

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE MUSTAPHA STAMBOULI DE MASCARA
FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNOLOGIE



Polycopié de Cours

Production d'eau pour les industries pharmaceutiques

Présenté par : DJEBBAR Mustapha

Ce cours est destiné aux étudiants de 1^{eme} année Master/Génie des procédés génie pharmaceutique

Algérie2022

Semestre : 3
Unité d'enseignement : UEF 2.1.2
Matière : Production d'eau pour les industries pharmaceutiques
VHS : 45h00 (VHH Cours : 1h30, TD : 1h30)
Crédit : 4
Coefficient : 2

Objectifs de l'enseignement:

L'eau est l'utilité la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique ou plus simplement lors de la préparation de la grande majorité des médicaments. Elle est employée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèse du principe actif ou de la formulation du produit fini ou comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements ou des emballages primaires. L'objectif de cette matière est de présenter les différents types d'eau à usage pharmaceutique et les procédés de production de ces eaux.

Connaissances préalables recommandées:

Chimie des solutions, opérations unitaires de base,

Contenu de la matière:

Principes fondamentaux de la chimie des eaux
Carbone organique total (COT)
Normes de qualités physico-chimiques et microbiologiques d'eau à usage pharmaceutique
Différentes qualités d'eau à usage pharmaceutique
Eau purifiée : Eau purifiée en vrac, Eau purifiée conditionnée en récipients
Eau hautement purifiée
Eau pour préparations injectables
Eau pour hémodialyse
Eau pour irrigation (eau versable)
Eau stérile
Eau utilisée durant la fabrication des principes actifs
Eau utilisée durant les cycles de nettoyage et de rinçage
Sources d'approvisionnement en eau
Eaux naturelles et eau potable
Méthodes de traitement
Préfiltration
Adsorption sur charbon actif
Adoucissement
Déméralisation
Ultrafiltration, Osmose et électro-déionisation (EDI)
Distillation
Filtration
Désinfection : Ozonation, UV, autres....
Stockage et distribution d'eau à usage pharmaceutique

Mode d'évaluation:

Contrôle continu: 40% ; Examen: 60%

Avant-propos

L'eau est l'utilité la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique ou plus simplement lors de la préparation de la grande majorité des médicaments. Elle est employée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèse du principe actif ou de la formulation du produit fini ou comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements ou des emballages primaires.

L'objectif principale de ce polycopié de cours Production d'eau pour les industries pharmaceutiques, est de fournir d'une manière descriptive les notions de base sur les procédés de traitement et purification des eaux l'industrie pharmaceutique, de leurs utilisations comme un transporteur du principe actif y compris les procédés mis en œuvre à savoir : Les procédés et les technologies liés à la purification et à la production des eaux l'industrie pharmaceutique. Au les étudiants de master génie pharmaceutique doivent maîtriser les bases fondamentales de différents types de traitement d'eau à usage pharmaceutique et les procédés de production de ces eaux.

Notations et Abréviations

PA : Principe

COT : Carbone organique total

COD : Carbone organique dissous

IOS : Organisation internationale de normalisation

OMS : Organisation mondiale de la santé

EDTA : Éthylène Diamine Tétra Acétique

TH : Titre hydrométrique

EDI : ElectroDésIonisation

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

Ep : Eau purifié

UF : ultrafiltration

NF : nano filtration

EPc : Eau purifiée conditionnée en récipients

EHP : Eau hautement purifiée

EPPI : Eau pour préparation injectable

LM : Lit Mélangé

PES : Élimination des Particules en Suspension

RO : Osmose inverse

I. Introduction

L'eau est le vecteur privilégié de la vie et de l'activité humaine, indispensable à la survie, au bien-être et au développement socioéconomique de l'humanité mondiale. Il importe donc que les ressources en eau, déjà réduites, soient efficacement protégées et traitées afin de produire une eau dont la qualité satisfait à des normes biologiques et physico-chimiques.

La pharmacopée européenne, est une référence juridique et scientifique en matière de normes de pharmacopée en Europe, renferme trois types d'eau à usage pharmaceutique dont l'eau purifiée, eau hautement purifiée et l'eau pour préparations injectables. Eau de point de vue industriel est l'utilité la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique lors de la préparation des médicaments. Elle est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèse du principe actif, formulation du produit fini, ou bien comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements et des emballages primaires. Elle entre donc en contact direct et indirect dans le produit qui sera administré au patient.

Le travail présenté dans cette polycopie, qui s'inscrit dans la continuité de nos précédents travaux, portant sur les procédés de traitement et purification des eaux l'industrie pharmaceutique, de leurs utilisations s'articule autour de VI parties.

L'objectif de cette polycopie est de présenter les différents types d'eau à usage pharmaceutique et les procédés de production de ces eaux.

La première partie de cette polycopie présente Principes fondamentaux de la chimie des eaux

On Carbone organique total (COT)

Dans le deuxième chapitre les Normes de qualités physico-chimiques et microbiologiques d'eau à usage pharmaceutique.

Le troisième et la quatrième partie est consacré aux différentes qualités d'eau à usage pharmaceutique

Eau purifiée : Eau purifiée en vrac, Eau purifiée conditionnée en récipients

Eau hautement purifiée

Eau pour préparations injectables

Eau pour hémodialyse

Eau pour irrigation (eau versable)

Eau stérile

Eau utilisée durant la fabrication des principes actifs

Eau utilisée durant les cycles de nettoyage et de rinçage

Et Sources d'approvisionnement en Eaux naturelles et eau potable

La cinquièmes partie donne les différentes Méthodes de traitement est leur Stockage et distribution d'eau à usage pharmaceutique.

1. Principes fondamentaux de la chimie des eaux

Il existe est d'après la littérature un rapport entre la composition géologique des bassins versants et la composition chimique dès l'eau.

1.2 Carbone organique total (COT)

La mesure du COT permet à l'utilisateur de connaître la quantité totale de carbone organique présente dans ces composés. Les mesures de COT par les utilisateurs varient selon les secteurs, mais se classent généralement en deux catégories : le contrôle des processus et la conformité à la réglementation. Les applications de mesure du COT les plus courantes sont comme suite [1]:

1.2.1 Eau potable: le carbone organique (COT) en présence des produits chimiques de désinfection tels que le chlore et forme des sous-produits de désinfection cancérigènes.

La réduction du carbone organique avant la désinfection peut réduire d'une façon significative l'exposition aux sous-produits de désinfection dangereux par le concepteur.

1.2.2 Formulation de produits pharmaceutiques : l'eau est l'ingrédient le plus fréquemment utilisé pour la formulation des médicaments. La pharmacopée nationale limite la concentration en carbone organique afin d'éviter la prolifération de bactéries dangereuses.

Le carbone organique est alors obtenu par le calcul de la différence entre le carbone total et le carbone minéral par l'équation suivante [1]:

$$\text{COT} = \text{CT} - \text{CIT} \quad \text{eq} - (1.1)$$

Le COT varie considérablement en fonction de leur teneur en carbone, et la concentration de composés organiques dépend de l'eau d'alimentation et des techniques de purification utilisées. Les composés organiques d'origine naturelle consistent principalement en un mélange complexe d'acides fulviques, humiques et tanniques issus de la décomposition des feuilles. Ces substances comprennent également des bactéries, d'autres organismes vivants. Les composés organiques d'origine humaine proviennent des déchets industriels, tels que les solvants, les détergents ainsi que des produits agro-chimiques tels que les engrais, les pesticides [1]. Pour l'analyse de l'eau, on s'attachait presque uniquement à doser des éléments naturels et à déterminer certaines caractéristiques de pollution organique. Puis à la suite d'incident de pollution, on s'est préoccupé des éléments toxiques d'origine minérale. L'accroissement de l'utilisation des composés organiques de synthèse est venu compliquer le problème. Il est alors nécessaire de développer des méthodes

analytiques de plus en plus sensibles telles que la chromatographie, l'IR, la RMN et l'UV-Visible et HPLH-CPG).

1-2-3 Traitement du Carbone organique total (COT mg/L) : la quantité de carbone contenue dans l'eau, sous forme dissoutes ou en suspension est traitée par une oxydation par combustion, adjonction d'oxydants appropriés ou irradiation aux ultraviolets du carbone organique de l'eau le transforme en dioxyde de carbone (CO₂) formé par oxydation et dosé par spectrométrie infrarouge. Le dosage du carbone organique total (COT) est une méthode de mesure indirecte des substances organiques présentes dans l'eau pour l'usage pharmaceutique. Cette méthode peut également servir à contrôler le déroulement de diverses, opérations intervenant dans la préparation des médicaments.

Les Procédures à suivre pour qualifier la méthode choisie et interpréter les résultats dans le cadre d'un essai limite plutôt que prescrire une méthode particulière : Une solution étalon est analysée à intervalles réguliers, déterminés en fonction de la fréquence des mesures. Cette solution est préparée avec une substance présumée facilement oxydable (par exemple, le saccharose), à concentration telle que la réponse instrumentale obtenue corresponde à la limite de teneur en COT fixée. La conformité du système est vérifiée au moyen d'une solution préparée avec une substance présumée difficilement oxydable (par exemple la 1,4- benzoquinone) [1].

Principes de bases de tous les types d'appareils utilisés : oxydation complète en dioxyde de carbone des molécules organiques contenues dans l'échantillon d'eau, puis analyse quantitative du dioxyde de carbone produit et, à partir de la valeur obtenue, détermination par le calcul de la teneur en carbone de l'eau L'appareil utilisé doit permettre de différencier le carbone organique du carbone inorganique, présent sous forme de carbonate. Deux approches sont possibles: Mesurer le carbone inorganique et déduire le résultat de la teneur en carbone total, Eliminer de l'échantillon le carbone inorganique présent avant de procéder à l'oxydation. Certaines molécules organiques peuvent également être entraînées au cours de cette opération, mais l'eau pour usage pharmaceutique ne contient que des quantités négligeables de carbone organique susceptible d'être ainsi co-éliminé.

Appareillage Utilisez un appareil étalonné, installé en ligne ou autonome.

A intervalles de temps appropriés, vérifiez la conformité du système comme décrit ci-dessous. La limite de détection de l'appareil, spécifiée par le fabricant, $\leq 0,05$ mg de carbone/litre. Préparation de la verrerie : Nettoyez soigneusement la verrerie par une

méthode permettant d'éliminer les matières organiques. Utilisez de l'eau COT pour la phase finale de rinçage.

Eau COT : Utilisez de l'eau hautement purifiée satisfaisant aux spécifications suivantes: Conductivité: inférieure ou égale à 1,0 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 25 °C COT $\leq 0,1$ mg/litre Selon le type d'appareil utilisé, les teneurs en métaux lourds et en cuivre peuvent être des facteurs critiques [1]. Il convient de se conformer aux instructions du fabricant.

1-2-4 Carbone organique dissous (COD mg/L) : la quantité de carbone contenue dans l'eau, dans les matières organiques est filtré, par une membrane filtrante de pores inférieur à 0,5 μm . Le principe de dosage est identique à celui du COT [1].

Normes de qualités physico-chimiques et microbiologiques d'eau à usage pharmaceutique :

L'eau potable utilisée directement dans les étapes de fabrication, ou comme eau d'alimentation pour la production de qualités d'eau pharmaceutique plus élevées, alors les tests doivent être menés périodiquement sur le site utilisateur, pour confirmer que la qualité des eaux est conforme aux normes de l'eau potable suivant l'organisation internationale de normalisation (IOS) est l'organisation mondiale de la santé (OMS).

Substances oxydables Ce test, pendant longtemps, était le seul essai qui pouvait tenter de prouver l'absence ou une présence très limitée de résidus organiques dans l'eau pour l'usage pharmaceutique Ensuite, l'essai de carbone organique total semblait remplacer complètement cet essai Aujourd'hui les deux essais sont exigés et sont complémentaires, puisque le fait de l'absence d'un groupe de substances ne semble pas exclure l'absence de l'autre.

Principes de l'analyse de COT Oxydation de l'échantillon Oxydation chimique Oxydation par combustion [1].

2. Normes de qualités physico-chimiques et microbiologiques d'eau à usage pharmaceutique

2.1 Contrôle qualité de l'eau et Analyse physicochimique :

L'eau est un liquide très stable qui est parfois considéré comme ubiquitaire sur Terre, composé de molécules faites d'un atome d'oxygène et de deux atomes d'hydrogène H_2O .

L'eau liquide est souvent perçue comme une substance assez ordinaire car elle est transparente, inodore, insipide et se présente sur terre en grande quantité [2].

La molécule d'eau forme un angle de $104,45^\circ$ au niveau de l'atome d'oxygène entre les deux liaisons avec les atomes d'hydrogène et de nature polaire. Puisque l'oxygène a une électronégativité plus forte que l'hydrogène, l'atome d'oxygène a une charge partielle négative (δ^-), alors que les atomes d'hydrogène ont une charge partielle positive (δ^+) [2].

Une molécule avec une telle différence de charge est appelée un dipôle (molécule polaire). Ainsi, l'eau a un moment dipolaire de 1,83 debye. Cette polarité fait que les molécules d'eau s'attirent les unes les autres, le côté positif de l'une attirant le côté négatif d'une autre. Un tel lien électrique entre deux molécules s'appelle une liaison hydrogène [3]. La molécule d'eau est donc angulaire sous une forme coudée. L'oxygène étant beaucoup plus électronégatif que l'hydrogène, le doublet d'électrons de chaque liaison O-H se déplace donc vers l'atome d'oxygène.

Etat solide Il est obtenu en dessous de 0°C sous la pression atmosphérique.

Les molécules d'eau sont disposées suivant un tétraèdre avec une molécule d'eau centrale et quatre autres disposées suivant les quatre sommets d'un tétraèdre régulier.

Les molécules sont assemblées par des liaisons hydrogène, chaque atome d'hydrogène d'une molécule d'eau étant liée à l'atome d'oxygène.

Etat liquide Au cours de la fusion de la glace, les liaisons hydrogènes se rompent, le cristal s'effondre et les molécules se rapprochent les unes des autres, la masse volumique augmente jusqu'à une valeur maximale correspondant à une température de 4°C sous 1 atmosphère [4].

Etat vapeur Dans l'atmosphère, l'eau existe sous forme de gaz. C'est la vapeur d'eau présente dans l'air humide. Elle ne correspond qu'à 0.001 % de l'eau de la terre [5].

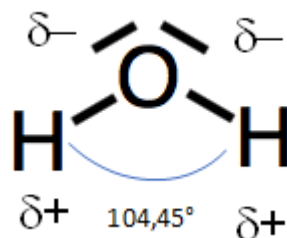


Figure.2.1- Présentation Lewis

Les études spectroscopiques montrent que l'angle H-Ô-H est de 104,5° et que la distance interatomique $d_{O-H} = 95,8 \text{ pm}$ (picomètre) soit $9,58 \cdot 10^{-11} \text{ m}$.

2.2 - Propriétés physicochimiques

2.2.1- Propriétés physiques

Les trois états de l'eau :

L'eau est le seul composé naturel qui existe sous forme solide, liquide et gazeuse. La structure de l'eau dépend de son état physique.

L'état gazeux correspond exactement à la formule H_2O et en particulier au modèle angulaire

A l'état solide est sous forme de glace, pour une température est inférieure ou égale à 0°C . A l'état solide, la disposition la plus courante des molécules est une structure cristalline. L'arrangement élémentaire consiste en une molécule d'eau centrale et quatre périphériques, l'ensemble affectant la forme d'un tétraèdre, cette structure est due à l'association des molécules sous l'influence des liaisons intermoléculaires dites liaison hydrogène [6].

L'eau est à **l'état liquide** pour des températures est entre 0° et 100°C à une pression 1 bar. Dans l'eau liquide, les molécules sont en désordre, elles sont plus serrées qu'à l'état solide, ce qui explique qu'un litre d'eau occupe plus d'un litre quand elle gèle [6].

2.2.2 - Masse volumique :

Tableau. 2.1- Masse volumique de l'eau en fonction de la température [6].

T ($^\circ\text{C}$)	Masse volumique kg/dm^3	T ($^\circ\text{C}$)	Masse volumique kg/dm^3
0	0.99984	20	0.9982
5	0.99997	25	0.99705
10	0.9997	30	0.9956
15	0.9991	100	0.9584

2.2.3- Viscosité :

La **Viscosité** de l'eau change en fonction de la température et de la salinité de l'eau et diminue lorsque la température croît. En revanche elle augmente avec la teneur en sels dissous ; l'eau de mer est donc plus visqueuse que l'eau de l'oued. La pression agit d'une façon tout à fait particulière sur la viscosité de l'eau, contrairement aux autres liquides, la viscosité augmente avec la pression [6].

2.3- Propriété électrique :

La conductivité est une grandeur qui permet d'évaluer rapidement la concentration en ions d'une solution, en effet toute espèce chargée est susceptible de transporter du courant électrique au sein d'une solution [7]; La conductivité de l'eau pure ne doit pas dépasser 4,2 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 20°C, elle augmente lorsque des sels sont dissous dans l'eau et varie en fonction de la température [6].

$$\chi = \frac{1}{\rho} = \frac{1}{R} \cdot \frac{1}{S} = \gamma \cdot K_C \quad eq - (2.1)$$

χ : conductivité ($\mu\text{S}/\text{cm}$).

ρ : résistivité ($\text{M}\Omega.\text{cm}$)

R : résistance ($\text{M}\Omega$)

S : surface (cm^2)

γ : Conductance (μS)

K_C : constante de la cellule de mesure (cm^{-1})

2.4- Propriétés chimiques :

Eau, présente des propriétés chimiques remarquables.

2.4.1- Pouvoir solvant :

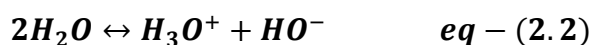
Le H_2O n'est pas seulement un ensemble deux atomes d'hydrogène et un atome d'oxygène. IL rassemble une très grande variété de matières dissoutes, inertes ou vivantes

: substances minérales ou organiques des gaz, microorganismes (bactéries, virus, ...), ainsi que des particules en suspension (fines particules). En effet, l'eau est un excellent solvant qui se charge en composés solides ou gazeux tout au long de son parcours, à travers les rivières, zones humides, roches, atmosphère, etc. [3].

L'eau est un très bon solvant, elle dissout un grand nombre de corps ioniques, comme les sels formant des ions, substances chimiques toxiques. Cette dissolution résulte du caractère polaire H_2O qui, grâce à la charge positive et négative qu'elles portent, sont attirées par les charges de signes contraires des ions ou molécules polaires qui leur sont proches. Cette propriété fait de l'eau, le véhicule privilégié de substances vitales ou toxiques pour le corps humain et les végétaux [8].

2.5 - Propriété acido-basique :

Deux propriétés sont possibles pour l'eau est à la fois donneur et accepteur de protons. C'est une espèce amphotère à des propriétés acides et basiques. Par autoprotolyse, une molécule d'eau peut se dissocier partiellement suivant la réaction [8]:



L'eau présente une faible conductivité liée à la formation d'ions hydroxyle et oxonium, aussi appelé "proton hydraté" puisqu'il s'agit d'un proton (H^+) attaché à une molécule d'eau.

