



ANNEE 1990

THESE N° 23

**VALIDATION D'UNE INSTALLATION DE PRODUCTION  
D'EAU PURIFIEE PAR ULTRAFILTRATION**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 17 Septembre 1990

par

**Jean-Philippe MICHEL**

Né le 6 Avril 1966 à MONTLUCON (ALLIER)

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Monsieur le Professeur LEFORT DES YLOUSES .....	Président
Monsieur BROSSARD, Maître de Conférences .....	Juge
Madame BAUDRY, Pharmacien .....	Juge
Monsieur AUXEMERY, Docteur en Pharmacie .....	Juge

## UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur RABY

ASSESEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM (1<sup>er</sup> Assesseur)

Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences (2<sup>e</sup> Assesseur)

## PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BUXERAUD Jacques	Chimie organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie Fondamentale
LEFORT des YLOUSES Daniel	Pharmacie Galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
LOUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Brotamologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

## SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A mes parents,

qui m'ont soutenu et encouragé tout au long  
de mes études.

Que ce travail constitue pour eux la  
récompense de nombreuses années d'effort,  
ainsi que le témoignage de mon affection et  
de ma reconnaissance.

A Stéphane,

pour sa patience, ses conseils, et sa participation à l'impression de ce travail.

A toute ma famille,

A Maryse,

A Monsieur le Professeur LEFORT DES YLOUSES,

Professeur des Universités de Pharmacie Galénique

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse; tout au long de mes études, j'ai pu apprécier la qualité de votre enseignement, et je tiens à vous exprimer l'assurance de mon plus profond respect.

Pour m'avoir conseillé et encouragé dans la conception de ce travail, veuillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude, et de ma plus vive reconnaissance.

A Monsieur BROSSARD,

Maître de Conférences de Pharmacotechnie

Pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse, et pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail, qu'il me soit permis de vous exprimer toute ma reconnaissance.

A Monsieur AUXEMERY,

Docteur en Pharmacie

Vous m'avez permis de découvrir de nombreux aspects fondamentaux de l'industrie pharmaceutique, qui me seront profitables tout au long de ma carrière.

Je tiens à vous exprimer ici mes sincères remerciements.

**A Madame BAUDRY,**

Pharmacien responsable du contrôle de la Qualité  
au sein de l'établissement Rhône Poulenc Santé  
Propharm de Maisons-Alfort.

Pour m'avoir accueilli et guidé pendant la  
durée de mon stage, pour m'avoir permis  
d'acquérir une expérience profitable, et  
pour l'intérêt que vous avez bien voulu  
porter à ce travail, veuillez trouver ici le  
témoignage de toute ma reconnaissance, et de  
mon plus profond respect.

**A tout le personnel du site de Maisons-Alfort,**

Pour l'amabilité et la bienveillance dont  
vous avez fait preuve à mon égard, je tiens  
à vous exprimer mes plus sincères  
remerciements.

# PLAN



## INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : L'EAU

## 1. L'EAU POTABLE

## 2. CONTAMINATION DES EAUX

2.1. Les principaux contaminants

## 2.1.1. Contaminants solubles

## 2.1.2. Contaminants insolubles

## 3. CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES DES

## EAUX

3.1. Paramètres physiques3.2. Paramètres chimiques

## 3.2.1. Paramètres chimiques non spécifiques

## 3.2.2. Paramètres chimiques spécifiques

3.3. Paramètres biologiques

## 4. LEGISLATION DES EAUX

4.1. L'eau purifiée4.2. L'eau distillée4.3. L'eau pour préparations injectables4.4. L'eau pour dilution des solutions concentréespour hémodialyse

## 5. EAU ET SUBSTANCES PYROGENES

5.1. Historique et Définition5.2. Propriétés5.3. Nature et origine

## 5.3.1. Origine chimique

## 5.3.2. Origine microbienne

#### 5.4. Contrôles de pyrogénicité

5.4.1. Le test sur lapins

5.4.2. Le test L.A.L.

#### 5.5. Méthodes de dépyrogénéation

### 6. UTILISATIONS DE L'EAU DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

6.1. L'eau : agent externe de fabrication

6.2. L'eau en tant qu'excipient

### 7. CONTROLE DES EAUX

#### 7.1. Eau purifiée

7.1.1. Contrôles physico-chimiques

7.1.2. Contrôles biologiques

7.1.2.1. Contrôle microbiologique

7.1.2.2. Pyrogénicité

#### 7.2. Eau distillée

7.2.1. Contrôles physico-chimiques

7.2.2. Contrôles biologiques

7.2.2.1. Contrôle microbiologique

7.2.2.2. Pyrogénicité

#### 7.3. Eau pour préparations injectables

7.3.1. Contrôles physico-chimiques

7.3.2. Contrôles biologiques

7.3.2.1. Contrôle microbiologique

7.3.2.2. Pyrogénicité

7.4. Eau pour dilution des solutions concentrées pour  
hémodialyse

7.4.1. Contrôles physico-chimiques

DEUXIEME PARTIE : LES PROCEDES DE TRAITEMENT UTILISES DANS  
L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

1. PRETRAITEMENT

1.1. Filtration

1.2. Coagulation-floculation

1.3. Chloration

1.4. Filtration sur charbon actif

1.5. Adoucisseurs

1.6. L'ultrafiltration

2. LES ECHANGEURS D'IONS

2.1. Généralités

2.1.1. Définition

2.1.2. Les réactions chimiques de l'échange  
d'ions

2.2. Structure et classification des échangeurs d'ions

2.2.1. Echangeurs de cations

2.2.1.1. Echangeurs de cations minéraux  
et charbons sulfonés

2.2.1.2. Les échangeurs de cations  
synthétiques

\* échangeurs fortement acides

\* échangeurs faiblement acides

2.2.2. Echangeurs d'anions

2.2.2.1. Echangeurs faiblement ou  
moyennement basiques

2.2.2.2. Echangeurs fortement basiques

2.3. Caractéristiques des échangeurs d'ions

## 2.4. Utilisation des échangeurs d'ions

### 2.4.1. Echange d'ions sur lit fixe

2.4.1.1. Régénération à co-courant

2.4.1.2. Régénération à contre-courant

2.4.1.3. Emploi de lits superposés

2.4.1.4. Les échangeurs à lit flottant

2.4.1.5. Les échangeurs d'ions à lits  
mêlés

### 2.4.2. Echange d'ions sur lit mobile

## 2.5. Problèmes liés à la déminéralisation de l'eau par échange d'ions

## 3. DISTILLATION

### 3.1. Définition et principe

### 3.2. Le distillateur conventionnel à simple effet

### 3.3. Le distillateur à effets multiples

### 3.4. Le distillateur à thermocompression

### 3.5. Problèmes liés à la distillation

3.5.1. Les impuretés volatiles

3.5.2. Substances non volatiles entraînées  
par primage

3.5.3. Impuretés provenant de l'appareil

3.5.4. Impuretés apportées par les  
microorganismes

## 4. TECHNIQUES SEPARATIVES SUR MEMBRANES

### 4.1. Les différentes techniques utilisées

## 4.2. La microfiltration

4.2.1. Définition

4.2.2. Mécanisme de transfert

4.2.3. La microfiltration tangentielle

4.2.4. Les médias filtrants utilisés en microfiltration

4.2.4.1. Les filtres en profondeur

4.2.4.2. Les filtres membranes

4.2.4.3. Association des filtres en profondeur et des filtres membranes

4.2.4.4. Facteurs influençant la sécurité de la filtration

4.2.4.4.1. Contrôle du milieu filtrant

4.2.4.4.2. Le Bioburden

## 4.3. L'ultrafiltration

4.3.1. Définition

4.3.2. Mécanisme de transfert

4.3.2.1. La diffusion moléculaire

4.3.2.2. Le tamisage moléculaire

4.3.2.3. Le phénomène de polarisation de concentration

4.3.3. Membranes utilisées en ultrafiltration

4.3.3.1. Les membranes anisotropes

\* les membranes en acétate de cellulose

\* les membranes en polymères synthétiques

## 4.3.3.2. Les membranes composites

- \* membranes composites à base de polymères synthétiques

- \* membranes minérales

## 4.3.4. Les modules d'ultrafiltration

4.3.4.1. Les modules plans

4.3.4.2. Les modules à membranes tubulaires

4.3.4.3. Les modules à lames

4.3.4.4. Les modules à microtubes

## 4.3.5. Les installations d'ultrafiltration

## 4.3.6. Le prétraitement

## 4.3.7. Utilisations de l'ultrafiltration

4.4. L'Osiose Inverse

## 4.4.1. Définition; principe

## 4.4.2. Mécanisme de transfert

4.4.2.1. Flux de solvant

4.4.2.2. Flux de soluté

4.4.2.3. Coefficient de passage aux

sels

4.4.2.4. Taux de conversion

4.4.2.5. Concentration au rejet

4.4.2.6. Influence de différents

facteurs sur les transferts

## 4.4.3. Membranes utilisées en Osiose Inverse

4.4.3.1. Membranes en diacétate de cellulose

4.4.3.2. Membranes en triacétate de cellulose

4.4.3.3. Membranes en polyamides  
aromatiques

4.4.3.4. Membranes composites

4.4.4. Modules utilisés en Osmose Inverse

4.4.4.1. Modules tubulaires

4.4.4.2. Modules spirales

4.4.4.3. Modules à fibres creuses

4.4.5. Conception de l'installation

4.4.6. Utilisations de l'Osmose Inverse

## 5. DECONTAMINATION PAR LES RAYONS ULTRA-VIOLETS

5.1. Principe

5.2. Production

5.3. Avantages et inconvénients

5.4. Mise en œuvre

TROISIEME PARTIE : DESCRIPTION D'UNE INSTALLATION DE TRAITEMENT  
DE L'EAU

1. OBJECTIF DE L'INSTALLATION

1.1. Utilisations de l'eau purifiée

1.2. Nécessités de qualité

2. CHOIX DU PROCEDE DE TRAITEMENT

3. LE SYSTEME DE PRETRAITEMENT

4. DESCRIPTION DE L'INSTALLATION

4.1. Les modules d'ultrafiltration

4.1.1. Les membranes

4.1.2. Les modules

4.2. La boucle de distribution

4.3. Le poste de nettoyage

4.4. Le poste et les instruments de contrôle

4.4.1. La température

4.4.2. Le débit

4.4.3. La pression

4.4.4. La conductivité

4.4.5. Le pH

4.4.6. Le tableau synoptique

5. FONCTIONNEMENT DE L'INSTALLATION

5.1. Le cycle PRODUCTION

5.2. Le cycle DEBIT A L'EAU

5.3. Le cycle NETTOYAGE

5.4. Le cycle STERILISATION

5.5. Le mode manuel



## QUATRIEME PARTIE : VALIDATION

### PREMIER VOLET : GENERALITES

#### 1. INTRODUCTION

#### 2. DEFINITION ET BUT DE LA VALIDATION

#### 3. CHAMP D'APPLICATION

#### 4. ORGANISATION DE LA VALIDATION

##### 4.1. Spécification

###### 4.1.1. Définition

###### 4.1.2. Conséquences

##### 4.2. Qualification

###### 4.2.1. Définition

###### 4.2.2. Mise en œuvre

##### 4.3. Validation

###### 4.3.1. Définition et structure

###### 4.3.2. Différents types de validations

###### 4.3.3. Mise en œuvre et contrôles

##### 4.4. Plan type de validation

#### 5. LES DOCUMENTS

#### 6. L'APRES VALIDATION

**SECOND VOLET : LA VALIDATION DE L'INSTALLATION D'ULTRAFILTRATION****1. SPECIFICATION**1.1. Le cahier des charges

- 1.1.1. But et localisation de l'installation
- 1.1.2. Spécifications fonctionnelles
- 1.1.3. Spécifications de construction
- 1.1.4. Exigences particulières
- 1.1.5. Documentation

**2. QUALIFICATION**2.1. Qualification de l'installation2.2. Calibration des instruments et contrôlesmécaniques

- 2.2.1. Calibration des instruments de mesure
- 2.2.2. Contrôle des membranes

2.3. Qualification en fonctionnement

- 2.3.1. Vérification du fonctionnement des équipements
- 2.3.2. Qualification des sous-systèmes

**3. VALIDATION**3.1. Validation du cycle de nettoyage3.2. Validation du cycle de stérilisation3.3. Validation du cycle de production

- 3.3.1. Mesures de température
- 3.3.2. Analyse de l'eau produite

**4. SUIVI DE L'INSTALLATION**4.1. Procédures

- 4.1.1. Cycle production
- 4.1.2. Cycle de débit à l'eau
- 4.1.3. Cycle de nettoyage

4.1.4. Cycle de stérilisation

4.2. Contrôles

4.2.1. Contrôle des paramètres de  
l'installation

4.2.2. Contrôle de la qualité de l'eau

4.2.2.1. Contrôles physico-chimiques

4.2.2.2. Contrôles biologiques

5. REVALIDATION

CONCLUSION

# INTRODUCTION

De par son rôle fondamental dans les métabolismes animaux et végétaux, l'eau constitue l'élément le plus indispensable à la vie.

Ses exceptionnelles qualités de solvant, qui lui confèrent son importance dans le monde vivant, sont également à l'origine de sa pollution, qui constitue un des problèmes vitaux de cette fin de XX<sup>e</sup> siècle.

L'eau naturelle ne peut être utilisée en tant que telle ni pour la consommation humaine, ni pour un usage industriel. En vue de satisfaire la première catégorie d'utilisateurs, des traitements sont appliqués aux eaux naturelles afin de les rendre potables.

Cependant, l'eau potable n'est pas suffisamment purifiée pour satisfaire les besoins de certaines installations industrielles, telles que les industries alimentaires, électroniques, et l'industrie pharmaceutique. En effet, les exigences de Qualité qui pèsent sur le médicament, et qui tendent à se renforcer avec l'apparition des Bonnes Pratiques de Fabrication imposent des critères de Qualité de plus en plus stricts à tous les éléments qui entrent en contact avec celui-ci. L'eau, en tant que matière première, solvant, et agent de nettoyage, se doit de présenter un niveau de Qualité irréprochable.

Les techniques de purification de l'eau ont subi un développement important au cours des dernières années, afin de satisfaire les besoins des entreprises exigeant de l'eau de haute pureté pour leurs fabrications.

Cette étude se propose d'aborder les problèmes et nécessités liés à l'installation, à l'utilisation et à la Validation d'un équipement de purification de l'eau.

Dans un premier chapitre, nous effectuerons un rappel concernant les contaminants de l'eau, les normes et les législations en vigueur, ainsi que les différentes catégories d'eau et leur rôle dans l'industrie pharmaceutique.

Le second volet sera consacré à l'étude de différentes techniques utilisées dans l'industrie pharmaceutique pour la purification de l'eau.

Nous aborderons ensuite l'étude d'une installation de production d'eau purifiée utilisant l'Ultrafiltration, qui alimente un site de production de produits pharmaceutiques.

La dernière partie de ce travail portera sur la Validation. Après un rappel consacré aux nécessités et aux modalités de cette opération, nous étudierons les opérations qui ont conduit à la Validation de l'installation citée en exemple.

L'EAU

## 1. L'EAU POTABLE

Nous étudierons l'eau potable en premier lieu pour plusieurs raisons :

- elle constitue la qualité minimale exigée pour les fabrications ou les besoins annexes de l'industrie pharmaceutique. En effet, l'eau de forage, qu'elle soit ou non potable, ne peut être utilisée que pour le refroidissement des machines et les dispositifs à incendie.

- elle fait l'objet de réglementations nationales et internationales

- la production d'eau purifiée se fait en général à partir de l'eau potable.

L'eau potable fait l'objet d'une monographie dans la X<sup>e</sup> édition de la Pharmacopée Française, qui la définit comme: *"étant destinée à la consommation humaine, agréable à consommer, et non susceptible, en règle absolue, de porter atteinte à la santé"*. (1)

Les principales dispositions juridiques françaises concernant les eaux destinées à la consommation humaine se trouvent dans le Code de la Santé Publique (Livre 1<sup>er</sup>, Titre 1<sup>er</sup>), et ses textes d'application, parus au Journal Officiel entre 1961 et 1973.

Le Conseil des Communautés Européennes a adopté le 15 Juillet 1980 une directive (parue au Journal Officiel de la C.E.E. le 30 Juillet 1980), qui s'applique à l'ensemble des eaux destinées à la consommation humaine.



Cette directive concerne :

- les normes de potabilité des eaux à usage alimentaire.

- les types d'analyses et de contrôles nécessaires, ainsi que les fréquences de prélèvement.

- les méthodes d'analyse nécessaires à l'appréciation quantitative des concentrations pour les différents paramètres retenus.

Selon cette directive, les paramètres représentatifs de la qualité de l'eau potable se divisent en 5 rubriques :

\* paramètres organoleptiques (couleur, turbidité, odeur, saveur)

\* paramètres physico-chimiques (température, pH, conductivité, chlorures, sulfates, calcium, etc...)

\* paramètres concernant les substances indésirables (nitrates, nitrites, ammonium, hydrocarbures, phénols, zinc, etc...)

\* paramètres concernant les substances toxiques (arsenic, cadmium, cyanures, plomb, nickel, etc...)

\* paramètres microbiologiques (coliformes totaux, coliformes fécaux, streptocoques fécaux, clostridium sulfito-réducteurs). De plus, les eaux destinées à la consommation humaine ne doivent pas contenir d'organismes pathogènes tels que:

- Salmonelles
- Staphylocoques pathogènes
- Bactériophages fécaux
- Entérovirus

ni organismes parasites, algues, ou autres éléments figurés (protozoaires, animalcules) (2)

## 2. CONTAMINATION DES EAUX

Les contaminants présents dans l'eau sont de natures et d'origines très variées, mais l'élément le plus important de la purification des eaux reste la concentration de ces impuretés; en effet, exception faite de l'eau de mer, les eaux naturelles contiennent une concentration en contaminants qui serait considérée comme négligeable dans tout autre produit chimique. La salinité totale de l'eau brute dépasse rarement 0,05 %, tandis que le degré de contamination de l'hydroxyde de sodium, à titre d'exemple représente 1 % .

Ceci confère à la purification de l'eau sa spécificité, et impose la mise en place de traitements très efficaces.

### 2.1. Les principaux contaminants (13)

Les différents contaminants rencontrés dans les eaux peuvent être classés en plusieurs catégories, en fonction de leur solubilité et de leur origine .

#### 2.1.1 Contaminants solubles

- *d'origine naturelle*

\* ionisés:

- sels minéraux

\* non ionisés:

- matières organiques

- lignines

- tanins

- protéines
- pyrogènes
- gaz (oxygène et oxyde de carbone)

- *d'origine polluante*

- \* ionisés:
  - acides
  - bases
  
- \* non ionisés:
  - alcools (phénols)
  - détergents
  - sucres
  - solvants
  - gaz (ammoniac, hydrogène sulfuré, chlore)

2.1.2. Contaminants insolubles

- *d'origine naturelle*

- \* particules:
  - oxydes métalliques
  - silice
  - bactéries
  - virus
  - fibres
  
- \* non miscibles:
  - acides gras

- *d'origine polluante*

\* particules:           - fibres  
                              - laine  
                              - coton  
                              - synthétiques  
                              - résines

\* non miscibles:       - huiles  
                              - pesticides  
                              - solvants

### 3. CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES DES EAUX

La qualité d'une eau se définit en fonction d'une gamme de paramètres, que l'on peut regrouper en trois catégories :

\* les paramètres physiques

\* les paramètres chimiques

\* les paramètres biologiques

#### 3.1. Paramètres physiques

On distingue : - l'odeur et la saveur, qui sont des paramètres difficilement mesurables, mais qui constituent néanmoins de bons indicateurs du changement de caractère d'une eau.

- la couleur est un paramètre rarement utilisé, qui témoigne d'une altération de la potabilité.

- la turbidité, qui indique la présence de particules en suspension. Ce paramètre peut être mesuré par de nombreuses méthodes, parmi lesquelles on trouve le turbidimètre.

Cet appareil utilise la mesure de la lumière diffusée par les particules en suspension sous

l'action d'un faisceau incident. (3)

### 3.2. Paramètres chimiques

#### 3.2.1. Paramètres chimiques non spécifiques

Ces paramètres sont considérés comme non spécifiques car ils sont influencés par plusieurs facteurs concomitants. (4)

Les résultats des analyses sont évalués en milliéquivalents/g par litre, mais dans la pratique quotidienne du traitement de l'eau, plusieurs autres unités sont utilisées:

le Degré Français, qui correspond à la concentration d'une solution N/5000

le Poids de CaCO<sub>3</sub> équivalent : 1 degré français = 10 p.p.m. de CaCO<sub>3</sub> "équivalent"  
1 mEq = 5 degrés français

Les paramètres utilisés sont les suivants:

\* Titre hydrotimétrique (T.H.) ou dureté :  
il est fonction du taux d'ions Calcium et Magnésium qui sont responsables de dépôts dans les tuyauteries et les appareils. Ce titre est exprimé en degrés français ou milliéquivalents (mEq).

On distingue: - la dureté totale qui indique la teneur en sels de Calcium et Magnésium.

- la dureté calcique qui indique la teneur en sels de Calcium.

- la dureté permanente qui indique la teneur en Sulfate et Chlorure de Calcium et Magnésium.

- la dureté temporaire qui indique la teneur en Bicarbonate et Carbonate de Calcium et Magnésium.

\* Titre Alcalimétrique Complet (T.A.C.): il évalue l'ensemble des ions contribuant à l'alcalinité de l'eau, c'est à dire: bicarbonates de Calcium, Magnésium et Sodium. Il s'exprime en degrés français ou milliéquivalents. On utilise également le Titre Alcalimétrique simple (T.A.), qui représente la dose d'hydroxydes additionnée de la moitié de la dose de carbonates. La connaissance de ces valeurs permet d'apprécier l'agressivité de l'eau, ou sa tendance à l'incrustation, car ces deux phénomènes dépendent de l'équilibre entre l'acide carbonique libre et les carbonates.

\* Les Sels d'Acides Forts (S.A.F.) : Ce sont les Sulfates, Chlorures, Nitrates et Phosphates de Calcium, Magnésium et Sodium. Cette valeur s'exprime en degrés français ou milliéquivalents.

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



correspondant aux sels présents dans l'eau.

Les trois paramètres que nous venons d'étudier sont liés par l'équation suivante:

$$\text{T.H.} + \text{Sels de Sodium} = \text{T.A.C.} + \text{S.A.F.}$$

Pour obtenir la minéralisation totale, il faut ajouter à l'un des deux membres de cette équation la silice et le gaz carbonique.

Exemple: eau moyenne de PARIS

$$\text{T.H.} = 30^\circ$$

$$\text{Sels de Sodium} = 5^\circ$$

$$\text{T.A.C.} = 26^\circ$$

$$\text{S.A.F.} = 9^\circ$$

$$\text{Silice} = 2^\circ$$

$$\text{On a } \text{T.H.} + \text{Sels de Sodium} = 35^\circ$$

$$\text{T.A.C.} + \text{S.A.F.} = 35^\circ$$

$$\text{Minéralisation totale} = 35^\circ + 2^\circ \text{ de Silice} = 37^\circ$$

\* pH : il représente la quantité d'ions  $\text{H}^+$  présents dans l'eau, et traduit ainsi son acidité ou son alcalinité. Différentes méthodes peuvent être utilisées pour le mesurer: papiers réactifs, méthode colorimétrique ou pH-mètres (qui font appel à l'électrométrie, et utilisent une électrode de référence et une électrode de mesure) (3-5)

\* Conductivité électrolytique : L'eau oppose une certaine résistance au passage du courant, dont l'intensité est fonction de la concentration en sels.

La Conductivité, qui s'exprime en microsiemens par centimètre ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ ) représente la capacité de l'eau à conduire le courant électrique. Son inverse: la résistivité, s'exprime en Ohms par centimètre carré par centimètre ( $\Omega/\text{cm}^2/\text{cm}$ ).

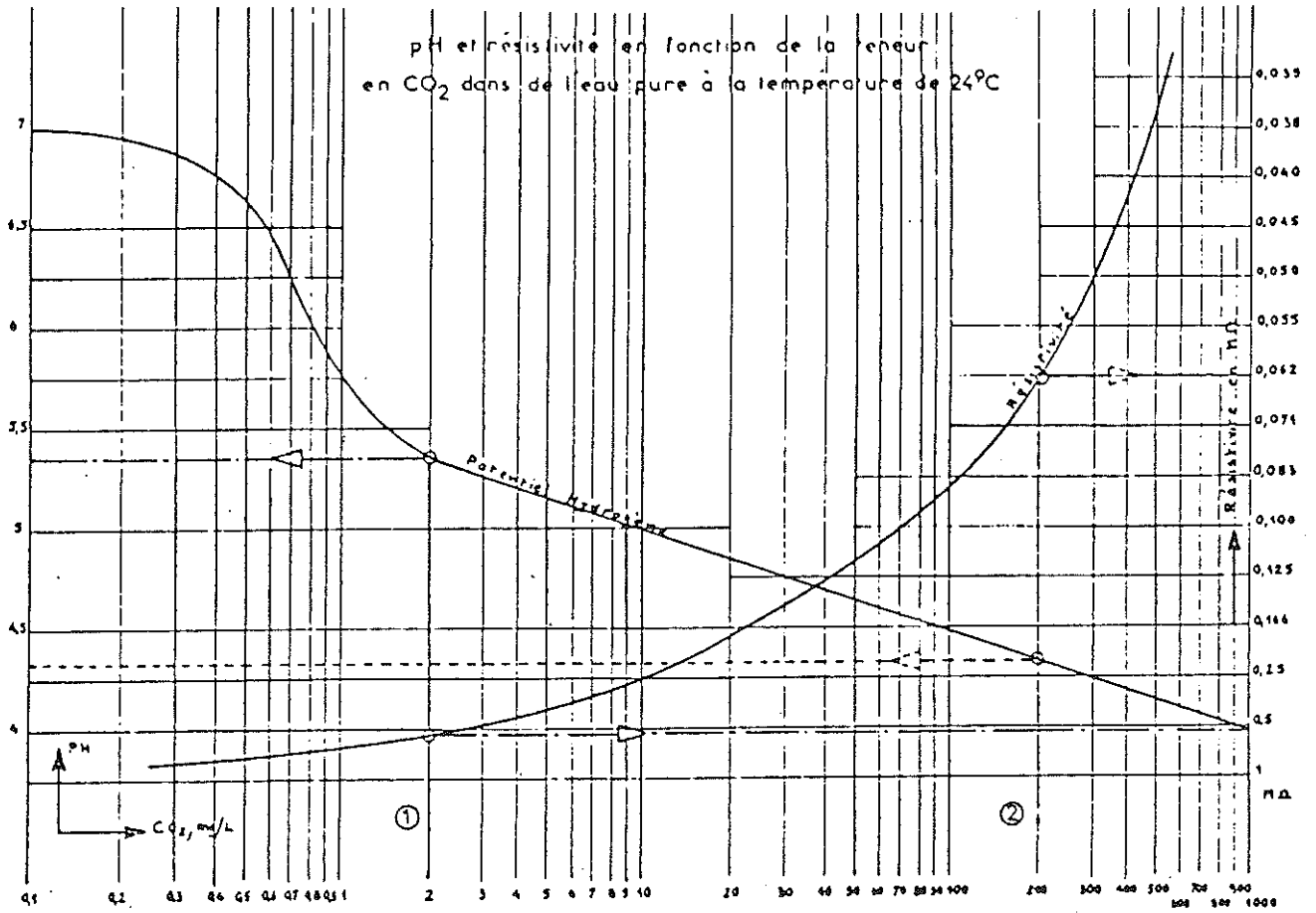
Les appareils utilisés pour effectuer les mesures sont les résistivimètres et les conductimètres. Il est important de noter que la mesure doit s'effectuer à l'abri de l'air (afin d'éviter l'influence du gaz carbonique de l'air), et à une température de référence de  $15^\circ\text{C}$ , ce qui impose un appareillage muni d'un dispositif de correction automatique de la température. Le pH influence également la conductivité de manière importante. (figure 1)

### 3.1.1. Paramètres chimiques spécifiques

Ils regroupent tous les éléments dissous.

\* Fer : il affecte la potabilité de l'eau. On rencontre le plus souvent le Carbonate ferrique, qui peut se transformer à l'air en Hydroxyde ferrique, qui colore l'eau.

\* Manganèse: il présente les mêmes propriétés que le fer.



**Figure 1** : représentation du pH et de la résistivité  
en fonction de la teneur en  $\text{CO}_2$ . (6)

\* Cuivre et Zinc : ils affectent également la potabilité de l'eau, et ont une action agressive sur les conduites métalliques.

\* Calcium et Magnésium : ils influencent la dureté de l'eau.

\* Sodium et Silice : présentent une action corrosive.

\* Métalloïdes toxiques : Arsenic, Cadmium, Chrome ...

\* Chlorures, Nitrates, Phosphates

\* Matières organiques d'origine polluante:  
détergents, phénols.

\* Matières organiques d'origine naturelle:  
acides humiques, acides lignosulfoniques.

\* Gaz dissous: Oxygène et gaz carbonique sont les plus importants en ce qui concerne la purification de l'eau.

### 3.3. Paramètres biologiques

Tous les organismes vivants présents dans l'eau deviennent indésirables lorsqu'il s'agit d'obtenir une eau pure. Leurs actions sont diverses, et la gêne occasionnée peut être de plusieurs ordres.

\* les différentes formes de Plancton peuvent coloniser les réseaux et les réservoirs, mais leur présence est extrêmement rare dans les eaux de haute pureté qui sont utilisées dans l'industrie pharmaceutique.

\* les Bactéries sont à l'origine de nombreuses maladies, et peuvent également être une source de corrosion (sulfobactéries et ferrobactéries). L'eau constitue pour elles un véhicule et un milieu de culture.

Les bactéries constituent la principale menace pour les eaux à usage pharmaceutique, en particulier dans le domaine des préparations injectables.

Il convient de considérer non seulement la quantité de germes présents dans l'eau, mais également leur espèce.

A titre d'exemples, on peut citer:

Bactéries pathogènes:

- Salmonella typhosa et para-typhi, qui sont responsables de la fièvre typhoïde.
- Shigella dysenteriae: bacilles dysentériques
- Vibrio cholerae: le vibrion cholérique
- Proteus vulgaris: responsable de diarrhées
- Bacille pyocyanique: provoque l'Anthrax

Bactéries responsables de fermentations:

- Bacillus lacticus: fermentation lactique
- Clostridium pastorianum: décomposition de la cellulose avec production d'acide butyrique.
- Micrococcus urae: fermentation ammoniacale

Bactéries de la corrosion:

- Leptothrix
- Crenothrix
- Galionella

\* les Virus , qui sont à l'origine de nombreuses maladies:

- Poliomyélite
- Hépatites
- Leptospirose

\* les Protozoaires : amibes et kystes

\* les Vers pathogènes:

- Douve
- Bilharziose

Les normes utilisées en matière de contrôle microbiologique des eaux seront étudiées dans le paragraphe 7, consacré aux contrôles.

#### 4. LEGISLATION DES EAUX

Il existe de nombreuses législations internationales, définissant de multiples catégories d'eau en fonction de l'usage auquel elles sont destinées.

Dans ce paragraphe, nous nous intéresserons aux différentes qualités d'eau utilisées pour la production de produits pharmaceutiques, qui figurent à la Pharmacopée Française X<sup>e</sup> Edition. L'eau potable ayant fait l'objet d'une étude précédemment, il ne sera ici question que des autres qualités d'eau.

##### 4.1. L'eau purifiée

La Pharmacopée Française la définit comme *"une eau préparée soit par distillation, soit à l'aide d'un échangeur d'ions, ou par tout autre procédé approprié, à partir de l'eau potable."* (1)

Il s'agit donc d'une eau déminéralisée, qui peut être obtenue par différentes méthodes; nous étudierons ses utilisations dans le paragraphe 6.

L'U.S.P. XXII (Pharmacopée des Etats Unis) comporte une monographie "Purified Water", qui laisse également toute liberté en ce qui concerne le mode de traitement. L'échange d'ions, l'osmose inverse, ou *"tout autre procédé approprié"* peuvent être utilisés. (7)

#### 4.2. L'eau distillée

Selon la Pharmacopée Française: "c'est une eau préparée par vaporisation de l'eau potable suivie d'une condensation de la phase vapeur. L'opération est effectuée dans un appareil dont les surfaces en contact avec le liquide sont en verre neutre, en quartz ou en métal approprié. Cet appareil est muni d'un dispositif convenable pour éviter le primage." (1)

Les essais et caractères de l'eau distillée sont les mêmes que ceux de l'eau purifiée.

#### 4.3. L'eau pour préparations injectables

La Pharmacopée Française donne une définition proche de celle de l'eau distillée, mais qui s'accompagne d'exigences plus strictes: "l'eau P.P.I. est obtenue à partir d'eau potable ou d'eau purifiée qui est distillée dans un appareil dont les surfaces en contact avec l'eau sont de verre neutre, de quartz ou de métal approprié. Cet appareil est muni d'un dispositif efficace pour éviter le primage. L'appareil doit fournir une eau exempte de pyrogènes, ce qui impose un entretien correct. La première fraction du distillat, obtenue lors de la mise en marche, est rejetée. Le distillat est ensuite recueilli et conservé dans des conditions destinées à éviter toute croissance de micro-organismes et toute autre contamination." (1)

L'eau pour préparations injectables doit satisfaire aux mêmes essais que l'eau purifiée, auxquels s'ajoutent des essais de stérilité et d'apyrogénicité.



L'U.S.P. XXII accepte l'osmose inverse au même titre que la distillation comme mode de préparation de l'eau P.P.I. (Water for Injection) (7)

#### 4.4. L'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse

La monographie de la Pharmacopée Française la définit comme suit: "L'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse est préparée par distillation, par osmose inverse, par échange d'ions ou par tout autre procédé approprié, à partir de l'eau potable." (1)

L'hémodialyse représente l'ensemble des échanges qui s'effectuent à travers une membrane semi-perméable entre le sang d'un malade et une solution de composition électrolytique proche de celle du plasma. Ces échanges sont réalisés par l'intermédiaire d'un dialyseur (également appelé rein artificiel).

Les solutés pour hémodialyse sont obtenus par dilution au trente-cinquième de solutions concentrées avec de l'eau pour hémodialyse. Du fait de son utilisation en grande quantité, cette eau doit présenter une composition ionique précise, doit être bactériologiquement pure, et ne doit pas contenir d'éléments minéraux ou organiques toxiques.

## 5. EAU ET SUBSTANCES PYROGENES

Nous allons nous intéresser plus particulièrement aux substances pyrogènes, en tant que contaminant des eaux, pour plusieurs raisons:

- elles représentent les contaminants les plus difficiles à éliminer, et leur suppression fait appel aux techniques de purification les plus fines et les plus performantes.

- les pyrogènes sont des contaminants particulièrement indésirables dans les préparations pharmaceutiques injectables, et la fabrication de ce type de produits doit être réalisée avec une eau parfaitement apyrogène.

### 5.1. Historique et Définition

Dès 1865, BILROTH observe l'apparition de fièvre chez certains patients soumis à des injections. Il attribue d'abord cette élévation de température à une "pyrogénicité" des principes actifs contenus dans le médicament, mais il constate par la suite que l'injection de l'eau distillée utilisée produit le même phénomène. Il conclue donc que la contamination du solvant est à l'origine de cette fièvre produite par l'injection.

Le terme "Pyrogène" est employé pour la première fois par J. BURDON SANDERSON (1896) pour désigner une préparation à base de viande putréfiée, dépourvue de germes vivants, mais néanmoins capable de provoquer un "symptôme fiévreux". Il proposa d'utiliser cette appellation pour toutes les substances induisant ce phénomène.

On désigne actuellement sous le terme de pyrogènes (du grec *pyr*: feu et *genein*: engendrer) les substances responsables de réactions fébriles. Ces substances sont extrêmement néfastes dans les préparations injectables, et leur élimination constitue l'une des principales difficultés liées à ce type de production.

La Pharmacopée des Etats Unis considère comme pyrogène une solution qui, injectée à des lapins à la dose de 10 ml/kg en intra-veineuse, provoque une augmentation de température de 0,6°C, ou bien une augmentation de température chez 3 lapins de plus de 1,4°C. (7)

### 5.2. Propriétés

Les pyrogènes, outre l'élévation de la température, possèdent de nombreux effets, parmi lesquels on peut citer (8) :

- \* toxicité létale pour la souris
- \* leucopénie; leucocytose
- \* réaction locale de SCHWARZMANN
- \* nécrose osseuse
- \* hypotension
- \* activation du complément
- \* agrégation plaquettaire
- \* activation du facteur HAGEMANN
- \* induction de l'activation du plasminogène
- \* activité mitogène
- \* induction de la production d'interféron

L'action pyrogène se manifeste de différentes façons chez les mammifères:

- chez le lapin, après injection par voie intra-veineuse, la température augmente sans phase de latence.

- chez l'homme, on observe une phase de latence de 45 à 90 mn durant laquelle le patient ne ressent qu'une certaine fatigue.

A cette phase, succède une période de 10 à 20 mn durant laquelle la température augmente rapidement. La peau se refroidit par suite d'une vasoconstriction, d'un ralentissement du rythme respiratoire, et parfois d'une augmentation de la pression artérielle. Durant cette période, le patient se plaint de maux de tête, de douleurs dans le dos et les jambes. Il est sujet à des malaises et des nausées.

La fièvre atteint son maximum au cours de la 2<sup>ème</sup> ou la 3<sup>ème</sup> heure suivant l'injection, puis elle chute rapidement. Pendant la phase de descente de la température, on observe une vasodilatation cutanée, des sueurs profuses, une constriction de la pupille et une chute marquée de la pression artérielle.

Une seconde élévation de température apparaît parfois au cours de la 4<sup>ème</sup> ou de la 5<sup>ème</sup> heure. L'Aspirine ( acide acetylsalicylique ) supprime l'ensemble de ces symptômes à la dose de 1 g.

La réaction pyrogène n'est pas dangereuse pour l'homme sain, mais les patients nécessitant l'administration de perfusions intra-veineuses massives ou de produits injectables de volume important sont généralement des malades, chez qui une telle réaction peut avoir des conséquences fatales.

### 5.3. Nature et origine

Les substances pyrogènes peuvent avoir deux origines distinctes:

- origine chimique
- origine microbienne

#### 5.3.1. Origine chimique

Les pyrogènes d'origine chimique sont mal connus. Ce sont de petites molécules de poids moléculaire compris entre 10 et 300, par exemple: chloramine, certains stéroïdes, bleu de méthylène, acide lysergique.

Ce type de pyrogène est minoritaire, et dans 99% des cas, la réaction est due à des pyrogènes d'origine microbienne.

#### 5.3.2. Origine microbienne

La majorité des substances pyrogènes est constituée par les endotoxines provenant des bactéries Gram négatif et d'autres micro-organismes (certaines bactéries Gram positif, virus champignons).

Ces endotoxines sont des lipopolysaccharides, c'est à dire des constituants de la paroi cellulaire des bactéries Gram négatif.

Cette membrane comporte trois couches (figure 2) :

- \* une couche de peptidoglycane et mucopolysaccharides

- \* une couche de phospholipides et lipoprotéines

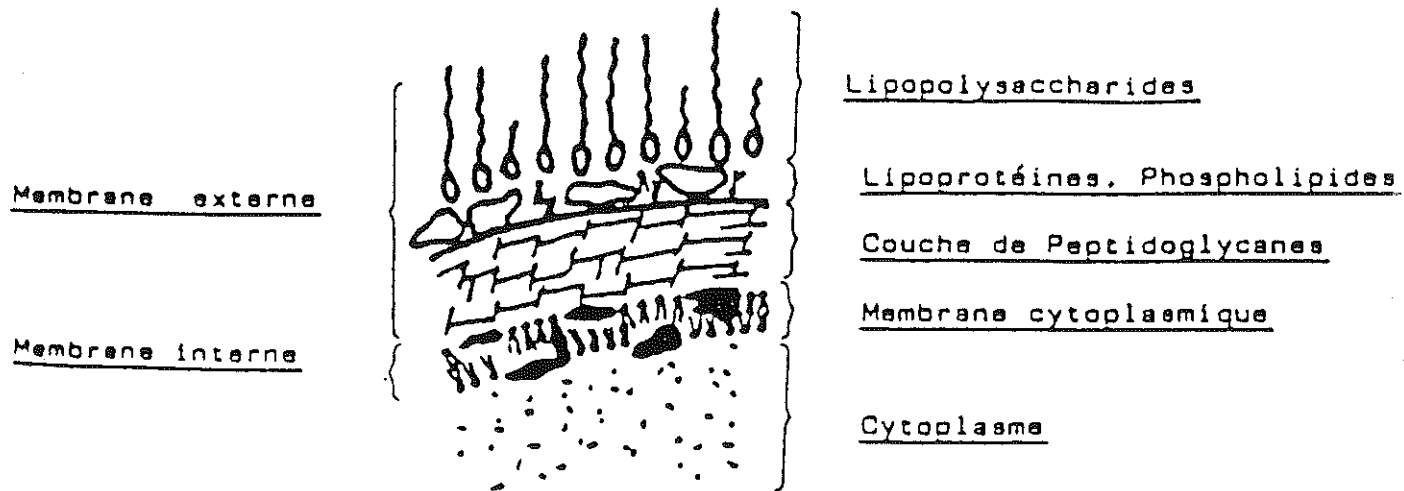
- \* la couche externe de L.P.S. qui comporte deux chaînes polyosidiques (une stable et une variable) , ainsi que des chaînes lipidiques: le Lipide A. Ce Lipide A, constitué de glucosamine disaccharides reliés par des ponts pyrophosphates est responsable de l'action pyrogène.

