

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. M. OULHADJ - Bouira
Faculté des Sciences et des Sciences Appliquées
Département de Génie des Procédés
Laboratoire de Génie des Procédés



Mémoire

Présenté par

KHALFI Nesrine
ZIANE Hanaa

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : Génie des Procédés

Spécialité : Génie Chimique



**Suivi du Procédé de Fabrication et de Contrôle Qualité
d'un Produit Pharmaceutique Injectable « Soluté Massif
NaCl 0,9 % »**

A présenter le 06/07/2022

Devant le jury composé de :

M. LOUNICI H.	Pr	UAMO, Bouira	Président
Mme ZIANI S.	MCA	UAMO, Bouira	Examinatrice
Mme MANSOURI L.	MAA	UAMO, Bouira	Examinatrice
Mme ZAABAR A.	MCA	UAMO, Bouira	Encadrant
Mme HAMMACHE F.	MCB	UAMO, Bouira	Co-Encadrant

Remerciements

Avant tout, je remercie Dieu le Tout Puissant qui a eu la bonté de nous garder jusqu'à ce jour si spécial et nous permettre de faire part à la communauté scientifique cette modeste contribution.

Ensuite, nous remercions nos parents qui se soucient tellement et sans cesse sur notre avenir, et bien particulièrement sur notre avenir universitaire.

Tout les remerciements et la gratitude envers nos encadrants, en l'occurrence Mmes ZAABAR Aida et HAMMACHE Fadila, Docteurs à l'université Akli Mohand OULHADJ de Bouira pour ses précieuses orientations pour surpasser les obstacles méthodologiques, ainsi qu'aux lectures répétées dans le but d'obtenir une parfaite finalisation de notre travail.

Nous remercions Mme HADIOUCH Dalila, Chef de département de Génie des Procédés.

Nous remercions également Mme DAHMANI Khalida et M. SARI Arizki pour toute l'aide qui nous a été apportée.

Un remerciement particulier au professeur LOUNICI Hakim qui a accepté de présider le jury. Aussi, Mmes EL HANAFI Nawel et MANSOURI Lynda, nous vous remercions d'avoir accepté d'examiner et de critiquer notre travail.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à nos familles et nos proches, qui nous ont toujours encouragés au cours de la réalisation de ce mémoire.

Merci à tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin à l'élaboration de ce travail, qu'ils acceptent nos humbles remerciements.

Merci à tous et à toutes.

« Nesrine et Hanaa »

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à tous ceux qui sont chers à mon égard. A mes chers, respectueux et magnifiques parents, considérez ce travail comme le symbole de l'aboutissement de mes études et mon départ dans la vie. Soyez assurés de ma profonde reconnaissance pour tout votre amour, votre présence, vos encouragements et vos sacrifices que vous m'avez donné. Je vous aime.

A la mémoire de mes grands-parents maternels et mon grand-père paternel, qu'ALLAH garde leurs âmes dans son vaste paradis.

A ma grand-mère paternel, que Dieu te garde pour nous.

A ma sœur et mes frères, merci d'avoir toujours été présents à mes côtés.

A tous mes enseignants, merci pour vos orientations.

A mon binôme, Hanaa, c'est avec un très grand plaisir pour moi de partager le travail avec toi. Merci pour toutes ces années d'être une telle chère copine durant tout le long de mon cursus.

A tous mes amies en particulier : Imane, Chaima, Lamia et mon ami d'enfance Fella, en souvenir des moments merveilleux que nous avons passés ensemble. Vous êtes mes meilleures rencontres.

Merci à tous ceux qui m'ont épaulé pendant ces dernières années.

Merci à tous ceux qui ont cru en moi.

Nesrine

Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A l'homme, mon précieux offre du DIEU, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père Abd El Kader.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère.

A la mémoire de mes grands-pères, qu'ALLAH garde leurs âmes dans son vaste paradis.

A mes grands-mères, je vous remercie pour vos prières constantes pour moi, que Dieu vous protège et prenne soin de vous.

A ma chère sœur Kaouther, et mes frères Abdou, Imad et Bahaa, qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que DIEU les protège et leurs offre la chance et le bonheur. Je dédie mes salutations les plus spéciales à la personne la plus précieuse qui existe, mon frère Mohamed Abd El Ghafour.

A tous mes chers professeurs, je vous remercie pour vos précieux conseils et toutes vos suggestions et vos soutiens.

A mon binôme, Nesrine, c'est avec un grand plaisir pour moi de partager le travail avec toi. Merci pour toutes ces années d'être une telle chère copine durant tout le long de mon cursus.

A tous mes amies en particulier : Imane, Hayat, Chaima, Lamia, Asma, Khawla, Djellid, Silina, Souisi, Cylia, Khouani Moustfaoui, Bouafia, kahina, Kerrouche, R.Messaoudi, Theljouni et à tous mes collègues de ce groupe, merci beaucoup pour les merveilleux moments que nous avons passés ensemble.

Merci à tous ceux qui m'ont soutenu ces dernières années.

Merci à tous ceux qui ont cru en moi.

Hanaa

Glossaire.....	v
Liste des Figures & des Tableaux.....	vii

Introduction Générale	1
-----------------------------	---

Chapitre I : Généralités sur l'Industrie Pharmaceutique et Solutés Massifs

I.1 Introduction.....	3
I.2 L'industrie pharmaceutique en Algérie.....	3
I.2.1 L'entreprise SAIDAL	4
I.2.2 Historique du groupe SAIDAL	4
I.2.3 Présentation du groupe SAIDAL.....	5
I.2.4 Filiales du groupe SAIDAL	5
I.2.5 BIOTIC de Gué de Constantine	6
I.3 Médicament.....	6
I.3.1 Définition	6
I.3.2 Composition d'un médicament	7
I.3.3 Classification des médicaments	7
I.3.4 Origine d'un médicament.....	8
I.3.4.1 Origine biologique	8
I.3.4.2 Microorganismes	8
I.3.4.3 Source minérale	8
I.3.4.4 Origine synthétique.....	8
I.3.4.5 Biotechnologie ou origines biogénétiques.....	8
I.3.5 Voies d'administration d'un médicament.....	9
I.3.5.1 Voies indirectes ou transmuqueuses.....	9
I.3.5.2 Voies d'administrations directes	10
I.3.6 Préparation parentérales	10
I.4 Solutés massifs en poches	11
I.4.1 Définition	11
I.4.1.1 Limpidité	12
I.4.1.2 Neutralité	12
I.4.1.3 Isotonicité	12
I.4.1.4 Stérilité.....	12
I.4.1.5 Apyrogénicité	12
I.4.2 Historique	12
I.4.3 Indication et contre-indication du soluté massif salé	13
I.4.3.1 Indication.....	13
I.4.3.2 Contre-indication	14
I.4.4 Catégories de produit de remplissage.....	14



I.4.4.1 Cristalloïde.....	14
I.4.4.2 Colloïdes.....	14
I.5 Importance d'eau dans l'industrie pharmaceutique	15
I.5.1 Eau Purifiée (EP).....	15
I.5.2 Eau Hautement Purifiée (EHP)	16
I.5.3 Eau Pour Injection (EPI)	16
I.6 Conclusion	16

Chapitre II : Procédés de Fabrications du Soluté Massif Salé NaCl 0,9 %

II.1 Introduction	17
II.2 Traitement de L'eau pour préparation injectable (EPPI).....	17
II.2.1 Prétraitement	17
II.2.1.1 Filtration à sable	17
II.2.1.2 Adoucissement	18
II.2.1.3 Purification	19
II.2.1.4 Distillation.....	21
II.3 Unité de fabrication	23
II.3.1 SAS	23
II.3.2 Salle de pesée	23
II.3.3 Salle de préparation.....	24
II.3.4 Salle de remplissage.....	25
II.3.5 Déchargement et mirage	28
II.3.6 Mise en cartons et mise en palettes.....	28
II.4 Conclusion	29

Chapitre III : Cadre Méthodologique de l'Etude

III.1 Introduction	30
III.2 Contrôle physico-chimique de l'eau brute et eau adoucie	30
III.2.1 But	30
III.2.2 Equipement, matériels et systèmes.....	30
III.2.3 Méthodes	30
III.2.3.1 Calcul de Titre Alcalimétrique (TA).....	31
III.2.3.2 Titre Alcalimétrique Complet (TAC)	31
III.2.3.3 Titre Hydrotimétrique ou Dureté Total (TH).....	32
III.2.3.4 Dosage des chlorures (Méthode de Mohr).....	32
III.2.3.5 Dosage des orthophosphates par colorimétrie	33
III.2.3.6 Dosage des sulfates	35
III.2.3.7 Dosage d'azote ammoniacal	35
III.2.3.8 Dosage des nitrites (Méthode à la sulfanilamide).....	36



III.2.3.9 Dosage des nitrates (méthode au salicylate de sodium).....	37
III.2.3.10 Détermination de l'oxydabilité au permanganate de potassium (méthode à chaud en milieu acide).....	38
III.3 Contrôle physico-chimique de l'eau purifiée par distillation et par osmose inverse.....	39
III.3.1 But	39
III.3.2 Equipements, matériels et systèmes	39
III.3.3 Méthode	40
III.3.3.1 Eau purifiée (par osmose inverse / par distillation)	40
III.4 Contrôle physico-chimique de l'eau pour préparation injectable	41
III.4.1 But	41
III.4.2 Equipements, matériels et systèmes	41
III.4.3 Méthodes	41
III.4.3.1 Caractère	41
III.4.3.2 Essais de nitrate « au maximum 0,2 ppm ».....	41
III.4.3.3 Essais d'aluminium « au maximum 10 ppb ».....	42
III.4.3.4 Endotoxines bactériennes.....	43
III.5 Contrôle physico-chimique de matière première de soluté massif.....	43
III.5.1 But	43
III.5.2 Equipements, matériels et systèmes	43
III.5.3 Méthodes	43
III.5.3.1 Aspect	43
III.5.3.2 Solubilité.....	43
III.5.3.3 Identification	44
III.5.3.4 Essai	44
III.5.3.5 Solution « S ».....	44
III.5.3.6 Ferrocyanures.....	45
III.5.3.7 Iodures	45
III.5.3.8 Nitrites.....	45
III.5.3.9 Phosphate « limite ≤ 25 ppm »	46
III.5.3.10 Sulfate « limite ≤ 200 ppm »	46
III.5.3.11 Aluminium « limite $\leq 0,2$ ppm »	46
III.5.3.12 Arsenic « au maximum 1 ppm, déterminé sur 5 mL de solution S ».....	47
III.5.3.13 Baryum.....	48
III.5.3.14 Fer « Au maximum 2 ppm, déterminé avec la solution S ».....	48
III.5.3.15 Magnésium et métaux Alcalino-terreux « limite ≤ 100 ppm ».....	49
III.5.3.16 Potassium « Au maximum 500 ppm ».....	49
III.5.3.17 Perte a la dessiccation « limite $\leq 0,5$ % »	50
III.5.3.18 Endotoxines bactériennes.....	50
III.5.3.19 Dosage.....	50



III.6 Contrôle Physico-chimique en cours de fabrication du chlorure de sodium 0,9 %, solution pour perfusion.....	52
III.6.1 But	52
III.6.2. Méthodes	52
III.6.2.1 Dosage du chlorure de sodium.....	52
III.6.2.2 Contrôles au remplissage	53
III.6.2.3 Contamination particulière « particules non visibles ».....	53
III.7 Contrôle Physico-Chimique De Chlorure De Sodium 0.9% Solution Pour Perfusion.....	55
III.7.1 But	55
III.7.2 Equipement, matériels et systèmes	55
III.7.3 Méthodes	55
III.7.3.1 Caractères.....	55
III.7.3.2 Identification du principe actif.....	55
III.7.3.3 Volume moyen.....	55
III.7.3.4 Mesure du pH.....	55
III.7.3.5 Contamination particulière particules non visible	56
III.7.3.6 Dosage du chlorure de sodium.....	56
III.8 conclusion.....	57

Chapitre IV : Résultats et Interprétations

IV.1 Introduction.....	58
IV.2 Eau Brute (EB).....	58
IV.3 Eau Adoucie (EA).....	59
IV.4 Eau Purifiée par osmose inverse (EP).....	61
IV.5 Eau Pour Préparation Injectable (EPPI).....	63
IV.6 Matière première	64
IV.7 Soluté Massifs dans la cuve	66
IV.8 Soluté massif (poche) en cours de fabrication	67
IV.9 Soluté massif (produit fini)	68
IV.10 Conclusion	69
Conclusion Générale	70
Références Bibliographiques	71



- ✚ **Eau adoucie** : est une eau traitée par une résine échangeuse de cations divalents (calcium et magnésium), qui sont échangés avec du sodium.
- ✚ **Eau brute (eau de puits, eau de bêche)** : est une eau naturelle issue de nappes phréatiques souterraine, chargée en minéraux, n'ayant subi aucun traitement.
- ✚ **Eau déminéralisée (ou démonisée)** : eau traitée par une résine échangeuse d'anions et de cations, les ions de l'eau à traiter sont échangés avec des ions OH^- et des ions H^+ .
- ✚ **Eau purifiée par osmose inverse** : C'est une eau dépourvue de la majorité de ses sels minéraux, métaux lourds et autres toxiques (comme les nitrates). Elle est obtenue par un phénomène d'osmose inverse.
- ✚ **Eau purifiée par distillation** : Obtenu à partir d'un distillateur ; l'eau est chauffée jusqu'à ébullition, la vapeur d'eau passe alors dans un tube distillateur pour être ensuite refroidie sous l'effet du froid elle se condense et retourne sous la forme liquide pure.
- ✚ **Eau purifiée en vrac** : Eau 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. Elle est destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes.
- ✚ **Eau Pour Préparation Injectable (EPPI)** : C'est une eau destinée à la préparation, dissolution ou dilution des médicaments, substances ou préparations pour administration parentérale,
- ✚ **Eaux de rinçage** : C'est une eau issue du nettoyage des équipements de production et les ustensiles à l'eau purifiée.
- ✚ **Degré français (°F ou °FH)** : est l'unité du Titre Hydrotimétrique (TH), caractérisant la dureté de l'eau, et du Titre Alcalimétrique Complet (TAC) utilisée en France.
- ✚ **TA (Titre alcalimétrique)** : Il mesure la totalité des ions hydroxyle OH^- et une valence des carbonates CO_3 , la mesure est effectuée au moyen d'un acide fort (H_2SO_4 , HCl , HNO_3) à 0,1 N en présence de la phénolphthaléine (Indicateur colore qui a la propriété de virer du rose $\text{pH} > 8,3$ à l'incolore $\text{pH} < 8,3$).



✚ **TAC (Titre Alcalimétrique Complet)** : Permet de mesurer l'ensemble des anions faible à savoir les hydroxydes (OH^-), les carbonates (CO_3^{2-}) et les bicarbonates (HCO_3^-). La mesure est effectuée au moyen d'un acide fort (H_2SO_4 , HCl , HNO_3) à 0,1 N en présence de méthyle-orange (l'hélianthine), (indicateur coloré qui vire de jaune $\text{pH} > 4,5$ à orange $\text{pH} < 4,5$).

✚ **Témoin négatif en stérilité** : est un soluté massif poche dont la stérilité a été établie.

✚ **TH (Titre Hydrométrique)** : titre Hydrotimétrique représente la somme des concentrations en cation Calcium (Ca^+) et Magnésium (Mg^{2+}) présente dans l'eau et responsable de sa dureté. Plus une eau est dure moins le savon peut s'y dissoudre. C'est un titrage volumétrique de l'eau par le complexons III 0,1 N (EDTA) en milieu alcalin ($\text{pH} = 10$) en présence de Noir Eriochrome T qui vire du violet au bleu foncé.



Figure I.1 Mise au point d'un médicament dans l'industrie pharmaceutique	3
Figure I.2 Logo du groupe SAIDAL	4
Figure I.3 Présentation des sites du groupe SAIDAL	6
Figure I.4 Composition d'un médicament.....	7
Figure II.1 Schéma représentant un filtre à sable.....	18
Figure II.2 Phénomène d'adsorption de Ca^{++} et Mg^{++} par la résine.....	19
Figure II.3 Schéma représentatif des membranes de l'osmose inverse	20
Figure II.4 Phénomène d'osmose inverse	21
Figure II.5 Chaîne de traitement des eaux.....	24
Figure II.6 Salle de pesé.....	24
Figure II.7 Salle de préparation.....	25
Figure II.8 Salle de remplissage.....	28
Figure II.9 Autoclave de stérilisation.....	28
Figure II.10 Mise en carton.....	29
Figure III.1 Test de nitrate de l'EP	40
Figure III.2 Test de Nitrate de l'EPPI.....	42
Figure III.3 Appareil pour l'essai limite A de l'arsenic Dimensions en millimètres.....	48
Figure IV.1 Valeurs de pH de l'eau adoucie pendant 10 jours	59
Figure IV.2 Valeurs de TH de l'eau adoucie en fonction du temps.....	60
Figure IV.3 Principe de l'adoucissement de l'eau (a) échange d'ions, (b) régénération	61
Figure IV.4 Valeurs de conductivité de l'eau osmosée pendant 10 jours	62
Figure IV.5 Suivi de la conductivité de l'EPPI pour une durée de 10 jours	64
Figure IV.6 Valeurs de pH (a) et de dosage (b) de soluté massif dans la cuve	67



Tableau I.1 Historique de l'entreprise SAIDAL.....	5
Tableau I.2 Classification des préparations parentérales	11
Tableau I.3 Historique des perfusions.....	13
Tableau III.1 Les paramètres contrôlés et normes effectuées pour chaque type d'eau.....	30
Tableau III.2 Dosage des orthophosphates par colorimétrie	34
Tableau III.3 Dosage des sulfates	35
Tableau III.4 Dosage d'azote ammoniacal	35
Tableau III.5 Dosage des nitrites (méthode à la sulfanilamide).....	36
Tableau III.6 Dosage des nitrates (méthode au salicylate de sodium)	38
Tableau III.7 Contrôle du volume des poches.....	51
Tableau III.8 Quelques exemples des titrant et leur indicateur	53
Tableau IV.1 Résultats d'analyse de L'eau brute	58
Tableau IV.2 Résultats d'analyse de L'eau adoucie	59
Tableau IV.3 Résultats d'analyse de L'eau purifiée par osmose inverse	61
Tableau IV.4 Résultats d'analyse de L'eau pour préparation injectable	63
Tableau IV.5 Résultats d'analyse de Matière première	64
Tableau IV.6 Résultats d'analyse de soluté massifs dans la cuve	66
Tableau IV.7 Résultats d'analyse de soluté massif en cours de fabrication	68
Tableau IV.8 Résultats d'analyse de produit fini.....	69



Avant, l'être humain utilisait les plantes comme remède. Ces substances naturelles sont devenues impuissantes face aux maladies plus graves. Ce qui a poussé l'homme à développer et créer des nouveaux médicaments d'origines, de formes, et de spécificités différentes. Les produits pharmaceutiques et les médicaments sont des préparations médicales utilisées dans la médecine moderne et traditionnelle, qui sont indispensables pour prévenir et traiter les maladies ainsi que pour protéger la santé publique [1].

Le médicament doit répondre à cinq exigences fondamentales : qualité, efficacité, pureté, identité et sûreté ; il ne peut être mis au marché qu'a l'issue de contrôles de la qualité portant sur toute la chaîne de production. Selon la Pharmaceutical Manufacturers Association (PMA), la qualité des médicaments et produits apparentés est la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité du produit [2].

Le responsable du contrôle qualité des médicaments assure la conformité des matières premières, des produits en cours de production et des produits finis en réalisant des analyses diverses.

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale. En Algérie, comme dans tout autre pays, l'industrie pharmaceutique est considérée comme un élément sensible de l'économie du pays [3].

Cette industrie a joué un rôle prépondérant dans la hausse de la qualité et de l'espérance de vie. Le groupe SAIDAL est considéré comme leader dans la production des médicaments en Algérie de différentes formes pharmaceutiques (solide, semi-solide et liquide) [1].

Les solutés massifs sont des solutions de perfusion, qui sont devenus dans la Pharmacopée Européenne de 1997 des préparations pour perfusion intraveineuse. Ce sont des médicaments considérés comme simples, consommés principalement dans les structures de soins, caractérisés par des propriétés physicochimiques proches de celles du plasma et par un volume unitaire important (de 100 à 3000 mL) [4].

Aujourd'hui, ils répondent à la définition de « solutions aqueuses ou des émulsions en phase extrême aqueuse, stériles, exemptes de pyrogènes et normalement isotoniques au sang ».



Le présent travail a été réalisé au sein du groupe SAIDAL, à l'unité BIOTIC, Gué de Constantine, Alger, durant un stage de trois mois, c'est une étude qui concerne le suivi de fabrication d'un soluté massif « sérum salé NaCl 0,9 % », ainsi que la procédure de contrôle de qualité de la matière première, du produit au cours de fabrication et du produit fini [5].

Le sujet tourne autour de l'usine pharmaceutique Saidal et des notions générales sur les médicaments et leur parcours dans l'organisme, ainsi que sur les solutés massifs et l'importance de l'eau dans cette usine de l'industrie pharmaceutique (chapitre I). Suivi du chapitre II où nous allons présenter les différentes méthodes de traitement de l'eau et du processus de production des solutés massifs. Le chapitre III englobe les analyses physicochimiques qui se produisent au laboratoire de l'usine afin de contrôler la qualité de la matière première jusqu'au produit fini (qui est le sérum salé NaCl 0,9 %).