Le pH ("potentiel hydrogène") d'une solution, défini par Soren Sorensen en 1909, s'écrit :

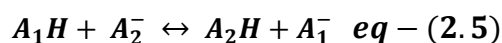
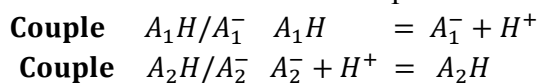
$$PH = -\log([H_3O^+]) \quad eq - (2.3)$$

La valeur de la conductivité résiduelle de l'eau pure conduit pour les deux ions aux concentrations [8]:

$$[H_3O^+] = [HO^-] = \frac{10^{-7} mol}{l} \text{ à } 25^\circ C \quad eq - (2.4)$$

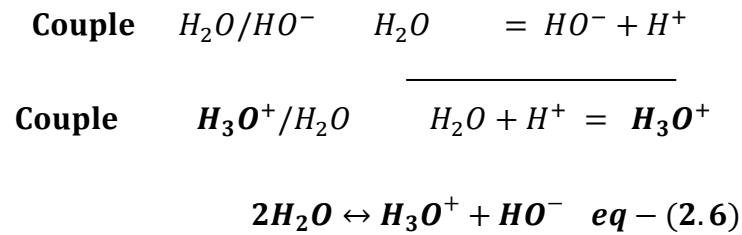
2.5.1- Réaction acido-basique :

Une réaction acido-basique a lieu entre l'acide d'un couple et la base d'un autre :



2.5.2- Autoprotolyse de l'eau :

Dans l'eau qui est acide et base à la fois aura lieu la réaction équilibrée suivant:



A pour constante d'équilibre, appelée produit ionique de l'eau :

$$k_e = [H_3O^+][HO^-] \quad eq - (2.7)$$

$$k_e = 10^{-14} \text{ à } 25^\circ C \quad eq - (2.8)$$

Dans le cas de plusieurs espèces en solution, l'eau est soumise au phénomène de dissociation par la constante d'équilibre K_e . En conséquence, la relation **eq-(2.7)** est vérifiée quelles que soient les espèces en solution, pour des solutions reste diluée. Le produit ionique de l'eau K_e ne dépend que de la température. La dissociation de l'eau augmente avec la température[8].

2.5.3- Potentiel hydrogène

Le pH exprime l'acidité ou l'alcalinité suivant qu'il se trouve dans la bande de 0 à 14. Le 7 constitue la neutralité du milieu. Le pH est indissociable de la température de l'oxygène dissous, de la minéralisation totale [9].

2.6-Concentration en calcium

Le calcium est un métal alcalino terreux extrêmement répandu dans la nature et en particulier dans les roches calcaires sous forme de carbonates. Composant majeur de la dureté de l'eau, le calcium est généralement l'élément dominant des eaux potables. Il existe surtout à l'état d'hydrogénocarbonates et en quantité moindre, sous forme de sulfates, chlorures, etc. les eaux de pluies, de citernes n'en referment que des traces [10].

L'expression de la concentration en calcium est définie par la relation suivante [11] :

$$[\text{Ca}^{2+}] = V_{\text{EDTA}} \times 8$$

V_{EDTA} : volume de la solution d'EDTA utilisée pour le dosage.

-Dureté (titre hydrométrique)

Dureté ou titre hydrotimétrique d'une eau est une grandeur reliée à la somme des concentrations en cations métalliques, à l'exception de ceux des métaux alcalins (K^+ , Na^+). Dans la plupart des cas, la dureté est surtout due aux ions calcium Ca^{2+} et magnésium Mg^{2+} (ions alcalino-terreux). Elle est exprimé en degré français [11]. L'expression de la dureté est définie par la relation suivante [12] :

$$\text{TH} = V_{\text{EDTA}} \times 2$$

V_{EDTA} : volume de la solution d'EDTA utilisée pour le dosage

2.7-Concentration en Magnésium

Le magnésium est un élément très répandu dans la nature, dans de nombreux minéraux et dans les calcaires (2,1 % de l'écorce terrestre).sa grande solubilité, sa large utilisation industrielle font que les teneurs dans l'eau peuvent être importantes (quelques mg/l à plusieurs centaines de mg/l).

Le magnésium dans l'eau provient de l'attaque par l'acide carbonique des roches magnésiennes et de la mise en solution de magnésium sous forme de carbonates (MgCO_3) et de bicarbonates (Mg_2HCO_3). On trouve typiquement 10 à 50 ppm de magnésium dans l'eau, mais il pose moins de problèmes que le calcium, car il est plus soluble. Il représente en général environ 1/3 de la dureté de l'eau [13]. L'expression de la concentration en magnésium est définie par la relation suivante [10]:

$$[\text{Mg}^{2+}] = (V_1 - V_2) \times 4.8$$

- V_1 : volume d'EDTA versé dans le dosage de la dureté TH.
- V_2 : volume d'EDTA versé dans le dosage de calcium $[\text{Ca}^{2+}]$.

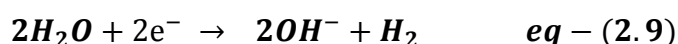
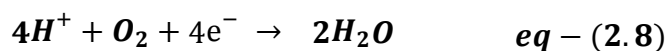
2.8-Turbidité

C'est la réduction de la transparence d'un liquide due à la présence de matière non dissoute. Le principe est que pour tout échantillon d'eau, la mesure de lumière diffusée et de la lumière transmise permet la détection des matières non dissoutes, absorbant mais diffusant mal, qui passeraient inaperçues par la seule mesure de la lumière diffusée [2].

2.9- Paramètres des analyses microbiologiques Les bactéries sont des organismes unicellulaires dont la croissance suit une loi exponentielle. Elles se développent dans l'eau stagnante, mais peuvent aussi être présentes dans l'air et sur de nombreuses surfaces. Une fois en place, les bactéries peuvent sécréter un polymère visqueux qui leur permet d'adhérer aux parois des cuves de stockage, aux colonnes d'échanges d'ions, aux canalisations et à toutes les zones mortes, telles que les vannes...etc. Ces fragments de parois sont désignés sous le terme de pyrogène [2].

2.10- Propriété d'oxydoréduction :

Oxydoréductions présentent une grande importance dans le traitement d'eau, suivant les conditions expérimentales, à des réactions d'oxydoréduction avec comme réactions possibles :



Dans le premier demi réaction, l'eau est un **donneur** d'électrons au réductrice, l'accepteur d'électrons est un oxydant et de l'oxygène est formé. Dans la deuxième demi réaction, l'eau est un **accepteur** d'électrons, elle est oxydante, le donneur d'électrons est un réducteur et de l'hydrogène est libéré [6].

2.11- Conductivité :

La mesure de la conductivité électrique permet d'évaluer rapidement mais très approximativement la minéralisation globale de l'eau [14]. Des températures élevées agissent sur la conductivité électrique par action sur la mobilité des sels [15]. Elle est généralement mesurée en $\mu S/cm$.

Pour les usages industriels, l'interprétation des résultats doit se faire en fonction d'une analyse complète de l'eau pour le contrôle des rejets industriels, que la conductivité ne reflète qu'une minéralisation globale et que l'identification des éléments chimiques en cause est assez difficile [16].

Tableau.2.1- Relation entre la minéralisation et la conductivité électrique [16].

Conductivité électrique ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	Taux de Minéralisation
CE < 200	Minéralisation très faible
100 < CE < 200	faible
200 < CE < 333	moyenne
333 < CE < 666	moyenne accentuée
666 < CE < 1000	importante
CE > 1000	Minéralisation élevée

Du point de vue qualitatif de l'eau, on obtient le classement suivant :

Tableau.2.2- Qualité de l'eau en fonction de la conductivité électrique [17].

Conductivité électrique ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	Qualité de l'eau
50 - 400	Excellente
400 - 750	Bonne qualité
750 - 1500	Eau utilisable
> - 1500	excessive

Pour les eaux à usage pharmaceutique, les valeurs de la conductivité de l'eau purifiée (EP) et de l'eau hautement purifiée (EHP) à une température donnée elle doit être inférieures aux valeurs respectives 5.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ et 1.3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ admises dans la norme de la pharmacopée Européenne 6ème édition [1]. Car la conductivité s'élève avec la température [1] Pharmacopée Européenne. (2008).6.0 édition.

II-1-6-Dosage par spectrophotomètre U-V

Le spectre UV-Visible est le tracé de A absorbance en fonction de λ en nm Bande d'absorption caractérisée par sa position λ_{\max} en nm et son intensité ϵ_{\max} ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) ou coefficient d'absorption molaire. **Loi de Beer-Lambert :**

$$A = \epsilon L C = \log\left(\frac{I_0}{I}\right) = \log\left(\frac{1}{T}\right)$$

La spectrophotométrie UV- visible est largement appliquée à l'analyse quantitative.



Figure II-3 La spectrophotométrie UV- visible

- Cuve d'épaisseur l (cm)
- Concentration : C ($\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) ou ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
- Absorptivité molaire ϵ (en $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)

II-1-6-1 Additivité de la loi de Beer-Lambert :

Exemple de mélange de 2 constituants

$$A = A_1 + A_2 = \epsilon_1 l C_1 + \epsilon_2 l C_2 = l(\epsilon_1 C_1 + C_2 \epsilon_2)$$

II-1-6-2 Limites de validité de la loi de Beer-Lambert :

- solutions diluées c inférieur 0,01 M
- absence d'interactions soluté-solvant

- lumière monochromatique impossible dans l'absolu
- influence de la lumière parasite, éviter de travailler à A supérieure à 1,5

Ces radiations UV ont une action photochimique sur les corps, action qui se manifeste par des réactions très diverses telles que :

- Pigmentation de la peau (pour des longueurs d'onde UV-A comprises entre 320 et 400 nm).
- Vitamination des produits alimentaires (pour des longueurs d'onde UV-B comprises entre 290 et 320 nm).
- Destruction des micro-organismes (pour des longueurs d'onde UV-C comprises entre 200 et 285 nm).
- Formation d'ozone pour des longueurs d'onde de l'ordre de 185 nm [18].

L'instruction est exclusivement prévue pour produire de l'eau pure et ultra pure destinée à être utilisée pour la préparation de la phase mobile des chaînes UPLC MS/MS.

- **Domaine d'application**

Elle s'applique à l'équipement de traitement de l'eau de qualité pure et ultra pure

- indispensable pour l'analyse par UPLC MS/MS [18].

- **Méthodes de purification**

- Les différents systèmes intégrés dans le purificateur permettent de purifier l'eau en
- deux étapes. Le système est complété par une technologie EDI (électrodésionisation) pendant la première étape et produit de l'eau pure, la deuxième étape est permet de produire de l'eau ultra pure.

3-Différentes qualités d'eau à usage pharmaceutique

L'eau est la substance la plus répandue dans la fabrication et la formulation de nombreux produits pharmaceutiques. Ces propriétés chimiques sont uniques du fait de sa polarité

donc l'eau est capable de dissoudre nombreux composés. Cela inclut des contaminants pouvant représenter un danger en eux-mêmes ou par réaction avec les substances utilisées, et donc pouvant entraîner des risques pour la santé [19].

la qualité l'eau à usage pharmaceutique, utiliser pour des applications particulières telles que la fabrication Principe actifs (PA) et la formulation pharmaceutiques des médicaments, les bonnes pratiques de fabrication (BPF) de la qualité l'eau à usage pharmaceutique relatives à la conception, l'installation et l'exploitation des procédé d'eau pharmaceutiques suivant la pharmacopées [19]. Le procédé de production, stockage, et de distribution d'eau pharmaceutique doivent être installés, qualifiés et entretenus de manière à assurer une production d'eau d'une qualité constante [20].

3.1-Eau purifié (Ep)

L'eau purifiée est généralement produite par échange d'ions, osmose inverse, ultrafiltration et/ou électro-déionisation et distillation. L'Eau purifié est utilisée comme un excipient pour la préparation de produits non stériles et comme une matière première pour la préparation d'eau pour injection et pour la vapeur pure à usage pharmaceutique. Elle est aussi utilisée à des fins de rinçage (nettoyage des conteneurs) et pour la préparation de solutions de nettoyage [21-22].

3.2-Eau pour injection en vrac

L'eau pour injection en vrac est utilisée dans la fabrication de produits parentéraux et ophtalmiques. L'eau hautement purifiée vrac doit être préparée à partir d'eau au moins potable. Distillation dans un appareil dans lequel les parties en contact avec l'eau sont du verre neutre, du quartz ou du métal adapté et qui sont munis d'un dispositif efficace pour éviter l'entraînement de gouttelettes ; un procédé de purification qui est équivalent à la

distillation.

L'osmose inverse, qui peut être à étage unique ou à double étage, couplée à d'autres techniques appropriées comme une électro-déionisation (EDI), une ultrafiltration (UF) ou une nano filtration (NF) [23, 24-22]. Les méthodes de production comprennent, une double osmose inverse couplée à d'autres techniques telles que l'ultrafiltration ou la déionisation. L'eau pour préparations injectables en vrac 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. Cet appareil est muni d'un dispositif efficace pour empêcher le primage. L'entretien correct de l'appareil est essentiel. La première fraction du distillat, obtenue lors de la mise en marche, est rejetée. Le distillat est ensuite recueilli [1].

3.3- Eau purifiée conditionnée en récipients (EPc) :

Est une eau purifiée en vrac répartie en récipients et conservée dans des conditions visant à assurer la qualité microbiologique requise. L'eau purifiée conditionnée en récipients est exempte de tout additif [24, 22].

Elle satisfait aux essais prescrits dans la section Eau purifiée en vrac ainsi qu'aux d'autres essais complémentaires tels que l'acidité ou l'alcalinité, substances oxydables, NH_4^+ , SO_4^{2-} , Cl^- , Ca^{+2} , Mg^{+2} , résidu à l'évaporation : $\leq 0,001$ % (sur 100 ml), contamination microbienne (DGAT ≤ 100 UFC/ml) [22]. L'eau purifiée conditionnée en récipients satisfait aux essais prescrits dans la section Eau purifiée en vrac ainsi qu'aux essais complémentaires suivants: Acidité ou alcalinité, Substances oxydables, Chlorures, Sulfates, Ammonium, Calcium et magnésium Résidu à l'évaporation: au maximum 0,001 pour cent (sur 100 ml) [1]

3.4-Eau hautement purifiée (EHP)

L'EHP est utilisée pour la préparation de médicaments dans lesquels le taux d'endotoxines bactériennes doit être maîtrisé [23]. Les méthodes actuelles de préparation incluent l'osmose inverse par double passage, l'osmose inverse associée à de l'ultrafiltration et la distillation.

3.5-Eau pour préparation injectable (EPPI)

Les EPPI doit Répondre aux spécifications des pharmacopées applicables concernant la pureté chimique et microbiologique en présence de l'endotoxine. Caractères : liquide limpide et incolore Essais Carbone organique total, Conductivité, Nitrates, Aluminium, Métaux lourds, Endotoxines bactériennes. [1]

L'EPPI est destinée à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicules aqueux (EPPI en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances (eau stérilisée pour préparations injectables) [25].

La méthode prescrite par la pharmacopée européenne est la distillation ; dont, elle doit être conforme aux valeurs limites pour les taux de particules visibles et non visibles. L'eau PPI ne doit pas contenir d'additif [26].

La production d'EPPI par distillation à partir d'eau potable est possible, mais les risques d'entartrage des installations sont importants. L'eau prétraitée est qualitativement proche de l'eau purifiée [27].

3.6-Eau pour hémodialyse

Pour l'eau utilisée en hémodialyse, il est nécessaire de connaître son parcours et l'origine de cette eau et les différentes transformations qu'elle a subies. Si ensuite on met l'accent sur une étape particulière, par exemple un traitement d'adoucissement

Pour l'hémodiafiltration en ligne, la circulaire du 7 juin 2000 [1] prévoit des obligations minimales de moyens notamment une double osmose générale ou un traitement au moins équivalent, une première ultrafiltration du dialysat et une deuxième ultrafiltration pour la production de la solution de substitution.

3.7-Eau pour irrigation (eau versable)

Préparations pour irrigation, et codifiée par la Pharmacopée Européenne qui désigne les préparations aqueuses stériles de grands volumes destinées à l'irrigation des cavités, des lésions et des surfaces corporelles, à titre d'exemple au cours d'interventions chirurgicales. Les récipients sont unidoses (flacon versable) et leur orifice ne doit pas être adaptable aux dispositifs de perfusion. L'étiquetage doit indiquer que l'eau ne doit pas être injectée, qu'elle doit être utilisée en une seule fois et que les quantités non utilisées doivent être jetées. L'eau pour irrigation doit être stérile et contenir moins de 0,5 UI/ml d'endotoxines bactériennes [1].

3.8-Eau stérilisée pour injection

L'EPPI est utilisée pour dissoudre ou diluer des substances ou des préparations dont le mode d'administration se fait par voie parentérale [24, 25]. Caractères : Aspect: liquide limpide et incolore Essais Carbone organique total, Acidité ou alcalinité, Conductivité, Substance oxydables, Chlorures, Sulfates, Ca et Mg, Nitrates, Aluminium, Ammonium, Métaux lourds, Résidus à l'évaporation : < 4 mg (0.004%) (\leq 10 ml) ou < 3 mg (0.003%) (> 10 ml) sur min. 100 ml Endotoxines bactériennes Contamination particulière :

particules non visibles [1]. L'eau stérilisée pour préparations injectables satisfait, selon le cas, à l'essai A ou à l'essai B. Stérilité : L'eau stérilisée pour préparations injectables satisfait à l'essai de stérilité.

3.9- Eau utilisée durant la fabrication des principes actifs.

Active pharmaceutical ingredient ou principe actif (API) ne devant pas être stérile et ne devant pas être dans une forme finale stérile, l'eau potable peut être utilisée durant **la fabrication des principes actifs**. Au cours de l'étape finale de l'isolement et de purification, même si le PA ne doit pas être stérile, mais la forme finale est stérile (mais non-parentérale), l'EP doit être utilisée. Si la forme finale est un parentéral, l'Eau PPI doit être utilisée [1].

3.10-Eau utilisée durant les cycles de nettoyage et de rinçage

Pour tout PA ne devant pas être stérile et ne devant pas être dans une forme finale stérile, l'eau potable peut être utilisée pour les rinçages initial et final. Pour les formes finales, non-stériles ou stériles (sauf les parentérales), les mêmes règles que pour la production sont appliquées c'est-à-dire l'EP. Pour les parentérales, si pour le rinçage et le NEP (CIP) initiaux, l'EP peut être tolérée, pour les étapes de nettoyage finale, l'EPPI est exigée, même si l'EHP peut être acceptée, mais preuve et validation à l'appui [1].

4. Sources d'approvisionnement en eau (Eaux naturelles et eau potable)

4.1- Les eaux naturelles :

La totalité de l'eau présente sur la Terre forme l'hydrosphère. Son volume total est estimé à 1 400 millions de km³ ou à 400 fois le volume de la Méditerranée. Plus de 97 % de l'eau de la planète bleue est salée, et l'eau douce représente à peine 3 % du volume total de l'eau présente sur la Terre. Concernant les eaux de surface leur volume total est très faible,

il représente 0,18 millions de km³, soit 0,013 % de l'hydrosphère. Elles sont présentes dans les cours d'eau (ruisseaux, rivières, fleuves) et les lacs. Elles sont très vulnérables à la pollution car elles reçoivent directement les eaux de ruissellement [28].

En très hautes montagnes, les cours d'eau naissent de la fonte des glaciers. La glace qui fond donne naissance à des ruisseaux ou à des torrents qui glissent sous les glaciers et émergent à leur pied : c'est le régime glaciaire. Les autres cours d'eau proviennent du ruissellement des pluies excédentaires et/ou de l'émergence, sous la forme de sources et de nappes d'eaux souterraines. Ce type de régime est dit pluvial [28].

Les réserves disponibles d'eaux douces naturelles sont constituées des eaux souterraines (infiltration, nappes), des eaux de surfaces stagnante (lacs, retenues de barrage) ou en écoulement (rivières, fleuves) [29].

4.2- Les eaux de surface (superficielles) :

Ce terme englobe toutes les eaux circulantes ou stockées à la surface des continents. Elles ont pour origine, soit des nappes souterraines dont l'émergence constitue une source, soit les eaux de ruissellement [30]. Ces eaux se rassemblent en cours d'eau, caractérisés par une surface de contact eau-atmosphère toujours en mouvement et une vitesse de circulation appréciable. Sa composition chimique dépend de la nature des terrains rencontrés durant leurs parcours.

Cette eau de surface est naturellement alimentée par les précipitations et perdue par l'évaporation et l'infiltration souterraine dans le sol. Les précipitations sont le principal apport pour les eaux superficielles [30].

Les eaux de surfaces sont rarement potables sans aucun traitement. Ces eaux sont toujours

plus ou moins polluées par divers rejets d'origine urbaine, industrielle, agricole, humaine et animale (bactériologique). Des traitements sont souvent nécessaires pour obtenir une eau de qualité acceptable [31].

On distingue les eaux de rivière et les eaux des lacs.