Ces endotoxines peuvent se présenter en solution sous trois formes:

- \* vésicules: qui sont des agrégats de L.P.S. double couche. Leur taille peut atteindre 0,1  $\mu$ .

- \* micelles sphériques de plusieurs milliers de Daltons.

- \* monomères: ce sont des endotoxines monomère de 10 000 à 20 000 Daltons.



**Figure 2 :** Représentation schématique de la structure membranaire des bactéries Gram négatif.

Nombre de lapins	Le produit satisfait à l'essai si la somme des réponses n'est pas supérieure à:	Le produit ne satisfait pas à l'essai si la somme des réponses est supérieure à:
3	1,15 °C	2,65 °C
6	2,80 °C	4,30 °C
9	4,45 °C	5,95 °C
12	6,60 °C	6,60 °C

**Tableau 1 :** Limites d'acceptabilité utilisées pour la recherche des substances pyrogènes par le test sur lapin. (1)

#### 5.4. Contrôles de pyrogénicité

On distingue deux types de contrôles permettant de s'assurer de la non pyrogénicité d'une solution, en particulier d'une eau .

Ces deux techniques sont: - le test sur lapins  
- le test L.A.L.

##### 5.4.1. Le test sur lapins

Il s'agit du seul test reconnu par la Pharmacopée Française pour le contrôle de pyrogénicité des solutés injectables.

Le principe de l'essai est le suivant: on mesure l'élévation de température provoquée chez le lapin par injection intra-veineuse de la solution à étudier. La Pharmacopée Française comporte une monographie qui détaille les conditions précises dans lesquelles doit être effectué l'essai: sélection des animaux, appareillage, essai préliminaire et définitif, interprétation des résultats. Les normes de rejet fixées par la Pharmacopée sont détaillées dans le tableau 1.

Ce test, bien que restant le seul test officiel pour les produits injectables, présente plusieurs inconvénients:

- il nécessite un appareillage relativement important, en particulier une animalerie et un système d'enregistrement des températures, ce qui représente un investissement non négligeable.



- sa fiabilité est de plus en plus remise en cause. Des études ont montré que dans 22 à 43 % des cas, l'injection d'une solution contenant des quantités d'endotoxines pyrogènes pour l'homme ne provoque pas chez le lapin d'hyperthermie conduisant au rejet de la solution (9).

- la sensibilité des lapins peut varier en fonction des jours et des saisons, et leur température de base présente souvent des fluctuations.

- certains produits donnent des réactions non interprétables (phosphates, produits hypo et hyperthermisants)

- il peut apparaître des résistances vis à vis de certaines endotoxines.

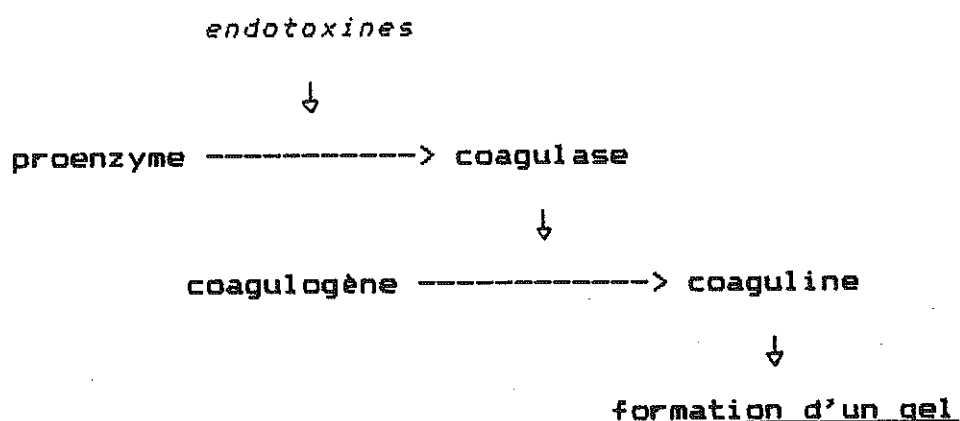
Cependant, ce test présente l'avantage d'être un test "in vivo", ce qui correspond en première approche à un test de toxicité aiguë. La sensibilité du lapin est voisine de celle de l'homme. Cet essai peut également permettre de détecter des substances hyperthermisantes qui pourraient ne pas être des endotoxines.

#### 5.4.2. Le test L.A.L.

Ce test est réalisé "in vitro" à l'aide du lysat d'améboocyte de *Limulus polyphemus*, qui est un arthropode de couleur vert olive, mesurant 60 cm à l'état adulte et pouvant peser plusieurs kilogrammes.

L'hémolymphe circulante de cet animal véhicule des éléments figurés nommés améboocytes, qui ont des fonctions phagocytaires et qui sont susceptibles d'agrégation ou de lyse avec libération de granules.

Le lysat d'améboocytes possède un taux de gélification proportionnel à la concentration d'endotoxine qu'on lui ajoute. En effet, il contient des substances procoagulantes: le proenzyme. Le mécanisme de la réaction est le suivant: (8)



Le gel obtenu est instable; la lecture doit donc être réalisée rapidement. Les réactifs utilisés sont lyophilisés, et ont été standardisés par rapport à des endotoxines de référence. Le bureau des références biologiques de la Food and Drug Administration des Etats Unis possède des références standard d'endotoxine, qui permettent de réaliser des essais quantitatifs.

Le test L.A.L. est avant tout utilisé comme essai limite, car le résultat dépend de la concentration en endotoxine dans le mélange réactionnel. Le résultat de l'essai sur lapins dépend, quant à lui, de la dose de pyrogènes. Le test L.A.L. est appliqué aux contrôles

des eaux destinées à la fabrication de produits pharmaceutiques, ainsi qu'à différents produits, qui sont classés par ordre de priorité sur l'annexe 1.

Les principaux avantages de cette méthode sont les suivants:

- réalisation "in vitro"
- sensibilité et rapidité, facilité d'emploi
- permet la détection de pyrogènes dans des préparations hyperthermisantes.
- utilise un faible volume de produit
- moins coûteux et plus limité en matériel que le test sur lapins

Cependant, ce test présente également des inconvénients:

- il détecte principalement les endotoxines des germes Gram négatif.
- il ne permet pas d'apprécier la toxicité du produit.
- il existe des substances inhibitrices.
- ce test n'est pas encore reconnu en France pour les préparations injectables.

**Annexe 1 : Directives européennes concernant  
l'utilisation du test L.A.L. (10)**

**A) PRIORITE ELEVEE**

- Radiopharmaceutiques (où l'essai des pyrogènes sur lapin n'est pas praticable)
- Produits contenant potentiellement de l'endotoxine (certains vaccins, des produits préparés par génie génétique)
- Eau pour préparations injectables (où l'essai LAL est directement applicable et potentiellement plus strict que l'essai des pyrogènes sur lapin, ce qui entraîne une plus grande sécurité)
- Injections intraveineuses et intrarachidiennes de 15 ml ou moins
- Matériaux destinés à des préparations, en grands volumes, pour administration parentérale.

**B) PRIORITE MOYENNE**

- Préparations présentant une activité pharmacologique ou toxique marquée chez le lapin (insuline, hormones polypeptidiques, antipyrétiques)
- Produits sanguins (où l'essai des pyrogènes sur lapin s'est montré peu fiable)
- Antibiotiques (où l'essai LAL pourrait s'avérer utile, si les difficultés habituelles pouvaient être surmontées)

**C) FAIBLES PRIORITES**

- Préparations injectables aqueuses et non-aqueuses, de 15 ml ou moins, administrées autrement que par voie intraveineuse ou intrarachidienne
- Produits auxquels l'essai des pyrogènes sur lapin a été appliqué sans difficulté comme essai de routine et dont les résultats sont parallèles à la réaction chez l'homme. C'est là, la seule application incluse pour des raisons qui ne sont pas d'ordre pharmaceutique.

Le groupe d'experts N°11 estime à l'unanimité qu'un essai LAL obligatoire, tel que décrit dans la monographie, pourrait s'appliquer aux produits à forte priorité.

Un essai LAL facultatif, tel que décrit dans la monographie pourrait s'appliquer à ces mêmes produits en établissant à titre provisoire, la ECS comme RSE.

### 5.5. Méthodes de dépyrogénéation (8)

On distingue trois grands types de mesures destinées à éviter la présence de substances pyrogènes:

\* la prévention : de façon à éviter la contamination des fabrications par les substances pyrogènes, en appliquant les Bonnes Pratiques de Fabrication.

\* l'inactivation de l'endotoxine : il s'agit d'un traitement chimique qui détruit ou modifie les sites actifs du L.P.S. On utilise plusieurs procédés pour inactiver l'endotoxine:

- *l'hydrolyse acide* : par l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique

- *l'hydrolyse basique* : par la soude

- *l'alkylation* : par l'anhydride acétique ou l'oxyde d'éthylène

- *la chaleur sèche* : 250°C pendant au moins 30 mn

- *la chaleur humide* : on ajoute un agent oxydant, par exemple  $H_2O_2$

- *les radiations ionisantes* comme le Cobalt 60, mais l'efficacité est variable, et il existe des risques de contamination.

\* l'élimination de l'endotoxine : il s'agit de séparer l'endotoxine de la solution par différents procédés:

- *rinçage* à l'eau distillée chaude (80°)

- *adsorption* de l'endotoxine sur charbon actif, mais il est ensuite nécessaire d'éliminer le charbon. (*induit des difficultés*)

- *interaction hydrophobe* avec des polymères (tels que le polypropylène), qui ont une affinité pour les endotoxines.

- *distillation* : il s'agit de la méthode la plus ancienne, et la plus efficace. La Pharmacopée Française impose l'utilisation d'EAU P.P.I. pour la fabrication des préparations injectables. (1)

- *attraction électrostatique* avec des échangeurs d'ions.

- *Ultrafiltration* : c'est une méthode industrielle, que nous étudierons plus en détail dans le chapitre consacré aux procédés de traitement de l'eau.

- *osmose Inverse* :  
Technique sur membranes à ultrafiltrat°. c'est la 2<sup>nd</sup> méthode connue pour préparer l'eau p.p.i.

## 6. UTILISATIONS DE L'EAU DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

L'eau est le constituant principal de nombreux produits pharmaceutiques, et elle intervient à de nombreuses étapes de la fabrication. A ce titre, elle représente une source potentielle de contamination des préparations pharmaceutiques. Sa qualité doit donc être parfaitement maîtrisée, et surtout elle doit être définie en fonction de l'utilisation à laquelle l'eau est destinée.

En effet, l'eau peut intervenir :

- en tant qu'agent de fabrication
- en tant que composant intime de formulation

### 6.1. L'eau: agent externe de fabrication

Dans un certain nombre de cas, l'eau intervient dans la fabrication sans entrer en contact avec le médicament.

\* elle peut servir au refroidissement des cuves, des colonnes de distillation ...etc. On utilise dans ce cas de l'EAU BRUTE, qui peut provenir de forages, de captages, ou du réseau de distribution public.



\* pour l'alimentation des chauffe-eau, des chaudières, l'EAU BRUTE ne peut être utilisée en raison du dépôt de tartre qu'elle provoque sur les parois des appareils. On utilise une EAU NON INCRUSTANTE, qui est obtenue par addition à l'EAU BRUTE de phosphates ou polyphosphates.

\* pour alimenter les machines à laver la verrerie, les blanchisseries, on utilise l'EAU ADOUCIE, qui est débarrassée en partie ou en totalité de ses sels de Calcium et de Magnésium, le plus souvent par échange d'ions.

\* ces qualités d'eau se révèlent insuffisantes pour certaines utilisations, telles que l'alimentation des autoclaves, distillateurs, le rinçage de la verrerie utilisée dans les laboratoires de contrôle. On utilise alors l'EAU PURIFIEE, qui est le plus souvent produite par passage sur des échangeurs d'ions: on obtient ainsi de l'eau déminéralisée. Cependant, la qualité de l'EAU PURIFIEE tend à s'améliorer, afin de satisfaire à des exigences de plus en plus strictes. Des procédés de traitement sont souvent associés à l'échange d'ions, afin de donner à cette eau une plus haute pureté, en particulier sur le plan microbiologique. Dans la suite de cette étude, nous nous intéresserons à une installation de production d'EAU PURIFIEE, qui fournit une eau apyrogène.

#### 6.2. L'eau en tant qu'excipient (10)

C'est dans ce domaine d'utilisation que la purification de l'eau revêt toute son importance, car la qualité de l'eau utilisée pour la fabrication influence directement la qualité du produit fini.

En Allemagne, le bureau intercantonal de contrôle des médicaments (I.K.S.) a publié des recommandations concernant la qualité de l'eau utilisée dans l'industrie pharmaceutique. La qualité d'eau utilisée dépend essentiellement du type de produit fabriqué, c'est à dire de la stérilité ou non du produit fini. (11)

\* L'EAU PURIFIÉE est utilisée:

- pour la fabrication des préparations non stériles (sirops, pommades, solutions, suspensions)

- comme agent de fabrication dans des procédés tels que la granulation humide. Bien que cette eau soit éliminée lors du séchage, elle doit être suffisamment pure pour ne pas abandonner de substances étrangères lors de son évaporation.

- pour le lavage des installations et des récipients qui sont en contact direct avec le médicament.

De la même façon que pour les usages externes à la fabrication, l'EAU PURIFIÉE est le plus souvent de l'eau déminéralisée, mais des traitements ultérieurs sont souvent utilisés pour améliorer sa qualité (Ultrafiltration, Osmose Inverse...)

Dans le cas particulier du rinçage final des récipients destinés à contenir des préparations injectables, les réglementations américaines imposent d'utiliser de l'eau "de qualité eau pour préparations injectables". L'eau purifiée doit donc être apyrogène, et d'un très bas niveau de contamination bactérienne. (12)

\* L'EAU DISTILLÉE possède un domaine d'utilisation limité. En effet, son prix de revient élevé l'empêche de remplacer l'EAU PURIFIÉE, et pour les utilisations nécessitant de l'eau de très haute pureté, on lui préfère l'EAU P.P.I.

\* L'EAU P.P.I. est produite par distillation et elle doit être conservée dans des conditions destinées à éviter la prolifération des micro-organismes et la contamination. Elle est utilisée pour la préparation des solutés injectables, qui nécessite une eau stérile et apyrogène.

La définition de la catégorie d'eau à utiliser est donc réalisée en fonction de l'usage auquel celle-ci est destinée, c'est à dire le niveau de qualité requis pour le produit.

Une fois que la qualité de l'eau nécessaire a été définie, des contrôles doivent être mis en place afin de vérifier que l'eau utilisée est conforme aux normes fixées.

## 7. CONTROLE DES EAUX

Les différentes catégories d'eaux définies dans les paragraphes précédents sont soumises à un certain nombre de contrôles physico-chimiques et bactériologiques qui permettent d'assurer le suivi de leur qualité.

### 7.1. Eau purifiée

#### 7.1.1. Contrôles physico-chimiques

La monographie "eau purifiée" de la Pharmacopée Française X<sup>ème</sup> Edition comporte un certain nombre d'essais, qui sont identiques à ceux figurant dans la Pharmacopée Européenne: (1)

\* **caractères:** l'eau purifiée est un liquide limpide, incolore, inodore et insipide.

\* **essais limites:** la Pharmacopée Française impose:

- acidité et alcalinité
- substances oxydables
- chlorures
- nitrates
- sulfates
- ammonium
- calcium et magnésium
- métaux lourds
- résidu à l'évaporation

\* **conductivité:** de nombreux laboratoires ajoutent à ces essais la détermination de la conductivité, qui permet d'apprécier facilement la pureté d'une eau. En ce qui concerne l'EAU PURIFIÉE, sa conductivité doit être inférieure à 2,86  $\mu\text{S}/\text{cm}$ .

#### 7.1.2. Contrôles biologiques

##### 7.1.2.1. Contrôle microbiologique

Les Pharmacopées Française et Européenne ne fixent aucune limite en ce qui concerne la contamination bactériologique de l'EAU PURIFIÉE, qui constitue pourtant un milieu nutritif très favorable pour les microorganismes. Le niveau de contamination admissible sera donc fonction de l'utilisation à laquelle l'eau est destinée (tableau 2).

En ce qui concerne les produits ingérables, les limites suivantes doivent être observées (11):

\* moins de 1 000 à 10 000 bactéries aérobies par gramme ou par millilitre.

\* moins de 100 levures et moisissures par gramme ou par millilitre.

\* absence d' *Escherichia coli*, *Salmonelles*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* dans 1 g ou 1 ml.

\* moins de 100 entérobactéries par gramme ou par millilitre.

Catégorie	Préparations	Exigences
1a	produits injectables	stérilité au sens des Pharmacopées.
1b	produits à usage oculaire, produits à administrer dans les cavités du corps habituellement dépourvues de germes, produits à appliquer sur les brûlures et les ulcères graves	absence de germes capables de se reproduire dans 1 g ou 1 ml
2	produits à usage local, produits à appliquer sur des lésions cutanées par exemple, produits à usage nasal et auriculaire, produits à administrer dans la gorge, etc.	valeur limite en germes capables de se reproduire : $10^2$ /g ou ml, mais : <ul style="list-style-type: none"> <li>- pas d'entérobactéries,</li> <li>- pas de Pseudomonas aeruginosa,</li> <li>- pas de Staphylococcus aureus</li> </ul>
3	autres produits	valeur limite en germes capables de se reproduire : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>10^3</math> à <math>10^4</math> bactéries aérobies/g ou ml</li> <li>- <math>10^2</math> levures et moisissures/g ou ml</li> </ul> exigences concernant certains germes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- absence de E. coli dans 1 g ou 1 ml</li> </ul> dans certains cas : <ul style="list-style-type: none"> <li>- absence de salmonelles dans 1 g ou 1 ml,</li> <li>- autres entérobactéries au plus <math>10^2</math>/g ou ml,</li> <li>- absence de Pseudomonas aeruginosa dans 1 g ou 1 ml,</li> <li>- absence de Staph. aureus dans 1 g ou 1 ml</li> </ul>

**Tableau 2 : Exigences en matière de contamination microbiologique des préparations pharmaceutiques. (11)**

Lorsque l'EAU PURIFIEE est utilisée en tant qu'eau de lavage et de rinçage, son taux de contamination doit être plus faible, et doit correspondre aux spécifications de la F.D.A. , qui limite le nombre de germes à 50 pour 100 ml. La dernière eau de rinçage des installations et l'eau entrant dans la composition du produit terminé ne doivent pas contenir plus de 10 germes pour 100 ml. (12)

Le problème pour le pharmacien industriel consiste donc à définir l'usage auquel est destinée l'EAU PURIFIEE, et à imposer pour celle-ci les normes de propreté bactériologique appropriées.

#### 7.1.2.2. Pyrogénicité

Lorsque l'EAU PURIFIEE est utilisée comme eau de dernier rinçage, elle doit présenter les qualités de l'EAU P.P.I. , c'est à dire principalement l'apyrogénicité. Dans ce cas, elle doit être soumise au test L.A.L. , qui est plus rapide, plus sensible et moins onéreux que le test sur lapin. Toutefois, il convient de souligner que ce test n'est pas obligatoire pour l'EAU PURIFIEE.

### 7.2. Eau distillée

#### 7.2.1. Contrôles physico-chimiques

L'EAU DISTILLEE satisfait aux mêmes essais que l'EAU PURIFIEE.

## 7.2.2. Contrôles biologiques

### 7.2.2.1. Contrôle microbiologique

L'EAU DISTILLÉE doit satisfaire à l'essai de stérilité tel qu'il est défini dans la Pharmacopée Française. (1)

Les milieux de culture à utiliser ne sont pas imposés, mais ils doivent être appropriés à la culture des bactéries aérobies ou anaérobies, et à la culture des champignons microscopiques. La vérification de l'efficacité des milieux nutritifs doit être faite par ensemencement de cultures de *Staphylococcus aureus*, de *Plectridium sphenoïdes*, et de *Candida albicans*.

La croissance microbienne dans chacun des tubes doit être semblable en présence et en l'absence de la préparation à examiner.

L'incubation de la solution à examiner se fait pendant 7 jours au moins:

- à 30-32°C pour le contrôle de la contamination bactérienne

- à 22-25°C pour le contrôle de la contamination fongique

L'eau satisfait à l'essai si aucun des tubes ne présente de prolifération bactérienne.



## 7.2.2.2. Pyrogénicité

L'essai des pyrogènes n'est pas obligatoire pour l'EAU DISTILLÉE.

7.3. Eau P.P.I.

## 7.3.1. Contrôles physico-chimiques

L'EAU P.P.I. en vrac satisfait aux essais de la monographie "EAU PURIFIÉE" , mais en ce qui concerne l'EAU STÉRILISÉE POUR PRÉPARATION INJECTABLE , c'est à dire l'EAU P.P.I. répartie dans des récipients appropriés qui sont ensuite stérilisés par la chaleur, certains essais sont modifiés comme suit (1):

\* acidité ou alcalinité: sur 20 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables

\* substances oxydables: adjonction du permanganate de potassium après l'ébullition seulement.

\* chlorures: sur 15 ml d'eau pour les récipients d'un volume nominal de 100 ml ou moins.

\* résidu à l'évaporation: pour les récipients de volume nominal de 10 ml ou moins, la masse du résidu ne doit pas excéder 4 mg. Pour les récipients de volume nominal supérieur à 10 ml, elle ne doit pas excéder 3 mg.

### 7.3.2. Contrôles biologiques

#### 7.3.2.1. Contrôle microbiologique

Tout comme l'EAU DISTILLEE, l'EAU P.P.I. doit satisfaire à l'essai de stérilité.

#### 7.3.2.2. Pyrogénicité

L'essai des pyrogènes est obligatoire lorsque le volume du récipient est supérieur ou égal à 15 ml, ou lorsque l'étiquette porte la mention "apyrogène". Il est effectué sur un nombre d'échantillons représentatif du lot. (1)

On injecte à chaque lapin 10 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables par kilogramme de masse corporelle. Cette eau aura auparavant été rendue isotonique par addition de chlorure de sodium apyrogène.

### 7.4. Eau pour dilution des solutés concentrés pour hémodialyse

#### 7.4.1. Contrôles physico-chimiques

\* caractères: les caractères demandés sont les mêmes que pour l'EAU PURIFIEE.

**\* essais :**

- spectrophotométrie d'absorption atomique : l'aluminium, le calcium, le magnésium, le mercure et le zinc sont recherchés par cette méthode, qui est basée sur la propriété que possède un atome, à son état électronique fondamental, d'absorber l'énergie radiante correspondant à la longueur d'onde de l'une de ses raies de résonance. Cette méthode permet de déterminer la teneur d'un élément dans un échantillon en mesurant l'absorbance due aux vapeurs atomiques de cet élément. La mesure est réalisée à la longueur d'onde d'une des raies de résonance de l'élément.

- Photométrie de flamme : cette technique permet de rechercher le sodium et le potassium en mesurant l'intensité d'une raie spectrale émise par l'élément à doser lorsque l'échantillon qui le contient est dissous dans un solvant approprié. L'excitation est réalisée dans une flamme de composition et de température appropriées.

- essais limites : ils sont réalisés conformément à la Pharmacopée Française X<sup>ème</sup> Edition. (1)

**TECHNIQUES DE  
PURIFICATION  
DE L'EAU**

## 1. PRETRAITEMENT

Quel que soit le système de purification d'eau utilisé, un paramètre fondamental quant à l'efficacité du traitement est la qualité de l'eau d'alimentation. En effet, l'EAU BRUTE non traitée présente des variations importantes de qualité au cours du temps, ce qui risque d'altérer le fonctionnement et l'efficacité du système utilisé.

Il est par conséquent nécessaire de mettre en place un système de prétraitement, qui assurera une qualité d'eau d'alimentation constante à l'installation choisie.

Nous allons maintenant étudier les différentes techniques qui sont utilisées pour assurer ce prétraitement.

### 1.1. Filtration

Selon la qualité de l'EAU BRUTE, et la qualité nécessaire à l'installation de traitement, l'élimination des particules solides pourra être réalisée par l'utilisation de filtres plus ou moins grossiers.

\* le procédé le plus classique est le filtre à sable, qui est souvent utilisé comme prétraitement pour l'Osiose Inverse et la désionisation.

Le sable quartzeux, utilisé le premier comme matériau de filtration, reste aujourd'hui encore le matériau de base de la plupart des filtres. L'anhracite ou le marbre peuvent le remplacer

quand les traces de silice sont indésirables pour le traitement industriel.

Le filtre classique est constitué d'un corps métallique vertical chargé d'une couche filtrante unique. Le lavage se fait par passage de l'eau à contre-courant (3).

\* Une filtration plus fine peut être obtenue sur filtres cartouches, qui permettent la rétention des particules de 0,1 à 10  $\mu\text{m}$ .

### 1.2. Coagulation-Floculation

L'apport de certains agents chimiques (sels trivalents de Fer ou d'Aluminium, et additifs de floculation) provoque l'apparition d'une floculation qui permet d'éliminer les particules et les colloïdes submicroniques.

Cette technique est efficace, mais nécessite des installations importantes et onéreuses.

### 1.3. Chloration (3-15)

Il s'agit du traitement de l'eau par le chlore gazeux ou les composés chlorés (chloramines, dioxyde de chlore, hypochlorite de sodium).

Le traitement a une action bactéricide par destruction des enzymes indispensables à la vie des agents pathogènes, ce qui assure la désinfection de l'eau. De plus, le pouvoir oxydant du chlore

favorise la destruction des matières organiques, de l'ammoniaque, et provoque l'oxydation du Fer, du Manganèse et du sulfure d'hydrogène.

La température joue un rôle important vis à vis de l'activité bactéricide du chlore: la stérilisation par le chlore est plus efficace dans des eaux de température élevée. En revanche, le chlore est plus stable dans l'eau froide, donc l'effet stérilisant subsiste plus longtemps.

Le temps de contact nécessaire doit être au minimum de 10 à 15 minutes, et de préférence de plusieurs heures.

Le principal inconvénient de ce type de prétraitement est la subsistance d'une teneur en chlore résiduelle, qui n'est pas nuisible dans les eaux de boisson, mais représente une pollution pour les eaux à usage pharmaceutique.

#### 1.4. La filtration sur charbon actif

Ce mode de traitement est actif sur les matières organiques dissoutes, les détergents, et le chlore. Il permet également d'éliminer partiellement les colloïdes.

Le diamètre des pores s'échelonne de 0,001 à 0,1  $\mu\text{m}$ .

Ces filtres doivent être contrôlés par détection du chlore dans le filtrat et numération bactérienne; en effet, ils représentent un milieu favorable à la prolifération des microorganismes.

### 1.5. Adoucisseurs

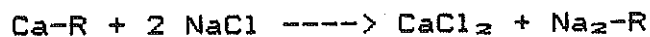
Certains appareils de traitement, notamment les installations d'Osiose Inverse, nécessitent un adoucissement de l'eau, c'est à dire l'élimination des ions responsables de la dureté de l'eau.

Les procédés anciens, tels que l'adoucissement par la chaleur ou la chaux sont de plus en plus remplacés par l'adoucissement sur échangeur de cations en cycle Sodium: l'eau dure passe sur une colonne d'échangeur de cations sous forme Sodium, qui remplace les ions Calcium et Magnésium par des ions Sodium.

Le mécanisme est le suivant (15) :



Lorsque tout le sodium de l'échangeur de cations a été utilisé, on pratique une régénération par la saumure (NaCl) pour lui restituer ce sodium:





### 1.6. L'Ultrafiltration (16)

Cette technique de séparation sur membrane, que nous étudierons plus en détail dans la suite de ce chapitre, présente des applications au niveau du prétraitement. En effet, elle permet d'éliminer plusieurs contaminants, parmi lesquels:

- les particules, bactéries et virus
- les colloïdes
- les matières organiques, en particulier  
les pyrogènes

En revanche, l'Ultrafiltration n'a que très peu d'action sur les sels. Son intérêt au niveau du prétraitement réside dans le fait qu'elle se substitue à plusieurs des opérations précédemment citées.

## 2. LES ECHANGEURS D'IONS

### 2.1. Généralités

#### 2.1.1. Définition

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

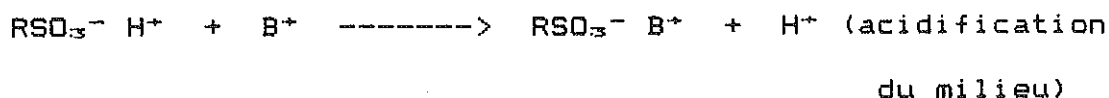
Cette permutation d'ions entre l'échangeur et la solution est appelée échange d'ions.

#### 2.1.2. Les réactions chimiques de l'échange d'ions

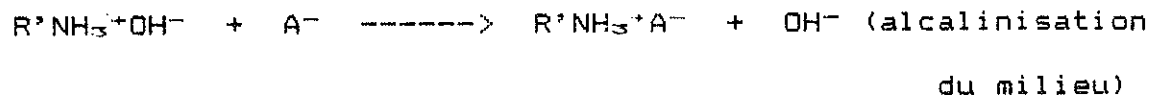
Il existe deux types d'échangeurs:

- les échangeurs cationiques
- les échangeurs anioniques

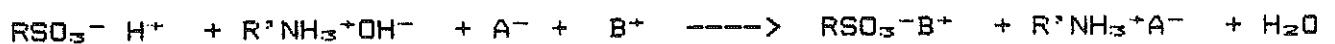
\* l'échangeur de cations : exemple d'un échangeur cationique fort, sous forme acide  $RSO_3^- H^+$



\* l'échangeur d'anions : exemple d'un échangeur anionique fort, sous forme basique.



\* Bilan global : la déminéralisation totale représente le bilan des deux réactions: - passage sur échangeur de cations  
- passage sur échangeur d'anions



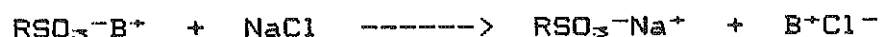
### 2.1.3. La réaction de régénération

Lorsque tous les ions ont été échangés, on dit que l'échangeur est saturé. Il est alors nécessaire de lui restituer sa capacité d'échange.

\* échangeurs cationiques sous forme acide: la régénération est réalisée par passage d'une solution acide:

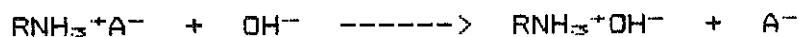


Quand l'échangeur est sous forme sodique, la régénération est réalisée par passage d'une solution de NaCl :



## \* échangeurs anioniques sous forme basique :

La régénération est réalisée par passage d'une solution basique:



Le taux de régénération représente la quantité de régénérant nécessaire pour rendre à l'échangeur sa capacité d'échange initiale.

La consommation en régénérant est exprimée :

- soit en pourcentage de la théorie

- soit en grammes de produit par degré hydrotimétrique et par mètre cube d'eau.

**Exemple:**

Dans 1 m<sup>3</sup> d'eau, il y a 10g de CaCO<sub>3</sub> par degré de dureté français.

Si l'eau titre 17° T.H. , et si la colonne peut traiter 20 m<sup>3</sup>, elle aura adsorbé 17 x 20 x 10 = 3400 g de CaCO<sub>3</sub>.

Pour régénérer à 100 % un échangeur qui a adsorbé 10 g de CaCO<sub>3</sub>, il faut 7,3 g d' HCl pour l'échangeur de cations, et 8 g de NaOH pour l'échangeur d'anions.

Il faudra donc employer 2482 g d'HCl. Cependant, cette quantité est une quantité théorique qu'il faudra doubler ou tripler pour obtenir une bonne régénération.

## 2.2. Structure et classification des échangeurs d'ions

Les résines échangeuses d'ions sont des polymères synthétiques; on distingue différents types: (3)

### 2.2.1. Echangeurs de cations

Ils sont caractérisés par la présence dans la molécule de radicaux à fonction acide sulfonique ou carboxylique.

2.2.1.1. Echangeurs de cations minéraux et charbons sulfonés

Ils présentent seulement un intérêt historique, car ils se sont avérés incapables de résister à des conditions de température ou d'agressivité chimique sévères.

2.2.1.2. Les échangeurs de cations synthétiques (17)

Ce sont des polymères synthétiques que l'on peut classer en deux groupes:

- les échangeurs fortement acides, qui sont caractérisés par la présence de radicaux sulfoniques  $\text{HSO}_3$ .

Les polystyrènes sulfonés constituent la majorité des échangeurs de cations actuellement utilisés. Leur structure est la suivante:

\* un substrat en matière plastique obtenu principalement par copolymérisation du styrène et du

divinylbenzène. Cette polymérisation est effectuée sous forme d'émulsion, de façon à obtenir des sphères après solidification. La proportion de divinylbenzène (6 à 16 %) règle le degré de réticulation de la résine, ce qui influence ses performances physiques et chimiques. (10)

\* sur ce squelette macromoléculaire sont fixés des groupements sulfonés, qui réagiront avec les sels d'acides forts et faibles.

exemples d'échangeurs de cations de type polystyrènes sulfonés:

Lewatit S 100 : BAYER (Allemagne): usage courant

Lewatit SP 120: BAYER (Allemagne): fort taux de réticulation

Duolite C 20 : SHAMROCK (U.S.A.) : usage courant

Amberlite IR 120 : ROHM et HAAS (U.S.A.) : usage courant

Amberlite IR 200 : ROHM et HAAS (U.S.A.) : fort taux de réticulation

- les échangeurs faiblement acides : ils sont caractérisés par la présence de radicaux carboxyliques  $\text{HCO}_2$ .

Le squelette macromoléculaire reste le même, mais les groupements utilisés sont des groupements carboxyliques  $\text{HCO}_2$ , qui ne réagissent qu'avec les acides faibles.

Ces échangeurs sont capables de libérer de l'acide carbonique par fixation des cations calcium, magnésium et sodium correspondant aux bicarbonates. Ils ne peuvent pas échanger les cations en équilibre avec les anions sulfates, chlorures ou nitrates.

exemples d'échangeurs de cations de type carboxylique:

Lewatit CNP 80 : BAYER (Allemagne)

Duolite CC 3 : DIA-PROSIM

Amberlite IRC 50 et IRC 84 : ROHM et HAAS (U.S.A.)

### 2.2.2. Les échangeurs d'anions

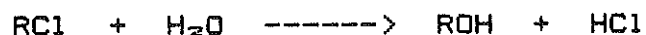
On peut les séparer en deux groupes:

- les faiblement ou moyennement basiques
- les fortement basiques

#### 2.2.2.1. Les échangeurs d'anions

faiblement ou moyennement basiques

Ils ne fixent pas les acides très faibles, tels que l'acide carbonique ou la silice, et ils sont plus ou moins sensibles à l'hydrolyse, c'est à dire au déplacement par l'eau pure des anions préalablement fixés sur la résine:



Ces produits sont constitués d'un noyau de nature aliphatique, aromatique ou hétérocyclique, sur lequel sont greffés des groupements amine primaire, secondaire, tertiaire et parfois quaternaire.

exemples d'échangeurs d'anions faiblement ou moyennement basiques:

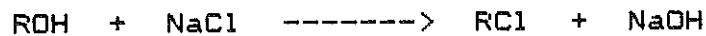
Lewatit MP 62 et MP 64 : BAYER (Allemagne)

Dowex W 6 R : DOW CHEMICAL

IRA 93 et 94 : ROHM et HAAS (U.S.A.)

2.2.2.2. Les échangeurs d'anions  
fortement basiques

Ils fixent totalement les acides très faibles (acide carbonique et silice), et peuvent libérer les bases de leurs sels:



Ils sont pratiquement insensibles à l'hydrolyse. Leur principale caractéristique est l'existence d'ammoniums quaternaires dans la molécule. On distingue deux types de résines:

\* le type I : qui comporte des radicaux ammoniums quaternaires simples. La basicité est forte, mais la capacité faible et le rendement de régénération médiocre.

exemples: Lewatit M 500 : BAYER

Amberlite IRA 400 : ROHM et HAAS

Duolite A 101 D : DIA PROSIM

\* le type II comporte des radicaux ammoniums quaternaires alcoylés. La basicité est plus faible, mais la capacité plus élevée, et le rendement de régénération meilleur.

exemples: Lewatit M 600 : BAYER

Duolite A 102 D : DIA PROSIM

Dowex SAR : DOW CHEMICAL



Actuellement, il existe des résines dites "à forte porosité", également appelées macroporeuses ou macroréticulaires, qui présentent les avantages suivants:

- meilleur résultat de traitement et meilleure régénération

- meilleure résistance aux contraintes physiques et chimiques

exemples : type I    Lewatit MP 500 : BAYER  
                           Dowex MSA 1 : DOW CHEMICAL  
                           Relite 3 AS : RESINDION

type II    Lewatit MP 600 : BAYER  
                           Duolite A 162 : DIA PROSIM  
                           Amberlite IRA 910 : ROHM et HAAS

### 2.3. Caractéristiques des échangeurs d'ions

\* aspect :            - les échangeurs de cations se présentent comme des sphérules, de diamètre compris entre 0,3 et 1 mm, de couleur ambre foncée, et de densité apparente voisine de 0,8. Certains sont stables jusqu'à 120°C et dans une gamme de pH allant de 0 à 14. (18)

- les échangeurs d'anions se présentent sous forme de billes de 0,3 à 1 mm de diamètre, de couleur jaune paille, et de

densité apparente proche de 0,7. Ils sont stables sur toute la gamme de pH, et supportent des températures de 40 à 100°C suivant leur forme ionique. (18)

\* humidité : le taux d'humidité des résines est de 40 à 50 % ce qui est très important au niveau des variations de volume entre la forme hydratée et la forme ionique. Ces variations peuvent s'échelonner de 5 à 100 %, et les gonflements et contractions successifs entraînent un frottement entre les particules, avec formation de poudre qui est susceptible de colmater les pores. (10)

\* la capacité d'échange (ou pouvoir d'échange) : elle traduit la quantité d'ions que la résine est susceptible de fixer. Elle est représentée :

- par la quantité de  $\text{CaCO}_3$  retenue pour un volume donné d'échangeur.

- ou par le nombre de milliéquivalents échangés par gramme de résine deshydratée (ou par millilitre de résine humide) lorsque des ions autres que le calcium sont absorbés.

Exemple: pour les résines de type polystyrènes sulfonés, 1  $\text{Ca}^{2+}$  de la solution à traiter est échangé contre 2  $\text{Na}^+$  de la résine. La capacité d'échange est de 2 mEq, c'est à dire 100 mg de  $\text{CaCO}_3$  par millilitre de résine humide.

Si l'eau d'alimentation possède une dureté de 16° TH, c'est à dire contient 160 mg de  $\text{CaCO}_3$  par litre, 1 litre de résine humide possédant une capacité d'échange de 100 g de  $\text{CaCO}_3$ , permettra de traiter 625 litres de cette eau, ce qui revient à dire que 100 litres de résine traiteront 62,5 m<sup>3</sup>.

Cependant, cette capacité totale n'est que théorique, et on parle plutôt de capacité utile, qui représente une fraction de la précédente, et tient compte des performances de la résine.

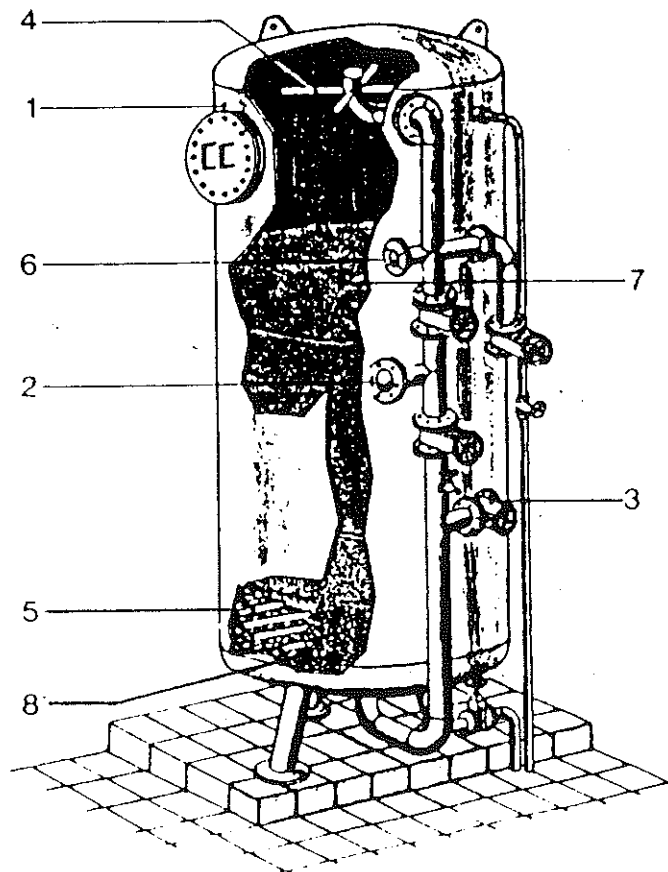
\* **fuite ionique** : elle représente la quantité d'ions ayant échappé à la permutation. Elle s'exprime par le rapport en pourcentage des concentrations de l'ion à fixer avant et après traitement. Cette fuite ionique indique la saturation de l'échangeur et la nécessité de sa régénération.

#### 2.4. Utilisation des échangeurs d'ions (3)

Il convient de souligner que l'échange d'ions ne peut être mis en œuvre qu'après un prétraitement adapté à la qualité de l'eau brute, qui permettra d'éliminer les matières en suspension, le chlore résiduel, etc...

