substances qu'il faut éliminer pour garantir une bonne qualité d'eau pour l'utilisation pharmaceutique.

Le schéma ci-dessous présente les différentes étapes du traitement de l'eau de ville au niveau de l'unité GSK Boudouaou.

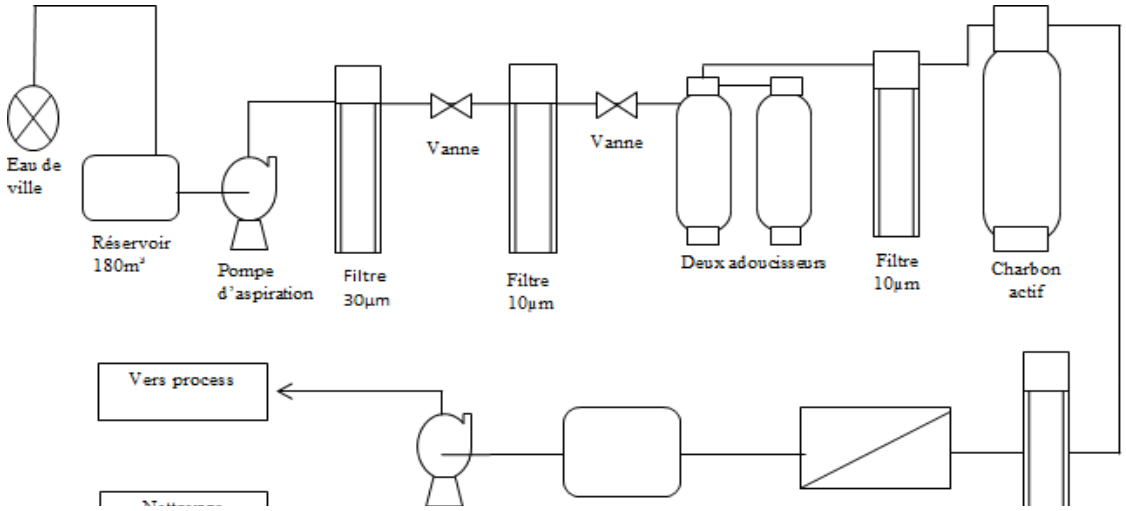


Figure 4:Schéma synaptique de différentes étapes du traitement de l'eau potable (l'eau de ville) au niveau de l'unité GSK Boudouaou [14].

2. Méthodes

2.1 Méthode de prélèvement

2.1.1 Mode de prélèvement

Pour une procédure de prélèvement aseptique, les étapes suivantes doivent être suivies avec soin. Des gants doivent être portés pour protéger à la fois l'opérateur et l'échantillon. L'embout de la canalisation doit être désinfecté avant toute manipulation, en utilisant un désinfectant approprié pour éliminer les contaminants potentiels. L'embout doit ensuite être nettoyé avec de l'alcool à 90 °C pour aider à décoller les souillures et assurer une surface propre. Si les conditions le permettent, l'embout peut être flambé pour une stérilisation supplémentaire.

Après la désinfection de l'embout, toutes les précautions nécessaires doivent être prises pour éviter la contamination du point de prélèvement. Le robinet doit être ouvert et fermé à fond plusieurs fois pour éliminer toute contamination particulaire présente. L'eau doit ensuite couler librement pendant environ une minute avant de procéder au prélèvement, ce qui contribue à réduire davantage le risque de contamination.

Lors du prélèvement, il faut veiller à ne pas toucher l'ouverture du flacon avec le robinet pour maintenir l'intégrité de l'échantillon. Un volume de 1 litre doit être prélevé. Après le prélèvement, le flacon doit être immédiatement bouché pour éviter toute exposition à l'environnement. Enfin, si l'analyse ne peut être réalisée immédiatement, l'échantillon doit être stocké à une température de 2-8 °C pour préserver sa qualité jusqu'à l'analyse.

