

LES EAUX À USAGE PHARMACEUTIQUE

Dr Chikh

PLAN :

Introduction

I- Les méthodes de traitement de l'eau

1. L'adoucissement
2. La déminéralisation par permutation
3. La distillation
4. L'osmose inverse
5. L'ultrafiltration

II- Comparaison entre les différentes méthodes de purification

III- Les eaux inscrites à la Pharmacopée

1. L'eau purifiée
2. L'eau hautement purifiée
3. L'eau pour préparation injectable

- L'eau est l'utilité la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique ou plus simplement lors de la préparation de la grande majorité des médicaments.
- L'eau est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèse du PA ou de la formulation du produit fini ou comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements ou des emballages primaires.
- Différentes qualités d'eau sont nécessaires, selon l'utilisation qui en serait faite.
- Les différentes qualités d'eau se remarquent par leur pureté chimique et microbiologique.

• **Les principaux contaminants de l'eau à l'état brut :**

- Les particules en suspension.
- Les inorganiques dissous : qui sont responsables de la dureté de l'eau.

Ils proviennent de sels minéraux.

- Les organiques dissous : sont des impuretés qui résultent des déchets industriels et domestiques , des pesticides et herbicides, et de la dégradation des végétaux
- Les microorganismes : les eaux de surface contiennent de nombreux microorganismes : amibes, bactéries, algues.
- Les gaz dissous O_2 , CO_2 en plus de NH_3 .

I- MÉTHODES DE TRAITEMENT DE L'EAU

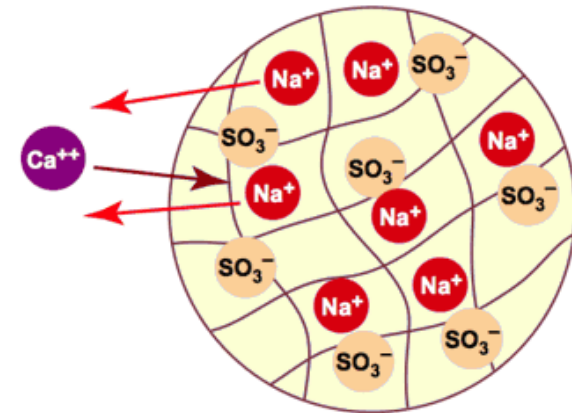
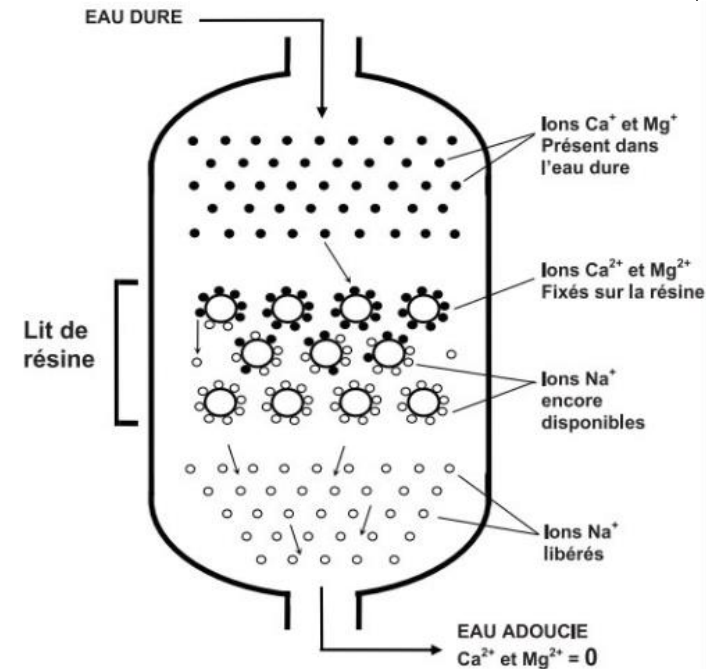
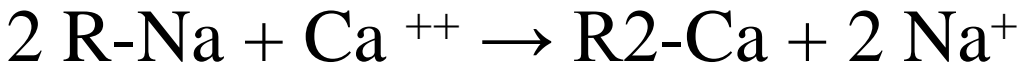
1. ADOUCISSEMENT:

1.1. Définition :

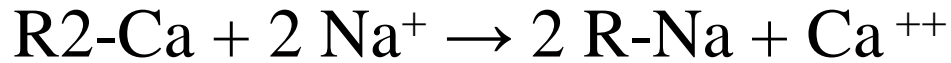
- Traitement physico-chimique dont l'objectif est de limiter l'entartrage des canalisations et des équipements de distribution de l'eau (dépôt de CaCO_3 , MgCO_3)
- Constitue le plus souvent un prétraitement dans la filière des traitements nécessaires à l'obtention d'eau purifiée, d'eau déminéralisée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale.
- Les ions de Na^+ remplacent les ions Ca^{+2} et Mg^{+2} .
- La conductivité n'est donc pas ou peu modifiée par rapport à la conductivité de l'eau initiale .