4.3- Les eaux souterraines :

Les eaux souterraines sont les eaux trouvées dans les roches perméables appelées aquifères [32]. Elles proviennent de la gravitation des eaux de pluies à travers le sol, jusqu'aux couches imperméables où elles s'accumulent en nappes plus ou moins importantes et profondes, permettant ainsi aux nappes profondes d'être le plus souvent extrêmement pauvre en microorganismes et en matières organiques. L'eau souterraine est considérée comme une source confiée d'eau potable [33].

Sous nos latitudes, les aquifères sont alimentés principalement en hiver car durant cette période le phénomène d'évaporation est faible, l'humidité des sols favorise l'infiltration, et les plantes, qui vivent au ralenti, consomment peu d'eau. Les eaux souterraines reconstituent donc leurs réserves à cette époque de l'année. En été en revanche, elles n'accumulent plus d'eaux nouvelles et leur niveau baisse. Mais elles continuent à alimenter les cours d'eau sauf lorsque l'hiver a été trop sec, auquel cas elles peuvent se tarir [33].

Les eaux souterraines présentent les caractéristiques suivantes :

- débit régulier
- température constante pas de rayonnement solaire
- Turbidité faible, filtration par les différentes couches du sol
- Incolore, l'absence de substances végétales humiques et à l'origine des couleurs ;
- composition stable;
- duretés élevées, si ces eaux sont riches en CO₂ et percolent à travers des calcaires ;

- concentrations élevées en fer et en manganèse dissous ;
- absence d'oxygène O₂;
- Contamination bactériologique faible l'absence de matières organiques.

Tableau.4.1- Principales différences entre eaux de surface et eaux souterraines [28].

Caractéristique	Eaux de surface	Eaux souterraines
Température	Variable suivant saison	constante
Turbidité, MES (vraies ou colloïdales)	Variable, soit élevée	Faible ou nulle
Couleur	Présence des MES (argiles, algues ...) sauf dans les eaux très douces et acides (acides humiques)	Présence des matières en solution (acides humiques) ou due à une précipitation (Fe-Mn)
Goût et odeurs	Fréquents	Rares (sauf H ₂ S)
Minéralisation globale (ou: salinité, TDS ...)	Variable en fonction des terrains, des précipitations, des rejets ...)	Sensiblement constante, en général, nettement plus élevée que dans les eaux de surface
Fer total et Manganèse Fe et Mn divalents (à l'état dissous)	Généralement absents	Généralement présents
Dioxyde de carbone CO ₂ agressif	Généralement absent	Présent en grande quantité
L'oxygène O ₂ dissous	présence O ₂	Absent O ₂
Hydrogène sulfuré H ₂ S	Généralement absent	Souvent présent
Ammonium (NH ₄ ⁺)	Présent seulement dans les eaux polluées	Présent fréquemment
Nitrates (NO ₃ ⁻)	Abondants faible en général	Teneur élevée

Silice (SiO ₂)	Teneur modérée	Teneur souvent élevée
Micropolluants minéraux et organiques	Présents dans les eaux d'industriel	Généralement absent,
Solvants chlorés	Présents faible	Peuvent être présents
Eléments vivants	Bactéries, virus,,,	Ferro bactéries et sulfate

4.4- Les eaux potables :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une eau potable est une eau que l'on peut boire sans risque pour la santé. L'OMS la définit comme une eau ayant les caractéristiques microbiennes, chimiques et physiques qui répondent à ses directives ou aux normes nationales relatives à la qualité de l'eau de boisson. En clair, une eau potable est une eau qui ne contient pas d'agents pathogènes ou d'agents chimiques à des concentrations pouvant nuire à la santé [34].

L'eau potable doit être exempte de matières en suspension, micro-organismes et produits toxiques. Les recommandations quant aux concentrations en minéraux varient de pays à pays avec toutefois pour la plupart des minéraux une concentration maximale afin de garantir une eau équilibrée et agréable à boire [35].

Elle est définie par des limites dans la teneur de ses principaux éléments chimiques. Elle est d'une richesse minérale très variable selon son origine. Sur le plan biologique, elle n'est pas bactériologiquement pure, mais elle ne doit pas renfermer de micro-organismes pathogènes [36].

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

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

Grâce à un réseau de distribution public, un fournisseur indépendant est alors chargé du traitement, de la distribution et de la conformité de l'eau [31].

4.5-Critères de potabilité : Pour être consommée, l'eau doit répondre à des critères de qualité très stricts. Fixés par le ministère de la santé Algérien, les critères d'une eau "propre à la consommation" sont les suivants [31]:

4.5.1-La qualité microbiologique : L'eau ne doit contenir ni parasite, ni virus, ni bactéries pathogènes.

4.5.2-La qualité chimique : Les substances chimiques autres que les sels minéraux font l'objet de normes très sévères. Les substances indésirables sont le fluor et les nitrates, tandis que les substances toxiques tolérables à un certain seuil sont le plomb et le chrome d'où les teneurs tolérées de ces dernières sont extrêmement faibles [37].

4.5.3-La qualité physique : L'eau doit être limpide, claire, aérée et ne doit présenter ni saveur ni odeur désagréable.

Les lignes directrices de l'OMS en ce qui concerne la qualité de l'eau potable, mises à jour en 2006 sont la référence concernant la sécurité en matière d'eau potable [37].

Tableau. 4.2- Normes de l'OMS sur l'eau potable

Nitrate et nitrite	NO ₃ , NO ₂		50 et 3 mg/l (exposition à court terme)
Sélénium	Se	<< 0,01 mg/l	0,01 mg/l
Argent	Ag	5 – 50 µg/l	Pas de valeur guide
Sodium	Na	< 20 mg/l	Pas de valeur guide
Sulfate	SO ₄		500 mg/l
Etain inorganique	Sn		Pas de valeur guide : peutoxique
Uranium	U		0.015 mg/l
Zinc	Zn		3 mg/l

Méthode d'analyse des Composés organiques comme acides aminés libres et totaux par

chromatographie liquide haute performance (CLHP), méthode d'analyse d'aldéhydes et de cétones par chromatographie en phase gazeuse et enfin analyse de composés divers identifiables en chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG/SM) après extraction sur résines adsorbantes [37].

Tableau.4.3- Composés organiques

Groupe	Substance	Formule	Lignes directrices fixées par l'OMS
Alcanes chlorés	Tétrachlorométhane	$C Cl_4$	4 $\mu g/l$
	Dichlorométhane	$C H_2 Cl_2$	20 $\mu g/l$
	1,1-Dichloroéthane	$C_2 H_4 Cl_2$	Pas de valeurguide
	1,2-Dichloroéthane	$Cl CH_2 CH_2 Cl$	30 $\mu g/l$
	1,1,1-Trichloroéthane	$CH_3 C Cl_3$	Pas de valeurguide
Alcènes chlorés	1,1-Dichloroéthène	$C_2 H_2 Cl_2$	Pas de valeurguide
	1,2-Dichloroéthène	$C_2 H_2 Cl_2$	50 $\mu g/l$
	Trichloroéthène	$C_2 H Cl_3$	20 $\mu g/l$
	Tétrachloroéthène	$C_2 Cl_4$	40 $\mu g/l$
Hydrocarbures aromatiques	Benzène	$C_6 H_6$	10 $\mu g/l$
	Toluène	$C_7 H_8$	700 $\mu g/l$
	Xylènes	$C_8 H_{10}$	500 $\mu g/l$
	Ethylbenzène	$C_8 H_{10}$	300 $\mu g/l$
	Styrène	$C_8 H_8$	20 $\mu g/l$
	Hydrocarbures aromatiques polynucléaires	$C_{2-3} H_{3-5} N_1 O_5 P_{1-3}$	Non mentionné
Constituants organiques micellaires	Adipate de dioctyle	$C_{22} H_{42} O_4$	Pas de valeurguide
	phthalate de Di(2-ethylhexyle)	$C_{24} H_{38} O_4$	8 $\mu g/l$
	Acrylamide	$C_3 H_5 N O$	0.5 $\mu g/l$
	Epichlorhydrine	$C_3 H_5 Cl O$	0.4 $\mu g/l$

L'analyse des produits de pesticide est une opération complexe car les produits phytosanitaires appartiennent à des classes chimiques très diverses ; leur dosage nécessite donc l'utilisation de techniques d'analyse variées et les limites de détection demandées sont de plus en plus faibles.

L'analyse des résidus de substances phytosanitaires et de leurs produits de dégradation consiste à rechercher des traces de centaines de substances. Les techniques utilisées sont la chromatographie en phase gazeuse (GP) et la chromatographie liquide haute performance (HPLC) associées à différents détecteurs. Elle peut être couplée au détecteur à capture d'électrons (ECD) pour les pesticides organochlorés, au détecteur thermoionique NPD spécifique des molécules contenant dans leur structure des atomes de phosphore et d'azote (pesticides organophosphorés et phénylurées) [37]. Pour une analyse de qualité très sensible et une bonne sélectivité à faible concentration en pesticides on utilise la méthode pour de GP couplée à la technique de spectrométrie de masse est largement exploitée aux laboratoires.

Tableau. 4.4- Pesticides

Substance	Formule	Lignes directrices fixées par l'OMS
Alachlore	$C_{14}H_{20}ClNO_2$	20 µg/l
Aldicarbe	$C_7H_{14}N_2O_4S$	10 µg/l
Aldrine and dièldrine	$C_{12}H_8Cl_6$ $C_{12}H_8Cl_6O$	0.03 µg/l
Atrazine	$C_8H_{14}ClN_5$	2 µg/l
Bentazone	$C_{10}H_{12}N_2O_3S$	Pas de valeur guide
Carbofuran	$C_{12}H_{15}NO_3$	7 µg/l
Chlordane	$C_{10}H_6Cl_8$	0.2 µg/l
Chlorotoluron	$C_{10}H_{13}ClN_2O$	30 µg/l
DDT	$C_{14}H_9Cl_5$	1 µg/l
1,2-Dibromo-3-chloropropane	$C_3H_5Br_2Cl$	1 µg/l
acide 2,4-Dichlorophenoxyacétique (2,4-D)	$C_8H_6Cl_2O_3$	30 µg/l

1,2-Dichloropropane	$C_3 H_6 Cl_2$	40 $\mu g/l$
1,3-Dichloropropane	$C_3 H_6 Cl_2$	Pas de valeur guide
1,3-Dichloropropène	$CH_3 CHClCH_2 Cl$	20 $\mu g/l$
dibromure d'éthylène (EDB)	$Br CH_2 CH_2 Br$	Non mentionné
Heptachlore and epoxide d'heptachlore	$C_{10} H_5 Cl_7$	
Hexachlorobenzène (HCB)	$C_{10} H_5 Cl_7 O$	
Isoproturon	$C_{12} H_{18} N_2 O$	9 $\mu g/l$
Lindane	$C_6 H_6 Cl_6$	2 $\mu g/l$
MCPA	$C_9 H_9 Cl O_3$	2 $\mu g/l$
Methoxychlore	$(C_6 H_4 OCH_3)_2 CHCl_3$	20 $\mu g/l$
Metolachlor	$C_{15} H_{22} Cl N O_2$	10 $\mu g/l$
Molinate	$C_9 H_{17} N O S$	6 $\mu g/l$
Pendimethalin	$C_{13} H_{19} O_4 N_3$	20 $\mu g/l$
Pentachlorophenol (PCP)	$C_6 H Cl_5 O$	9 $\mu g/l$



Figure 4.1 chromatographie en phase gazeuse (GP) couplé à la technique de spectrométrie de masse

4.6 La pharmacopée :

La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit [38]:

- 1 -Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire,
- 2 -Les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle de la qualité des

produits.

3 -L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale sous forme de monographies.

I. Exercice D'application

Exercice N° I. 1 :

On considère une eau en équilibre avec le Dioxyde de carbone à l'état gaz $\text{CO}_2(\text{g})$ dont la concentration en calcium est déterminée par la solubilité de la calcite.

- 1) Donner les différentes espèces présentes en solution.
- 2) Déduisez les équilibres chimiques et les constantes relatives à ces équilibres à prendre en compte dans ce système.
- 3) Donner relation qui existe entre, la concentration en carbonate total (C_T), H^+ et la pression partielle de CO_2 (P_{CO_2}).
- 4) Donner une simplification à la relation précédente en considérant $\text{pK}_{\text{A1}} < \text{pH} < \text{pK}_{\text{A2}}$.
- 5) Ecrivez la relation entre, la concentration en calcium, bicarbonates et le pH, toujours dans le cas où $\text{pK}_{\text{A1}} < \text{pH} < \text{pK}_{\text{A2}}$. En suppose que la concentration en calcium est déterminée par la solubilité de la calcite.
- 6) calculez $\text{Log} [\text{Ca}^{2+}]$ et $\text{Log} [\text{HCO}_3^-]$ dans les conditions $p_{\text{CO}_2} = 0,36 \cdot 10^{-3} \text{ atm}$ et $p_{\text{CO}_2} = 0,700 \cdot 10^{-3} \text{ atm}$ Pour $\text{pH}=7$ et $\text{pH}=9$,. Représentez sur le diagramme Log-Log, $\text{Log} [\text{HCO}_3^-]$ et $\text{Log} [\text{Ca}^{2+}]$ en fonction du pH:

Déterminez les pH à l'équilibre dans ces deux cas, ainsi que les concentrations en carbonate total (C_T) [39].

Données :

$$K_H = 0.034 \text{ mol.L}^{-1} \cdot \text{atm}^{-1}$$

$$\text{pK}_{\text{A1}} = 6.35$$

$$pK_{A2} = 10.33$$

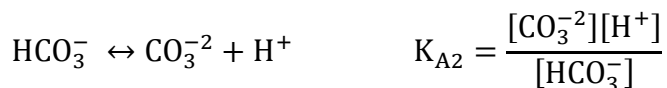
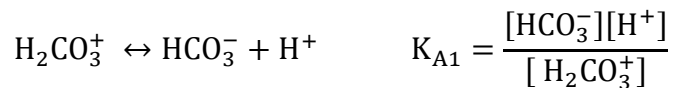
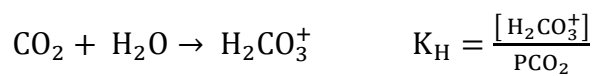
$$pK_s = 8.42$$

Solution de l'Exercice N° I. 1

1)-



2)-



3)-

$$C_T = H_2CO_3^+ + HCO_3^- + CO_3^{-2}$$

$$C_T = H_2CO_3^+ \left[1 + \frac{K_{A1}}{[H^+]} + \frac{K_{A1}K_{A2}}{[H^+]^2} \right]$$

$$C_T = K_H \cdot P_{CO_2} \left[1 + \frac{K_{A1}}{[H^+]} + \frac{K_{A1}K_{A2}}{[H^+]^2} \right]$$

4)- Simplifie la relation C_T en considérant

$$PK_{A1} < PH < PK_{A2} \rightarrow [HCO_3^-] \text{ est majoritaire}$$

Donc

$$C_T = K_H \cdot P_{CO_2} \frac{K_{A1}}{[H^+]}$$

5)-

$$K_S = [CO_3^{-2}][C_a^{+2}] \quad \text{eq - 1}$$

$$K_{A2} = \frac{[CO_3^{-2}][H^+]}{[HCO_3^-]} \quad \text{eq - 2}$$

De l'équation (1) et (2) en déduit concentration en calcium

$$\frac{K_S}{K_{A2}} = \frac{[C_a^{+2}][HCO_3^-]}{[H^+]}$$

$$[C_a^{+2}] = \frac{K_S}{K_{A2}} \frac{[H^+]}{[HCO_3^-]}$$

6)-

$$[C_a^{+2}] = \frac{K_S}{K_{A2}} \frac{[H^+]}{[HCO_3^-]}$$

$$\log[C_a^{+2}] = \log K_S - \log K_{A2} + \log[H^+] - \log[HCO_3^-]$$

$$\log[C_a^{+2}] = \log K_S - \log K_{A2} - \text{PH} - \log[HCO_3^-]$$

Pour PH=7

$$\log[C_a^{+2}]_{\text{PH}=7} = -8.42 + 10.33 - 7 - \log[HCO_3^-]$$

$$\log[C_a^{+2}]_{\text{PH}=7} = -5.09 - \log[HCO_3^-]$$

Pour PH=9

$$\log[C_a^{+2}]_{\text{PH}=9} = -8.42 + 10.33 - 9 - \log[HCO_3^-]$$

$$\log[C_a^{+2}]_{\text{PH}=9} = -7.09 - \log[HCO_3^-]$$

La concentration en carbonate total (C_T).

$$C_T \approx [\text{HCO}_3^-] = K_H \cdot P_{\text{CO}_2} \frac{K_{A1}}{[\text{H}^+]}$$

$$C_T \approx \log[\text{HCO}_3^-] = \log K_H + \log P_{\text{CO}_2} + \log K_{A1} - \log[\text{H}^+]$$

$$C_T \approx \log[\text{HCO}_3^-] = \log K_H + \log P_{\text{CO}_2} + \log K_{A1} + \text{PH}$$

$$C_T \approx \log[\text{HCO}_3^-] = \log 0.034 + \log 360 - 6 - 6,35 + 7$$

$$C_T \approx \log[\text{HCO}_3^-] = -1,468 - 3,44 - 6,35 + 7$$

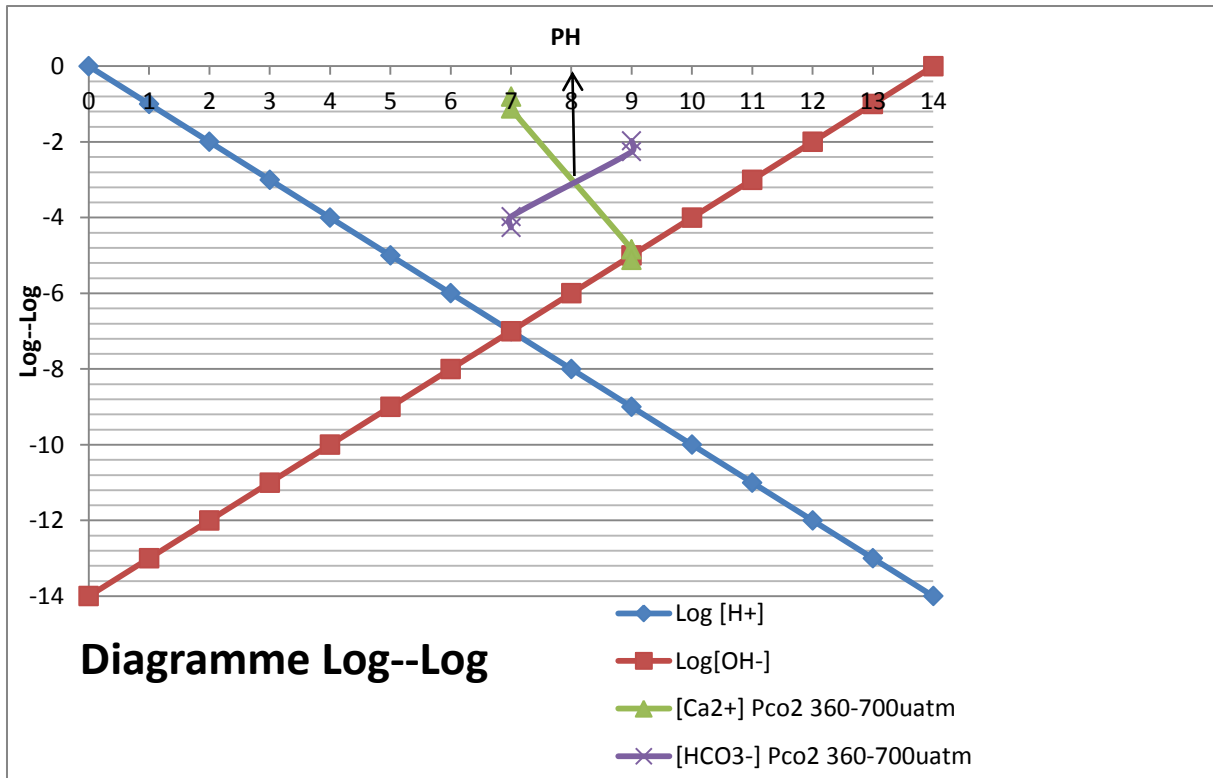
$$C_T \approx \log[\text{HCO}_3^-] = -1,468 - 3,44 - 6,35 + 9$$

$$C_T \approx \log[\text{HCO}_3^-] = -1,468 - 3,44 - 6,35 + 7$$

$$C_T \approx \log[\text{HCO}_3^-] = -1,468 - 3,154 - 6,35 + 7$$

Le PH a l'équilibre égal à 8

P_{CO_2} μatm	360		700	
PH	7	9	7	9
$\log[C_a^{+2}]$	0,80	-4,84	1,117	-5,118
$\log[\text{HCO}_3^-]$	-4,2617	-2,2617	-3,973	-1,972



Exercice N° I. 2

Calculer la conductivité spécifique de l'eau pure. Une mesure réalisée sur l'eau du robinet donne $6 \cdot 10^{-6} \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Justifier l'écart avec la valeur théorique. Données : $\Lambda^\circ(\text{H}_3\text{O}^+) = 350 \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \text{ (mole. d'eq)}^{-1}$ $\Lambda^\circ(\text{OH}^-) = 200 \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \text{ (mole. d'eq)}^{-1}$ On pourra confondre conductivité équivalente Λ et conductivité équivalente limite Λ° [40].