Le dernier chapitre représente les résultats concernant les analyses physicochimiques réalisées durant cette étude.



I.1 Introduction

L'industrie ou secteur pharmaceutique représente l'ensemble des activités économiques liées à la recherche, au développement, à la fabrication et à la distribution commerciale de médicaments à destination des humains ou des animaux.

L'industrie pharmaceutique subit l'influence de plusieurs facteurs dynamiques et sont présents sur les marchés nationaux et multinationaux, de sorte que leurs activités et leurs produits sont soumis aux lois, à l'autorisation, au contrôle de la qualité et à la commercialisation des médicaments dans de nombreux pays. Elle repose principalement sur la Recherche-Développement (R-D) de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers, à laquelle s'ajoutent des connaissances pharmacologiques et toxicologiques très variables ainsi que l'expérience clinique, comme démontré ci-dessous (Figure I.1) [1].

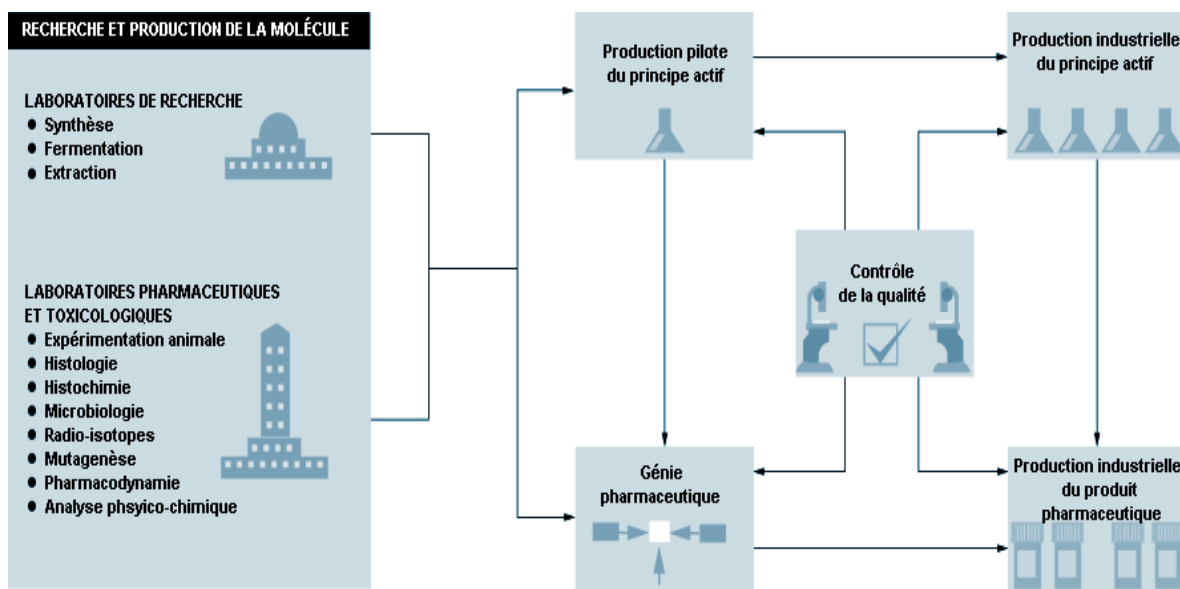


Figure I.1 Mise au point d'un médicament dans l'industrie pharmaceutique [1].

I.2 L'industrie pharmaceutique en Algérie

Comme dans tout autre pays, le secteur pharmaceutique est un secteur sensible qui contribue dans l'évolution économique.

L'industrie pharmaceutique Algérienne connaît actuellement une amélioration dans la productivité et la qualité. Les plus grands efforts effectués par le gouvernement Algérien ont été constatés dans l'industrie pharmaceutique. Le marché pharmaceutique Algérien est l'un des principaux marchés de la région Afrique-Moyen Orient grâce à une croissance vigoureuse et soutenue depuis près de 15 ans, qui atteint 8 % par an en moyenne chaque année. Actuellement,



le chiffre d'affaires de ce secteur avoisine les 4 milliards de dollars et les prévisions tablent sur un niveau de 5 milliards de dollars en 2021 [2].

Les importations de produits pharmaceutiques ont chuté de 24,7 % au cours des neuf premiers mois de l'année 2015, pour s'établir à 1,37 milliards de dollars, selon l'Office National des Statistiques Algérien (ONSA).

En outre, la production nationale a enregistré une augmentation importante, avec 41 % l'an dernier, selon les chiffres publiés par le Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH), tandis que le nombre d'usines et d'unités de production du secteur pharmaceutique installées dans le pays est de 132, et les nouveaux projets en cours de réalisation sont de 230 projets [2].

I.2.1 L'entreprise SAIDAL

SAIDAL est une entreprise publique spécialisée dans le développement, la fabrication et la commercialisation des médicaments [3, 4]. La gamme des produits SAIDAL comporte plus de 200 médicaments répartis sur 20 classes thérapeutiques.



Figure I.2 Logo du groupe SAIDAL.

I.2.2 Historique du groupe SAIDAL

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. Le Tableau I.1 ci-dessous récapitule l'historique de l'entreprise SAIDAL.



Tableau I.1 Historique de l'entreprise SAIDAL.

Année	Événement
1969	La Pharmacie Central Algérienne (PCA) a été créé par une ordonnance, présidentielle et ayant pour mission d'assurer le monopole de l'état sur l'importation, la fabrication et la commercialisation de produits pharmaceutiques à usage humain.
1971-1975	Réalisation de l'unité de production d'El Harrach et Rachat en deux étapes (1971 puis 1975), les unités de Biotic et Pharmal par la PCA.
1982	Création du SAIDAL suite à la restructuration de PCA, aussi le transfert des usines d'El Harrach, de Dar El Beida, et de Gué de Constantine.
1988	Intégration officielle du complexe antibiotique de Médéa, qui appartenait alors à la SNIC (Société National des Industries Chimiques).
1989	Suite à la mise en œuvre des réformes économiques, SAIDAL devient une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion.
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 des sociétés nouvelles ou de filiales.
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).
2014	SAIDAL a procédé par voie d'absorption, à la fusion de ses filiales détenues à 100, Pharmal, Antibiotical et Biotic.

1.2.3 Présentation du groupe SAIDAL

SAIDAL est l'une des plus grandes sociétés Algériennes par action avec un capital de 2.500.000.000 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 d'assurer la position d'un laboratoire leader au niveau régional, national tout en perçant le marché international.

L'entreprise nationale de production pharmaceutique avait pour mission d'assurer le monopole de la production et de la distribution des médicaments, produits assimilés et réactifs ainsi d'approvisionner des quantités suffisantes pour la couverture du marché Algérien.

1.2.4 Filiales du groupe SAIDAL

La Figure I.3 ci-dessous localise les différents sites du groupe SAIDAL au niveau national.





Figure I.3 Présentation des sites 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 et Pharmal).

I.2.5 BIOTIC de Gué de Constantine

Elle est située à une douzaine de kilomètre au Sud-Ouest d'Alger, elle est considérée comme la première des trois filiales BIOTIC d'une capacité de 20 millions unité de vente. L'usine Gué de Constantine (GDC) se répartie en deux blocs ; le 1^{er} bloc est spécialisé dans la fabrication des formes sèches (comprimés, gélules, etc.), et le 2^{ème} bloc est spécialisé dans la fabrication des formes liquides (ampoules et solutés massifs). L'usine possède quatre ateliers de production répartis comme suit : trois ateliers de production de différents produits et un atelier pour les solutés massifs.

I.3 Médicament

I.3.1 Définition

Un médicament est par définition toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives (exemple : aspirine pour soulager les maux de tête) ou préventives (administration de vaccins : prophylaxie d'une maladie) à l'égard des maladies humaines ou animales. Ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical (produits de contrastes utilisés en radiologie) ou de relever, restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques (exemple : administration de soluté de réhydratation du sang pour relever la fonction d'un patient, etc. [5].



I.3.2 Composition d'un médicament

Un médicament se compose d'un ou plusieurs principes actifs et d'un ou plusieurs excipients ou véhicules [6].

$$\text{Médicament} = \text{Principe Actif (PA)} + \text{Excipients}$$

- La substance de base qui sert à guérir s'appelle **principe actif** ou (drogue) : responsable de l'activité pharmacologique ;
- **L'excipient** : sert à diluer ou à enrober le principe actif ; il peut masquer un goût, à le protéger de l'humidité, de l'altération rapide et de faciliter son administration par augmentation de son volume ;
- **Le réceptacle** : est destiné au conditionnement, le protégeant ainsi de l'environnement extérieur. L'ensemble est regroupé dans un emballage accompagné d'une notice explicative.

Un médicament est dit simple lorsqu'il renferme un seul principe actif ou e-composé lorsqu'il renferme plusieurs principes actifs.

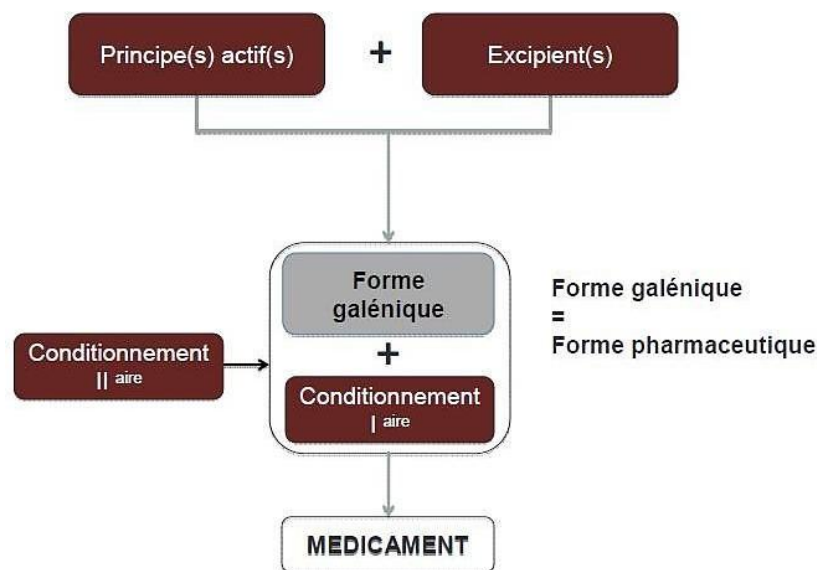


Figure I.4 Composition d'un médicament.

I.3.3 Classification des médicaments

La façon dont les médicaments sont répertoriés ou regroupés peut prêter à confusion. Les critères utilisés peuvent varier d'un traité à l'autre. La classification peut être basée sur [7] :



1. Action pharmacologique : Les médicaments sont généralement regroupés en fonction de l'action biologique qu'ils exercent, c'est ainsi que nous les appelons, tels que les analgésiques, les antiasthmatiques, les antibiotiques, etc. ;

2. Structure chimique : les médicaments ayant des squelettes chimiques parents similaires peuvent également être regroupés. C'est le cas de nombreux médicaments, tels que la pénicilline, les stéroïdes, etc. ;

3. Site d'action : Ces composés sont classés selon le type d'enzyme ou de récepteur avec lequel ils interagissent, qui est plus spécifique.

I.3.4 Origine d'un médicament

Les matières premières pour la préparation de produits pharmaceutiques peuvent être obtenues à partir de diverses sources, à savoir : biologiques, minérales, synthétiques et biotechnologiques.

I.3.4.1 Origine biologique

Des substances peuvent être extraites d'êtres vivants tels que :

a- Plante : il s'agit de la source la plus ancienne, mais elle fonctionne toujours. A titre d'exemple, on peut citer les alcaloïdes « morphiniques », les colles « muqueuses laxatives » ;

b- Animal : extraire le « fibrinogène » du sang humain, extraire l'hormone polypeptidique « insuline », l'enzyme « trypsine », etc. Microorganismes : bactéries et champignons « antibiotiques, immunosuppresseurs, etc. ».

I.3.4.2 Microorganismes

Bactéries et champignons « antibiotiques, immunosuppresseurs [8].

I.3.4.3 Source minérale

Substances extraites de produits naturels « minéraux, produits fossiles, etc. » [9].

I.3.4.4 Origine synthétique

Les substances sont créées artificiellement par des réactions chimiques spécifiques [9].

I.3.4.5 Biotechnologie ou origines biogénétiques

Ces substances sont obtenues par des méthodes de « génie génétique » qui permettent l'utilisation de molécules complexes produites par des cellules vivantes [10].



I.3.5 Voix d'administration d'un médicament

I.3.5.1 Voies indirectes ou transmuqueuses [5]

a- Voie Perlinguale

Il correspond à la membrane muqueuse de la langue. De petits comprimés sont administrés par cette voie et placés sous la langue (onglets). Il s'agit d'une voie d'administration rapide qui permet au médicament de pénétrer directement dans la circulation systémique sans passer par le foie.

b- Voie Rectale

Les médicaments administrés par cette voie sont les suppositoires et les pommades rectales. Les suppositoires sont utilisés pour obtenir un effet local (hémorroïdes, rectite et constipation) ou une action générale.

c- Voie Vaginale

On utilise ainsi des ovules, des comprimés vaginaux ou des ovules séchés, de la mousse et des capsules vaginales. Ces médicaments sont destinés à une action locale en raison de la faible perméabilité de la muqueuse vaginale.

d- Voie Nasale

Pour le traitement topique des effets des bulbes nasaux (pommade, solution et poudre).

e- Voie Oculaire

La fragilité et la sensibilité de la muqueuse oculaire nécessitent l'utilisation de médicaments parfaitement contrôlés et stériles (collyre et pommade).

f- Voie Pulmonaire

L'arbre pulmonaire, qui a une grande surface chez l'homme adulte et est constitué de gros vaisseaux sanguins, permet une absorption rapide des médicaments.

g- Voie Cutanée

L'action sera locale si les composants ne peuvent pas pénétrer à travers la peau. Elle sera générale si les composants traversent la barrière cutanée. Les formes d'administration par voie percutanée sont les pommades, les lotions et les patches.



I.3.5.2 Voies d'administrations directes

Elles concernent tous les médicaments destinés à être administrés directement injectables à l'organisme. C'est-à-dire, l'introduction du médicament dans l'organisme par effraction du tissu cutané à l'aide d'instruments adéquats [11].

Le médicament qui doit être stérile est déposé à l'intérieur d'un tissu ou déversé dans le torrent circulatoire. L'intérêt de cette voie d'administration réside en :

- ✓ Rapidité d'action : pas de phase d'absorption ou phase d'absorption minimisée ;
- ✓ Biodisponibilité optimale ou maximale : peu ou pas de dégradation du PA ;
- ✓ Administration de produits non absorbables ou dégradables par d'autres voies ;
- ✓ Traitement de patients inconscients.

Cette voie d'administration présente aussi des inconvénients tels que la douleur à l'injection, le recours à un personnel qualifié pour l'injection et le traitement difficile en ambulatoire.

Les principales voies d'administration de la voie parentérales sont :

- ✚ Voie Sous Cutanée (SC) ou hypodermique : administration de faibles volumes : 1 à 2 mL (exemple : injection d'insuline) ;
- ✚ Voie Intramusculaire (IM) : administration de volumes compris entre 5 à 20 mL ;
- ✚ Voie Intraveineuse (IV) : administration de volumes importants supérieurs à 5-20 mL. En perfusion, les volumes peuvent atteindre des centaines de mL.

Autres voies : Voie Intrarachidienne, Voie Intraarticulaire et Voie Intracardiaque.

I.3.6 Préparation parentérales

D'après la Pharmacopée Européenne 9.0, les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées, ou implantées dans le corps humain ou animal. Elles sont préparées par des méthodes visant à assurer leurs stérilités et à empêcher l'introduction de contaminants, la présence de pyrogènes et la croissance de micro-organismes [11].



Tableau I.2 Classification des préparations parentérales.

Formes destinés à la voie injectable	Définition	Figure
Préparations injectables	Ce sont des solutions, des émulsions ou des suspensions stériles dans l'eau pour préparation injectable ou un liquide stérile non aqueux ou un mélange de ces deux liquides. Elles doivent être apyrogènes.	
Préparations pour perfusion intraveineuse	Solutions aqueuses ou émulsions à phase continue aqueuse, stériles, et normalement isotoniques au sang, administrées à grand volume et ne sont pas additionnées de conservateurs antimicrobiens.	
Préparations à diluer pour injection ou pour perfusion intraveineuse	Solutions stériles destinées à être injectées ou administrées par perfusion après dilution dans un liquide spécifié.	
Poudres pour injection ou perfusion intraveineuse	Substances solides et stériles, réparties dans leurs récipients définitifs ; elles donnent rapidement après agitation avec le volume prescrit de liquide stérile spécifié, soit une solution limpide et pratiquement exempte de particules, soit une suspension homogène.	
Poudres pour injection ou perfusion intraveineuse	Préparations solides, stériles, de taille et de forme appropriée à implantation parentérale. Elles assurent une libération du PA sur une longue durée.	

I.4 Solutés massifs poches

I.4.1 Définition

Les solutés massifs poches sont des solutions injectables à grand volume destinées à être administrées en grandes quantités par voie intraveineuse conditionnés dans des poches suremballés à 250, 500 ou 1000 mL et qui doivent répondre à certains critères bien définis : limpidité, neutralité, isotonicité, stérilité et apyrogénicité.



I.4.1.1 Limpidité

La solution injectable est transparente et ne contient presque pas de particules lorsqu'elle est inspectée dans des conditions de visibilité appropriées [12].

I.4.1.2 Neutralité

Le pH joue un rôle important dans la production des injectables car il détermine la tolérance de l'organisme et donc sa stabilité, sa conservation et son activité. Pour les fluides corporels (sang, lymphe et liquide céphalo-rachidien), le pH est d'environ 7,35 à 7,40. Par conséquent, nous cherchons à ne pas trop nous éloigner de la neutralité dans les formulations injectables [13].

I.4.1.3 Isotonicité

La pression osmotique de l'injection doit être proche de celle du plasma pour éviter un mouvement net ou une osmose de l'eau à travers la membrane. C'est un paramètre très important pour les solutions IV. Pour éviter les hématies altérées, la solution isovolumique correspond à 0,9 % massique (soit 9 g/L) de chlorure de sodium (NaCl) en solution aqueuse d'osmolarité de 270 à 300 mosm/kg ou mosm/L [14].

I.4.1.4 Stérilité

Aucun micro-organisme, vivant ou revivifiable. La stérilité est testée avant la commercialisation et lors de l'installation de la perfusion, et toutes les précautions de stérilité doivent être mises en œuvre pour éviter la contamination septique de la perfusion [15].

I.4.1.5 Apyrogénicité

La préparation pour injection doit être apyrogène, c'est-à-dire qu'elle ne contient pas de substances susceptibles de provoquer une élévation soudaine de la température corporelle lors de l'injection, qui peuvent être produites par des bactéries, en particulier des endotoxines présentes dans la paroi gram négatif pour les bactéries, les virus, les champignons et les levures [16].

I.4.2 Historique

En milieu hospitalier, une grande partie des médicaments sont administrés par perfusion intraveineuse. Cette pratique est maintenant routinière, mais pas légère. Plusieurs auteurs ont quantifié cette pratique, rapportant dans certains cas près de 90 % des patients hospitalisés



recevant une thérapie intraveineuse [17]. Le tableau I.3 indique par date, l'historique des perfusions.

Tableau I.3 Historique des perfusions.

Année	Principaux événements
1809	L'anatomiste et physiologiste Julien César Legallois [18] a prévu une technique de réanimation intraveineuse (qu'il a appelée réanimation).
1831	Thomas Latta avec Lewins et Craigie de Leith [19], après avoir analysé les travaux du Dr O'Shaughnessy [18], ont effectué « l'injection de grandes quantités d'eau et de solution saline dans les veines » pour traiter trois patients cholériques.
1862	Les professeurs Friedrich Gotz et Emile Forgue [18] utilisèrent des solutions aqueuses pour lutter contre les saignements.
1872	Injection intraveineuse de sucre. Le Dr Adrian [20] a pratiqué la première stérilisation en utilisant des solutions deux fois plus grosses que les solutés pour les premiers Moutard Martin et Richet [18].
1880	En Angleterre, le physiologiste Ringer [18] enrichit de grandes quantités de solutés avec du bicarbonate de soude, des sels de chaux et de la potasse.
1888	Sur la base des travaux de Dastre et Loye [21], l'utilisation des SM pour le traitement des maladies infectieuses a été initiée.
1908	La première inscription dans la Pharmacopée Française en 1908 était les solutés de Heim (solutés de chlorure et de sulfate de sodium) et le chlorure de sodium.
1924	Première perfusion intraveineuse continue de glucose chez l'homme.
1932	Première transfusion de sérum humain.

I.4.3 Indication et contre-indication du soluté massif salé [22]

I.4.3.1 Indication

- ✓ Leur coût est faible ;
- ✓ Sans risque anaphylactique ;
- ✓ Ils sont indiqués pour la compensation des hypovolémies modérées ;
- ✓ Rééquilibration ionique ;
- ✓ Hyponatrémie par déplétion hydrosodée ;
- ✓ Déshydratation extracellulaire, brûlures étendues, syndrome de Lyell, etc.



I.4.3.2 Contre-indication

En cas de traumatisme crânien ou médullaire grave en raison de son hypotonicité, il favorise l'œdème cérébral. A éviter aussi en cas d'insuffisance hépatique.

I.4.4 Catégories de produit de remplissage

Il existe deux types de solutés de remplissage, à savoir les cristaux et les colloïdes. L'effet des cristaux est lié à sa pression osmotique.