1.2. Principe:

L'eau dure passe sur un lit de résine cationique, préalablement chargée de sodium (Na), qui échange les ions calcium (Ca^{++}) et magnésium (Mg^{++}), 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^{++} et Mg^{++} sont **évacués à l'égout sous forme de CaCl_2 et de MgCl_2 .**

Remarques:

- Les résines constituent un support favorable à la prolifération bactérienne surtout si elles fonctionnent par intermittence.
- Les adoucisseurs nécessitent un entretien soigneux et régulier : régénération chimique, désinfection, et changement de résines.

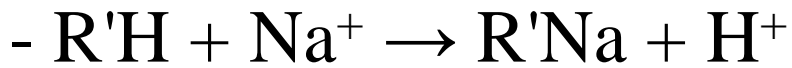
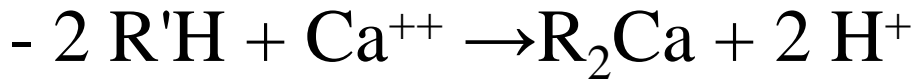
2. DÉMINÉRALISATION PAR PERMUTATION:

2.1. Principe:

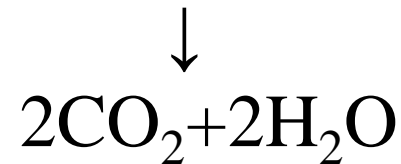
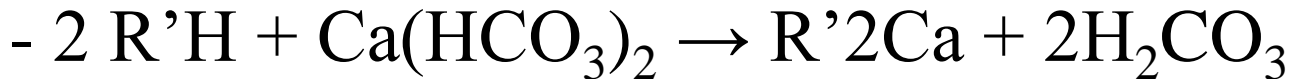
- Passage de l'eau à purifiée par des résines échangeuses de cation puis des échangeurs d'anion : les ions de l'eau traitée sont échangés avec des ions H^+ et OH^- . ceux-ci vont se recombinaison pour former de nouvelles molécules d'eau.
- Tous les cations et anions de l'eau seront donc échangés, et le résultat net est une "disparition" quasi-totale des contaminants ionisés.

❖ Échangeurs de cations:

• La réaction d'échange de cations:

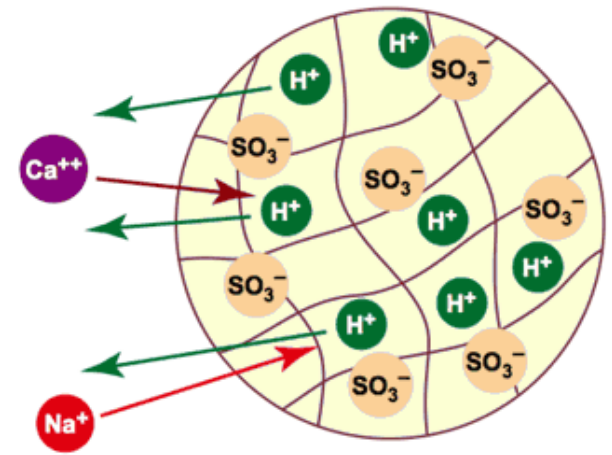


Ex:

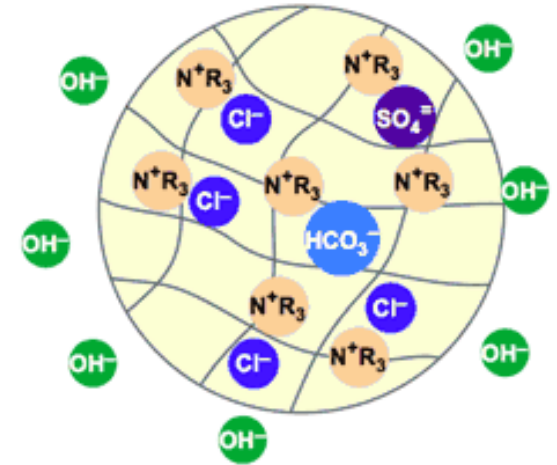
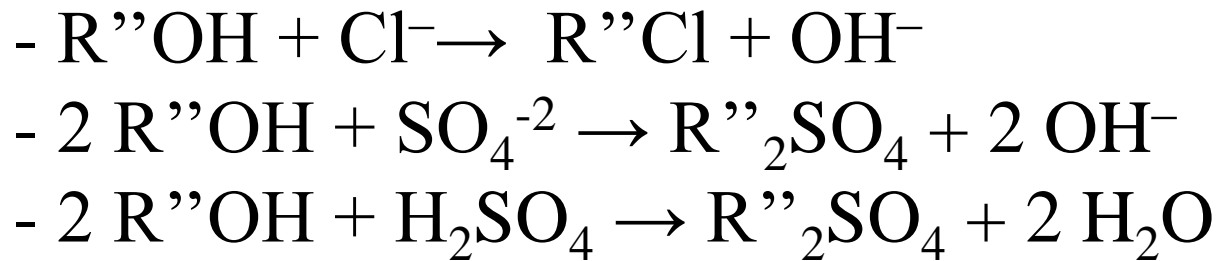


- Avec le : $CaSO_4 \rightarrow H_2SO_4$ (solution acide) => nécessité de passage sur résines échangeuses d'anions.