Solution de l'Exercice N° I. 2



$$\chi_{\text{H}_2\text{O}}(\text{conductivité spécifique}) = \chi_{\text{H}_3\text{O}^+} + \chi_{\text{HO}^-} \quad \text{eq2 - 2}$$

$$\text{avec} \quad \chi_i = 10^{-3} \Lambda_i C_{\text{eq}}(i)$$

$$\text{Donc} \quad \chi_{\text{H}_2\text{O}} = 10^{-3} \Lambda_{\text{H}_3\text{O}^+} C_{\text{eq}}(\text{H}_3\text{O}^+) + 10^{-3} \Lambda_{\text{HO}^-} C_{\text{eq}}(\text{HO}^-)$$

On peut confondre la conductivité équivalente Λ et la conductivité équivalente limite, d'où :

$$\chi_{\text{H}_2\text{O}} = 10^{-3} \Lambda_{\text{H}_3\text{O}^+}^\circ C_{\text{eq}}(\text{H}_3\text{O}^+) + 10^{-3} \Lambda_{\text{HO}^-}^\circ C_{\text{eq}}(\text{HO}^-)$$

L'eau pure est neutre, donc pH = 7, c'est-à-dire

$$C_{eq}(H_3O^+) = C_{eq}(HO^-) = 10^{-7} \text{ mol/L}$$

$$\chi_{H_2O} = 10^{-3} \times 10^{-7} (\Lambda_{H_3O^+}^{\circ} + 10^{-3} \Lambda_{HO^-}^{\circ})$$

$$\chi_{H_2O} = 10^{-3} \times 10^{-7} (350 + 200) = 5,5 \cdot 10^{-8} \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 (\text{mole} \cdot \text{d'eq})^{-1}$$

$$\chi_{H_2O} = 5,5 \cdot 10^{-8} \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 (\text{mole} \cdot \text{d'eq})^{-1}$$

$$\chi_{\text{robinet}} = 6,5 \cdot 10^{-6} \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 (\text{mole} \cdot \text{d'eq})^{-1}$$

Ceci s'explique par le fait que l'eau du robinet contient d'autres ions plus ou moins dangereux tels que : Cl^- ; F^- ; CO_3^{2-} ; Fe^{2+} ; Pb^{2+} etc.

Exercice N° I. 3

Unités et loi de Kohlrausch

- Rappeler la relation de Kohlrausch et indiquer les unités S.I. des grandeurs intervenant.
- Les industriels utilisent couramment la conductivité molaire en $\text{mS} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$, ce qui leur permet de travailler avec des concentrations en unités usuelles, tout en obtenant un résultat de conductivité dans les mêmes unités qu'avec le S.I. Vérifier cette affirmation [41].

Solution de l'Exercice N° I. 3

- La loi de Kohlrausch permet d'exprimer la conductivité d'une solution :

$$\sigma = \lambda_1 \times [C_1] + \lambda_1 \times [C_1] + \lambda_2 \times [C_2] + \dots + \lambda_n \times [C_n]$$

λ_n Conductivité ionique molaire de l'ion j en siemens mètre carré par mole $\text{S} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$

$[C_n]$ Concentration en mole par mètre cube ($\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$)

σ conductivité en siemens par mètre ($\text{S} \cdot \text{m}^{-1}$)

- $\sigma = \text{S} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mol}^{-1} \times \text{mol} \cdot \text{m}^{-3} = \text{S} \cdot \text{m}^{-1}$

Exercice N° I. 4 :

A l'aide d'une cellule, on détermine la conductance d'une portion de solution de chlorure de sodium ($Na_{(aq)}^+ + Cl_{(aq)}^-$) de concentration $C = 5.10^{-3} \text{ mol. L}^{-1}$; on trouve $G = 5,45.10^{-3} \text{ S}$.

1- Calculer la conductivité de la solution de chlorure de sodium.

2- Calculer la constante de la cellule utilisée. On donne les conductivités molaires ioniques : $\lambda_{Na^+} = 5,00 \text{ mS. m}^2. \text{ mol}^{-1}$; $\lambda_{Cl^-} = 7,63 \text{ mS. m}^2. \text{ mol}^{-1}$

Solution de l'Exercice N° I. 4

1- Calcul de la conductivité :

$$\sigma = \lambda_{Na^+} \times [C_{Na^+}] + \lambda_{Cl^-} \times [C_{Cl^-}]$$

$$[C_{Na^+}] = [C_{Cl^-}] = C$$

$$\sigma = C \times (\lambda_{Na^+} + \lambda_{Cl^-})$$

$$\sigma = 5 \times 10^{-3} (5 + 7,63) = 63,15 \times 10^{-2} \text{ S. m}^{-1}$$

$$\sigma = 6,315 \times 10^{-2} \text{ S. m}^{-1}$$

2- Calcul de la constante de cellule :

$$\sigma = \frac{L}{S} \times G \rightarrow \sigma = G \times K \rightarrow K = \frac{\sigma}{G}$$

$$K = \frac{G}{\sigma} = \frac{6,315. 10^{-2}}{5,45. 10^{-3}} = 11,5 \text{ m}^{-1}$$

$$K = 11,5 \text{ m}^{-1}$$

5. Les méthodes de Traitement

La pureté de l'eau est d'une importance cruciale pour les industries pharmaceutiques et biochimiques. Les particules suspendues ou dissoutes, les composants organiques, les impuretés et autres contaminants interdisent l'utilisation de l'eau du robinet dans les applications de laboratoire et de recherche scientifique. Les paramètres tels que résistivité, la conductivité, le sujet de la taille des particules et la concentration des micro-organismes sont utilisés pour classer la qualité de l'eau et par la même, spécifier les utilisations prévues pour cette eau [42].

L'eau purifiée provient du réseau d'eau potable. La qualité de l'eau potable n'est pas suffisante pour les utilisations courantes telles que les activités de process ou de nettoyage. Les critères de potabilité n'atteignent pas les exigences définies par la pharmacopée européenne.

Le niveau de qualité exigée par l'utilisateur, oriente principalement les choix technologiques. Les coûts de maintenances (préventive et curative), de contrôles et le dimensionnement des installations sont également considérés [43]. La production des eaux à usage pharmaceutique à partir d'eau potable suit le schéma suivant :

- Un prétraitement, par ultrafiltration et adoucissement pour protéger les équipements en aval (filtres, membranes, résines, etc.) afin de réduire les fréquences de maintenance (remplacement des filtres, régénération des résines, etc.).
- Une déchloration de l'eau potable est envisagée pour ne pas endommager les membranes d'osmose inverse et les systèmes de désionisation.
- Une étape de traitement de l'eau par des techniques de filtration par osmose inverse, par désionisation ionique ou par distillation.

Le stockage et la distribution de l'eau purifiée obéissent à des exigences de qualité rigoureuses. Les moyens mis en œuvre doivent maintenir la qualité de l'eau produite au cours du temps et jusqu'aux points de distributions. Ces systèmes sont conçus autour de réseaux « bouclés » associés à des pompes pour faire circuler l'eau rapidement entre la cuve de stockage et le réseau de distribution. La qualité et la rugosité des matériaux doivent être homogènes sur l'ensemble du réseau ou de la boucle. Ces systèmes sont conçus pour produire, stocker et distribuer des eaux pharmaceutiques en accord avec les exigences physico-chimiques et bactériologiques définies par la pharmacopée [31].

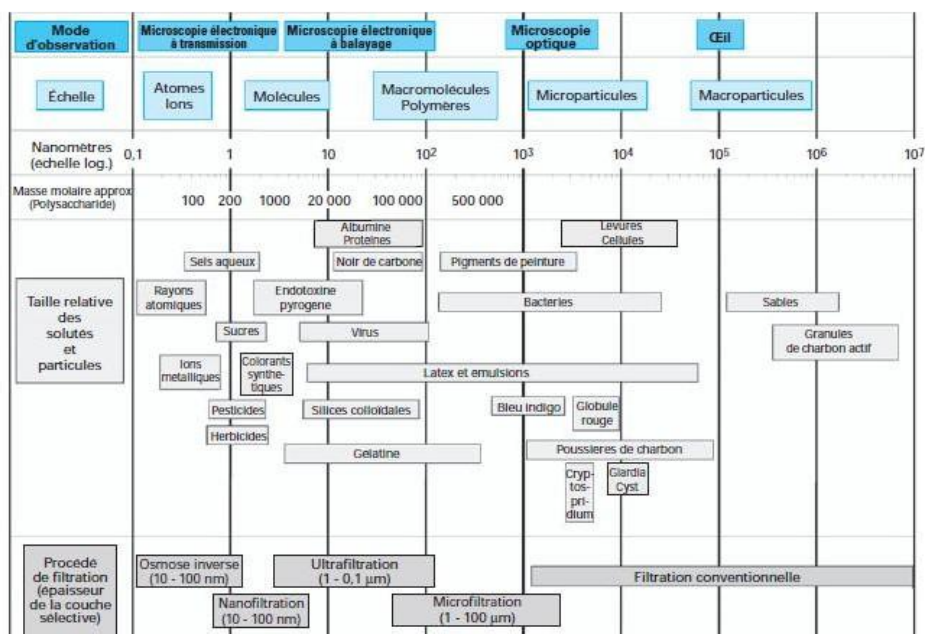
5.1-Prétraitement de l'eau à usage pharmaceutique

La production d'eau pure est importante pour les industries pharmaceutiques qui nécessitent une qualité élevée d'eau. Ce type d'eau est généralement utilisé dans l'industrie des semi-conducteurs, où on la dénomme eau ultra-pure, et dans les industries pharmacie ou la cosmétique.

Les technologies standard pour produire cette eau sont les résines échangeuses d'ions et l'osmose inverse et par conséquent les procédés membranaires. Aujourd'hui, des systèmes hautement performants incluent l'électrodésionisation qui offre un degré plus élevé d'efficacité, couplé à une simplicité d'utilisation. [43]

Les techniques de séparation membranaire sont principalement utilisées dans l'industrie pharmaceutique, chimique, biotechnologique.

Les procédés de séparation membranaire sont considérés comme des technologies avancées, performantes et avantageuses à l'usage. Leur installation et leur mise en œuvre a besoin d'une expertise particulière afin d'obtenir des procédés industriels extrêmement performants et économiques. [44]



Figures 5.1 : Seuil de coupure des techniques de filtration et taille des particules [45].

5.1.1-La Préfiltration :

L'eau potable qui alimente le système peut subir un premier traitement par filtration sur sable afin de réduire le nombre de matières en suspension ou sur charbon actif lors d'une étape de déchloration. En application industrielle, les filtres sont lavés à contre-courant à des valeurs de faible pression. La filtration est un procédé de séparation dans lequel on fait percoler un mélange solide-liquide à travers un milieu poreux (filtre) qui idéalement retient les particules solides et laisse passer le liquide (filtrat) [45]. On distingue principalement la filtration en profondeur (filtration sur lit granulaire) et la filtration avec formation de gâteau ou rétentat (filtration sur support).

5.2-Adsorption sur charbon actif

5.2.2-Charbon actif

Le charbon actif est un matériau connu pour ses propriétés adsorbantes sur plusieurs éléments organiques et minéraux. Le charbon actif est obtenu par un traitement thermique en atmosphère contrôlée de divers matériaux naturels comme le bois, houille, ...

Le traitement par charbon actif peut être appliqué essentiellement pour réduire les teneurs en composés organiques. Toutefois, il peut aussi adsorber certains composés comme des métaux comme le zinc, le nickel et le cadmium et mercure et l'arsenic [45].

5.2.1-Définition de l'Adsorption

L'adsorption définit la propriété de certains matériaux ont une structure poreuse qui leur procurant une grande surface spécifique de fixer à leur surface des ions ou des molécules de façon plus ou moins réversible. Les polluants sont alors fixés de façon chimique et physique aux pores du matériau. La saturation de ce matériau en polluants dans ce cas il faut le régénérer, c'est-à-dire lui appliquer des traitements chimiques ou physiques et/ou thermiques afin de éliminer les liaisons formées avec les éléments adsorbés qui permet sa réutilisation et réduit ainsi les coûts de fonctionnement. Différents produits naturels comme le charbon, zéolithes, argiles, etc ou de synthèse peuvent être utilisé pour le traitement par adsorption [46].

5.2.2 Types d'adsorption

Suivant la nature des liaisons entre le substrat et les particules adsorbées, on distingue deux types d'adsorption:

- ❖ La physisorption est due principalement à des forces physiques ;
- ❖ La chimie-sorption est due surtout à des forces chimiques.

5.2.2 .1 L'adsorption physique ou physisorption

L'adsorption du type physique est rendue possible par des forces d'attraction physique de type Van der Waals. L'énergie mise en jeu par ces forces est faible de l'ordre de 1 à 10 kcal/mole. C'est un processus instantané car la vitesse d'adsorption est très rapide et ne peut avoir lieu qu'à des températures inférieures à la température d'ébullition de l'adsorbat [46].

5.2.2 .2 L'adsorption chimique

L'adsorption de type chimique appelée aussi adsorption activée ou chimisorption se distingue nettement de l'adsorption physique. Elle met en jeu la formation des liaisons chimiques de forte énergie (25 à 400 kcal/mole) entre des composés ionisables et les groupements fonctionnels présents en bordure des adsorbants [46 ;47]. A ce type de liaison correspond une chaleur d'adsorption environ dix fois plus élevée que dans le cas de la physisorption. En outre le processus est sélectif comme l'est une réaction chimique et généralement irréversible.

La désorption est plus difficile [48 ;47] et le résultat en est fréquemment une combinaison chimique de l'adsorbât et l'adsorbant.

5.2.3 Isotherme d'adsorption

Pour étudier l'isotherme d'adsorption, on détermine la capacité de fixation en (Q_e) à l'équilibre. L'équilibre d'adsorption est pratiquement atteint après un certain temps de contact adsorbant-adsorbat.

alors l'étude l'isotherme de processus d'adsorption présente un intérêt pratique considérable, il donne des information sur le mécanisme d'adsorption et sur le mode de transfert des solutés de la phase liquide (adsorbat) à la phase solide (adsorbant). La quantité de soluté adsorbée est calculée à l'aide de l'équation:

$$Q_e = \frac{(c_0 - c_e) \times V}{m}$$

C_0 : concentration initiale en mg/l.

C_e : concentration à l'équilibre en mg/l.

m : masse d'argile introduite en g.

V : Volume total de l'échantillon en L.

Q_e : Quantité de polluant adsorbé par unité de mass à l'équilibre en mg/g. [48]

5.2.4 Mécanismes d'adsorption

L'adsorption se produit principalement en quatre étapes. La figure I.1 représente un matériau (adsorbant) avec les différents domaines dans lesquels peuvent se trouver les molécules organiques ou inorganiques qui sont susceptibles de rentrer en interaction avec le solide.

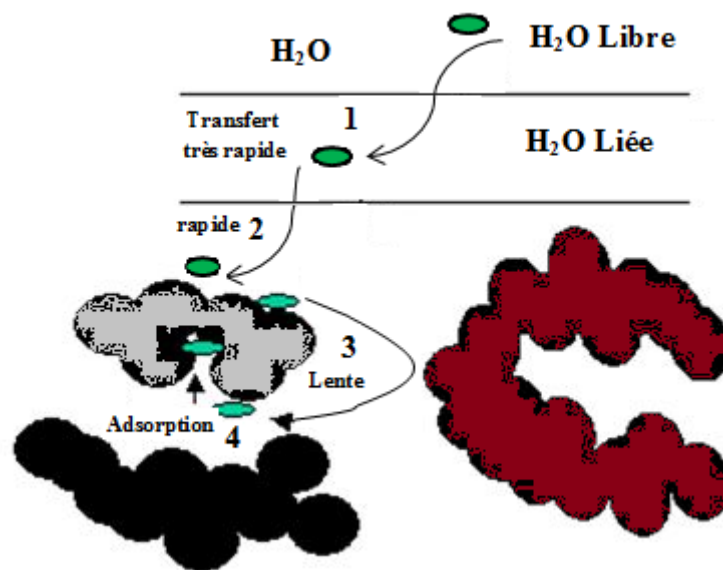


Figure 5.2 Domaines d'existence d'un soluté lors de l'adsorption sur un matériau microporeux [49].

Avant son adsorption, le soluté va passer par plusieurs étapes :

- 1)- Diffusion de l'adsorbât de la phase liquide externe vers celle située au voisinage de la surface de l'adsorbant.
- 2)- Diffusion extra granulaire de la matière (transfert du soluté à travers le film liquide vers la surface des grains).
- 3)- Transfert intra granulaire de la matière (transfert de la matière dans la structure poreuse de la surface extérieure des graines vers les sites actifs).
- 4)- Réaction d'adsorption au contact des sites actifs, une fois adsorbée, la molécule est considérée comme immobile.

5.2.5 Paramètres affectant l'adsorption

Un grand nombre de paramètres et de propriétés, du support et du substrat, peuvent influencer le processus d'adsorption et notamment la capacité et la cinétique de rétention d'une substance sur un support [50 ; 51]. Il s'agit des paramètres suivants :

- ✓ Caractéristiques de la molécule :
 - a) Taille des molécules adsorbés
 - b) Solubilité

c) pKa

d) Polarité et polarisabilité de la molécule adsorbée

✓ Structure de l'adsorbant

Les caractéristiques de la molécule et la structure de l'adsorbant peuvent affecter directement:

- La nature de la liaison adsorbat-adsorbant, c'est-à-dire de l'énergie libre d'interaction entre les sites d'adsorption et la partie de la molécule en contact avec la surface.
- La capacité d'échange cationique (CEC) : Il n'existe pas de règle générale qui lie la nature du cation à son pouvoir adsorbant mais il est à noter que l'adsorption dépend de l'électronégativité du cation compensateur.

D'autres facteurs, comme la température qui définit la nature de l'adsorption, peuvent également influencer la capacité d'adsorption [52; 53]. Du fait de l'exothermicité de la réaction d'adsorption, celle-ci est moins efficace lorsque la température augmente. Il est toujours intéressant d'effectuer l'opération d'adsorption à une température la plus basse possible, ce qui permet d'augmenter les capacités d'adsorption. Le travail à des températures inférieures à 40 °C est préconisé.

5.2.6 Les modèles d'adsorption

D'assez nombreux auteurs ont proposé des modèles, théoriques ou empiriques, pour décrire la relation entre la masse d'adsorbât fixée à l'équilibre et la concentration sous laquelle elle a lieu, il s'agit des relations non cinétiques, que l'on nomme « isothermes ». Une telle isotherme est une courbe qui représente la relation entre la quantité d'impuretés adsorbées par unité de masse d'adsorbant et la concentration d'impuretés en solution [54].

Tous les systèmes adsorbant/adsorbât ne se comportent pas de la même manière. Les phénomènes d'adsorption sont souvent abordés par leur comportement isotherme. Les courbes isothermes décrivent la relation existante à l'équilibre d'adsorption entre la quantité adsorbée et la concentration en soluté dans un solvant donné à une température constante.

