

IV.1. Introduction

L'eau est l'excipient et le véhicule le plus utilisé dans la préparation de la grande majorité des médicaments. L'eau est utilisée en tant qu'excipient, lors des étapes de synthèse du PA ou comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements.

L'eau occupe un rôle central dans la production pharmaceutique, c'est l'excipient et le véhicule le plus utilisé. L'eau est utilisée en tant qu'excipient et c'est un élément principal de nettoyage des cuves, des équipements de fabrication des médicaments. L'eau pharmaceutique répond à de hautes exigences de qualité, que ce soit en tant que composant de produits ou lors des besoins de la production. Les contrôles qualité chimico-physiques et microbiologiques sont essentiels pour une production conforme aux BPF, et sont prescrits par la loi.

IV.2. Les principaux contaminants de l'eau à l'état brut :

- Les particules en suspension.
- Les polluants inorganiques dissous : sels et minéraux.
- Les polluants organiques dissous : sont des impuretés qui résultent des déchets industriels et de la dégradation des végétaux
- Les microorganismes : les bactéries, les pyrogènes.

Les pyrogènes sont des fragments plus ou moins protéiques de cadavres de bactéries.

Ce qui nécessite de purifier l'eau brute avant utilisation en Pharmacie.

IV.3. Mode de purification de l'eau :

Les méthodes de purification sont nombreuses. Elles sont choisies en fonction du degré de purification souhaitée et de l'utilisation de l'eau produite. Parmi les principales techniques de purification, il est possible de citer :