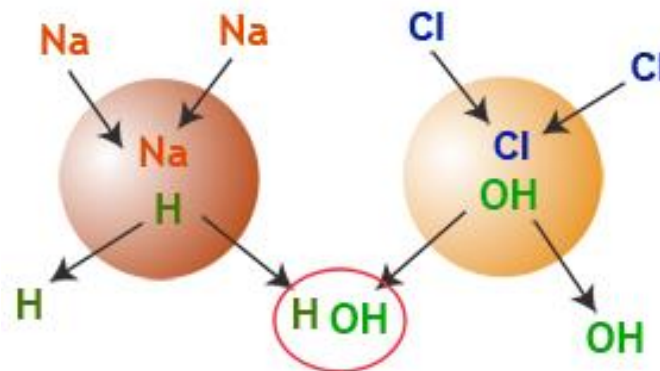
• La régénération de la résine se fait avec de l'eau acidulée (H_2SO_4 ou HCl à 1%)



❖ Les échangeurs d'anions:



- Dans ce cas, la régénération de l'échangeur se fait avec une solution alcaline de Na_2CO_3 , de $NaOH$ ou de NH_4OH .
- La déminéralisation peut donc être schématisée:



- Le passage sur ces deux résines constitue la bipermutation.

2.2.Appareillage:

- Les déminéralisateurs peuvent être:
 - ✓ **en lits séparés** quand les résines échangeuses d'anions et de cations sont individualisées,
 - ✓ **en lits mélangés** quand les deux résines sont contenues dans un dispositif unique.

La bipermutation sur lit mélangé donne une eau parfaitement déminéralisée ($5 \cdot 10^6 \Omega/\text{cm}/\text{cm}^2 \approx 0,01 \text{ mg/ml}$ de sels ionisés)

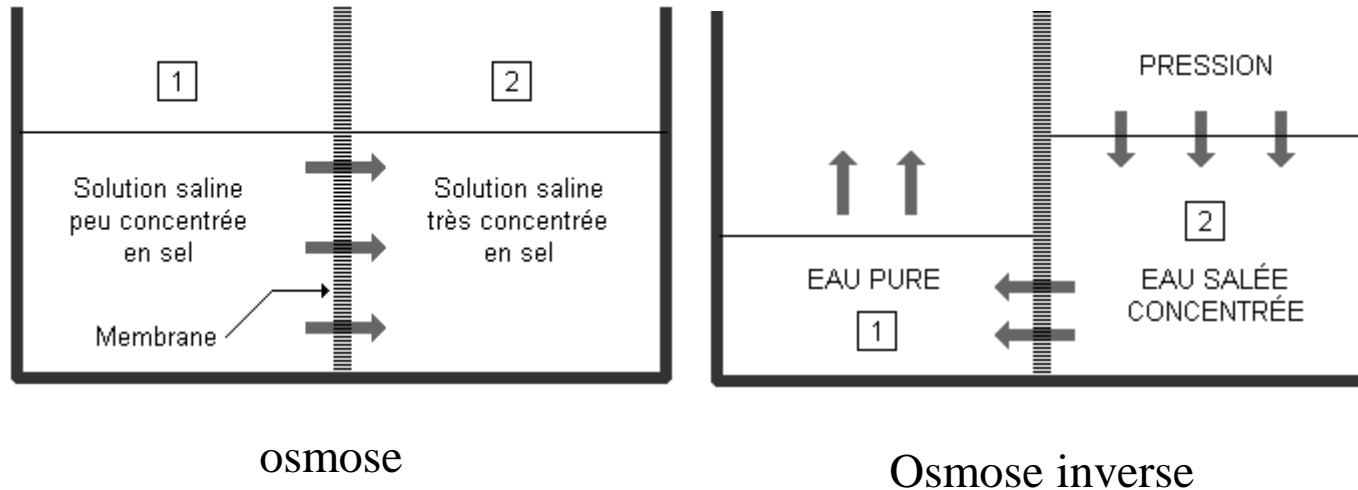


3. OSMOSE INVERSE:

3.1.Définition:

- Traitement physico-chimique et antimicrobien. Il est le plus souvent mis en œuvre après un adoucissement et une ou plusieurs filtration(s) et peut constituer le dernier traitement d'une filière de traitement d'eau purifiée, d'eau pour dilution des solutions concentrées d'hémodialyse.
- RO est réalisée par passage de l'eau à traiter sur une membrane semi-perméable qui assure la rétention de la majorité des composés présents dans l'eau (particules, colloïdes, ions, contaminants organiques y compris endotoxines bactériennes et micro-organismes).
- Il vise à extraire les substances inorganiques et organiques de l'eau..