2.1.2 Fréquences du prélèvement établi pour le contrôle de l’eau potable et purifiée

Les fréquences de prélèvement établies pour le contrôle physico-chimiquede l’eau potable et l’eau purifiée sont représentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3: Les fréquences de prélèvement établies pour le contrôle physico-chimique de l’eau potable et l’eau purifiée [14].

Points et Emplacement		Fréquence de contrôle
Eau potable en amont de la station de l’eau purifiée	P1	Mensuel
	P2	Hebdomadaire
Laverie	P10D	Mensuel
Eau de ville	P11	Mensuel
	P12	Mensuel

Eau purifiée à la cuve de stockage	P6	Hebdomadaire
Eau purifiée aux points d'utilisation	P7G	Mensuel
	P7D	Mensuel
	P8	Mensuel
Eau potable entré de la bâche	P13	Mensuel
Eau potable mélangeur	P14	2 fois /mois

2.2 Méthode de contrôle physico-chimique

L'analyse physico-chimique dans les eaux permet d'estimer le risque dû à des substances physico-chimiques (sels, minéraux, métaux lourds, sulfate, phosphate…), qui peuvent conduire à des graves problèmes de santé.

Les méthodes de contrôle des paramètres physico-chimiques de l'eau potable et purifiée sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau 4: Les méthodes de contrôle de paramètre physico-chimique de l'eau potable et purifiée utilisées.

Paramètre	Méthode
pH	Potentiométrique (pH mètre)
Conductimètre	Potentiométrique (conductimètre)
Nitrates	Test nitrate
Nitrite	Test nitrite
Ammonium	Test ammonium
Sulfate	Test sulfate
Chlorure	Test chlorure
Fer	Test fer

2.2.1 Contrôle Physicochimique de l'Eau Osmosée/Potable

1 Caractères

Norme : Liquide limpide, incolore et insipide.

2. Détermination du pH

La détermination du potentiel d'Hydrogène (pH) est effectuée pour assurer une clarification et une désinfection adéquates lors des traitements des eaux. Pour une désinfection efficace par le chlore, le pH doit de préférence être inférieur à 8.0.

Le principe de contrôle implique le remplissage d'un bécher de 100 ml avec l'échantillon d'eau, l'immersion de l'électrode et l'élimination des bulles d'air. La valeur du pH est lue directement sur le pH-mètre.

3. Conductivité

La conductivité est déterminée par la concentration en sels dissous conducteurs, et sa mesure fournit une indication de la salinité de l'eau. Une éprouvette de 100 ml doit être remplie avec l'échantillon d'eau, l'électrode plongée et les bulles d'air éliminées. La valeur de la conductivité, exprimée en µS/cm, est ensuite lue directement sur le conductimètre.

4. Fer, phosphate, nitrate, nitrite, chlorure, ammonium et sulfate

Les méthodes de chaque paramètre physico-chimique de l'eau potable et l'eau purifiée sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 5: Présentation des méthodes et des normes de chaque test physicochimique [14].

Méthode	Norme
Test fer	< 0.3 mg/l
Test phosphate	<0.5 mg /l
Test nitrites	<0.1 mg /l
Test ammonium	<0.5 mg /l
Test nitrates	<50 mg/l
Test sulfates	<200 mg/l
Test chlorure	<500 mg/l

5. Résidu à l’évaporation

Sur une plaque chauffante, 100 ml d'eau à analyser doivent être évaporés jusqu'à siccité, puis desséchés dans une étuve à une température de 100-105 °C pendant une heure. Le bêcher doit être placé dans un dessiccateur pendant 10 minutes pour atteindre la température ambiante.

La masse du résidu obtenu doit se situer entre 100 et 2000 mg/l. Le bêcher doit être manipulé avec des pinces à chaud.

2.2.2 Contrôle Physicochimique de l'Eau Purifiée

1. Caractère

Liquide limpide, incolore et insipide.