Déminéralisation**Distillation****Osmose inverse****Ultrafiltration**

Adsorption sur charbon

Electrodésionisation

Photooxydation

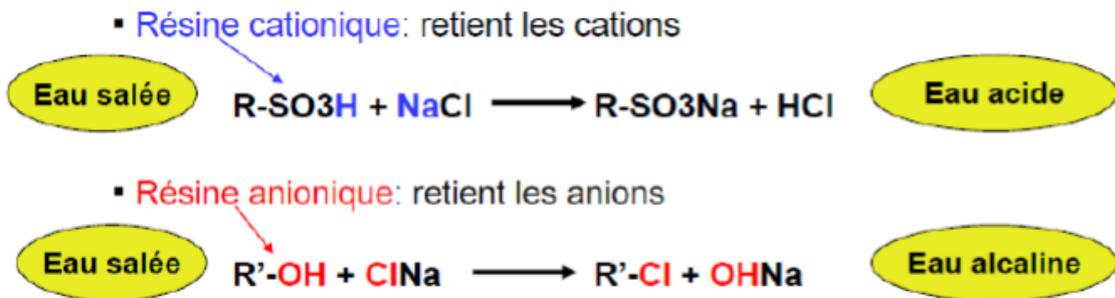
Microfiltration

A . La déminéralisation : les échangeuses d'ions

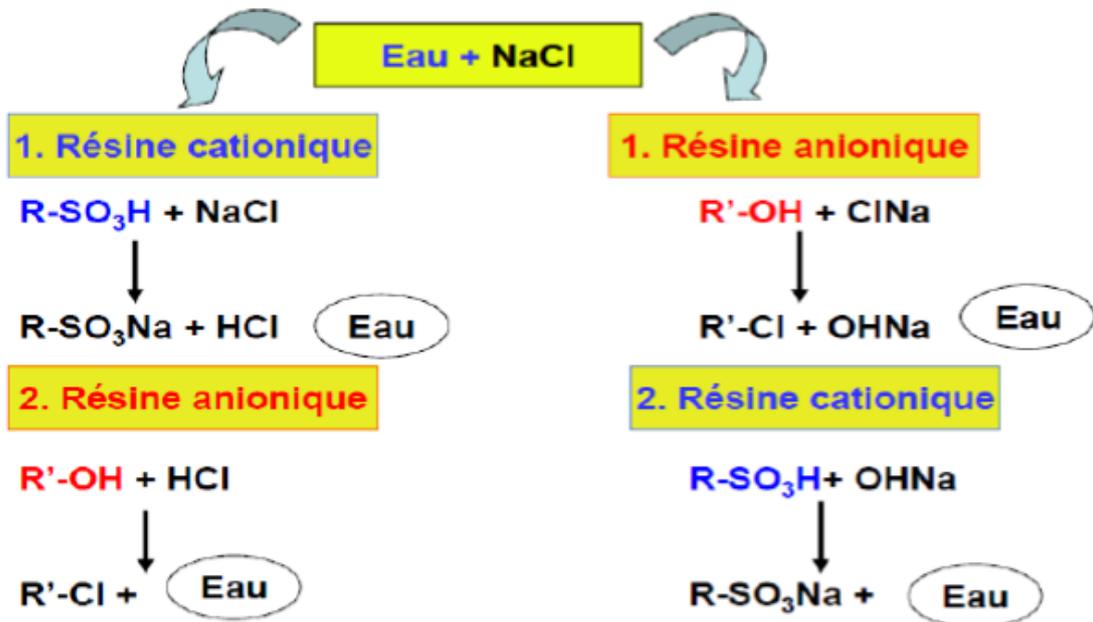
Principe: Passage de l'eau sur un lit de particules sphériques (encore appelées grains de résines): les échanges ont lieu de la manière suivante:

- Les ions H⁺ de la résine sont échangés contre les cations de l'eau
- Les ions OH⁻ de la résine sont échangés contre les anions de l'eau

On distingue donc deux types de résines:



Déminéralisation d'une eau salée (NaCl) par la mise en oeuvre de 2 types de résines : une résine cationique et une résine anionique.

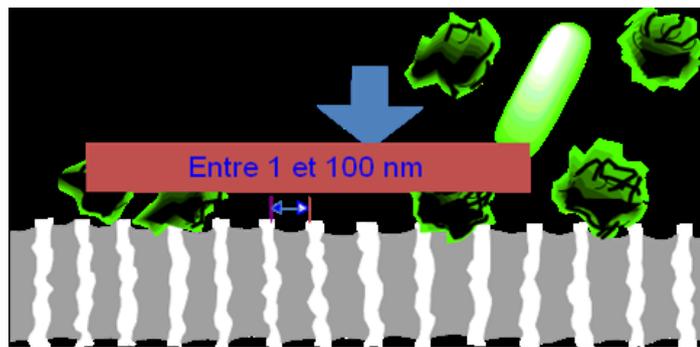
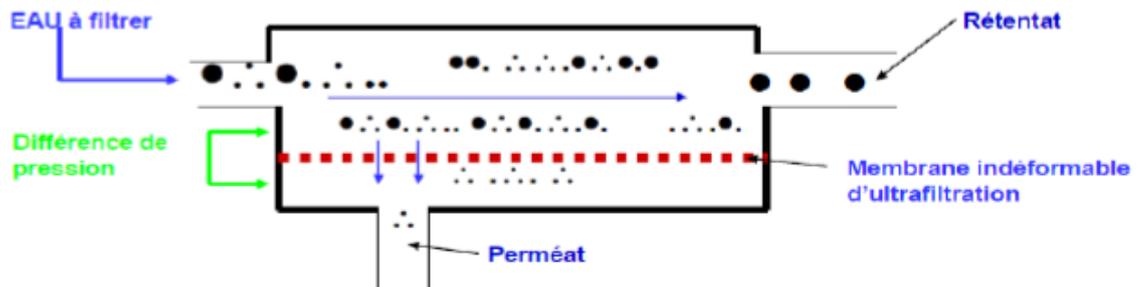


Ultrafiltration

L'ultrafiltration est utilisée depuis longtemps dans le traitement des effluents (concentration ou purification). Cette méthode de filtration sous pression permet de séparer les molécules dissoutes dans l'eau en fonction de leur taille à l'aide de membranes de perméabilité très sélective. Les ultrafiltres (membranes planes ou en spirales ou fibres creuses) sont caractérisés par leur *zone de coupure* qui délimite la gamme des masses moléculaires retenues

partiellement, c'est-à-dire entre 0 et 100 %, et par leur *seuil de coupure moléculaire* qui correspond à la plus petite taille de molécule retenue à 100 %.