Expérimentalement, on distingue quatre classes principales nommées:

- ✚ S (Sigmoïde)
- ✚ L (Langmuir)
- ✚ H (Haute affinité)
- ✚ C (partition Constante).

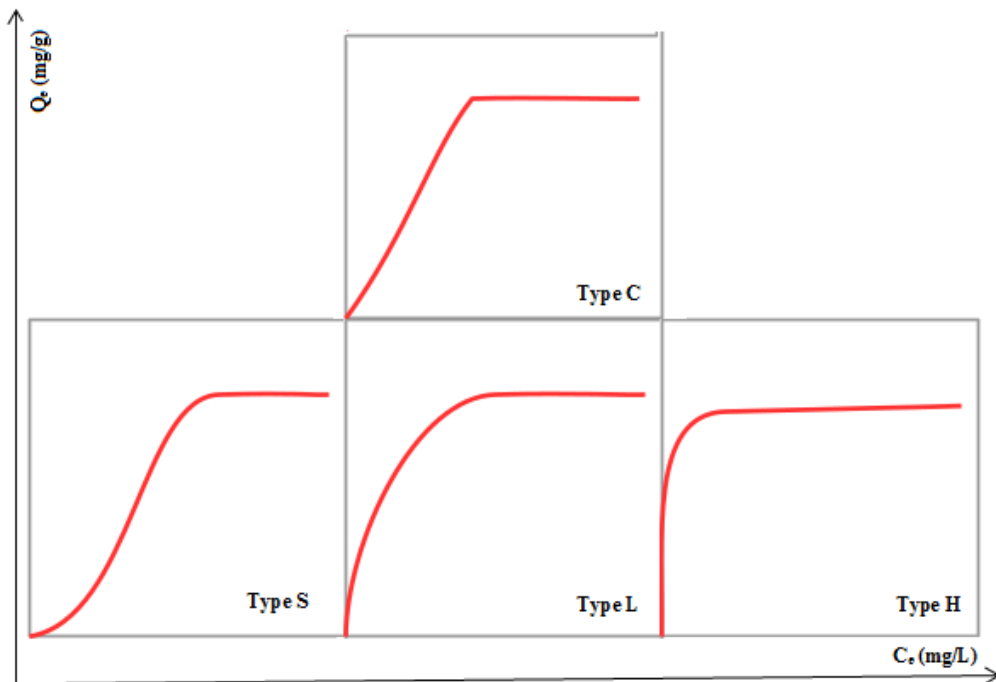


Figure 5.3 Classification des isothermes d'adsorption [55].

1) Classe S

Les isothermes de cette classe présentent, à faible concentration, une concavité tournée vers le haut. Les molécules adsorbées favorisent l'adsorption ultérieure d'autres molécules (adsorption coopérative). Ceci est dû aux molécules qui s'attirent par des forces de Van Der Waals, et se regroupent en îlots dans lesquels elles se tassent les unes contre les autres. Ce comportement est favorisé, d'une part, quand les molécules de soluté sont adsorbées verticalement comme c'est le cas des molécules possédant un seul groupe fonctionnel et d'autre part, quand les molécules se trouvent en compétition d'adsorption forte avec le solvant [56].

2) Classe L

Les isothermes de classe L présentent, à faible concentration en solution, une concavité tournée vers le bas qui traduit une diminution des sites libres au fur et à mesure de la progression de l'adsorption. Ce phénomène se produit lorsque les forces d'attraction entre les molécules adsorbées sont faibles. Elle est souvent observée quand les molécules sont adsorbées horizontalement, ce qui minimise leur attraction latérale. Elle peut également apparaître quand les molécules sont adsorbées verticalement et lorsque la compétition d'adsorption entre le solvant et le soluté est faible [56].

. Dans ce cas, l'adsorption des molécules isolées est assez forte pour rendre négligeable les interactions latérales.

3) Classe H

La partie initiale de l'isotherme est presque verticale, la quantité adsorbée apparaît importante à concentration quasiment nulle du soluté dans la solution. Ce phénomène se produit lorsque les interactions entre les molécules adsorbées et la surface du solide sont très fortes. L'isotherme de classe H est aussi observée lors de l'adsorption de micelles ou de polymères formées à partir des molécules de soluté [56].

4) Classe C

Les isothermes de cette classe se caractérisent par une partition constante entre la solution et le substrat jusqu'à un palier. La linéarité montre que le nombre de sites libres reste constant au cours de l'adsorption. Ceci signifie que les sites sont créés au cours de l'adsorption. Ce qui implique que les isothermes de cette classe sont obtenues quand les molécules de soluté sont capables de modifier la texture du substrat en ouvrant des pores qui n'avaient pas été ouverts préalablement par le solvant [56].

Les modèles d'adsorption les plus souvent utilisés sont :

a) Modèle de Freundlich

En 1926 Freundlich a établi une isotherme très satisfaisante qui peut s'appliquer avec succès à l'adsorption des gaz, mais qui a été principalement utilisée pour l'adsorption en solution; il a constaté que le mécanisme de ce processus est assez complexe, du fait de l'hétérogénéité de la surface, ce qui rend la chaleur d'adsorption variable. On ne peut dans ce cas affirmer que tous les sites d'adsorption sont identiques du point de vue énergétique, du fait de la présence de

différents types de défauts de structure dans l'adsorbant. Même dans le cas où la surface peut être considérée comme homogène, l'énergie d'adsorption peut diminuer les radicaux adsorbés.

b) Modèle de Langmuir

La théorie de Langmuir (1918) a permis l'étude de l'adsorption de molécules de gaz sur des surfaces métalliques. Elle repose sur les hypothèses suivantes [Weber et coll., 1991] :

- l'adsorption se produit sur des sites localisés d'égale énergie;
- l'adsorption se produit en monocouche;
- Il n'y a pas d'interaction latérale entre les molécules adsorbées à la surface;
- La réaction est réversible (c'est-à-dire qu'il y a équilibre entre l'adsorption et la désorption);
- le nombre de sites d'adsorption sur la surface est limité.

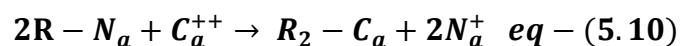
5.3- Adoucissement :

Traitement physico-chimique dont l'objectif est de limiter l'entartrage des canalisations et des équipements de distribution de l'eau. L'eau est traitée par un adoucisseur qui comporte une résine échangeuse de cations divalents (CaCO_3 , MgCO_3).

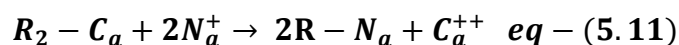
Constitue le plus souvent un prétraitement dans la filière des traitements nécessaires à l'obtention d'eau purifiée, d'eau déminéralisée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale (EPPI), ou d'eau pour le fonctionnement de certains appareils à usage hospitalier (la blanchisserie, la production de vapeur, la production d'eau chaude, les installations de chauffage central, la production de glace technique...) [57-58].

La conductivité d'une eau adoucie n'est donc pas ou peu modifiée par rapport à la conductivité de l'eau arrivant à l'entrée de l'établissement.

Le principe d'un adoucisseur est de faire passer l'eau dure sur un lit de résine cationique, chargée de sodium (Na), qui échange les ions calcium (Ca^{++}) et magnésium (Mg^{++}), responsables de la dureté de l'eau, contre des ions sodium (Na^+) [57-58]:



La saturation de la résine impose la régénération de celle-ci qui se déclenche et se déroule automatiquement selon un processus d'échange ionique à rebours [59-60] :



Elle s'effectue avec des pastilles de NaCl. Les ions Na^+ se fixent à nouveau sur la résine tandis que les ions Ca^{++} et Mg^{++} sont évacués à l'égout sous forme de CaCl_2 et de MgCl_2 .

Les adoucisseurs nécessitent un entretien soigneux et régulier par régénération chimique, désinfection ou par détassage (desserrage) et changement de résines [57-58].



Figure 5.2- Exemple de Montage d'une station d'adoucissements en Doublex

5.4- Déminéralisation

Il est important de souligner que les procédés d'échange ionique ne doivent être mis en œuvre qu'après un prétraitement adapté à chaque qualité d'eau brute et comportant, en particulier, l'élimination des matières en suspension, des matières organiques, du chlore résiduel, des chloramines [58]....

5.4.1-Déminéralisation permutation:

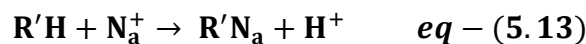
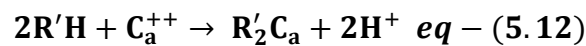
La déminéralisation par permutation est une étape du traitement physicochimique d'une filière de production d'eau purifiée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale et d'eau pour le fonctionnement de certains appareils hospitaliers (autoclaves) [58].

Des résines échangeuses d'ions sont utilisées pour éliminer les composés inorganiques dissous c'est-à-dire déminéraliser l'eau. Plusieurs types de résines existent [61].

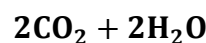
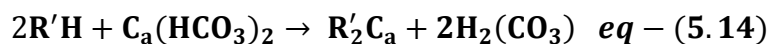
La meilleure installation est celle du lit mélangé (LM), elle se diffère des solutions à lits séparés du fait que deux résines fortes cationiques et anioniques, sont réunies dans un seul appareil. Les grains de résine ainsi disposés côte à côte se comportent donc comme une infinité d'échangeur de cations et d'anions en série [62].

Les ions de l'eau traitée sont échangés avec des ions H^+ et OH^- . Ceux-ci vont se recombinaison pour former de nouvelles molécules d'eau. Le passage sur ces deux résines constitue la **bipermutation**. Elle donne une eau parfaitement déminéralisée ($\approx 0,01$ mg/ml de sels ionisés) [62].

5.4.2-Échangeurs de cations : la réaction d'échange de cations se déroule comme suit :



Exemple:

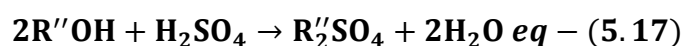
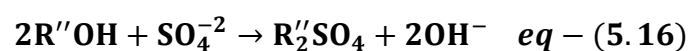


Pour $C_aSO_4 \rightarrow H_2SO_4$ solution acide nécessité le passage sur résines

Échangeuses d'anions.

La régénération chimique de la résine se fait avec de l'eau acidulée H_2SO_4 ou HCl .

5.4.3-Echangeurs d'anions : la réaction d'échange d'anions se déroule comme suit :



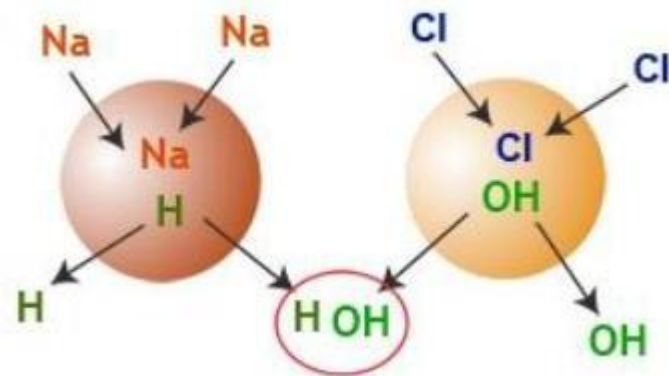


Figure.5.3- image descriptive d'une bipermutation sur résine (lit mélangé) [57].



Figure.5.4- exemple de la Station de déminéralisation par permutation d'eau brute.

5.5 Ultrafiltration

L'ultrafiltration utilise des membranes microporeuses dont les diamètres de pores sont compris entre 1 et 100 nm. De telles membranes laissent passer les petites molécules (eau, sels) et arrêtent les molécules de masse molaire élevée (polymères, protéines, colloïdes) [59]. Pour cette raison, cette technique est utilisée pour l'élimination de macrosolutés présents dans les effluents ou dans l'eau à usage industriel (électronique) ou pharmaceutique.

Les étapes de traitement de l'eau on particulier s'effectue par la filtration et de désinfection, Qui font appel à des produits chimiques, d'où l'application de filière physico-chimique.

Ce procédé de filtration consiste à faire passer l'eau à travers des membranes poreuses. Ces membranes se présentent sous la forme de longues fibres creuses; leur paroi sert de filtre pour toutes les particules de taille supérieure à $0,01\mu\text{m}$ élimination des parasites, bactéries, virus, germes et grosses molécules organiques [56-63].

5.5.1- Principe

Le principe de séparation est une différence de pression de part et d'autre de la membrane.

Les tailles des molécules retenues par l'ultrafiltration vont de $0,002\mu\text{m}$ à $0,1\mu\text{m}$ selon la membrane choisie. La filtration est généralement de type tangentiel, c'est à dire que le fluide circule parallèlement à la membrane, permet de limiter l'accumulation de dépôts qui obturent la surface de filtration [45-63].

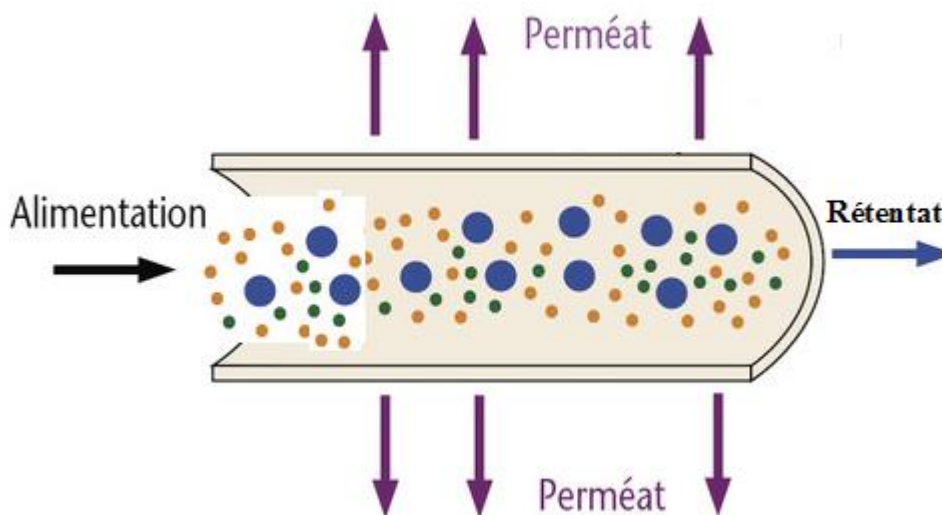


Figure 5.5 : Principe de l'ultrafiltration [57]

Les constituants stoppés peuvent être des bactéries, des macromolécules synthétiques ou naturelles.

5.5.2-Membranes Ultrafiltration

Les membranes sont asymétriques, constituées d'une mince peau (couche filtrante) déposée sur un support de même nature ou asymétriques et composites si la couche filtrante n'est pas de même nature que le support [45-63].

Elles sont caractérisées par leur porosité, l'épaisseur de la couche filtrante, le diamètre moyen de leurs pores et leur répartition, et le matériau employé dont dépendent la résistance mécanique, chimique, thermique et peuvent être minérales ou organiques, planes, spiralées ou tubulaires [45-63].

Le débit Q_0 c'est la solution à traiter qui se divise au niveau de la membrane en deux formes de débit de concentrations différentes :

- 1) Le perméat de débit Q_p partie qui passe à travers la membrane;
- 2) le rétentat de débit Q_c , et qui contient les particules retenues par la membrane.

La fraction de débit du liquide qui traverse la membrane est appelée taux de conversion de l'opération de séparation :

$$T = \frac{Q_p}{Q_0} \quad \text{eq - (5.1)}$$

5.5.2-Définition de la sélectivité

La sélectivité d'une membrane est, en général, définie par le taux de rejet (appelé rétention) de l'espèce macromolécule, sel, particule que la membrane est censée retenir [45-63]:

$$T_R = \frac{C_0 - C_p}{C_0} \quad \text{eq - (5.2)}$$

Avec C_0 : concentration de l'espèce à retenir dans la **solution**

C_p : concentration de l'espèce dans le **perméat**

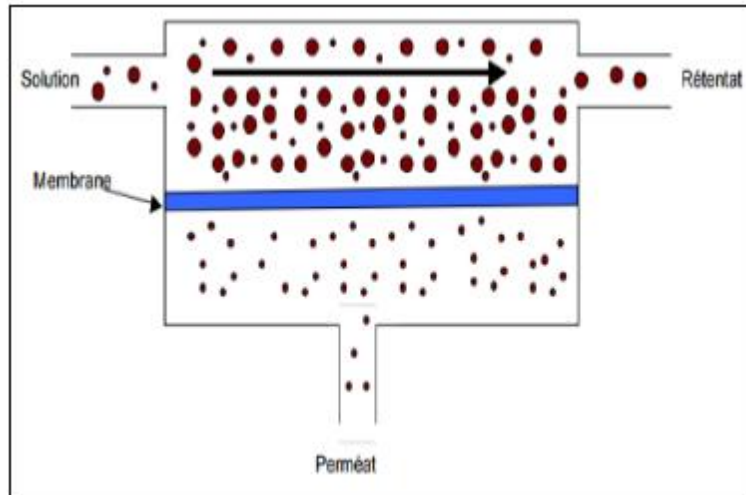


Figure 5.6: Principe de l'ultrafiltration.

5.5.3-Nano-filtration

Principalement la nano-filtration utilisée dans les procédés de purification d'eau, tels que l'adoucissement et l'élimination de micropolluants. La séparation se fait à travers des membranes. Cette technique est principalement utilisée pour l'élimination des substances organiques, telles que les micropolluants polyvalents qui ont rétention modérée des sels monovalents [63-64].

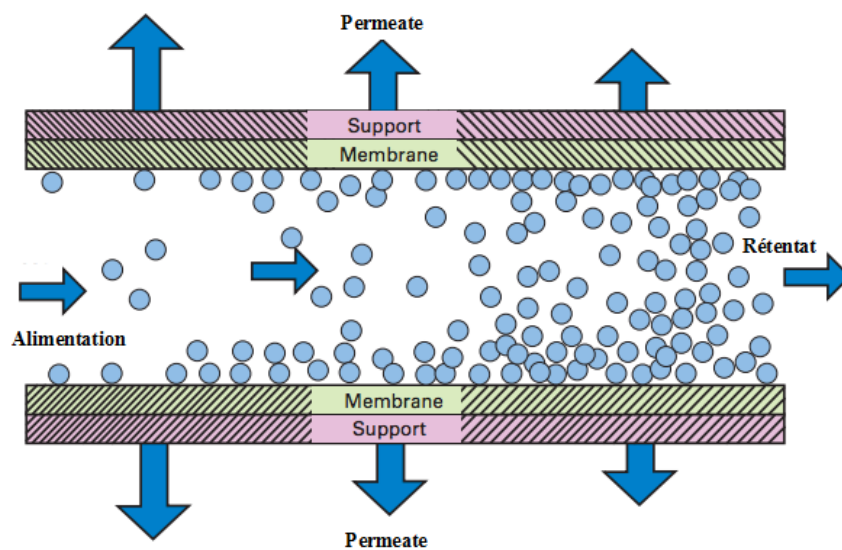


Figure 5.7: Principe de fonctionnement d'une membrane de nanofiltration [63]

5.5.4-Membranes

Une membrane de nanofiltration est artificielle poreuse souvent porteuse d'une charge électrique fixée. Les pores ont un diamètre de l'ordre du nanomètre [64]

Il s'agit d'une structure asymétrique comprenant trois Couches (figure 5.6):

- un support macroporeux offrant une bonne résistance mécanique et des flux de solvants élevés.

une couche intermédiaire assurant la liaison entre le support et la couche finale active en nano-filtration dont les deux caractéristiques principales sont une faible épaisseur, inférieure au micron et des diamètres de pore de l'ordre du nm présentant une distribution en taille très étroite afin d'assurer à la fois des flux élevés et une bonne sélectivité de séparation [64-65].