3.2.Principe:



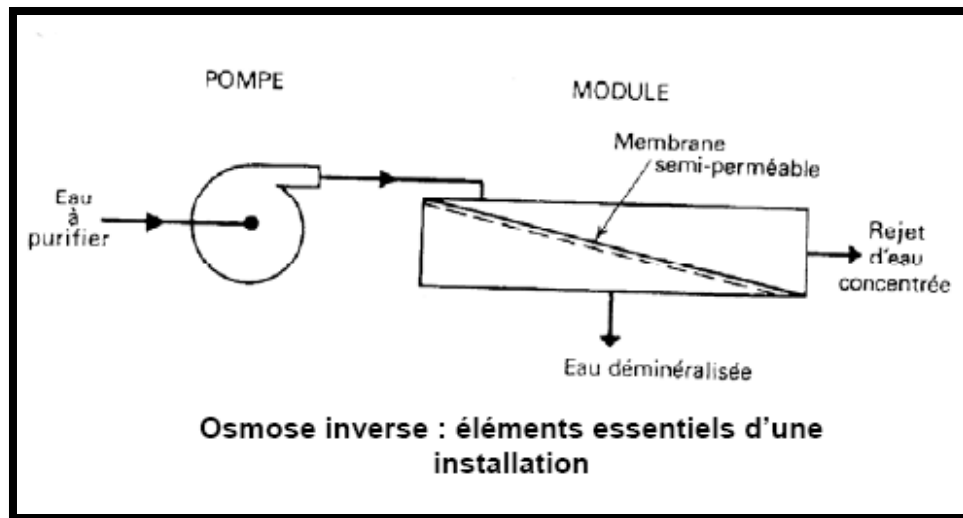
osmose

Osmose inverse

- **Osmose**: transfert de l'eau de la solution la moins concentrée vers la solution la plus concentrée.
- En appliquant une pression forte sur le compartiment contenant la solution la plus concentrés => inversion du phénomène. (**osmose inverse**)=> passage de l'eau du milieu concentré vers le milieu dilué.

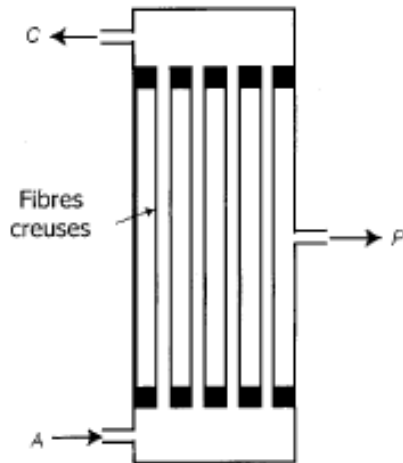
3.3. Appareillage:

L'eau pénètre dans la cartouche et sous la pression d'alimentation, les molécules d'eau traversent la membrane, tandis que les autres molécules sont rejetées en permanence avec une partie de l'eau non filtrée.



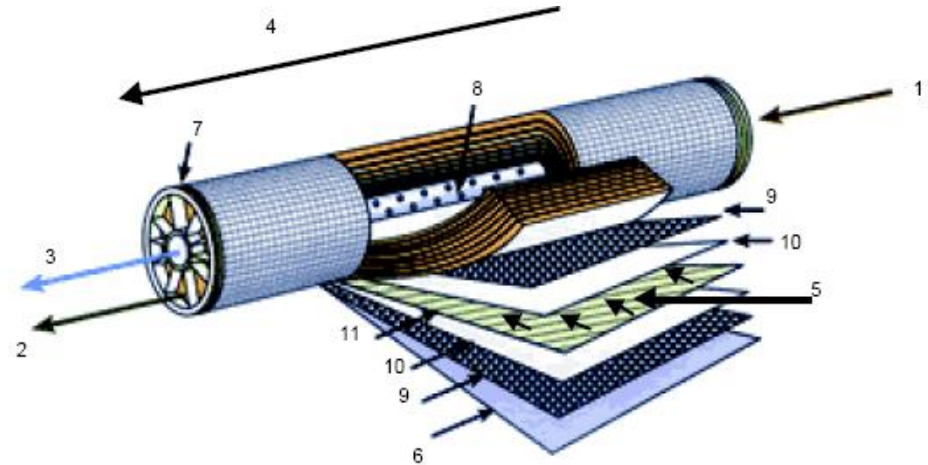
❖ Membranes utilisées:

- Mb en acétate de cellulose disposées en spirale dans des modules cylindrique.
- Fibre creuse en nylon: Chaque module contient +++ millions de fibres



A : Alimentation
C : Concentré
P : Perméat

Modules à fibres creuses



- 1- Entrée d'eau
- 2- Sortie de concentrat
- 3- Sortie de perméat
- 4- Sens d'écoulement de l'eau brute
- 5- Sens d'écoulement du perméat
- 6- Matériau de protection
- 7- Joint d'étanchéité entre module et enveloppe
- 8- Perforations collectant le perméat
- 9- Espaceur
- 10- Membrane
- 11- Collecteur de perméat

- Une installation complète comprend généralement +++ modules montés soit en parallèle soit en série.

En amont, L'eau d'alimentation doit subir un prétraitement qui dépend :

- Des caractéristiques de cette eau.
- De la nature de la membrane.
- De la qualité d'eau à obtenir.
- Ex: dans le cas des fibres de nylon:

Déchloration + adoucissement

- En aval, l'eau peut subir des traitements complémentaires :

Dégazage, distillation, passage sur un 2^{ème} osmoseur, passage sur échangeurs d'ion.