Les membranes d'ultrafiltration dont les seuils de coupure sont compris entre 0.0001 à 0.02 μm . Avec 1 seuil de coupure 0,002 μm , substances organiques, pyrogènes et bactéries sont arrêtés. Les ultrafiltres, d'une manière générale, n'éliminent pas les sels minéraux mais ils retiennent. Comme pour l'osmose inverse, leur emploi nécessite une préfiltration convenable pour éviter un colmatage rapide.



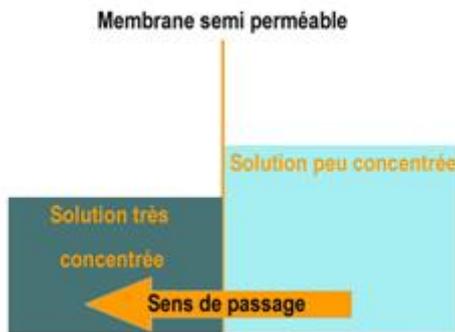
Osmose inverse

Le phénomène d'osmose peut être observé lorsque deux solutions salines de concentrations différentes sont séparées par une membrane semi-perméable qui ne laisse passer que l'eau, à l'exclusion des autres molécules et ions dissous. Un transfert de l'eau se produit de la solution la moins concentrée vers la solution la plus concentrée.

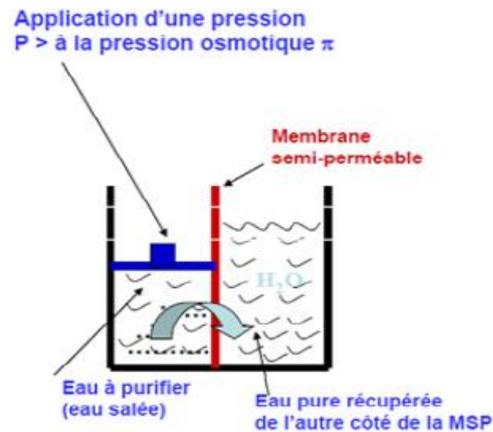
En appliquant sur le compartiment qui contient la solution la plus concentrée, une pression suffisamment forte, on inverse le phénomène : l'eau passe à travers la membrane semi-perméable du milieu concentré vers le milieu dilué. C'est le principe de l'osmose inverse qui permet la déminéralisation des eaux salines :

Nature membrane semi-perméable triacétate de cellulose ou polyamide, pores très fins : 2 à 3 Å ou 0.2 à 0.3 nm. 90 à 98 % de substances organiques, bactéries et pyrogènes sont éliminés.

Pression exercée pour l'osmose inverse : $P = 4$ à 5 bars minimum, jusqu'à 80 bars si purification de l'eau de mer



Principe de l'osmose



Principe de l'osmose inverse.

La Distillation

La distillation constitue le plus souvent le traitement physicochimique la plus efficace pour la production d'eau purifiée ou d'eau pour préparation injectable. L'eau obtenue est d'une très grande pureté physico-chimique et microbiologique

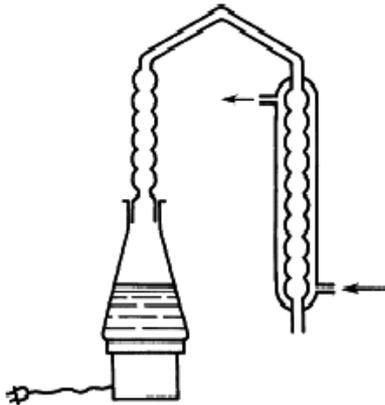
• L'eau distillée est produite par :

- Chauffage de l'eau jusqu'à évaporation ou (vaporisation) sous la forme de vapeur d'eau
- Condensation de la vapeur d'eau par refroidissement et récupération de l'eau distillée