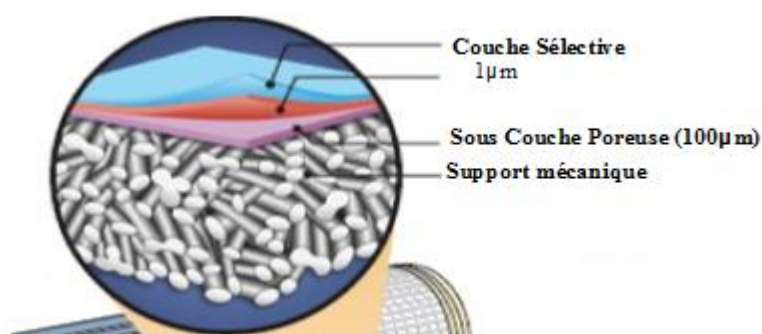


Figure 5.8 : Structure d'une membrane composite [65]

5.5.5 Principe des procédés membranaires

Les procédés de séparation par membranes sont des opérations unitaires, au même titre que la distillation, la cristallisation, l'extraction et la filtration. La taille des pores dépend de la membrane utilisée.

Une membrane est une barrière de quelques centaines de nanomètres à d'épaisseur, sélective, qui sous l'effet d'une force de transfert, va permettre ou interdire le passage de certains composants entre deux milieux qu'elle sépare [64-65]. La sélectivité correspond à l'ensemble des taux de perméabilité aux différentes substances contenues dans une solution, la force de transfert recouvre le gradient de pression, de concentration. De ce fait

les membranes incluent une grande variété de matériaux et de structure qui forment autant de possibilités de configuration et de classification.

Les procédés membranaires peuvent être classés suivant la nature des membranes utilisées, selon les types de solutés qu'ils sont capables de séparer. [65-66]

5.5.6 Microfiltration

La microfiltration est nécessaire pour assurer une eau potable pure du point de vue bactériologique qui est capables de retenir des particules plus grandes que 0,1 μ m. Ces membranes permettent donc de retenir les bactéries et les kystes de Giardia Lamblia et de Cryptosporidium Parvum. L'utilisation principale de la microfiltration reste la clarification élimination des particules en suspension PES. [67-68]

5.5.7-Application Industrielles de l'Ultrafiltration

Les principales applications de l'osmose inverse et de l'ultrafiltration sont les suivantes:

- traitement des eaux: dessalement de l'eau de mer et des eaux saumâtres, production de l'eau ultra-pure pour l'industrie pharmaceutique. [67-68]
- pas d'intervention de réactifs chimiques comme des agents d'extraction qui sont des sources de pollution à faible Consommation énergétique vis à vis de la distillation pour le dessalement de l'eau.
- Colmatage des membranes conduit à deux problèmes diminue la perméabilité et modification de la sélectivité.
- sélectivité entre les espèces chimiques/soluté inférieure à 1.
- la résistance mécanique est la mauvaise tenue aux réactifs utilisés pour le nettoyage endommage la membrane est réduit ca durée de vie.



Figure 5.9- Exemple de la Station de traitement d'eau industrielle par osmose inverse.

5.6- L'osmose inverse (RO) :

L'osmose directe est un phénomène naturel de diffusion entre deux solutions de concentrations différentes à travers une membrane semi-perméable faisant office de cloison de séparation.

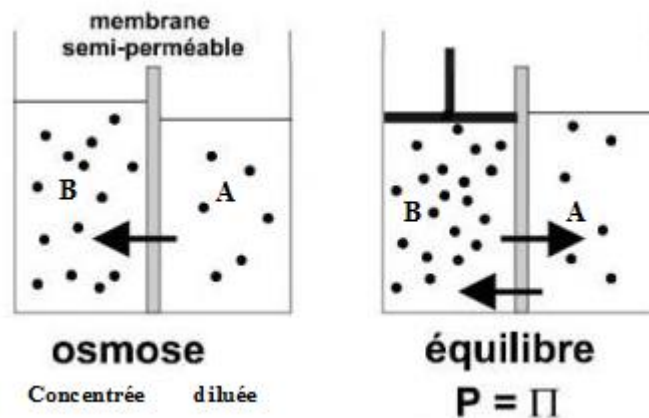


Figure. 5.10- Principe de l'osmose [70].

Le phénomène de l'osmose inverse consiste à appliquer une pression supérieure à la pression osmotique sur la solution à filtrer (riche en molécules dissoutes) pour obtenir de l'eau pure. Cette technique permet de filtrer les molécules dissoutes de petite taille, les sels dissous ou les ions métalliques [71].

En appliquant une pression "P" sur la partie "B" contenant les matières dissoutes, les molécules d'eau diffusent vers l'eau purifiée de la partie "A", donc la concentration de matières dissoutes dans l'eau de l'autre côté de la membrane (B) s'accroît [70].

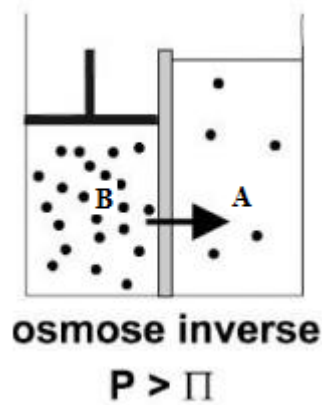


Figure. 5.11- Principe de l'osmose inverse [70].

Plusieurs applications sont possibles dans l'utilisation des osmoseurs :

- Les osmoseurs utilisés en tête sont destinés à la déminéralisation de l'eau potable qui est traitée en parallèle par un passage sur des lits mélangés de résines échangeuses d'ions [71, 72].

La pression osmotique dépend de la concentration du soluté, la température et des caractéristiques du soluté [72, 73].

Dans la mesure où il y a transfert d'eau de la solution diluée vers la solution concentrée, il faut admettre que le potentiel chimique de l'eau est plus grand dans la solution diluée que dans la solution concentrée. Le potentiel chimique μ_l de l'eau dans la solution concentrée est donné par la relation (eq – (5.18) [64, 73].

$$\mu = \mu_1 + RT \ln a_1 + (P - 1)V_1 \quad \text{eq – (5.18)}$$

Le potentiel chimique de l'eau dans la solution **diluée** est le même que dans la solution concentrée à l'équilibre donc on peut écrire: $\mu = \mu_1$

Soit : $RT \ln a_1 + \pi V_1 = 0$

$$RT \ln a_1 + \pi V_1 = 0 \quad \text{eq – (5.19)}$$

D'où on déduit l'expression de la pression osmotique :

$$\pi = -\left(\frac{RT}{V_1}\right) \ln a_1 \quad \text{eq - (5.20)}$$

Dans le cas de solutions diluées, l'activité du solvant fraction molaire X_1 , d'où :

$$\pi = -\left(\frac{RT}{V_1}\right) \ln X_1 = -\left(\frac{RT}{V_1}\right) \ln(1 - X_2) \quad \text{eq - (5.21)}$$

Où X_2 est la fraction molaire du soluté. La solution étant diluée, on peut écrire [50]. :

$$\ln(1 - X_2) = -\left(X_2 + \frac{1}{2}X_2^2 + \frac{1}{3}X_2^3 + \dots\right) \quad \text{eq - (5.22)}$$

$$\pi = -\left(\frac{RT}{V_1}\right) \ln(1 - X_2) = -\left(\frac{RT}{V_1}\right) X_2 = -\left(\frac{RT}{V_1}\right) \frac{N_2}{N_1} \quad \text{eq - (5.23)}$$

Le terme $N_1 V_1$ qui représente le volume du solvant peut être assimilé au volume de la **V de la solution au** la concentration molaire C du soluté s'exprime par la relation suivante

$C = \frac{N_2}{V}$ **Qui donne l'expression suivante :**

$$\pi = RT * C \quad \text{eq - (5.24)}$$

Cette loi est connue sous le nom de la loi de **Van't Hoff** et peut être comparée à la loi des gaz parfaits. Dans le cas où le soluté est une association de plusieurs ions de nature différente, la pression osmotique est fonction du degré i de dissociation à l'équilibre d'où :

$$\pi = iRT * C \quad \text{eq - (5.25)}$$

i : Coefficient de dissociation

Cette formule fait apparaître que la pression osmotique est d'autant plus élevée que la concentration de la solution est élevée.

5.7-Électro-déionisation (EDI) :

L'électro-déionisation est un nouveau procédé de traitement de l'eau résultant de la combinaison de deux techniques : l'électrodialyse et l'échange d'ions.

Il s'agit d'un procédé, à base de résines échangeuses d'ions, capable de désioniser efficacement l'eau tout en régénérant ses résines en continu sous l'effet d'un courant électrique.

L'électro-déionisation comporte une alternance de membranes échangeuses de cations et d'anions disposées parallèlement les unes aux autres, et séparées par supports qui font respectivement office de compartiments de dilution et de concentration. [74-75]

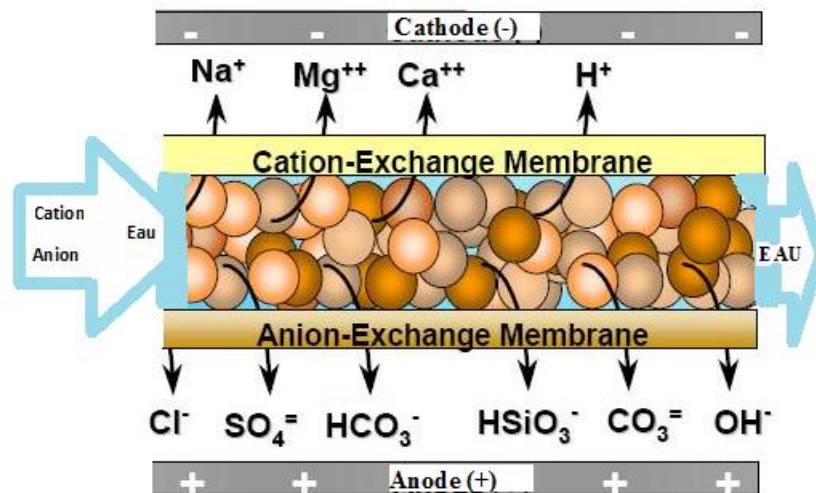


Figure 5.12: Processus d'électrodéionisation

5.8- La distillation :

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

Il est ainsi possible de créer une phase gazeuse ayant une composition différente du mélange initial. Par condensation de ces vapeurs, un liquide appelé distillat peut être récupéré avec une concentration élevée du composé le plus volatil [76].

Cependant, la distillation industrielle est un peu différente que les autres types de distillation, son fonctionnement est continu avec un débit suffisant et le distillateur gagne de l'énergie à partir du recyclage de l'eau de refroidissement [76].

Différents sont les types de distillateurs que l'on peut trouver au niveau industriel :

5.8.1-Distillateur à simple effet (évaporateur) : L'eau est portée à ébullition jusqu'à évaporation à une basse pression (la température d'ébullition de l'eau diminue avec la pression). Puis on récupère la vapeur d'eau qui se condense en se refroidissant. Les gouttelettes d'eau douce sont alors recueillies. Hormis, la technique est peu utilisée aujourd'hui en raison de son faible rendement énergétique, contrairement à la distillation à multiples effets [76].

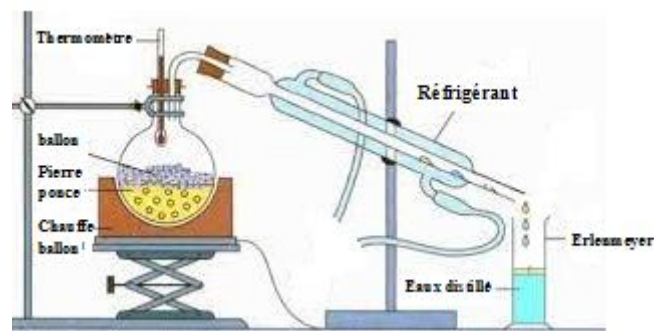


Figure 5.13-Distillation simple de l'eau

5.8.2-Distillateur à multiples effets :

Il est constitué de plusieurs évaporateurs en série que l'on appelle effets. La vapeur sortante du premier effet se condense au niveau du deuxième et l'énergie libérée par la condensation sert à évaporer l'eau qui s'y trouve. Le troisième évaporateur est un condenseur pour les vapeurs résultantes du second effet et ainsi de suite. La vapeur du dernier effet sert à réchauffer l'eau d'alimentation du premier effet. En l'absence de pertes calorifiques, on peut donc réutiliser la chaleur latente à l'infini. En effet, il y a toujours des pertes et le nombre d'effets est limité par des contraintes techniques et économiques. Ce type de distillation est le plus couramment utilisé pour produire de l'EPPI [77, 78].

5.8.3-La thermocompression :

La technique de distillation par thermocompression est un procédé alternatif pour produire de l'EPPI. Elle est utilisée en routine dans le dessalement de l'eau de mer. Dans ce procédé, la colonne à distillation est couplée à un compresseur pour condenser la vapeur pure produite. Cette technologie est aujourd'hui plébiscitée pour son rendement énergétique meilleur que la distillation à multiples effets. L'eau d'alimentation est préchauffée par l'EPPI déjà produite, puis injectée dans la colonne de distillation [79].

Un apport d'énergie au niveau de la colonne vaporise l'eau d'alimentation en tête de colonne. Un compresseur condense la vapeur produite en sortie de colonne. La compression de la vapeur libère de l'énergie sous forme de chaleur et génère de l'eau à l'état liquide, l'EPPI surchauffée est alors réintroduite dans la colonne du distillateur via un échangeur afin de vaporiser l'eau d'alimentation [80].

5.9-Filtration :

La filtration c'est une méthode pour éliminer des impuretés de l'eau en la faisant passer à travers un système filtrant. Généralement, tout système de purification de l'eau dans l'industrie comprend une première étape de filtration particulière.

La filtration est nécessaire pour protéger le matériel de purification de l'eau, qu'il s'agisse de pompe, de résines échangeuses d'ions ou de membranes d'osmose inverse, pour éviter le colmatage. C'est pourquoi une préfiltration est souvent utilisée comme le premier maillon d'une chaîne de purification d'eau afin d'éliminer les grosses particules en suspension, des coliformes, des virus, des parasites et réduire la turbidité. [81].

Il existe plusieurs types de filtres utilisés dans la purification de l'eau dans l'industrie, exemple : filtres à sable, filtres à cartouches lavables et filtres autonettoyants... Ceux qui se distinguent le plus sont : les filtres à sable ou à cartouches. Il peut aussi s'agir d'antracite ou de sable de vert, ou silice.

5.10-Désinfection

Il existe actuellement quatre méthodes courantes pour la désinfection de l'eau:

- La chloration de l'eau
- La stérilisation par les rayons U.V.
- L'ozonisation
- La microfiltration

5.10.1-Ozonisation :

5.10.1.1. Désinfection par ozonation :

L'ozone est un Composé de trois atomes d'oxygène, possède un pouvoir désinfectant très grand, plus efficace que celui du chlore. Il est instable et se décompose naturellement en oxygène. Le principe général de l'ozonation des eaux réside dans les propriétés de la molécule de trioxygène à réagir avec la matière organique en générant des molécules de plus faible masse moléculaire. [82 ,72]

Les composés quinoniques et par ouverture du cycle aromatique en produits aliphatiques à fonction carbonyles et carboxyles [83]. Les molécules organique porteuses de groupements attracteurs d'électrons, moins réactives vis-à-vis de l'ozone, seront transformées en composés métabstitués peu sensibles par la suite à l'action de l'ozone.

Les réactions de type électrophiles sont très favorisées quand le composé cible est sous forme ionisée, ce qui implique une influence importante du PH [84].

La réactivité moléculaire de l'ozone est sélective et cette sélectivité peut être mise à profit pour certains effluents industriels en réduisant la consommation de cet oxydant par rapport à un oxydant moins sélectif. En revanche, l'ozonation peut conduire à l'accumulation de molécules insensibles à son action, comme les aldéhydes et les acides carboxyliques, dans le milieu [85]. L'ozonation des effluents industriels dans divers secteurs, textile (décoloration et élimination des surfactants), raffinerie, papeterie,

pharmaceutique permet de réduire 10 à 90% leur demande chimique en oxygène DCO et améliore sensiblement la biodégradabilité peut baisser en raison de l'accumulation de produits toxiques formés au cours de l'oxydation [86].

Certaines eaux industrielles sont néanmoins traitables par ozonation en milieu basique. Un abattement de 90% de la DCO sur des effluents de distilleries est obtenu par ozonation avec un PH compris entre 9 et 11 [87].

L'ozonation induit donc la dissociation de diverses molécules complexes produisant des substances plus accessibles à la dégradation biologique. En plus des polluants, l'ozone a en outre la capacité de détruire les microorganismes contenant des amino-groupes, liaisons doubles ou systèmes aromatiques accessibles, ce qui lui confère un grand intérêt en tant que désinfectant dans le traitement des eaux à usage pharmaceutique [82, 88].

L'ozone est généré par des appareils appelés ozoneurs ou générateurs d'ozone. Produit à partir de l'oxygène.

5.10.1.2-Propriétés de l'Ozonation

Les polluants ayant une constante de vitesse de réaction importante réagissent très rapidement avec l'ozone. Les différences de constantes de réaction résultent essentiellement des différents points d'action de l'ozone sur les molécules [82 ,72].

5.10.1.3-Les avantages de l'ozone :

- L'ozone élimine les bactéries, virus et autres contaminants organiques et inorganiques.
- L'ozone permet de réduire de manière significative les niveaux de produits chimiques dangereux, tels que le chlore.
- L'ozone c'est un désinfectant pour les produits résiduels chlorés, goûts et odeurs

En associant l'ozone avec les UV ou du peroxyde, des processus avancés d'oxydation se créent alors, capables de réduire même les substances les plus persistantes [82 ,72].

5.10.4- Traitement par rayonnement ultraviolet (UV) :

5.10.4.1- Domaine Spectral

Les rayons ultra-violet sont une onde électromagnétique et regroupent des fréquences oscillantes entre 10 et 400 nm (10 nm étant la limite des rayons X et 400 nm la limite des radiations visibles).

5.10.4.2-L'action stérilisante

Si l'eau traitée doit être distribuée en réseau ou stockée, il convient de vérifier qu'il n'existe pas de phénomène de reviviscence des micro-organismes mal inactivés par les rayonnements UV ou ayant réparé leurs lésions [88, 89].

L'action stérilisante, est due à la perturbation apportée par les radiations ultra- violettes dans la structure chimique des constituants de la cellule vivante, et par suite, de leur fonctionnement. La courbe d'adsorption de l'ADN (acide désoxyribonucléique), véritable support de l'information génétique dans le noyau des cellules, pour des longueurs d'onde comprises entre 200 et 285 nm met en évidence un pic à la longueur d'onde de 257 nm, c'est à dire un profond effet germicide à cette longueur d'onde [88, 89].

Suivant la quantité d'énergie UV reçue, la cellule vivante sera soit stérilisée (effet bactériostatique) soit détruite (effet bactéricide) :

5.10.4.3-L'effet bactériostatique : dans le cas d'une absorption modérée d'énergie UV, permet à la cellule de continuer à vivre, mais sans avoir la possibilité de se reproduire. Cette cellule est donc condamnée à disparaître [86].

5.10.4.4-L'effet bactéricide : dans le cas d'une absorption d'énergie supérieure à une certaine dose, permet la destruction de la cellule.

L'action abiotique des radiations UV sera d'autant plus efficace que la structure de l'être vivant se rapprochera de la structure mono-cellulaire. Les microbes, virus, bactéries, seront donc particulièrement sensibles aux rayons UV puis pour des doses plus fortes les végétaux inférieurs tels que les algues, les moisissures et leurs spores [88, 89].

5.10.5. Procédés d'oxydation avancés (POA) :

Les POA sont basés sur la production in situ d'un oxydant très puissant, le radical hydroxyle (HO^\bullet), qui réagit avec la matière organique pour conduire à sa minéralisation [90, 91].

5.10.5.1. Sono-chimie : la sono-chimie est une des techniques récentes d'oxydation avancées, basée sur le phénomène de cavitation généré par des ondes ultrasonores a connu un essor considérable dans le traitement des eaux [89, 88].

En effet, lorsqu'une onde de pression périodique est appliquée à un liquide, il y a création et évolution de bulles de cavitation [93, 92].