2. Nitrate

Dans un tube à essai placé dans l'eau glacée, 5 ml d'eau purifiée, 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium à 100 g/l et 0.1 ml de solution de diphenylamine sont introduits, puis 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote sont ajoutés goutte à goutte en agitant. Le tube est ensuite placé au bain-marie à 50 °C. Après 15 min, si une coloration bleue apparaît, elle ne doit pas être plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4.5 ml d'eau exempte de nitrate et de 0.5 ml de solution à 2 ppm de nitrate (NO_3) .

3. Substances oxydables

Un mélange de 100 ml d'eau purifiée, de 10 ml d'acide sulfurique dilué et de 0.1 ml de permanganate de potassium 0.02 M doit être chauffé à ébullition pendant 5 minutes. La coloration doit ensuite être observée.

4. Conductivité

La cellule de mesure de conductivité doit être rincée à plusieurs reprises avec de l'eau purifiée. Elle doit ensuite être plongée dans l'échantillon d'eau purifiée. Lorsque le conductimètre se stabilise, la valeur de la température et de la conductivité de l'échantillon d'eau purifiée (sans compensation de température) doit être lue. L'eau purifiée en vrac est considérée comme satisfaisante si la conductivité à la température enregistrée n'excède pas la valeur spécifiée dans le tableau suivant.

Tableau 6: Les valeurs de la température (C°) correspondent aux valeurs de la conductivité (µS.cm-1) préconisé par la pharmacopée européenne.

Température	Conductivité
0	2.4
10	3.6
20	4.3
25	5.1
30	5.4
40	6.5

Pour les températures ne figurant pas dans le tableau, calculer la conductivité maximale admise par interpolation entre les valeurs immédiatement inférieures et supérieures du tableau selon la formule ci-dessous :

$$C=\frac{Ci+(Cs-Ci)\times(Te-Ti)}{(Ts-Ti)}$$

- Ci: conductivité dont la température immédiatement inférieure du tableau par rapport à la température mesurée de l'échantillon.
- Cs : conductivité dont la température immédiatement supérieure du tableau par rapport à la température mesurée de l'échantillon.
- Te : température de l'échantillon au moment de la mesure de conductivité.
- Ti: température immédiatement inférieure du tableau par rapport à la température de
- l'échantillon
- Ts : température immédiatement supérieure du tableau par rapport à la température de
- l'échantillon

Normes :

À 20 °C la valeur de conductivité maximale est 4.3 µs/ cm.

Limite d'alerte de l'eau purifiée est de 3,5 µs/ cm à 20 °C

III. Résultats et discussion

1. Résultats et discussions de contrôle physico-chimique de l'eau potable

1.1 Potentiel d'Hydrogène (pH)

Les moyennes des résultats de contrôle physico-chimique de Potentiel d'Hydrogène (pH) de l'eau potable durant les trois mois d'étude mars, avril et mai sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 7: Les moyennes par mois des résultats de contrôle physico-chimique de pH de l'eau potable

Norme	pH					
	6,5 à 8,5					
Mois	P1	P2	P10	P11	P12	P14
Mars	6,7	6,95	6,8	7,1	6,8	7
Avril	6,7	6,83	6,9	7	6,9	6,95
Mai	7,1	6,76	7	6,9	6,8	6,8

Le tableau montre que :

Pendant les trois mois d'étude mars, avril et mai Les valeurs de pH varient entre 6,7 et 7,1 cela indique que ces valeurs sont conformes à la norme (6,5 à 8,5).

1.2 Conductivité

Les moyennes des résultats de contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau potable durant les trois mois d'étude mars, avril et mai de l'année 2016 sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 8: Les moyennes par mois des résultats de contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau potable.

	Conductivité µS/cm					
Normes	≤ 2800 µS/cm					
Mois	P1	P2	P10	P11	P12	P14
Mars	489	479	492	1599	1623	479
Avril	486	483,33	489	1498	1438	483
Mai	478	484,66	491	1523	1508	480

Il apparait à partir des résultats obtenus que :

Les valeurs moyennes de la conductivité de l'eau potable pendant les trois mois sont variées entre 478 µS/cm et 1623 µS/cm, donc ces valeurs sont conformes à la norme (≤2800 µS/cm).