I.4.4.1 Cristalloïde

Les cristalloïdes sont principalement représentés par le sérum physiologique à 0,9 % et la solution de Ringer Lactate. Les cristaux sont répartis dans tout l'espace extracellulaire, certains restent dans la partie intravasculaire et les autres diffusent dans la partie interstitielle [23]. Au final, seuls 25 % du volume de perfusion sont restés dans la fraction vasculaire. La diffusion interstitielle des cristaux est associée à une augmentation de la pression hydrostatique et à une diminution de la pression osmotique intravasculaire (liée à la présence de macromolécules et de protéines). Ce gonflement hydrosodique interstitiel devient plus important lorsque de grandes quantités de soluté sont injectées, avec le risque de développer un œdème et une PAO.

Les cristalloïdes sont des produits naturels à faible coût, recommandés pour l'expansion volumique dans la phase initiale de l'état de choc. Ils ne présentent pas de risque d'allergie. Cependant, leur capacité d'expansion volumique est faible et de gros volumes doivent être injectés. Le sérum physiologique a une charge de chlorure plus élevée que le plasma et peut donc conduire à une acidose hyperchlorémique. En cas de traumatisme crânien, les Ringer Lactates doivent être évités. En effet, étant hypotonique, il peut contribuer à l'œdème cérébral dans le cadre de la MC, ou s'aggraver s'il est déjà présent [24].

I.4.4.2 Colloïdes

Ces solutés contiennent de grosses molécules qui restent dans les vaisseaux sanguins pendant un certain temps et absorbent l'eau du liquide tissulaire. Cette famille comprend l'albumine, la gélatine et l'hydroxyéthylamidon (HEA). Ils sont indiqués pour l'hypotension réfractaire. Ces colloïdes sont définis comme ci-dessus [25] :

- L'albumine est dérivée de l'homme. De ce fait, sa distribution nécessite une traçabilité stricte, comme tout produit d'origine humaine, comme les facteurs de coagulation (distribués en pharmacie) ou les produits de l'EFS (Etablissement Française du Sang). C'est conditionné à 4 % ou 20 % ;



- La gélatine est un polypeptide obtenu par hydrolyse du collagène animal. Les effets secondaires sont principalement des réactions allergiques ;
- L'hydroxyéthylamidon (HEA) est un polysaccharide modifié dérivé de l'amidon de maïs. Leur principale indication est le choc hémorragique. En 2013, l'HES a fait l'objet de nouvelles recommandations de l'ANSM précisant que « les spécialités à base d'HES ne doivent être utilisées pour traiter l'hypovolémie due à une hémorragie aiguë que lorsque l'utilisation de cristaalloïdes seuls est jugée insuffisante ». Ils doivent être utilisés à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible. Le traitement doit être administré sous surveillance hémodynamique continue afin que la perfusion puisse être arrêtée dès que les objectifs hémodynamiques sont atteints.

I.5 Importance d'eau dans l'industrie pharmaceutique

L'eau est le service public le plus consommé dans l'industrie pharmaceutique. Il est utilisé comme excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèse d'un principe actif ou de formulation d'un produit fini, comme élément principal ou comme solvant dans le nettoyage des contenants, équipements ou contenants primaires [26].

Les normes qualitatives et opposables de l'eau à usage pharmaceutique sont bien définies selon la Pharmacopée Européenne. Ainsi que les processus d'obtention et les méthodes de contrôle qualité sont décrits en détail. La Pharmacopée Européenne définit les types d'eau comme suivant :

1. L'eau purifiée ;
2. L'eau hautement purifiée ;
3. L'eau pour préparations injectables.

I.5.1 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 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 25 °C. Mais selon la Pharmacopée Européenne (en Algérie) elle peut arriver jusqu'à 4,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 25 °C. Techniques appropriées telle l'ultrafiltration et la désionisation [27].



I.5.2 Eau Hautement Purifiée (EHP)

L'eau Hautement Purifiée (aqua valde purificata) 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 [28].

I.5.3 Eau Pour Injection (EPI)

L'eau pour injection est utilisée dans les formulations injectables telles que les vaccins, elle est donc stérile et exempte de pyrogène. Elle est obtenue à partir d'eau potable ou d'eau pétrifiée. Elle est aussi utilisée pour la préparation d'un médicament dans un support aqueux pour l'administration parentérale (eau pour injection en vrac), ou pour dissoudre ou diluer des substances ou pour l'administration parentérale (eau stérile pour injection) [29].

I.6 Conclusion

L'industrie pharmaceutique occupe une place centrale dans le développement de l'économie du pays. Elle est de loin l'industrie la plus profitable. Le remplacement des médicaments par de nouveaux produits plus chers, le vieillissement de la population et le développement des marchés émergents contribuent à la croissance du secteur. En outre, l'industrie bénéficie donc d'un large marché national solvable grâce à la surconsommation de médicaments au monde.

Les solutés massifs sont parmi les produits importants que ces usines produisent, à utiliser dans plusieurs cas particuliers dans les hôpitaux, y compris les urgences. Parmi ces constituants figurant dans la production de cette solution « l'eau », ce qui prouve de son importance pour la vie et pour les usines pharmaceutiques.



II.1 Introduction

La méthode de préparation des solutés massifs ou ce qu'on appelle les solutions injectables stériles se fait dans des conditions et matières très stériles, et parmi les matières premières pour la préparation du soluté massif saline c'est l'eau pour préparation injectable (EPI) et le sel pharmaceutique (NaCl).

II.2 Traitement de L'eau Pour Préparation Injectable (EPI)

L'industrie pharmaceutique repose sur des matériaux très sensibles et utilise des technologies de pointe pour assurer la bonne qualité requise pour l'usage pharmaceutique. Dans cette section, nous décrirons divers matériaux et méthodes de production pour les formulations d'eau pour préparation injectables pour la production pharmaceutique se fait comme suivant :

II.2.1 Prétraitement

II.2.1.1 Filtration à sable

La filtration sur sable est une méthode d'épuration biologique qui consiste à faire passer l'eau à traiter à travers un lit de matériau filtrant. Le matériau filtrant le plus approprié est le sable. Dans le processus, la qualité de l'eau est considérablement améliorée en réduisant le nombre de micro-organismes (bactéries, kystes), en éliminant les substances en suspension et colloïdales et en modifiant sa composition [30]. Les principes du procédé de traitement sont :

- La purification commence à partir de la couche d'eau brute surnageante, où des particules plus fines peuvent s'agréger en particules plus grosses par des interactions physiques ou (bio)chimiques. Il y aura une réduction de la population bactérienne due à l'épuisement par les algues ou l'oxydation chimique, et il y aura également une réduction de la matière organique.
- L'élimination des impuretés et l'amélioration significative de la qualité physique, chimique et bactérienne de l'eau brute se produisent principalement dans le lit filtrant, en particulier dans le biofilm au-dessus du lit filtrant. Cette membrane est composée d'une variété de micro-organismes très actifs (bactéries, protozoaires, bactériophages) qui dégradent la matière organique. L'effet de tamisage retient la plupart des minéraux en suspension.
- Le processus de purification fonctionne efficacement avec de faibles débits et un temps de rétention suffisant avant la filtration. Pour répondre à ces critères, il est généralement recommandé d'employer des unités où la filtration lente sur sable est la seule méthode de traitement possible, et de maintenir le débit de filtration entre 0,1 et 0,2 m/h. De plus, l'eau doit



avoir une teneur en oxygène suffisante, car en dessous de 0,5 mg/l, l'activité de la biomasse diminue significativement. Ce phénomène peut être évité en aérant l'eau brute [31].

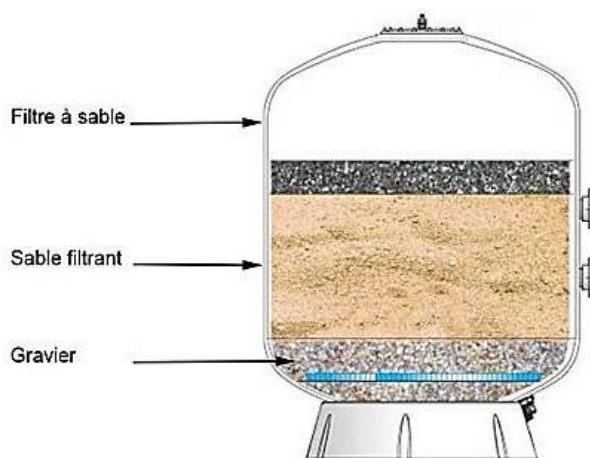


Figure II.1 Schéma représentant un filtre à sable.

II.2.1.2 Adoucissement

Les adoucisseurs d'eau réduisent la dureté de l'eau, c'est-à-dire réduisent la minéralisation en calcium et magnésium qui caractérise l'eau dure, ce qui peut entraîner l'entartrage des canalisations et des désagréments.

L'installation de ces équipements est donc un élément de confort apprécié dans la résidence, mais des précautions d'entretien s'imposent pour assurer la sécurité du personnel [32]. Le principe du procédé de traitement est :

L'eau avec des ions Ca^{++} coule sur des billes de résine immobilisées avec des ions sodium (Na^+). Par échange d'ions, les ions sodium sont consommés et dilués dans l'eau, tandis que les ions calcium et magnésium sont rejetés à l'égout avec l'eau de chasse à billes.

Les sphères de résine sont périodiquement régénérées par une solution saturée de sels de sodium. Néanmoins, il est conseillé d'installer un adoucisseur d'eau uniquement pour l'eau super dure et d'être conscient de certains des inconvénients de l'adoucissement de l'eau. On dit que la résine est saturée lorsqu'elle est trop chargée en Ca^{++} et Mg^{++} .

A ce stade, la résine ne peut plus fixer les ions Ca^{++} et Mg^{++} responsables du tartre.

Il faut donc faire une "régénération" : la résine est d'abord détassée, puis on injecte la saumure (solution salée) dans la résine.

Le sodium Na^+ prend progressivement la place du calcaire (Ca^{++} et Mg^{++}). Ensuite la résine est rincée, et l'eau chargée en calcaire part à l'égout. La résine est régénérée et prête à jouer son rôle d'adoucissement.



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 [33].

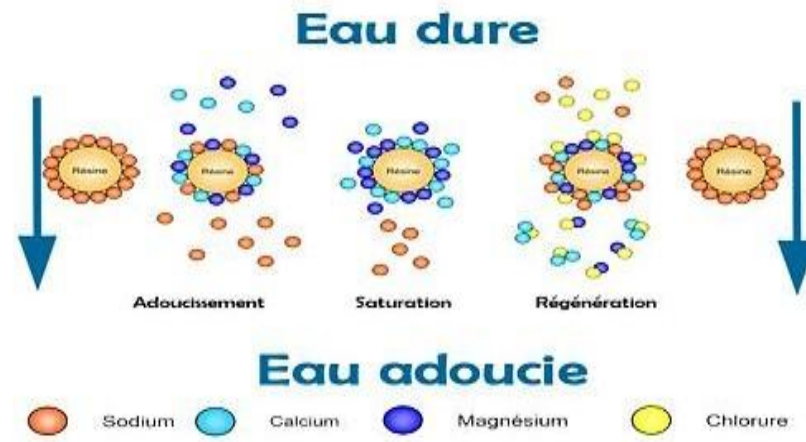


Figure II.2 Phénomène d'adsorption de Ca^{++} et Mg^{++} par la résine.

III.2.2 Purification

La purification de l'eau est une procédure avec multi méthodes nécessaire pour éliminer des produits chimiques indésirables, des contaminants biologiques, des solides en suspension et des gaz de l'eau. L'objectif est de produire de l'eau propre à un usage pharmaceutique.

a- Ultrafiltration

Le traitement de l'eau par ultrafiltration est principalement utilisé dans le cadre du contrôle de la qualité de l'eau adoucie et avant la cuve de disconnexion d'osmose inverse. Le traitement par ultrafiltration consiste à faire passer l'eau à travers des filtres microporeux, qui retiennent les particules présentes en suspension dans l'eau en fonction de leur dimension. Généralement, les filtres utilisés dans les installations d'ultrafiltration entre 5 micron et 40 Nm.

b- Osmose inverse

L'osmose inverse est un traitement physico-chimique et antimicrobien. Il est le plus souvent mis en œuvre après un adoucissement et une ou plusieurs filtration(s) et peut constituer le dernier traitement d'une filière de traitement d'eau purifiée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale, d'eau pour le fonctionnement de certains appareils à usage hospitalier (autoclaves, laveurs désinfecteurs...). L'osmose inverse 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). L'osmose vise à extraire les substances inorganiques et organiques de l'eau. La conductivité d'une eau osmosée est plus faible que celle de l'eau initiale et sa corrosivité importante [34].

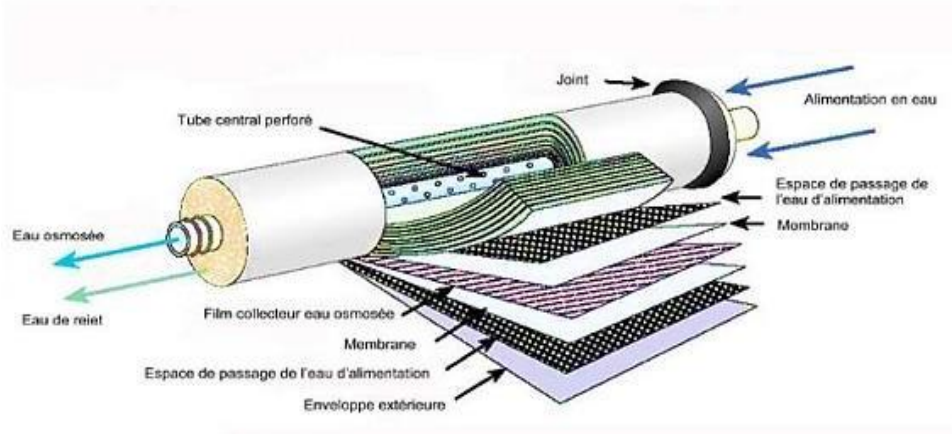


Figure II.3 Schéma représentatif des membranes de l'osmose inverse.

Le principe de l'osmose inverse est [35] :

En appliquant une pression "P" sur la partie "2" contenant les espèces dissoutes (voir figure II.4), les molécules d'eau diffusent vers l'eau pure dans la partie "1", donc la concentration des espèces dissoutes dans l'eau de l'autre côté de la membrane (la partie "2") augmente.

Le système est alimenté par 100 litres d'eau déminéralisée :

- 75 litres d'eau de perméat (eau de perméat) sont produits en sortie de la première unité de perméat ;
- 25 litres de concentré sont ensuite dirigés vers l'unité de récupération du perméat pour le second perméat par voie inverse traitement par osmose. La récupération est proche de 50 %, 12 à 13 litres de perméat sont réintroduits dans la cuve déconnectée. Au final, le rendement global de l'unité d'osmose inverse est d'environ 85 %.

Le tuyau de perméation est en acier inoxydable 316L, la rugosité de la boucle d'alimentation de perméation est inférieure à $1,2 \mu\text{m}$ et la rugosité de la sortie principale du perméat est inférieure à $0,8 \mu\text{m}$. Ce type d'acier est utilisé dans les dispositifs pharmaceutiques car la couche de passivation riche en oxyde de chrome est chimiquement stable et résistante à la corrosion. La faible rugosité de la surface permet de limiter les phénomènes d'adhésion et la formation de bio film.



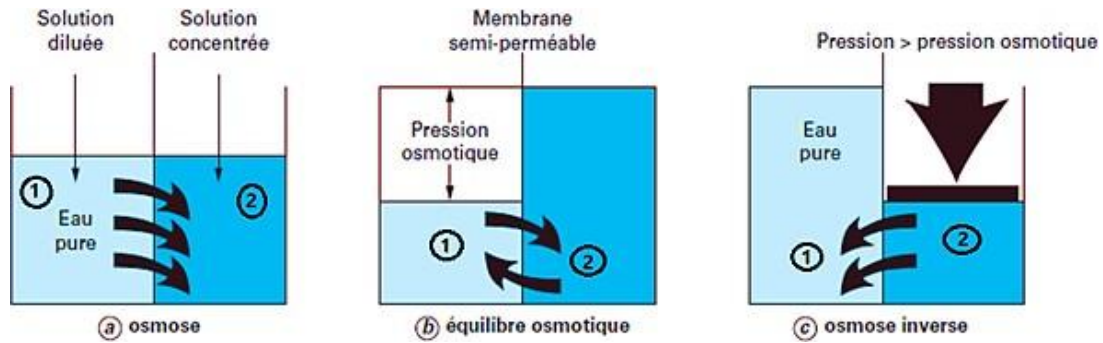


Figure II.4 Phénomène d'osmose inverse.

II.2.1.3 Distillation

La distillation est la méthode de purification la plus ancienne et économique. Le procédé utilise la différence de volatilité (capacité à s'évaporer selon la température) entre les constituants afin de les séparer : le composé le plus volatil s'évaporerait plus facilement et composerait la majeure partie des vapeurs.

Il est ainsi possible de créer une phase gazeuse ayant une composition différente du mélange initial. Par condensation de ces vapeurs, un liquide appelé distillat peut être récupéré avec une concentration élevée du composé le plus volatil.

Cependant, la distillation industrielle est un peu différente que les autres types de distillation, son fonctionnement est continu avec un débit suffisant et le distillateur gagne de l'énergie à partir du recyclage de l'eau de refroidissement. Différents sont les types de distillateurs que l'on peut trouver au niveau industriel :

- **Distillateur à simple effet (évaporateur)** : L'eau est portée à ébullition jusqu'à évaporation à une basse pression (la température d'ébullition de l'eau diminue avec la pression). Puis on récupère la vapeur d'eau qui se condense en se refroidissant. Les gouttelettes d'eau douce sont alors recueillies. Hormis, la technique est peu utilisée aujourd'hui en raison de son faible rendement énergétique, contrairement à la distillation à multiples effets [36].

- **Distillateur à multiples effets** : Il est constitué de plusieurs évaporateurs en série que l'on appelle effets. La vapeur sortante du premier effet se condense au niveau du deuxième et l'énergie libérée par la condensation sert à évaporer l'eau qui s'y trouve. Le troisième évaporateur est un condenseur pour les vapeurs résultantes du second effet et ainsi de suite. La vapeur du dernier effet sert à réchauffer l'eau d'alimentation du premier effet. En l'absence de



pertes calorifiques, on peut donc réutiliser la chaleur latente à l'infini. En effet, il y a toujours des pertes et le nombre d'effets est limité par des contraintes techniques et économiques. Ce type de distillation est le plus couramment utilisé pour produire de l'EPPI [37].

- **La thermo compression** : La technique de distillation par thermo compression est un procédé alternatif pour produire de l'EPPI. Elle est utilisée en routine dans le dessalement de l'eau de mer. Dans ce procédé, la colonne à distillation est couplée à un compresseur pour condenser la vapeur pure produite. Cette technologie est aujourd'hui plébiscitée pour son rendement énergétique meilleur que la distillation à multiples effets. L'eau d'alimentation est préchauffée par l'EPPI déjà produite, puis injectée dans la colonne de distillation [38].

Un apport d'énergie au niveau de la colonne vaporise l'eau d'alimentation en tête de colonne. Un compresseur condense la vapeur produite en sortie de colonne. La compression de la vapeur libère de l'énergie sous forme de chaleur et génère de l'eau à l'état liquide, l'EPPI surchauffée est alors réintroduite dans la colonne du distillateur via un échangeur afin de vaporiser l'eau d'alimentation [39].

Le principe de distillation est : Le premier effet est alimenté par une source de chaleur externe (vapeur industrielle ou énergie électrique). L'eau déminéralisée ou purifiée 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. Ce processus 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) 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.



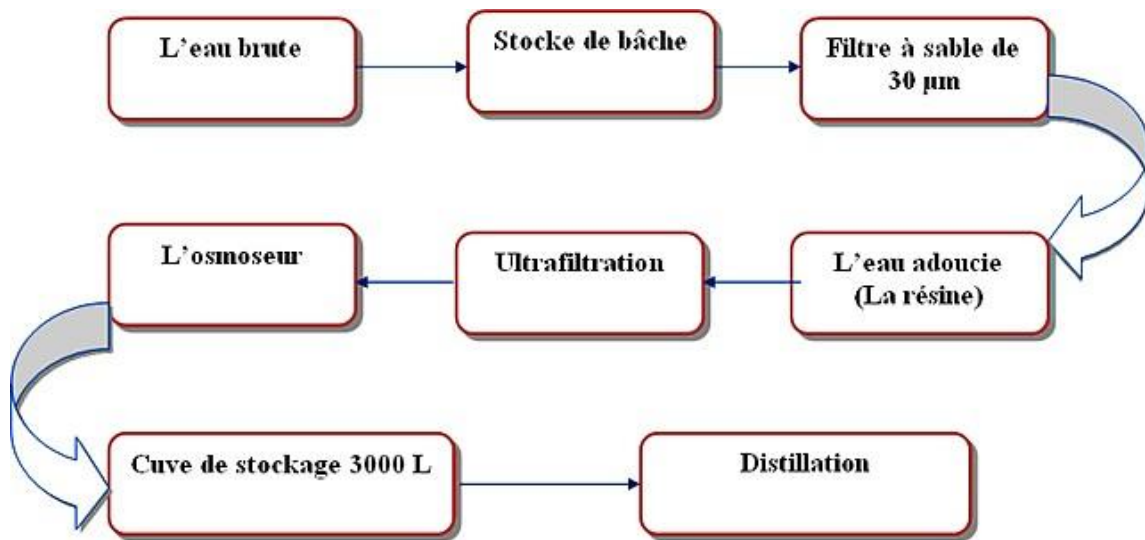


Figure II.5 Chaîne de traitement des eaux.