L'appareillage utilisé pour l'échange d'ions est constitué d'un récipient cylindrique à axe vertical contenant la résine. Celle ci peut être directement au contact du dispositif collecteur d'eau traitée, mais elle peut également être supportée par une couche de matériau inerte (silex, anthracite). Un espace libre doit être ménagé au dessus de la résine pour permettre son expansion normale au moment des détassages à contre-courant. (figure 3)

**Figure 3 : Structure d'une unité d'échange d'ions. (3)**



- 1 - Corps d'échangeur.
- 2 - Arrivée d'eau à traiter.
- 3 - Départ d'eau traitée.
- 4 - Grille de distribution d'eau brute.
- 5 - Grille de reprise d'eau traitée.
- 6 - Refoulement de régénérant.
- 7 - Résine.
- 8 - Couche support.

Les trois applications principales de l'échange d'ions pour le traitement de l'eau sont:

- l'adoucissement
- la décarbonatation
- la déminéralisation totale

\* l'adoucissement : l'eau dure passe sur un échangeur de cations de type polystyrène sulfonate de sodium, qui remplace les ions calcium et magnésium de l'eau par des ions sodium. Le titre hydrotimétrique de l'eau traitée est pratiquement nul, tandis que son pH et son alcalinité restent inchangés.

La régénération de la colonne est réalisée avec de la saumure (NaCl à 10 %)

\* la décarbonatation : on utilise une résine carboxylique, qui a la propriété de fixer les cations métalliques et de libérer les anions correspondants sous forme d'acides libres. Le pH de l'eau traitée descend jusqu'à une valeur de 4 ou 5 unités pH, ce qui correspond à la libération totale de l'acide carbonique des bicarbonates. Les cations liés aux anions d'acides forts (chlorures, nitrates, sulfates) ne sont pas fixés par la résine.

L'eau traitée renferme tous les sels d'acides forts initiaux et une quantité de CO<sub>2</sub> dissous qui est proportionnelle à la quantité de bicarbonates présente dans l'eau brute. Ce CO<sub>2</sub> dissous doit être éliminé.

Cette eau peut présenter une alcalinité nulle, et une dureté égale à la valeur TH - TAC de l'eau brute.

\* la déminéralisation totale : elle permet l'élimination de tous les ions en solution. Dans le schéma le plus simple, l'eau traverse successivement un échangeur de cations sous la forme  $H^+$  (régénéré à l'acide), puis un échangeur d'anions sous la forme  $OH^-$  (régénéré à la soude).

Le choix de la méthode et des résines nécessaires est fonction de nombreux paramètres, parmi lesquels on trouve la composition de l'eau brute, le degré de déminéralisation désiré, ainsi que l'usage auquel est destinée l'eau ainsi traitée.

#### 2.4.1. Echange d'ions sur lit fixe

##### 2.4.1.1. Régénération à co-courant

L'échangeur d'ions est constitué de deux lits séparés, dont l'un contient la résine cationique, et l'autre la résine anionique. L'eau traverse successivement ces deux résines de haut en bas.

La régénération se fait à co-courant, c'est à dire dans le même sens que le passage de l'eau lors de la déminéralisation. Elle débute par un détassage de la résine, provoqué par une arrivée d'eau par le bas, puis la solution régénérante passe sur les lits:

- pour le lit cationique: solution d'acide chlorhydrique

- pour le lit anionique: solution de NaOH

Un ringage de haut en bas à l'eau élimine l'excès de régénérant. L'échangeur est alors prêt pour une nouvelle utilisation.

#### 2.4.1.2. Régénération à contre-courant

Dans ce type d'installation, la régénération est effectuée dans le sens inverse de celui du passage de l'eau lors de la déminéralisation.

Cette méthode représente une amélioration technique et économique:

- la partie basse de la colonne est régénérée par une solution non saturée, ce qui n'est pas le cas lors d'une régénération à co-courant.

- la quantité de régénérant nécessaire est plus faible, pour une meilleure régénération.

Différentes techniques sont utilisées pour maîtriser l'expansion du lit de résine, qui représente le principal problème rencontré avec ce type de régénération:

- \* blocage par un courant d'eau arrivant à la partie supérieure de l'appareil.

- \* blocage mécanique par gonflage d'une membrane en caoutchouc ou en plastique au moment de la régénération.

\* blocage à l'air par injection d'air sous pression à la partie supérieure.

#### 2.4.1.3. Emploi de lits superposés

Cette technique permet de rassembler dans un même appareil des échangeurs à fonction forte et à fonction faible, de même polarité, mais présentant une densité différente.

Pendant le cycle de fixation, le liquide traverse successivement la résine faible, puis la résine forte.

La régénération se fait à contre-courant, ce qui permet aux résines de se classer en fonction de leur densité. La différence de densité entre résines carboxyliques et sulfoniques est moins favorable que celle des échangeurs d'anions moyennement et fortement basiques. Ceci explique que la technique des lits superposés cationiques ne soit que rarement utilisée.

#### 2.4.1.4. Les échangeurs à lit flottant

Il s'agit d'un système simple à contre-courant, dans lequel l'échangeur d'ions est placé dans une colonne munie de deux plateaux filtrants: un à la partie supérieure, et l'autre à la partie inférieure.

Le volume ainsi défini est presque totalement occupé par l'échangeur d'ions, et l'admission d'eau au bas de la colonne le divise en une partie fluidisée et une partie compactée. C'est la partie compactée qui capte la fuite ionique du "lit flottant".



La régénération est effectuée de haut en bas: le lit est alors parfaitement compacté, et la fraction qui faisait office d'étage de finition reçoit le réactif à sa concentration maximale, ce qui permet une régénération quasi-totale.

Cette technique présente les avantages suivants:

- très faible consommation en réactifs
- fuite ionique diminuée, donc conductivité de l'eau obtenue très faible.
- volume des effluents réduit
- automatisation facile
- diminution du temps de régénération

#### 2.4.1.5. Les échangeurs d'ions à lits mélangés ou "mixed bed"

Dans ce procédé, les résines cationique et anionique sont placées dans un même appareil et sont intimement mélangées par brassage à l'air comprimé.

Les grains de résine se trouvant côte à côte, ceci revient à utiliser une infinité d'échangeurs de cations et d'anions en série.

Les avantages de ce procédé sont les suivants:

- obtention d'une eau de très haute pureté et de qualité constante.
- pH de l'eau obtenue voisin de la neutralité.
- consommation en eau de rinçage très faible

Les inconvénients du lit mélangé sont son pouvoir d'échange plus faible et sa conduite délicate, de par la nécessité d'une séparation et d'un mélange des résines parfaitement réalisés.

La régénération comporte plusieurs étapes:

- séparation hydraulique des résines par détassage: la résine anionique, plus légère, se place au dessus, tandis que la résine cationique, de densité plus élevée, se dépose dans le fond.
- les résines sont ensuite régénérées séparément, par de la soude et un acide fort. L'excès de régénérant est évacué par rinçage de chaque lit.
- les résines sont mélangées à l'air comprimé, puis on termine le rinçage; l'appareil est alors prêt pour un nouveau cycle.

Ce type d'échangeur est le plus souvent utilisé soit en finition, après une chaîne primaire de déminéralisation, soit

lorsque l'eau brute est très peu chargée en ions (eau déminéralisée en circuit fermé).

#### 2.4.2. Echange d'ions sur lit mobile

Tous les procédés que nous avons étudié jusqu'à présent utilisent des couches de résines fixes, fonctionnant selon des cycles de fixation, détassage, régénération et lavage. Ce type d'échangeur présente certains inconvénients:

- \* interruption de la production pendant les phases de régénération, ce qui oblige à doubler les installations ou à prévoir un dispositif de stockage.

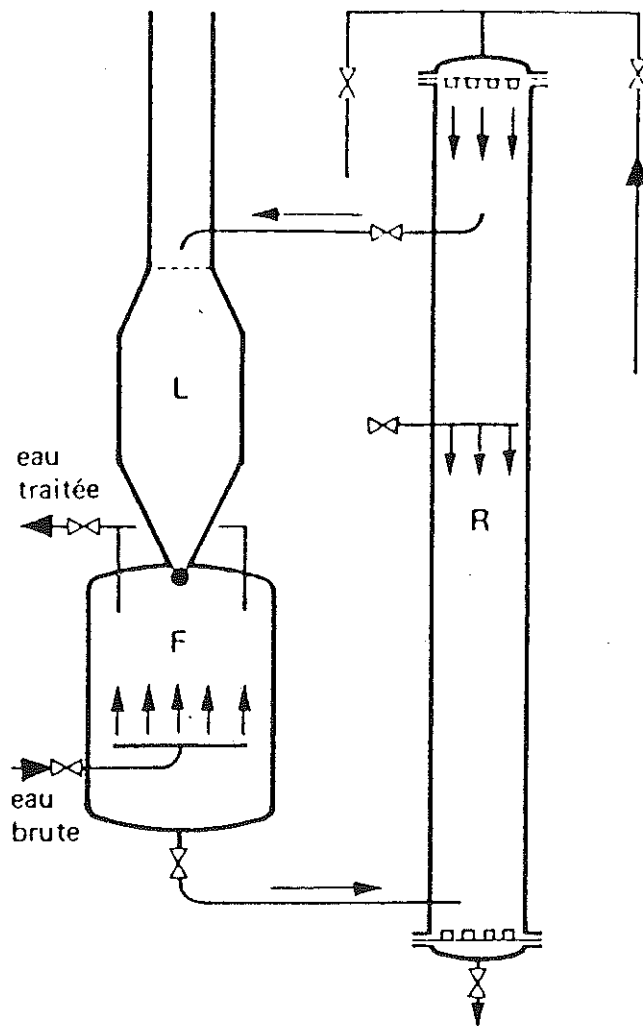
- \* complexité de la régénération

- \* consommation d'eau importante pour le détassage et le rinçage.

- \* apparition de la fuite ionique bien avant que la résine ne soit saturée, ce qui traduit des rendements de fixation et de régénération très inférieurs à la théorie.

C'est pour ces raisons que les spécialistes de l'échange d'ions ont mis au point des procédés fonctionnant en continu (figure 4): la résine circule de façon semi-continue à intervalles de temps déterminés, en passant du bas de la colonne de fixation à la colonne de régénération, puis à la trémie de lavage avant d'être

Figure 4 : Structure d'un échangeur d'ions  
à lit mobile. (3)



F = colonne de fixation.  
R = colonne de régénération.  
L = trémie de lavage-définage.

réinjectée dans la colonne de fixation.

Du fait que tous les liquides circulent à contre-courant des résines, les opérations de fixation, régénération et lavage s'effectuent avec un rendement optimal.

Ce type de procédé s'applique principalement aux grosses installations, délivrant plusieurs centaines de m<sup>3</sup> par heure, ce qui ne correspond pas aux besoins, plus modestes, de l'industrie pharmaceutique.

#### 2.5. Problèmes liés à la déminéralisation par échange d'ions et contrôles nécessaires (19)

Différents problèmes peuvent être rencontrés lors du fonctionnement d'une installation de déminéralisation de l'eau par échange d'ions:

\* au niveau des échangeurs de cations, un phénomène gênant peut apparaître: il s'agit du leakage en sodium (fuite de sodium).

L'échange des cations calcium, magnésium et sodium se produit en fonction de la stabilité des différentes liaisons. Les ions sodium sont échangés en premier par l'échangeur nouvellement régénéré, mais ils sont ensuite déplacés par une charge accrue du lit filtrant, et s'accumulent dans la partie inférieure du lit. Ces ions sodium vont apparaître en premier dans l'effluent.

Lorsque la régénération est effectuée avec une quantité d'acide réduite (pour des raisons économiques), la régénération n'est pas

quantitative, et la teneur résiduelle en sodium qui reste dans le lit filtrant est déplacée lors de l'opération suivante, ce qui provoque une fuite de sodium (figure 5)

Deux solutions peuvent être apportées à ce type de problème:

- mélanger les couches inférieures du lit filtrant qui sont fortement chargées en sodium résiduel avec les couches supérieures qui ont été régénérées en excès. Cette technique ne réduit pas la fuite en sodium sur l'ensemble du cycle, mais permet d'obtenir une courbe de leakage plus uniforme.

- répartir l'échangeur de cations dans deux colonnes montées en série. Les cations fixés plus fortement (calcium et magnésium) s'accumulent dans le premier filtre, tandis que les cations monovalents (sodium) s'accumulent dans le second.

La régénération à contre-courant entraîne une régénération plus intense du second filtre, ce qui favorisera une meilleure fixation des ions sodium.

Toutefois, la régénération doit être suffisamment efficace pour ne pas entraîner les ions sodium du second filtre dans le premier, mais pour les éliminer totalement du système.

\* au niveau des échangeurs d'anions: dans certaines installations, les anions sont triés par fixation des acides les plus forts sur un échangeur faiblement basique, et fixation des acides faibles sur un échangeur d'anions fortement basique.

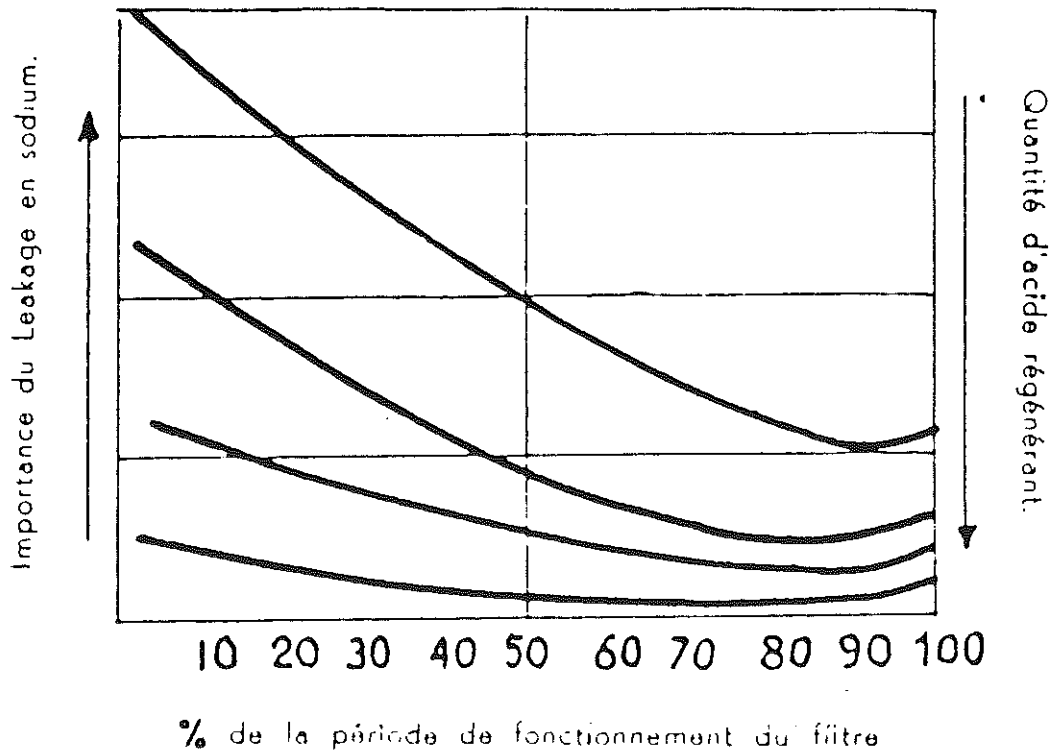


Figure 5 : Leakage en Sodium d'un échangeur de cations. (19)

Le gaz carbonique doit être éliminé avant l'échangeur fortement basique, de façon à éviter une surcharge excessive en sodium de ce dernier. Cependant, le problème se pose de savoir si ce gaz carbonique doit être éliminé immédiatement après le filtre hydrogène, ou après l'échangeur anionique faiblement basique.

\* des composés organiques, tels que les acides humiques, peuvent être fixés par les échangeurs d'anions. Les filtres anioniques faiblement basiques absorbent la plus grande partie des substances organiques de l'eau, et protègent ainsi les filtres suivants. Cependant, ces composés absorbés doivent être éliminés au cours de la régénération, ce qui impose d'utiliser une quantité suffisante de régénérant, et de traiter périodiquement le lit d'échangeur par une solution salée.

Ces mesures ne s'avèrent pas toujours efficaces, et lorsque l'eau brute contient des impuretés organiques, on doit faire appel à d'autres possibilités:

- prépurification de l'eau par floculation
- utilisation de résines adsorbantes, qui peuvent fixer les grandes molécules organiques et les libérer lors de la régénération.
- régénération suffisante de l'échangeur anionique faiblement basique, en tenant compte des acides organiques à éliminer lors du calcul de la quantité de régénérant à utiliser.



- emploi d'échangeurs anioniques à propriétés poreuses qui fixent les grandes molécules organiques et les libèrent lors de la régénération.

\* des troubles d'utilisation apparaissent parfois, de par la présence de microorganismes. Ces troubles sont de deux ordres:

- colmatage du lit par colonisation bactérienne (particulièrement sur résines carboxyliques)

- contamination interne des pores de la résine (particulièrement pour les échangeurs d'anions).

Les remèdes sont de deux types:

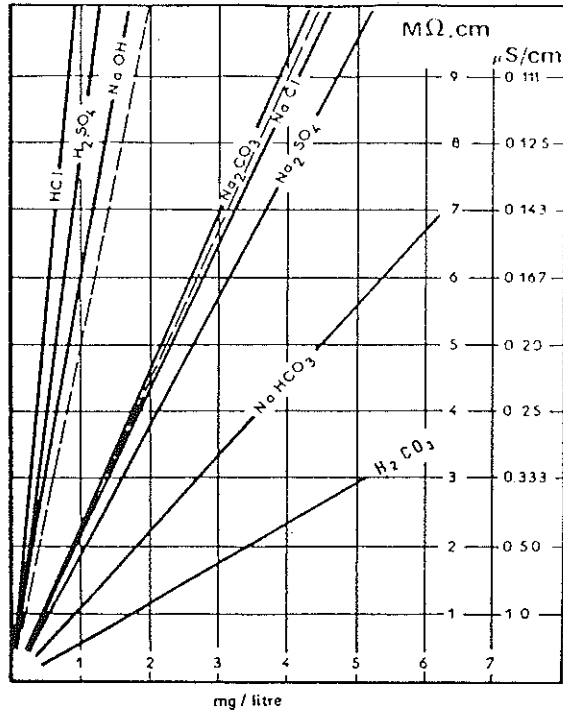
- prévention, par chloration de l'eau brute.

- traitement curatif, par désinfection du lit de résine par le formol ou une solution d'ammoniums quaternaires.

Lors de l'utilisation d'une installation de déminéralisation de l'eau par échange d'ions, certains contrôles doivent être effectués afin d'assurer une bonne conduite du système.

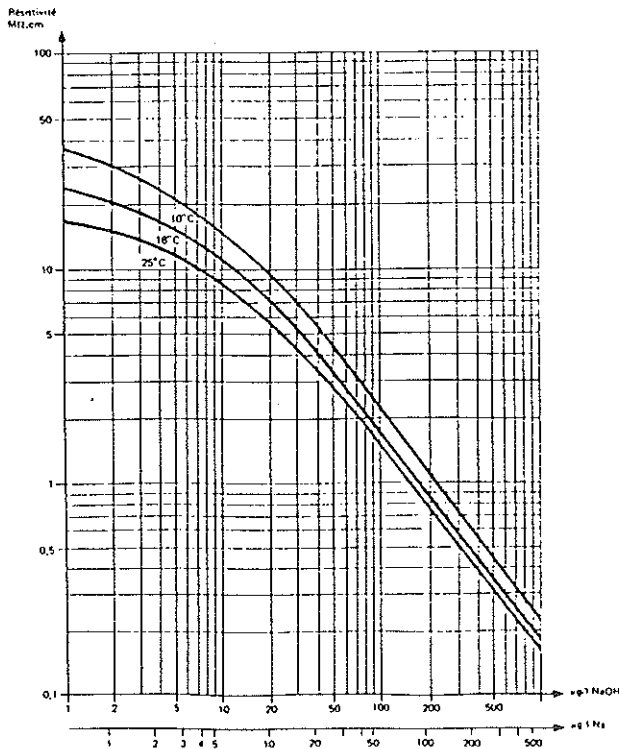
Ces contrôles sont les suivants:

- \* conductivité (ou résistivité): elle permet de calculer la fuite ionique en milligrammes par litre (figure 6). Si la chaîne se termine par un échangeur d'anions fortement basique,



*Conductivité spécifique de quelques électrolytes*

Figure 6 : Graphiques de correspondance entre la conductivité et la fuite ionique. (3)



*Résistivité de l'eau en fonction de la teneur en soude*

l'eau contiendra normalement des traces de soude. Si la chaîne se termine par un échangeur d'anions faiblement basique, l'eau contiendra des traces de bicarbonate de sodium ou de carbonate de sodium.

\* concentration en silice

\* dureté ; de façon à contrôler l'efficacité du traitement.

\* concentration en sodium (surveillance de la fuite de sodium qui indique la saturation de l'échangeur)

\* pH

### 3. DISTILLATION

#### 3.1. Définition et principe

La distillation est un procédé très ancien, dont le principe est le suivant :

- l'eau est vaporisée dans un évaporateur, ce qui permet de la séparer de ses impuretés. Cette vaporisation est réalisée à l'aide d'une source de chaleur.

- la vapeur pure ainsi obtenue passe alors dans un condenseur, où elle est refroidie et transformée en eau pure.

La Pharmacopée Française X<sup>e</sup> Edition fixe des normes quant à l'appareillage à utiliser pour la distillation. Ces spécifications sont regroupées dans les monographies " Eau distillée " et " Eau P.P.I. ". (1)

Le principe de la distillation est basé sur les caractéristiques physiques de l'eau. La vaporisation commence à la température de 100°C sous la pression atmosphérique normale. En raison de sa chaleur spécifique élevée et de sa chaleur de vaporisation, une quantité importante d'énergie doit être utilisée pour amener l'eau au point d'ébullition :

- 80 kilocalories sont nécessaires pour élever la température de 1 kilogramme d'eau jusqu'à 100°C.

- 540 kilocalories supplémentaires seront nécessaires pour vaporiser entièrement cette même masse d'eau.

Ceci permet d'expliquer le coût important de ce procédé.

Plusieurs types de distillateurs peuvent être utilisés, qui font appel à des procédés différents. Ces appareils sont alimentés par de l'eau adoucie, ou désionisée, de façon à éviter les dépôts d'impuretés sur les parois, et à assurer la production d'une eau de parfaite qualité.

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

Elle peut s'effectuer selon deux modes:

\* discontinu pour les installations les plus simples, utilisables à petite échelle.

\* continu pour les appareils industriels, de façon à assurer un débit suffisant.

### 3.2. Le distillateur conventionnel à simple effet

Il s'agit du modèle le plus classique de distillateur. L'appareil est constitué:

\* d'un évaporateur dans lequel l'eau est chauffée par une résistance électrique, ou par une

canalisation de vapeur surchauffée. Un système permet l'alimentation de l'évaporateur à niveau constant. Un déflecteur est placé à la partie supérieure de l'évaporateur pour éviter le primage.

\* d'un condenseur dans lequel la vapeur issue de l'évaporateur est refroidie, pour se condenser en eau. A ce niveau, deux procédés peuvent être utilisés :

- le réfrigérant est alimenté en eau brute, qui est ensuite rejetée à l'égout.

- le réfrigérant est alimenté en eau déminéralisée, qui est ainsi préchauffée avant son admission dans l'évaporateur. Ce système permet de réaliser une économie de calories.

### 3.3. Le distillateur à effets multiples

Il s'agit du système le plus répandu au niveau industriel. Il présente deux avantages par rapport aux distillateurs à simple effet:

\* il permet d'économiser des calories, et possède un rendement très supérieur, car la chaleur véhiculée par la vapeur issue du premier évaporateur sert à vaporiser l'eau contenue dans un deuxième évaporateur.

\* la consommation d'eau de refroidissement est inférieure de moitié à celle du système simple effet.

Ce type d'appareil fonctionne de la façon suivante (figure 7):

- le premier évaporateur travaille à une pression supérieure à la pression atmosphérique. L'eau bout donc à une température supérieure à 100°C.

- la vapeur ainsi produite, tout en se condensant va transférer sa chaleur à l'eau d'alimentation du deuxième effet, qui fonctionne sous pression atmosphérique normale.

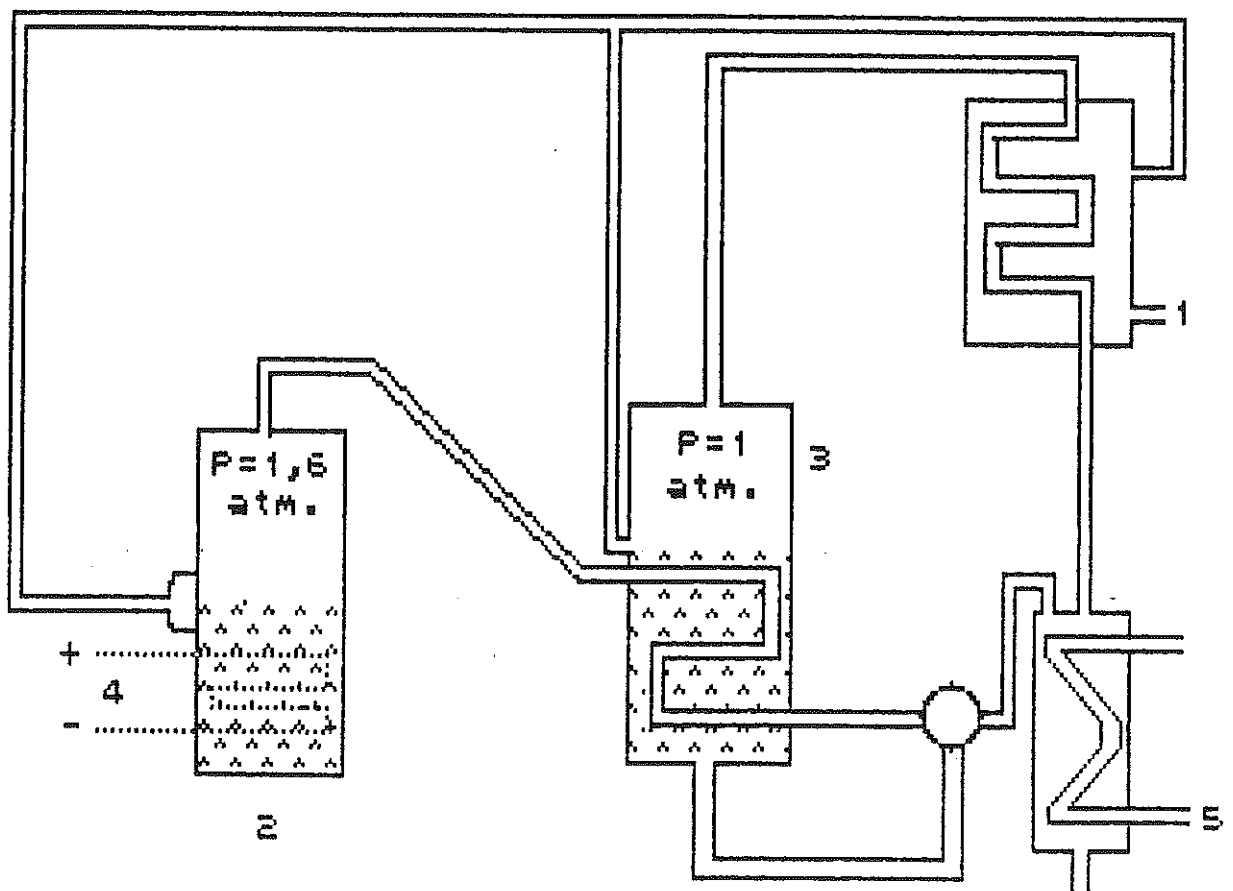
- la vapeur du deuxième effet est ensuite admise dans le condenseur, où elle cède ses calories à l'eau d'alimentation.

Il existe des appareils à triple ou quadruple effet; plus on multiplie les effets, plus on récupère de calories, mais plus le système devient complexe. La pression doit diminuer d'un effet au suivant, et le dernier travaille toujours à pression atmosphérique.

#### 3.4. Le distillateur à thermocompression (20)

Ce type d'appareil fonctionne sans eau de refroidissement, avec un apport de calories réduit. L'usage d'un compresseur permet de créer une dépression à l'intérieur de l'évaporateur.

Figure 7 : Structure d'un distillateur  
à double effet



1 : Arrivée d'eau déminéralisée

2 : 1<sup>er</sup> effet

3 : 2<sup>nd</sup> effet

4 : résistance électrique

5 : Arrivée d'eau brute



L'appareil fonctionne de la façon suivante (figure 8):

- l'eau déminéralisée arrive dans l'évaporateur. Au dessus de l'eau règne une pression inférieure à la pression atmosphérique; celle-ci bout donc à 90 ou 95°C.

- la vapeur ainsi produite arrive dans le condenseur, qui se situe à l'intérieur même de l'évaporateur. Tous deux sont à la même température, mais la différence de pression provoque la condensation de la vapeur d'eau, qui cède ses calories à l'eau contenue dans l'évaporateur. Une très faible dépense thermique suffit à maintenir l'eau à une température convenable.

Le bon rendement thermique de cet appareil est malheureusement altéré si l'eau distillée obtenue doit être stockée à 80°C, pour garantir sa qualité microbiologique.

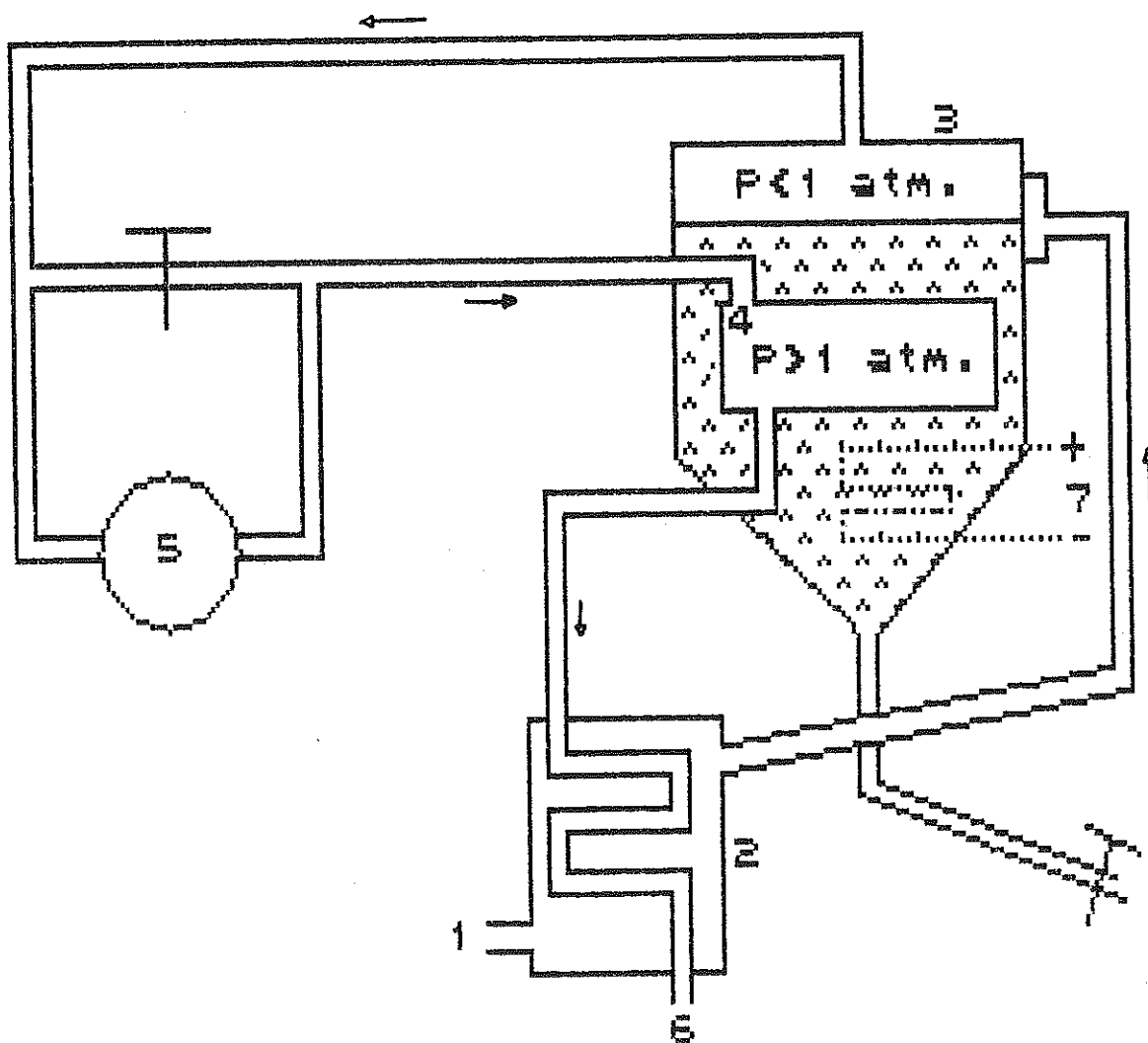
### 3.5. Problèmes liés à la distillation

Certaines précautions doivent être prises pour obtenir une eau parfaitement pure.

#### 3.5.1. Les impuretés volatiles

Ce sont des gaz dissous: le gaz carbonique  $\text{CO}_2$ , et l'ammoniac  $\text{NH}_3$ . Ils peuvent être entraînés dans les fractions de tête. Pour éliminer ces impuretés, deux solutions peuvent être utilisées: le rejet des premières fractions du distillat, ou le dégazage de l'eau.

Figure 8 : Structure d'un distillateur  
à thermocompression



- 1 : Arrivée d'eau déminéralisée
- 2 : Echangeur de chaleur
- 3 : Evaporateur
- 4 : Condenseur
- 5 : Compresseur
- 6 : Sortie de l'eau distillée
- 7 : Résistance électrique

### 3.5.2. Substances non volatiles entraînées par primage (21)

Si l'ébullition est forte, le courant de vapeur peut entraîner des gouttelettes d'eau qui contiennent des produits en solution: ce phénomène est appelé primage. Deux solutions peuvent être adoptées:

- régularisation de l'ébullition par de la pierre ponce ou une arrivée de gaz au fond du récipient de distillation.

- interposition d'obstacles sur le trajet de la vapeur (coton de verre, billes, déflecteur en métal).

### 3.5.3. Impuretés provenant de l'appareil

Ce sont des particules, des germes, ou des éléments dissous provenant des métaux ou du verre utilisés pour la fabrication du distillateur. Un entretien méticuleux permet de les éliminer.

Le cuivre, qui peut libérer des particules, n'est plus utilisé pour la fabrication des réfrigérants et des condenseurs, bien qu'il soit un bon conducteur de chaleur. Le verre neutre ou l'acier inoxydable sont utilisés à cet effet.

#### 3.5.4. Impuretés apportées par les microorganismes

L'eau distillée est exempte de microorganismes, mais au contact de l'atmosphère, elle est rapidement contaminée. L'eau P.P.I. , si elle n'est pas utilisée après sa préparation, doit être conservée dans des conditions évitant le développement des microorganismes.

La distillation fournit une eau de bonne qualité si certaines précautions sont prises, mais il s'agit d'une technique de purification onéreuse. Elle n'est donc utilisée que lorsque une eau distillée est indispensable.

#### 4. TECHNIQUES SEPARATIVES SUR MEMBRANES

##### 4.1. Les différentes techniques utilisées

La filtration est un procédé qui consiste à faire passer un mélange de deux phases: solide et liquide, au travers d'un milieu poreux appelé filtre, qui retient les particules solides et laisse passer le liquide ou filtrat.

La rétention des particules peut être réalisée à la surface du filtre (filtration en surface), ou à l'intérieur de la masse poreuse (filtration en profondeur).

La filtration sur membrane est de plus en plus utilisée dans l'industrie, en lieu et place de certaines méthodes conventionnelles comme la précipitation, la flottation ou l'évaporation.

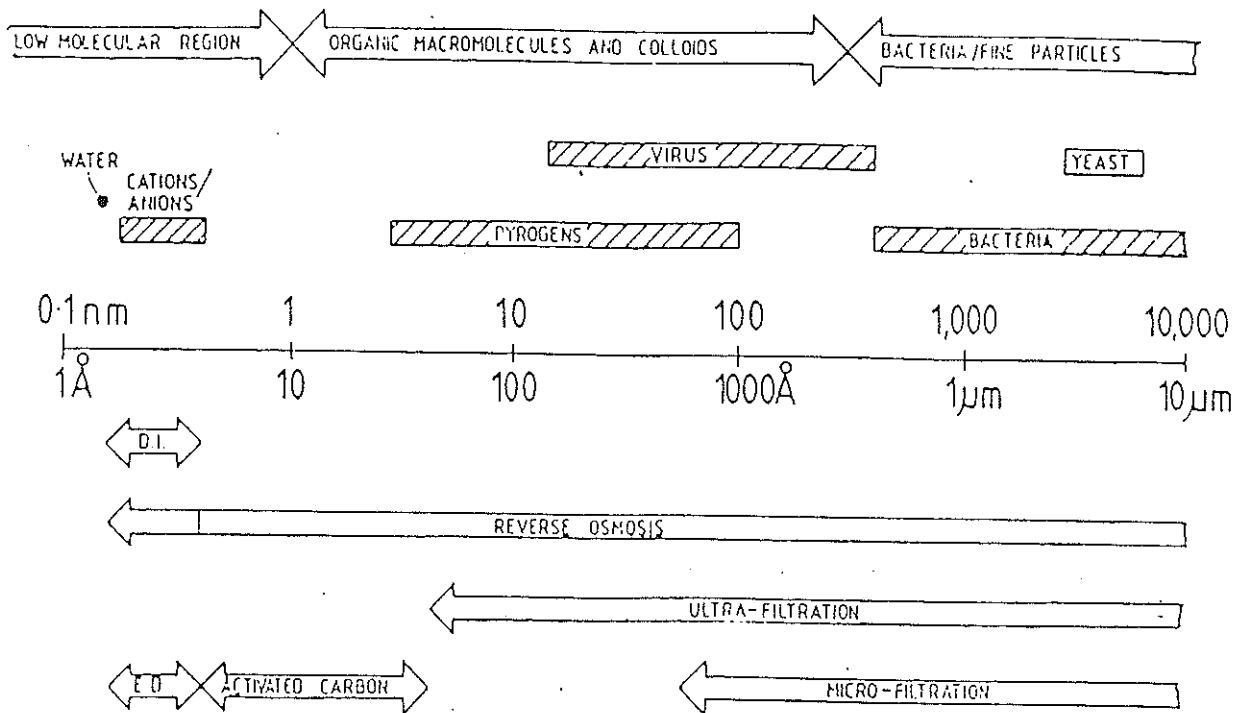
En fonction de la taille des pores, de la pression de travail, et de la nature de la membrane, on distingue plusieurs techniques:

- la microfiltration
- l'ultrafiltration
- l'osmose inverse ou hyperfiltration

La figure 9 permet d'apprécier l'efficacité de ces trois procédés pour l'élimination des contaminants de l'eau.

L'intérêt de la filtration sur membrane est de ne pas impliquer de changement d'état de la matière traitée, et de pouvoir être conduite à une température modérée.

Figure 9 : Comparaison de l'efficacité des différentes techniques sur membrane pour l'élimination des contaminants de l'eau.



## 4.2. La microfiltration

### 4.2.1. Définition

La microfiltration peut être définie comme la filtration sous faible pression de particules non dissoutes dont la taille est comprise entre 0,1 et 10  $\mu\text{m}$ .

La filtration stérilisante est une microfiltration à 0,22  $\mu\text{m}$  qui permet d'éliminer tous les microorganismes.

La distinction entre micro et ultrafiltration a longtemps été faite en fonction de la dimension des particules visibles au microscope optique (le pouvoir de résolution des appareils usuels est de 0,2 - 0,3  $\mu\text{m}$ ). Cette limite, bien qu'arbitraire, rendait compte néanmoins des propriétés différentes des particules de taille inférieure ou supérieure à cette valeur. Actuellement, on tend plutôt à qualifier de microfiltration la séparation de micelles ou de particules en suspension, et d'ultrafiltration la séparation de macromolécules.

### 4.2.2. Mécanisme de transfert (22)

La théorie utilisée pour décrire les processus de transfert à travers les membranes de microfiltration est celle du transfert par flux capillaire. Elle s'applique également à l'ultrafiltration.

Cette théorie considère la membrane comme un milieu poreux constitué d'une infinité de capillaires. Dans ce cas, les paramètres à considérer sont le rayon du pore, le nombre de pores, et leur

courbe de distribution.

### \* Flux de solvant

On considère la membrane comme un bloc solide percé de trous cylindriques de section totale S :

$$S = \frac{N \cdot \pi \cdot d^2}{4}$$

N : nombre de pores par unité de surface

d : diamètre des pores

Si on émet l'hypothèse d'un flux laminaire (dans l'axe du tube):

$$dP = \frac{32\mu \cdot V \cdot dx}{d^2}$$

dP : pression différentielle appliquée

$\mu$  : viscosité dynamique

dx : épaisseur efficace de la membrane

V : vitesse d'écoulement dans le capillaire

$$\text{Soit : } V = \frac{d^2}{32\mu \cdot dx} \cdot dP$$

La densité du flux : J (débit par unité de surface) est égale à

$$J = V \cdot S = V \cdot N \cdot \frac{\pi \cdot d^2}{4}$$



$$\text{On déduit: } J = \frac{N \cdot \pi \cdot d^4}{128 \mu \cdot dx} \cdot dP$$

Le transfert de solvant augmente donc avec la température, par diminution de la viscosité; il est également proportionnel à la pression.