Les valeurs moyennes de la conductivité au niveau des points P11 et P12 sont élevés par rapport aux autres points de prélèvement, car ils sont les points des sources (ilsn'ont pas encore subit le traitement).

1.3 Résidu à l'évaporation

Les résultats expérimentaux de l'analyse physico-chimique du Résidu à l'évaporation de l'eau potable effectuée aux différents points de prélèvement durant les trois mois d'étude mars, avril et mai sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 9: Les moyennes des résultats de contrôle du résidu à l'évaporation de l'eau potable.

Norme	Résidu à l'évaporation					
	≤ 2000 mg/l					
Mois	P1	P2	P10	P11	P12	P14
Mars	130.8	91.05	109.9	110.6	46.5	47.3
Avril	58	121.1	42.9	446	43.6	106.65
Mai	34.6	29.1	41.2	37.3	37.6	32.8

On remarque à partir de ce tableau que :

La masse des résidus à l'évaporation est compris entre la valeur minimale 32,8 mg/l etla valeur maximale 446 mg/l, donc toutes en restant dans la norme qui est ≤ 2000 mg/l.

1.4 Chlorure

Les valeurs moyennes des résultats de contrôle physico-chimique du chlorure de l'eau potable durant les trois mois d'étude mars, avril et mai de l'année 2016 sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 10 : Les moyennes des résultats de contrôle du chlorure.

Norme	Chlorure					
	< 500 mg/l					
Mois	P1	P2	P10	P11	P12	P14
Mars	50	50	50	150	150	50
Avril	50	50	50	150	150	50
Mai	50	50	50	150	150	50

D'après ces résultats, on remarque que :

Les valeurs moyennes du chlorure de l'eau potable contrôlé sont comprises entre 0 mg/l et 150 mg/l dans tous les points de prélèvement, donc on peut dire que ces valeurs sont conformes à la norme qui est < 500 mg/l.

La concentration du chlorure au niveau de point de prélèvement P11 et P12 est de 150 mg/l est élevé par rapport aux autres points de prélèvement, car ces deux points de prélèvement (P11 et P12) sont des points de source, mais elle reste toujours dans la norme.

1.5 Fer, nitrates, nitrites et ammonium

Les valeurs moyennes des résultats expérimentaux de l'analyse physico-chimique du fer, des nitrates, nitrites et ammonium de l'eau potable effectuée aux différents points de prélèvement durant les trois mois d'étude (mars, avril et mai) de l'année en cours sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 11: Les moyennes des résultats de l'analyse du fer, des nitrates, nitrites et ammonium.

Mois	Fer, nitrates, nitrites et ammonium					
	P1	P2	P10	P11	P12	P14
Mars	0	0	0	0	0	0
Avril	0	0	0	0	0	0
Mai	0	0	0	0	0	0

Il apparait à partir de ce tableau que :

Les résultats de tous les paramètres de contrôle physico-chimique de l'eau potable concernant le fer, les nitrates, les nitrites et l'ammonium sont nul pendant les troismois de contrôle mars, avril et mai ceci qui répond aux normes prescrites.

2 Résultats et discussions de contrôle physico-chimique de l'eau purifiée

2.1 Conductivité

Les moyennes des résultats de contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau purifiée durant les trois mois d'étude mars, avril et mai sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 12: Les moyennes des résultats de contrôle de la conductivité de l'eau purifiée.