II.3 Unités de fabrication

La production du soluté massif en poche passe par plusieurs étapes et différents niveaux :

II.3.1 SAS

Zone à atmosphère contrôlée se situe entre les salles des matières premières et la salle de pesée, où on dépose la matière première.

II.3.2 Salle de pesée

Elle est de classe D avec condition d'aire contrôlée « 100 particule/l m³ d'aire ». Il faut tout d'abord s'assurer de l'identité du contenu des sacs de matières premières (chlorure de sodium) et de leur concordance de fabrication et de l'existence de l'étiquette verte approuvée du laboratoire contrôle qualité. Sur une balance tarée, on pèse la quantité nécessaire de NaCl à introduire dans la cuve.

(Poids net = poids brut – tare).

Inscrire les pesées calculées dans le registre de préparation, puis renseigner et viser la fiche de préparation SMP. Saliniser la cuve avec de l'eau chaude 80-90°.





Figure II.6 Salle de pesé.

II.3.3 Salle de préparation

Elle est de classe C « 0 particule/m³ d'aire ». Dans une cuve, on prépare la solution de NaCl. Les solutions préparées sont des mélanges d'EPPI et de soluté qui est, le Chlorure de Sodium NaCl. La dissolution des principes actifs dans l'EPPI vise l'obtention des solutions homogènes qui vont être réparti dans les poches. L'EPPI doit être contrôlée avec analyse physico-chimique, toxicologique, et microbiologique du laboratoire.



Figure II.7 Salle de préparation.



II.3.4 Salle de remplissage

Elle est de classe A. La solution préparée chaque fois passe par :

a- La filtration : permet d'extraire et d'éliminer en continu toutes les particules et substances colloïdales ainsi que les microorganismes contenus dans la solution préparée destinée au soutirage. La filtration consiste à faire passer la solution préparée à travers deux filtres : préfiltre $3\ \mu$ et filtre $0,45\ \mu$.

❖ Préfiltre $3\ \mu$: pouvant être stérilisé à l'eau chaude il est utilisé pour protéger le filtre de $0,45\ \mu$ de se colmater et donc prolonger sa durée de vie.

❖ Filtre $0,45\ \mu$: c'est le filtre principal et qui doit garantir une bonne rétention du soluté. Pendant cette étape on doit s'assurer de la conformité des filtres : le filtre ne doit être ni colmaté ni perforé.

A la fin de cette étape, la solution doit être parfaitement limpide et pratiquement exempte de particules.



Figure II.8 Salle de remplissage.

b- Remplissage : est réalisé par une machine de remplissage. La remplisseuse connectée à la cuve de préparation assure une double fonction : Le confectionnement de la poche à partir d'un film thermostable auquel on imprime dessus la date de fabrication et d'expiration de la poche ainsi que le numéro du lot. Ensuite la remplisseuse assure le lavage du film et le soumet à l'ultra-son pour s'assurer qu'il soit parfaitement stérile. Le remplissage de la poche confectionnée par la solution préparée ou le débit est maîtrisé. A la fin de cette étape la poche remplie sort sous



conditionnement primaire et fera l'objet de contrôle : cinq poches par ligne sélectionnées pour contrôles : trois pour contrôles physico-chimiques, une pour contrôle microbiologique et une pour contrôle toxicologique. Au niveau de la même salle de remplissage la poche sortie de la remplisseuse passe à travers une machine sur emballeuse sous vide ou elle sera sur-emballée par une double enveloppe (enveloppe externe). Une fois contrôlée l'approbation de chargement des chariots pour stérilisation est reçue.

c- Chargement des chariots : Les poches du sérum physiologiques en double enveloppe arrivent dans une atmosphère non classée (non stérile) ou elles seront rangées par un personnel dans un chariot à huit plateaux chiffrés de A à G afin de subir la stérilisation dans l'autoclave. Le personnel doit vérifier le bon état de la poche avant de les ranger :

- ❖ La qualité de l'impression,
- ❖ L'étanchéité de la poche,
- ❖ L'absence de bulles d'air entre l'enveloppe interne et externe,
- ❖ Compter avec prudence le nombre de poches dans le plateau qui est fixé à une contenance précise (par exemple, Poches à capacité 500 mL : 16 poches par rangée, 4 rangées par plateau soit 704 poches.

Chaque plateau est muni d'une fiche dite de chargement où figure le nombre de poches, les numéros du plateau et du lot et le numéro de stérilisation. Une fois l'opération terminée le chariot est transféré vers la zone de stérilisation.

d- Stérilisation : La stérilisation est tout procédé qui vise à détruire toutes les formes de vie, tout particulièrement les microorganismes (y inclus les bactéries et les formes sporulées). La stérilisation des solutés massifs poches se fait par l'autoclave stérilisateur à chaleur humide. Le cycle de stérilisation : se décompose-en :

- ❖ Partie ascendante : correspond au maintien de la température de 118 °C pendant 30 minutes.
- ❖ Une partie descendante correspondant à la période de refroidissement.

Valeur stérilisatrice F0 : C'est la somme des taux de létalité pour chaque minute du traitement thermique, elle traduit l'efficacité d'un traitement thermique pour un germe de valeur connue. Elle est exprimée en minute. La valeur minimale de F0 est 18. Si on utilise une valeur inférieure, il faut contrôler la contamination initiale.



Le fonctionnement de l'autoclave s'effectue en quatre phases principales qui sont :

1- Remplissage : Avant de démarrer un cycle il faut :

- Vérifier l'alimentation en air comprimé, en vapeur, eau de procédé et eau refroidie ;
- Vérifier le remplissage de l'autoclave en quantité nécessaire d'eau ;
- Régler les paramètres du cycle : temps et température du plateau thermique.

2- Recirculation (recyclage) : elle est basée sur le recyclage d'une quantité d'eau grâce à une puissante pompe. La température est déterminée dans un échangeur de température alimenté au choix soit en vapeur ou en eau froide. L'eau est pulvérisée par la suite sur toute la surface du toit de l'autoclave et s'écoule à travers les plateaux perforés du chariot et assure donc une bonne répartition de température désirée par son ruissèlement sur toute la charge. Le recyclage fonctionne pendant tout le cycle et l'eau n'est vidangée qu'après six (6) stérilisations.

3- Chauffage et stérilisation : Le recyclage étant en marche la vapeur est admise dans l'échangeur et réchauffe progressivement l'eau circulante jusqu'à la température de stérilisation. Pendant ce temps ; l'admission d'air comprimé dans l'autoclave permet l'équilibrage des pressions dans la chambre de l'autoclave et à l'intérieur de la poche. Après exécution du plateau thermique défini, la stérilisation est terminée et le refroidissement commence. La fin du cycle est atteinte lorsque la température de l'eau de recyclage est descendue à 60°C.

4- Vidange : en fin de cycle, la pression dans l'autoclave est de 1,06 bar pour permettre l'ouverture de la porte de l'autoclave de sortie stérile. Les poches sorties du stérilisateur seront par la suite déchargées. Dans des bacs ou chaque bac sera muni d'une fiche où est mentionné le nom du produit, le numéro de stérilisation, et le nombre de poches déchargées. A la fin de la stérilisation 4 poches prélevées feront l'objet de contrôles microbiologiques pour s'assurer que la stérilisation est parvenue à ses fins. Les poches sont prélevées des points dits plus froids c'est-à-dire les endroits les plus critiques où l'on craint que la stérilisation ne soit pas efficace : deux poches du plateau plus bas A et deux poches du plateau plus bas G.





Figure II.9 Autoclave de stérilisation.

II.3.5 Déchargement et mirage

Le déchargement se fait une fois la stérilisation est terminée. Les poches sont déchargées dans des Bacs à grande contenance et chaque bac est muni d'une fiche où est mentionnée :

- ❖ Le nom du produit et sa concentration,
- ❖ Le numéro de stérilisation,
- ❖ Le numéro de ligne (plusieurs lignes sont connectées à la même cuve),
- ❖ Le nombre de poches déchargées.

Chaque bac sera ensuite traité par mirage qui consiste à détecter les poches non conformes après stérilisation. Le mirage est un contrôle visuel des poches stérilisées qui se fait par la lumière blanche. Les poches sont déposées sur un tapis mobile qui les transporte au poste mirage (table munie de deux néons qui laisse passer la lumière blanche), les anomalies des poches sont ensuite détectées :

- Particules macroscopiques étrangères,
- mauvaise impression des numéros de lots,
- Présence de micro-fuites ou poches cassées.

Les poches non conformes seront éliminées et mises dans des bacs de destruction tandis que celles conformes sont remises sur le tapis mobile pour la mise en carton.

II.3.6 Mise en cartons et mise en palettes

Les poches préparées sont mises dans des cartons étiquetés indiquant le nombre de poches, le volume unitaire, date de péremption et fabrication, numéro de lot et nature du produit.



Les cartons sont ensuite envoyés au stock. Ils sont stockés pour 15 jours avant la commercialisation par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH). Il convient de signaler que les locaux préparatoires des solutions et remplissage des poches sont des salles propres alimentées par un air conditionné et filtré. En outre, les contrôles sont faits à tous les stades et à tous les niveaux par le laboratoire contrôle qualité.



Figure II.10 Mise en carton.

II.4 Conclusion

Le suivi de fabrication des solutés massif salé NaCl 0,9 % nous a permis d'évaluer la qualité des solutés à toutes les étapes de fabrication, acquérant ainsi une bonne connaissance des bonnes pratiques de fabrication et enrichissant nos connaissances dans le domaine des formulations pharmaceutiques.



III.1 Introduction

A chaque étape de fabrication du soluté massif, nous réalisons des analyses physico-chimiques pour vérifier la qualité de l'eau et des matières premières utilisées. Cette étape est très importante afin de préserver la santé du citoyen et des équipements de l'usine. Les méthodes d'exécution de ces analyses sont décrites ci-après.

III.2 Contrôle Physico-Chimique De L'eau Brute et Eau Adoucie

III.2.1 But

Le but est d'assurer la conformité de l'eau brute (eau de puits et eau de bache) et l'eau adoucie, conformément aux spécifications techniques préétablies.

III.2.2 Equipement, matériels et systèmes

- pH mètre,
- Conductimètre,
- Spectrophotomètre UV/Visible,
- Etuve,
- Bain marie,
- Photomètre à flamme,
- Dessiccateur,
- Balance de précision.

III.2.3 Méthodes

Les paramètres contrôlés et normes effectuées pour chaque type d'eau sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau III.1) [40].

Tableau III.1 Paramètres et normes.

Paramètres	Eau Brute	Eau Adoucie
pH	6,5 à 8,5	7,0 à 8,5
TA	0,0 °F	0,0 °F
TAC	< 35 °F	< 35 °F
TH	10 °F à 35 °F	< 2 °F
Conductivité	< 1250 µs/cm	-
Chlorures (Cl ⁻)	< 250 mg/L	-
Orthophosphates (PO ₄ ³⁻)	< 1,0 mg/L	-
Sulfates (SO ₄ ²⁻)	< 250 mg/L	-
Azote ammoniacal (NH ₄ ⁺)	< 0,4 mg/L	-
Nitrites (NO ₂ ⁻)	< 0,1 mg/L	-
Nitrates (NO ₃ ⁻)	< 25 mg/L	-
Oxydabilité au KMnO ₄	< 5 mg/L	-
Sodium (Na ⁺)	< 100 mg/L	-



Potassium (K ⁺)	< 10 mg/L	-
Fer total	< 0,3 mg/L	-
Résidu sec	< 1500 mg/L	-

III.2.3.1 Calcul de Titre Alcalimétrique (TA)

A 100 mL d'eau contenue dans un erlenmeyer, on ajoute 3 à 4 gouttes de solution alcoolique de phénolphaléine à 0,1 %, on agite pendant quelques second puis on titre avec de l'acide chlorhydrique 0,1 N jusqu'au passage de la coloration 'rose à l'incolore' (pH < 8,3) [41]. Le volume « V₁ » correspond au volume équivalent d'acide chlorhydrique 0,1 N.

$$TA = \frac{V_1 \times N}{Pe} = \frac{V_1 \times 0.1 \text{Eq/L}}{Pe} \quad (1)$$

$$TA = \frac{V_1 \times 0.1 \times 10^3 \text{mEq/L}}{Pe} = \frac{V_1 \times 0.1 \times 10^3 \text{mEq/L}}{100} = V_1 \text{mEq/L} \quad (2)$$

TA = V₁ × 5 (°F) : exprime le titre alcalimétrique en milliéquivalent par litre. V₁ × 5 est alors le titre alcalimétrique en degrés Français (°F).

III.2.3.2 Titre Alcalimétrique Complet (TAC)

Dans le même erlenmeyer qui contenait l'eau à analyser (pour le TA), on ajoute 05 gouttes de méthylorange puis on agite pour quelque second et on titre de nouveau avec la même solution d'acide chlorhydrique 0,1 N jusqu'au passage de 'la coloration jaune vers le jaune-orangé' [42].

Calcul

$$TAC = \frac{(V-0.5) \times 0.1 \text{Eq/L}}{Pe} = \frac{(V-0.5) \times 0.1 \times 10^3 \text{mEq/L}}{100} \quad (3)$$

Avec :

$$V = V_1 + V_2,$$

V – 0.5 : exprime le titre alcalimétrique complet en milliéquivalent par litre,

(V – 0.5) × 5 : exprime le titre alcalimétrique complet en degrés Français (°F).

NB

- ✓ La détermination de TAC peut permettre d'apprécier la dureté dans le cas des eaux calcaire, des eaux séléniteuses (CaSO₄) ou magnésiennes (MgCl₂) ;
- ✓ Le TAC est inférieur à la Dureté Hydrométrique Totale (DHT) ;



✓ Si le titre de l'eau brute dépasse 30 degrés Français, il est préférable de faire des dilutions tiers ou au quart [43].

III.2.3.3 Titre Hydrotimétrique ou Dureté Total (TH)

On met 100 mL d'eau à analyser dans un erlenmeyer, on ajoute 10 mL de la solution tampon à pH = 10 et pincé d'indicateur Noir Eriochrome, puis on titre avec la solution E.D.T.A à 0,1 M. Le passage de la coloration 'violet au bleu foncé' indique la fin de la réaction [44].

Calcul

$$Dureté = \frac{A}{B} \times \theta \times 0.1M = \frac{A}{B} \times \theta \times 0.2Eq/L (0.1M = 0.2N \text{ et } 1N = 1Eq/L) \quad (4)$$

$$Dureté = \frac{A}{B} \times \theta \times 0.2 \times 10^3 mEq/L = \frac{A}{100} \times \theta \times 0.2 \times 10^3 mEq/L \quad (5)$$

$$Dureté = A \times \theta \times 2 \times 5 = ^\circ F \quad (6)$$

Avec :

A : le nombre de mL de solution titrant utilisée E.D.T.A 0,1 M.

B : le nombre de mL d'échantillon d'eau prélevée.

Θ : facteur de correction.

III.2.3.4 Dosage des chlorures (Méthode de Mohr)

A 100 mL d'eau à analyser, préalablement filtrée, on ajoute deux à trois gouttes d'acide nitrique pur et trois gouttes de solution de Dichlorofluorescéine 5 %.

On titre avec une solution de nitrate d'argent jusqu'à au virage de la coloration de la solution de 'jaune au rose' [45].

Calcul

La teneur en chlorures exprimée en mg /L de Cl⁻ est donnée par :

$$\frac{V \times N \times 35.5 \times 1000}{100} = V \times 35.5 = mg/L. Cl^- \quad (7)$$

La teneur en chlorure exprimée en mg/L de NaCl est donnée par :

$$\frac{V \times N \times 58.5 \times 1000}{100} = V \times 58.5 = \frac{mg}{L}. NaCl \quad (8)$$

V est le nombre de millilitres de nitrate d'argent 0,1 N utilisés



NB

✓ Dans le cas d'une eau alcaline à la phénolphthaléine, on ajout de l'acide nitrique au 1/10 jusqu'à décoloration de la phénolphthaléine en évitant d'ajouter un excès d'acide.

✓ Dans le cas d'une eau brute très peu minéralisée (teneur en chlorure inférieur à 30 mg/L), on opère par la technique de Charpentier Volhard [46].

III.2.3.5 Dosage des orthophosphates par colorimétrie**1. Réactifs**

- Solution (A) : Molybdate d'ammonium 2,5 g ;

Eau distillée q.s.p. 100 mL.

- Solution (B) : Acide sulfurique pur..... 28 mL ;

Eau distillée..... q.s.p. 100 mL.

- Solution (C) : Acide ascorbique 0,5 g ;

Eau distillée q.s.p. 50 mL.

- Solution de mélange (D) :

Au mélange [(A) + (B)], soustraire 50 mL et les compenser par 50 mL de la solution (C).

- Solution mère étalon à 1000 mg/L de PO_4^{3-} :

Phosphate monopotassique (KH_2PO_4)... 1,432 g (Desséché au préalable à l'étuvé à 100 °C) ;

Eau distillée q.s.p. 50 mL.

- Solution fille étalon à 10 mg/L de PO_4^{3-} :

On prélève 1 mL de la solution mère et on complète le volume à 100 mL avec l'eau distillée.



2. Etablissement de la courbe d'étalonnage

Introduire dans une série de fioles jaugées de 50 mL (Tableau III.2) :

Numéro des fioles	T	I	II	III	IV	V
1- Solution fille étalon à 10 mg/L PO_4^{3-} (mL)	0	2	4	6	8	10
2- Solution de mélange (D) (mL)	5	5	5	5	5	5
3- Correspondance en (mg/L) PO_4^{3-}	0	1	2	3	4	5
4- Eau distillée (mL)	40	83	36	34	32	30

3. Mode opératoire

On vérifie le pH de l'échantillon qui doit être de 7 ± 1 , l'ajuster si nécessaire. Dans une fiole de 50 mL on introduit :

Eau à analyser 20 mL ;
 Solution mélange 05 mL ;
 Eau distillée..... 25 mL.

On chauffe la solution au bain-marie à 80 °C pendant 20 minutes. Puis, on laisse refroidir, puis on l'analyse par spectrophotométrie UV/visible à 820 nm afin de déterminer les absorbances correspondantes. On établit le zéro de l'appareil avec la solution témoin (notée T) (1 mg ion PO_4^{3-} est égal à 0,7475 mg d'anhydride phosphorique P_2O_5) [47].

NB

- ✓ La teneur en Fer supérieure à 0,4 mg/L gêne le mélange, l'interférence due à la silice est négligeable.
- ✓ La solution mélange ne doit pas être conservée plus de 24 heures.
- ✓ Les détergents du commerce renfermant des phosphates ne devront pas être utilisés. On lave la verrerie avec HCl dilué et la rincer soigneusement à l'eau distillée [48].



III.2.3.6 Dosage des sulfates

1. Etablissement de la courbe d'étalonnage

Introduire dans une série d'erlenmeyer (Tableau III.3) :

Numéro de l'erlenmeyer	T	I	II	III	IV	V
1- Solution de SO_4^{2-} à 1 mg/L (mL)	0	2	4	6	8	0
2- Eau distillée (mL)	100	98	96	94	92	50
3- Eau à analyser (mL)	0	0	0	0	0	50
4- Correspondance en mg/mL SO_4^{2-}	0	20	40	60	80	X

2. Mode opératoire

Au volume obtenu, on ajoute 10 mL de solution acide de chlorure de sodium, 10 mL de solution de glycérine et 0,2 g de chlorure de baryum. On mélange la solution pendant une minute. On mélange à nouveau et on lit l'absorbance au spectrophotomètre à 440 nm en utilisant la solution témoin pour le réglage du zéro de l'appareil. Le résultat de l'essai est multiplié par 2 pour l'obtention de la concentration en mg/L SO_4^{2-} [49, 50].

III.2.3.7 Dosage d'azote ammoniacal

1. Réactifs

- Solution (A) : Iodure de potassium 36,5 g ;
Iodure de mercure (mercurique)...50 g.
- Solution (B) : Hydroxyde de potassium..... 150 g.

On le dissout dans l'eau distillée et on complète le volume à 1000 mL avec le même solvant.

2. Etablissement de la courbe d'étalonnage

Dans une série de fioles jaugées, on prépare les dilutions suivantes (Tableau III.4) :

Numéro des fioles	T	I	II	III	IV	V
1- Solution fille de NH_4^+ à 10 mg/L (mL)	0	5	10	15	20	0
2- Eau distillée (mL)	50	45	40	35	30	0
3- Correspondance en mg/L NH_4^+	0	1	2	3	4	X
4- Solution tartrate Na, K (mL)	2	2	2	2	2	2
5- Réactif de Nessler	2	2	2	2	2	2



On laisse reposer pendant 10 minutes puis on passe au spectrophotomètre à 420 nm. On établit la courbe d'étalonnage, on règle le zéro de l'appareil avec la solution témoin. Pour une prise d'essai de 50 mL d'eau à analyser [51].

NB

✓ Les eaux potables ne doivent pas contenir d'ammoniaque, on peut toutefois en tolérer jusqu'à 0,05 mg/L.

✓ Au-dessus de cette limite, l'eau devient suspecte de contamination par des matières organiques d'origine animale (eau d'égout, infiltration de fosse d'aisance fumier purin) susceptible de véhiculer des germes pathogènes [52].