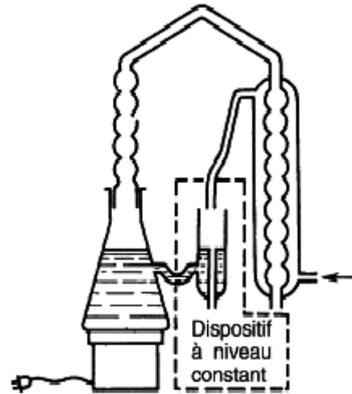
2. Type de distillateurs

Appareils à distillation discontinue

Le type le plus simple est l'appareil en verre neutre couramment utilisé au laboratoire. Il permet de séparer les fractions de tête qui contiennent des impuretés volatiles et les fractions de queue. Il n'est évidemment utilisable qu'à petite échelle.



Appareil à distiller de laboratoire
à fonctionnement discontinu



Appareil à distiller de laboratoire
à fonctionnement continu.

Appareils à distillation continue

L'alimentation continue permet d'avoir un niveau constant dans le distillateur et d'augmenter le rendement par suppression des manipulations mais le procédé est incompatible avec la séparation des fractions de tête

Les appareils industriels marchent tous en régime continu indispensable pour avoir un débit suffisant et, de plus, ils sont en général conçus de façon à récupérer au moins une partie des calories perdues dans le condenseur. Chaque kilogramme d'eau déjà porté à 100 °C passe à l'état de vapeur en absorbant 537 calories (chaleur latente de vaporisation). Ces calories plus celles qui ont été nécessaires pour amener l'eau de la température ambiante à 100 °C sont intégralement restituées au liquide réfrigérant du condenseur. Pour récupérer une partie de ces calories, il est possible d'assurer la réfrigération du condenseur en y faisant circuler l'eau à distiller qui arrive ainsi chaude dans le distillateur.

À titre d'exemples, voici trois types de distillateurs utilisés dans l'industrie.

Distillateur à simple effet :

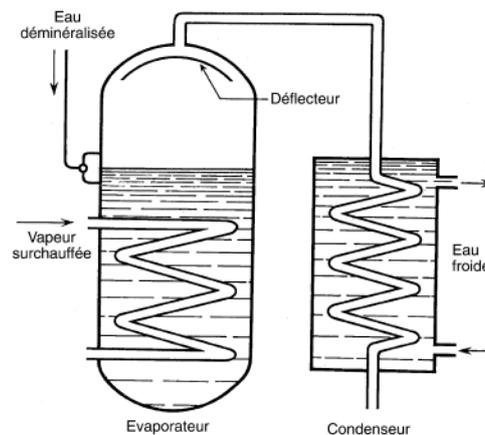
- ✓ il comprend deux parties : l'évaporateur et le condenseur, tous deux en acier inoxydable ;
- ✓ le chauffage de l'eau dans l'évaporateur est obtenu par une canalisation dans laquelle circule de la vapeur d'eau surchauffée (certains appareils sont munis de résistances électriques) ;
- ✓ dans la partie supérieure de l'évaporateur, un déflecteur peut être placé pour éviter le primage ;

- ✓ l'évaporateur est alimenté à niveau constant avec de l'eau déminéralisée plutôt qu'avec de l'eau adoucie.

Ce type très simple d'appareil permet un gros débit qui peut atteindre plusieurs centaines de litres à l'heure. Associé à un appareil à bipermutation qui l'alimente en eau déminéralisée, il peut fournir avec un haut rendement de l'eau apyrogène pour préparations injectables.

Rendement : plusieurs centaines de litres/h

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



Distillateur à simple effet (chauffage vapeur).

2.2. Distillateur à double effet:

Appareil plus complexe conçu pour une récupération importante des calories.

Il comprend deux évaporateurs ou chaudières en acier inoxydable.

L'eau d'alimentation est de l'eau déminéralisée qui traverse le condenseur (récupération de calories) et arrive à niveau constant dans les deux chaudières.