- Dans la pratique, le traitement par RO ne conduit pas à une déminéralisation totale
- Le taux de rejet moyen $\approx 95\%$ (88% petites M° , 98% grosses M°).

4.LA DISTILLATION:

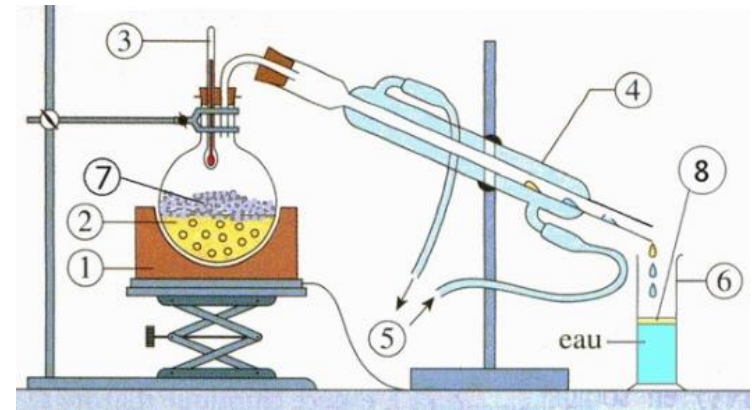
- L'eau distillée est produite par chauffage, évaporation, puis condensation sur une paroi froide, de la fraction volatile de l'eau introduite dans l'appareil.

- Précautions à prendre:

- NH_3 , CO_2 : Éviter les fractions de tête, ou dégazage.
- O_2 : barbotage d'azote
- substances non volatiles entraînées par primage :
 - Introduire pierre ponce dans la chaudière.
 - passage de l'air ou un gaz inerte par le fond.
 - Déflecteurs dans les chaudières
- Verre neutre, acier inoxydable.
- Éviter la contamination par des μ organismes

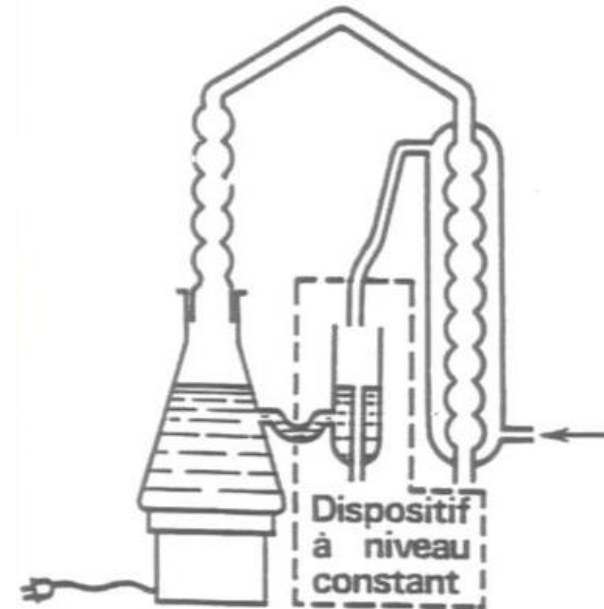
❖ Les distillateurs discontinus:

- Petites productions de laboratoire.
- Séparation des fractions de tête (impuretés volatiles).
- Bouilleur : ballon (verre neutre) surmonté par une colonne et d'un condenseur (fonctionnant avec l'eau froide).
- Très faible rendement.



Les distillateurs continus:

- Alimentation continue permet d'avoir un niveau constant dans le distillateur (dispositif à niveau constant).
- **Meilleur rendement.**
- **Procédé ne permet pas la séparation des fractions de têtes**

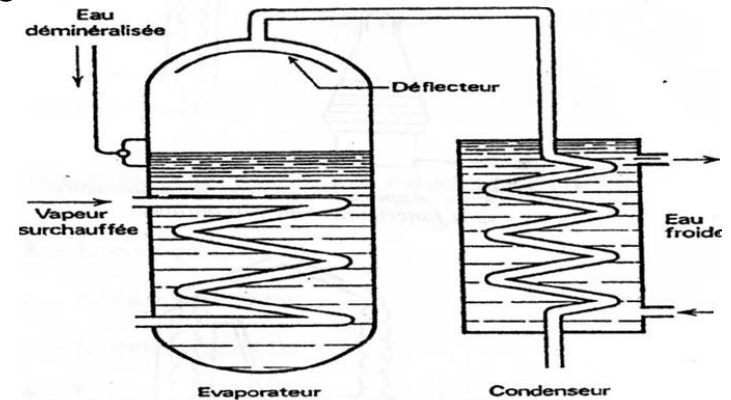


❖ Appareils industriels :

- Fonctionnement continu => débit suffisant
- Recyclage de l'eau de refroidissement => **gain d'énergie.**
- Différents types:
 - ✓ • Distillateur à simple effet.
 - ✓ • Distillateur à double effet.
 - ✓ • Distillateur par thermocompression.

▪ Distillateur à simple effet.