III.2.3.8 Dosage des nitrites (Méthode à la sulfanilamide)

1. Réactifs

- Solution de sulfanilamide :

Sulfanilamide..... 1 g ;

Acide chlorhydrique à 10 % (V / V)..... q.s.p. 100 mL.

- Solution de dichlorhydrate N-1 naphtyléthylènediamine à 0,1 %.

- Solution mère étalon d'azote nitreux à 100 mg/L :

Nitrite de sodium... ..0,4928 g (dessécher au préalable 1 heure à l'étuve à 105 °C) ;

Eau distilléeq.s.p. 1000 mL.

- Solution fille étalon d'azote nitreux à 1 mg / L N : On dilue au 1/100 la solution mère avec de l'eau distillée (à préparer chaque jour).

2. Etablissement de la courbe d'étalonnage

Introduire dans une série de fioles jaugées de 50 mL (Tableau III.5) :

Numéro des fioles	T	I	II	III	IV	V
1- Solution fille à 1 mg/L de Nitrites (mL)	0	1	2,5	5	7,5	10
2- Eau distillée (mL)	50	49	47,5	45	42,5	40
3- Solution de sulfanilamide (mL)	1	1	1	1	1	1



Agiter vigoureusement et attendre 5 min.

Solution de N-1 naphtyléthylène-Diamine ou (NAD) (mL)	1	1	1	1	1	1
Correspondance en mg/L de Nitrites	0	0,02	0,05	0,1	0,15	0,20

On Laisse au repos 10 min (obtention d'une coloration pourpre) puis on lit au spectrophotomètre à la longueur d'onde 543 nm. On établit la courbe d'étalonnage, on règle le zéro de l'appareil avec la solution témoin [53].

3. Mode opératoire

On introduit 50 mL d'eau à analyser dans une fiole jaugée puis on poursuit le dosage comme pour la courbe d'étalonnage. Pour une prise d'essai de 50 mL, la courbe donne directement la teneur en azote nitreux exprimée en mg/L.

Pour exprimer cette teneur en NO_2 , multiplier cette valeur par 3,285 [54].

La coloration est stable pendant 2 heures.

III.2.3.9 Dosage des nitrates (méthode au salicylate de sodium)

1. Réactifs

- Solution de salicylate de sodium..... 0,5 % (à renouveler toutes les 24 heures).

- Acide sulfurique concentré.

- Solution de NaOH et de tartrate double de sodium et potassium :

NaOH..... 400 g ;

Tartrate double de Na et K 60 g ;

Eau distillée q.s.p. 1000 mL.

On Laisse refroidir avant de jauger à 1000 mL. Cette solution doit être conservée dans un flacon en polyéthylène.

- Solution mère d'azote à 100 mg/L de N :

Nitrate de potassium anhydre 0,722 g ;

Chloroforme..... 1 mL ;

Eau distillée q.s.p. 1000 mL.



- Solution fille d'azote à 5 mg /L de N : on Prend 50 mL de solution mère et on complète à 1000 mL avec de l'eau distillée.

2. Etablissement de la courbe d'étalonnage

Dans une série de capsules de 60 mL, introduire successivement (Tableau III.6) :

Numéro des capsules	T	I	II	III	IV	V
1- Solution fille à 5 mg/ L de Nitrites (mL)	0	1	3	5	7	0
2- Eau distillée (mL)	10	9	7	5	3	5
3- Solution de salicylate de sodium (mL)	1	1	1	1	1	1
4- Correspondance en mg /L de Nitrites	0	0,5	1,5	2,5	3,5	X
5- Eau à analyser (mL)	0	0	0	0	0	5

On évapore les capsules à sec au bain-marie ou à l'étuve à 70-80 °C (ne pas surchauffer ou chauffer longtemps). On les laisse refroidir, puis on reprend le résidu par 2 mL de H₂SO₄ concentré en prenant soin de l'humecter complètement, on attend 10 minutes ; on ajoute 15 mL d'eau distillée et 15 mL du mélange d'hydroxyde de sodium tartrate double (obtention d'une coloration jaune). On effectue la lecture au spectrophotomètre à 415 nm, le zéro de l'appareil est établi par la solution témoin. On construit la courbe d'étalonnage.

Pour une prise d'essai de 10 mL d'eau à analyser, la courbe donne directement la teneur en azote d'origine nitrique exprimée en mg/L.

Pour obtenir la teneur en nitrate, on multiplie ce résultat par 4,43 [55].

NB

Pour des teneurs en azote nitrique supérieure à 10 mg, effectuer des dilutions. Alcaliniser faiblement avec NaOH à 30 % ; ajouter 1 mL de salicylate de sodium, puis effectuer et poursuivre le dosage comme prévu pour la courbe d'étalonnage [56].

III.2.3.10 Détermination de l'oxydabilité au permanganate de potassium (méthode à chaud en milieu acide)

1. Réactifs

- Solution d'acide oxalique 0,01N : on pèse 6,3 g de H₂C₂O₄.2.H₂O chimiquement pur,



dissoudre dans q.s.p. 1000 mL avec de l'eau distillée. On vérifie le titre de la solution d'acide oxalique 0,01 N par titrage volumétrique à l'aide d'une solution de NaOH à 0,01 N en présence d'un indicateur (solution aqueuse de rouge de méthyle à 1 %).

Avant la fin du titrage, on porte la solution à ébullition afin de chasser l'anhydride carbonique éventuellement présent qui gêne le virage [57].

2. Mode opératoire

On porte à ébullition 100 mL d'eau à analyser additionnée de 5 mL d'acide sulfurique concentré et porter rapidement en ébullition, puis on ajoute 10 mL de KMnO_4 0,01 N et maintenir l'ébullition pendant 10 minutes exactement (jusqu'à l'obtention d'une coloration 'rose claire').

On ajoute à chaud 10 mL d'acide oxalique 0,01 N (la solution devient claire). On titre immédiatement l'excès du réactif par KMnO_4 0,01 N jusqu'à l'apparition de la coloration 'rose claire' [58].

3. Calcul

Le titre de la solution de permanganate de potassium est :

$$T = F \cdot 0,01 N$$

Avec :

$$F = \frac{V_T}{V_P} = \frac{\text{Volume de l'acide oxalique prélevé}}{\text{Volume de } \text{KMnO}_4 \text{ versé lors du dosage de } V_t} \quad (9)$$

V_t : volume de réactif de KMnO_4 verse pour 10 mL d'acide oxalique 0,01 N.

III.3 Contrôle Physico-Chimique De l'Eau Purifiée Par Distillation Et Par Osmose Inverse

III.3.1 But

Ce mode opératoire a pour but d'assurer la conformité de l'eau purifiée par distillation et par osmose inverse conformément aux spécifications techniques préétablies.

III.3.2 Equipements, matériels et systèmes

- pH mètre,
- Conductimètre,
- Plaque chauffante,
- Balance de précision,
- Bien marie,
- Dessiccateur,
- Filtres seringue 0,45 μm .



III.3.3 Méthode

III.3.3.1 Eau purifiée (par osmose inverse / par distillation)

1. **Aspect** (de la même manière mentionnée ci-dessus (§ III.2.3.1)).

2. **Conductivité** Limites : $\leq 4,3 \mu\text{S/cm}$ [59].

3. **Nitrate** Limites : $\leq 0,2 \text{ ppm}$.

4. Carbone organique total ou substances oxydables

On effectue l'essai du carbone organique total avec une limite de $0,5 \text{ mg/L}$ [60].

Quant à l'essai des substances oxydables, on suit le protocole suivant : on chauffe à ébullition pendant 5 min un mélange de 100 mL d'eau purifiée, de 10 mL l'acide sulfurique dilue R et de 0,1 mL de permanganate de potassium 0,02 M ; la solution reste légèrement rose [61].

5. **Nitrate** Limites : $\leq 0,2 \text{ ppm}$.

Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, on introduit 5 mL d'eau purifiée en vrac et on ajoute 0,4 mL d'une solution de chlorure de potassium à 100 g/L, 0,1 mL de solution de diphénylamine puis, goutte à goutte et en agitant, 5 mL d'acide sulfurique exempt d'azote . On place le tube dans un bain-marie à $50 \text{ }^\circ\text{C}$.

Si, après 15 min, il apparaît une coloration 'bleue', elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4,5 mL d'eau exempte de nitrate et de 0,5 mL de solution à 2 ppm de nitrate (NO_3) [62].

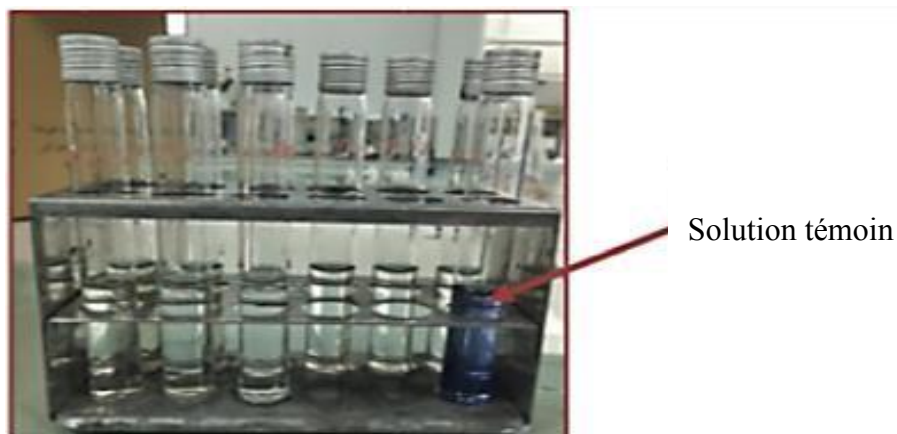


Figure III.1 Test de nitrate de l'eau purifiée



5) Métaux lourds « Limite $\leq 0,1$ ppm ».

Si l'eau purifiée en vrac est conforme à l'essai de conductivité prescrit pour l'eau pour préparations injectables en vrac, il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai des métaux lourds. A 200 mL d'eau purifiée en vrac, on ajoute 0,15 mL d'acide nitrique 0,1 M et on chauffe au bain-marie dans une capsule de verre, jusqu'à réduction du volume à 20 mL. 12 mL de la solution concentrée satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 10 mL de solution à 1 ppm de plomb (Pb) et 0,075 mL d'acide nitrique 0,1 M. La solution à blanc est préparée en ajoutant 0,075 mL d'acide nitrique 0,1 M [63].

III.4 Contrôle Physico-Chimique De L'eau Pour Préparation Injectable

III.4.1 But

Le but est d'assurer la conformité de la matière première destinée à la fabrication de produit pharmaceutique conformément aux spécifications techniques préétablies.

III.4.2 Equipements, matériels et systèmes

- Etuve,
- Bain marie,
- Autoclave,
- pH mètre,
- Fluorimètre,
- Conductimètre,
- Balance de précision,
- Agitateur vortex,
- Appareil de mesure de cot.

III.4.3 Méthodes

III.4.3.1 Caractère

Aspect : liquide limpide et incolore.

III.4.3.2 Essais de nitrate « au maximum 0,2 ppm »

Dans un tube à essais placé dans l'eau glacée, on introduit 5 mL d'eau pour préparation injectables en vrac et on ajoute 0,4 mL d'une solution de chlorure de potassium à 100 g/L, et 0,1 mL de solution de diphénylamine puis goutte à goutte et en agitant 5 mL d'acide sulfurique exempt d'azote. On place le tube dans un bain marie à 50 °C [64]. Si, après 15 min il apparaît une coloration 'bleue', elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4,5 mL d'eau exempte de nitrate et de 0,5 mL de solution à 2 ppm de nitrate (NO_3) [65].





Figure III.2 Test de Nitrate de l'EPPI.

III.4.3.3 Essais d'aluminium « au maximum 10 ppb »

Ces essais sont effectués si l'eau pour préparations injectables en vrac est destinée à la fabrication de solutions pour dialyse.

Dans une ampoule à décanter, on introduit la solution prescrite et on ajoute deux fois 20 mL et une fois 10 mL d'une solution d'hydroquinoléine à 5 g/L dans le chloroforme. On réunit les solutions chloroformiques et on complète à 50,0 mL avec du chloroforme (solution à examiner).

On Prépare le témoin (essai à blanc) dans les mêmes conditions en utilisant la solution de référence prescrite.

On mesure l'intensité de la fluorescence de la solution à examiner (I_1), du témoin (I_2) et de l'essai à blanc (I_3) en utilisant un faisceau de lumière excitatrice à 392 nm et un filtre secondaire dont la bande de transmission est centrée à 518 nm ou un monochromateur réglé à la même longueur d'onde [66]. La fluorescence ($I_1 - I_3$) de la solution à examiner n'est pas supérieure à celle du témoin ($I_2 - I_3$).

▬ Solution prescrite

A 400 mL d'eau pour préparation injectable en vrac, on ajoute 10 mL de solution tampon acétate pH 6,0 et 100 mL d'eau distillée [67].

▬ Solution de référence

On mélange 2 mL de solution à 2 ppm d'aluminium (Al) , 10 mL de solution tampon acétate pH 6,0 et 98 mL d'eau distillée [68].



– Solution à blanc

On mélange 10 mL de solution tampon acétate pH 6,0 et 100 mL d'eau distillée [69].

III.4.3.4 Endotoxines bactériennes : moins de 0,25 UI/mL.

III.5 Contrôle Physico-Chimique De Matière Première De Soluté Massif

III.5.1 But

S'assurer que la matière première destinée à la fabrication du produit pharmaceutique est contrôlée selon les spécifications techniques décrites dans la présente méthode d'analyse.

Cette méthode d'analyse s'applique au contrôle de la matière première chlorure de sodium. « Teneur : 99,0 % à 100,5 % (substance desséchée) ».

III.5.2 Equipements, matériels et systèmes

- Spectrophotomètre d'absorption dans l'UV/Visible,
- Photomètre à flamme,
- Filtre à membrane (diamètre des pores 3 µm, sans préfiltre),
- Dessiccateur,
- Ampoule à décanter,
- pH mètre,
- Bain marie,
- Plaque chauffante,
- Dispositif pour arsenic,
- Baguette en verre,
- Centrifugeuse,
- Minéralisateur,
- Balance de précision,
- Agitateur vortex,
- Polarimètre,
- Etuve,
- Photomètre à flamme,
- Potentiomètre.

III.5.3 Méthodes

III.5.3.1 Aspect

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, ou perles blanches.

III.5.3.2 Solubilité

Facilement soluble dans l'eau. Pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.



III.5.3.3 Identification

a. Chlorure de sodium donne la réaction des chlorures

On prend 2 mL de solution S dans un erlenmeyer. On acidifie par 0,5 mL d'acide nitrique dilué et 0,4 mL de nitrate d'argent. On laisse notre solution à reposer, après quelques minutes, on remarque un précipité blanc caillebotée. On filtre cette solution et on dissout le précipité dans 1,5 mL d'ammoniaque pure. Le précipité se dissout facilement à l'exception d'éventuelles particules importantes qui se dissolvent lentement [70].

b. Chlorure de sodium donne la réaction du sodium.

Le mode opératoire de la préparation d'un réactif de carbonate d'ammonium est le suivant : On prend 15,8 g de carbonate d'ammonium et on dissout dans 100 mL d'eau distillée [71]. Il existe deux méthodes d'analyses :

1. On prend 2 mL d'une solution S et on ajout 2 mL de solution de carbonate de potassium à 150 g/L, puis on chauffe jusqu'à l'ébullition. On remarque qu'il ne se forme aucun précipité. On ajout 4 mL de solution de pyroantimoniate de potassium, et on chauffe jusqu'à l'ébullition. On laisse refroidir dans l'eau glacée et on frotte si nécessaire la paroi de tube avec une baguette de verre. On remarque qu'il se forme un précipité blanc et dense c'est à dire existence de sodium.

2. On prend 0,5 mL de solution S et on ajout 1,5 mL de réactif méthoxyphénylacétique, puis on refroidit la solution dans l'eau glacée pendant 30 min. On remarque qu'il se forme un volumineux précipité cristallin blanc. On maintenu dans l'eau à 20 °C pendant 5 min. En agitant, le précipité ne disparaît pas, puis on ajout 1 mL d'ammoniaque diluée. Le précipité se dissout entièrement, on ajout 1 mL de solution de carbonate d'ammonium.

III.5.3.4 Essai

Si le chlorure de sodium est sous forme de perles, on concasse grossièrement ces perles pour effectuer les essais.

III.5.3.5 Solution « S »

1. Mode opératoire

On pèse 20 g de chlorure de sodium (NaCl). On utilise un entonnoir pour versé cette masse dans une fiole de 100 mL, puis on la dissout dans l'eau exempte de dioxyde de carbone préparée à partir d'eau distillée et on complète à 100,0 mL avec le même solvant.



2. Aspect de la solution « S »

▬ Limpidité et couleur

Dans des tubes à essai identiques, de verre neutre, incolore et transparent, d'un diamètre intérieur de 15 mm à 25 mm et à fond plat, on compare le liquide à examiner à l'eau, au solvant ou à la solution témoin prescrite dans la monographie, l'épaisseur de la couche étant de 40 mm. On apprécie les nuances à la lumière diffusante du jour par examen dans l'axe du tube sur fond blanc [72].

▬ Acidité ou alcalinité

A 20 mL de solution S, on ajoute 0,1 mL de solution de bleu de bromothymol. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'acide chlorhydrique 0,01 M ou d'hydroxyde de sodium 0,01 M.

III.5.3.6 Ferrocyanures

On dissout 2 g de NaCl dans 6 mL d'eau distillée. On prend 5 mL d'une solution qui contient : 100 mL de solution de sulfate ferrique et d'ammonium à (0,1 g/100 mL d'eau) et 100 mL de solution d'acide sulfurique à (0,25 g/100 mL d'eau). Puis, on met les 5 mL dans 95 mL de solution sulfate ferreux à (0,1 g/100 mL d'eau). On mélange 0,5 mL de cette solution avec 6 mL de solution de NaCl (2 g/6 mL d'eau) dans un tube à essais. Il ne se développe pas de coloration 'bleue' dans les 10 min qui suivent.

III.5.3.7 Iodures

On pèse 5 g de NaCl. On prépare un mélange de : 0,15 mL de solution de nitrite de sodium, 2 mL d'acide sulfurique et 25 mL de solution d'amidon exempt d'iodure. On humecte goutte à goutte 5 g de chlorure de sodium avec un mélange récemment préparé et de 25 mL d'eau. Après 5 min, on examine à la lumière du jour. Le mélange ne présente pas de coloration bleue.

III.5.3.8 Nitrites

On prend 10 mL de solution S et on ajoute 10 mL d'eau, puis on met dans une cuve d'UV-Visible. On règle la longueur d'ondes à 354 nm et on mesure l'absorbance par rapport à l'eau distillée.



III.5.3.9 Phosphate « limite ≤ 25 ppm »

Dans une fiole de 100 mL, on met 2 mL de solution S et on complète avec l'eau distillée jusqu'au trait de jauge. On prépare deux solutions l'une pour l'essai et l'autre pour le témoin.

A 100 mL de la solution préparée, et éventuellement neutralisée comme prescrit, on ajoute 4 mL de réactif sulfomolybdique. On agite puis on ajoute 0,1 mL de solution de chlorure stanneux.

On prépare le témoin dans les mêmes conditions en utilisant 2 mL de solution à 5 ppm de phosphate (PO_4) et 98 mL d'eau. Après 10 min, on compare les colorations en utilisant 20 mL de chaque solution.

La coloration éventuelle de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin.

III.5.3.10 Sulfate « limite ≤ 200 ppm »

On prélève 7,5 mL de solution S et on complète à 30 mL avec l'eau distillée. Toutes les solutions utilisées dans cet essai doivent être préparées à partir d'eau distillée.

A 4,5 mL de solution à 10 ppm de sulfate (SO_4), on ajoute 3 mL d'une solution de chlorure de baryum à 250 g/L. On agite et on laisse reposer pendant 1 min. A 2,5 mL de cette suspension, on ajoute 15 mL de solution prescrite et 0,5 mL d'acide acétique.

On prépare le témoin dans les mêmes conditions en utilisant 15 mL de solution à 10 ppm de sulfate (SO_4) au lieu de la solution prescrite.

Après 5 min, si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle du témoin.

III.5.3.11 Aluminium « limite $\leq 0,2$ ppm »

Ce test est réalisé dans le cas où le chlorure de sodium est destiné à la préparation de solutions pour hémodialyse, hémofiltration ou dialyse péritonéale.

Dans une ampoule à décanter, on introduit la solution prescrite et on ajoute deux fois 20 mL et une fois 10 mL d'une solution d'hydroxyquinoléine à 5 g/L dans le chloroforme. On réunit les solutions chloroformiques et on complète à 50,0 mL avec du chloroforme (solution à examiner).

On prépare le témoin dans les mêmes conditions en utilisant la solution de référence prescrite.

On mesure l'intensité de la fluorescence de la solution à examiner (noté I1) du témoin (I2) et de l'essai à blanc (I3) en utilisant un faisceau de lumière excitatrice à 392 nm et un filtre



secondaire dont la bande de transmission est centrée à 518 nm ou un monochromateur réglé à la même longueur d'onde. La fluorescence (I1 – I3) de la solution à examiner n'est pas supérieure à celle du témoin (I2 – I3).

- **Solution prescrite** : On dissout 20,0 g de chlorure de sodium dans 100 mL d'eau et on ajoute 10 mL de solution tampon acétate à pH 6,0 .
- **Solution de référence** : La procédure est décrite dans § III.4.3.Méthodes.
- **Solution à blanc** : De la même manière décrite dans § III.4.3. Méthodes.