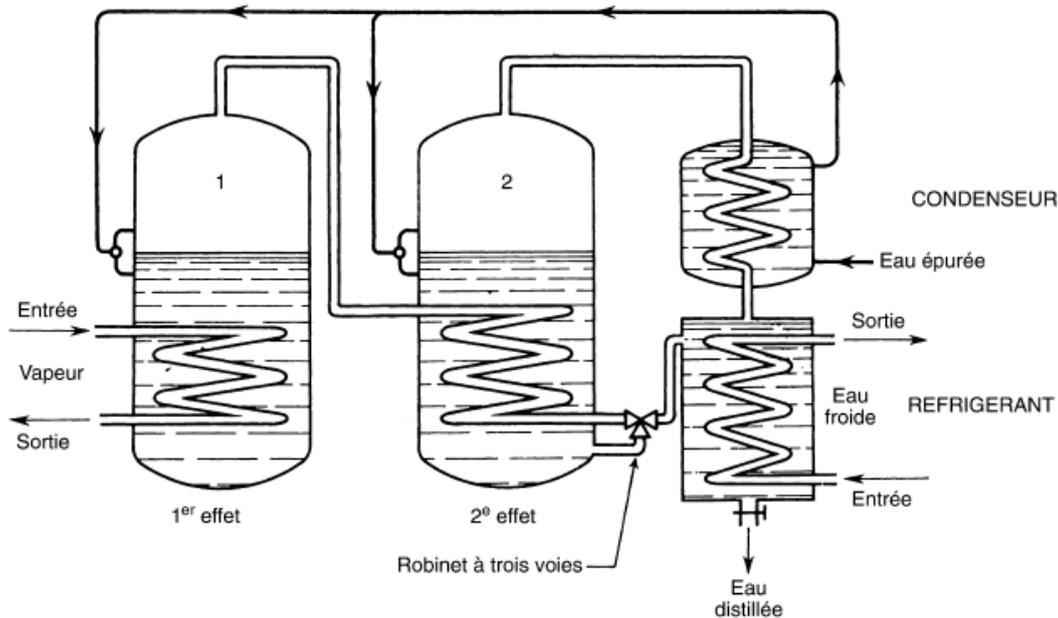
- ✓ La chaudière 1^{er} effet 1 est chauffée par un serpentin traversé par de la vapeur surchauffée (par exemple 2,5 bars). Cette chaudière est maintenue sous pression (par exemple 1,5 bars ce qui fait que l'eau va y bouillir à 110 °C).

- ✓ La vapeur d'eau fournie par 1 va se condenser dans le serpentin de la chaudière 2^{ème} effet 2 en faisant bouillir l'eau de 2 à 100 °C sous pression atmosphérique normale.

- ✓ La vapeur fournie par 2 se condense dans le serpentin du condenseur où elle cède ses calories à l'eau purifiée d'alimentation. L'eau condensée achève de se refroidir dans le réfrigérant où elle rejoint la vapeur de 1 condensée dans le serpentin de 2.

- ✓ Le réfrigérant est traversé par un serpentin alimenté en eau de ville.

Ce type d'appareil est plus complexe que le précédent, son débit est moindre mais il permet une récupération importante des calories (perte de l'ordre de 10 % seulement). Il existe des appareils à triple ou quadruple effets. L'emploi de ces appareils augmente avec l'accroissement du coût de l'énergie. Plus on multiplie les effets et plus on récupère de calories mais on augmente simultanément la complexité de l'installation.