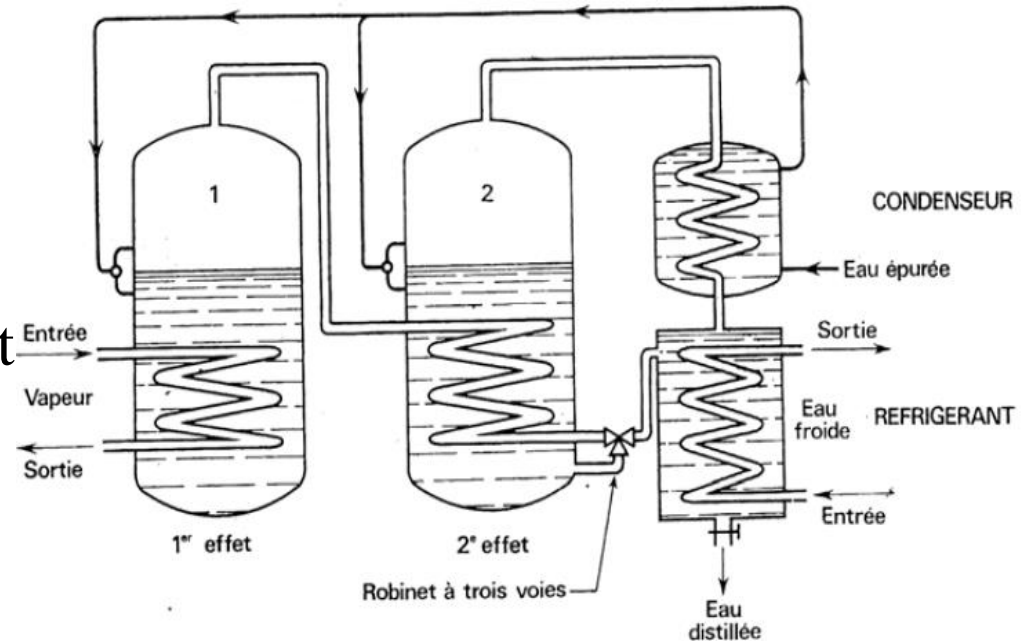
- Il comprend 02 parties: l'évaporateur et le condenseur en acier inoxydable.
- Chauffage assuré par passage de la vapeur surchauffée ou par des résistances électriques.
- Déflecteur dans la partie supérieure => éviter le primage.
- Alimentation de l'évaporateur à niveau constant avec de l'eau déminéralisée.
- Rendement : plusieurs centaines de litres/h



- Il peut fournir de l'eau apyrogène pour préparations inj
- Inconvénients : gaspillage d'eau et des calories

■ Distillateur à double effet:

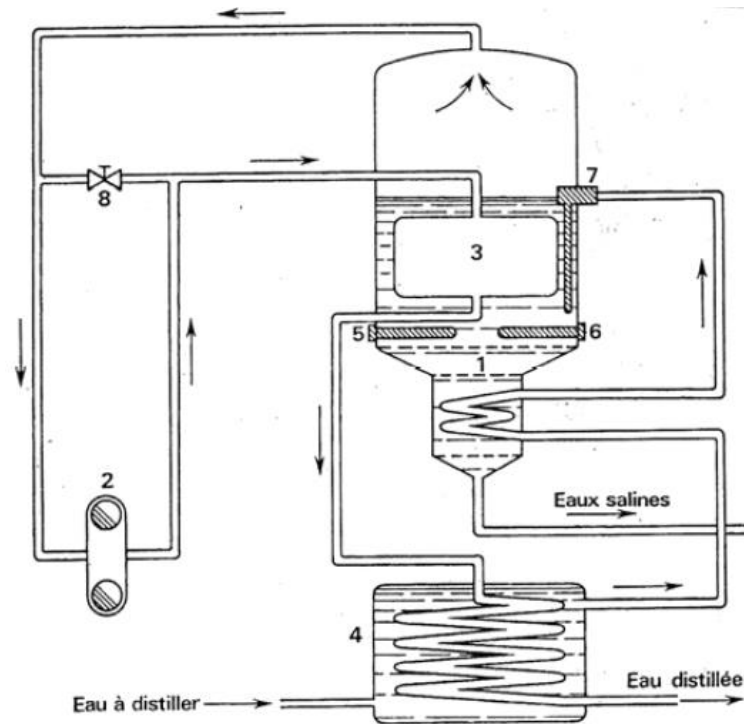
- 2 évaporateurs => récupération importante des calories.
- Évaporateur 1 : Maintenu sous P => l'eau va y bouillir à 110 °C.
- Vapeur fournie par 1 : fait bouillir l'eau de l'évaporateur 2 à 100 °C sous P_{atm} .
- Vapeur fournie par 2 : cède ses calories à l'eau purifiée d'alimentation, puis rejoint la vapeur de 1 dans le réfrigérant.
- Réfrigérant : traversé par un serpentin alimenté en eau de ville.
- Débit moindre par rapport au précédent
- Installation plus complexe
- Il existe des installations à triple et même quadruple effet



▪ Distillateur à thermocompression:

➤ Principe de fonctionnement:

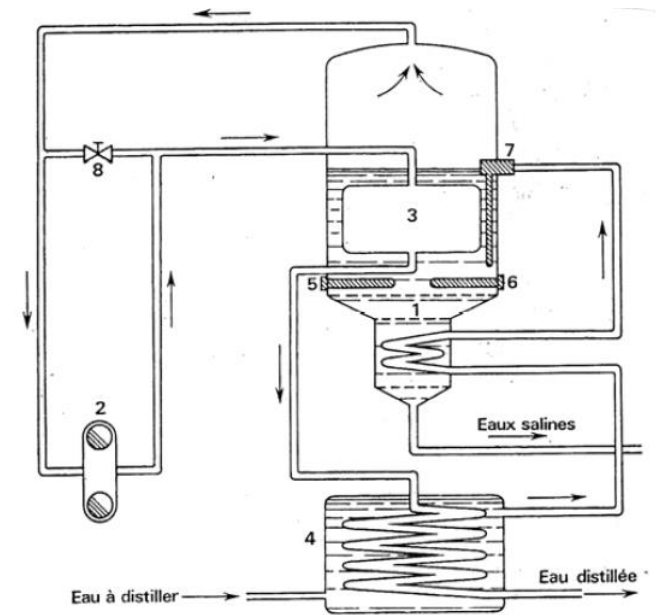
- La distillation se fait sous P légèrement $< P_{atm}$
- Après compression, la condensation de la vapeur se fait à la même T° , sous P légèrement $> P_{atm}$ (sans eau de réfrigération).
- Appareil calorifugé et chauffé électriquement.



- 1.chaudière; 2.compresseur;
- 3.condenseur;
4. échangeur; 5 et 6 .résistances;
- 7.alimentation à niveau c^{te}; 8 .Robinet de réglage

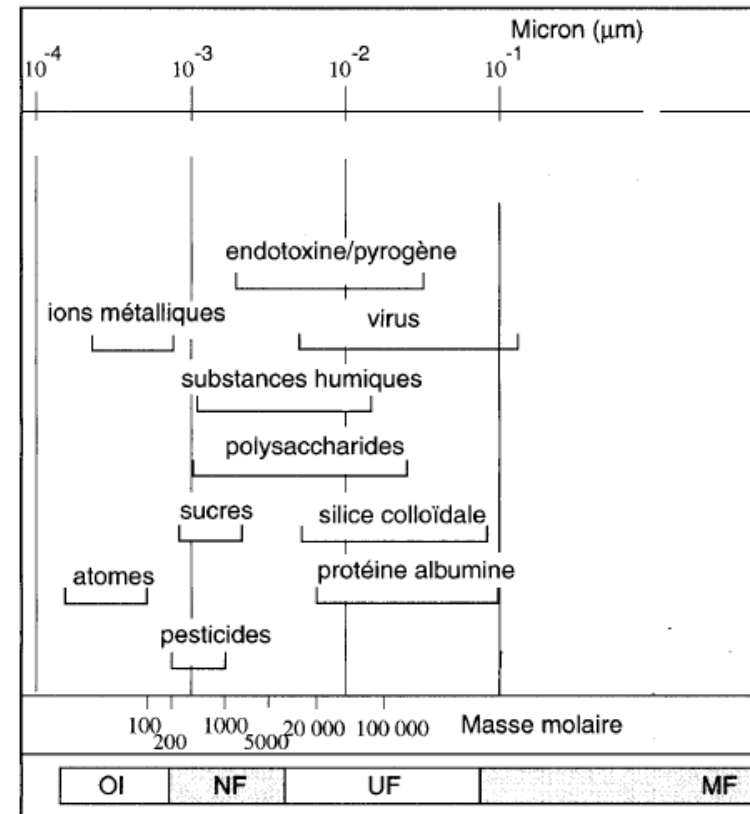
➤ Fonctionnement:

- Eau à distiller → échangeur → partie < de la chaudière (96 °) → niveau > de la chaudière → mise en marche du compresseur à palette.
- Robinet : régler la P à l'intérieur du condenseur (> 1 atm) et à l'extérieur, dans la chaudière (< 1 atm).
- Dans le condenseur, les vapeurs seront légèrement comprimées → passage à l'état liquide → passage dans l'échangeur → sortie à 25°C



5. ULTRAFILTRATION:

- Technique de filtration sous pression permettant de séparer les molécules en fonction de leur taille à l'aide de membranes de perméabilité très sélective.
- N'éliminent pas les sels minéraux
- Éliminent les pyrogènes, les particules non dissoutes, les virus
- Nécessite une préfiltration pour éviter le colmatage rapide.



II- Comparaison entre les différentes méthodes de purification

	Échangeurs d'ion	RO	UF	distillation
Sels minéraux	+++	++	0	+++
Molécules organiques	+	++	++	+++
colloïdes	0	+++	+++	+++
Particules non dissoutes	0	+++	+++	+++
μorg et virus	0	+++	+++	+++
pyrogènes	0	+++	+++	+++

0: pas d'élimination ; + :élimination faible; ++ élimination ± importante; +++: élimination totale ou presque totale

III- Eaux inscrites à la pharmacopée

- Eau purifiée**
- Eau hautement purifiée**
- Eau pour préparation injectable**

1. L'EAU PURIFIÉE:

- Eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée.