III.5.3.12 Arsenic « au maximum 1 ppm, déterminé sur 5 mL de solution S »

L'appareil présent en figure III.8 est constitué d'une fiole conique de 100 mL fermée par un bouchon rodé muni d'un tube en verre de 200 mm environ de longueur et de 5 mm de diamètre intérieur. La partie inférieure de ce tube est effilée jusqu'à ce que le diamètre intérieur soit de 1,0 mm ; 15 mm au-dessus de son extrémité. Le tube comporte un orifice latéral de 2 mm à 3 mm de diamètre. Lorsque le tube est mis en place dans le bouchon, l'orifice latéral se trouve à 3 mm au moins au-dessous de la surface inférieure du bouchon [73].

A la partie supérieure du tube, l'épaisseur du verre soigneusement rodée délimite une surface parfaitement plane perpendiculaire à l'axe du tube. Un autre tube de même diamètre intérieur et de 30 mm de longueur est préparé dans les mêmes conditions. Les parties planes rodées sont appliquées l'une contre l'autre et maintenues avec deux ressorts. Le tube inférieur est garni d'une couche non tassée de coton à l'acétate de plomb pesant de 50 mg à 60 mg, ou d'un petit tampon de coton et d'un morceau de papier à l'acétate de plomb de 50 mg à 60 mg. Entre les 2 parties rodées planes des tubes, placez un disque ou une carre de papier au bromure mercurique , de surface suffisante pour couvrir l'orifice du tube (15 mm x 15 mm).

Dans la fiole conique, on dissout la prise d'essai de la substance à examiner dans 25 mL d'eau , ou dans le cas d'une solution, on complète le volume prescrit à 25 mL avec de l'eau . On ajoute 15 mL d'acide chlorhydrique, 0,1 mL de solution de chlorure stanneux et 5 mL de solution d'iodure de potassium et on attend 15 min [74].

On introduit 5 g de zinc active . On assemble aussitôt les 2 parties de l'appareil et on plonge la fiole dans un bain d'eau à une température permettant un dégagement régulier du gaz. On prépare le témoin dans les mêmes conditions en utilisant 1 mL de solution à 1 ppm d'arsenic (As) additionnée de 24 mL d'eau, après 2 h au moins, la tache éventuelle obtenue sur le disque de l'essai, n'est pas plus foncée que celle obtenue sur le disque de témoin [75].



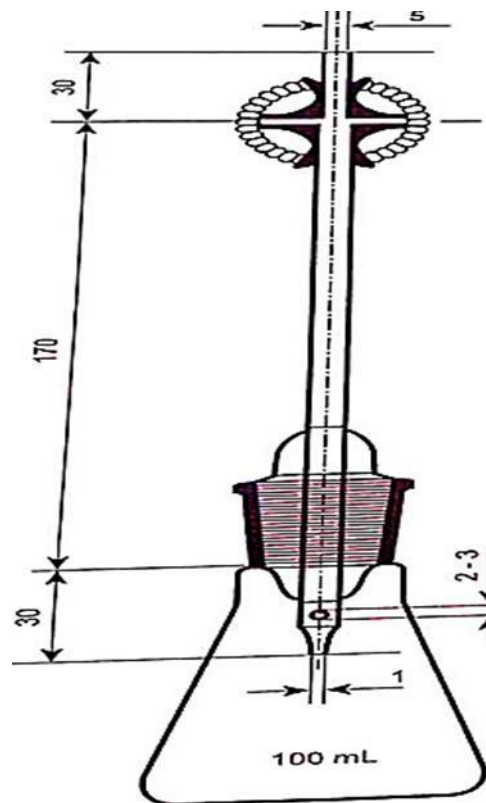


Figure III.3 Appareil pour l'essai limite A de l'arsenic. Dimensions en millimètres.

III.5.3.13 Baryum

A 5 mL de solution S, on ajoute 5 mL d'eau distillée et 2 mL d'acide sulfurique diluée . Après 2 h, si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 5 mL de solution S et de 7 mL d'eau distillée .

III.5.3.14 Fer « Au maximum 2 ppm, déterminé avec la solution S »

On prépare le témoin avec un mélange de 4 mL de solution à 1 ppm de fer (Fe) et 6 mL d'eau. On dissout la quantité prescrite de la substance à examiner dans de l'eau et on complète à 10 mL avec le même solvant, ou on utilise 10 mL de la solution prescrite.

On ajoute 2 mL d'une solution d'acide citrique monohydrate à 200 g/L et 0,1 mL d'acide thioglycolique. On mélange, on alcalinise avec de l'ammoniaque et on complète à 20 mL avec de l'eau.

Le témoin est préparé dans les mêmes conditions en utilisant 10 mL de solution à 1 ppm de fer (Fe).

Après 5 min, la coloration 'rose' éventuelle de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin.



III.5.3.15 Magnésium et métaux Alcalino-terreux « limite ≤ 100 ppm »

On utilise 0,150 g de mélange composé au mordant noir 11 . Le volume d'édétate de sodium 0,01 M utilisé est au maximum de 2,5 mL. Il est calculé en Ca et déterminé sur 10,0 g de chlorure de sodium.

A 200 mL d'eau, on ajoute 0,1 g de chlorhydrate d'hydroxylamine, 10 mL de solution tampon de chlorure d'ammonium à pH 10,0, 1 mL de sulfate de zinc 0,1 M et 15 mg environ de mélange composé au mordant noir 11. On chauffe à environ 40 °C, puis on titre à cette température par l'édétate de sodium 0,01 M jusqu'à virage du 'violet au bleu franc'.

A cette solution, on ajoute la prise d'essai prescrite dissoute dans 100 mL d'eau ou la solution prescrite. Si la coloration vire au 'violet', on titre par l'édétate de sodium 0,01 M jusqu'à retour à la coloration 'bleue' [76].

Le volume d'édétate de sodium 0,01 M, utilisé dans le second titrage, n'excède pas la quantité prescrite.

III.5.3.16 Potassium « Au maximum 500 ppm »

Ce test est réalisé dans le cas où le chlorure de sodium est destiné à la fabrication de préparations parentérales ou à la préparation de solutions pour hémodialyse, hémofiltration ou dialyse péritonéale.

Pour les analyses de routine, il convient de préparer et d'examiner par Spectrométrie d'Emission Atomique à la longueur d'onde de 766,5 nm, une solution de la substance à examiner (solution à examiner), au moins 3 solutions de référence et une solution à blanc [77].

✚ **Solution à examiner** : on dissout 1,00 g de chlorure de sodium dans l'eau et on complète à 100,0 mL avec le même solvant.

✚ **Solutions de référence** : On prépare au moins 3 solutions de référence dont les concentrations en élément à doser encadrent la concentration présumée de la solution à examiner.

On dissout dans l'eau 1,144 g de chlorure de potassium, desséché au préalable à 100- 105 °C pendant 3 h, et on complète à 1000,0 mL avec le même solvant (600 µg de K par millilitre). On dilue autant que nécessaire.

Pour les dosages, la gamme d'étalonnage optimale va de 0,7 fois à 1,3 fois la teneur présumée en élément à doser ou la teneur limite prescrite.

Pour les essais de pureté, la gamme d'étalonnage s'étend de la limite de détection à 1,2 fois la limite spécifiée pour l'élément à doser. Tous les réactifs utilisés dans la préparation de



la solution à examiner sont ajoutés, à la même concentration, aux solutions de référence et à la solution à blanc. On introduit chacune des solutions dans le dispositif d'analyse avec le même nombre de répliques pour chaque solution de façon à obtenir une lecture stable.

On trace la courbe d'étalonnage à partir de la moyenne des lectures obtenues avec les solutions de référence, en représentant les moyennes en fonction de la concentration, et on détermine la concentration de l'élément à doser dans la solution à examiner à l'aide de la courbe obtenue.

III.5.3.17 Perte à la dessiccation « limite $\leq 0,5\%$ »

La perte à la dessiccation est la perte de masse exprimée en pourcentage m/m. Elle est déterminée à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de chlorure de sodium.

La méthode consiste à placer la quantité prescrite de la substance à examiner dans un flacon à tare, desséché lui-même au préalable dans des conditions précisées.

La dessiccation de la substance se fait jusqu'à masse constante ou pendant la durée prescrite à l'aide d'un des procédés décrits ci-après.

Si la température de dessiccation est indiquée par une seule valeur plutôt qu'un intervalle, la dessiccation est effectuée à la température prescrite ± 2 °C [78].

III.5.3.18 Endotoxines bactériennes

Elle est de moins de 5 UI/g, si le chlorure de sodium est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

III.5.3.19 Dosage

On dissout 50,0 mg de chlorure de sodium dans l'eau et on complète à 50 mL avec le même solvant, on titre par le nitrate d'argent 0,1 M, on détermine le point fin de titrage par potentiomètre (1 mL de nitrate d'argent 0,1 M correspond à 5,844 mg de NaCl).

1. Titrage potentiométrique

Au cours d'un titrage potentiométrique (titrage volumétrique avec détermination potentiométrique du point de fin de titrage), le point de fin de titrage est déterminé par enregistrement de la variation de différence de potentiel entre 2 électrodes (1 électrode indicatrice et 1 électrode de référence, ou une électrode combinée) immergées dans la solution à examiner, en fonction du volume de réactif titrant ajouté [79].



- **Appareillage**

L'appareillage utilisé comporte un millivoltmètre. Un titreur automatique du commerce peut être utilisé. Il convient dans ce cas de suivre les instructions du fabricant et d'utiliser les électrodes recommandées pour le type de titrage considéré. Le choix de l'électrode indicatrice est fonction de la nature du composé à doser : électrode de verre ou électrode métallique (platine, or ou argent par exemple).

Dans le cas de titrages acido-basiques, un système d'électrodes verre/argent-chlorure d'argent est généralement utilisé [80, 81].

- **Mode opératoire**

On prépare la solution à examiner comme suit : on ajoute progressivement des volumes appropriés de 19 réactifs titrant, en procédant avec précaution (pour la vitesse d'addition et les volumes ajoutés) à l'approche du point de fin de titrage. Pour permettre une détermination claire du point de fin de titrage, on poursuit le titrage au-delà de ce point. Le point de fin de titrage est atteint lorsque la variation de potentiel en fonction du volume de réactif titrant est maximale, il est exprimé par le volume de réactif titrant correspondant [82].

Il est également possible, pour en faciliter la détermination et d'enregistrer la courbe dérivée première ou seconde. Dans les titrages potentiométriques des acides ou bases faibles en solvant non aqueux, on procède si nécessaire à un titrage à blanc ou on préneutralise le mélange de solvants.

Lorsqu'il est impossible d'utiliser la détermination potentiométrique à cet effet, le mélange de solvants peut être préneutralisé par titrage à l'aide d'un indicateur approprié. Quelques exemples sont donnés ci-dessous (Tableau III.7) [83].

Tableau III.7 Indicateurs des différents réactifs.

Titrant	Indicateur
Acide perchlorique.	Solution de violet cristallisé R
Hydroxyde de tétrabutyl-ammonium.	Solution de bleu de thymol R à 3 g/L dans du méthanol R.
Solution éthanolique d'hydroxyde de sodium.	Solution de thymol phtaléine R



III.6 Contrôle Physico Chimique En Cours De Fabrication Du Chlorure De Sodium 0,9 % Solution Pour Perfusion

II.6.1 But

Il a pour but d'assurer la conformité de chlorure de sodium 0,9 %, solution pour perfusion conformément aux spécifications techniques préétablies.

III.6.2. Méthodes

III.6.2.1 Dosage du chlorure de sodium

1. Principe

Effectuer le dosage par précipitation (Argentimétrie).

2. Technique

On introduit dans un erlenmeyer 10 mL du soluté, on ajoute quelques gouttes d'indicateur, titré avec la solution de nitrate d'argent 0,1 N jusqu'au virage de la coloration du 'jaune au rose' [84].

3. Calcul

La teneur en chlorures, exprimée en mEq/L ou en g/L est donnée par la relation suivante :

$$[\text{Cl}] = V \times \theta \times 10 \text{ (en mEq/L).}$$

$$[\text{NaCl}] = V \times \theta \times 10 \times 0,05845 \text{ (en g/L).}$$

Avec :

V : nombre de millilitres de nitrate d'argent versés.

θ : facteur de correction de la solution de nitrate d'argent 0,1 N.

✚ Valeurs de [Cl] : **Théorie** : 154 mEq/L ; **Normes** : 154 mEq/L \pm 1,95 % ; **limites** : 151 mEq/L à 157 mEq/L.

✚ Valeurs de [NaCl] : **Théorie** : 9 g/L ; **Normes** : 9 g/L \pm 1,95 % ; **Limites** : 8,83 g/L à 9,17 g/L.

NB

✓ Si le dosage de la cuve est hors spécification, demander un autre échantillon et refaire le dosage ;

✓ Si le résultat est confirmé, effectuer une correction comme suit :



- **Cas où le dosage est supérieur aux normes** : on ajoute de l'eau PPI, le volume ajouté est calculé suivant la formule :

$$\text{volume ajouté} = \frac{B \times V}{5} \quad (10)$$

- **Cas où le dosage est inférieur aux normes** : on ajoute de la matière, la quantité ajoutée est calculé suivant la formule :

$$\text{la quantité ajoutée} = \frac{B \times M}{5} \quad (11)$$

Avec :

B : la différence entre la valeur trouvée et la valeur théorique,

V : volume d'eau distillée utilisé pour la préparation initial de la cuve.

M : la quantité de la matière utilisée pour la préparation initiale de la cuve.

On refait le dosage du chlorure de sodium 0,9 % après la correction. Si le dosage est conforme, donner au chef de ligne l'autorisation pour commencer le remplissage.

III.6.2.2 Contrôles au remplissage

1. **Aspect** : Liquide limpide, incolore, sans particules en suspension.

2. **Mesure du pH** : Limites : 4,8 à 6,8.

3. **Contrôle du volume des poches** : le volume moyen est déterminé sur 03 poches en ouvrant ce dernier et en le vidant directement dans l'éprouvette sèche et graduée.

Tableau III.8 Norme des poches de chlorure de sodium 0,9 %.

Capacité de la poche « CLEAR FLEX »	Poche de 500 mL	Poche de 250 mL
Norme	510 à 525	262,5

III.6.2.3 Contamination particulière « particules non visibles »

Le contrôle est effectué au premier jour avant stérilisation, sur une poche de chaque ligne de production. Il consiste en la détermination du nombre de particules ayant des dimensions



connues, contenues dans un volume fixe de 5 mL à l'aide d'un compteur particulier. Avant chaque manipulation, faire retourner lentement la poche vingt fois afin d'éliminer les bulles d'air, laissé reposer pendant 2 minutes et procéder au comptage particulière [85].

- **Tailles des Particules $\geq 10 \mu\text{m}$: Limites ≤ 25 Particules/mL.**
- **Tailles des Particules $\geq 25 \mu\text{m}$: Limites ≤ 03 Particules/mL.**

Si l'un des résultats est non-conforme, procéder comme décrit dans l'instruction comptage des particules non visible dans les solutions « INS.SP-GDC.LCQ. 18 ».

1) Contrôle physique des poches

Après le contrôle au remplissage, prélever les trois premières poches de chaque ligne pour les contrôles suivants :

- ✓ Volume moyen.
- ✓ Impression du N° de lot.
- ✓ Étanchéité des enveloppes interne et externe.
- ✓ Intégrité de l'œillet.
- ✓ Adhésion des Twin-Valve : avec les mains, sans instruments mais en insistant avec force, essayer de détacher la Twin-Valve du film.
- ✓ Flexion : Empoigner, soulever le sac, plier de 90 ° la Twin-Valve par rapport au sac d'un côté puis de l'autre.
- ✓ Enlever le twist-off, écraser plusieurs fois la soupape en appuyant sur la ligne centrale de soudure jusqu'à ce que les parois du film du sac se touchent, puis écarter les deux tourelles à 180 °.
- ✓ Effectuer trois perforations avec une aiguille de 20 G, lever le twist-off et pendre le sac pendant 5 minutes.

Si l'un des paramètres est non conforme, demander au machiniste de régler la machine et refaire un nouveau le contrôle. Dans le cas où le problème persiste, aviser le directeur de laboratoire et les responsables de l'atelier.

Si les paramètres sont conformes, remplir la fiche de remplissage de chaque ligne et la viser puis la remettre au chef de ligne pour libération des lignes et remplissage des chariots [86].



III.7 Contrôle Physico-Chimique De Chlorure De Sodium 0.9% Solution Pour Pérfusion

III.7.1 But

Ce mode opératoire a pour but d'assurer la conformité du produit fini conformément aux spécifications techniques préétablies.

III.7.2 Equipements, matériels et systèmes

- Balance.
- Agitateur vortex.
- Appareil de comptage particulaire dans la solution.
- Agitateur magnétique.
- PH mètre.

III.7.3 Méthodes

III.7.3.1 Caractères

- Aspect : liquide limpide sans particules en suspension.

III.7.3.2 Identification du principe actif

- Chlorures : A 10 mL de soluté, ajouter une goutte d'acide nitrique concentré et 2 mL de nitrate d'argent 5 %, il se forme un précipité blanc cailleboté.
- Sodium : A 10 mL de soluté, ajouter 5 mL de solution d'acétate double de magnésium et d'uranium (réactif de blanchetière), un précipité jaune se dépose.

III.7.3.3 Volume moyen

Dans une éprouvette, on mesure le volume de trois poches et on rapporte au volume d'une poche.

- ✚ Poche de 500 mL : Théorie = 500 mL. Limite = 500-525 mL.
- ✚ Poche de 250 mL : Théorie = 250 mL. Limite = 250-262.5 mL.

III.7.3.4 Mesure du pH

Le pH du soluté est déterminé à l'aide d'un pH-mètre. Limites : 4,5 à 7,0.



III.7.3.5 Contamination particulaire particules non visible

Le contrôle est effectué sur une poche de chaque ligne de production, le 3ème jour après stérilisation et avant libération du lot. il consiste en la détermination du nombre de particules ayant des dimensions connues, contenues dans un volume fixe de 05 mL à l'aide d'un compteur particulaire.

Avant chaque manipulation, faire retourner lentement la poche 20 fois de suite afin d'éliminer les bulles d'air, on laisse reposer pendant 2 minutes et procéder au comptage particulaire [87].

Limites : $10 \mu\text{m} \leq 25$ particules/mL ; $25 \mu\text{m} \leq 03$ particules/mL.

NB

- ✓ Si l'un des résultats est non conforme procéder selon instruction comptage des particules non visibles dans les solutions « INS.SP-GDC.LCQ.18 »,

III.7.3.6 Dosage du chlorure de sodium

1. Principe : Effectuer le dosage par Argentimétrie.

2. Technique

On Introduit dans un erlenmeyer 10 mL du soluté, on ajoute quelques gouttes d'indicateur, titré avec la solution de nitrate d'argent 0,1 N jusqu'au virage de la coloration du 'jaune au rose' [88].

3. Calcul

La teneur en chlorures, exprimée en mEq/L ou en g/L est donnée par la relation suivante :

$$[\text{Cl}] = V \times \theta \times 10 \text{ (en mEq/L)} \quad (12)$$

$$[\text{NaCl}] = V \times \theta \times 10 \times 0,05845 \text{ (en g/L)} \quad (13)$$



Avec :

V : nombre de millilitres de nitrate d'argent versés.

θ : facteur de correction de la solution de nitrate d'argent 0,1 N.

✚ Valeurs de [Cl] : **Théorie** : 154 mEq/L ; **Normes** : 154 mEq/L \pm 3,5 % ; **limites** : 148,5 mEq/L à 159 mEq/L.

✚ Valeurs de [NaCl] : **Théorie** : 9 g/L ; **Normes** : 9 g/L \pm 3,5 % ; **Limites** : 8,685 g/L à 9,315g/L.

III.8 Conclusion

Les analyses physico-chimiques qui sont effectuées sur la matière première et le produit fini sont indispensables, car le déblocage des lots de médicaments est tributaire de la conformité des résultats de ces analyses.



IV.1 Introduction

A certaines étapes de traitement des eaux utilisées en fabrication de produits pharmaceutiques, nous réalisons des analyses physico-chimiques et microbiologiques pour vérifier la qualité de l'eau utilisée afin de préserver la santé et les équipements.

Les propriétés spécifiques sont également analysées et vérifiées à chaque étape de la fabrication.

Au cours de notre étude, nous avons suivi les analyses physico-chimiques réalisées et les résultats retrouvés sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

IV.2 Eau Brute (EB)

Les prélèvements sont effectués le 02/02/2022.

Source d'eau de saidal : l'eau de Sandage

Tableau IV.1 Résultats d'analyses de l'eau brute.

Contrôles	Résultats	Normes
pH	7,44	6,5 à 8,5
Conductivité	1189 $\mu\text{s/cm}$	< 1250 $\mu\text{s/cm}$
TA	00 °F	00 °F
TAC	30,1 °F	< 35 °F
TH	50 °F	10 à 35 °F
Chlorures (Cl^-)	269,1 mg/L	< 250 mg/L
Orthophosphates (PO_4^{3-})	1,6 mg/L	< 1,0 mg/L
Sulfates	138,24 mg/L	< 250 mg/L
Azote ammoniacal	0,063 mg/L	< 0,4 mg/L
Nitrites	/	< 0,1 mg/L
Nitrates	/	< 25 mg/L
Oxydabilité au KMN	/	< 5 mg/L
Sodium	/	< 100 mg/L
Potassium	/	< 10 mg/L
Fer total	0,061 mg/L	< 0,3 mg/L
Résidu sec	940 mg/L	< 1500 mg/L



Selon le tableau IV.1, tous les contrôles ont donné des valeurs correspondantes aux spécifications, sauf pour le TH, l'Orthophosphates et les Chlorures qui dépassaient les normes donc nous traiterons cette eau.