Soumises aux fluctuations de pression, ces bulles vont croître puis s'effondrer brutalement [93, 92]. La durée de l'effondrement de ces cavités est de l'ordre de $1 \mu\text{s}$ [92]. Au stade final de l'implosion de la bulle, la température atteint plusieurs milliers de degré et la pression plusieurs centaines d'atmosphère; La bulle se comporte alors comme un réacteur multifonctions [92, 94]

Composés vaporisés dans la bulle (polluants volatils et hydrophobes) sont pyrolysés [93, 91]. Des radicaux (HO^\bullet , H^\bullet , HOO^\bullet), issus de la sonolyse de l'eau, sont éjectés dans le milieu où ils vont réagir avec les composés en solution (polluants hydrophiles et non volatils) [91].

5.10.5.2. Elimination de contaminants organiques par la sono-chimie :

L'intermédiaire de procédés d'oxydation. Ces techniques de traitement conduisent à une minéralisation partielle ou complète des polluants organiques. Elles font appel à des intermédiaires radicalaires très réactifs, particulièrement les radicaux hydroxyles (HO^\bullet), à température ambiante dont le pouvoir oxydant est supérieur à celui des oxydants conventionnels (Cl_2 , ClO_2 , O_3 , H_2O_2 , etc...) [93, 91].

La plus grande partie des contaminants organiques dans l'eau s'élimine sous l'action d'une onde acoustique. Le mode d'élimination et les rendements sont reliés aux caractéristiques physicochimiques des composés.

6-Stockage et distribution d'eau à usage pharmaceutique :

Le stockage d'eau pour des utilisations pharmaceutiques doit être adapté à la station de purification pour assurer l'exploitation d'eau d'une qualité suivant les normes utilisées à l'échelle nationale aux points d'utilisation et assurer le bon fonctionnement de l'équipement de purification [95, 96].

Le stockage et la distribution jouent un rôle important dans le système de purification après traitement selon une méthode appropriée, elle peut être utilisée directement, ou, plus souvent, stocké pour être ensuite distribuée. L'analyse microbienne et la recontamination de l'eau (EP, EPPI vrac, EHP,) doit être instantanée pour prévenir la prolifération de cette dernière dans le lieu de stockage et la distribution par un système d'enregistrement informatique en ligne pour assurer la bonne qualité de l'eau [95, 96].

6.1-Effet des Matériaux en contact avec les systèmes d'eau à usage pharmaceutique

Les matériaux comme les tuyauteries, vannes, joints, raccords et instruments en générale qui entrent en contact avec des eaux à usage pharmaceutique, doivent être choisis pour répondre aux normes et objectifs de la qualité de ces eaux à usage pharmaceutique:

Parmi ses objectifs on a [95, 96]:

6.1.1-Effet des interactions : les matériaux en contact avec les eaux à usage pharmaceutique doivent être non réactifs lors de la désinfection du système, le changement des températures de d'utilisation et des produits chimiques qui soient compatibles en opération et pendant la désinfection.

6.1.2-Effet de la corrosion : Les différentes eaux à usage pharmaceutique purifiées (EP, EHP et EPPI vrac) sont hautement corrosives.

6.2-Conditions cuves de stockage

La dimensionnement et conception de la cuve de stockage d'eaux à usage pharmaceutique doivent tenir compte des points suivants [95, 96]:

6.2.1- Le calcul dimensionnel de cette capacité de stockage est relatif à l'achèvement d'un cycle de fabrication d'eau usage pharmaceutique.

6.2.2- La nécessité de maintenir l'équipement de production en mode semi-continu de manière à éviter la perturbation de l'équipement par des fréquentes de démarrage et d'arrêt trop long.

6.3- Effet de la contamination

L'optimisation de l'espace cuve de stockage d'eaux à usage pharmaceutique est indispensable pour éviter la prolifération des microorganismes à l'aide de contact de l'aire avec de gouttelettes d'eau condenser.

6.3.1. Types de contamination : sont classés en Trois grandes catégories [95, 97] :

6.3.1-1 La contamination particulaire : usure des équipements, procédé de fabrication (opérations mécaniques ou chimiques). Caractérisée par le diamètre faible des particules inférieur au seuil de visibilité qui est de 30µm.

6.3.1-2 La contamination microbienne : organismes vivants : levures, moisissures, bactéries et virus [95, 97].

6.3.1-3 La contamination chimique: sont de nature solides ou liquides ou de gaz sous formes de fines particules.

6.4- Effet Circuit de distribution d'eau

La distribution d'eau purifiée, hautement purifiée et eau pour préparation injectable vrac doit être effectuée à l'aide d'une boucle recerclée en permanence.

6.5-Effet de la température

Les échangeurs de température sont utilisés dans un système pour réchauffer ou refroidir l'eau à usage pharmaceutique, afin d'éviter la contamination.

6.6-Effet de la Pompes de recirculation

Les pompes de recirculation doivent être d'une conception sanitaire pour empêcher la contamination du système.

II. Exercice d'Application

Exercice N°II.1 :

Adsorption de CO sur du charbon actif

L'adsorption de l'oxyde carbone sur 3 g de charbon activé est étudiée à 0 °C. On mesure la quantité V ramenée aux conditions NTP de gaz adsorbé sous différentes pressions P.

Les résultats apparaissent dans le tableau qui suit :

P (mmHg)	75	185	315	545	890
V (cm ³)	8	17	30	40	57

Montrez graphiquement que les résultats se satisfont à l'isotherme de LANGMUIR et calculez les coefficients a et b de cette isotherme [98].

Calculez les constantes de cette équation.

Que représente V_m .

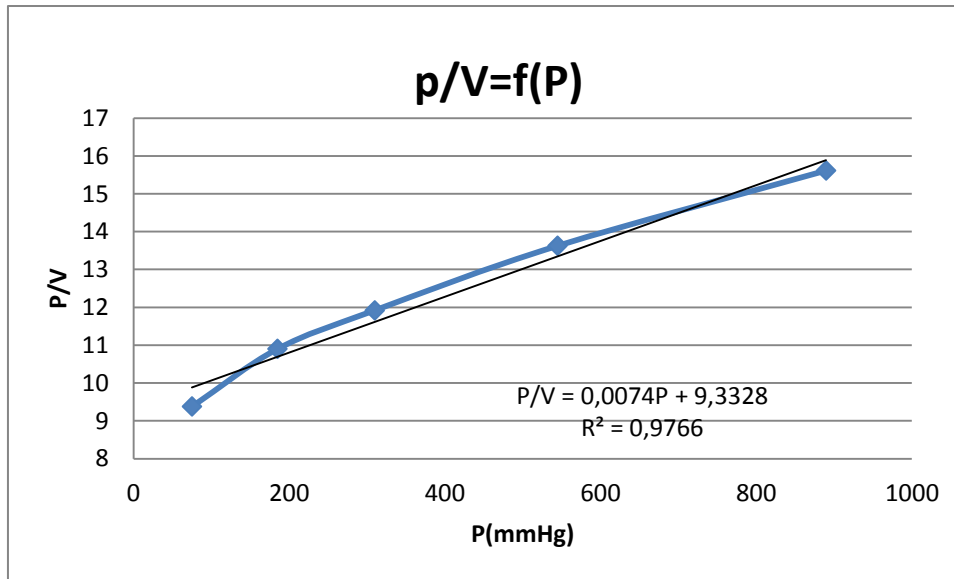
- À partir de ces résultats, calculez le volume d'oxyde de carbone adsorbé par 1 g de charbon activé en équilibre avec une pression de 400 mm Hg de CO.

Solution de L'Exercice N°II.1

On rappelle l'équation de Langmuir :

$$\frac{P}{V} = \frac{1}{bV_m} + \frac{P}{V_m}$$

P (mmHg)	75	185	310	545	890
V (cm ³)	8	17	26	40	57
P/V	9,375	10,9	11,92	13,625	15,614



1- Calcul de b et V_m à partir du graphe

$$\frac{1}{V_m} = 0,0074 \rightarrow V_m = 135,135 \text{ Cm}^3$$

Et

$$\frac{1}{bV_m} = 9,3328 \rightarrow b = \frac{1}{9,3328 \times 135,135} = 7,92 \cdot 10^{-4} (\text{mmHg})^{-1}$$

V_m représente le volume correspondant à une monocouche

2- Volume adsorbé à 200 mm Hg, le graphique précédent a donné l'équation suivante :

$$\frac{P}{V} = 0,0074P + 9,3328 \rightarrow V = \frac{P}{0,0074P + 9,3328}$$

$$V = \frac{200}{0,0074 \times 200 + 9,3328} = \frac{200}{10,8128} = 18,496 \text{ Cm}^3$$

$$V = 18,496 \text{ Cm}^3$$

Soit donc pour 3 g de charbon activé : $V = 18,496 \text{ cm}^3$ soit donc $6,16 \text{ cm}^3$ pour 1g charbon activé.

Exercice N°II.2

Calcul du nombre des monocouches Sur la surface d'un solide à 23 °C, on mesure la quantité ramenée aux conditions standards TPN de divers gaz. Sachant que la surface du solide est de 2000 cm², et en supposant que chaque molécule occupe une surface égale au carré de son diamètre, calculez dans chacun des cas apparaissant dans le tableau qui suit, le nombre de monocouches de molécules [98].

Molécules	Volume TPN (cm ³)	Diamètre moléculaire (nm)
N ₂	0,05	0,38
H ₂ O	0,36	0,22

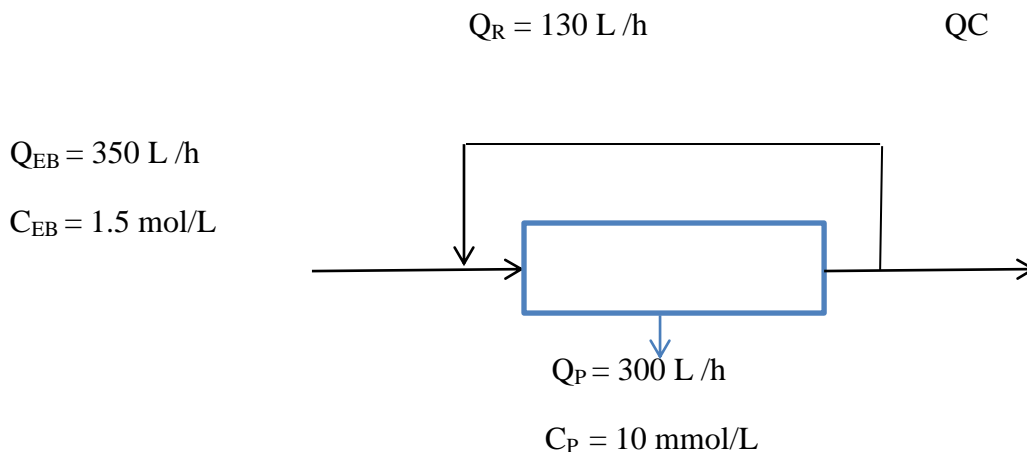
Taysir Hamieh Université Libanaise – Faculté des Sciences Beyrouth, Liban, 2018

Exercice N°II.3

Soit installation d'osmose inverse suivante

1. Calculer le débit réel de filtration Q_F
2. Calculer le taux de conversion Y de l'installation

Calculer le taux de rétention en sel R_m , le passage en sel Ps et le facteur de concentration F_c de l'installation [99].



Solution de L'Exercice N°II.3

1. Calcul du débit réel de filtration Q_F

$$Q_F = Q_{EB} + Q_R$$

$$Q_F = 350 + 130 = 480 \text{ L/h}$$

2. Calcul du taux de conversion Y de l'installation

$$Y = \frac{Q_P}{Q_{EB}} \text{ et } Y = \frac{Q_P}{Q_F}$$

$$Y = \frac{300}{350} = 85,7\% \text{ au } Y = \frac{300}{480} = 62,5\%$$

3. Calcul du taux de rétention en sel R_m , le passage en sel P_s et le facteur de concentration F_c de l'installation

Les équations de bilans de matière sont comme suit

$$Q_{AL} = Q_F = Q_{EB} + Q_R$$

$$Q_{EB} = Q_P + Q_C \rightarrow Q_C = Q_{EB} - Q_P = 350 - 300 = 50 \text{ L/h}$$

Les équations de flux de matière sont comme suit

$$Q_{AL} \cdot C_{AL} = Q_P \cdot C_P + Q_C \cdot C_C + Q_R \cdot C_R = Q_{EB} \cdot C_{EB} + Q_R \cdot C_R$$

$$C_C = \frac{Q_{EB} \cdot C_{EB} - Q_P \cdot C_P}{Q_C} = \frac{350 \cdot 1,5 - 300 \cdot 10^{-2}}{50} = 10,44 \text{ mol/L}$$

$$C_{AL} = \frac{Q_{EB} \cdot C_{EB} + Q_R \cdot C_R}{Q_{AL}} = \frac{350 \cdot 1,5 - 130 \cdot 10,44}{480} = 3,92 \text{ mol/l}$$

$$R_m = 1 - \frac{C_P}{C_{AL}} = 1 - \frac{0,01}{3,92} = 99,75\%$$

$$P_s = \frac{C_P}{C_{AL}} = \frac{0,01}{3,92} = 0,25\%$$

$$F_C = \frac{C_R}{Q_{AL}} = \frac{10,44}{3,92} = 2,66$$

Exercice N°II.4

Soit deux compartiment liquidien A et B séparés par une membrane semi perméable, se trouvant à la température $T = 20^\circ\text{C}$, dans chacun d'eux est plongé un capillaire.

Le compartiment A renferme une solution de NaCl à 20 mg /l, l'autre une solution de glucose à 10 mg /l [100].

1. Sur quel compartiment faut-il exercer une pression pour éviter tout transfert de solvant à travers la membrane.
2. Calculer la pression osmotique résultante qu'exerceraient ces deux solutions sur membrane.
3. Quelle est la différence de niveau dans les deux capillaires.

On donne : $R = 8,31 \text{ J/K} \cdot \text{mol} = 0,082 \text{ atm} \cdot \text{l/K} \cdot \text{mol}$, $\rho = 1 \text{ g/cm}^3$, $g = 10 \text{ m/s}^2$; $M_{\text{NaCl}} = 58,44 \text{ g/mol}$, $M_{\text{Glucose}} = 180 \text{ g/mol}$.

Solution de L'Exercice N°II.4

$$1/C_{PA} = 20 \text{ mg/l} ; M_{\text{NaCl}} = 58,44 \text{ g/mole}$$

$$C_{PB} = 10 \text{ mg/l} ; M_{\text{glucose}} = 180 \text{ g/mole}$$

$$C_A = \frac{C_{PA}}{M} = \frac{20 \times 10^{-3}}{58,44} = 3,42 \times 10^{-4} \text{ M}$$

$$C_B = \frac{C_{PB}}{M} = \frac{10 \times 10^{-3}}{180} = 0,55 \times 10^{-4} \text{ M}$$

$C_A > C_B \rightarrow$ l'eau se déplace de B vers A Donc on doit exercer une pression sur le compartiment A

2/Pression osmotique :

$$\pi = \pi_A - \pi_B = RT(C_A - C_B)$$

$$\pi = \pi_A - \pi_B = 8,31(20 + 273)(3,42 \cdot 10^{-4} - 0,55 \cdot 10^{-4}) = 698,8 \text{ Pa}$$

$$\pi = \pi_A - \pi_B = 8,31(20 + 273)(3,42 \cdot 10^{-4} - 0,55 \cdot 10^{-4}) = 698,8 \text{ Pa}$$

$$\pi = 698,8 \text{ Pa}$$

3/calcul de la différence de niveau dans les deux capillaires

$$\pi = \rho gh$$

$$h = \frac{\pi}{\rho g} = \frac{698,8}{10^4} = 0,07 \text{ m} = 70 \text{ mm}$$

$$h = 70 \text{ mm}$$

Exercice N°II.5

-Calculer la différence entre les concentrations de solutés de part et d'autre d'une membrane semi-perméable qui provoquerait une pression osmotique de 5 atm à 37°C [100].

$$R = 0,082 \text{ L.atm.K}^{-1}.\text{mol}^{-1} = 82,06 \text{ atm.cm}^3.\text{mol}^{-1}.\text{K}^{-1} = 8,31 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$$

Solution de L'Exercice N°II.5

La pression osmotique est définie comme étant la pression qu'il faut exercer sur la solution pour empêcher le passage de solvant à travers la membrane

$$\pi = \pi_A - \pi_B = RT(C_A - C_B)$$

$$\pi = \pi_A - \pi_B = RT\Delta C$$

$$\Delta C = \frac{\pi}{RT} = \frac{7}{0,082(35 + 273)} = \frac{7}{25,25} = 0,27 \text{ mol/L}$$

$$\Delta C = 0,27 \text{ M}$$

Exercice N°II.6

Un Décanteur à une profondeur 2,6 m et une vitesse de chute de 0,02 Cm/s.

-Calculer la durée de séjour de l'eau, en admettant un rendement de 65%.

Solution de L'Exercice N°II.6

Calcul de la durée de séjour de l'eau

$$R(\%) = \frac{U_S}{U_{Chut}} \rightarrow U_S = R(\%) \times U_{Chut} = 0,02 \cdot 10^{-2} \cdot 0,65 = 1,3 \cdot 10^{-4} m/s$$

$$R(\%) = \frac{U_{chut}}{U_S} \rightarrow U_S = \frac{U_{chut}}{R(\%)} = \frac{0,02 \cdot 10^{-2}}{0,65} = 3,076 \cdot 10^{-4} m/s$$

$$U_S = \frac{H}{t_s} \rightarrow t_s = \frac{H}{U_S} = \frac{2,6}{3,076 \cdot 10^{-4}} = \frac{2,6}{1,3 \cdot 10^{-4}} = 8\,452,53\,s = 20\,000\,s = 2h = 5h$$

Exercice N°II.7

Une solution à une température T, en dissolvant 30 g d'un soluté dans 150 g d'eau de tension maximum de vapeur égale à 17.53 mmHg, sachant que la solution obtenue présente une tension de vapeur saturante de 17.35 mmHg [100].

Calculer la masse molaire du soluté :

Solution de L'Exercice N°II.7

$$P_{Solution} = P_{Soluté}(1 - N_{Soluté})$$

$$N_{Soluté} = 1 - \frac{P_{Soluté}}{P_{Solution}} = 1 - \frac{17,35}{17,53} = 0,01$$

$$N_{Soluté} = 0,01$$

$$\begin{aligned} N_{Soluté} &= \frac{n_{soluté}}{n_{eau} + n_{soluté}} = \frac{\frac{m_{soluté}}{M_{soluté}}}{\frac{m_{eau}}{M_{eau}} + \frac{m_{soluté}}{M_{soluté}}} = \frac{m_{soluté}}{\frac{m_{eau} \times M_{soluté}}{M_{eau}} + m_{soluté}} \\ &= \frac{30}{\frac{150 \times M_{soluté}}{18} + 30} \end{aligned}$$

$$N_{\text{Soluté}} = \frac{30}{\frac{150 \times M_{\text{soluté}}}{18} + 30} = 0,01 \rightarrow M_{\text{soluté}} = \left(\frac{30}{0,01} - 30 \right) \times \frac{18}{150} = 356,4 \text{ g/mol}$$

$$N_{\text{Soluté}} = 356,4 \text{ g/mol}$$

La valeur la plus proche est $M_{\text{Lactose}} = 342 \text{ g/mole}$

Exercice N°II.8

Calculer le volume et les dimensions d'un mélangeur de coagulation équipé par la turbine de Rushton et la puissance d'agitation nécessaire, si les particules dans le mélangeur sont sphériques dont le diamètre moyen égal à $2 \mu\text{m}$. Etant donné qu'un litre d'eau contient 7,84 mg de particules colloïdales (MES) et leur densité est égale à 1,2 et le débit entre dans le mélangeur égale à $1,67 \text{ m}^3/\text{h}$ [101]. $T_{\text{eau}} = 25^\circ\text{C}$ (température de l'eau) $\rho_{\text{eau}} = 999,7 \text{ kg/m}^3$ $d_{\text{pc}} = 2 \mu\text{m}$

Exercice N°II.9

On souhaite séparer les particules d'un solvant visqueux par centrifugation. Une centrifugeuse cylindrique, dont les caractéristiques sont portées sur la figure ci-contre, est utilisée. Les particules sont telles que $\rho_p = 1460 \text{ kg m}^{-3}$. La masse volumique du solvant est $\rho_f = 800 \text{ kg m}^{-3}$ et sa viscosité $\mu = 0,1 \text{ Pa s}$ [101].