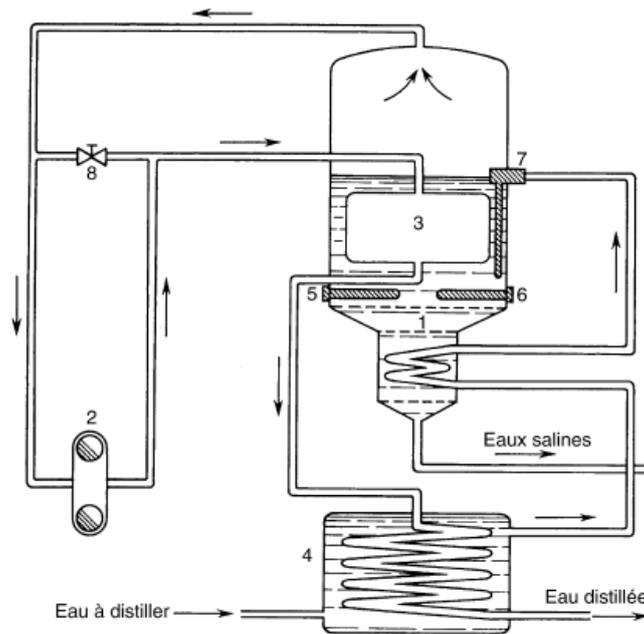
Distillateur à double effet (chauffage vapeur).

Distillateur à thermocompression : Le principe de fonctionnement est tout à fait différent.

En voici les trois éléments essentiels :

- ✓ la distillation se fait sous pression légèrement inférieure à la pression atmosphérique ;
- ✓ après compression, la condensation de la vapeur se fait à la même température, sous pression légèrement supérieure à la pression atmosphérique donc sans eau de réfrigération ;
- ✓ l'appareil chauffé électriquement est parfaitement calorifugé pour éviter les pertes de calories.

Fonctionnement : L'eau à distiller traverse l'échangeur 4 puis la partie inférieure de la chaudière 1. Elle arrive donc chaude en 7 dans la chaudière (alimentation à niveau constant).



Distillateur à thermocompression.

1. chaudière ; 2. compresseur ; 3. condenseur ; 4. échangeur ; 5 et 6. résistances ;
7. alimentation à niveau constant ; 8. robinet de réglage.

Choix d'une méthode

Le tableau suivant, donne des orientations pour l'utilisation des principales méthodes de purification de l'eau. Il est évident que l'efficacité de chacune d'elle dépend des traitements préalables nécessaires à leur bon fonctionnement.

Dans la pratique, il est exceptionnel qu'une de ces méthodes utilisée seule donne entière satisfaction. Elles sont en fait complémentaires les unes des autres.

Elles sont donc très souvent associées en fonction de la qualité de l'eau utilisée et de la qualité d'eau désirée et il s'agit dans chaque cas particulier d'obtenir la qualité d'eau la mieux adaptée à l'usage prévu, avec un bon rendement et en tenant compte du prix de revient.

Tableau Efficacité des principales méthodes de purification de l'eau

	Echangeurs d'ions	Osmose inverse	Ultrafiltration	Distillation
Sels minéraux	+++	++ ¹	0	+++
Molécules organiques	+ ²	++ ³	++ ³	+++
Colloïdes	0 ²	+++	+++ ³	+++
Particules non dissoutes	0	+++	+++	+++
Micro-organismes et virus	0	+++	+++	+++
Pyrogènes	0	+++	+++	+++

0 : pas d'élimination. + : élimination faible. ++ : élimination plus ou moins importante.

+++ : élimination totale ou presque totale.

¹ 80 à 98 % selon la taille des ions.

² Les substances organiques ionisées peuvent être retenues.

³ La rétention n'est totale qu'à partir d'une certaine masse moléculaire (de l'ordre de 300 pour l'osmose inverse et de 10 000 pour l'ultrafiltration).

IV.4. Eaux inscrites à la pharmacopée

L'eau est l'excipient ou véhicule le plus utilisé en pharmacie. La pharmacopée décrit quatre qualités d'eau définies par leur mode d'obtention et des essais.

a. L'eau purifiée (purified water) : qui se divise en « eau purifiée en vrac » et en « eau purifiée conditionnée en récipients » : *L'eau purifiée* est une eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes .

Eau purifiée en vrac :

✓ C'est un liquide limpide, incolore, inodore et insipide qui doit être conservé et distribué de façon à empêcher la croissance des micro-organismes et à éviter toute autre contamination.

✓ Elle est préparée par distillation, par échange d'ions ou par tout autre procédé approprié à partir d'une eau destinée à la consommation humaine.