IV.3 Eau Adoucie (EA)

Les résultats d'analyses de l'eau adoucie sont récapitulés dans le tableau IV.2 ci-dessous et schématisés sur la figure IV.1.

Tableau IV.2 Résultats d'analyses de l'eau adoucie.

Contrôles	Normes	Temps (jours)									
		15.02.2022	16.02.2022	17.02.2022	18.02.2022	27.02.2022	28.02.2022	01.03.2022	02.03.2022	13.03.2022	14.03.2022
pH	7 à 8,5	7,03	7,04	7	7,17	7,58	7,8	7,04	7,24	7,47	7,45
TA (°F)	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
TAC (°F)	≤ 35	31,5	31,5	32,5	22	31,5	30	30,5	31,5	30,5	53
TH (°F)	≤ 2	0,4	0,4	32	1	0,6	0	0,4	0,4	1,2	0,4

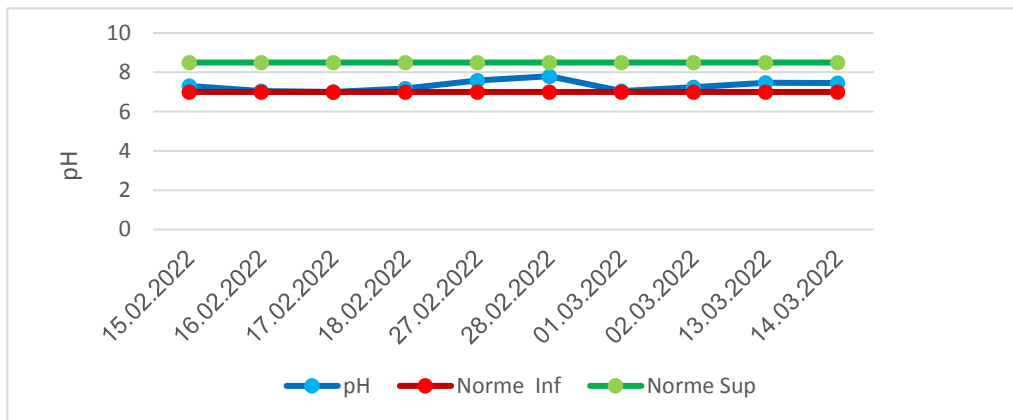


Figure IV.1 Valeurs de pH de l'eau adoucie en fonction du temps.

Les résultats présentés dans le tableau IV.2 et sur la figure IV.1 montrent que les valeurs de pH de l'eau adoucie sont aux normes.

La figure IV.2 présente les résultats du Titre Hydrotimétrique, ou dureté de l'eau, noté TH de l'eau adoucie en fonction du temps. Nous constatons que les valeurs de TH obtenues ont dépassé la valeur normale de 2 °F.

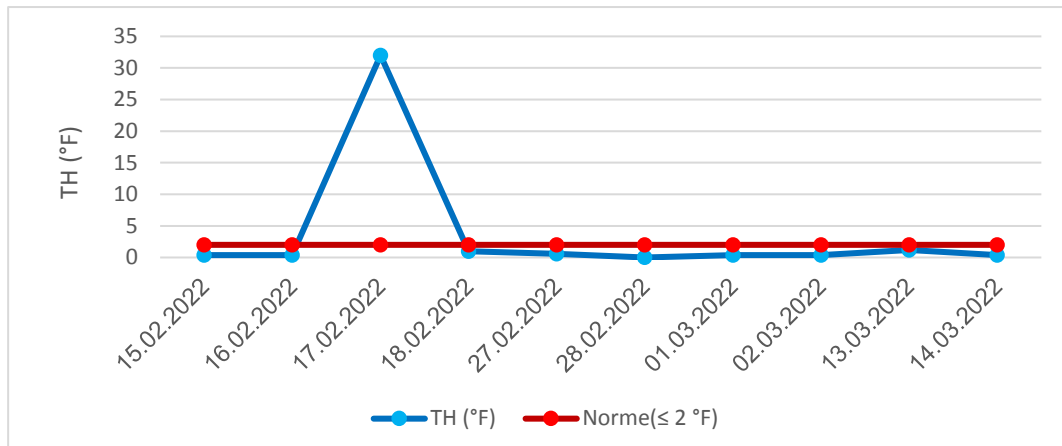
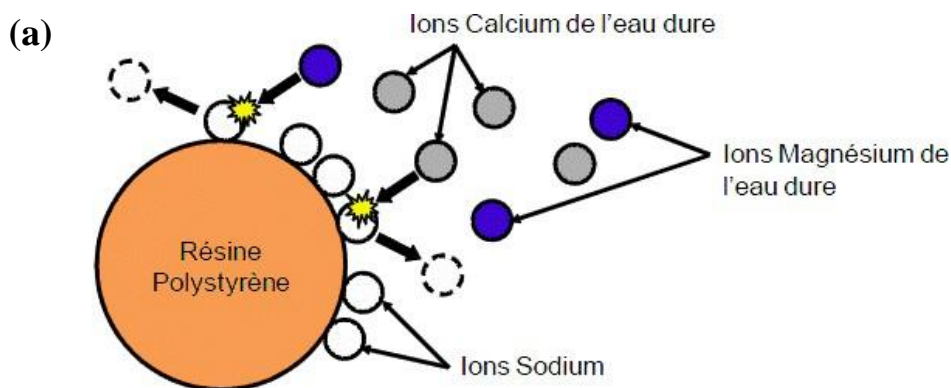


Figure IV.2 Valeurs de TH de l'eau adoucie en fonction du temps.

Des valeurs de TH supérieures à la norme, signifient que l'eau est riche en ions calcium et magnésium qui constituent la dureté de l'eau. Ceci explique que la résine de l'adoucisseur, initialement chargée en sodium et qui permet de permuter les ions Ca^{2+} et Mg^{2+} par ces ions, a cédé tous les ions sodium dont elle était chargée, l'échange d'ions ne peut plus se faire. On dit que la résine est « saturée », les ions calcium et magnésium ne sont plus fixés, et l'eau qui sort du lit de résine est aussi dure que celle qui y rentre. Il est possible de redonner à la résine sa forme d'origine, c'est-à-dire chasser les ions calcium et magnésium de la résine et de les remplacer par des ions sodiques. Cette opération est appelée « régénération ».

Pour cela, on va effectuer une régénération de la résine avec une saumure (solution de NaCl saturée ou chlorure de sodium). Les ions Na^+ vont se fixer sur la résine, tandis que les ions Cl^- entraîneront vers l'égoût les ions Ca^{2+} et Mg^{2+} qui étaient fixés sur la résine. Ainsi, les ions sodium sont de nouveau remis en place sur les résines, alors que les ions calcium et magnésium sont évacués à l'égoût sous forme de chlorures. Une succession de rinçage permet d'éliminer la saumure [89].



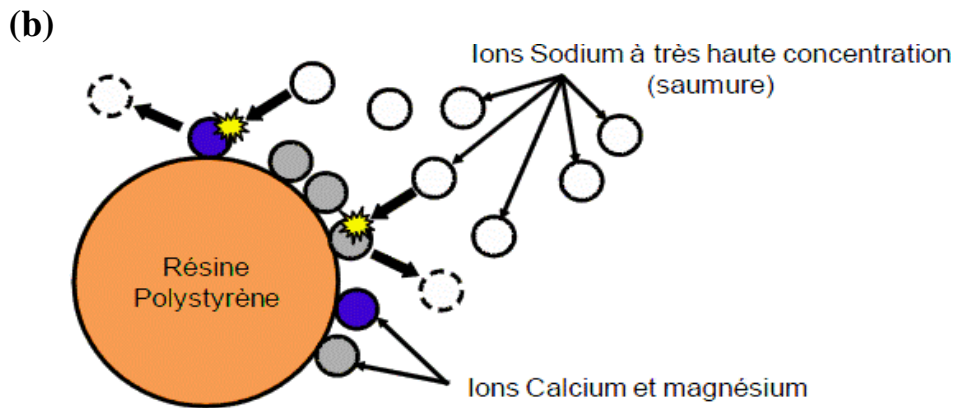


Figure IV.3 Principe de l'adoucissement de l'eau (a) échange d'ions, (b) régénération.

IV.4 Eau Purifiée par osmose inverse (EP)

Le tableau IV.3 et la figure IV.4 présentent les résultats d'analyses de l'eau purifiée par osmose inverse.

Tableau IV.3 Résultats d'analyses de l'eau purifiée par osmose inverse.

Paramètres	Aspect	Conductivité 20°C ($\mu\text{s}/\text{cm}$)	Substances oxydables (eau analyser)	Nitrate (ppm)
Temps (jours)				
Normes	Liquide limpide et incolore	< 4,3	La solution reste légèrement rose	$\leq 0,2$
15.02.2022	Conforme	1,8	Conforme	Conforme
16.02.2022	Conforme	1,82	Conforme	Conforme
17.02.2022	Conforme	0,95	Conforme	Conforme
18.02.2022	Conforme	13,5	Conforme	Conforme
27.02.2022	Conforme	14	Conforme	Conforme
28.02.2022	Conforme	17,29	Conforme	Conforme
01.03.2022	Conforme	18,94	Conforme	Conforme
02.03.2022	Conforme	0,55	Conforme	Conforme
13.03.2022	Conforme	0,26	Conforme	Conforme
14.03.2022	Conforme	0,84	Conforme	Conforme

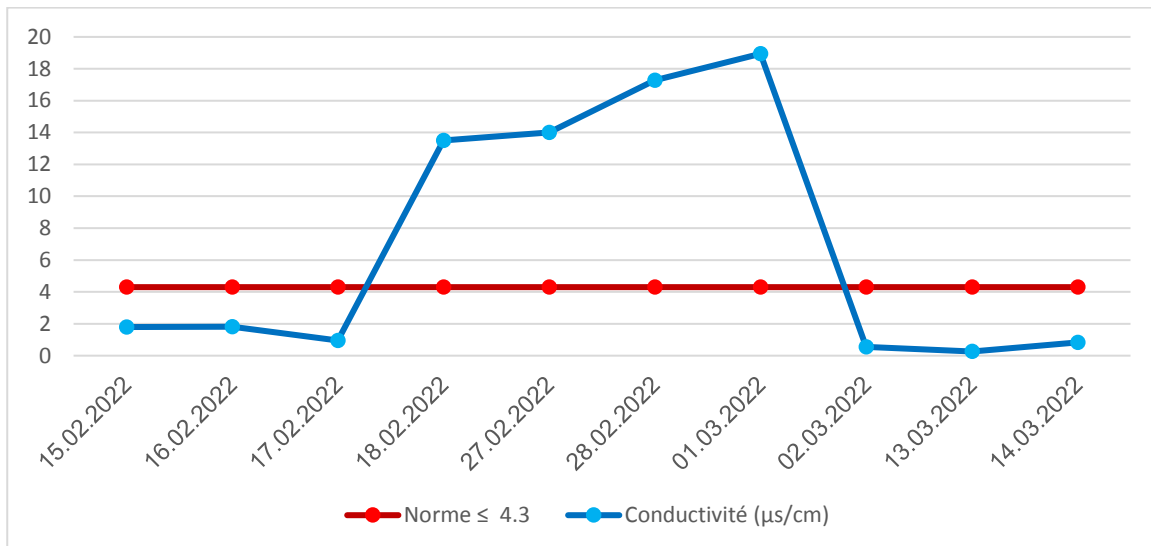


Figure IV.4 Valeurs de conductivité de l'eau osmosée en fonction du temps.

D'après le tableau IV.3, l'aspect de l'eau purifiée est liquide limpide et incolore, ce qui prouve sa conformité.

En ce qui concerne les substances oxydables, les nitrates, les résultats sont certifiés conformes car ils correspondent aux normes données.

Les résultats de la conductivité de l'eau purifiée par osmose inverse à 20 °C, ne sont pas conformes et dépassent la valeur normale pour le 4^{ème}, 5^{ème}, 6^{ème} et 7^{ème} jours. Ceci peut être expliqué par la présence d'ions dans l'eau. La membrane polyamide est la pièce maîtresse d'un osmoseur. Malheureusement, c'est aussi le composant le plus délicat. Au fil de son utilisation, il se forme des dépôts de matières minérales solides sur la surface de la membrane, ce qui a pour effet de diminuer sa capacité de traitement, l'encrassement faisant chuter le flux d'eau traversant la membrane, la production d'eau osmosée va donc diminuer. On procède au nettoyage de la membrane avec une solution d'acides citrique ainsi que des dispersants nécessaires au nettoyage des dépôts de fer et des dépôts inorganiques. La procédure passe par plusieurs étapes :

1. On fait circuler une solution d'eau à 2 % d'acide citrique chauffée à 25-30 °C ;
2. On vérifie le pH de la solution : Le pH devra être compris entre 2 et 3 ou comme recommandé par le fabricant de la membrane. Si le pH est trop haut, ajuster en rajoutant l'acide citrique ;



3. On met en circulation la solution pendant une quinzaine de minutes puis on arrête la pompe de circulation pendant la même durée. On Effectue ceci alternativement pendant environ 2 heures en contrôlant régulièrement le pH.

4. Si au cours du nettoyage le pH remonte au-dessus de 3, on ajoute l'acide citrique mais sans dépasser une concentration de 20 %. Au-delà, renouveler le bain, quand le pH reste stable entre 2 et 3 le nettoyage peut être considéré comme terminé. A la fin, on évacue cette solution de nettoyage et on rince très correctement avec de l'eau.

5. Si la solution de nettoyage devient rapidement très sale et colorée, il faut la vidanger, rincer sommairement et préparer une nouvelle solution en reprenant les étapes depuis la première phase [89].

IV.5 Eau Pour Préparation Injectable (EPPI)

Les résultats d'analyses de l'eau pour préparation injectable sont présentés dans le tableau IV.4 et figure IV.5.

Tableau IV.4 Résultats d'analyses de l'eau pour préparation injectable.

Paramètres Temps (jours)	Aspect	Conductivité ($\mu\text{s}/\text{cm}$)	Carbone organique Total ($\mu\text{g}/\text{L}$)	Nitrate (ppm)
15.02.2022	Conforme	1,31	Non réactif	Conforme
16.02.2022	Conforme	0,98	Non réactif	Conforme
17.02.2022	Conforme	0,47	Non réactif	Conforme
18.02.2022	Conforme	0,8	Non réactif	Conforme
27.02.2022	Conforme	1,9	Non réactif	Conforme
28.02.2022	Conforme	0,69	Non réactif	Conforme
01.03.2022	Conforme	0,66	Non réactif	Conforme
02.03.2022	Conforme	0,85	Non réactif	Conforme
13.03.2022	Conforme	0,24	Non réactif	Conforme
14.03.2022	Conforme	0,33	Non réactif	Conforme
Normes	Liquide limpide et incolore	$\leq 2,1$	$\leq 0,5$	$\leq 0,2$



D'après les résultats obtenus, l'eau pour préparation injectable à un aspect limpide et incolore, ce qui prouve sa conformité.

Les résultats de la conductivité de l'EPPI sont conformes et inférieures à valeur normale.

En ce qui concerne les nitrates, les résultats sont certifiés conformes car ils correspondent aux normes données.

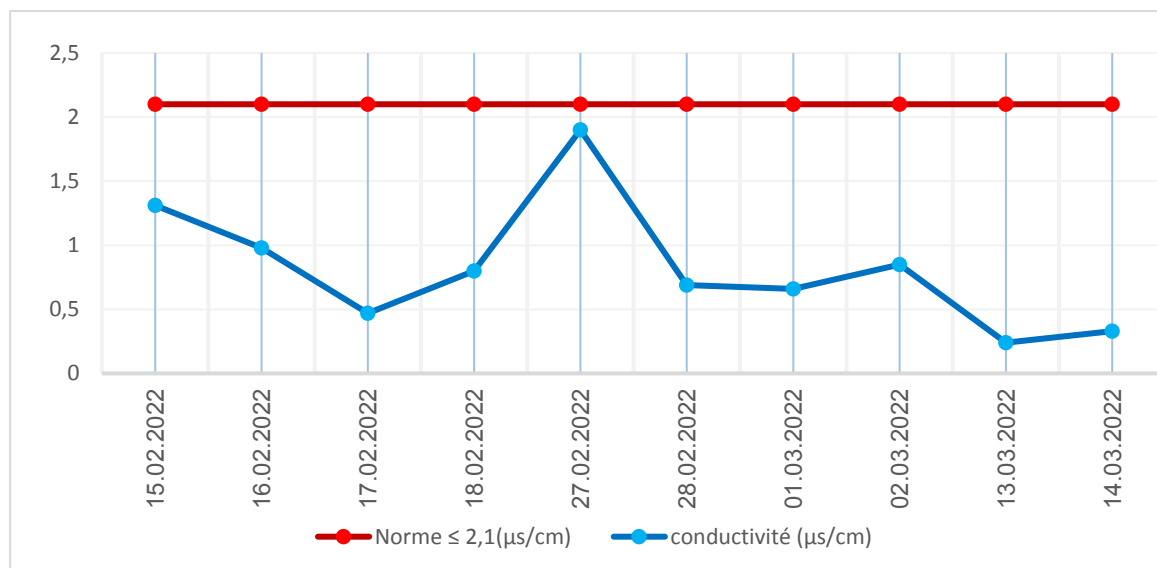


Figure IV.5 Suivi de la conductivité de l'EPPI pour une durée de 10 jours.

IV.6 Matière première

La matière première utilisée dans notre étude est le chlorure de sodium (NaCl). Les résultats obtenus sont démontrés dans le Tableau IV.5.

Tableau IV.5 Résultats d'analyses de chlorure de sodium.

Contrôles	Normes	Résultats
Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche	Conforme
Solubilité	Dans l'eau : facilement soluble Dans l'éthanol anhydre : pratiquement insoluble	Conforme
Conductivité (µs /cm)	≤ 2,1	0,72
pH	4,8 à 6,8	5,97
Dosage (g/L) PE = 50,4 mg	8,83 à 9,17	9,0013



Aspect de la solution S	Limpide et incolore	Conforme
Bromures	≤ 100 ppm	Conforme
Ferrocyanures PE = 2,016g	Il ne développe pas de coloration bleue dans les 10 minutes qui suivent	Conforme
Iodures PE = 5 g	Le mélange ne présente pas de coloration bleue	Conforme
Nitrites ($\lambda = 354 \mu\text{m}$)	$\leq 0,01$	- 0,016
Phosphate	≤ 25 ppm	Conforme
Sulfate	≤ 200 ppm	Conforme
fer	≤ 2 ppm	Conforme
Baryum	Après 2 h, la solution ne présente pas d'opalescence	Conforme
Magnésium et métaux Alcalino-terreux	≤ 100 ppm	Conforme
Perte à la dessiccation (%) PE = 1,0089 g Pf = 10,42 g	$\leq 0,5$ %	0,15 %

D'après les résultats du tableau, la matière première a un aspect cristallin blanc qui favorise sa dissolution dans l'eau donnant un aspect limpide et incolore. Cependant, la matière première forme un précipité dans l'éthanol qui est dû à sa nature organique en défavorisant en conséquence la dissolution des sels comme le NaCl.

Les résultats des tests de conductivité et de pH indiquent qu'ils sont conformes aux normes. Aussi, concernant les métaux de bromures, ferrocyanures, iodures, nitrites, phosphates, sulfates, aluminium, baryum, fer, magnésium et métaux alcalino-terreux, ils figurent dans les normes selon la Pharmacopée Européenne.

Dans le cas du dosage de NaCl, le calcul effectué selon la formule de l'équation (1) donne une valeur de 9,1182 à 10,0534 g/L qui sont conformes aux normes en vigueur.

$$[\text{NaCl}] \text{ (g/L)} = V_{\text{AgNO}_3\text{versé}} (8,6) \times 2 \times 10 \times 0,05845 \quad (1)$$

Pour la perte à la dessiccation, le résultat trouvé du poids à vide, calculé à partir de l'équation (2), est égale à 92,375 g, le poids de la matière première (PE) est estimé à 1,0431g avec une perte de 0,0386 % qui est dans les normes en vigueur.



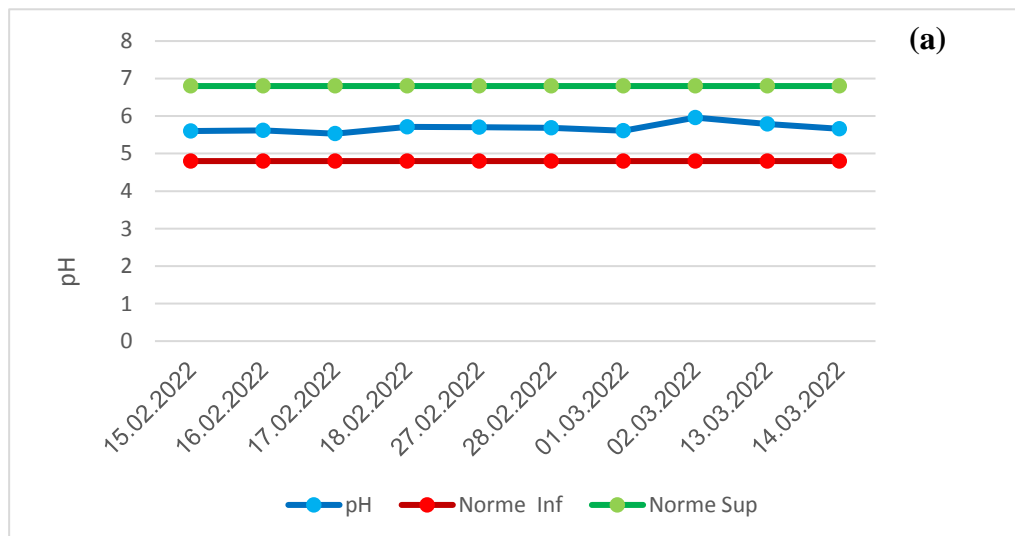
$$\text{Perte à la dessiccation (\%)} = \frac{((\text{Poids à vide} + \text{PE}) - \frac{\text{Final}}{\text{PE}})}{100} \quad (2)$$

IV.7 Soluté Massif dans la cuve

Les résultats d'analyses du soluté massif dans la cuve sont présentés dans le tableau IV.6 et sur la figure IV.6.