#### \* Flux de soluté

$$\text{Il s'écrit: } j = (1 - R) \cdot \frac{N \cdot \pi \cdot d^4}{128 \mu \cdot dx} \cdot C_0 \cdot dP$$

$C_0$  : concentration de la solution

$R$  : taux de rejet : il correspond à la fraction de soluté retenue par la membrane.

$$R = \frac{C_0 - C_p}{C_0} = 1 - C_p/C_0$$

$C_p$  : concentration dans le perméat

$$\text{On peut écrire : } j = (1 - R) \cdot C_0 \cdot J$$

Le transfert de soluté est donc proportionnel au flux du solvant.  $R$  peut être augmenté chimiquement par formation de complexes avec des macromolécules.

#### 4.2.3. La microfiltration tangentielle

La technique la plus simple pour mettre en œuvre la

microfiltration consiste à amener sous pression la suspension à filtrer sur un média filtrant. Les particules s'accumulent en formant un gâteau d'épaisseur croissante, qui finit par empêcher toute filtration. Ce gâteau peut s'accumuler à la surface du filtre quand il s'agit d'une filtration en surface, ou à l'intérieur du média lorsqu'on effectue une filtration en profondeur.

On évite cet inconvénient en utilisant le procédé de microfiltration tangentielle (figure 10), qui évite le dépôt des particules. Ce procédé est également utilisé en ultrafiltration, et il présente trois avantages majeurs (23) :

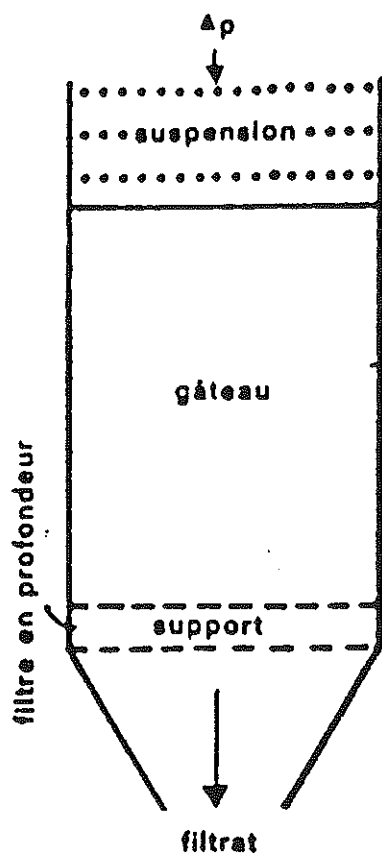
- le média filtrant ne se colmate pratiquement plus.
- les forces de cisaillement dues au flux tangentiel évitent la formation d'un gâteau, ce qui permet d'obtenir un débit de filtration jusqu'à 100 fois supérieur.
- les auxiliaires de filtration ne sont plus indispensables.

#### 4.2.4. Les médias filtrants utilisés en microfiltration

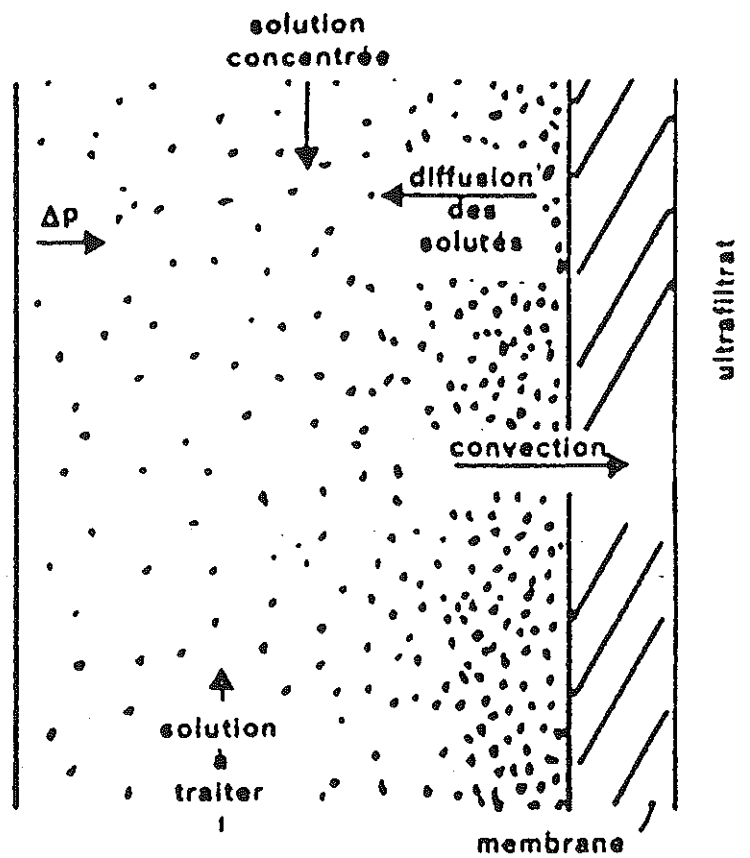
##### 4.2.4.1. Les filtres en profondeur

Ils doivent leur nom au fait que la filtration est effectuée dans la masse du milieu filtrant. Ils sont constitués d'amas de

Figure 10 : Comparaison entre filtration et microfiltration tangentielle. (23)



Formation du gâteau de filtration



La circulation de la solution ou de la suspension à traiter évite la formation du gâteau : ultrafiltration ou microfiltration tangentielle

fibres qui forment un réseau de canaux. En raison de l'irrégularité de leur structure, il n'est pas possible de leur attribuer un diamètre de pore précis et des caractéristiques de rétention définies.

**\* matériaux utilisés :**

- coton

- fibres de cellulose: c'est le cas du média filtrant "Zeta plus" produit par A.M.F. CUNO. Ce média possède une charge positive ( potentiel zeta ), et va donc adsorber les particules trop petites pour être retenues par tamisage, car celles-ci sont chargées négativement (24).

- fibres de verre: c'est le cas des filtres en profondeur MILLIPORE.

- amiante: ce matériau est maintenant interdit.

- porcelaine: ce sont des filtres bougies, qui présentent des débits faibles et une perte de charge élevée.

- adjuvants de filtration: on peut les considérer comme des filtres en profondeur, car ce sont des matériaux granuleux qui forment des

gâteaux à la surface du filtre.

exemple : la "terre de diatomées"

- barrières obtenues par frittage d'un matériau pulvérulent.

**\* présentations :**

- cartouches filtrantes (figure 11) : l'eau à filtrer est répartie à l'extérieur de la cartouche, et traverse cette dernière. Le filtrat est collecté à l'intérieur de la cartouche, qui peut être constituée par un fil bobiné (nylon, coton, verre), ou par un produit fritté.

exemple: les cartouches MILLIPORE

- disques: les diamètres varient de 13 à 260 mm.

exemple: certains préfiltres MILLIPORE

- plaques filtrantes : elles sont utilisées avec un filtre presse (figure 12) qui présente une alternance de chambres de filtration et de plaques filtrantes constituées de matelas de fibres de pulpe de cellulose.

Les filtres en profondeur présentent les avantages et inconvénients suivants:

\* avantages: - grande capacité de rétention

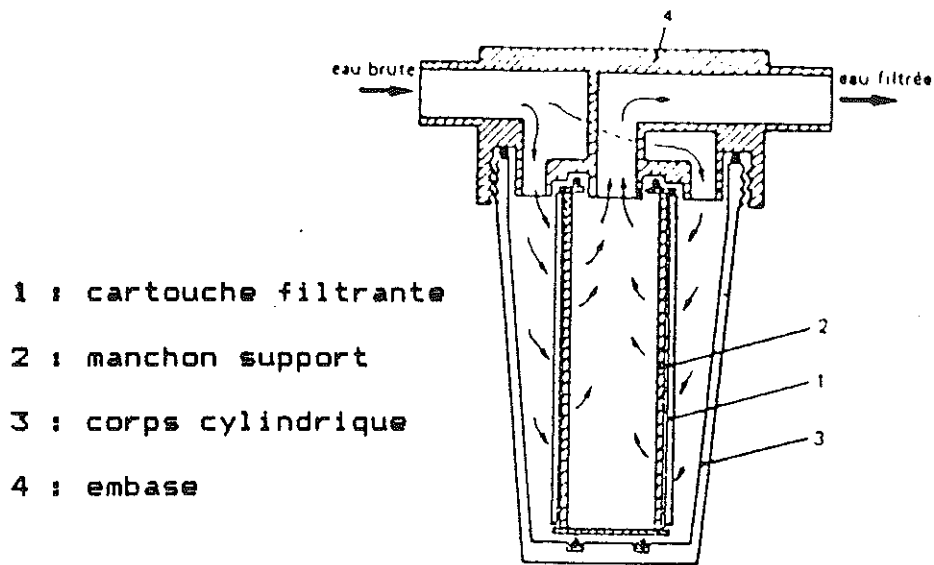


Figure 11 : structure d'un filtre à cartouche

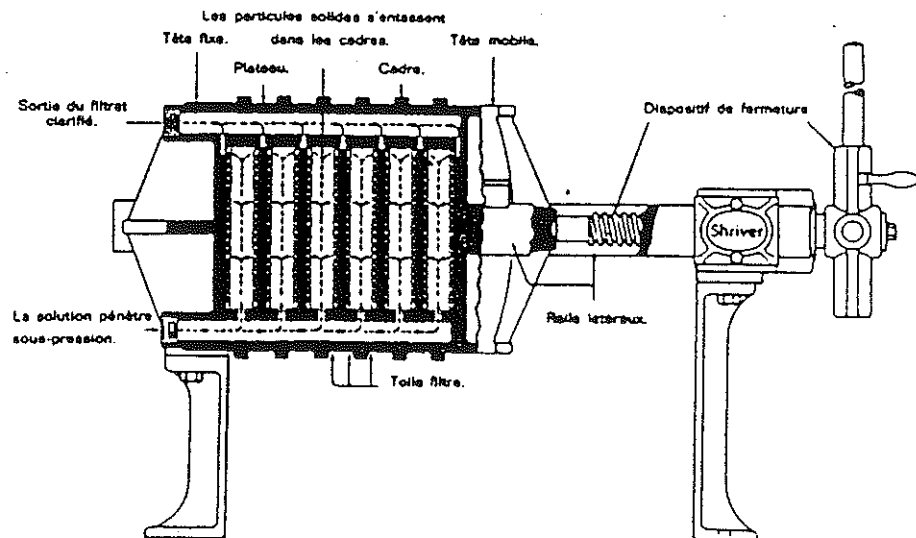


Figure 12 : Vue en coupe d'un filtre presse.

- rétention des particules en surface et dans la masse.

- possibilité de rétention de particules de dimensions inférieures à celles correspondant à leur capacité de rétention nominale.

- \* inconvénients:
- migration du milieu filtrant de par sa structure fibreuse.
  - relargage de fibres
  - possibilité de chemin préférentiel.
  - possibilité de développement des microorganismes dans la masse du filtre.
  - pas de diamètre de pores
  - possibilité d'absorption et de rétention d'un volume de liquide important.
  - débit moyen
  - pas de possibilité de tester l'intégrité du filtre.

#### 4.2.4.2. Les filtres membranes

Ils doivent leur nom au fait qu'ils arrêtent les particules en surface, à la manière d'un tamis.

Leur structure est rigide et uniforme, avec un diamètre de pores précis, contrôlé à la fabrication. On peut donc attribuer à un filtre membrane une valeur de rétention pour une dimension donnée de particules.

On classe les différents filtres membranes en fonction du matériau utilisé pour leur fabrication (16):

**\* membrane NUCLEOPORE en polycarbonate :**

Cette membrane très fine et très solide possède des pores parfaitement cylindriques, perpendiculaires à la surface, dont le diamètre est précis à plus ou moins 10 Angströms (25).

Elle possède une très bonne résistance chimique, et peut supporter des températures allant jusqu'à 130°C.

Cette membrane se présente sous forme de disques (seuil standard de 0,1 à 12 µm) ou de cartouches (0,1 à 1 µm).

**\* membranes MILLIPORE :**

- membranes de type MF : ces membranes sont constituées d'un mélange d'esters de cellulose (acétate et nitrate de cellulose) très purs et inertes biologiquement. Ces filtres sont autoclavables, compatibles avec les acides et les bases dilués, les hydrocarbures et les liquides non polaires. Ils sont cependant sensibles aux cétones, esters, acides forts et bases fortes.

- membranes de type FLUROPORE et MITEX

Ces membranes sont fabriquées à partir de polytetrafluoroéthylène (P.T.F.E.). Elles sont plus résistantes que les précédentes, présentent une très grande compatibilité chimique et thermique (jusqu'à 260°C pour les membranes MITEX).



- membranes de type DURAPORE : le polymère utilisé est le fluorure de polyvinylidène (P.V.D.F.) hydrophile ou hydrophobe. Ces membranes présentent un très faible taux de matières extractibles, une résistance thermique accrue (145°C), une résistance chimique analogue à celle du téflon, ainsi qu'une grande résistance mécanique.

Les membranes MILLIPORE existent sous forme de disques, de mini-cartouches ou de cartouches, et sont disponibles avec de nombreuses dimensions de pores.

Les avantages et les inconvénients des filtres membranes sont les suivants:

- \* avantages:
  - uniformité de dimension des pores
  - grande porosité
  - efficacité de rétention absolue
  - débit élevé
  - faible absorption de liquide
  - pas de relargage de particules ou de constituants du filtre
  - pas de croissance de bactéries dans le filtre
  - possibilité de test d'intégrité
  
- \* inconvénients :
  - capacité de rétention relativement faible

#### 4.2.4.3. Association des filtres en profondeur et des filtres membranes

En consultant les caractéristiques des filtres en profondeur et des filtres membranes, on s'aperçoit que celles-ci sont complémentaires, et qu'une association des deux techniques est souhaitable.

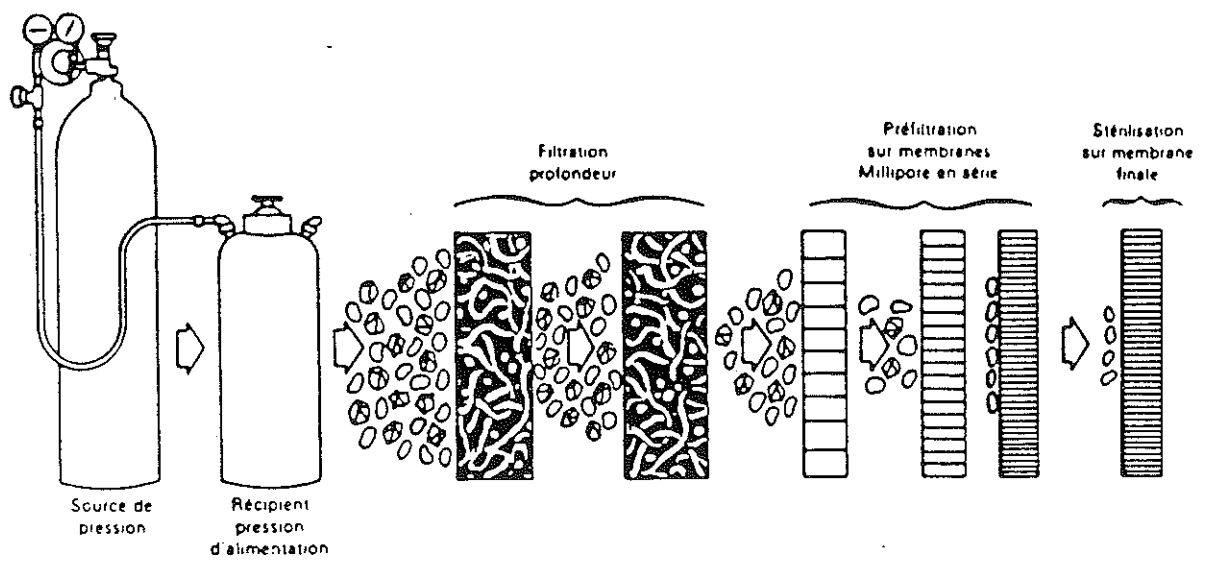
Généralement, les filtres en profondeur sont utilisés en tant que pré-filtres, de façon à éliminer la majorité des particules et des microorganismes, ce qui permet de prolonger la durée de vie des filtres membranes. (figure 13)

Les filtres membranes sont employés en filtration finale, de façon à assurer l'élimination totale de toutes les particules dont la taille est supérieure à la dimension des pores.

#### 4.2.4.4. Facteurs influençant la sécurité de la filtration

Les facteurs qui influencent l'efficacité de la rétention des germes par filtration sont:

- l'état du filtre (homogénéité des pores)
- le bon fonctionnement du système (collage et soudure des cartouches, état des joints toriques)
- la contamination bactérienne des matières premières, également appelée "Bioburden"



**Figure 13 : Combinaison optimale des filtres membranes et des filtres en profondeur. (16)**

## 4.2.4.4.1. Contrôle du milieu

filtrant

**\* l'état du filtre**

L'utilisation de doubles couches filtrantes peut augmenter la sécurité de façon importante. Cependant, l'état du milieu filtrant doit être contrôlé avant et après utilisation.

**\* le test de rétention de bactéries**

Il est mis en œuvre par le fabricant. C'est le seul test qui permette de valider l'efficacité d'un filtre dit "stérilisant".(26)

La sensibilité du test est influencée par:

- le choix du microorganisme
- la méthode de culture
- le système de contrôle de stérilité du

filtrat

Le microorganisme adopté par l'industrie est *Pseudomonas diminuta* (souche ATCC n° 19146). On utilise le système schématisé sur la figure 14.

On procède tout d'abord à la stérilisation de la membrane et de son support, puis on vérifie son intégrité. Une suspension de *Pseudomonas diminuta* contenant  $10^7$  germes par  $\text{cm}^3$  est alors introduite dans le récipient. Le filtrat recueilli ne doit pas contenir de *Pseudomonas diminuta*, pour un filtre de  $0,22 \mu\text{m}$  de diamètre de pores.

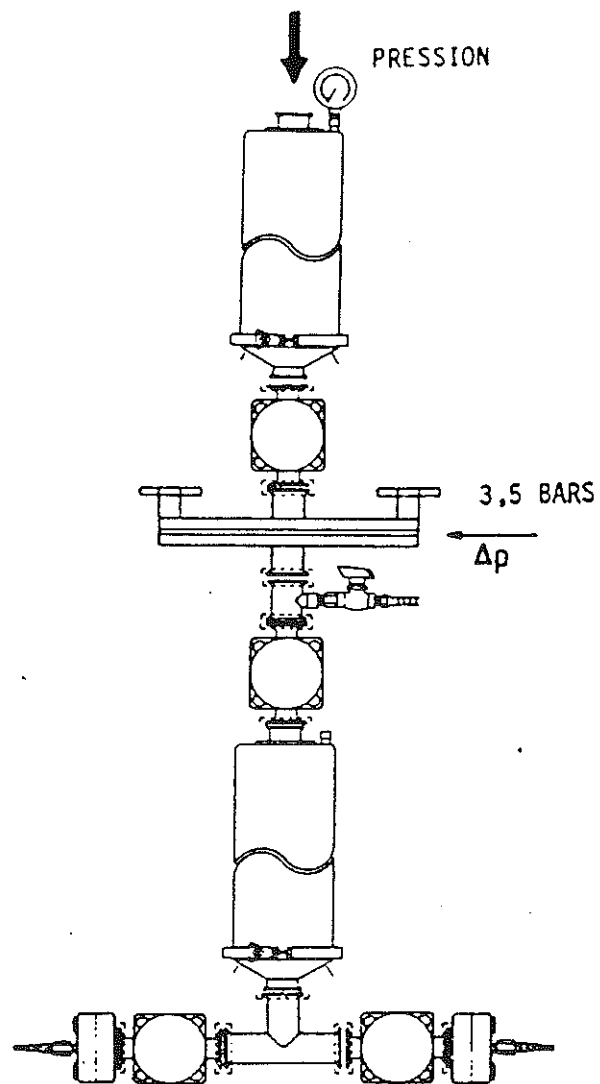


Figure 14 : Dispositif pour tests de rétention  
bactériologique. (26)

Ce test doit être effectué par le fabricant pour chaque lot de fabrication de membranes. Il présente l'inconvénient d'être destructif.

**\* les contrôles d'intégrité en cours d'utilisation**

Ils peuvent être réalisés au moyen de 2 tests:

- le test de point de bulle
- le test d'étanchéité

Ces deux tests peuvent être mis en œuvre et enregistrés par un système élaboré par la firme SARTORIUS : le Sartocheck.

- le test d'étanchéité : il consiste, après avoir mouillé le filtre, à appliquer une pression de gaz inférieure à la valeur du point de bulle en amont du filtre, puis à fermer la vanne d'injection de gaz pendant un temps donné, de façon à vérifier si l'ensemble support filtre plus filtre est parfaitement intègre.

Le Sartocheck permet d'éviter le calcul de la valeur de pression; il suffit d'afficher sur l'appareil l'ouverture des pores du filtre contrôlé.

La pression doit rester constante pendant 3 à 5 mn. Une chute de pression peut révéler plusieurs défauts:

- défaut d'étanchéité du système
- membrane excentrée

- membrane endommagée pendant sa mise en place
- joint torique endommagé
- cartouches mal collées ou mal soudées

- le test de point de bulle

Les filtres membranes possèdent des pores, qui peuvent être assimilés à des tubes capillaires. Le test de point de bulle est basé sur le fait que la pression minimale nécessaire pour chasser un liquide contenu dans un capillaire est proportionnelle au diamètre de ce capillaire:

$$P = \frac{4 \sigma \cdot \cos\theta \cdot K}{D}$$

P : pression du point de bulle

$\sigma$  : tension superficielle

$\theta$  : angle de contact solide-liquide

D : diamètre des pores

K : facteur de correction de forme

Ce test est effectué en prémouillant le filtre, puis en augmentant la pression appliquée en amont du filtre jusqu'à apparition de bulles d'air en aval du filtre. La pression à laquelle le flux de bulles est continu est appelée la pression du point de bulle.

Si la valeur du point de bulle est inférieure à la valeur théorique, ceci indique que le filtre est endommagé, que les joints

ne sont pas étanches, ou que le système fuit.

Ce test présente les avantages suivants:

- il n'est pas destructif
- il permet de mesurer l'intégrité et l'efficacité du filtre et de son support avant filtration sans altérer la stérilité.
- sa mise en œuvre est simple
- il ne laisse pas place à l'interprétation

Lorsque la surface de filtration devient plus grande (plusieurs m<sup>2</sup>), l'air comprimé au contact de la membrane mouillée (considérée comme un film liquide très mince) se dissout et se libère de l'autre côté, c'est le phénomène de diffusion:

K. S. Por. Dif. dP

$$D = \frac{\text{-----}}{L}$$

L

D : débit d'Q à la filtration

S : surface de filtration

Por : porosité (portion de la surface de la membrane occupée par les pores)

Dif : diffusivité du gaz (fonction de sa solubilité dans le liquide)

dP : différence de pression entre les deux côtés de la membrane

L : épaisseur de la membrane

K : facteur correctif



D'une façon pratique, pour s'assurer de l'intégrité d'un système de filtration de grande surface, on utilise une combinaison des valeurs de point de bulle et de diffusion.

#### 4.2.4.4.2. Le Bioburden

La probabilité que des bactéries traversent un milieu filtrant en utilisant les pores de plus grand diamètre augmente de façon importante avec le nombre de germes présents dans la solution.

Il est donc souhaitable que les matières premières possèdent une concentration en germes la plus faible possible.

La microfiltration constitue une technique de séparation très utilisée, en particulier pour la stérilisation des solutions par passage sur une membrane de 0,22  $\mu\text{m}$  de diamètre de pores.

Cependant, les autres techniques membranaires tendent à se développer, car elles permettent de réaliser des séparations plus complexes, en particulier au niveau des particules dissoutes.

### 4.3. L'ultrafiltration

C'est une technique utilisée depuis les années 1960, tant dans les laboratoires de recherche scientifique que dans l'industrie pharmaceutique et l'agro-alimentaire.

On retrouve le terme d'ultrafiltration dans les travaux de l'abbé NOLLET, en 1870, qui portaient sur la diffusion des liquides à travers une membrane semi-perméable (il s'agissait d'un péricarde de porc)

#### 4.3.1. Définition

L'ultrafiltration est une technique de séparation mécanique classique des molécules dissoutes, selon leur taille et leur masse moléculaire, par passage de la solution à traiter au travers d'une membrane semi-perméable.

Cette membrane retient la plupart des molécules au dessus d'une certaine taille, et laisse passer dans le filtrat la majorité des petites molécules, y compris le solvant.

La pression appliquée au liquide (1 à 20 bars) sert uniquement à vaincre la résistance à l'écoulement de la solution à travers l'ultrafiltre (27).

En ultrafiltration, le fluide à filtrer est animé d'une vitesse élevée par rapport à la membrane.

#### 4.3.2. Mécanisme de transfert (16)

L'ultrafiltration permet la séparation des molécules dissoutes en fonction de leur taille, par passage à travers une membrane sélective qui retient la plupart des macromolécules supérieures à une taille donnée, tout en laissant passer les molécules plus petites (le solvant en particulier).

A l'issue du traitement, on obtient une fraction enrichie en grosses molécules: le rétentat, et une fraction qui ne contient que peu ou pas de grosses molécules: l'ultrafiltrat ou perméat.

La microfiltration fait intervenir uniquement la pression hydrostatique, tandis que l'osmose inverse s'effectue en présence de très forte pression osmotique. L'ultrafiltration fait appel à la pression hydrostatique, et un peu à la pression osmotique.

Au niveau des mécanismes de transfert au travers de la membrane, on distingue deux phénomènes:

- la diffusion moléculaire
- le tamisage moléculaire

La microfiltration fait intervenir uniquement le tamisage, l'osmose inverse essentiellement la diffusion, mais l'ultrafiltration s'explique par une combinaison des deux.

##### 4.3.2.1. La diffusion moléculaire

Quand on se trouve en situation de diffusion pure, la matrice de

la membrane est considérée comme solvant. Il y a dissolution dans la membrane des substances de la phase liquide, et déplacement par agitation Brownienne.

Il n'y a pas de pores à proprement parler; c'est le cas des membranes biologiques : rein, péritoine etc...

Le flux de solvant est défini par la loi de DARCY :

$$J_1 = \frac{P_1}{e} \cdot (dP - d\pi)$$

$P_1$  : coefficient de perméabilité diffusionnelle, qui tient compte de la nature du solvant, de sa viscosité, et de la nature de la matrice de la membrane.

$e$  : épaisseur de la membrane

$dP - d\pi$  : différence de pression efficace

$P$  : pression hydrostatique

$\pi$  : pression osmotique

Le flux de soluté  $J_2$  est donné par la relation :

$$J_2 = \frac{P_2}{e} \cdot (C_w - C_p)$$

$P_2$  : coefficient de perméabilité diffusionnelle du soluté

$e$  : épaisseur de la membrane

$C_w$  : concentration du soluté sur la face amont de la membrane

$C_p$  : concentration du soluté sur la face avale de la membrane (dans le perméat)

On peut définir une notion de rejet ou de rétention:  $\sigma$  qui correspond à la fraction de soluté retenue par la membrane.

$$\sigma = 1 - \frac{C_p}{C_w}$$

Si on se trouve dans une situation de diffusion pure, le flux de solvant est proportionnel à la différence de pression efficace  $dP-d\pi$  et le rejet augmente avec  $dP-d\pi$  de façon hyperbolique.

En osmose inverse, on se trouve en présence de diffusion pure, et la réjection augmente avec la pression.

#### 4.3.2.2. Le tamisage moléculaire

Dans cette hypothèse, il y a interaction entre les molécules de soluté ou de solvant et les molécules de la matrice de la membrane.

On considère que tout se passe comme en régime de transport hydraulique au travers de "nanopores" de diamètre 10 Angströms. Cependant, la loi de POISEUILLE ne peut s'appliquer, et l'on considère que le solvant s'écoule en régime visqueux, en entraînant par convection les molécules de soluté dans les pores suffisamment larges pour les laisser passer.

Le flux de solvant s'écrit :

$$J_1 = \frac{P_1}{e} \cdot dP$$

et le flux de soluté :

$$J_2 = C_w (1 - \sigma) \cdot J_1$$

Le rejet  $\sigma$  est donné par :  $\sigma = 1 - C_p/C_w$

On peut remarquer que la pression osmotique n'intervient pas, et que le flux de soluté  $J_2$  ne dépend pas de la composition du compartiment aval.

Le taux de rejet  $\sigma$  est indépendant de la pression, et il est constant pour un soluté donné.

En ultrafiltration, les mécanismes de diffusion et de tamisage coexistent. On considère que les membranes qui retiennent des molécules de poids moléculaire supérieur à 500 fonctionnent plutôt selon des mécanismes de tamisage avec des pores voisins de 10 Angströms, tandis que les membranes qui retiennent les molécules de poids moléculaire inférieur à 500 sont considérées comme des membranes d'osmose inverse où les phénomènes de diffusion sont prédominants.

#### 4.3.2.3. Le phénomène de polarisation de concentration (3)

Si l'on s'intéresse au profil de concentration qui s'établit sur la face amont de la membrane, on peut écrire, dans le cas de solutés de faibles masses moléculaires à taux de rejet important comme en osmose inverse:

$$J = K. \text{Log}(C_w/C_p) \quad (\text{figure 15})$$

En ultrafiltration, la pression osmotique  $\pi$  est négligeable, car on a affaire à de grosses molécules:

$$\pi = C/M . RT$$

Dans le cas de molécules pouvant constituer des gels, le transport hydrodynamique est supérieur au transport diffusionnel, et la concentration  $C_w$  augmente jusqu'à la valeur limite  $C_g$  dite "concentration de gel", qui reste constante.

J va alors décroître jusqu'à une valeur constante:

$$J = K. L. C_g/C_p \quad (\text{figure 16})$$

A ce stade, on dit que l'ultrafiltration est contrôlée par le gel, et le flux est faible, indépendant de la pression, et indépendant de la perméabilité de la membrane. En effet, la couche de gel est plus dense et moins perméable que la membrane.

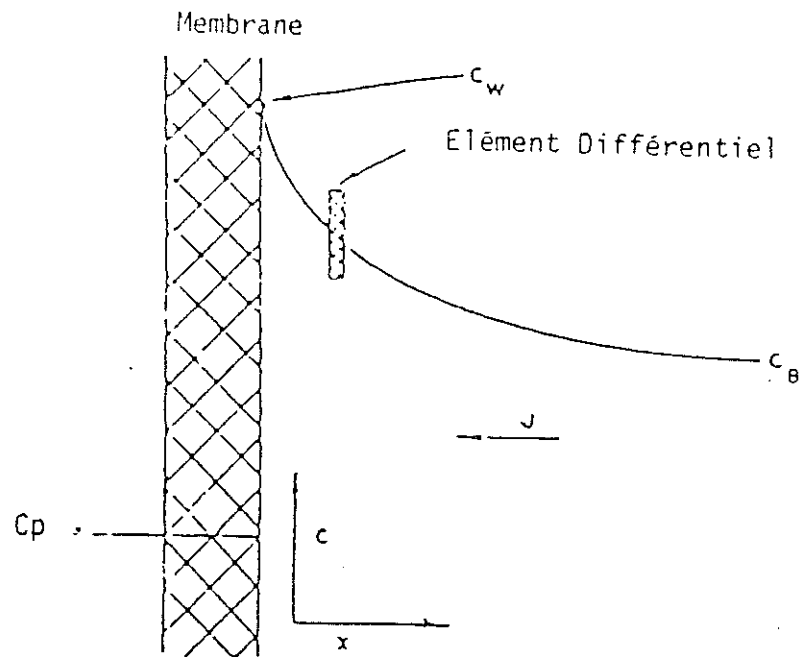


Figure 15 : Schéma de polarisation de concentration

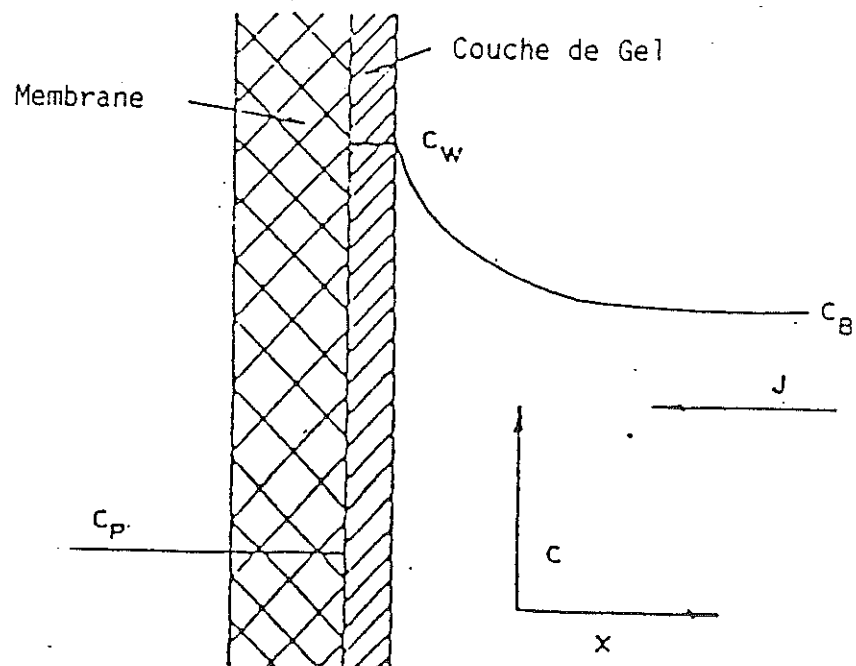


Figure 16 : Schéma de formation d'un gel.



Ce phénomène est primordial pour les installations industrielles. Il est nécessaire de retarder au maximum la formation de la couche de gel; plusieurs techniques peuvent être utilisées:

- agitation
- écoulement tangentiel (avec séparateurs, ou au travers de fibres creuses)

#### 4.3.3. Membranes utilisées en ultrafiltration

Les ultrafiltres actuellement disponibles présentent de nombreuses caractéristiques de rétention, qui sont définies par le poids moléculaire nominal limite (P.M.N.L.) ou seuil de coupure nominal.

Le P.M.N.L. est défini comme le poids moléculaire pour lequel et au dessus duquel la majorité des molécules sont efficacement retenues. Il constitue un guide quant à la gamme de tailles de molécules pour laquelle l'ultrafiltre est le plus efficace, et ne constitue pas une limite de rétention absolue.

En effet, les molécules dissoutes sont sensibles aux phénomènes de diffusion, et elles pourront se déplacer sous l'action d'un gradient de concentration. Elles auront la possibilité d'interagir avec le matériau de la membrane, le solvant, ou d'autres molécules en solution. Ces paramètres, auxquels s'ajoute la grande dispersion des pores des ultrafiltres, rendent impossible la définition d'une coupure franche.

Une molécule donnée ne sera que partiellement retenue, et on pourra exprimer son taux de rejet:

$$TR = (1 - C_p/C_w) \times 100 \quad (16)$$

TR : taux de rejet

$C_w$  : concentration du soluté dans le liquide à traiter

$C_p$  : concentration du soluté dans l'ultrafiltrat

Habituellement, on caractérise les ultrafiltres par leur zone de coupure, qui délimite la gamme des masses moléculaires partiellement retenues, c'est à dire dont le taux de rejet va respectivement de 0 à 100 %. Les fabricants préfèrent utiliser le seuil de coupure, exprimé en Daltons, qui correspond au poids moléculaire au delà duquel les molécules sont totalement arrêtées (TR = 100 %).

Pendant, ces notions sont relatives, et doivent être utilisées avec précautions, car la sélectivité d'un ultrafiltre dépend également de la nature des macromolécules et des conditions de l'ultrafiltration.

#### 4.3.3.1. Les membranes anisotropes

Les membranes d'ultrafiltration sont caractérisées par le fait qu'elles sont semi-perméables.

La découverte des membranes anisotropes (ou asymétriques) est à l'origine du développement récent de l'ultrafiltration. Ces membranes sont constituées de 2 couches superposées (figure 17):

- une fine pellicule dense semi-perméable de

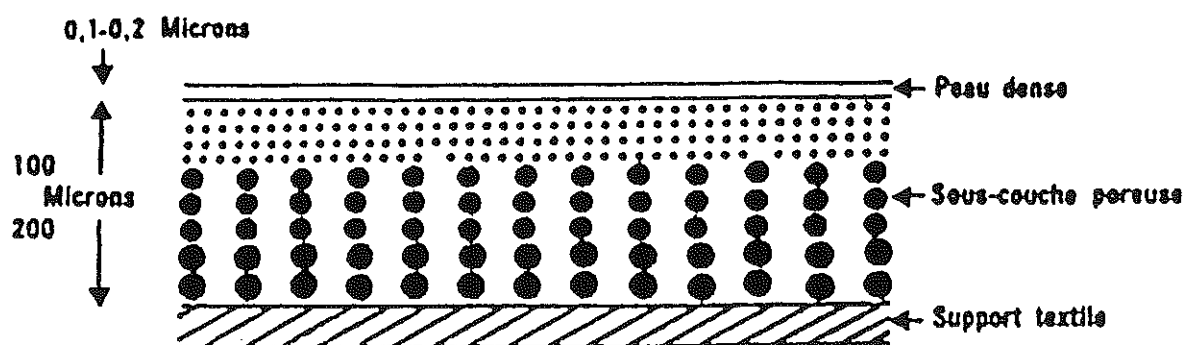


Figure 17 : Structure d'une membrane asymétrique.

0,1 à 1  $\mu\text{m}$  d'épaisseur

- une couche de support poreuse beaucoup plus épaisse (100 à 200  $\mu\text{m}$ ), qui sert de soutien mécanique.

Cette structure permet de réduire considérablement l'épaisseur de la couche sélective qui est à l'origine de la résistance à l'écoulement, tout en conservant de bonnes propriétés mécaniques, ce qui permet d'obtenir un débit plus important. (28)

**\* les membranes en acétate de cellulose :**

Les premières membranes asymétriques ont été synthétisées par LOEB et SOURIRAJAN. Elles étaient à base d'acétate de cellulose, et étaient destinées au dessalement de l'eau de mer. Il s'agissait à l'origine de membranes d'osmose inverse. (28)

La méthode de préparation est la suivante:

- préparation du collodion à base d'acétate de cellulose
- coulée de la solution sur une plaque de verre
- évaporation de l'acétone, ce qui provoque la formation de la peau dense
- coagulation dans l'eau froide (0°C) pendant une heure environ
- traitement thermique (65°C à 90°C) pendant 5 minutes .

Ce type de membrane n'est pratiquement plus utilisé actuellement, car l'acétate de cellulose présente certains inconvénients :

- il est sensible aux attaques bactériennes

- il résiste mal à la température

- il n'est stable que dans un domaine très étroit de pH

Ces raisons ont poussé les fabricants à mettre au point des membranes à base de polymères synthétiques.

#### \* les membranes en polymères synthétiques (29)

Ce sont les membranes de la seconde génération. Elles sont plus résistantes que l'acétate de cellulose vis à vis de la température et du pH, et les débits de perméabilité sont très améliorés.

Les premières de ces membranes étaient à base de poly-electrolytes complexes, puis d'autres ultrafiltres en co-polymères d'acrylonitrile, polyamides, polymères aromatiques ou polysulfones ont fait leur apparition sur le marché.

Pour la synthèse des membranes à base de co-polymères d'acrylonitrile, on utilise des co-polymères de signes opposés, qui sont associés dans le même collodion. On obtient ainsi des membranes asymétriques dont on peut faire varier les performances en jouant sur les proportions des deux polymères. (28)

#### 4.3.3.2. Les membranes composites

Une seconde méthode permet de préparer des structures de type anisotrope: il s'agit de déposer sur un support poreux préalablement réalisé, une mince pellicule semi-perméable. Cette pellicule peut être réalisée par deux méthodes:

- dépôt d'une solution diluée de polymère et évaporation ou coagulation
- polymérisation ou polycondensation inter-faciale "in situ"

Ces membranes présentent par rapport aux membranes asymétriques les avantages suivants: (30)

- le support poreux et la couche active sont préparés à partir de matériaux différents
- la préparation en 2 étapes permet l'optimisation des structures des deux couches.
- à partir d'un même support, on peut adapter facilement l'épaisseur et la porosité de la couche active à différentes applications.

#### \* membranes composites à base de polymères synthétiques

Les mêmes types de polymères: polyamides, polyacrylonitriles, polysulfones, qui sont utilisés pour la fabrication de membranes

anisotropes, peuvent servir à la fabrication de membranes composites.

Exemple: la membrane en polysulfone sur support en polyéthylène

#### \* les membranes minérales (27)

Cette troisième génération de membranes est constituée d'un support inerte sur lequel est formée une couche microporeuse de divers oxydes métalliques choisis pour leur stabilité chimique et thermique.

En effet, l'un des principaux inconvénients des membranes organiques est la difficulté de leur stérilisation par la vapeur. Les membranes minérales peuvent, quant à elles, supporter des températures très élevées (jusqu'à 500°C).

En 1980, la S.F.E.C. , qui est une société française filiale du C.E.A. (Commissariat à l'Énergie Atomique) a commercialisé une membrane constituée d'une couche de carbone recouverte d'un film d'oxyde de Zirconium, issue de la technologie des membranes utilisées pour l'enrichissement isotopique de l'hexafluorure d'uranium par diffusion gazeuse.

Ce type de membrane se caractérise par sa résistance à la température, son insensibilité chimique, son indifférence au pH, et sa capacité à supporter des pressions pouvant aller jusqu'à 60 bars.

En 1984, la société CERAVER a mis sur le marché la membrane "Membralox" , qui est constituée d'un support en céramique percé de

multiples canaux, à l'intérieur desquels une couche d'oxyde d'Aluminium est fixée par frittage.