1.1. Eau purifiée en vrac:

- 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.
- Prendre des mesures appropriées pour garantir que le nombre de GTA est convenablement contrôlé et maîtrisé.
- Des seuils d'alerte et d'intervention sont établis en vue de la détection de toute évolution indésirable.
- Elle est conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination.

GTA: germes aérobies viables totaux

□ Critères de qualité : selon la ph. EUR:

- Aspect : liquide limpide et incolore.
- **Conductivité** $\leq 4.3 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 20°C
- **GTA** $< 100 / \text{ml}$, pas de germes fécaux
- **COT** $\leq 0,5 \text{ mg/l}$
- Nitrate $\leq 0,2 \text{ ppm}$
- Al $\leq 10 \text{ ppb}$,
- Métaux lourds $\leq 0,1 \text{ ppm}$.

• Remarque:

si l'EPv est destinée aux préparations pour dialyse.

D'autres analyses sont nécessaire : NH_4^+ , SO_4^{-2} , Cl^- , Ca^{+2} , Mg^{+2} , résidus secs, pH , endotoxines.

COT : carbone organique total

1.2. 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)

2. 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'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:
RO à double passage, combinée à d'autres techniques appropriées telle l'ultrafiltration et la désionisation.

□ Critères de qualité:

- Aspect : liquide limpide et incolore.
- **Seuil d'alerte en GTA:10/100 ml**
- **COT $\leq 0,5$ mg/l**
- **Conductivité $\leq 1,1 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 20°C**
- **Endotoxines $\leq 0,25$ UI/ml**
- Nitrate $\leq 0,2$ ppm
- Al ≤ 10 ppb
- Métaux lourds $\leq 0,1$ ppm

3. EAU POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES (EPPI)

- Eau destinée soit à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux (EPPI en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances ou préparations pour administration parentérale (Eau stérilisée PPI).

3.1. EPPI vrac:

- Obtenue à partir de l'eau potable ou purifiée.
- **Distillation** dans un appareil : surfaces en contact avec l'eau, en verre neutre, en quartz ou en un métal approprié (attention au primage).
- Rejet de la 1^{ère} fraction du distillat après la mise en marche.

□ Critères de qualité:

Aspect : liquide limpide et incolore.

Seuil d'alerte en GAT : 10 $\mu\text{org}/100 \text{ ml}$.

COT $\leq 0,5 \text{ mg/l}$

Conductivité $\leq 1,1 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 20°C

Endotoxines $\leq 0,25 \text{ UI/ml}$

Nitrate $\leq 0,2 \text{ ppm}$

Al $\leq 10 \text{ ppb}$

Métaux lourds $\leq 0,1 \text{ ppm}$

3.2.Eau stérilisée P.P.I:

- E.P.P.I. en vrac :
 - Répartition dans des récipients appropriés.
 - Fermeture.
 - Stérilisation par la chaleur.
- Eau exempte de tout additif.
- Récipients : ampoules, flacons de verre ou des poches en matière plastique.

□ Essais:

- **COT** $\leq 0,5$ mg/l ,
- **Conductivité:**
 - $\leq 25 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ (si $V^3 \leq 10$ ml)
 - $\leq 5 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ (si $V^3 > 10$ ml)
- **Acidité ou alcalinité,**
- **Substances oxydables,**
- **NH_4^+ , SO_4^{-2} , Cl^- , Ca^{+2} , Mg^{+2} , Al , NO_3^-**
- **Métaux lourds $\leq 0,1$ ppm,**
- **Résidus à l'évaporation :**
< 4 mg (0.004%) ($V^3 \leq 10$ ml) ou < 3 mg (0.003%) (> 10 ml) sur
min. 100 ml
- **Endotoxines bactériennes : $\leq 0,25$ U/ml**
- **Essai de contamination particulaire**
- **Stérilité : satisfait à l'essai de stérilité.**

Comparaison des différentes qualités d'eau

Essai	EP		EHP	EPPI	
	Vrac	Cond. Réc.		Vrac	Stér. PPI
Carbone organique total	< 0,5 mg/l	< 0,5 mg/l	< 0,5 mg/l	< 0,5 mg/l	< 0,5 mg/l
Acidité ou alcalinité	NON	OUI	NON	NON	OUI
Conductivité (20 °C) μ S/cm <	4,3	1,1	1,1	1,1	25 (\leq 10 ml) 5 (>10 ml)
Substance oxydables	OUI	OUI	NON	NON	OUI
Nitrates : < 0,2 ppm	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Sulfates	NON	OUI	NON	NON	OUI
Aluminium : < 10 ppb	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Ammonium : < 0,2 ppm	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Ca & Mg	NON	OUI	NON	NON	OUI
Métaux lourds : < 0,1 ppm	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Contamination particulaire	NON	NON	NON	NON	PNV Essai A ou Essai B
Stérilité	NON	NON	NON	NON	OUI
Endotoxines bactériennes	<0,25UI/ml		<0,25UI/ml	<0,25UI/ml	<0,25UI/ml
Germes aérobies viables Totx	100 UFC/ml	10 UFC/ml	10 UFC/100 ml	10 UFC/100 ml	Stérile

**MERCI DE VOTRE
ATTENTION**