Tableau IV.6 Résultats d'analyses de soluté massif dans la cuve.

Paramètres	Norme	Résultats									
		15.02.2022	16.02.2022	17.02.2022	18.02.2022	27.02.2022	28.02.2022	01.03.2022	02.03.2022	13.03.2022	14.03.2022
Aspect	Liquide limpide et incolore	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
pH	4,8 à 6,8	5,6	5,62	5,53	5,71	5,7	5,69	5,61	5,96	5,79	5,66
Dosage	8,83 à 9,17	9	9	8,33	9	8,88	9	9,12	9,12	9	9



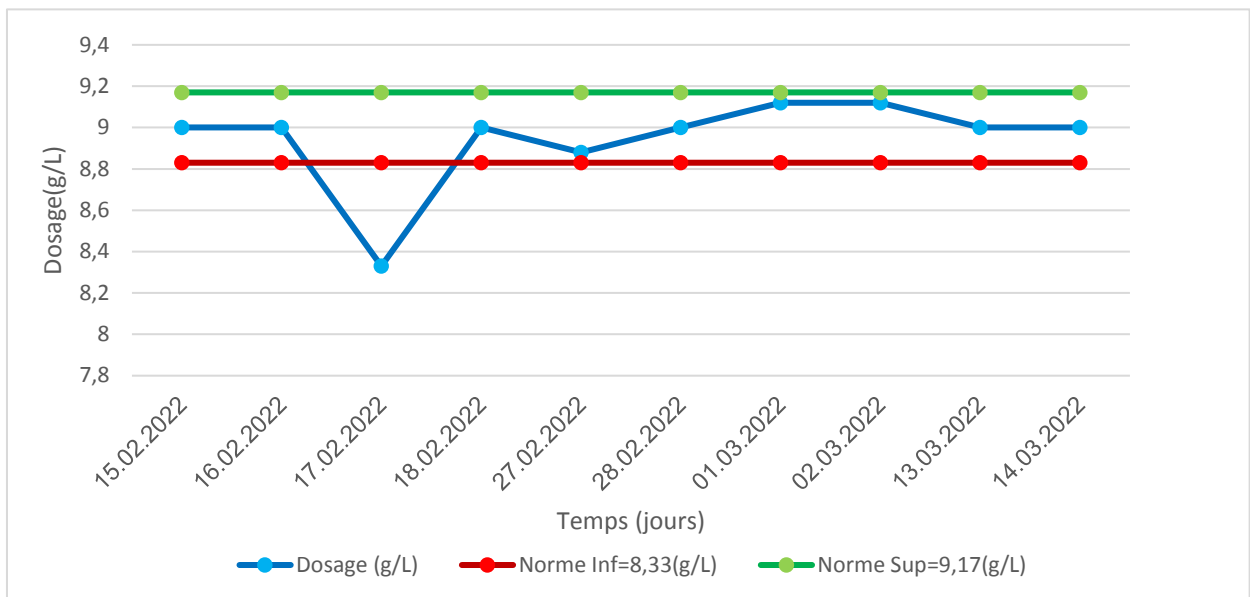


Figure IV.6 Valeurs de pH (a) et de dosage (b) de soluté massif dans la cuve en fonction du temps.

Selon les résultats trouvés, la valeur du pH de soluté massif dans la cuve sont conformes.

On remarque que la concentration en chlorure de sodium (NaCl) dans la cuve est inférieure aux normes.

Des corrections peuvent être portées suivant l'équation ci-après (équation (3)).

$$\text{correction} = \frac{9 - 8,33}{9} \times 16,2 = 1,206 \text{ kg de NaCl} \quad (3)$$

IV.8 Soluté massif (poche) en cours de fabrication

Sur le tableau IV.7 sont présentés les résultats d'analyses de soluté massifs en cours de fabrication.



Tableau IV.7 Résultats d'analyses de soluté massifs en cours de fabrication.

Paramètres	Normes	Temps (jours)									
		15.02.2022	16.02.2022	17.02.2022	18.02.2022	27.02.2022	28.02.2022	01.03.2022	02.03.2022	13.03.2022	14.03.2022
Aspect	Liquide limpide et incolore	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
pH	4,8 à 6,8	5,6	5,6	5,56	5,56	5,8	5,73	5,62	5,63	5,69	5,7
Dosage	8,83 à 9,17	9	9	9	9	9	9,12	9,12	9,12	9	8,88
Volume	500 à 525 mL	520	524	520	520	510	520	524	524	516	520

Comptage particulaire	Norme Particule/ml	Temps (jours)									
		15.02.2022	16.02.2022	17.02.2022	18.02.2022	27.02.2022	28.02.2022	01.03.2022	02.03.2022	13.03.2022	14.03.2022
Particule $\geq 10 \mu\text{m}$	≤ 25	13	02	01	02	01	06	01	07	01	00
Particule $\geq 25 \mu\text{m}$	≤ 03	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00

Selon le tableau IV.7, tous les paramètres étudiés (aspect, pH, dosage et volume) sont conformes et sont comprises dans les limites indiquées dans les normes.

Le test de comptage de particules indique que les résultats sont conformes et ne dépasse pas les limites des normes.

IV.9 Soluté massif (produit fini)

Le tableau ci-dessous illustre les résultats d'analyses du soluté massif (produit fini). D'après les résultats trouvés, nous pouvons conclure que tous les paramètres étudiés ont prouvé leurs conformités et ne dépassants pas les valeurs limites des normes en vigueurs.



Tableau IV.8 Résultats d'analyses de produit fini.

Paramètres	Normes	Temps (jours)									
		15.02.2022	16.02.2022	17.02.2022	18.02.2022	27.02.2022	28.02.2022	01.03.2022	02.03.2022	13.03.2022	14.03.2022
Aspect	Solution limpide, sans particules en suspensions	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ions Na ⁺	Un précipité jaune se dépose	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ions Cl ⁻	Formation d'un précipité blanc caillebotté	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
pH	4,5 à 7	7,01	5,62	5,85	5,87	6	4,9	5,50	5,80	5,90	6,4
Dosage	8,685 à 9,315	9,00	9,12	8,88	8,88	8,88	8,88	9,00	9,00	8,88	9,00
Volume	500 à 525 mL	506	513	526	515	510	500	520	512	512	514

IV.10 Conclusion

Selon notre étude, le groupe Sidal–GDC met tout en œuvre pour produire des médicaments répondants aux normes internationales, et opte pour de nouvelles méthodes d'analyses, ainsi que de résoudre les problèmes auxquels il est confronté, afin d'en assurer la qualité et de préserver la santé du citoyen.



Dans cette étude, au sein de l'entreprise SAIDAL, unité BIOTIC, Gué de Constantine, nous avons pu suivre les différentes étapes de traitement et d'analyse de la qualité des eaux utilisées pour la production de produit pharmaceutiques, la fabrication et le contrôle de qualité des solutés massifs. Le médicament subit plusieurs analyses durant son processus de fabrication et qui doivent répondre aux normes de la Pharmacopée.

Le suivi du processus de fabrication des solutés massifs nous a permis de mettre au point toutes les étapes de production, d'acquérir une bonne connaissances sur les bonnes pratiques de fabrication et d'enrichir en conséquence nos connaissances dans le domaine de la préparation pharmaceutique.

Pendant la période de notre formation, qui a duré environ trois mois, nous avons constaté que cette usine :

- ✚ S'attache à garantir la qualité de tous les médicaments qu'elles fabriquent en suivant le contrôle de qualité des matières premières, y compris l'eau, qui passe par plusieurs étapes du traitement afin de produire une eau ultra pure utilisée dans la production du sérum salé 0,9 %.

- ✚ Les résultats des analyses des matériaux finaux sont très satisfaisants et conformes aux normes européennes.

- ✚ Les analyses physicochimiques, microbiologiques et toxicologiques, lors de l'opération de traitement de l'eau et du processus de production des solutés massifs contribuent à garantir la qualité du produit fini.

- ✚ Les analyses physicochimiques effectuées sur la matière première et le produit fini sont indispensables, car le déblocage des lots de médicaments est tributaire de la conformité des résultats de ces analyses.

- ✚ On a aussi constaté que le respect des bonnes pratiques de fabrication de médicaments est décelée d'une part, dans le respect des conditions d'hygiène et le maintien d'un nettoyage rigoureux de tout l'appareillage et les locaux et, d'autre part, dans la qualification du personnel et du matériel utilisé ainsi que la validation de toutes les méthodes d'analyse.



- [1] OUCHALAL, HOURIA, KHELFAOUI, Hocine, et FERFERA, Yassine. Situation de la R&D dans l'industrie algérienne. Cas de trois entreprises publiques. L'intégration de la science au développement, expériences maghrébines, ADEES, Publisud, 2006, p. 105-122.
- [2] STELLMAN, JEANNE MAGER, Encyclopédie de sécurité et de santé au travail ; International Labour Office, Genève : BIT ; 2000-2004, 3^{ème} éd. Française, traduction de la 4^{ème} éd. Anglaise.
- [3] saidalgroup.dz, 2021), dernière mise à jour le 05 Mars 2021.
- [4] (le groupe SAIDAL, 2019), Brochure présentation du groupe SAIDAL, <https://www.industrie.gov.dz/IMG/pdf/SAIDAL.pdf> dernière mise à jour le 26 Novembre 2019.
- [5] Dr BOUDAA ASMA ; cours généralités sur les médicaments de écoles privée de formation professionnelle année 2017/2018.
- [6]. BRYANT, J., CARLSON, S., MERCHANT, T., & KING, R. (2018). Pharmacy perspectives Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences University of Colorado Anschutz Medical Campus summer fall 2018.
- [7] Graham-L Patrick, Chimie pharmaceutique, édition De Boeck, Paris, 2002.
- [8] Anonyme ; Mejour, 2015). Cours de pharmacologie, Université d'El Oued.
- [9] AIACHE JM, BEYSSAC E, CARDOT JM, HOFFART V, RENOUX R, Initiation à la connaissance du médicament, édition Issy-les-Moulineaux : Masson, 2008.
- [10] JACQUES DANGOUMAU, NICHOLAS MOORE, MATHIEU MOLIMARD, ANNIE FOURRIER-REGLAT KARIN LATRY, FRANÇOISE HARAMBURU GHADA MIREMONT-SALAME, KARINE TITIER, Pharmacologie générale. Université de Victor Segalen, Bordeaux, 2006.
- [11] DENIS WOUESSI DJEWE, Chapitre 6 : Formes galéniques administrées par voie Parentérale, UE6 - Pharmacie Galénique : Voies d'administration et Formes Pharmaceutiques, Université Joseph Fourier de Grenoble, 2011-2012.
- [12] LABRUDE, PIERRE. Société internationale d'histoire de la pharmacie : à propos de la News Lettre, n° 4, 2003. Revue d'Histoire de la Pharmacie, 2003, vol. 91, no 339, p. 496-496.
- [13] LE HIR, ALAIN ET JANOT, M. M. Pharmacie galénique (bonnes pratiques de fabrication des médicaments). Abrégés de pharmacie, 2009..



- [14] Dr I.LIMAYEM BOULSA, 2014, Les préparations pour usage parentéral.
- [15] EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION, et al. Particulate contamination : sub-visible particles. European Pharmacopeia, 2012, p. 3559-62.
- [16] (VERONIQUE BOUCHE,) Généralité sur les grands solutés injectable Pharmacien Hopital Bemujon, 27 Octobre 2008
- [17] Le dictionnaire de l'académie nationale de pharmacie, Janvier 2016)
- [18] ALAIN DAUPHIN, JEAN-BERNARD Cazalam, Dominique Pradeau, Hamita Chaouky, Dominique Saince-Viard, 2003 ; Revue d'histoire d'Un pharmacie : Les solutés de perfusion : histoire d'une forme pharmaceutique majeure née à Thôpital Pp : 219-238.
- [19] AWAD, SHERIF, ALLISON, Simon P, et LOBO, DILEEP N. The history of 0.9% saline; Clinical Nutrition, 2008, vol. 27, no 2, p. 179-188.
- [20] MOUTARD-MARTIN, R. et RICHEL, Ch. Contribution à l'étude des injections intraveineuses de lait et de sucre. Gaz. Med. Paris, 1879, vol. 50, p. 624.
- [21] DASTRE.LOYE ; Compte rendu de la Société de biologie.
- [22] GAZZAH-URGENTISTE, Mounir. Solutés De Perfusion Et Solutés De Remplissage. Mise à jour 2018.
- [23] JEAN-DANIEL, HECQ. Stabilité physico-chimique d'injectables reconstitués en milieu hospitalier : 35 ans de recueil de données. Journal de Pharmacie de Belgique, 2017, vol. 32..
- [24] VINCENT, JEAN-LOUIS, CORTÉS, Diego Orbegozo, et CRISTALLINI, Stefano. Les Solutions Intraveineuses. 2012.
- [25] TAVERNIER, B. Aspects qualitatifs du remplissage vasculaire : les cristalloïdes. 2009. Les Cristalloydes.
- [26] KHIAR, CHAHINEZ. Analyses physico-chimiques et microbiologiques des eaux à usage pharmaceutique. 2013. Thèse de doctorat. UMMTO.
- [27] Anonyme www.eau-poitou-charentes.org
- [28] Pharmacopée Européenne, Monographie "Eau purifiée" (01/2009 :0008).
- [29] Pharmacopée européenne, Monographie "Eau hautement purifiée" (01/2009 :1927).
- [30] W.J.MASSCHELEIN, PROCESSUS UNITAIRES Du traitement de l'eau



- [31] RIVO, RAZAFIMAHEFA Jersin. Contribution à la reprise de la filtration lente sur sable pour l’approvisionnement en eau potable dans les communautés rurales. 1962. Thèse de doctorat. UNIVERSITE D’ANTANANARIVO.
- [32] PIEL, Stéphanie. La qualité de l'eau de la ressource au robinet : proposition d'une méthodologie pour l'identification de situations à risque à l'échelle du bassin versant. Thèse de doctorat. Université de Rennes 1. 2013.
- [33] Anonyme ; article technique ; Principe & Entretien d'un adoucisseur 16/01/2014 <https://www.waterconcept.fr/article/22-principe-entretien-d-un-adoucisseur> 8/05/2022)
- [33] DR, MEHDI METAICHE, Technologie membranaire. juin 2014
- [34] BOUDIER, Yann. Qualification d'un système de production et de distribution d'eau pour préparations injectables. 2014. Thèse de doctorat. Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- [35] CRESCENZI, Greg et NORRIS, Morgan. RO/EDI: The preferred water purification technology for food and beverage laboratories. Life Science Instruments, 2007
- [36] CAIRE-MAURISIER, F. et CLAIR, P. Production et distribution d'eau à usage pharmaceutique. Application à la Pharmacie centrale des armées. Médecine et armées, 2002, vol. 30, no 4, p. 391-396.
- [38] DANIS, PATRICK. Dessalement de l'eau de mer. Techniques de l'ingénieur - Dossier J2700. 10 06 2003.
- [39] MOUCHET, PIERRE. Traitement des eaux avant utilisation - Substances dissoutes. Techniques de l'ingénieur - Dossier G1171. 2000, pp. 1-19.
- [04]-[58] Anonyme ; de l'eau brute (eau de puits, eau de bêche), eau adoucie et eau de chaudière Documents De Référence : Méthode interne Ph. EUR 2017. 9ème édition de saidal. MO.SP-GDC.LCQ.20 ; pages 6, 7, 9, 10,11.
- [59]- [63] Anonyme ; contrôle physico chimique de de l'eau déminéralisée et l'eau purifiée par distillation et par osmose inverse ; Documents de référence : Méthode interne, Ph. EUR 2017.9ème édition. MO.SP-GDC.LCQ.21; version 04 ; pages1-3
- [64]- [67] Anonyme ; Contrôle physico chimique en cours de fabrication du Chlorure de Sodium 0,9% solution pour perfusion ; Ph. EUR 2017.9ème édition de saidal. MO.SP-GDC.LCQ.28 ; pages2, 3,5.
- [68]- [69] Anonyme ; Contrôle physico-chimique de l'eau pour préparation injectable : Nitrate ; Ph. EUR 2017. 9ème édition de Saidal ; MAMP, SP-GDC, LCQ, 21 ; version 04 ; page 2.



- [70]- [73] Aluminium ; pharmacopée EUR 2017. 9ème édition ; page 147.
- [70]- [75] Identification : réaction des chlorures et les réactions du sodium ; pharmacopée EUR 2017. 9ème édition ; page 134.
- [76] Degré de coloration des liquides : procédé II ; pharmacopée EUR 2017 9ème édition ; page 25.
- [77]- [79] Anonyme ; Arsenic 2.4.2 ; procédés A ; pharmacopée EUR 2017. 9ème édition page 141, 142.
- [80] Magnésium et métaux alcalino-terreux 2.4.07 ; pharmacopée EUR 2017. 9ème édition ; page 143.
- [81] Potassium 2.2.22 ; procédés I ; pharmacopée EUR 2017. 9ème édition ; page 39.
- [82] Perte à la dessiccation 2.2.32 ; pharmacopée EUR 2017. 9ème édition ; page 58.
- [83]- [85] titrage potentiomètre ; pharmacopée EUR 2017. 9ème édition ; page 38.
- [86]- [87] Anonyme ; contrôle physico-chimique de chlorure de sodium 0.9 % solution pour perfusion ; Documents De Référence : Méthode interne, Ph. EUR 2017 ; version 04. 9ème édition de saidal. MO.SP-GDC.LCQ.29 ; version 04 ; pages 1, 2.
- [88] Zhen Liu, Résine échangeuse d'ions en mode biologique pour l'enlèvement de matières organiques naturelles des eaux de surface, Thèse de Doctorat, Université de Montréal, 2021.
- [89] Ndeye Wemsy Diagne. Le nettoyage : une étape-clé pour une production durable par procédé à membrane : réflexion sur le lien entre conditions de production et nettoyabilité d'une membrane PES de l'industrie laitière. Université Rennes 1, 2013.



Résumé

L'objectif de cette étude consiste à suivre les étapes de traitement des eaux utilisées dans la production pharmaceutique, et spécialement dans la fabrication des solutés massifs « Sérum salé NaCl 0,9 % », par l'entreprise pharmaceutique SAIDAL, unité BIOTIC, Gué de Constantine, Alger.

Des analyses physico-chimiques de contrôle de qualité sur la matière première, le produit au cours de la fabrication et du produit fini sont effectuées afin d'assurer la qualité, l'efficacité, la pureté, l'identité et la sûreté de produit. Les résultats de ces analyses ont donné des valeurs conformes aux Normes Internationales. Suite à ces résultats, le « Sérum Salé NaCl 0,9 % » est donc considéré de bonne qualité pharmaceutique et est autorisé à être transmis à la Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH).

Mots clés : Sérum Salé NaCl 0,9 %, SAIDAL, fabrication, qualité, physico-chimique, normes.

Abstract

The objective of this study is to follow the steps of treatment of water used in the pharmaceutical production, and especially in the manufacture of the massive solutions « Salted serum NaCl 0.9 % », by the pharmaceutical company SAIDAL, unit BIOTIC, Gué de Constantine, Alger.

Physico-chemical analyses of quality control on the raw material, the product during the manufacturing process and the finished product are carried out in order to ensure the quality, the efficiency, the purity, the identity and the safety of the product. The results of these analyses have given values in accordance with the International Standards. Following these results, the « Salted serum NaCl 0.9 % » is therefore considered of good pharmaceutical quality and is authorized to be sent to the Central Hospital Pharmacy (PCH).

Keywords: Salted serum NaCl 0.9 %, SAIDAL, manufacturing, quality, physicochemical, standards.

ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو متابعة مراحل معالجة المياه المستخدمة في الإنتاج الصيدلاني ، وخاصة في تصنيع المواد المذابة السائلة المصل المالح " NaCl 0.9 % " من قبل الشركة الصيدلانية صيدال ، الوحدة الحيوية ، جسر قسنطينة ، الجزائر العاصمة.

يتم إجراء تحليلات مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية على المواد الخام والمنتج أثناء التصنيع والمنتج النهائي من أجل ضمان جودة المنتج وكفاءته ونقاوته وهوية وسلامة المنتج، أعطت نتائج هذه التحليلات قيماً وفقاً للمعايير الدولية، بعد هذه النتائج ، فإن "المصل المالح" " NaCl 0.9 % " ذا جودة صيدلانية جيدة ومصرح بإرساله إلى صيدلية المستشفى المركزي (PCH). الكلمات المفتاحية : المصل المالح "، "NaCl 0.9% صيدال ، التصنيع، الجودة الفيزيائية والكيميائية، المواصفات.