#### 4.3.4. Les modules d'ultrafiltration (28)

Qu'elle soit minérale ou organique, la membrane ne suffit pas. Le fonctionnement de l'installation, les débits et pressions d'utilisation sont liés à la conception des modules, qui vont permettre l'utilisation des membranes.

On peut définir un module comme étant un dispositif de support et de mise en œuvre des membranes, qui doit répondre à certains critères pour pouvoir être considéré comme opérationnel sur le plan industriel.

Deux objectifs principaux sont recherchés lors de la conception des modules:

- assurer une bonne circulation du liquide au niveau de la membrane, de façon à éviter au maximum la formation de couches de polarisation de concentration.

- respecter une certaine compacité du module, de façon à disposer d'une surface d'échange maximale par unité de volume.

Les autres qualités recherchées pour un module d'ultrafiltration sont les suivantes:

- facilité de démontage, de façon à permettre



un remplacement aisé des membranes

- facilité de décolmatage, de nettoyage, et de stérilisation

- bonne tenue chimique, et résistance à la pression

#### 4.3.4.1. Les modules plans

Ce type de configuration est utilisé par la firme RHONE POULENC pour l'ultrafiltration des émulsions. Le liquide à traiter s'écoule entre 2 plaques porte-membranes. C'est le cas du système "Pellicon". Cette technique est inspirée de celle des filtres-presses.

#### 4.3.4.2. Les modules à membranes tubulaires

La membrane est ici formée à l'intérieur d'un tube poreux de 10 à 25 mm de diamètre, qui sert de support. Plusieurs tubes sont ensuite placés en parallèle dans une enveloppe cylindrique pour constituer un module.

C'est le cas des modules anglais F.C.I. (Paterson Candy International), qui sont plus particulièrement adaptés au traitement des produits de viscosité élevée.

#### 4.3.4.3. Les modules à lames

Un collecteur plan poreux est recouvert sur ses deux faces d'une

couche membranaire. Le liquide à traiter circule parallèlement aux membranes, et l'ultrafiltrat est évacué par la tranche de la lame. Plusieurs cartouches qui comportent chacune un certain nombre de lames sont ainsi regroupées dans un module résistant à la pression.

#### 4.3.4.4. Les modules à microtubes (3)

Ils utilisent des tubes de faible diamètre, à peau interne. Le liquide à traiter circule à l'intérieur des microtubes, qui sont regroupés en faisceau à l'intérieur d'une enveloppe cylindrique.

#### 4.3.5. Les installations d'ultrafiltration

Le schéma type d'une installation d'ultrafiltration comporte les éléments suivants:

- \* une pompe de mise en pression
- \* les modules d'ultrafiltration
- \* une vanne de détente ou une turbine de récupération d'énergie
- \* un échangeur de chaleur, pour maintenir le liquide à la température désirée
- \* une ou plusieurs cuves de stockage
- \* les appareils de contrôle nécessaires (pression, température, débit etc...)

L'installation peut fonctionner en mode discontinu (batch), semi-continu, ou continu. (figure 18)

#### 4.3.6. Le prétraitement

Différentes techniques sont classiquement utilisées comme prétraitement de l'ultrafiltration:

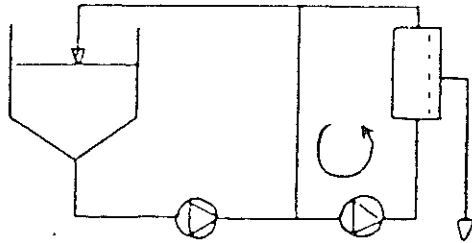
- \* la filtration grossière
- \* la coagulation-floculation
- \* les résines macroréticulées
- \* la chloration-déchloration
- \* le charbon actif

#### 4.3.7. Utilisations de l'ultrafiltration

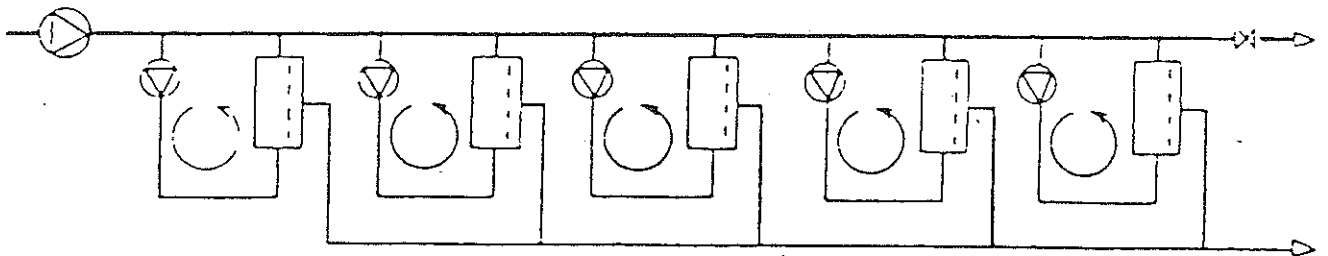
L'ultrafiltration permet de réaliser les opérations suivantes:

- concentration : production d'un rétentat concentré
- diafiltration : production d'un rétentat concentré et purifié par élution
- purification : production d'un perméat clarifié, stabilisé

Les applications pratiques de l'ultrafiltration sont nombreuses, compte tenu de la facilité d'emploi des membranes, de leur caractère régénérable et réutilisable (16). En outre, cette méthode présente l'avantage d'être très douce et peu dénaturante.



*Procédé Batch (ou discontinu)*



*Procédé continu*

**Figure 18 : Représentation des procédés  
batch et continu. (31)**

**Applications analytiques :**

- \* concentration des éluats de chromatographie
- \* concentration d'échantillons avant lyophilisation, précipitation, centrifugation, chromatographie et électrophorèse.
- \* concentration de virus, d'extraits cellulaires
- \* étude de liaisons

**Applications dans l'industrie pharmaceutique :**

- \* dépyrogénéation de l'eau en sortie de déminéralisation, pour obtenir de l'eau "de qualité eau pour préparations injectables"
- \* dépyrogénéation des solutions à usage parentéral
- \* fabrication de dérivés sanguins (albumine, immunoglobulines)
- \* fabrication de vaccins d'origine virale et bactérienne
- \* concentration de la tuberculine
- \* préparation de l'interféron

**Applications dans l'industrie agro-alimentaire :**

- \* récupération du lactosérum
- \* concentration du lait entier
- \* concentration de l'ovalbumine

**Traitement des effluents industriels toxiques**

**Applications médicales :**

\* reins artificiels pour dialyse et hémofiltration

\* possibilité de mise au point d'autres organes artificiels, tels que le pancréas

L'ultrafiltration représente un procédé intéressant pour l'industrie pharmaceutique, en particulier dans le domaine du traitement de l'eau. Un choix important de membranes et de modules sont actuellement disponibles, qui permettent d'adapter la structure de l'installation à chaque utilisation.

### 4.3. Osmose inverse

#### 4.3.1. Définition. Principe

\* Définition:

L'osmose inverse met en oeuvre un processus de solubilisation-diffusion à travers une membrane semi-perméable. Elle permet de séparer le solvant, qui traverse la membrane, des solutés, qui sont généralement des électrolytes. (27)

\* Principe:

L'osmose est un phénomène naturel, qui peut se définir comme le passage spontané d'un solvant (en général l'eau), d'une solution faiblement concentrée vers une solution plus concentrée, à travers une membrane semi-perméable qui permet le passage du solvant, mais pas des molécules dissoutes.

Ce processus est schématisé sur la figure 19 : l'osmose naturelle ou directe se traduit par un transfert d'eau pure du compartiment B vers le compartiment A. Le niveau s'élève en A jusqu'à ce que la pression engendrée par la colonne de liquide annule le flux d'eau pure; on a alors atteint l'équilibre osmotique. La valeur de la pression hydrostatique est appelée pression osmotique de la solution A.

Si on applique au-dessus de la solution saline une pression hydrostatique supérieure à la pression osmotique, on observe un écoulement d'eau pure en sens inverse du précédent, les sels étant retenus par la membrane (figure 19). Ce phénomène porte le nom d'osmose inverse. On peut ainsi obtenir de l'eau pure à partir d'une

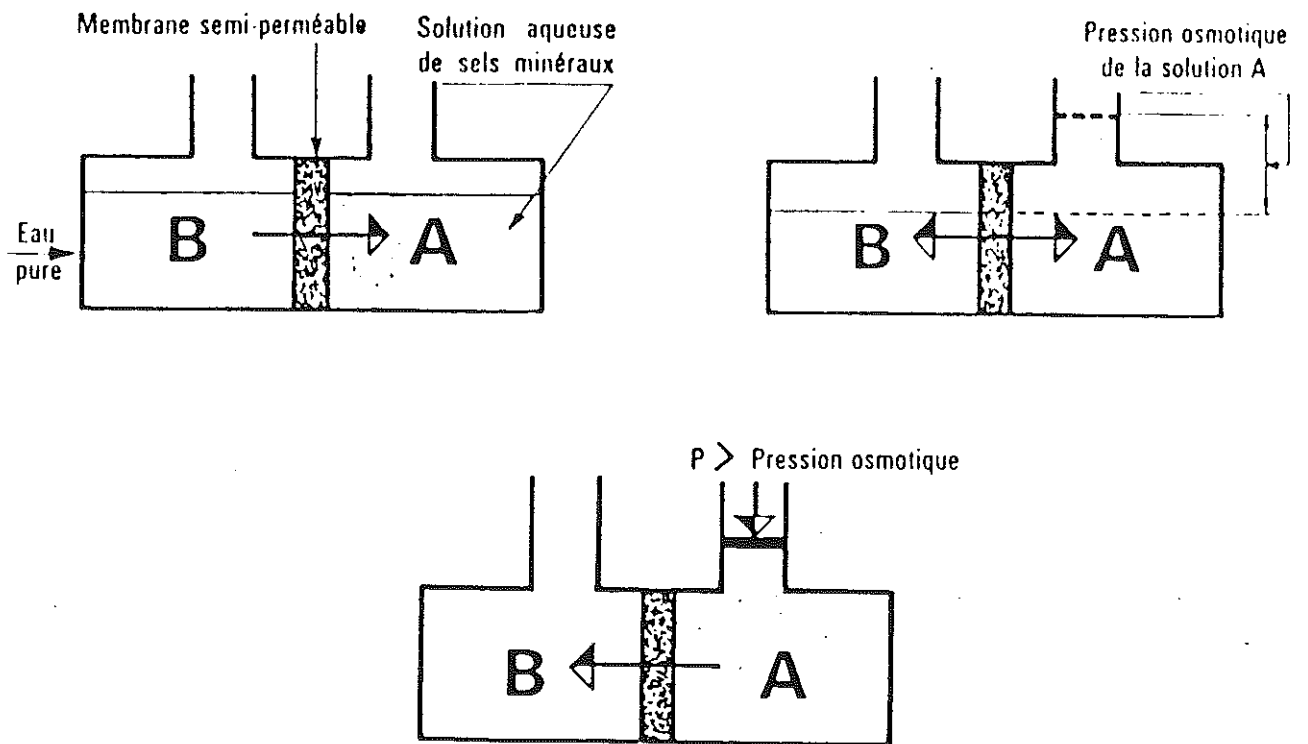


Figure 19 : Principe de l'osmose inverse (3)



solution saline. (3)

#### 4.3.2. Mécanisme de transfert

La pression osmotique est une caractéristique physique liée à la concentration de chaque solution :

$$\pi = dc.R.T$$

$\pi$  : pression osmotique en Pascals (Pa)

$dc$ : différence de concentration de part et d'autre de la membrane semi-perméable, en molécules par  $m^3$

$R$  : constante molaire des gaz

$T$  : température exprimée en degrés Kelvin

La pression osmotique s'élève donc avec la concentration. Pour une même concentration, elle s'élève également lorsque la taille de la molécule décroît.

Le modèle le plus utilisé pour expliquer le mécanisme de l'osmose inverse est un modèle de solubilisation-diffusion. Dans ce cas, le transfert ne dépend pas de la dimension des particules, mais de leur solubilité dans le milieu membranaire.

Sur le plan absolu, il faut noter que le mécanisme de solubilisation-diffusion pur n'est observé qu'avec des membranes liquides.

Les membranes d'osmose inverse disponibles dans le commerce présentent en fait une certaine porosité, et le mécanisme de

diffusion capillaire subsiste de façon minoritaire par rapport au mécanisme de solubilisation-diffusion. De la même façon, on observe des phénomènes osmotiques non négligeables avec des membranes d'ultrafiltration à faible diamètre de pores.

#### 4.3.2.1. Flux de solvant (22)

$$Q_{eau} = A. (S/x). (dP - d\pi)$$

$Q_{eau}$  : flux du solvant

A : coefficient de perméabilité de la membrane au solvant

dP : différence de pression de part et d'autre de la membrane

d $\pi$  : différence de pression osmotique de part et d'autre de la membrane

S : surface de la membrane

x : épaisseur de la membrane

#### 4.3.2.2. Flux de soluté (22)

$$Q_{soluté} = B. (S/x). dC$$

$Q_{soluté}$  : flux de soluté

B : coefficient de perméabilité de la membrane au soluté

dC : différence de concentration entre amont et aval

S : surface de la membrane

x : épaisseur de la membrane

Les deux forces qui contribuent au passage d'un composant à travers une membrane sont :

- le gradient de concentration
- le gradient de pression

4.3.2.3. Coefficient de passage aux sels (3)

Il s'agit du rapport, exprimé en pourcentage, entre la salinité totale de l'eau épurée, et celle de l'eau d'alimentation. On lui préfère la notion d'efficacité, qui est le complément à 100 du passage aux sels.

4.3.2.4. Taux de conversion (3)

Il s'agit du rapport, exprimé en pourcentage, entre le volume d'eau recueilli pendant un temps donné, et le volume nécessaire pour alimenter le module pendant ce même temps.

$$Y = \frac{Q_p}{Q_o} \times 100$$

Y : taux de conversion

$Q_p$  : débit en eau épurée

$Q_o$  : débit en eau d'alimentation

Plus Y est faible, plus faible sera la concentration dans le rejet, et plus réduit sera le passage des sels au travers de la

membrane.

Les modules d'osmose inverse sont conçus pour fonctionner avec un taux de conversion de 50 à 90 % .

#### 4.3.2.5. Concentration au rejet (3)

Elle est donnée par la formule:

$$C_r = \frac{100 C_e}{100 - Y}$$

$C_r$  : concentration au rejet

$C_e$  : concentration d'entrée

$Y$  : taux de conversion

La concentration au rejet est directement liée au taux de conversion choisi. Il est nécessaire de s'assurer qu'aucun des solutés ne précipite au rejet, ce qui provoquerait un entartrage rapide du système. Un système de prétraitement de l'eau est indispensable si l'on veut appliquer un taux de conversion supérieur à 20 ou 30 % .

#### 4.3.2.6. Influence de différents facteurs sur les transferts (32)

\* la température : l'augmentation de la température provoque une diminution de la viscosité, qui facilite la migration de l'eau au travers de la membrane osmotique. Une chute de

température de 1°C correspond à une chute de 3 % du débit. Cependant, la résistance thermique de la membrane limite l'augmentation de température.

\* la pression : ce facteur va influencer à la fois le flux de solvant et le flux de soluté.

- influence sur le flux de solvant : le flux de solvant varie de façon linéaire en fonction de la pression, car

$$Q_{eau} = A. (S/x). (dP-d\pi)$$

Cependant, deux phénomènes s'opposent à l'augmentation de la pression:

- le phénomène de compactage, qui consiste en une augmentation de l'épaisseur de la couche active par compactage de la sous-couche poreuse. Ce phénomène provoque une baisse de la perméabilité à l'eau de la membrane. Les membranes actuellement utilisées sont beaucoup moins sensibles au compactage.

- le phénomène de polarisation, qui a déjà été décrit lors de l'étude de l'ultrafiltration, traduit une hausse de la concentration des molécules près de la membrane, ce qui provoque une augmentation de la pression osmotique de la solution, et une baisse de la pression efficace.

D'après l'équation:  $Q_{eau} = A. (S/x). (dP-d\pi)$

ceci va provoquer une diminution du flux de solvant. Une circulation de la solution à traiter le long de la membrane permet

de limiter le phénomène de polarisation.

- influence sur le flux de soluté : le flux de soluté est essentiellement fonction de la différence de concentration entre l'amont et l'aval de la membrane. Donc, on peut dire que pour une membrane donnée et une solution de concentration donnée, le flux de soluté est constant et indépendant de la pression appliquée.

\* le taux de conversion : sur le plan du rendement énergétique, le taux de conversion doit être le plus élevé possible. Cependant, lorsque ce facteur augmente, la concentration du soluté dans le rejet augmente également, ce qui provoque un accroissement du gradient de concentration  $dC$ . Une masse plus importante de sel va donc diffuser au travers de la membrane. La pression osmotique moyenne de la solution au contact de la membrane augmente, ce qui provoque une diminution de la valeur  $dP - d\pi$ , et par là même, entraîne une chute du débit d'eau pure.

On peut donc affirmer qu'une hausse du taux de conversion se traduit par une baisse du débit de la membrane, et un accroissement du coefficient de passage aux sels.

#### 4.3.3. Membranes utilisées (30)

Les membranes utilisées en osmose inverse doivent posséder les qualités suivantes (13) :

- une haute perméabilité à l'eau pure
- une haute sélectivité aux sels minéraux, éléments organiques et éléments bactériologiques.

- une faible épaisseur
- une forte surface d'échange par unité de volume
- une bonne résistance mécanique
- une bonne stabilité dans le temps
- une bonne inertie chimique
- utilisation possible dans une large gamme de pH.

#### 4.3.3.1. Membranes en diacétate de cellulose

Il s'agit de la première génération de membranes, qui est encore utilisée actuellement. Ces membranes ont été mises au point par LOEB et SOURIRAJAN en 1960. Elles se caractérisent par une structure anisotrope, que nous avons décrite lors de l'étude de l'ultrafiltration.

Les propriétés de séparation de la membrane dépendent uniquement de la structure de la couche active.

Les acétates de cellulose qui constituent ces membranes sont obtenus par acétylation de la cellulose par l'anhydride acétique et l'acide acétique.

Les propriétés de ce type de membranes sont les suivantes:

- \* forte perméabilité à l'eau pure
- \* grande efficacité vis à vis des ions minéraux communs
- \* forte tolérance au chlore

- \* sensibilité au pH due au phénomène d'hydrolyse (zone de travail: pH 5 à 6)
- \* tenue en température limitée à 30°C
- \* dégradation par les micro-organismes
- \* conservation en milieu humide

#### 4.3.3.2. Membranes en triacétate de cellulose

La cellulose peut être acétylée avec un degré de substitution maximum de 3. Ces membranes ont été mises au point par la société américaine Dow Chemical; elles se présentent sous forme de fibres creuses, et présentent les avantages suivants par rapport aux membranes en diacétate de cellulose:

- \* résistance plus grande à l'hydrolyse
- \* meilleure tenue vis à vis des micro-organismes
- \* taux de compactage plus faible

#### 4.3.3.3. Membranes en polyamides aromatiques

Ce type de membrane est commercialisé uniquement sous forme de fibres creuses, ayant un diamètre extérieur de l'ordre de 100  $\mu\text{m}$ , et un diamètre intérieur de l'ordre de 40  $\mu\text{m}$ . Ces fibres sont en polyamides aromatiques de type nylon. Les caractéristiques de ces membranes sont les suivantes:

- \* débit à l'eau relativement faible



- \* pas de dégradation par les micro-organismes

- \* stables dans une gamme de pH comprise entre 4 et 11.

- \* supportent des températures jusqu'à 35°C

- \* faible taux de rejet vis à vis des bicarbonates à pH acide

- \* sensibilité très importante aux oxydants, en particulier le chlore

La plupart des membranes actuellement utilisées sont en polyamides aromatiques.

#### 4.3.3.4. Membranes composites

Ces membranes sont relativement récentes. Elles possèdent une structure asymétrique, la couche active et le support poreux étant de natures chimiques différentes. Elles sont le plus souvent en polyéther-urée ou polyéther-amide. Leurs caractéristiques sont les suivantes:

- \* optimisation facile des microstructures des deux couches, de par la préparation en deux étapes successives.

- \* adaptation possible de la couche active à différentes applications, tout en gardant le même support.

- \* perméabilité à l'eau relativement élevée

- \* stockage à sec

- \* stabilité dans une large gamme de pH

\* fonctionnement possible jusqu'à 35°C

\* grande sensibilité au chlore

#### 4.3.4. Modules utilisés en osmose inverse (30)

Les modules utilisés en osmose inverse doivent présenter les mêmes qualités que les modules d'ultrafiltration. Leur principe de fonctionnement est illustré sur la figure 20.

##### 4.3.4.1. Modules tubulaires

Ce type de module présente l'avantage de ne nécessiter qu'un prétraitement très simple. Son inconvénient majeur est son coût important et son manque de compacité.

On distingue:

##### \* les modules rigides à membrane interne

Ce sont les plus anciens. La solution circule sous pression à l'intérieur du tube, et l'osmosat est recueilli à l'extérieur. Le diamètre des tubes est compris entre 5 et 25 mm.

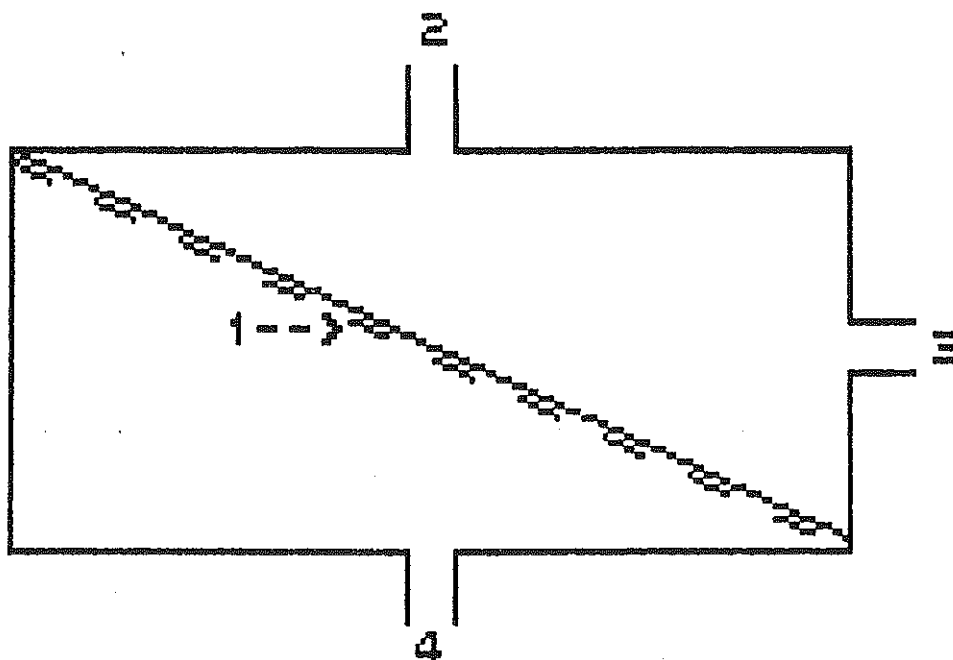
exemple : modules PATTERSON-CANDY, HAVENS

##### \* les modules rigides à membrane externe

La membrane est disposée à l'extérieur d'un tube de 15 à 20 mm de diamètre, et l'osmosat est recueilli à l'intérieur. Les tubes sont rassemblés en un faisceau parallèle, qui est placé dans une enveloppe résistante à la pression.

exemple : modules RHONE POULENC

Figure 20 : Schéma d'un module  
d'osmose inverse



- 1 : Membrane semi-perméable
- 2 : Eau à purifier sous pression
- 3 : Rejet
- 4 : Eau osmosée

#### \* les modules semi-rigides ou souples

Ce sont des variantes du type de module précédent. RHONE POULENC a mis au point un support textile permettant d'obtenir à la fois une grande souplesse et une bonne résistance à la pression, ce qui permet d'obtenir des modules alliant une grande compacité et de bonnes conditions de fonctionnement.

##### 4.3.4.2. Modules spirales

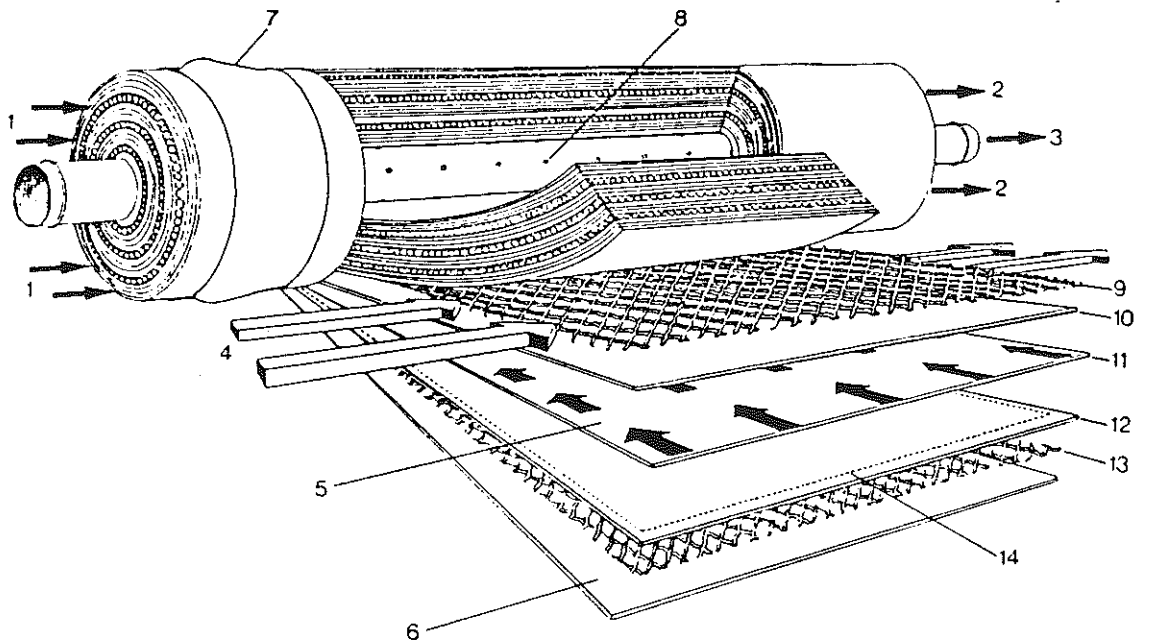
Dans ce type de module, la membrane semi-perméable est enroulée autour d'un support souple (figure 21). L'eau à traiter entre à l'une des extrémités du rouleau, et passe axialement à travers la membrane. Elle est recueillie par un support spongieux jusqu'à une tubulure centrale.

Les modules sont insérés dans des corps de pression tubulaires, afin de pouvoir exercer la pression requise sur l'eau d'alimentation.

Ce type de module est utilisé pour les membranes en acétate de cellulose.

##### 4.3.4.3. Modules à fibres creuses

Ces modules utilisent des membranes en polyamides aromatiques de type nylon, qui se présentent sous forme de tubes de faible diamètre (20 à 100  $\mu\text{m}$ ). Les fibres sont rassemblées en un faisceau de plusieurs milliers ou plusieurs millions dans un même enveloppe. Le liquide à traiter circule à l'extérieur des fibres, tandis que l'osmosat est recueilli à une extrémité de celles-ci (figure 22).



- 1 - Eau brute.  
 2 - Rejet.  
 3 - Sortie du perméat.  
 4 - Sens d'écoulement de l'eau brute.  
 5 - Sens d'écoulement du perméat.

- 6 - Matériau de protection.  
 7 - Joint d'étanchéité entre module et enveloppe.  
 8 - Perforations collectant le perméat.  
 9 - Espaceur.

- 10 - Membrane.  
 11 - Collecteur de perméat.  
 12 - Membrane.  
 13 - Espaceur.  
 14 - Ligne de soudure des deux membranes.

**Figure 21 : Structure d'un module spirale (3)**

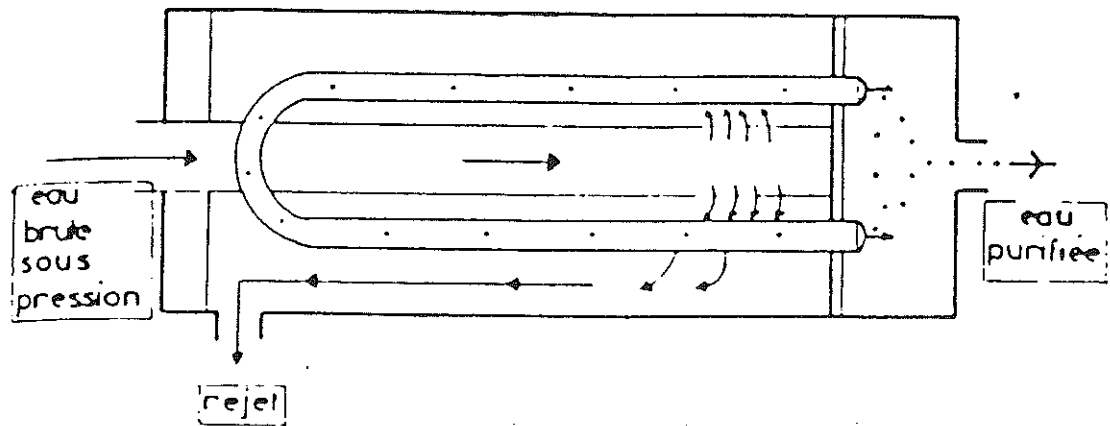


Figure 22 : Structure d'un module à fibre creuse

Ce type de module présente les avantages suivants:

- grande compacité
- suppression des supports de membrane, car les fibres sont auto-supportées.

#### 4.3.5. Conception de l'installation (33)

Une installation d'osmose inverse est constituée de 3 parties:

- \* le prétraitement
- \* l'osmoseur
- \* le post-traitement

##### \* le prétraitement

- Il est destiné :
- à éliminer les particules susceptibles d'obstruer le module.
  - à supprimer toute précipitation ou formation d'un gel.
  - à protéger la surface active de la membrane en ajustant le pH.

Le dispositif de prétraitement à utiliser est fonction du type d'installation.

Pour les membranes en acétate de cellulose, on utilise:

- une décontamination de l'eau par chloration ou par les rayons ultra-violet.
- une injection d'acide pour maintenir le pH dans la zone 5-6, de façon à éviter les dépôts de sels de calcium.
- une double préfiltration pour retenir les matières organiques et colloïdales
- une pompe de surpression pouvant dépasser 25 bars
- un dégazeur pour éliminer le CO<sub>2</sub> produit par l'adjonction d'acide sur les carbonates.

Pour les installations utilisant des fibres creuses, on met en place:

- une déchloration par filtration sur charbon actif, car les traces de chlore détériorent le nylon.
- un adoucissement, pour éviter les dépôts de sels de calcium
- une filtration par 2 filtres en étage de 10 µm et 5 µm.

#### \* l'installation de traitement

- Elle comporte :
- des dispositifs de protection contre les surpressions ou le manque d'eau
  - des manomètres et débitmètres de contrôle



- un dispositif de régulation de débit
- les modules choisis, qui peuvent être associés en série ou en parallèle.

#### \* le post-traitement

C'est une opération facultative, destinée à parfaire la qualité de l'eau osmosée. Il peut s'agir :

- d'une distillation
- d'une déminéralisation par passage sur résines échangeuses d'ions
- d'un passage sur un second module d'osmose

#### 4.3.6. Utilisations

On distingue deux champs importants d'application de l'osmose inverse :

- la déminéralisation des eaux pour usages domestiques ou industriels
- la dépollution organique, minérale et toxique

**\* la production d'eau purifiée :**

- le dessalement de l'eau de mer est une des applications les plus spectaculaires. On l'utilise par exemple sur les îles dont les ressources en eau douce sont inexistantes, ou à bord des sous-marins de la Marine nationale Française.

- la production d'eau de grande qualité, exigeant une déminéralisation poussée, est nécessaire à certaines industries. C'est le cas pour l'industrie électronique, l'industrie pharmaceutique, qui nécessitent des procédés de pointe pour satisfaire leurs exigences en matière d'eau de haute pureté.

**\* la dépollution des eaux :**

- réduction de la pollution organique, car l'osmose inverse permet d'arrêter les molécules non retenues par l'ultrafiltration.

- réduction de la pollution non oxydable (le plus souvent minérale), par diminution de la teneur en sels, dans les industries des traitements de surface.

## 5. DECONTAMINATION PAR LES RAYONS ULTRA-VIOLETS

Nous ne consacrerons que quelques lignes à l'étude de ce procédé, car il ne s'agit pas d'une technique de traitement très utilisée. Elle n'intervient qu'en complément de procédés tels que l'échange d'ions, l'osmose inverse ou la distillation, par exemple pour réduire la contamination des résines par traitement de l'eau en amont, et pour éviter la contamination de l'eau déminéralisée en aval.

### 5.1. Principe

On parle de décontamination par les rayons ultra-violet, car ils ne constituent pas une technique de stérilisation. Ce procédé utilise l'action bactéricide et virucide de ces rayons.

On distingue trois catégories de rayons ultra-violet :

\* les ultra-violet A , de longueurs d'ondes comprises entre 315 et 400 nm

\* les ultra-violet B , de longueurs d'ondes comprises entre 280 et 315 nm

\* les ultra-violet C , de longueurs d'ondes comprises entre 200 et 280 nm

Les rayons ultra-violet C sont ceux qui émettent l'énergie la plus élevée. Ils sont capables de détruire les micro-organismes, et leur efficacité maximale se situe entre 250 et 260 nm.

L'irradiation des cellules vivantes provoque d'importantes perturbations dans le métabolisme cellulaire, pouvant aller du ralentissement des fonctions de reproduction jusqu'à la destruction totale. Ces perturbations s'expliquent de la façon suivante:

- les molécules qui absorbent la lumière ultra-violette (principalement les purines et les pyrimidines des acides nucléiques) sont activées par excitation d'un électron à haut niveau d'énergie, ce qui provoque des ruptures de liaisons chimiques et la formation de nouvelles liaisons.

- les conséquences de ces modifications peuvent être des mutations par altération de la chaîne d'A.D.N.

### 5.2. Production

Les rayons ultra-violetts sont produits par des lampes à vapeur de mercure, dont la puissance peut atteindre 2000 Watts. Les longueurs d'ondes émises sont comprises entre 200 et 300 nm.

La dose ultra-violette est le critère déterminant pour la destruction des microorganismes:

Dose U.V. = intensité du rayonnement x temps d'exposition

L'efficacité du traitement est fonction de la pénétration du rayonnement, ce qui impose que l'eau à traiter soit claire, et que l'épaisseur de la couche d'eau soit faible.

Lors de la mise au point de l'installation, différents paramètres doivent être pris en compte:

- \* la dose ultra-violette à assurer pour chaque particule d'eau
- \* la qualité de l'eau (absorption des ultra-violets)
- \* le débit à traiter
- \* le type de germes à traiter
- \* le pourcentage de destruction souhaité

L'eau à traiter est généralement sous pression: elle passe dans un tuyau au centre duquel se trouve un tube de quartz contenant la lampe émettrice. On peut ainsi traiter un mince filet d'eau, ce qui est une des conditions nécessaires à l'efficacité du traitement.

### 5.3. Avantages et inconvénients

- \* avantages :
  - destruction instantanée et sûre des microorganismes
  - pas d'adjonction de produits chimiques
  - pas d'altération des propriétés physico-chimiques de l'eau
  - pas d'effets secondaires et de risques d'apparition de substances toxiques

- pas d'action corrosive sur les installations

- n'altère pas la saveur de l'eau

\* inconvénients :

- pas de stérilisation de l'eau possible (apparition de mutants résistants aux ultra-violet)

- destruction et pas élimination des micro-organismes, ce qui entraîne un risque d'apparition de substances pyrogènes.

- pénétration faible des rayons ultra-violet, qui de plus est réduite par les matières organiques ou minérales dissoutes ou en suspension dans l'eau.

- les dépôts qui se forment sur les tubes à ultra-violet diminuent leur efficacité.

#### 5.4. Mise en œuvre

Si on les applique à une couche d'eau de faible épaisseur, les rayons ultra-violet permettent d'obtenir une bonne désinfection.

Cependant, il faut disposer d'une puissance suffisante, ce qui impose de changer les lampes avant qu'elles n'accusent une trop importante baisse d'émission.

Ce procédé ne constitue pas une technique de traitement proprement dite, mais un procédé d'appoint, destiné à améliorer l'efficacité d'une chaîne de traitement, par exemple une installation de déminéralisation.

**ETUDE D'UNE  
INSTALLATION  
DE TRAITEMENT  
DE L'EAU**



## 1. OBJECTIF DE L'INSTALLATION

Le système de traitement auquel nous allons nous intéresser a été conçu dans un but précis : assurer la production, le stockage et la distribution d'eau apyrogène dans une unité de production de produits pharmaceutiques.

### 1.1. Utilisation de l'eau purifiée apyrogène

L'eau ultrafiltrée produite par cette installation est destinée à plusieurs utilisations

\* alimentation des machines à laver les flacons.

Ces machines assurent le lavage et la stérilisation des flacons destinés aux préparations injectables. Elles sont constituées d'une unité de lavage des flacons par eau sous pression, suivie d'un four tunnel qui permet leur stérilisation.

Elles étaient auparavant alimentées par l'eau déminéralisée produite par l'installation de déminéralisation par échange d'ions.

\* alimentation des distillateurs, qui produisent l'eau P.P.I. Ceux-ci étaient également alimentés par l'eau déminéralisée.

\* alimentation des laveries, et des préparatoires par l'intermédiaire de points de puisage manuels.

### 1.2. Nécessités de qualité

Pour toutes les utilisations précédemment citées, une eau de haute pureté est nécessaire.

L'alimentation des machines à laver les flacons nécessite une eau apyrogène. En effet, les normes américaines imposent d'utiliser pour le dernier rinçage des flacons une eau "de qualité eau P.P.I.". (12) Etant donné la structure de ces machines, qui comprennent un four tunnel de stérilisation, l'aspect important est le caractère apyrogène de l'eau, la stérilité étant garantie par le passage dans le four, dont la température est enregistrée par un dispositif automatique.

L'alimentation des distillateurs par une eau de haute pureté permet d'éviter leur encrassement, et procure certaines garanties de sécurité quant à la qualité de l'eau P.P.I. produite. La distillation sert ainsi de procédé de finition, ce qui permet, à partir d'une eau purifiée apyrogène, d'obtenir une eau distillée stérile et apyrogène. (34)

L'utilisation de l'eau ultrafiltrée dans les préparatoires et les laveries est destinée à améliorer la qualité des produits non injectables, en particulier sur le plan microbiologique. En effet, l'eau intervient dans leur fabrication en tant que matière première, et doit à ce titre présenter le niveau de pureté le plus élevé possible. (11)

## 2. CHOIX DU PROCEDE

Différents procédés ont été mis en concurrence afin de permettre la production de l'eau purifiée apyrogène nécessaire aux utilisations précédemment citées.

De plus, il a fallu tenir compte des installations déjà existantes dans l'établissement, à savoir une installation de prétraitement et de déminéralisation sur résines échangeuses d'ions.

Les différentes techniques de purification envisagées sont regroupées dans le tableau 3, qui résume leurs principaux avantages et inconvénients. La distillation représenterait la solution idéale, mais le coût d'un système de débit suffisant serait beaucoup trop élevé.

La finition sur membranes représente la technique la plus efficace pour traiter une eau déjà déminéralisée.

Parmi les procédés utilisant des membranes, la microfiltration ne peut être utilisée car elle n'élimine ni les minéraux dissous, ni les pyrogènes.

L'osmose inverse est une technique complexe, qui nécessite un prétraitement particulier pour fonctionner de façon satisfaisante. Le débit obtenu est faible, et l'investissement nécessaire est important. De plus, la mise au point de ce type d'installation est plus complexe que celle des autres techniques membranaires.

<u>PROCEDE</u>	<u>AVANTAGES</u>	<u>INCONVENIENTS</u>
<b>DISTILLATION</b>	-élimine tous les types de contaminants -réutilisable indéfiniment	-certains contaminants peuvent être entraînés dans le condensat -n'élimine pas les matières organiques volatiles -maintenance et coût important -consommateur d'énergie -nécessite un stockage
<b>DESIONISATION</b>	-élimine efficacement les inorganiques -régénérable	-n'élimine ni les micro-organismes, ni les matières organiques, ni les particules -les résines échangeuses d'ions peuvent générer des particules et faire croître les bactéries
<b>CHARBON ACTIF</b>	-élimine efficacement les matières organiques dissoutes -grande capacité	-relargage de phosphore -génère des particules de charbon -l'élimination du chlore peut favoriser la contamination bactérienne
<b>MICROFILTRATION</b>	-élimine tous les micro-organismes et les particules de taille supérieure au diamètre des pores -pas de maintenance	-non régénérable -relativement onéreux en exploitation -n'élimine ni les minéraux dissous, ni les pyrogènes, ni la totalité des colloïdes
<b>ULTRAFILTRATION</b>	-élimine efficacement la plupart des particules pyrogènes, micro-organismes, colloïdes, et matières dissoutes -produit la meilleure qualité d'eau pour la moindre énergie -régénérable	-n'élimine pas les inorganiques dissous
<b>OSMOSE INVERSE</b>	-élimine efficacement la plupart des particules, pyrogènes, micro-organismes, colloïdes, et matières dissoutes -maintenance réduite	-nécessite un polissage pour la production d'eau ultrapure -faible débit d'où stockage important -utilisable pour des débits $< 4 \text{ m}^3/\text{h}$ -fort investissement

**Tableau 3 : Comparaison des différents procédés de traitement de l'eau**

L'ultrafiltration a donc été choisie pour les raisons suivantes:

- \* efficacité pour l'élimination des particules, substances pyrogènes, microorganismes, colloïdes et matières dissoutes.