✓ La pharmacopée précise que, tout au long de la production et de la conservation de cette eau, toutes les mesures nécessaires doivent être prises pour que le nombre de germes aérobies viables soit convenablement maîtrisé et contrôlé, le seuil d'alerte étant de 100 micro-organismes/mL,

✓ La pharmacopée prescrit des essais limites pour les nitrates, les métaux lourds, l'aluminium et les endotoxines bactériennes.

Eau purifiée conditionnée en récipients : C'est de l'*eau purifiée en vrac* répartie en récipients. Elle doit être conservée dans des conditions qui assurent sa qualité microbiologique, sans recours à un additif.

En plus des essais de l'eau purifiée en vrac, la pharmacopée fixe des limites de : acidité ou alcalinité, substances oxydables, chlorures, sulfates, ammonium, calcium, magnésium, résidu à l'évaporation et contamination microbienne.

a. Eau hautement purifiée (highly purified water) :

En plus des caractéristiques précédemment décrites, cette eau doit présenter une qualité biologique élevée. Elle peut être préparée par osmose inverse à double passage, combinée à d'autres techniques, telle que l'ultrafiltration et la désionisation.

Elle est utilisable chaque fois qu'une pureté microbiologique est exigée, à l'exception des cas où l'eau pour préparation injectable est requise. Le seuil d'alerte en dessous duquel l'eau doit être maintenue se situe à 10 micro-organismes pour 100 mL.

b. Eau pour préparation injectable (water for injection): qui se divise en « eau pour préparation injectable en vrac » et en « eau stérilisée pour préparation injectable ».

D'autres paramètres de contrôle sont exigés quand l'eau doit être utilisée pour des solutions pour dialyse.

✓ ***Eau pour préparations injectables en vrac :*** Elle est obtenue soit à partir d'une eau destinée à la consommation humaine, soit à partir d'une *eau purifiée*, par distillation dans un appareil dont les surfaces en contact avec l'eau sont constituées de verre neutre, de quartz ou d'un métal approprié.

Pour sa production et sa conservation, la pharmacopée prescrit les mêmes précautions (à très peu de choses près) que pour l'*eau purifiée en vrac* pour ce qui est des germes aérobies viables et elle ajoute que les seuils d'alerte peuvent être plus stricts pour l'eau destinée à faire l'objet d'un traitement aseptique. La teneur limite en carbone organique total est la même mais celle de la conductivité est abaissée ($< 0,1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ à 20 °C).

Les essais sont les mêmes que pour l'*eau purifiée en vrac* avec en plus un dosage des endotoxines bactériennes ($< 0,25 \text{ UI par mL}$).

✓ ***Eau stérilisée pour préparations injectables :*** C'est de l'eau pour préparations injectable en vrac répartie dans des récipients appropriés qui sont ensuite fermés, puis stérilisés par la chaleur, dans des conditions telles que l'eau reste conforme à la limite spécifiée dans l'essai des endotoxines bactériennes. Elle ne doit contenir aucun additif.

Les récipients sont par exemple des ampoules, des flacons de verre ou des poches en matière plastiques.

Le contenu doit répondre aux essais de l'*eau purifiée conditionnée en récipients* avec des limites légèrement différentes et de plus des essais de contamination particulière, de stérilité et d'endotoxines microbiennes.

Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse

L'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse est obtenue par les mêmes moyens que l'eau purifiée. Du fait des quantités importantes utilisées pour un traitement (de l'ordre de 400 L par séance), cette eau ne doit contenir certains ions qu'en quantités extrêmement faibles comme par exemple l'aluminium et le zinc habituellement sans inconvénients pour les autres qualités d'eaux. Aux essais très nombreux et très sévères concernant les ions à éviter, s'ajoutent des essais limites de contamination microbienne et d'endotoxines bactériennes.

Remarques : Il existe aussi de l'eau étiquetée eau pour irrigation : c'est de l'eau de la qualité de l'eau stérilisée pour préparations injectables mais conditionnée spécialement pour être utilisée comme préparation pour irrigation.