	Conductivité µS/cm			
Normes	≤ 4,3 µS/cm à 20 °C			
Mois	P6	P7D	P7G	P8
Mars	3,06	3	3.11	3
Avril	3	3,2	3,1	3
Mai	3,13	3,1	3	3

Il apparait à partir des résultats obtenus que :

Les valeurs moyennes de la conductivité de l'eau purifiée pendant les trois mois mars, avril et mai sont variés entre 3 µS/cm et 3,2 µS/cm, donc ces valeurs sont conformes à la norme (≤ 4,3 µS/cm) préconisée par la pharmacopée.

2.2 Nitrates, substances oxydables et métaux lourds :

Les valeurs moyennes des résultats expérimentaux de l'analyse physico-chimique de Nitrates, substances oxydables et métaux lourds de l'eau purifiée effectuée aux différents points de prélèvement durant les trois mois d'étude mars, avril et mai sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 13:Les moyennes des résultats de l'analyse de Nitrates, substances oxydables et métaux lourds.

Paramètre	Nitrate, substances oxydables et métaux lourds			
Norme	Absence dans 100 ml			
Mois	P6	P7D	P7G	P8
Mars	0	0	0	0
Avril	0	0	0	0
Mai	0	0	0	0

Il apparait à partir de ce tableau que :

Les résultats des paramètres de contrôle physico-chimique de l'eau purifiée concernant les Nitrates, les substances oxydables et les métaux lourds sont nul pendant les trois mois de contrôle mars, avril et mai donc ces résultats sont conformes aux normes établies pour chaque paramètre.

Conclusion

Au cours de ce stage effectué au laboratoire de GlaxoSmithKline (GSK) à Boudouaou, Boumerdès, des analyses physico-chimiques de l'eau purifiée et de l'eau potable ont été réalisées, conformément aux normes de la pharmacopée européenne et aux exigences internes de GSK.

L'expérience a souligné que l'adhésion aux pratiques d'hygiène et l'application rigoureuse des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) par un personnel qualifié, formé, conscient et respectueux des consignes de sécurité sont cruciales dans l'industrie pharmaceutique.

Les tests des paramètres physico-chimiques de l'eau potable et purifiée, tels que la conductivité, le pH, les nitrates, les nitrites, les métaux lourds et le fer, ont confirmé leur conformité.

Les contrôles effectués ont démontré que l'eau potable et purifiée utilisée dans l'industrie pharmaceutique est de qualité physico-chimique satisfaisante, en accord avec les standards de la Pharmacopée Européenne.

Liste des références

[1] Rodriguez, A. (2004). Dans Graini, L.

[2] Boudier, Y. (2014). Qualification d'un système de production et de distribution d'eau pour préparations injectables. (Thèse de doctorat). Université Toulouse III Paul Sabatier, Faculté des Sciences Pharmaceutiques.

[3] Guichard, C. Élément de technologie pharmaceutique. Paris: Flammarion.

[4] Pharmacopée Européenne.

[5] Pharmacopée Européenne. (2009). Monographie "Eau purifiée".

[6] Pharmacopée Européenne. (2009). Monographie "Eau hautement purifiée".

[7] Lehir, A., Chameil, J., & Brossard, D. (2009). Pharmacie galénique: Bonne pratique de fabrication des médicaments (9e édition). Paris: Masson. ISBN 978-2-294-61204-6.

[8] Pharmacopée Européenne. (2009). Monographie "Eau pour préparations injectables" .

[9] Beutler, M., Kropf, A., & Steiner, S. (2003). Production et stockage d'eau purifiée à l'officine (1/2). Journal Suisse de Pharmacie, 14, 507.

[10] 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).

[11] Best Water Technologie for You and Planet Blue. (2013). La maintenance et l'exploitation des installations de production des eaux pharmaceutiques.

[12] Lenntech. Eau potable. Récupéré de http://www.lenntech.fr/applications/potable/eau-potable.htm.

[13] Comité de l'Eau. (2013). Sensibilisation à l'eau. Récupéré de http://www.la-cde.com/fr/espace-client/espace-sensibilisation/105-eau-oms.html.

[14] Documentation interne : méthodes de contrôle physicochimique de l'eau GSK.