- \* possibilité de régénération

- \* technique la moins onéreuse en regard de la qualité de l'eau produite, et du débit de production.

- \* technique bien adaptée au traitement final d'une eau déjà déminéralisée.

### 3. LE SYSTEME DE PRETRAITEMENT

Nous allons tout d'abord nous intéresser à l'installation fournissant l'eau déminéralisée, qui utilise plusieurs techniques de traitement. L'eau obtenue à la sortie de cette installation alimente l'installation d'ultrafiltration.

Ce système de prétraitement utilise (figure 23) :

- un filtre de diamètre de pores 10  $\mu\text{m}$ , qui permet d'éliminer les particules en suspension dans l'eau du réseau urbain. Ces particules pourraient en effet provoquer un encrassement des résines échangeuses d'ions.

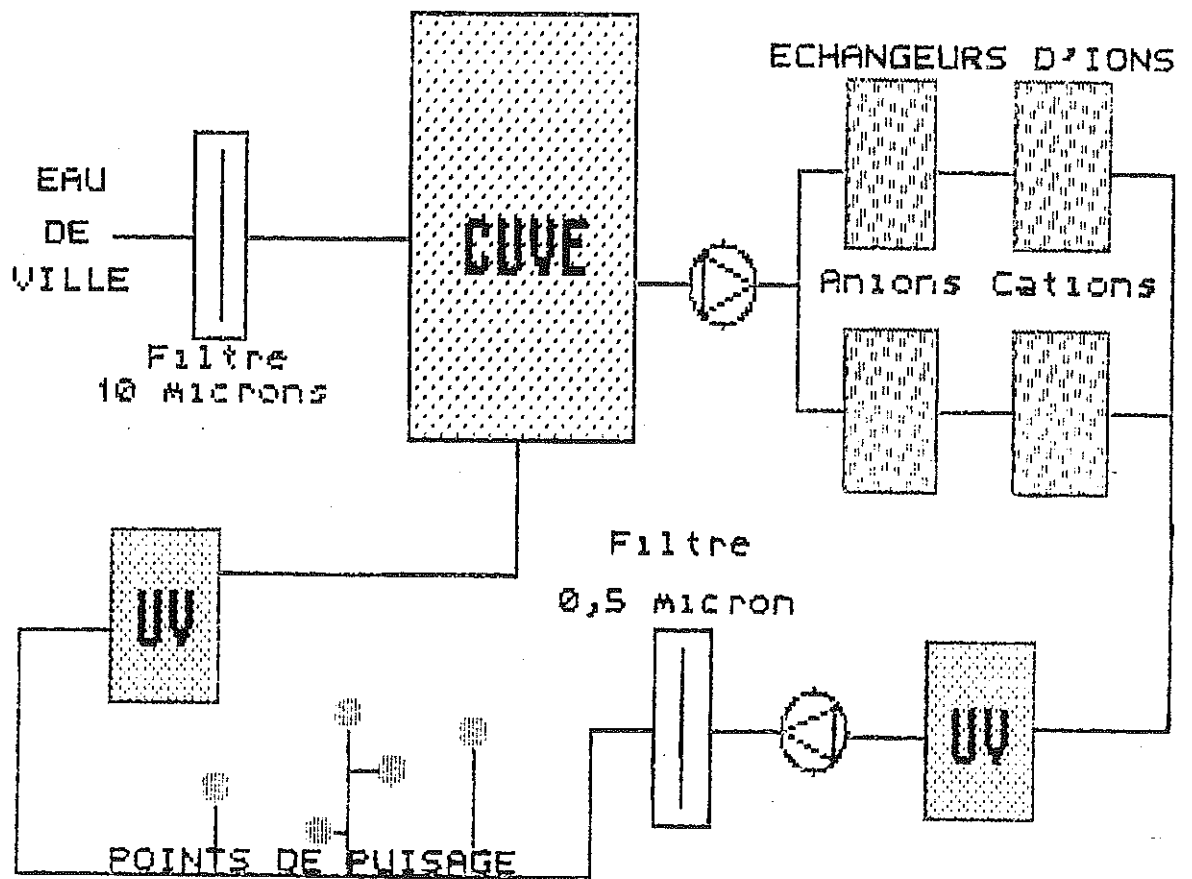
- une cuve de stockage, qui est alimentée par l'eau de ville, et par l'eau déminéralisée du retour de la boucle de distribution.

- une pompe qui injecte l'eau sur les colonnes de déminéralisation.

- 2 unités d'échange d'ions situées en parallèle, de façon à permettre la régénération de l'une pendant le fonctionnement de l'autre. (35) Chaque unité comporte successivement : une colonne de résine échangeuse d'anions fortement basique (type II); Lewatit M 600, suivie d'une colonne de résine échangeuse de cations fortement acide (type polystyrène sulfoné); Lewatit S 100.

- un poste de décontamination par les rayons ultra-violetts situé au départ du circuit de distribution.

Figure 23 : Structure de l'installation de production  
d'eau déminéralisée



- une seconde pompe destinée à propulser l'eau dans le circuit.

- un filtre de diamètre de pores 1,5  $\mu\text{m}$ , qui élimine les dernières impuretés pouvant provenir des résines.

- un circuit de distribution bouclé: tous les points de distribution sont desservis par la même conduite, qui alimente l'ensemble de l'entreprise, et retourne à la cuve de stockage. Ce système permet une circulation continue de l'eau, qui évite la prolifération bactérienne (36). Cependant, le circuit de distribution est imparfaitement bouclé, en raison de la présence de "bras morts", dans lesquels l'eau est susceptible de stagner.

- un second poste de décontamination par les rayons ultra-violet est situé sur le retour de la boucle de distribution. (36)

L'eau brute qui alimente cette installation présente les caractéristiques suivantes:

Titre Hydrotimétrique = 20°

Titre Alcalimétrique = 22°

Sels d'Acides Forts = 8,5°

Silice = 2°

Minéralisation totale = 32,5°

Ce système produit une eau déminéralisée qui alimente l'ensemble de l'entreprise. Son débit est de 15 m<sup>3</sup>/h. La régénération des



échangeurs d'ions est effectuée:

- pour l'échangeur de cations : par 32 litres d'acide chlorhydrique à 34,3 %
- pour l'échangeur d'anions : par 45 litres de soude à 30 %

#### 4. DESCRIPTION DE L'INSTALLATION

L'installation utilisée pour alimenter l'établissement en eau apyrogène présente la structure suivante: (figure 24)

- une cuve de stockage de l'eau déminéralisée T<sub>1</sub> (contenance 3m<sup>3</sup>)
- une pompe d'alimentation P.A, qui fait circuler l'eau dans le système.
- un échangeur de chaleur E.C.P, relié à un système de régulation de la température.
- une pompe de circulation P.C. , qui confère à l'eau une vitesse tangentielle à la surface des membranes.
- une unité CARBOSEP<sup>®</sup> comprenant 10 modules d'ultrafiltration
- une boucle de distribution calorifugée de plus de 900 m, avec recirculation permanente de l'eau ultrafiltrée, et retour à la cuve de stockage.
- un poste de nettoyage des membranes, constitué d'un bac de nettoyage B.N., et d'une pompe de nettoyage F.N., qui sont tous deux branchés en dérivation sur le circuit normal de production.

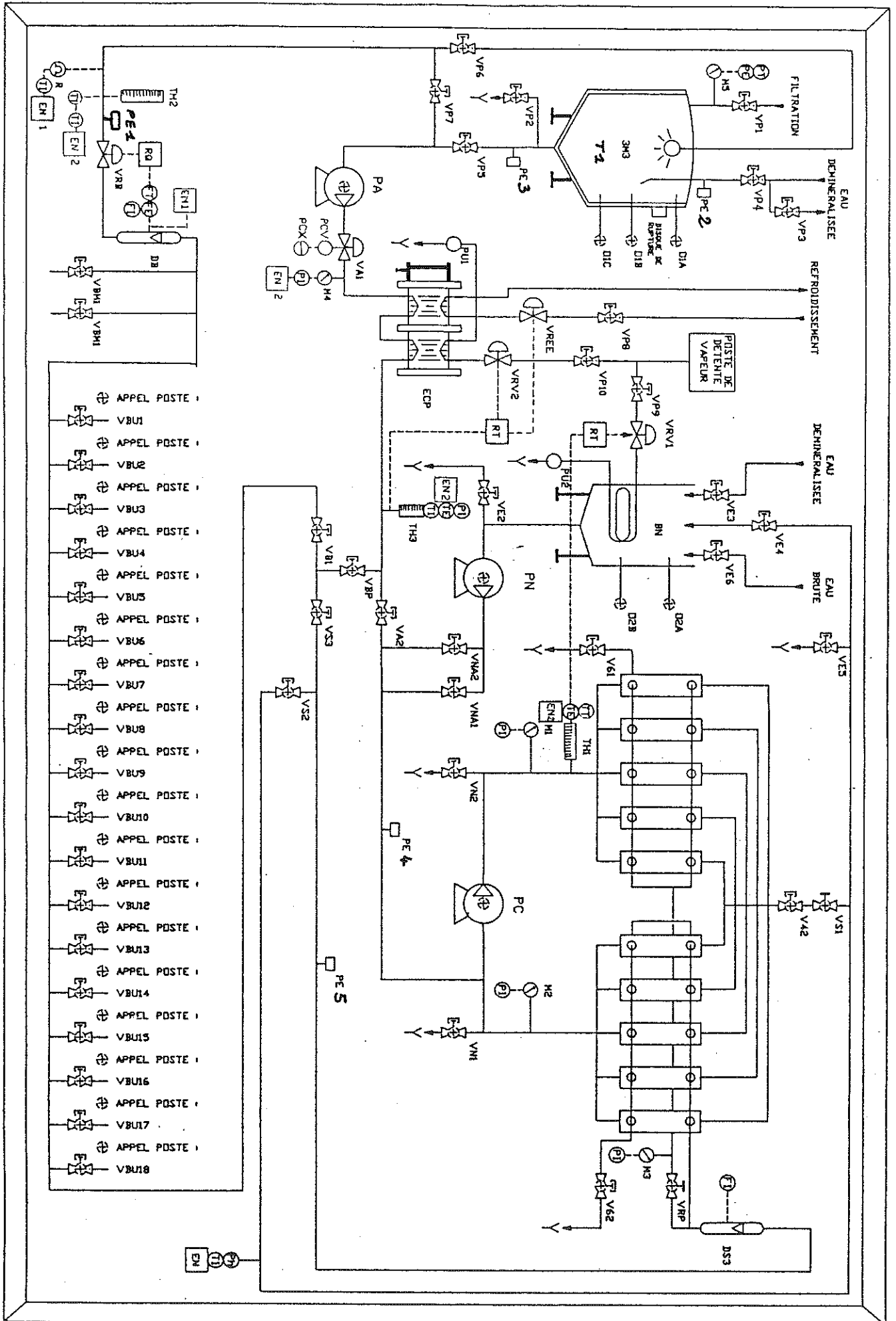


Figure 24 : Structure de l'installation d'ultrafiltration

- un poste de commande avec tableau synoptique, relié à de nombreux appareils de contrôle et assurant une gestion automatique de l'unité.

Cette installation fonctionne selon le procédé Batch, qui a été décrit lors de l'étude de l'ultrafiltration. (31)

Nous allons nous intéresser de façon plus détaillée à certains points de l'installation.

#### 4.1. Les modules d'ultrafiltration

##### 4.1.1. Les membranes

Les membranes utilisées sont des membranes minérales, à structure tubulaire composite. Elles sont constituées d'un support en carbone recouvert d'une fine couche d'oxyde de Zirconium, qui constitue le filtre. Ces membranes sont de marque CARBOSEP®. Le liquide à traiter circule à l'intérieur des tubes avec une vitesse tangentielle élevée, et le perméat est collecté à l'extérieur du tube.

Les raisons qui ont présidé à leur choix sont les suivantes:

- faible perte de charge en raison de la structure tubulaire
- stérilisation possible par la vapeur surchauffée à 125°C durant une heure

- stabilité dans une gamme de pH comprise entre 1 et 13, ce qui permet d'effectuer des nettoyages acides et basiques.

Le point de coupure de ces membranes se situe à 8000 daltons, ce qui permet la suppression des substances pyrogènes.

#### 4.1.2. Les modules

Les membranes se présentent sous forme de tubes, qui sont regroupés dans des modules de type S 252. Ces derniers présentent une surface membranaire nominale de 5,7 m<sup>2</sup>.

Les modules sont au nombre de 10, ce qui donne à l'installation une surface membranaire totale de 57 m<sup>2</sup>. Ce dispositif est alimenté par la pompe d'alimentation, la vitesse tangentielle nécessaire à l'ultrafiltration étant conférée par la pompe de circulation. Le perméat collecté sur chaque module est ensuite acheminé vers la boucle de distribution.

#### 4.2. La boucle de distribution

Elle est constituée d'une tuyauterie en inox, calorifugée, qui parcourt la totalité de l'établissement afin de desservir tous les points d'utilisation. Il n'existe aucun bras mort, le circuit de distribution étant entièrement bouclé, et une vitesse de circulation minimale de 1 mètre par seconde est assurée en retour de boucle.

La conception de ce circuit de distribution permet de conserver à l'eau purifiée produite toutes ses qualités jusqu'au point de

puisage. Toute prolifération bactérienne est impossible en raison du flux permanent à l'intérieur de la conduite, et de la température élevée à laquelle est portée l'eau (55°C). (39)

La distribution de l'eau se fait par l'intermédiaire de vannes pneumatiques, qui sont commandées par l'automate.

#### 4.3. Le poste de nettoyage

Il permet de procéder au nettoyage périodique des membranes par des solutions acides et basiques. Ce nettoyage est possible grâce à l'insensibilité au pH des membranes minérales.

\* le bac de nettoyage est alimenté par l'eau brute et l'eau déminéralisée. Il permet l'adjonction des solutions nettoyantes ( $\text{HNO}_3$  et  $\text{NaOH}$ ). Une conduite de vapeur située au fond du bac permet le chauffage de son contenu; en effet, les nettoyages s'effectuent à haute température.

\* la pompe de nettoyage sert uniquement à cette opération. Elle permet d'acheminer la solution sur les membranes. Afin d'éviter toute interférence avec le circuit de production, tout le système de nettoyage est branché en dérivation sur le circuit normal de fonctionnement.

#### 4.4. Le poste et les instruments de contrôle

L'ensemble de l'installation fonctionne de façon automatique, par l'intermédiaire d'un automate qui assure la gestion des différents cycles de l'unité. Ce système permet de limiter au

maximum les interventions humaines. L'opérateur n'intervient qu'aux étapes importantes du processus: mise en route, changement de cycle, adjonction des réactifs.

Différents systèmes de contrôle permettent le suivi de l'installation:

#### 4.4.1. La température

\* **régulation** : la régulation de la température est réalisée par des vannes de modulation de marque SANSON reliées à des sondes de température et à un dispositif d'affichage. Des émetteurs de consignes permettent de fixer une valeur pour la température de production, la température de stérilisation, ainsi que la température de nettoyage. Le respect des consignes ainsi fixées sera assuré de manière automatique, par modulation au niveau de l'échangeur ECP en ce qui concerne les phases de production et de stérilisation, et au niveau de la conduite de vapeur, du bac BN en ce qui concerne les opérations de nettoyage.

\* **mesure** : plusieurs sondes de température sont réparties en différents points de l'unité (figure 24). Ce sont des sondes de type résistances en Platine de marque BOURDON. Elles sont reliées à des dispositifs d'affichage et d'enregistrement situés sur le tableau de contrôle.

- la sonde Th 1 est placée entre la pompe de circulation PC et les modules.

- la sonde Th 2 est située sur le retour de la boucle de distribution

- la sonde Th 3 se trouve à la sortie de l'échangeur; c'est elle qui participe à la régulation de la température.

#### 4.4.2. Le débit

\* **régulation** : l'automate gère l'unité de façon à répartir au mieux sa production. Nous étudierons le principe de cette régulation dans le paragraphe consacré au fonctionnement du cycle production.

\* **mesure** : 2 débitmètres sont installés sur l'unité:

- le débitmètre DB est situé sur le retour de la boucle de distribution. Il est relié à un dispositif d'affichage et d'enregistrement situé sur le tableau de contrôle. Il participe à la régulation du débit par l'intermédiaire d'une vanne SANSON.

- le débitmètre DS 3 est un dispositif à lecture directe, qui est destiné au contrôle du débit de perméat lors du cycle de débit à l'eau.

#### 4.4.3. La pression

Ce paramètre ne fait pas partie de ceux qui servent au pilotage de l'installation. Les différents manomètres disséminés sur l'unité sont uniquement des dispositifs de contrôle, qui permettent de



s'assurer que les différentes parties du système ne subissent pas de surpression (par exemple la cuve de stockage lors de l'opération de stérilisation). Ils sont également utilisés pour le calcul de la valeur de débit à l'eau.

#### 4.4.4. La conductivité

Ce paramètre est uniquement un paramètre de contrôle, qui permet de s'assurer de la qualité de l'eau produite. La conductivité est en effet un critère de pureté très important, qui doit demeurer inférieur à 2,86  $\mu\text{S}/\text{cm}$ .

La sonde de conductivité est placée sur le retour de la boucle de distribution. Elle est reliée à un dispositif d'affichage, ainsi qu'à un dispositif d'enregistrement situés sur le tableau de contrôle.

#### 4.4.5. Le pH

Ce critère ne fait pas partie des paramètres de surveillance continue de l'installation. En effet, la sonde est située sur une conduite qui est utilisée uniquement lors des opérations de nettoyage. En cycle de production normal, elle n'indique donc pas le pH de l'eau ultrafiltrée.

Cette sonde est reliée à un dispositif d'affichage situé sur le tableau de contrôle. Elle est utilisée lors du rinçage qui suit le cycle de nettoyage des membranes, afin de vérifier que la totalité des réactifs utilisés pour le nettoyage ( $\text{HNO}_3$  ou  $\text{NaOH}$ ) ont été éliminés. Le rinçage est considéré comme efficace lorsque le retour

à la neutralité est constaté sur le pH-mètre.

#### 4.4.6. Le tableau synoptique

Un schéma synoptique de l'installation équipé de diodes électro-luminescentes permet de visualiser son fonctionnement. La mise en route des différents appareils, ainsi que l'ouverture et la fermeture des vannes apparaissent clairement sur ce synoptique, ce qui permet de contrôler à tout instant le fonctionnement du système.

## 5. FONCTIONNEMENT DE L'INSTALLATION

L'automate qui permet de commander l'installation offre l'accès à 4 cycles, qui regroupent les différents modes d'utilisation de l'unité. L'accès à ces différents cycles se fait par l'intermédiaire du clavier de commande de l'automate.

### 5.1. Le cycle PRODUCTION

Il s'agit du cycle de fonctionnement normal de l'installation, qui est utilisé pour la production de l'eau purifiée.

L'eau déminéralisée stockée dans la cuve T1 est propulsée par la pompe d'alimentation PA vers l'échangeur de chaleur ECP, qui ajuste sa température à la valeur de consigne, qui est fixée à 55°C.

L'eau est ensuite dirigée vers la pompe de circulation PC, qui la propulse sur les modules d'ultrafiltration, en lui conférant une vitesse tangentielle.

Le perméat collecté sur les modules part dans la boucle de distribution, qui dessert l'ensemble des 18 points de puisage.

Le puisage de l'eau est réalisé selon deux modes:

- de manière automatique en ce qui concerne les machines à laver les flacons et les distillateurs. La mise en route de l'appareil provoque la transmission d'un signal à l'automate, qui ouvre la vanne du point de puisage correspondant.

- pour les points de puisage manuels, il est nécessaire d'actionner le bouton poussoir relié à la vanne. La pression de ce bouton provoque la transmission à l'automate d'un appel. Celui ci, en fonction de la quantité d'eau ultrafiltrée disponible, permettra l'ouverture ou non de la vanne pendant un temps réglé à 5 mn par l'intermédiaire d'une temporisation. L'appel est renouvelable à volonté. Ce dispositif est destiné à éviter que les vannes des points de puisage manuels ne restent ouvertes.

Un dispositif de régulation a également été mis en place afin d'assurer une bonne gestion de la production de l'unité. Les points de puisage ont été classés en deux catégories:

- les points de priorité 1, qui alimentent les machines à laver les flacons et les distillateurs. Ces points ne doivent à aucun moment cesser d'être alimentés. Ils sont prioritaires.

- les points de priorité 2, qui correspondent aux points de puisage manuels.

En cas de trop forte demande par rapport aux possibilités de l'installation, l'automate approvisionnera les points de priorité 1 au détriment des points de priorité 2.

La capacité de l'installation n'a pas été calculée en fonction du débit maximal de tous les points alimentés. Ce type de calcul aurait conduit à la mise en place d'une unité de production beaucoup trop importante, dont la capacité n'aurait été que très

rarement utilisée à 100 %, car l'utilisation simultanée de tous les points de distribution n'intervient que très rarement. Le débit de l'installation d'ultrafiltration a donc été calculé en fonction de celui de l'installation de déminéralisation qui l'alimente. Une valeur plus raisonnable a ainsi été obtenue, qui correspond aux conditions réelles d'utilisation du système.

La gestion du débit est réalisée par l'automate, en fonction des informations recueillies par le débitmètre DB, situé sur le retour de la boucle de distribution.

L'eau ultrafiltrée est continuellement en mouvement à l'intérieur de la boucle, qui traverse toute l'entreprise, avant de revenir à la cuve de stockage T1.

#### 5.2. Le cycle DEBIT A L'EAU

Ce cycle est conçu pour déterminer l'état de colmatage des membranes. Le contrôle des pressions en amont et en aval des modules permet de calculer le D.E.4.25. (débit à l'eau, en litres/h/m<sup>2</sup>, sous une pression de 4 bars, à 25°C).

Lors de la mise en route de ce cycle, l'eau circule en circuit fermé sur les modules. Le bac de nettoyage alimente l'installation par l'intermédiaire de la pompe PC. L'eau passe sur les modules, puis le perméat et le rétentat retournent tous deux au bac de nettoyage.

On met ainsi en œuvre un circuit "court", qui permet de tester rapidement les performances des membranes. Tandis que l'eau circule

sur les modules, les valeurs de pression, de débit et de température sont relevées sur les appareils de contrôle.

Le calcul du débit à l'eau est ensuite effectué grâce à la formule suivante:

$$D.E.4.25. = \frac{DS3 \times 4 \times K}{PTM \times S}$$

DS3 : Débit de perméat (en m<sup>3</sup>/h) mesuré sur le débitmètre DS3

K : Coefficient de correction de température, calculé en fonction de la température, à l'aide du tableau 4.

PTM : Pression transmembranaire moyenne, calculée à partir des valeurs relevées sur les manomètres M1, M2 et M3:

$$PTM = \frac{M1 + M2}{2} - M3$$

S : surface totale des membranes

La valeur obtenue est ensuite comparée à la valeur théorique donnée par le constructeur, qui est de 500 l/h/m<sup>2</sup> sous 4 bars et à 25°C. Si cette valeur n'est pas respectée à plus ou moins 10 % près, un nettoyage des membranes est nécessaire.

Tableau 4 : Coefficient de correction pour le calcul du D.E.4.25

C	Coef.Kt	C	Coef.Kt	C	Coef.Kt	C	Coef.Kt
0	2,003	25	1,000	50	0,612	75	0,426
1	1,934	26	0,977	51	0,603	76	0,420
2	1,870	27	0,955	52	0,594	77	0,414
3	1,808	28	0,934	53	0,585	78	0,409
4	1,751	29	0,913	54	0,575	79	0,404
5	1,696	30	0,893	55	0,566	80	0,398
6	1,645	31	0,875	56	0,557	81	0,393
7	1,596	32	0,860	57	0,549	82	0,388
8	1,549	33	0,839	58	0,541	83	0,385
9	1,505	34	0,822	59	0,533	84	0,380
10	1,463	35	0,816	60	0,525	85	0,375
11	1,422	36	0,788	61	0,517	86	0,371
12	1,383	37	0,773	62	0,509	87	0,366
13	1,346	38	0,759	63	0,502	88	0,360
14	1,311	39	0,744	64	0,495	89	0,357
15	1,278	40	0,730	65	0,488	90	0,354
16	1,245	41	0,717	66	0,482	91	0,349
17	1,214	42	0,703	67	0,471	92	0,347
18	1,184	43	0,691	68	0,468	93	0,342
19	1,153	44	0,678	69	0,461	94	0,339
20	1,127	45	0,667	70	0,454	95	0,334
21	1,099	46	0,656	71	0,449	96	0,331
22	1,073	47	0,644	72	0,442	97	0,327
23	1,048	48	0,634	73	0,436	98	0,324
24	1,022	49	0,624	74	0,431	99	0,320

Ce cycle est utilisé non seulement pour apprécier la nécessité d'un nettoyage, mais également pour apprécier son efficacité, par réalisation d'une deuxième mesure immédiatement après le nettoyage des membranes.

### 5.3. Le cycle NETTOYAGE

Il permet de réaliser un nettoyage chimique des membranes, par utilisation du circuit prévu à cet effet (bac de nettoyage BN et pompe PN).

Les nettoyages sont effectués à l'aide de solutions acides et basiques, qui vont débarrasser les membranes des impuretés qui les colmatent. Ce type de traitement n'est utilisable qu'avec des membranes minérales, qui sont stables dans la totalité de la gamme de pH.

Un cycle de nettoyage s'effectue de la façon suivante: le bac de nettoyage BN se remplit d'eau déminéralisée jusqu'au niveau supérieur, puis l'automate se met en attente pour permettre l'adjonction du réactif dans ce même bac BN. Lorsque l'opérateur a introduit la solution, il peut relancer le cycle en pressant la touche validation du tableau de commande. La solution est alors envoyée sur les membranes par la pompe PN. A sa sortie des modules, la solution est renvoyée au bac BN.

Le nettoyage s'effectue ainsi en circuit fermé pendant 30 minutes. La température de la solution peut être réglée par l'intermédiaire d'un émetteur de consigne, qui agit sur l'alimentation en vapeur de la conduite de chauffage du bac BN.



Lorsque les 30 mn sont écoulées, un rinçage total de l'installation est effectué: l'ensemble du circuit est vidangé, puis le bac BN est à nouveau rempli par l'eau déminéralisée, à laquelle vient s'ajouter de l'eau brute. En effet, le débit nécessaire au rinçage est très important, et l'eau déminéralisée à elle seule ne suffit pas à alimenter l'installation. Le rinçage se poursuit jusqu'à constatation du retour à la neutralité sur l'indicateur de PH de l'installation.

Deux cycles de nettoyage successifs sont toujours effectués: le premier par la soude, à une température de 85°C, et le second par l'acide nitrique, à une température de 50°C. Cette méthode permet d'éliminer la majorité des impuretés qui colmatent les membranes.

Les effluents sont stockés et mélangés dans une cuve prévue à cet effet, ce qui permet de rejeter à l'égout une solution neutre.

#### 5.4. Le cycle STERILISATION

Au cours de ce cycle, l'ensemble du système (exception faite du circuit de nettoyage) est traité par la vapeur d'eau sous pression (125°C pendant 1H), ce qui permet de garantir la stérilité du circuit. Les membranes minérales présentent l'avantage de résister à ce type de traitement.

Le cycle de stérilisation fonctionne de la même façon que le cycle production, la seule différence étant la température de l'eau.

La température de stérilisation est réglée par un émetteur de consigne, qui permet, par l'intermédiaire de l'échangeur de chaleur

ECP, d'élever la température de l'eau jusqu'à 125°C.

L'automate décompte le temps de stérilisation (1H), à partir de l'instant où la température de la sonde Th3 atteint 125°C.

Le paramètre qui règle la stérilisation n'est pas la pression, mais la température. La pression peut être mesurée par l'intermédiaire des manomètres dont est munie l'unité, mais elle ne constitue pas la paramètre de réglage.

Le cycle de stérilisation est toujours effectué après un cycle de nettoyage, avant le retour en cycle production.

#### 5.5. Le mode manuel

En plus des quatre cycles programmés sur l'automate, l'unité dispose d'un mode de fonctionnement manuel, qui permet de commander, par l'intermédiaire du tableau de contrôle, l'ouverture ou la fermeture des vannes, ainsi que la mise en route des pompes et des différents éléments de l'installation. Le mode manuel n'est pas accessible directement; le déverrouillage du mode automatique doit être effectué à l'aide d'une clef, ce qui évite les erreurs de manipulation, et interdit l'accès de ce mode à des utilisateurs non avertis.

Après avoir étudié la structure et le fonctionnement de cette installation, nous allons maintenant nous intéresser au processus de Validation, et à son application à cette unité.

# VALIDATION

# GENERALITES

## 1. INTRODUCTION

La **Qualité**, que l'on peut définir comme : "*l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins des utilisateurs*" (40), représente depuis toujours un élément fondamental de l'industrie pharmaceutique. En effet, le médicament est un produit actif soumis à une législation particulière, qui se doit d'être fabriqué dans de bonnes conditions, et de présenter certaines garanties.

La **Qualité** du produit pharmaceutique, qui auparavant était uniquement contrôlée *a posteriori* sur le produit fini, doit maintenant présider à toutes les étapes de la fabrication. Cette évolution a suscité l'apparition dans les entreprises de services d'**Assurance de la Qualité**, qui ont pour but de contrôler, et surtout de construire la **Qualité**.

Afin de donner une assise à toutes ces démarches, des recommandations, qui font maintenant force de lois, ont été publiées dans différents ouvrages internationaux, tels le guide vert français des "*Bonnes Pratiques de Fabrication et de production pharmaceutiques*", le guide orange britannique des "*Good Manufacturing Practices*", ainsi que les directives de la *Food and Drug Administration* (F.D.A.) des Etats-Unis.

Cette ascension vers la **Qualité** a donné naissance à de nouvelles pratiques, de nouvelles nécessités; la **Validation**, que nous allons étudier maintenant, en est un exemple.

## 2. DEFINITION ET BUT DE LA VALIDATION

Le concept de Validation possède au sein de l'industrie pharmaceutique une signification bien précise; selon le guide vert des B.P.F. il s'agit d'une "opération destinée à démontrer que tout procédé et toute procédure utilisés pour la fabrication, le conditionnement ou le contrôle d'un produit conduisent effectivement aux résultats attendus" (40)

A ce titre, elle constitue une pièce maîtresse du système d'assurance de la Qualité, car elle permet "de garantir pour un médicament donné :

- la fiabilité et la reproductibilité des principaux procédés prévus au dossier
- l'obtention de la Qualité définie lors de la fabrication, du conditionnement ou du contrôle en routine" (40)

Le guide orange des G.M.P. donne une définition similaire, que l'on peut traduire ainsi: "c'est l'action de prouver qu'une substance, un procédé, une procédure, une activité, un système, un appareillage ou un dispositif... utilisé pour la fabrication ou le contrôle , peut permettre, permettront et doivent permettre l'obtention du ou des résultats... recherchés ou attendus" (41)

On peut donc conclure que la Validation s'attache à prouver l'efficacité d'un système ou d'un procédé, en démontrant que le but fixé est atteint. Comme le soulignent certains auteurs américains, il s'agit "d'établir la preuve, documents à l'appui, qu'un système réalise ce pour quoi il a été conçu" (42)

### 3. CHAMP D'APPLICATION

Après avoir défini la notion de **Validation** et cerné ses objectifs, nous allons maintenant nous intéresser à ses points d'impact dans l'entreprise: **Que faut il valider ?**

La **Validation** bénéficie d'un champ d'application très vaste, que l'on peut résumer par la règle mnémotechnique des 4 M: (43)

\* Main d'oeuvre

\* Matières

\* Machines

\* Méthodes

Au vu de cette règle, tout semble être sujet à **Validation**, ou tout au moins tous les éléments qui sont en contact avec le médicament, et peuvent ainsi influencer sur sa **Qualité**. Il sera par conséquent impossible de définir un protocole de **Validation** universel; seule les lignes directrices pourront être tracées. Il conviendra ensuite d'adapter et d'élaborer une procédure pour chaque cas particulier, en fonction de ses spécificités.

#### 4. ORGANISATION DE LA VALIDATION

La Validation est un processus complexe, qui débute lors de la conception et de l'achat du matériel, et dont on peut dire qu'il se poursuit indéfiniment. En effet, même lorsqu'un système est considéré comme validé, cet état doit toujours être remis en cause. On ne valide jamais une fois pour toutes; quand le processus est achevé, on doit continuer à exercer des contrôles sur le système, afin de le maintenir en état de validité.

Nous allons maintenant étudier les différentes étapes qui composent le processus de Validation. On distingue principalement 3 phases, qui sont schématisées sur la figure 25:

- \* Spécification
- \* Qualification
- \* Validation

##### 4.1. Spécification

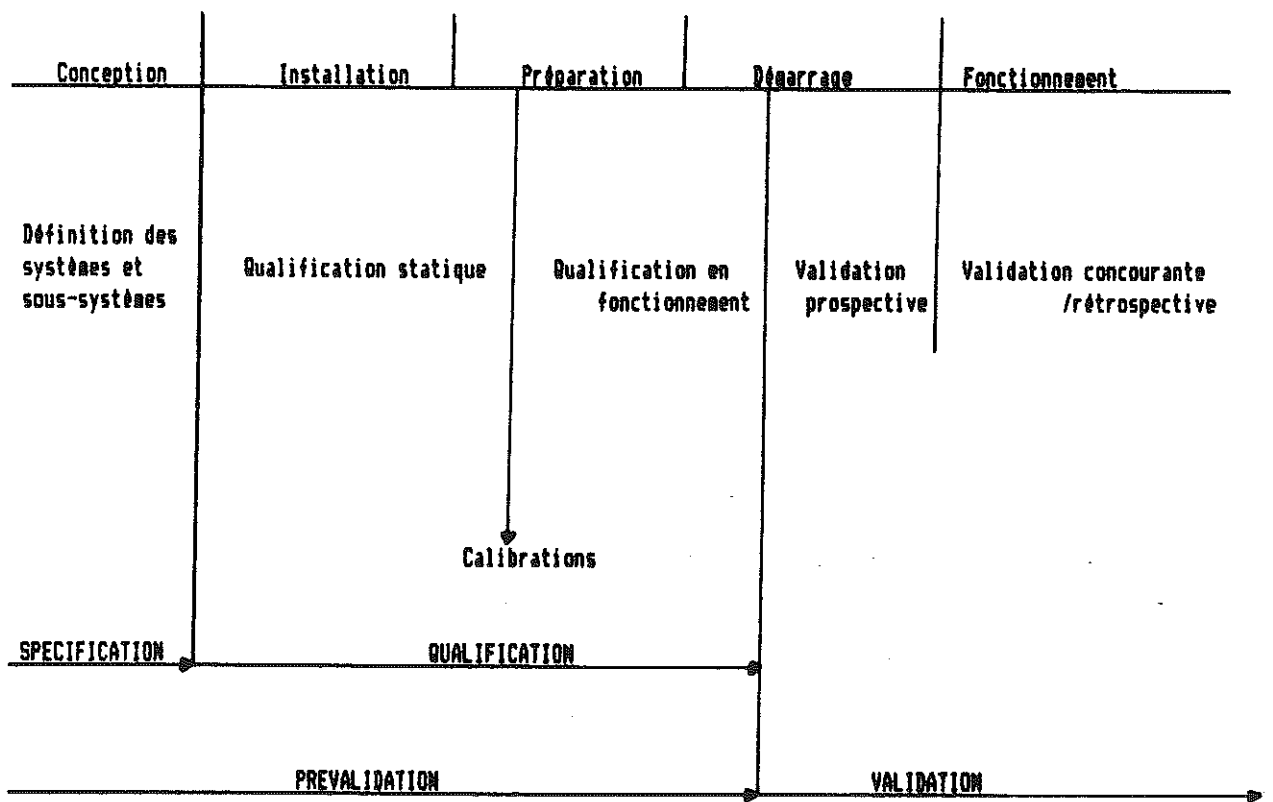
###### 4.1.1. Définition

Selon le guide vert des B.P.F., les Spécifications sont des *"monographies définissant les caractéristiques auxquelles doivent répondre respectivement une matière première, un produit, un article de conditionnement, etc..."* (40)

On parle plus fréquemment de "cahier des charges" ou "cahier de spécifications" qui constitue un document primordial lors de l'achat de nouveaux produits ou matériels. Ce document définit toutes les



Figure 25 : Déroulement de la validation



caractéristiques, tous les critères auxquels devra répondre le produit fourni. Il fixe les obligations du fournisseur vis à vis de son client.

#### 4.1.2. Conséquences

Le cahier de **Spécifications** représente beaucoup plus qu'un simple bon de commande. Son établissement nécessite une réflexion préalable sur les besoins précis des utilisateurs, ainsi que les contraintes auxquelles sera soumis le produit. Tout ce travail préparatoire est indispensable, car il facilitera les opérations ultérieures. Si une installation est conçue et commandée en gardant en tête les nécessités de la **Validation**, le déroulement de celle-ci s'en trouvera grandement facilité, et de nombreuses modifications et dépenses inutiles seront évitées.

### 4.2. Qualification

#### 4.2.1. Définition

Le guide vert des **B.P.F.** définit la **Qualification** comme une *"opération destinée à démontrer que tout matériel ou équipement utilisé pour la fabrication, le conditionnement ou le contrôle, donne les résultats attendus pour l'usage auquel il est destiné"*

(40)

Contrairement à la **Validation**, qui s'intéresse à l'efficacité du procédé dans son ensemble, la **Qualification** va porter sur les paramètres physiques de l'installation. Il faut vérifier point par point que tout est conforme aux **Spécifications**. Au cours de cette

opération, chaque partie du système est analysée, et l'on vérifie son bon fonctionnement, ainsi que son adéquation au **Cahier des Charges**.

#### 4.2.2 Mise en œuvre

La **Qualification** comporte plusieurs étapes, qui sont résumées sur la figure 25:

\* la **Qualification de l'installation**, que l'on peut aussi appeler **Qualification statique** consiste en une vérification à l'aide de documents que tous les points-clefs correspondent aux spécifications. Il faut en quelque sorte établir une **check-List** du système avant de réaliser la réception. Cette étape permet de s'assurer que le matériel dont on a pris livraison est bien conforme au **Cahier des Charges**. On s'assure également que les conditions de fonctionnement sont bonnes et que les recommandations du constructeur sont suivies (température, pression, débit ...)

\* la **Calibration des instruments et les contrôles mécaniques**. Cette opération est à la limite de la **Qualification de l'installation** (en anglais **Installation Qualification : I.Q.**) et de la **Qualification en fonctionnement** (en anglais **Operational Qualification : O.Q.**). Tous les systèmes de contrôle et instruments de mesure sont soumis à un étalonnage, et le certificat correspondant est archivé dans le dossier de **Validation**. (37)

\* la **Qualification en fonctionnement** : il s'agit de la vérification, documents à l'appui, qu'un système ou

sous système fonctionne comme prévu dans toute la gamme d'utilisation préétablie.

Cette étape se décompose en plusieurs phases :

- en premier lieu, il faut vérifier le fonctionnement de tous les équipements.

- on peut ensuite procéder à la mise en route du système.

- une fois que le système fonctionne, on procède à la **Qualification** des sous-systèmes, c'est à dire à la vérification que chacun d'eux remplit la fonction qui lui est dévolue.

### 4.3. Validation

#### 4.3.1. Définition et structure

Nous avons déjà donné la définition de la **Validation** selon les guides internationaux, mais il convient de souligner la double signification de ce terme. En effet, le mot **Validation** désigne l'ensemble du processus destiné à prouver l'efficience d'un système, mais il désigne aussi la phase terminale de ce même processus , ce qui apparaît sur la figure 25.

Dans ce paragraphe, c'est à ce dernier aspect du terme que nous allons nous intéresser. Nous allons étudier la phase finale, qui

intervient aussitôt après la **Qualification**.

#### 4.3.2. Différents types de Validation

Une fois la phase de **Qualification** achevée, la mise en route a été effectuée (au cours de la qualification en fonctionnement), et l'étape la plus importante reste à exécuter.

On distingue différents types de **Validation**, qui se succèdent au cours du temps, et sont représentés sur la figure 25.

\* la **Validation Prospective** est destinée à prouver que le système atteint son but, en exécutant un **Protocole de Validation** avant la mise en service.

\* la **Validation Concourante** est réalisée pendant le fonctionnement du système. On démontre que celui-ci se trouve dans un état de stabilité, et que la qualité de l'opération est reproductible.

Cette phase repose sur l'analyse par des méthodes validées d'échantillons représentatifs prélevés aux points stratégiques de l'opération (ce qui inclue l'analyse du produit fini).

On rassemble les données jusqu'à pouvoir établir la **Stabilité** et la **Reproductibilité**.

\* la Validation rétrospective est la plus largement utilisée, car elle fournit le plus grand nombre de données, et parce qu'elle est la plus économique. Elle amène à faire la liste des points clefs de l'installation, et à collecter les données relatives à ces points, de façon à prouver que le système réalise ce pour quoi il a été conçu. Ce type de Validation présente l'avantage de pouvoir être utilisé pour des systèmes anciens, déjà en fonctionnement.

Ces 3 méthodes peuvent être combinées, par exemple pour la validation des systèmes de traitement d'eau.

#### 4.3.3 Mise en œuvre et contrôles

Les moyens mis en œuvre lors de l'opération de Validation sont des moyens de Contrôle. L'objectif est en effet de prouver que le système réalise ce pour quoi il a été conçu, ce qui implique d'analyser sa production. Dans ce but, on réalise des Contrôles permettant de collecter des données concernant les points importants de l'installation. L'analyse des résultats permettra de juger de l'efficacité du système.

Les étapes importantes sont les suivantes :

- définir les points clefs du système
- rechercher les paramètres en relation avec ces points clefs afin de les contrôler

- exécuter des contrôles et analyser les résultats

A titre d'exemple, dans le cas d'un système de traitement d'eau, des analyses de l'eau produite sont effectuées (contamination bactérienne, pyrogènes), et l'on surveille la température en différents points du système pour détecter d'éventuelles anomalies.

#### 4.3. Plan type de Validation

Même si chaque **Validation** représente un cas particulier, et nécessite à ce titre des aménagements et dispositions précises, les lignes directrices du programme de **Validation** peuvent être définies, car elles restent pratiquement constantes quel que soit le système concerné.

Ce programme se décompose en 4 parties :

**1ère Partie :** \* définir l'objectif du système (ce qu'il doit réaliser)

\* définir le système, ainsi que tous ses sous-systèmes, ce qui comprend leur description, leur rôle, références, spécifications, conditions de fonctionnement et documentation.

**2ème Partie :** il s'agit de la **Qualification** (prévalidation)

\* *Qualification de l'installation* : il faut vérifier la conformité au cahier des

charges, et s'assurer que les recommandations du constructeur sont suivies.

*\* Calibration des instruments de mesure et contrôles mécaniques*

*\* Qualification en fonctionnement :* elle permet de vérifier que le système et les sous-systèmes fonctionnent comme prévu.

**3ème Partie : c'est la Validation proprement dite.**

Il va falloir préparer et exécuter un **Protocole de Validation**. Il s'agit d'un document clef, qui comprend des définitions de ce qui doit être validé, un exposé des objectifs, ainsi que des plans d'expériences.

On distingue la phase **prospective**, qui est suivie de la **Validation concourante et rétrospective**. Le protocole est spécifique de l'installation, et il définit les contrôles à mettre en œuvre pour s'assurer du bon fonctionnement du système.

**4ème Partie : protéger l'Etat de Contrôle**

Une fois que l'état stable a été atteint, il faut le conserver en mettant en œuvre des contrôles, et si nécessaire des mesures de **revalidation** ou **requalification**. Une surveillance périodique doit être définie, à l'aide de contrôles efficaces, et de normes établies en fonction des résultats de l'étape précédente.



## 5. LES DOCUMENTS

La mise en œuvre d'une **Validation** s'appuie sur un certain nombre de documents, qui seront ensuite réunis sous forme d'un **Dossier de Validation**.

\* le Cahier des Charges est le premier document existant qui concerne le système. Nous avons déjà défini son rôle et son utilité au paragraphe 4.1. Avec le bon de commande, il devra figurer au dossier de Validation.

\* le fichier des Références : il regroupe toutes les caractéristiques et codifications des équipements. Il sera muni d'un index afin de faciliter la recherche. Dans chaque document, toutes les parties du système seront désignées par leur référence.

\* le Plan de Validation : il s'agit du plan général des opérations à effectuer. Il doit être défini au départ, avant le début de la Validation.

\* le Protocole de Qualification : il définit les conditions de Qualification des appareils. Il doit être archivé avec les résultats des contrôles, ainsi que les certificats d'étalonnage et de Qualification.

\* le protocole de Validation : il sera également versé au dossier, ainsi que les résultats des contrôles.

\* le Rapport de Validation : Une fois le Protocole de Validation exécuté, il convient de rédiger un **Rapport de Validation**, qui résumera les résultats obtenus, et sera présenté aux autorités compétentes pour approbation.

\* les Procédures d'utilisation : selon le guide vert des B.P.F. ce sont des "instructions écrites qui précisent les opérations à effectuer, les précautions à prendre, ou les mesures à appliquer dans un domaine donné, en rapport direct ou indirect avec le médicament".(40) Elles devront être ébauchées le plus tôt possible, afin d'être modifiées au cours de la prévalidation et de la Validation. Ces documents devront évoluer avec le déroulement des opérations, ce qui leur permettra de correspondre parfaitement au fonctionnement réel du système.

\* le plan et les procédures d'entretien : Il est nécessaire d'établir un plan d'entretien de l'installation validée, qui comporte une calendarisation des opérations. Des procédures d'entretien fixeront les opérations à effectuer, en fonction des impératifs de l'installation et des recommandations du constructeur.

\* les documents de revalidation : toute modification devra figurer au dossier, accompagnée si nécessaire de mesures de requalification ou revalidation. Ce processus de revalidation sera étudié plus en détail dans le paragraphe suivant.

## 6. L'APRES VALIDATION

Lorsque toutes les opérations nécessaires à la Validation du système ont été effectuées, et que le dossier de Validation a été constitué et approuvé par les autorités compétentes, la plus grande partie du travail est réalisée. Cependant, il convient de conserver l'installation en état de validité, ce qui s'effectue de deux façons:

- \* en réalisant les Contrôles nécessaires à la détection des effets nuisibles résultant de changements, avant qu'ils ne deviennent sérieux. Même si les contrôles sont moins poussés que lors de la phase de Validation proprement dite, ils ne doivent pas pour autant disparaître. Un programme de surveillance doit être établi.

- \* en mettant en place des mesures de revalidation ou requalification lorsqu'un changement est susceptible d'altérer l'état de validité du système. Ceci implique que les changements, lorsqu'ils interviennent, doivent être examinés par des spécialistes, et déclarés importants ou non importants, ce qui détermine la nécessité de la revalidation.

**VALIDATION**

**DE L'INSTALLATION**

**D'ULTRAFILTRATION**

Toutes les installations destinées à être utilisées dans une entreprise pharmaceutique doivent faire l'objet d'une validation avant leur intégration dans l'entreprise.

L'installation décrite dans la troisième partie de cette étude n'échappe pas à la règle, et doit faire la preuve de son bon fonctionnement et de la qualité de sa production avant de pouvoir prendre sa place dans la chaîne de production.

Nous allons maintenant nous intéresser à l'ensemble des opérations qui ont permis d'aboutir à la validation de l'unité d'ultrafiltration.

## 1. SPECIFICATION

Comme nous l'avons défini précédemment, la phase de spécification constitue la première étape de la validation. Elle consiste à définir de façon précise et rigoureuse les caractéristiques de l'installation.

### 1.1. Le cahier des charges

Il s'agit d'un document clef, qui regroupe l'ensemble des spécifications de l'installation. Tous les renseignements utiles doivent y être consignés, car ce document servira d'intermédiaire entre l'acheteur et le fournisseur. Un cahier des charges bien rédigé permet d'éviter de nombreux problèmes:

\* incompréhension entre le constructeur et l'utilisateur, conflits de réception aboutissant à de

mauvaises relations lors du service après vente.

\* inadéquation du matériel fourni due à une analyse insuffisante des besoins et du type de matériel nécessaire.

\* difficultés lors de l'utilisation et de la validation, dues à une mauvaise conception du système, réalisée sans tenir compte des exigences des utilisateurs et des nécessités de la validation.

Les spécifications contenues dans le cahier des charges portent sur tous les aspects de l'installation. Nous allons citer les principaux paramètres qui ont été développés dans le cahier des charges de l'installation d'ultrafiltration.

#### 1.1.1. But et localisation de l'installation

Le but de l'installation d'ultrafiltration est de produire, de stocker et de distribuer une eau purifiée apyrogène. Cependant, l'objectif à atteindre ne peut être défini qu'en tenant compte de la qualité de l'eau utilisée pour alimenter l'installation. Le cahier des charges comporte donc les caractéristiques de l'eau à traiter, et de l'eau à obtenir:

\* caractéristiques du produit à traiter:

*physico-chimie* : conforme à la monographie "eau purifiée" de la Pharmacopée Française X<sup>e</sup> Edition, et conductivité  $\leq 2,86 \mu\text{S/cm}$

*bactériologie* : teneur en germes comprise entre 800 et  $3,3 \cdot 10^4$  germes par litre

\* caractéristiques du produit à obtenir :

*physico-chimie* : même chose que pour l'eau à traiter

*bactériologie* : - l'eau ultrafiltrée ne doit pas contenir plus de 1 germe pour 100 ml.

- pour une eau à traiter de teneur en pyrogènes inférieure à 1000 unités d'endotoxine par millilitre, la teneur obtenue dans le perméat doit être inférieure ou égale à 0,25 U.E./ml (selon la méthode du Limulus).

- pour une eau à traiter de teneur en pyrogènes supérieure à 1000 U.E./ml, obtention d'un taux de réduction supérieur ou égal à  $10^4$ .

La liste des points de distribution a été établie, avec définition des priorités selon l'utilisation à laquelle ils sont destinés.

La localisation de l'installation a été étudiée en fonction de la répartition des points de distribution, qui laissait apparaître que 80 % des points étaient situés au Nord ou au Centre Nord de l'établissement. L'installation sera donc située au 5<sup>e</sup> étage Nord,

de manière à assurer une longueur minimale de la boucle de distribution.

#### 1.1.2. Spécifications fonctionnelles

Elles concernent plusieurs aspects de l'installation:

- la forme de l'équipement
- sa capacité d'exploitation
- la sécurité pharmaceutique
- les températures, pressions et paramètres d'utilisation

#### \* la forme de l'équipement :

- l'installation utilisera un ultrafiltre à membranes minérales, à seuil de coupure de 8000 daltons.

- la structure de l'unité sera la suivante:

- + un étage d'ultrafiltration CARBOSEP<sup>®</sup> de surface membranaire totale 57 m<sup>2</sup>

- + un dispositif de régulation trans-membranaire constante

- + un poste de nettoyage chimique des membranes

- + une cuve de stockage

- + une boucle de distribution

- + 17 points de puisage avec équipement et automatisme



- la conception de l'unité permettra son fonctionnement sans la présence permanente d'un opérateur. La gestion de l'installation sera confiée à un automate programmable.

#### \* la capacité d'exploitation

L'installation devra assurer un débit de production nominal de 30 m<sup>3</sup>/h de perméat à 55°C. La répartition hydraulique devra être étudiée de manière à assurer un débit minimum constant en retour de boucle, de telle sorte que la vitesse minimale soit de l'ordre de 1m/s.

#### \* la sécurité pharmaceutique :

- une purge régulière du volume mort rétentat (volume en amont des membranes) devra être effectuée systématiquement.

- les seuils d'alarme (température, pression, niveau...) seront pris en compte par l'automatisme.

- la cuve de stockage sera munie d'un filtre évent équipé d'un filtre cartouche 0,2 micron stérilisable en place par la vapeur propre.

#### \* températures, pressions et paramètres d'utilisation

- l'installation doit assurer la production d'une eau purifiée apyrogène à la température de 55°C.

- l'ensemble de l'unité doit pouvoir être stérilisé par la vapeur d'eau à 125°C.

### 1.1.3. Spécifications de construction

Elles s'attachent aux paramètres de construction de l'installation (matériaux, circuits, conception).

Dans les spécifications de l'installation d'ultrafiltration, on trouve les éléments suivants:

- la cuve de stockage sera en acier inoxydable 316 L. Elle aura une capacité de 3 m<sup>3</sup>, et devra être prévue pour résister à une surpression de 3 bars, ainsi qu'à une dépression de 650 mm de mercure. Elle devra subir une épreuve hydraulique et une réception par l'A.P.A.V.E. (qui est le service de contrôle des appareils à vapeur). Elle disposera également d'un disque de rupture en inox 316 L taré à 2,5 bars en surpression, et à moins 0,5 bars en dépression.

- la boucle de distribution sera conçue en tube inox 316 L de diamètre 76. La conduite devra être décapée et passivée entièrement. Elle sera ensuite revêtue d'un calorifugeage en laine de roche.

- la cuve de nettoyage sera en inox 304 L; elle aura une capacité de 600 litres.

- les éléments du schéma électrique ont été définis de façon précise (armoire de puissance, transformateurs...)

- la structure du tableau de contrôle a également été établie (synoptique lumineux, afficheurs, enregistreurs...)

#### 1.1.4. Exigences particulières

On situe à ce niveau toutes les exigences spécifiques, qui peuvent être propres à l'entreprise, ou qui peuvent être destinées à faciliter les processus de Qualification et de Validation.

Les points abordés dans ce chapitre sont les suivants:

- le circuit d'eau déminéralisée sera conservé en l'état. Il servira d'une part à alimenter les points ne recevant pas d'eau apyrogène, et d'autre part il pourra servir de circuit de secours en cas de panne de l'installation d'ultrafiltration. Cette précaution s'est avérée très importante par la suite, car elle a permis une mise en place progressive des points de distribution d'eau ultrafiltrée.

- des prises d'échantillons devront être placées en différents points de l'installation, de façon à permettre le contrôle de la qualité de l'eau produite. Ces points seront au nombre de 5.

Les éléments suivants doivent également faire partie du cahier des charges:

- les exigences en matière d'approvisionnement en pièces détachées et de service après vente
- la nature et les limites des garanties
- la limite de fourniture de l'installateur, de

manière à établir ce qui reste à la charge de l'entreprise.

- les délais de livraison et de mise en service

La définition précise de tous ces paramètres facilitera l'exercice d'un éventuel recours auprès du fournisseur.

#### 1.1.5. Documentation

Le constructeur doit remettre à l'acheteur un certain nombre de documents:

- les plans et schémas de l'installation complète (unité de production et boucle de distribution)

- la liste des éléments de l'installation, accompagnée de leurs notices de fonctionnement et certificats de contrôle si nécessaire.

- la liste des pièces de rechange

- le "process-book" ou guide d'utilisation de l'unité, qui doit contenir tous les éléments nécessaires à la conduite, à l'entretien et au dépannage de l'installation.

L'étape de spécification constitue un élément indispensable du processus de validation. Elle représente un travail considérable et fastidieux, mais qui permet de disposer d'un matériel strictement conforme aux besoins de l'entreprise. De plus, elle facilite la suite du processus de validation.

## 2. QUALIFICATION

La seconde phase du processus de validation débute au moment de la mise en place de l'installation. La qualification porte sur les paramètres physiques de l'installation. Le but de cette étape est de vérifier que l'équipement fourni est conforme aux spécifications, et que son fonctionnement est correct.

On distingue plusieurs phases:

### 2.1. Qualification de l'installation

Cette étape est également appelée *qualification statique*. Son objectif est de vérifier que l'installation est conforme aux spécifications.

La qualification débute par la réception de l'installation, qui consiste en une vérification, à l'aide de la commande et du cahier des charges, que l'équipement fourni correspond aux spécifications.

Cette opération a été effectuée par les services techniques de l'entreprise, qui ont contrôlé que les pompes, les cuves, et tous les composants de l'installation étaient présents et conformes à la commande.

Cette étape ne s'intéresse pas au fonctionnement des différents éléments de l'unité, il s'agit uniquement de faire la liste des équipements qui ont été fournis.

## 2.2. Calibration des instruments et contrôles mécaniques

Cette deuxième phase de la qualification se divise en deux parties:

- le contrôle des instruments de mesure et leur étalonnage

- le contrôle des membranes d'ultrafiltration

### 2.2.1. Calibration des instruments de mesure

Tous les systèmes de contrôle et instruments de mesure doivent être soumis à un étalonnage, qui permettra d'accorder toute confiance à leurs indications.

\* **pH-mètre** : Cet appareil, de marque FOXBORO, est constitué d'une électrode de mesure située sur une conduite qui n'est utilisée que lors des opérations de nettoyage. Cette électrode est reliée à un moniteur fixé sur le panneau de contrôle, qui permet l'affichage de la valeur mesurée.

Cet appareil a été étalonné à l'aide de solutions tampons à pH 4 et 7. L'électrode de mesure a été trempée successivement dans les deux solutions, et les valeurs affichées par le moniteur ont été ajustées aux valeurs 4 et 7.

Les indications de cet appareil ont ensuite été comparées à celles d'un pH-mètre étalon. Les écarts de mesure constatés n'ont jamais excédé 0,2 à 0,3 unités pH, ce qui traduit une précision

satisfaisante pour un matériel à vocation industrielle.

Ce pH-mètre n'est utilisé que pour constater le retour à la neutralité après les opérations de nettoyage acide et basique. Les valeurs affichées ne sont donc qu'indicatives, et ne représentent pas un paramètre clef de l'installation. L'efficacité du ringage qui suit le nettoyage des membranes est appréciée par une analyse physico-chimique, qui rend l'utilisation du pH-mètre pratiquement inutile.

\* **manomètres** : De nombreux manomètres équipent l'unité. Ces appareils, de marque BOURDON subissent une procédure d'étalonnage lors de leur fabrication, et sont livrés avec un certificat garantissant leur précision. Leur étalonnage n'a donc pas été effectué; seuls les certificats seront archivés dans le dossier de validation.

La pression ne constitue pas un paramètre de fonctionnement de l'installation. Les manomètres sont utilisés dans deux buts:

- pour calculer la valeur de débit à l'eau des membranes.

- pour contrôler lors de la stérilisation que les différentes parties de l'unité ne subissent pas de surpression.

\* **le conductimètre** : cet appareil permet de mesurer la conductivité de l'eau produite par l'installation. Ce paramètre est un critère de pureté très important, et doit constituer un des points de surveillance du système.

L'appareil utilisé est de marque FOXBORO; il se compose d'une sonde, qui est située sur le retour de la boucle de distribution, et d'un moniteur placé sur le tableau de contrôle. Il dispose d'un seuil d'alarme réglable.

Ce type d'appareil est étalonné en usine à l'aide de résistances, mais il est néanmoins préférable de vérifier l'exactitude de ses indications dans les conditions réelles d'utilisation.

L'étalonnage des conductimètres est une opération très difficile. En effet, le seuil maximal admis pour l'eau purifiée est de 2,86  $\mu\text{S}/\text{cm}$ . L'étalonnage d'un appareil dans cette zone de mesure est extrêmement délicat. En effet, il est impossible de fabriquer des solutions étalons présentant une conductivité très faible. Les solutions de chlorure de potassium les plus diluées possèdent une conductivité avoisinant les 150  $\mu\text{S}/\text{cm}$ .

Le conductimètre FOXBORO présente une gamme de mesure relativement réduite, ce qui rend impossible son étalonnage dans un gamme de valeurs plus élevées. Seule une mesure à l'aide d'une solution de chlorure de potassium N/1000 a pu être réalisée.

Cette solution présente à 20°C une conductivité de 133,6  $\mu\text{S}/\text{cm}$ . D'après la formule de correction en fonction de la température:

$$C_{20^{\circ}\text{C}} = C_T \times f \quad (5)$$

$C_{20^{\circ}\text{C}}$  : conductivité de la solution à 20°C



DEGRÉS	DIXIÈMES DE DEGRÉ									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5 .....	1,490	1,488	1,483	1,479	1,477	1,468	1,464	1,459	1,455	1,449
6 .....	1,445	1,440	1,436	1,432	1,428	1,424	1,418	1,414	1,410	1,404
7 .....	1,400	1,396	1,392	1,388	1,385	1,379	1,375	1,371	1,368	1,362
8 .....	1,358	1,353	1,349	1,347	1,342	1,340	1,335	1,331	1,328	1,324
9 .....	1,319	1,316	1,312	1,308	1,305	1,300	1,297	1,293	1,288	1,285
10 .....	1,282	1,279	1,277	1,273	1,269	1,265	1,261	1,257	1,254	1,250
11 .....	1,246	1,244	1,242	1,239	1,234	1,231	1,227	1,224	1,219	1,216
12 .....	1,213	1,210	1,207	1,204	1,202	1,199	1,194	1,191	1,189	1,184
13 .....	1,182	1,180	1,176	1,173	1,169	1,166	1,164	1,160	1,157	1,154
14 .....	1,152	1,149	1,146	1,144	1,141	1,138	1,135	1,132	1,129	1,127
15 .....	1,123	1,121	1,118	1,116	1,112	1,109	1,107	1,103	1,101	1,099
16 .....	1,096	1,094	1,091	1,088	1,086	1,084	1,081	1,078	1,075	1,073
17 .....	1,070	1,069	1,067	1,064	1,061	1,059	1,056	1,053	1,050	1,048
18 .....	1,046	1,044	1,043	1,039	1,037	1,035	1,033	1,029	1,027	1,025
19 .....	1,023	1,022	1,019	1,016	1,014	1,012	1,010	1,008	1,004	1,002
20 .....	1,000	0,999	0,996	0,994	0,992	0,990	0,988	0,985	0,983	0,981
21 .....	0,979	0,977	0,975	0,973	0,970	0,969	0,967	0,965	0,962	0,960
22 .....	0,958	0,956	0,954	0,952	0,950	0,947	0,946	0,943	0,941	0,940
23 .....	0,938	0,937	0,934	0,933	0,931	0,929	0,926	0,926	0,923	0,921
24 .....	0,919	0,918	0,916	0,915	0,912	0,910	0,908	0,907	0,905	0,902
25 .....	0,902	0,899	0,897	0,896	0,893	0,891	0,889	0,888	0,885	0,885

**Tableau 5 : Coefficient de correction de la conductivité  
en fonction de la température**

$C_T$  : conductivité de la solution à la température T  
 f : facteur de correction (tableau 5)

La mesure ayant été effectuée à 23°C, la formule nous donne:

$$C_{23^{\circ}\text{C}} = \frac{C_{20^{\circ}\text{C}}}{f} = \frac{133,6}{0,938} = 142,43 \text{ } \mu\text{S/cm}$$

La valeur affichée par le moniteur se situait entre 140 et 145  $\mu\text{S/cm}$ . Cette mesure montre une bonne précision de l'appareil dans cette zone de conductivité, mais elle ne permet pas de préjuger de sa précision au voisinage de 2,86  $\mu\text{S/cm}$ .

Une autre qualification a été effectuée, par comparaison avec un conductimètre étalon: elle a permis de constater un écart de 0,1 à 0,2  $\mu\text{S/cm}$ , ce qui traduit une bonne précision pour un appareillage de type industriel.

**\* débitmètres** : ces appareils, qui sont au nombre de deux, sont situés:

- sur la conduite de sortie du perméat: cet appareil est utilisé pour surveiller le débit de perméat, et pour calculer le débit à l'eau des membranes.

- sur le retour de la boucle de distribution: il participe à la régulation du débit de l'installation.

L'étalonnage de ces appareils n'a pu être effectué, car un protocole de qualification est très difficile à établir. La notice fournie par le constructeur, qui mentionne la précision de ce matériel, a été archivée dans le dossier de validation.

\* **thermomètres** : trois sondes sont placées sur l'installation. Elles sont du type résistance de Platine, et sont reliées à des dispositifs d'affichage et d'enregistrement.

- la sonde Th1 est placée en amont des modules d'ultrafiltration

- la sonde Th2 est située sur le retour de la boucle de distribution

- la sonde Th3 se trouve à la sortie de l'échangeur; elle participe à la régulation de la température.

#### vérification des valeurs affichées

Les valeurs affichées par les systèmes de contrôle ont été comparées aux valeurs obtenues à l'aide d'un système d'enregistrement MECI équipé de 5 sondes. Cet appareil a été étalonné avant et après l'opération de qualification, de façon à prouver que sa sensibilité n'avait pas subi de variations.

Les valeurs obtenues sont regroupées dans le tableau 6. Ce premier relevé permet de mettre une précision insuffisante de la sonde Th1. Cette anomalie s'est confirmée par la suite, et une autre

Température réelle (sonde étalon)	Affichage Th1	Température réelle (sonde étalon)	Affichage Th2	Température réelle (sonde étalon)	Affichage Th3
130°C	122,4°C	111°C	112°C	125°C	122,8°C
130°C	122,6°C	112°C	113°C	127°C	124°C
130°C	122,7°C	115°C	116°C	127°C	124,2°C

**Tableau 6 : Etalonnage des valeurs d'affichage des sondes de température**

Température réelle (sonde étalon)	Affichage Th1
63°C	62,2°C
63°C	62,3°C
129°C	124°C

**Tableau 7 : Etalonnage de la valeur d'affichage de la sonde Th1**

série de mesures a permis de mettre en évidence que cet écart n'apparaissait que pour les températures supérieures à 100°C (tableau 7). D'autre part, les valeurs indiquées par la sonde Th3 sont satisfaisantes, compte tenu de la précision de ce type d'appareillage.

Les sondes Th1 et Th2 ont été interverties, afin de déterminer la cause de ce problème. Le résultat des essais effectués après cette opération apparaît sur le tableau 8. On constate que les valeurs affichées par Th1 et Th2 sont maintenant correctes.

#### Vérification des valeurs enregistrées

Les valeurs relevées par les trois sondes sont transmises à un enregistreur à trois voies.

Les vitesses de défilement de cet appareil ont été étalonnées grâce à un chronomètre. Aucune déviation n'a été constatée.

Les valeurs de température enregistrées ont été comparées à celles qui ont été relevées avec le même appareillage que précédemment. Les résultats obtenus apparaissent sur le tableau 8. Les valeurs d'enregistrement des sondes Th1 et Th3 sont satisfaisantes, mais la valeur de la sonde Th2 présente une importante déviation. Un changement de la sonde a été envisagé par le constructeur.

#### 2.2.2. Contrôle des membranes

Les modules d'ultrafiltration ont été soumis à un test de

Température réelle (sonde étalon)	Affichage Th1	Enregistrement Th1	Température réelle (sonde étalon)	Affichage Th2	Enregistrement Th2
125°C	123,9°C	125°C	122°C	121°C	119°C
123°C	123°C	119°C	125°C	125°C	122°C
123°C	122,6°C	124°C	125°C	125°C	122°C
122°C	122,3°C	123°C	Moyenne 124,67°C	123,67°C	120,67°C
Moyenne 123,25°C	122,95°C	122,75°C			

**Tableau 8 : Etalonnage des valeurs d'enregistrement  
des sondes de température**

bulloscopie lors de la réception de l'équipement. La procédure utilisée est définie dans le manuel de conduite (annexe 2)

Ce test a permis de valider l'intégrité des membranes mises en œuvre. Il pourra éventuellement être effectué ultérieurement dans le cadre de la maintenance de l'unité, mais il impose un démontage des modules, et ne peut donc constituer un test de routine.

### 2.3. Qualification en fonctionnement

Cette dernière phase de la qualification, a pour but de vérifier que tous les composants de l'installation fonctionnent correctement. Les différents appareils sont mis en marche, et une vérification du fonctionnement global de l'installation est également effectuée.

#### 2.3.1. Vérification du fonctionnement des équipements

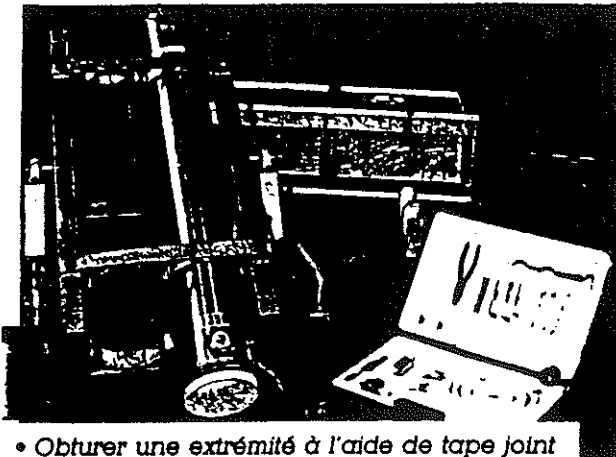
Tous les appareils sont mis en marche, de façon à s'assurer de leur bon fonctionnement. Les pompes, vannes, moniteurs de contrôle, ainsi que tous les dispositifs participant au fonctionnement de l'unité ont ainsi été contrôlés.

#### 2.3.2. Qualification des sous systèmes

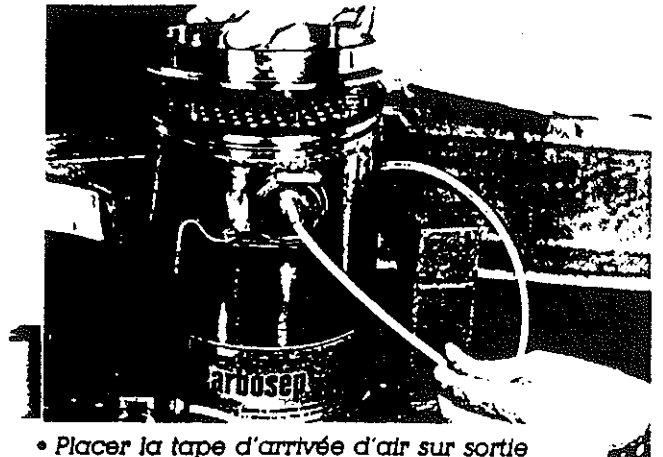
Lorsque tous les composants ont été contrôlés, l'installation est mise en route, et on peut alors procéder à la dernière étape de la qualification.

Dans ce but, une mise en route du cycle "débit à l'eau" a été

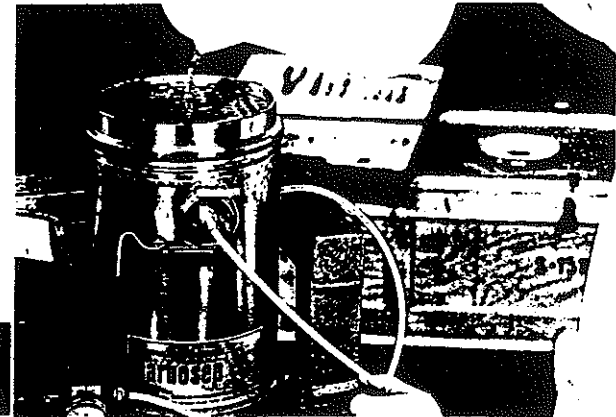
## Annexe 2 : Procédure de contrôle de l'intégrité des membranes.



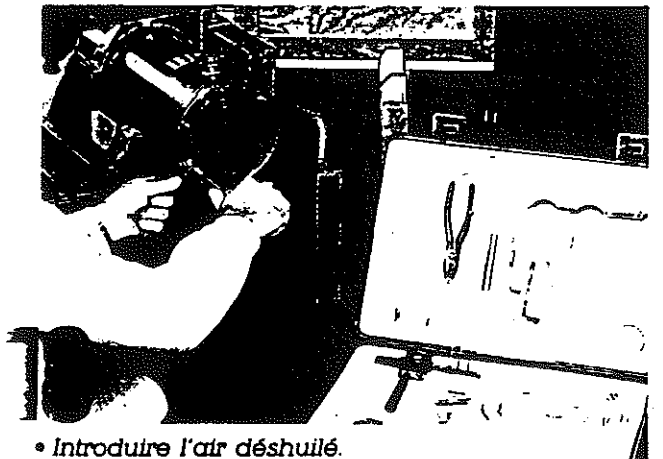
- Obturer une extrémité à l'aide de tape joint collier.
- Obturer la sortie perméat sur la même extrémité.
- Basculer le module verticalement parties bouchées en bas.



- Placer la tape d'arrivée d'air sur sortie perméat haut.
- Placer sans collier le joint et l'about clamp sur l'extrémité haute.
- Raccorder le réseau d'air déshuilé au perméat.
- Régler la pression à 0.5 bar maxi.



- Remplir d'eau le module sans débordement.
- Faire disparaître toutes les bulles d'air.



- Introduire l'air déshuilé.
- Vérifier la pression.
- Attendre 10 secondes (voir normes listées ci-dessous).
- Pas d'apparition de bulles. Etanchéité bonne.



- Après 10 secondes des bulles apparaissent.
- Repérer le ou les tubes à fuite.
- Reprendre les opérations au paragraphe 7.

Normes sur la durée du test de bulles en fonction du type de membranes pour éviter la confusion fuite et diffusion.

Membranes M 14	10 s.
Membranes M 6	15 s.
Membranes M 1	20 s.
Membranes M 4	25 s.
Membranes M 5	30 s.



effectuée. Cet essai, d'une durée de 15 minutes a permis de s'assurer que les différents sous-systèmes remplissaient la fonction qui leur est dévolue. Le déroulement de ce cycle a également permis de contrôler la perméabilité des membranes.

Le fonctionnement de l'automatisme a été contrôlé: les différents cycles ont été mis en route, et leur déroulement a été suivi à l'aide des tableaux de positionnement des vannes fournis par le constructeur, qui indiquent l'état de chacune d'entre-elles à chaque étape du cycle. Cette vérification a permis de détecter quelques erreurs de programmation, qui ont été corrigées par le constructeur. Le fonctionnement du circuit de régulation a également été contrôlé, ainsi que l'efficacité des émetteurs de consignes, et le déclenchement des différents systèmes de sécurité.

Un test final de fonctionnement en cycle production a été réalisé sur une période de 8 H, pour s'assurer du bon respect des performances d'exploitation sur une durée plus longue.

### 3. VALIDATION

Les opérations préliminaires de spécification et de qualification ayant été effectuées, la phase finale du processus qui conduit à la validation peut alors débuter.

Toutes les opérations que nous allons détailler ont été effectuées pendant le fonctionnement de l'installation. Cependant, l'eau produite par l'unité n'était pas utilisée pour les fabrications. Cette période de fonctionnement a permis d'établir l'efficacité et la stabilité du système. Dans ce but, plusieurs opérations ont été mises en œuvre; nous allons les détailler dans ce chapitre.

#### 3.1. Validation du cycle de nettoyage

Un premier nettoyage des membranes a été effectué après 6 mois d'utilisation. Un cycle de débit à l'eau effectué avant ce nettoyage avait mis en évidence un colmatage des membranes.

Le cycle de nettoyage n'a pas à proprement parler fait l'objet d'une validation; une mise au point de son utilisation et de la procédure à suivre a été effectuée.

Ce premier nettoyage a été effectué selon le cycle programmé, par action de la soude au cours d'un premier cycle, et de l'acide nitrique au cours d'un second cycle. Un rinçage a ensuite été effectué jusqu'à retour à la neutralité (constaté sur le pH-mètre de contrôle). Un cycle de stérilisation a précédé le retour de l'unité en mode production.

Un second cycle de débit à l'eau a permis de mettre en évidence une nette amélioration de la perméabilité des membranes.

A la suite de cette opération, une analyse physico-chimique a mis en évidence une alcalinité non conforme, une conductivité trop élevée (supérieure à 50  $\mu\text{S}/\text{cm}$ ), ainsi que la présence de nitrates.

Une purge totale de l'installation, ainsi qu'un ringage complet ont permis une normalisation de ces paramètres.

Cet incident a conduit à élaborer certains principes, qui serviront de base à la procédure de nettoyage:

- le ringage consécutif au nettoyage doit être effectué de façon rigoureuse et prolongée.

- une analyse physico-chimique devra être effectuée afin d'objectiver l'efficacité de ce ringage. Si les paramètres de l'analyse ne sont pas satisfaisants, un nouveau ringage devra être effectué.

- en raison des risques importants encourus par le manipulateur lors de l'introduction des réactifs (soude et acide nitrique), la procédure devra imposer le port d'équipements de protection (casque avec visière, tablier, bottes de protection, gants).

La périodicité des nettoyages reste à définir, en fonction des conditions d'utilisation futures de l'unité. Des relevés de pressions et débits seront effectués régulièrement, et seront transmis au constructeur, qui indiquera lorsque un cycle de nettoyage devra être effectué.

En l'état actuel des choses, une périodicité de 6 mois semble souhaitable.

### 3.2. Validation du cycle de stérilisation

En raison du caractère primordial de cette opération, qui influence de façon non négligeable la qualité de l'eau produite, une validation du cycle de stérilisation a été effectuée, afin de prouver l'efficacité et la reproductibilité du procédé utilisé.

Le paramètre de stérilisation utilisé étant la température (qui est directement liée à la pression), c'est à l'analyse de ce paramètre que la validation va s'attacher.

Le protocole de validation est simple: 5 sondes reliées à un enregistreur de température sont placées en différents points du système afin de vérifier que les conditions de stérilisation sont réunies en tout point de l'installation.

L'appareillage utilisé est un enregistreur MECI, qui a été qualifié avant et après chaque série de mesures, par réalisation d'un point de référence à 0°C dans la glace fondante et à 100°C dans l'eau bouillante. Sa vitesse de défilement a également été étalonnée à l'aide d'un chronomètre.

Les sondes ont été placées aux endroits suivants:

- \* à proximité de la sonde Th1
- \* à proximité de la sonde Th2
- \* à proximité de la sonde Th3
- \* sur le départ de la boucle de distribution
- \* sur le retour de la boucle de distribution

L'étude de l'enregistrement (annexe 3) permet de faire plusieurs remarques:

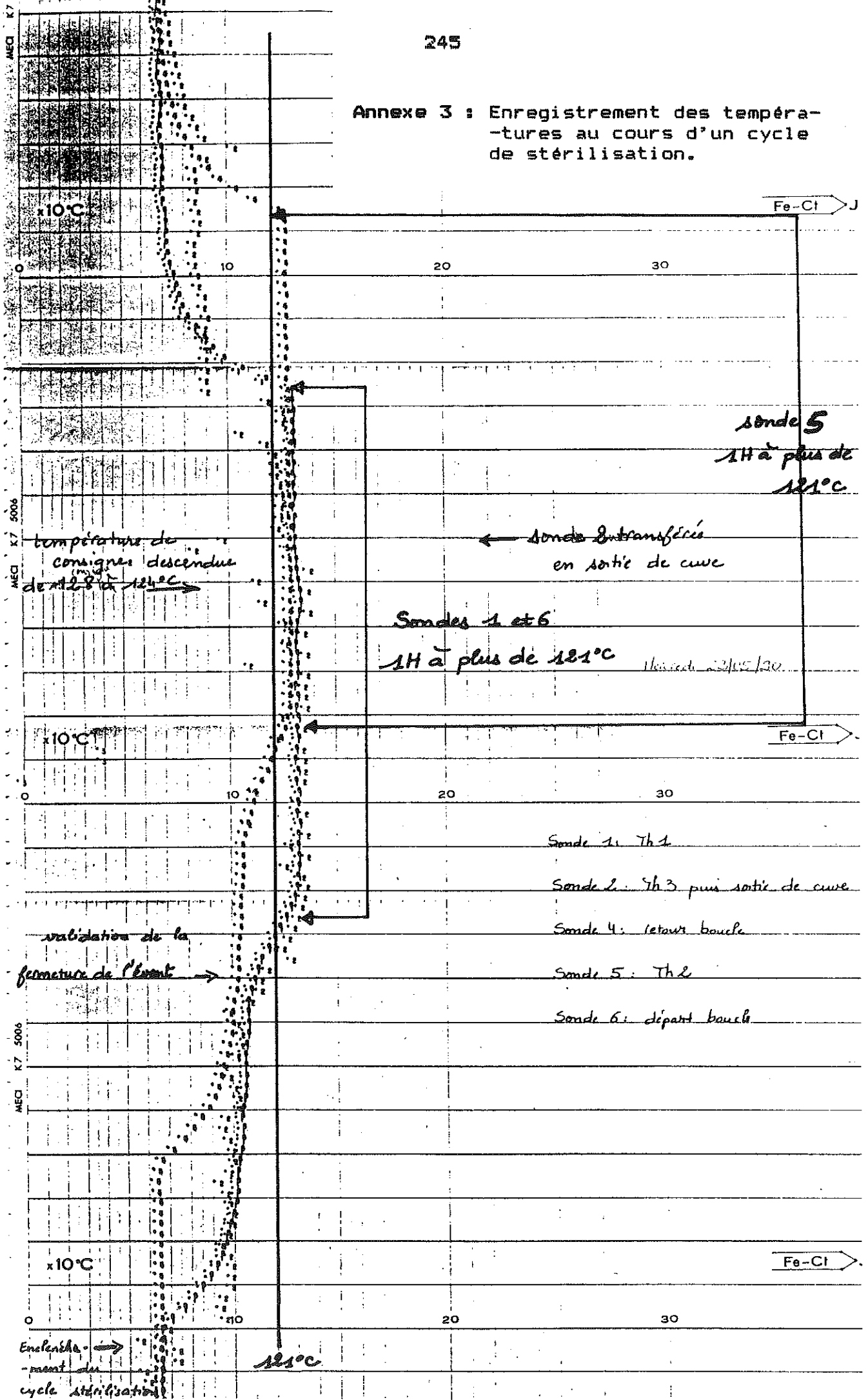
- la sonde placée à proximité de Th3 présente des valeurs peu stables, car elle est située à proximité de l'échangeur, qui assure la régulation de la température.

- les points situés sur le retour de la boucle de distribution présentent une inertie importante lors de la phase de montée en température: ils accusent un décalage de 20 minutes par rapport aux points situés au départ de la boucle. Ce phénomène s'explique aisément par la longueur de la tuyauterie, et le volume d'eau important qu'elle contient. Le même décalage est constaté lors de la phase de refroidissement.

- la température de tous les points se maintient pendant 1 heure à plus de 121°C, bien que les temps de stérilisation des points situés sur le départ et sur le retour de la boucle présentent un décalage, en raison de l'inertie évoquée plus haut.

L'automate décompte le temps de stérilisation par déclenchement d'une temporisation lorsque la température de Th1 atteint 125°C, qui

Annexe 3 : Enregistrement des températures au cours d'un cycle de stérilisation.



est la valeur de consigne.

Plusieurs mesures ont été effectuées, pour confirmer les résultats obtenus. Un autre dispositif a également été utilisé: des indicateurs thermofusibles autocollants ont été disposés en différents points du système (sur les conduites, les modules etc...). Ces indicateurs ont permis de constater que tous les points étudiés ont atteint la température de 121°C.

Les résultats obtenus ont permis d'aboutir à la conclusion suivante: la stérilisation peut être considérée comme efficace, car les points étudiés, qui sont représentatifs de la totalité de l'installation, ont tous atteint des températures supérieures à 121°C pendant 1H.

Lors de cette opération de validation, plusieurs remarques ont été faites, qui devront figurer dans la procédure de stérilisation:

- la fermeture de l'évent de la cuve de stockage, qui est une opération nécessitant l'intervention de l'opérateur, est effectuée par pression de la touche "validation" de l'automate lorsque l'étape correspondante est atteinte. Avant de presser cette touche, il est nécessaire que l'opérateur s'assure que les points situés sur le retour de la boucle ont atteint 100°C, par vérification de la température affichée par Th2. La montée en pression ne peut s'effectuer que lorsque l'évent est fermé, c'est pourquoi sa fermeture doit être effectuée en temps utile.

- lorsque la fermeture de l'évent a été effectuée, il est nécessaire d'augmenter la pression de vapeur au

niveau du détendeur qui alimente l'échangeur ECP en vapeur usine (la vapeur usine provient d'une installation indépendante de l'unité d'ultrafiltration, qui alimente l'ensemble de l'établissement).

Cette pression doit être plus élevée en mode stérilisation qu'en mode production, car les températures à atteindre sont beaucoup plus importantes (125°C au lieu de 60°C).

L'augmentation de la pression de vapeur est une opération manuelle, qui doit être effectuée aussitôt après la fermeture de l'évent. La pression doit être ramenée à sa valeur initiale lorsque le cycle de stérilisation est terminé.

Ces deux points doivent être soulignés dans la procédure de conduite du cycle de stérilisation, car ce sont des paramètres indispensables à la bonne réalisation de l'opération.

### 3.3. Validation du cycle de production

Ce cycle représente l'état de fonctionnement normal de l'unité. Il permet la production et la distribution d'eau ultrafiltrée apyrogène.

La validation de ce cycle comporte deux aspects, qui s'intéressent à deux paramètres différents:

- le premier aspect est la température de l'eau, qui est un gage de sa qualité microbiologique.

- le deuxième aspect concerne les qualités physico-chimiques et microbiologi-



-ques de l'eau.

### 3.3.1. Mesures de température

La température de l'eau à l'intérieur de l'installation de production et de la boucle de distribution est réglée à l'aide d'un émetteur de consigne, qui commande l'échangeur de chaleur ECP par l'intermédiaire du dispositif de régulation.

La température de l'eau au cours du cycle de production devait à l'origine être de 55°C. Cette valeur a été portée à 60°C pour assurer une plus grande sécurité vis à vis des proliférations bactériennes, tout en permettant une utilisation de l'eau sans risques de brûlures.

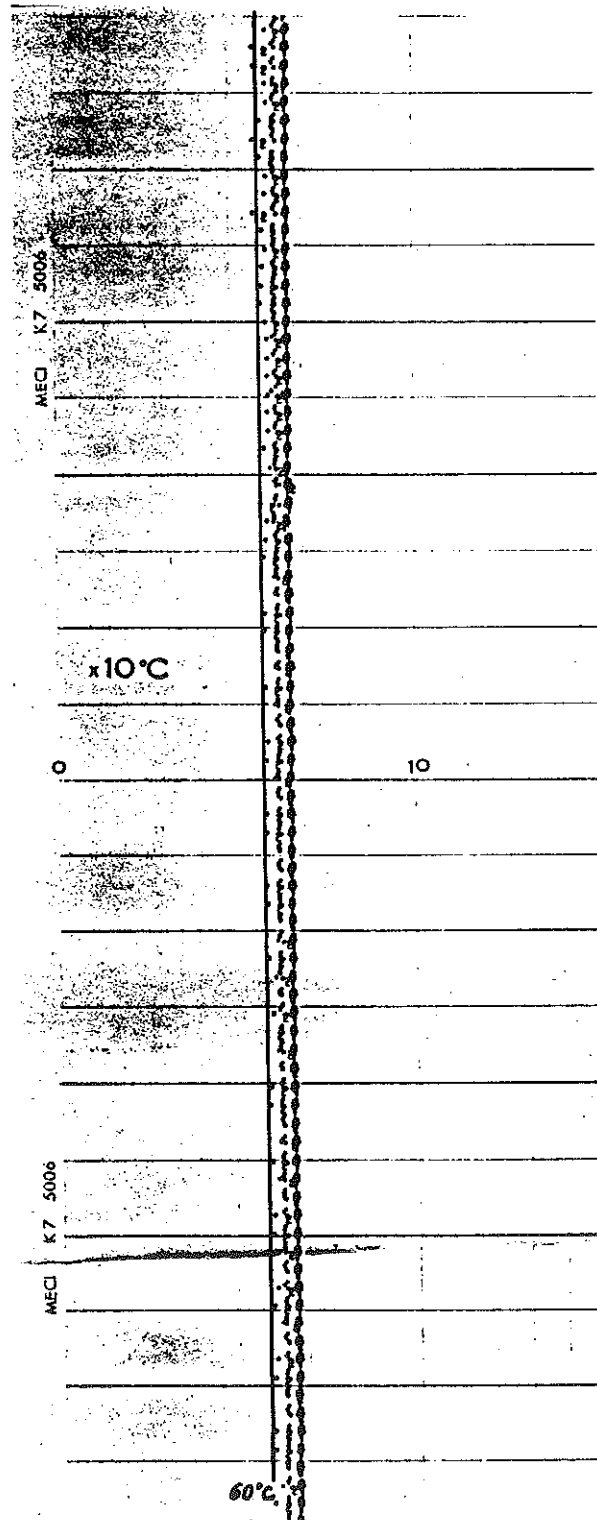
Des mesures de température ont été effectuées, afin de vérifier que la consigne était respectée dans toute l'installation. Ces mesures ont été réalisées avec le même appareillage que celui utilisé pour la validation du cycle de stérilisation, qui a été qualifié avant et après utilisation.

Le résultat apparaît sur l'annexe 4, qui permet de constater que la température de l'eau est supérieure à 60°C en tout point de l'installation (les sondes ont été placées aux mêmes emplacements que lors du cycle de stérilisation).

### 3.3.2. L'analyse de l'eau produite

Afin d'apprécier la qualité de l'eau produite par l'unité d'ultrafiltration, des analyses régulières ont été effectuées.

Annexe 4 : Enregistrement des températures au cours d'un cycle de production.



Les points de prélèvement suivants ont été utilisés:

- les prises d'échantillons existant sur l'installation, qui sont au nombre de 5. Les points PE1 (retour de boucle), PE2 (arrivée d'eau déminéralisée) et PE5 (départ de la boucle) ont été les plus utilisés, car la comparaison des résultats obtenus pour chacun d'eux permet d'apprécier l'efficacité de la filtration, et le maintien de la qualité dans le circuit de distribution.

- des prélèvements ont été effectués aux points d'utilisation, en particulier au niveau des machines à laver les flacons, lorsque celles-ci étaient alimentées en eau ultrafiltrée (ce qui était réalisé par intermittence lors de la phase de validation)

Les analyses effectuées sur l'eau sont de deux types;

#### \* analyses physico-chimiques

Ces analyses ont été réalisées deux fois par mois sur les échantillons prélevés directement sur l'installation. Les déterminations suivantes ont été effectuées, selon les modalités définies par la Pharmacopée Française X<sup>e</sup> Edition (1):

- caractères organoleptiques
- chlorures
- acidité et alcalinité
- résidu à l'évaporation
- substances oxydables

## - nitrates

La détermination de la conductivité a été ajoutée, bien qu'elle ne figure pas à la Pharmacopée, car elle constitue un critère de pureté utile à la surveillance d'une installation de traitement d'eau.

Les résultats des analyses physico-chimiques ont toujours été conformes, à l'exception de la semaine qui a suivi le nettoyage des membranes, au cours de laquelle la conductivité, l'alcalinité et le taux de nitrates se sont révélés anormalement élevés. Ce problème, qui était dû à un rinçage insuffisant, a été résolu rapidement.

## \* analyses microbiologiques

Ces analyses ont été réalisées sur des prélèvements effectués soit directement sur l'unité, soit sur les machines reliées au circuit.

Deux types d'analyses ont été réalisés:

- le test L.A.L. qui a été effectué chaque jour, afin de contrôler la teneur en pyrogènes de l'eau. Ce test, qui présente une sensibilité très supérieure au test sur lapins, est également utilisé pour contrôler l'eau distillée; il est actuellement effectué avec un réactif standardisé, ce qui permet la quantification. Le résultat est exprimé en unités d'endotoxine par millilitre (U.E./ml).

La Pharmacopée de Etats Unis impose une teneur maximale de 0,25

U.E./ml pour l'eau purifiée, mais l'établissement a décidé de fixer une norme interne de 0,12 U.E./ml, au delà de laquelle des mesures correctives doivent être déclenchées.

- le niveau de contamination de l'eau ultrafiltrée a été déterminé chaque semaine. Cette détermination est effectuée par filtration sous flux d'air laminaire, puis ensemencement des filtres sur gélose Trypticase-Soja. Le niveau de contamination de l'eau ne doit pas excéder 1 germe pour 100 ml, conformément aux spécifications établies lors de la commande. Sur le plan pratique, une action sera entreprise dès que cette analyse révélera un niveau différent de zéro.

Les résultats de ces analyses ont été portés sur des tableaux hebdomadaires fournis par le constructeur, qui mentionnent également les paramètres de surveillance de l'installation (pressions, température de la boucle de distribution, débit). Les résultats obtenus au cours des six premiers mois d'utilisation sont satisfaisants, comme le montrent les tableaux 10 et 11, qui mentionnent les résultats de deux semaines. Quelques anomalies ont été constatées (tableau 12), mais elles s'expliquent par le fait que l'installation n'était pas utilisée de façon régulière. Pour éviter que l'installation ne fonctionne en circuit fermé, il est nécessaire que tous les points de puisage soient raccordés, ce qui provoque un renouvellement de l'eau, et contribue à l'amélioration de sa qualité. On constate en effet que les tests effectués sur l'eau prélevée aux points de distribution donnent des résultats satisfaisants (tableau 13).

Tableau 10 : Tableau de contrôle des paramètres  
de l'installation d'ultrafiltration.

DATE PRELEVEMENTS	TENEUR ENDOTOXINES (UE/ml)								PRESSIONS ( Bars )				TEMPERATURE BOUCLE TH 1	DEBIT VRB (M3/h)
	1		2		4		5		M1	M2	M3	M4		
4.1.90	TL				TL		TL							
5.1.90	<0,12				<0,12		<0,12							
	TL	NC	TL	NC	TL	NC	TL	NC						
9.1.90	< 0,12	0	≤12,5	5480	<0,12	0			5,1	3,4	2,5	3,8	52,6	16
10.1.90	< 0,12	0	>10	2380	<0,12	0			5	3,3	2,5	3,7	52,5	15,8
11.1.90	< 0,12	0	> 11	22200	<0,12	0			5	3,4	2,5	3,7	52,4	16
12.1.90	< 0,12	0	> 12	5400	<0,12	0			5	3,4	2,5	3,7	52,4	15,9

Tableau 11 : Résultats des tests L.A.L. effectués  
sur l'installation d'ultrafiltration.

DATE PRELEVEMENTS (*)	TENEUR ENDOTOXINES (UE/ml)			
	1	2	4	5
15.1.90	Test L < 0,12	≤ 15	< 0,12	
16.1.90	< 0,12 NC. 0	> 15 NC. 48000	< 0,12 NC. 0	
17.1.90	< 0,12	> 15	< 0,12	
18.1.90	P.C. conforme < 0,125	≥ 15	P.C. conforme < 0,125	
19.1.90	< 0,12	> 15	< 0,12	

Tableau 12 : Résultats hebdomadaires des paramètres relevés sur l'installation d'ultrafiltration.

DATE PRELEVEMENTS (*)	TENEUR ENDOTOXINES (UE/ml)			PRESSIONS (bars)				TEMPERATURE BOUCLE TH1
	1	2	4	M1	M2	M3	M4	
5/02/90	< 0,12	< 12	< 0,12	7,3	5,6	3	5,9	53,3
6/02/90	< 2,5 :NC=0	> 12 :NC12400	< 2,5 :NC 0	7,8	6,1	4,4	6,5	56,7
7/02/90	<0,12	<0,12	<0,12	7,8	6,2	4,3	6,5	56,8
8/02/90	<0,12	<0,12	<0,12	7,6	6	4,3	6,3	56,9
9/02/90	: Installation à l'arrêt							



Dates	Laveries			Machines à laver les flacons		
	Pommades	Mélange poudres	Lyophilisation 2 <sup>e</sup> étage	P <sub>1</sub> /P <sub>3</sub>	W <sub>6</sub>	Strunck 2
13/03	< 0,12	≤ 0,12	≤ 0,12	< 0,12	< 0,12	
15/03	< 0,12	< 0,12	< 0,12	< 0,12	< 0,12	< 0,12

**Tableau 13 : Résultats des tests LAL effectués  
sur les points de distribution**

Ces analyses physico-chimiques et biologiques ont permis de constater que l'installation délivre une eau de qualité constante, malgré une utilisation encore limitée de sa production.

Elles devront se poursuivre jusqu'à ce que deux objectifs aient été atteints:

- pouvoir établir que le système se trouve sous contrôle, dans un état de stabilité, ce qui ne pourra être réalisé que lorsque l'installation sera utilisée à 100% de sa capacité.

- définir les contrôles nécessaires à la surveillance du système, ainsi que leur périodicité.

Les protocoles de qualification, de validation, ainsi que les résultats obtenus doivent être rassemblés sous forme d'un dossier de validation. Ce dossier contiendra également tous les documents qui concernent l'unité (spécifications, bon de commande, documentation technique des composants du système).

Le dossier de validation constitue un document très important, qui est difficile à consulter. C'est pourquoi un compte-rendu de validation doit être rédigé, qui sera soumis aux responsables chargés de son approbation (responsables de la production ou du contrôle de la qualité). Ce document résume de manière concise les opérations effectuées ainsi que les résultats obtenus, de façon à permettre une appréciation rapide du travail effectué.

#### 4. SUIVI DE L'INSTALLATION

Le travail de validation ne s'arrête pas à la rédaction et à l'approbation du rapport. Lorsque l'efficacité de l'installation a été établie, un certain nombre de règles doivent être fixées afin de permettre une utilisation rationnelle de ce système. Ces règles ont été ébauchées lors de la phase de validation, qui a permis de cerner les problèmes inhérents à l'utilisation de l'unité:

##### 4.1. Procédures

Afin de permettre au conducteur de l'installation d'effectuer son travail de manière satisfaisante, des procédures doivent être établies, qui indiqueront de façon claire et précise la marche à suivre pour chaque opération. Ces procédures porteront sur les points suivants:

##### 4.1.1. Cycle production

La procédure de marche normale de l'installation devra comporter les éléments suivants:

- \* mise en route et arrêt du cycle
- \* paramètres de surveillance du bon fonctionnement du cycle
- \* actions à entreprendre en cas de déviation de ces paramètres
- \* marche à suivre en cas de coupure secteur, de coupure d'alimentation en eau ou en vapeur

#### 4.1.2. Cycle de débit à l'eau

Ce cycle fonctionne de manière automatique, cependant, plusieurs points doivent être soulignés dans la procédure d'utilisation:

- \* conditions d'utilisation du cycle de débit à l'eau (avant et après chaque opération de nettoyage)

- \* définition précise des valeurs de pression, de débit et de température qui doivent être relevées.

- \* procédé de calcul de la valeur D.E.4.25. , qui doit être notée et transmise au contrôle de la qualité. La comparaison des valeurs obtenues avant et après nettoyage permettra d'apprécier l'efficacité de ce dernier. La valeur obtenue après nettoyage devra également être comparée à la valeur théorique, afin de déceler toute anomalie.

#### 4.1.3. Cycle de nettoyage

La procédure de nettoyage portera plus particulièrement sur les points suivants:

- \* matériel et produits à utiliser (NaOH et  $\text{HNO}_3$ )

- \* équipement de protection, destiné à assurer la sécurité de l'opérateur

\* fonctionnement du cycle: deux cycles successifs doivent être effectués; le premier par la soude, et le second par l'acide nitrique.

\* l'importance du rinçage doit être mise en évidence dans la procédure

\* un prélèvement pour analyse physico-chimique doit être effectué après le rinçage, afin de s'assurer de son efficacité.

La périodicité des nettoyages doit être définie; elle sera calculée par le constructeur à partir des relevés de pressions et de débit. Un test de débit à l'eau sera effectué avant et après le cycle de nettoyage. Seule l'expérience permettra de fixer une calendarisation des nettoyages, en fonction de la vitesse de colmatage du filtre. En l'état actuel des choses, une périodicité de 6 mois semble souhaitable.

#### 4.1.4. Cycle de stérilisation

La procédure correspondante devra mentionner plusieurs aspects:

\* le fonctionnement du cycle

\* la nécessité de valider la fermeture de l'évent de la cuve de stockage au moment opportun (lorsque  $Th_2 > 100^{\circ}C$ )

\* la modification de la pression de vapeur au niveau du détendeur aussitôt après la fermeture de l'évent, et lorsque

le cycle est terminé.

\* l'importance des diagrammes d'enregistrement des températures, qui devront être transmis au contrôle de la qualité, pour prouver que la stérilisation a été effectuée de façon satisfaisante.

La périodicité de cette opération sera la même que celle des nettoyages, car ces deux cycles seront toujours utilisés successivement.

Les procédures de contrôle du débit à l'eau, de nettoyage et de stérilisation pourraient éventuellement être rassemblées sous forme d'une seule et même procédure, puisque ces trois opérations doivent toujours être effectuées successivement. Une procédure globale d'entretien de l'installation, qui indiquerait les différents cycles à utiliser, ainsi que la marche à suivre permettrait de disposer d'un seul et même document, ce qui pourrait éviter certaines erreurs dans la succession des cycles.

Un bordereau contenant les rubriques "nettoyage", "débit à l'eau" et "stérilisation" serait rempli par l'opérateur, qui noterait les valeurs relevées, le déroulement des cycles, les anomalies éventuelles, de la même manière que sur un compte-rendu de fabrication. Ce document serait ensuite transmis, accompagné des graphiques de stérilisation, au contrôle de la qualité, qui pourrait ainsi apprécier l'efficacité des opérations.

#### 4.2. Contrôles

Afin de surveiller l'unité, et de s'assurer de son bon fonctionnement, des contrôles doivent être mis en place. Ils porteront sur deux aspects:

##### 4.2.1. Contrôle des paramètres de l'installation

Les différents paramètres de fonctionnement du système doivent faire l'objet d'une surveillance. Les pressions, débits, températures doivent être surveillés par l'intermédiaire du tableau de contrôle. Un relevé journalier des valeurs du tableau permettrait d'assurer une bonne surveillance de l'unité, et favoriserait la détection précoce de toute anomalie de fonctionnement.

##### 4.2.2. Contrôle de la qualité de l'eau

###### 4.2.2.1. Physico-chimie

Les contrôles effectués ont été détaillés dans le paragraphe 3.3.2.

Ces essais sont effectués conformément à la Pharmacopée Française X<sup>ème</sup> Edition (1). La détermination de la conductivité fait également partie des critères d'analyse.

La périodicité de ce type d'analyse reste à définir (mensuelle ou bimensuelle)

## 4.2.2.2. Biologie

Le contrôle biologique se divise en deux rubriques:

**\* Contrôle microbiologique**

Il est effectué par filtration sous flux d'air laminaire, et ensemencement des filtres sur milieux sélectifs:

- la numération des germes totaux est effectuée après ensemencement sur gélose Trypticase-Soja.

- le comptage des "coliformes totaux" et des "coliformes fécaux", avec recherche élective et numération d'*Escherichia coli*, est effectué sur gélose lactosée au T.T.C.

- la recherche et la numération des Streptocoques fécaux du groupe D de Lancefield sont réalisées sur gélose D-Coccosel.

- la recherche et la numération des Clostridia sulfito-réducteurs sont réalisées sur gélose V.F. Buttiaux-Beerens.

- différentes recherches complémentaires peuvent être effectuées: *Pseudomonas* sur gélose au cétrimide, *Staphylococcus aureus* sur gélose Chapman.

Le contrôle microbiologique pourra être effectué de façon hebdomadaire, ce qui est actuellement le cas pour les autres catégories d'eau utilisées dans l'établissement (exception faite de l'eau distillée qui est contrôlée 2 fois par semaine).



**\* test L.A.L.**

Ce test est un contrôle essentiel, car l'eau produite par l'installation d'ultrafiltration doit être apyrogène. Les normes utilisées ont été détaillées au paragraphe 3.3.2. (La norme interne est fixée à un maximum de 0,12 U.E./ml)

La périodicité de cette analyse doit être déterminée, mais il serait souhaitable qu'elle soit effectuée chaque jour.

Les différents contrôles effectués ont pour but de conserver le système dans un état de stabilité et de bon fonctionnement. Toute anomalie doit être détectée le plus tôt possible, afin d'éviter qu'elle ne puisse avoir de graves conséquences sur les fabrications.

### 5. REVALIDATION

Des mesures de revalidation du système devront intervenir dans deux cas de figure:

- en cas d'anomalie importante ou de modification de la structure de l'unité susceptible d'altérer la validité du système.

- selon une périodicité définie, afin de s'assurer que le système reste fiable.

Les contrôles effectués lors de la revalidation seront plus approfondis que ceux effectués en routine. Ils devront permettre une analyse précise de l'état du système.

Des mesures de température, ainsi que des analyses de l'eau en différents points de l'unité pourront être effectuées.

La notion de revalidation est très importante, car un système ne peut jamais être considéré comme définitivement valide. L'installation doit être perpétuellement surveillée, ce qui inclut:

- des analyses de routine

- des mesures de revalidation régulières

Seule l'application de telles mesures permettra de conserver le système dans un état de validité qu'il ne doit jamais quitter.

# CONCLUSION

La nécessité de disposer d'une eau de grande pureté revêt énormément d'importance au sein de l'industrie pharmaceutique, de par la multiplicité des utilisations de ce fluide au cours de la fabrication du médicament.

Le choix d'une installation destinée à assurer la production de cette eau pure ne peut être réalisé qu'après une étude préliminaire de la qualité de l'eau disponible, et de la qualité nécessaire aux différentes utilisations, cette dernière pouvant être ou non définie par des textes législatifs.

Une étude approfondie des différentes techniques de traitement permet alors de choisir le procédé le plus adapté, tant sur le plan de la qualité et du rendement, que sur le plan de l'investissement nécessaire. Les différents procédés habituellement employés présentent des caractéristiques fondamentalement différentes, qui confèrent à chacun d'eux un domaine d'utilisation privilégié.

La combinaison des techniques de traitement s'avère le plus souvent souhaitable; un prétraitement de l'eau permet d'assurer à l'opération finale une efficacité maximale, ainsi qu'un rendement le plus élevé possible.

En ce qui concerne l'élimination des substances pyrogènes, l'ultrafiltration représente le procédé le plus adapté au traitement d'une eau déjà déminéralisée. Cette technique possède une bonne efficacité pour l'élimination des pyrogènes, et elle permet d'obtenir des débits importants pour un coût d'utilisation modéré.

L'installation de production d'eau purifiée doit être couplée à un système de stockage et de distribution qui permette de garantir que la qualité de l'eau obtenue à la sortie de l'ultrafiltre sera conservée jusqu'au point d'utilisation. La recirculation permanente à température élevée dans un circuit de distribution parfaitement bouclé et calorifugé permet d'éviter la prolifération bactérienne.

Avant son intégration dans le circuit de production, l'installation choisie doit faire l'objet d'une validation. Cette opération est coûteuse en temps, en matériel, et en analyses. Elle nécessite un suivi et une surveillance attentive du système, mais cette étape est obligatoire lors de l'introduction d'un nouveau procédé dans la chaîne de fabrication.

Cependant, une opération de validation bien menée présente de nombreux avantages. Elle permet d'aboutir à une parfaite connaissance de l'installation; elle favorise son intégration dans l'entreprise et l'utilisation maximale de ses capacités. Ce processus doit aboutir à l'élaboration de procédures de contrôle et de surveillance, qui seront appliquées lors de l'utilisation en routine, et permettront de garder au procédé sa validité.

La validation est un élément essentiel du système d'assurance de la qualité. L'objectif premier de cette opération est de tester le système concerné, de façon à obtenir l'assurance qu'il remplit parfaitement son rôle, et que sa production ne subit pas de variations de qualité. Seule l'application de telles mesures permettra à l'industrie pharmaceutique de remplir le rôle qui est le sien: assurer la production de médicaments de qualité irréprochable, pour le plus grand bien de la santé publique.

# BIBLIOGRAPHIE

1. PHARMACOPEE FRANCAISE X<sup>e</sup> Edition.
2. ANONYME  
L'eau potable. Ses garanties de qualité  
Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires, 1985, Avril,  
1657, p. 1449-1452.
3. DEGREMONT  
Mémento technique de l'eau. 8<sup>e</sup> Edition. 1978
4. ANONYME  
L'eau déminéralisée.  
Note technique SANILO 03-80-2
5. RODIER J.  
L'analyse chimique et physico-chimique de l'eau.  
Ed. Dunod 1971
6. ANONYME  
L'eau désionisée destinée aux utilisations médicales et  
pharmaceutiques.  
Note technique SANILO 30/76, p. 2-5.
7. UNITED STATES PHARMACOPEIA XXII<sup>e</sup> Edition, 1990.
8. Cours de microbiologie 6<sup>ème</sup> année option Industrie



9. LETEURTRE F., GUYOMARD S., DARBORD J.C.  
Réactivité du lapin aux endotoxines bactériennes et place de la recherche des substances pyrogènes dans le contrôle des solutés injectables.  
S.T.P. Pharma, 1987, 3, 2, p. 144-147.
  
10. ANONYME  
Le problème de l'eau dans l'industrie pharmaceutique  
Labo. Pharma., Prob. et techn., 1965, Mai, 133, p. 39-65.
  
11. WERNER R.  
Wasseraufbereitung für Pharmazeutische Zwecke—Stand der Technik.  
Pharma. Technologie, 1984, 5, p. 20-26.
  
12. KLINK A.E., ARTISS D.H.  
Good Manufacturing Practices for Water: Classes, Methods of Manufacture, Testing requirements, and Intended Uses.  
Journ. Parent. Drug Assoc., 1978, Sept-Oct, 32, 5, p. 226-235.
  
13. ANONYME  
L'eau dans l'industrie pharmaceutique.  
Conférence, société MILLIPORE, Avril 1978
  
14. ANONYME  
Développement logique de l'essai au lysat d'améboocytes de Limule (L.A.L.) dans la Pharmacopée Européenne avec annexe sur son application.  
Circulaire n° 12587 du S.N.I.P.

15. COX Ch. R.  
Techniques et contrôle du traitement des eaux.  
O.M.S., Genève, 1967, p.150-155.
  
16. MARUZZO M.  
Techniques séparatives sur membranes: Ultrafiltration  
généralités.  
Conférence à l'Institut de Chimie et Physique Industrielles  
de LYON, 1981.
  
17. KRESSMANN T.R.E.  
La synthèse des résines échangeuses d'ions. Nouvelles  
tendances.  
Inf. chim., 1975, 142, p.133-137.
  
18. AMBRUS P.  
Le rôle des échangeurs d'ions dans la lutte contre la  
pollution.  
Inf. chim., 1973, Oct., 124, p.203-208.
  
19. RICHTER A.  
Problèmes relatifs à la déminéralisation totale de l'eau au  
moyen d'échangeurs d'ions.  
La technique de l'eau, 1975, 8, p.41-47.
  
20. PERGANDE W.  
Vapor compression distillation.  
Journ. Parent. Drug Assoc., 1974, 28, 2, p.64-68.

## 21. LE HIR A.

Abrégé de pharmacie galénique.

Masson, 1977, 2<sup>ème</sup> Edition.

## 22. RUMEAU M.

De la microfiltration et l'ultrafiltration à l'osmose inverse.

Inf. chim., 1985, Janv. Fev., 258, p.123-126.

## 23. APTEL P.

De l'ultrafiltration à la microfiltration par les procédés à membranes.

Inf. chim., 1977, Oct., 170, p.135-139.

## 24. ANONYME.

Média filtrant Zéta Plus.

Documentation A.M.F. CUNO.

## 25. ANONYME.

NUCLEOPORE: une membrane nouvelle pour une microfiltration absolue.

Documentation Nucléopore.

## 26. ROFFE C.

Evaluation et qualification des performances d'un filtre.

Labo. Pharma., Prob. et Techn., 1984, Nov., 32, 347, p.789-794.

## 27. GUILLOT G.

Membranes: les trois procédés de l'avenir.

Sciences et techniques, 1985, 15, p.20-30.

28. FOUCRAS J., MARZE X., QUENTIN J.P.

Les procédés à membranes artificielles et leurs applications dans le domaine de l'eau: Osmose Inverse et Ultrafiltration.

L'eau et l'industrie, 1976, 5, p.27-37.

29. CUEILLE B., MIRABEL B.

Ingénierie de la purification des protéines: état de la question, perspectives.

Documentation technique RHONE POULENC RECHERCHES.

30. APTEL P.

Ultrafiltration et Osmose Inverse: préparations et caractéristiques des membranes et modules.

Inf. chim., 1981, Mai, 213, p.189-200.

31. LUCCIONI A.

Application des membranes organiques: l'ultrafiltration dans l'agro-alimentaire.

Info.chimie, 1984, Janv.Fev, 246, p.121-123.

32. ANONYME.

Osmose Inverse.

Inf. chim., 1973, Janv., 116, p.81-85.

33. CERTAIN B., LAVAUX C., LE CUDONNEC Y., PETIT B.

Quatre années d'expérience de l'osmose inverse.

Sci. Techn. Pharm., 1978, Avril, 2, 4, p.201-206.

34. P.M.A.'S DESIONIZED WATER COMMITTEE.

Protection of water treatment systems, part I: the problem.  
Pharm. technol., 1983, 5, 7, p.48.

35. P.M.A.'S DESIONIZED WATER COMMITTEE.

Protection of water treatment systems, part IIa: potential solutions.

Pharm. technol., 1983, 9, 7, p.86-92.

36. P.M.A.'S DESIONIZED WATER COMMITTEE.

Protection of water treatment systems, part IIb: potential solutions.

Pharm. technol., 1983, 10, 7, p.38-48.

37. P.M.A.'S DESIONIZED WATER COMMITTEE.

Protection of water treatment systems, part III: validation and control.

Pharm. technol., 1984, 9, 8, p.54-68.

38. GIORGIO R.J.

Considerations in the design of hot circulating water for injection systems.

Meeting de la P.M.A., Charlottesville, Mars 1978.

39. CORDIER J.P.

Distribution d'eau stérile dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique.

Labo. pharma., Probl. techn., 1981, 315, 29, p.889-891.

40. **MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SOLIDARITE  
NATIONALE**

Bonnes Pratiques de Fabrication et de production  
pharmaceutiques.

Instruction du 1<sup>er</sup> Octobre 1985, 2<sup>e</sup> Edition.

41. **ANONYME**

Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practices.

SHARP J.R. Editor, 1983.

42. **ANONYME**

Protocole de validation du circuit d'eau P.P.I.

Traduction du rapport technique n°4 de la P.D.A., 1983.

43. **AUXEMERY C.**

Deux mots clefs de l'assurance de la qualité: Qualification  
et Validation.

Service formation de KABI/LIMOGES, publication n° 02 du 28  
Juin 1989.

**TABLE**

**DES**

**MATIERES**

LISTE DES PROFESSEURS DE LA FACULTE DE PHARMACIE.....	1
REMERCIEMENTS.....	2
PLAN.....	7
<u>INTRODUCTION</u> .....	19
<u>PREMIERE PARTIE : L'EAU</u> .....	22
1. L'EAU POTABLE.....	23
2. CONTAMINATION DES EAUX.....	26
<u>2.1. Les principaux contaminants</u> .....	26
2.1.1. Contaminants solubles.....	26
2.1.2. Contaminants insolubles.....	27
3. CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES DES EAUX.....	29
<u>3.1. Paramètres physiques</u> .....	29
<u>3.2. Paramètres chimiques</u> .....	30
3.2.1. Paramètres chimiques non spécifiques.....	30
3.2.2. Paramètres chimiques spécifiques.....	33
<u>3.3. Paramètres biologiques</u> .....	35
4. LEGISLATION DES EAUX.....	38
<u>4.1. L'eau purifiée</u> .....	38
<u>4.2. L'eau distillée</u> .....	39
<u>4.3. L'eau pour préparations injectables</u> .....	39
<u>4.4. L'eau pour dilution des solutions concentrées pour</u> <u>hémodialyse</u> .....	40
5. EAU ET SUBSTANCES PYROGENES.....	41
<u>5.1. Historique et Définition</u> .....	41
<u>5.2. Propriétés</u> .....	42
<u>5.3. Nature et origine</u> .....	44



5.3.1. Origine chimique.....	44
5.3.2. Origine microbienne.....	44
<u>5.4. Contrôles de pyrogénicité.....</u>	<u>47</u>
5.4.1. Le test sur lapins.....	47
5.4.2. Le test L.A.L.....	48
<u>5.5. Méthodes de dépyrogénéation.....</u>	<u>52</u>
6. UTILISATIONS DE L'EAU DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	55
<u>6.1. L'eau : agent externe de fabrication.....</u>	<u>55</u>
<u>6.2. L'eau en tant qu'excipient.....</u>	<u>56</u>
7. CONTROLE DES EAUX.....	59
<u>7.1. Eau purifiée.....</u>	<u>59</u>
7.1.1. Contrôles physico-chimiques.....	59
7.1.2. Contrôles biologiques.....	60
<u>7.2. Eau distillée.....</u>	<u>62</u>
7.2.1. Contrôles physico-chimiques.....	62
7.2.2. Contrôles biologiques.....	63
<u>7.3. Eau pour préparations injectables.....</u>	<u>64</u>
7.3.1. Contrôles physico-chimiques.....	64
7.3.2. Contrôles biologiques.....	65
<u>7.4. Eau pour dilution des solutions concentrées pour</u> <u>hémodialyse.....</u>	<u>65</u>
7.4.1. Contrôles physico-chimiques.....	65

<u>DEUXIEME PARTIE : LES PROCÉDES DE TRAITEMENT UTILISES DANS</u>	
<u>L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....</u>	67
1. PRETRAITEMENT.....	68
<u>1.1. Filtration.....</u>	68
<u>1.2. Coagulation-floculation.....</u>	69
<u>1.3. Chloration.....</u>	69
<u>1.4. Filtration sur charbon actif.....</u>	70
<u>1.5. Adoucisseurs.....</u>	71
<u>1.6. L'ultrafiltration.....</u>	72
2. LES ECHANGEURS D'IONS.....	73
<u>2.1. Généralités.....</u>	73
2.1.1. Définition.....	73
2.1.2. Les réactions chimiques de l'échange d'ions.....	73
<u>2.2. Structure et classification des échangeurs d'ions.....</u>	76
2.2.1. Echangeurs de cations.....	76
2.2.2. Echangeurs d'anions.....	78
<u>2.3. Caractéristiques des échangeurs d'ions.....</u>	80
<u>2.4. Utilisation des échangeurs d'ions.....</u>	82
2.4.1. Echange d'ions sur lit fixe.....	85
2.4.2. Echange d'ions sur lit mobile.....	90
<u>2.5. Problèmes liés à la déminéralisation de l'eau par échange</u>	
<u>d'ions.....</u>	92
3. DISTILLATION.....	99
<u>3.1. Définition et principe.....</u>	99
<u>3.2. Le distillateur conventionnel à simple effet.....</u>	100
<u>3.3. Le distillateur à effets multiples.....</u>	101
<u>3.4. Le distillateur à thermocompression.....</u>	102
<u>3.5. Problèmes liés à la distillation.....</u>	104
3.5.1. Les impuretés volatiles.....	104
3.5.2. Substances non volatiles entraînées par primage.....	106

3.5.3. Impuretés provenant de l'appareil.....	106
3.5.4. Impuretés apportées par les microorganismes.....	107
4. TECHNIQUES SEPARATIVES SUR MEMBRANES.....	108
<u>4.1. Les différentes techniques utilisées.....</u>	108
<u>4.2. La microfiltration.....</u>	110
4.2.1. Définition.....	110
4.2.2. Mécanisme de transfert.....	110
4.2.3. La microfiltration tangentielle.....	112
4.2.4. Les médias filtrants utilisés en microfiltration.....	113
<u>4.3. L'ultrafiltration.....</u>	129
4.3.1. Définition.....	129
4.3.2. Mécanisme de transfert.....	130
4.3.3. Membranes utilisées en ultrafiltration.....	136
4.3.4. Les modules d'ultrafiltration.....	143
4.3.5. Les installations d'ultrafiltration.....	145
4.3.6. Le prétraitement.....	146
4.3.7. Utilisations de l'ultrafiltration.....	146
<u>4.4. L'Osmose Inverse.....</u>	150
4.4.1. Définition; principe.....	150
4.4.2. Mécanisme de transfert.....	152
4.4.3. Membranes utilisées en Osmose Inverse.....	157
4.4.4. Modules utilisés en Osmose Inverse.....	161
4.4.5. Conception de l'installation.....	166
4.4.6. Utilisations de l'Osmose Inverse.....	168
5. DECONTAMINATION PAR LES RAYONS ULTRA-VIOLETS.....	170
<u>5.1. Principe.....</u>	170
<u>5.2. Production.....</u>	171
<u>5.3. Avantages et inconvénients.....</u>	172
<u>5.4. Mise en œuvre.....</u>	173

<b>TROISIEME PARTIE : DESCRIPTION D'UNE INSTALLATION DE TRAITEMENT DE L'EAU.....</b>	<b>175</b>
<b>1. OBJECTIF DE L'INSTALLATION.....</b>	<b>176</b>
<u>1.1. Utilisations de l'eau purifiée.....</u>	176
<u>1.2. Nécessités de qualité.....</u>	177
<b>2. CHOIX DU PROCEDE DE TRAITEMENT.....</b>	<b>178</b>
<b>3. LE SYSTEME DE PRETRAITEMENT.....</b>	<b>181</b>
<b>4. DESCRIPTION DE L'INSTALLATION.....</b>	<b>185</b>
<u>4.1. Les modules d'ultrafiltration.....</u>	187
4.1.1. Les membranes.....	187
4.1.2. Les modules.....	188
<u>4.2. La boucle de distribution.....</u>	188
<u>4.3. Le poste de nettoyage.....</u>	189
<u>4.4. Le poste et les instruments de contrôle.....</u>	189
4.4.1. La température.....	190
4.4.2. Le débit.....	191
4.4.3. La pression.....	191
4.4.4. La conductivité.....	192
4.4.5. Le pH.....	192
4.4.6. Le tableau synoptique.....	193
<b>5. FONCTIONNEMENT DE L'INSTALLATION.....</b>	<b>194</b>
<u>5.1. Le cycle PRODUCTION.....</u>	194
<u>5.2. Le cycle DEBIT A L'EAU.....</u>	196
<u>5.3. Le cycle NETTOYAGE.....</u>	199
<u>5.4. Le cycle STERILISATION.....</u>	200
<u>5.5. Le mode manuel.....</u>	201

<b>QUATRIEME PARTIE : VALIDATION</b> .....	202
<b>PREMIER VOLET : GENERALITES</b> .....	203
1. INTRODUCTION.....	204
2. DEFINITION ET BUT DE LA VALIDATION.....	205
3. CHAMP D'APPLICATION.....	206
4. ORGANISATION DE LA VALIDATION.....	207
<u>4.1. Spécification</u> .....	207
4.1.1. Définition.....	207
4.1.2. Conséquences.....	209
<u>4.2. Qualification</u> .....	209
4.2.1. Définition.....	209
4.2.2. Mise en œuvre.....	210
<u>4.3. Validation</u> .....	211
4.3.1. Définition et structure.....	211
4.3.2. Différents types de validation.....	212
4.3.3. Mise en œuvre et contrôles.....	213
<u>4.4. Plan type de validation</u> .....	214
5. LES DOCUMENTS.....	216
6. L'APRES VALIDATION.....	218
<b>SECOND VOLET : LA VALIDATION DE L'INSTALLATION</b>	
<b>D'ULTRAFILTRATION</b> .....	219
1. SPECIFICATION.....	220
<u>1.1. Le cahier des charges</u> .....	220
1.1.1. But et localisation de l'installation.....	221
1.1.2. Spécifications fonctionnelles.....	223
1.1.3. Spécifications de construction.....	225
1.1.4. Exigences particulières.....	226
1.1.5. Documentation.....	227
2. QUALIFICATION.....	228
<u>2.1. Qualification de l'installation</u> .....	228

## RESUME :

L'eau est utilisée dans l'industrie pharmaceutique en tant que matière première et agent externe de fabrication. Les caractéristiques physico-chimiques et microbiologiques permettent de distinguer différentes catégories d'eau, qui possèdent chacune un domaine d'utilisation précis.

Plusieurs procédés de traitement permettent d'assurer la production de l'eau purifiée nécessaire à de nombreuses opérations pharmaceutiques. Parmi ceux-ci, les techniques membranaires, en particulier l'ultrafiltration, représentent un procédé à la fois efficace, fiable, et économique.

Comme tout procédé nouvellement mis en place, une installation d'ultrafiltration destinée à la purification de l'eau doit faire l'objet d'une procédure de Validation. Cette opération comporte plusieurs étapes: Spécification, Qualification et Validation. La Validation permet d'aboutir à la maîtrise du procédé, et elle représente un point clef de l'Assurance de la Qualité.

## MOTS-CLEFS :

- Eau
- Industrie pharmaceutique
- Ultrafiltration
- Validation

**COREP**

58, avenue de la Libération - LIMOGES

☎ 55 77 25 95