-Calculer le diamètre des particules les plus grosses subsistant dans le liquide de sortie pour une vitesse de rotation de 23000 rpm (révolutions par minutes) et un débit $Q_v = 0,002832 \text{ m}^3/\text{h}$.

Références

- [1] Farshid Sadeghipour Ecole de Pharmacie Genève – Lausanne Introduction à la formulation la formulation pharmaceutique: Eau pour l'usage pharmaceutique. Cours de 2^{ème} Année de Master en Pharmacie Préparation pharmaceutique en petites quantités Section des Sciences pharmaceutiques
- [2] Le développement des médicaments Chapitre 36, Disponible sur https://complements.lavoisier.net/Stryer_Chapitre36.pdf.
- [3] S. Fatmi, « cours procédés pharmaceutique », Licence Génie des procédés, Université A. Mira – Bejaia, 2016.
- [4] Baouia K. (2018). Traitement des eaux Mémoire de master en génie civil et hydraulique, Université Kasdi Merbah, Ouargla.
- [5] Paul L. (2010). Méthodes d'analyse et d'appréciation des cours d'eau. Analyses physico-chimiques, nutriments. L'environnement pratique n°1005. Office fédéral de l'environnement, Berne.44 p. Pharmacopée européenne 9ème Edition (2019) : Réf 04/2017 :0169
- [6] K. Peter C. Vollhardt, Neil E. Schore, « Traité de chimie organique », 5^{ème} édition, De boeck, 2009.
- [7] F.Dimascio., J.Wood, J.M.Fenton. Continuous electrodeionization: production of highpurity water without regeneration chemical. The electrochemical society interface, (1998), 26-29.
- [8] O. Allo, P. Blanc et M. Delmasso, « pharmacie galénique BP », Edition Groupe Liaison SA Prophyre, 2005.
- [9] KADOUCHE S .2014 Cours de master chimie de l'environnement .Adoucissement de l'eau .Différentes méthodes d'adoucissement de l'eau.
- [10] DIMASCIO F., WOOD J., FENTON J.M.1998. Continuous electrodeionization: production of highpurity water without regeneration chemical. The electrochemical society interface, 26-29
- [11] : **Thomas O.** (1995). Métrologie des eaux résiduaire. Edition Tec et Doc Lavoisier, France.191 pages.
- [12] Kson .S , E. Laporte. Les exigences des différentes pharmacopées en matière d'eau
- [13] LERARI F., MEDDAD C. Maitrise de la qualité de l'eau purifiée et son application pour valider une procédure de nettoyage. doc : pharmacie : Université d'Alger
- [14]. Nisbet M et Verneaux J., 1970. Composantes chimiques des eaux courantes
- [15]. El Morhit M., 2009. Hydrochimie, éléments traces métalliques et incidences

écotoxicologiques sur les différentes composantes d'un écosystème estuarien (Bas Lukkos). Thèse de Doctorat en Toxicologie. Université Mohammed V. Agdal, Rabat, Maroc. 260 p.

[16]. Rodier J., 2009. Analyse de l'eau. Eaux naturelles. Eaux résiduaires. Eau de mer. 9^{ème} édition. Ed. Dunod bordas, Paris. 1526 p.

[17]. NALCO. 1983 Manuel de l'eau, TEC- DOC – Lavoisier, Paris

[18] : École des mines Saint-Etienne

[19] Pharmacopée Européenne.

[20] K. D. Tait, « Chapitre 79 - L'industrie pharmaceutique », Bureau international du Travail (BIT),: Encyclopedia de sécurité et de santé de travail, Genève : 2002. p.

[21] Solutions Pour La Production D'eaux Pharmaceutiques, Disponible sur: www.ovivowater.fr

[22] Pharmacopée Européenne, Monographie "Eau purifiée" (01/2009 :0008).

[23] Pharmacopée européenne, Monographie "Eau hautement purifiée" (01/2009:1927).: discussion et proposition de classes en tant que base d'interprétation des analyses. Ann. De limnologie. Tome 6, n°2, 161-190.

[24] LEHIR, Alain ; CHAMEIL, Jean-claude ; BROSSARD, Devis. Pharmacie galénique ; Bonne pratique de fabrication de médicament. 9^{ème} éd. Paris ; Masson, 2009. 51-52 p. ISBN : 978_2_294_61204_6.

[25] Pharmacopée européenne, Monographie "Eau pour préparations injectables" (01/2009 :0169).

[24-26] BEUTLER, Marianne ; KROPF, Aldo ; STEINER, Samuel. Production et stockage d'eau purifiée à l'officine (1/2). AKA éd. Suisse ; Journal suisse de pharmacie, 14/2003. 507 p.

[27] F. Caire-Maurisier, P. Clair, production et distribution d'eau à usage pharmaceutique, application à la pharmacie centrale des armées. Médecine et armée. 2002, Vol. 30, 4.

[28] : Agence de l'eau seine Normandie. L'eau sur la terre. 2004 AESN. P : 21-22.

[29] Jean-Louis Chaussade, Gérard Mestrallet, Denis Marchand, Laurent Andriamirado Mémento technique de l'eau Dixième édition Tome 1 Dégrémont suz 2005. ISBN 2-7430-0717-6.

[30]: https://fr.wikipedia.org/wiki/Eau_de_surface

[31] Yann boudier. université toulouse iii paul sabatier faculté des sciences pharmaceutiques. thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Qualification d'un système de production et de distribution d'eau pour préparations injectables 28 mars 2014.

- [32] Szewzky U, Mans W, Amann R, Schleifer K.H, Stenstrom T.A, Growth and in situ detection of a pathogenic Escherichia coli in biofilm of a heterotrophic water-bacterium by use 16S- and 23S-rRNA-directed fluorescent oligonucleotide probes. FEMS Microbiologie Ecole. 1994 ; 13 : 167-17.
- [33] Bousseboua H. (2005). Elements de microbiologie. 2^{ém} edition. Campus club. Page 228.
- [34] : <http://www.la-cde.com/fr/espace-client/espace-sensibilisation/105-eau-oms.html>.
- [35] : <http://www.lenntech.fr/applications/potable/eau-potable.htm>
- [36] GUICHARD, Claude. Elément de technologie pharmaceutique. Médicale éd. Paris VI ep ; Flammarion, 1967. 239-240-253-254-260 p.
- [37] **Laurence Amalric** Analyses des pesticides dans les eaux
- [38] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). (2017). La pharmacopée.
- [39] **T. MOUTIN** Chimie des eaux – Sciences de la Terre : septembre 2002.
- [40] **Physico-chimie** des électrolytes université de Ibn Tofail 2013 Faculté des sciences Département de chimie.
- [41] **Nordine Hebbar** : Sciences et Techniques (CPST) Cours et exercices de chimie des solutions.https://elearning.esgeeoran.dz/pluginfile.php/2681/mod_resource/content/3/cours%20et%20exercice%20chimie%20des%20solution%20Mr%20hebbar%20nordine.pdf
- [42] Dubreuil, Aurélie. Dossier "Eau pharmaceutique une matière première clé". Industrie Pharma. 07/08 2013, 73.
- [43]: Eurotherm, fourniture des produits éprouvés et de solutions clé en main dans le domaine du contrôle et de l'automatisation des procédés de fabrication.
- [44] ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication 2011/8bis LD15.
- [45] Aimar, Pierre, Bacchin, Patrice et Maurel, Alain. Filtration membranaire (OI, NF, UF, MFT) - Aspects théoriques : mécanismes de transfert. Techniques de l'ingénieur, Dossier J2789. 10 02 2010.
- [46] C.CARDOT, Les traitement de l'eau, procédés physico-chimiques et biologiques cours et problèmes résolus, ellips édition (1999).
- [47] G. EMSH WILLER, Chimie physique, Equilibre en solution, phénomènes de surface, tome 2, (1961), Paris.
- [48] Montacer H. Contribution à l'étude du devenir de la Therbutylazine dans le sol et l'eau. Doctorat d'état. (1999).

- [49] W.J. Weber, B.M. Vanvliet, In: Activated carbon adsorption of organic from the aqueous phase, Ed. I.H. Suffet, M.J. Mc Guire1.
- [50] Perrat C., Devenir des pesticides dans les sols : Validation des méthodes d'analyse et isothermes d'adsorption. Mémoire de DEA (2001).
- [51] Mekaoui M. Etude de l'adsorption, de la persistance et de la photodégradation de l'herbicide Tribenuron Méthyle (TBM) dans le sol et l'eau. Thèse d'état. (2001)
- [52] Bellir K., Caractérisation de la rétention du cuivre par des matériaux naturels utilisés dans l'imperméabilisation des décharges, Université Mentouri Constantine, Thèse Magistère, (2002).
- [53] Slejko E. L. and Dekker M., Adsorption Technology ; A step by step approach to process avaluation and application (Chap 2, P 37) Ed M. Dekker, New York (1985).
- [54] OREDLICH, OPETERSON, physical chemistry, (1959) 10- 24-63.
- [55] C.H. Giles, D. Smith, J. Colloid Interf. Sci. 47 (1974) 755-765.
- [56] M. Belmouden, Thèse de Doctorat, Faculté des Sciences d'Agadir, 2000.
- [57] Danis, Patrick. Dessalement de l'eau de mer. Techniques de l'ingénieur - Dossier J2700. 10 06 2003.
- [58] Dr. Farshid Sadeghipour, cours 2éme année master en pharmacie, introduction à la formulation pharmaceutique. Eau pour l'usage pharmaceutique. Ecole de pharmacie Genève – Lausanne (EGPL).
- [59] Bonnes pratiques de fabrication de l'OMS : eau à usage Pharmaceutique, Original version published in English in Annex 2, WHO Technical Report Series 970, 2012
- [60] BEUTLER, Marianne ; KROPF, Aldo ; STEINER, Samuel. Production et stockage d'eau purifiée a l'oficine (1/2). AKA éd. Suisse ; Journal suisse de pharmacie, 14/2003. 507 p.
- [61] Godart, Hugues. Eaux de distribution - Traitements unitaires. Techniques de l'ingénieur, Dossier C5200. 10 05 2000.
- [62] MAUREL A (1993), Techniques séparatives à membranes : osmose inverse, nanofiltration, ultrafiltration, microfiltration tangentielle – Considérations théoriques, in Techniques de l'Ingénieur, p.p. 1-24.
- [63] L'ultrafiltration », *Technologies propres et sobres*, n° 1, Septembre **1995**
- [64] A. MAUREL, Techniques séparatives à membranes, Techniques de l'ingénieur, J2, J2790 (Tome 1) pp , 1993.
- [65] P. AIMAR, Filtration membranaire (OI, NF, UF): Mise en œuvre et performances, in Techniques de l'Ingénieur, p.p. 1-15.

- [66] Rodier J. 1978. L'analyse de l'eau. Eaux naturelles. Eaux résiduaires. Eau de mer. 6ème édition. Ed. Dunod bordas, Paris. ISBN : 2-04-010037-7 1125 p.
- [67] Eau purifiée, matière première de l'industrie pharmaceutique et cosmétique , Ondéo industrial solutions, *les éditions stratégiques*, **2009**.
- [68] Rodier J., 2009. Analyse de l'eau. Eaux naturelles. Eaux résiduaires. Eau de mer. 9ème édition. Ed. Dunod bordas, Paris. 1526 p.
- [69] A. Arzate, « Procédés de séparation membranaires et leur application dans l'industrie alimentaire », *Acer centre de recherche*, de développement et de transfert technologique acéricole inc, **2008**
- [70] Best water technologie for you and planet blue, la maintenance et l'exploitation des installations de production des eaux pharmaceutiques 5 et 6 juin 2013.
- [71] Dubreuil, Aurélie. Dossier "Eau pharmaceutique une matière première clé". Industrie Pharma. 07/08 2013, 73.
- [72] Z. AMJAD (Ed.), 1993. Reverse osmosis : Membrane Technology, Water Chemistry, and Industrial Applications. Van Nostrand Reinhold, New York, New York
- [73] F.L. FU and B.A. DEMPSEY, (1998). "Modeling the Effect of Particule Siza ans Charge on the structure of the Filter Cake in Ultrafiltration". Journal of Membarne Science. 149, 221-240.
- [74] F.Dimascio., J.Wood, J.M.Fenton. Continuous electrodeionization: production of highpurity water without regeneration chemical. The electrochemical society interface, (1998), 26- 29.
- [75] Millipore's Technologie on electrodeionization systems for the production of ultrapure water, International research articles, Paris.
- [76] Dubreuil, Aurélie. Dossier "Eau pharmaceutique une matière première clé". Industrie Pharma. 07/08 2013, 73.
- [77] F. Caire-Maurisier, P. Clair, production et distribution d'eau à usage pharmaceutique, application à la pharmacie centrale des armées. Médecine et armée. 2002, Vol. 30, 4.
- [78] Dr. Farshid Sadeghipour, cours 2ème année master en pharmacie, introduction à la formulation pharmaceutique. Eau pour l'usage pharmaceutique. Ecole de pharmacie Genève – Lausanne (EGPL).
- [79] Danis, Patrick. Dessalement de l'eau de mer. Techniques de l'ingénieur - Dossier J2700. 10 06 2003.
- [80] Mouchet, Pierre. Traitement des eaux avant utilisation – Substances dissoutes. Techniques de l'ingénieur - Dossier G1171. 2000, pp. 1-19.

- [81] E.Riboni., C.Saint Martin. (1997). Purification de l'eau dans l'industrie. 27-124.
- [82] J.C.Joret., Y.Levi. (1986). Méthode rapide d'évaluation du carbone éliminable des eaux par voie biologique. Trib. Cebedeau 39, 3-9.
- [83]. Yao JJ, Huang ZH, Masten S (1998). The ozonation of benz[a]anthracene: path-way and product identification. Water Research, 32: 3235-3244.
- [84].Hoigné J, Bader H. Water Research 17 (1983) 185.
- [85].Karrer NJ, Ryhiner G, Heinzle E 1977 Applicability test for combined biological-chemical treatment of wastewaters containing biorefractory compounds water research, 31: 1013-1020
- [86].Lopez A , Ricco G 1998. Biodegradability enhancement of refractory pollutants by ozonation : a laboratory investigation on an azo-dyes intermediate. Water Science and Technology, 38: 239-245.
- [87].Fernando J. Beltrán, José M. Encinar, Juan F. González (1997). Industrial wastewater advanced oxidation. Part 2 . Ozone combined with hydrogen peroxide or UV radiation. 31, 10 : 2415-2428.
- [88] R.J.Miltner., H.MShukairy., R.S.Summers. (1992). Disinfection by-product formation and control by ozonation and biotreatment, Amer.J Water Works Assoc. 53-62.
- [89] Dr. Farshid Sadeghipour, cours 2^{ème} année master en pharmacie, introduction à la formulation pharmaceutique. Eau pour l'usage pharmaceutique.Ecole de pharmacie Genève – Lausanne (EGPL).
- [90] G. Crini, PM. Badot, Traitement et épuration des eaux industrielles polluées, Presse universitaires de France, 2007.
- [91] A. Francony, C. Pétrier, Sonochemical degradation of carbon tetrachloride in aqueous solution at two frequency: 20 kHz and 500 kHz, Ultrasonics Sonochemistry 3 (1997) S77-S82.
- [92] T.J. Mason, C. Pétrier, Advanced oxidation processes for water and wastewater treatment, in: S. Parson (Ed.), Ultrasound Processes, IWA Publishing, London, 2004.
- [93] H. Ghodbane, O. Hamdaoui, Intensification of sonochemical decolorization of anthraquinonic dye Acid Blue 25 using carbon tetrachloride, Ultrasonics Sonochemistry 16 (2009) 455–461.
- [94] H. Ghodbane, O. Hamdaoui, Degradation of Acid Blue 25 in aqueous media using 1700 kHz ultrasonic irradiation: ultrasound/Fe(II) and ultrasound/H₂O₂ combinations, Ultrasonics Sonochemistry 16 (2009) 593598.
- [95] Pharmacopée Européenne. (2008).6.0 édition.

- [96] A3P, séminaire. L'eau dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique.
- [97] S.Kson., E.Laporte. les exigences des différentes pharmacopées en matière d'eau pharmaceutique. Salles propres n°78.
- [98] **Tayssir Hamieh** Université Libanaise – Faculté des Sciences Beyrouth, Liban, 2018
- [99] **Université Abdelhamid ibn badis Mostaganem** Faculté des sciences et de la technologie département de génie des procédés : concours de doctorat LMD Analytique Procédé de traitement des eaux
- [100] **Université de Batna** faculté de médecine département de pharmacie deuxième année pharmaceutique biophysique http://www.biophysique.sitew.com/fs/Root/9ee9p-TD2_corrige.pdf.
- [101] **MAREF. N** Traitement et épuration des eaux Université Djilali Liabés de Sidi Bel Abbés Faculté de Technologie Département d'Hydraulique https://www.univ-sba.dz/ft/images/Polycopie/Polycopi%C3%A9_cours_Maref.pdf

Annexes

Tableau. - Principales différences entre eaux de surface et eaux souterraines

Paramètres	Expression des résultats	Limites de qualité
D - PARAMETRES CONCERNANT DES SUBSTANCES TOXIQUES		
Arsenic	µg/l As	50
Cadmium	µg/l Cd	5
Cyanures	µg/l CN	50
Chrome total	µg/l Cr	50
Mercure	µg/l Hg	1
Nickel	µg/l Ni	50
Plomb	µg/l Pb	50
Antimoine	µg/l Sb	10
Sélénium	µg/l Se	10
Hydrocarbures Polycliques Aromatiques (H.P.A.) Fluoranthène Benzo (3,4) fluorenthène Benzo (11,12) fluoranthène Benzo (3,4) pyrène Benzo (1,12) pérylène Indéno (1,2,3, Cd) pyrène Benzo (3,4) pyrène	µg/l	0,2 (total des 6 éléments)
	µg/l	0,01
E - PARAMETRES MICROBIOLOGIQUES		
Coliformes totaux	100 ml	0*
Coliformes thermotolérants	100 ml	0
Streptocoques fécaux	100 ml	0
Bactéries sulfito-réductrices	20 ml	1
Salmonelles	5 litres	0
Staphylocoques pathogènes	100 ml	0
Bactériophages fécaux	50 ml	0
Entérovirus	10 litres	0
* 95 % au moins des échantillons prélevés ne doivent pas contenir de coliformes totaux dans 100 ml d'eau.		
F - PESTICIDES ET PRODUITS APPARENTÉS		
Insecticides, herbicides, fongicides, PCB, PCT • par substance individualisée sauf pour :	µg/l	0,1
- Aldrine	µg/l	0,03
- Dieldrine	µg/l	0,03
- Hexachlorobenzène	µg/l	0,01
• pour le total des substances mesurées	µg/l	0,5

G - PARAMÈTRES CONCERNANT LES EAUX ADOUCIES OU DÉMINÉRALISÉES LIVRÉES A LA CONSOMMATION HUMAINE

Les eaux adoucies ou déminéralisées livrées à la consommation humaine doivent satisfaire, en outre, aux exigences suivantes :

1. La dureté totale ne doit pas être inférieure à 15 degrés français.
2. L'alcalinité ne doit pas être inférieure à 2,5 degrés français.

Ces dispositions ne sont pas applicables aux eaux adoucies ou déminéralisées ayant subi un traitement thermique pour la production d'eau chaude.

Paramètres	Expression des résultats	Limites de qualité
A - PARAMÈTRES ORGANOLEPTIQUES		
Couleur	mg/l, échelle Pt/CO	15
Turbidité	Unités Jackson	2
Odeur	Taux de dilution : 2	0 (à 12° C)
	Taux de dilution : 3	0 (à 25° C)
Saveur	Taux de dilution : 2	0 (à 12° C)
	Taux de dilution : 3	0 (à 25° C)

B - PARAMÈTRES PHYSICO-CHIMIQUES EN RELATION AVEC LA STRUCTURE NATURELLE DES EAUX

Température*	°C	25
pH** (potentiel d'hydrogène)	Unités pH	6,5 ≤ pH ≤ 9
Chlorures	mg/l Cl	200
Sulfates	mg/l SO ₄	250
Magnésium	mg/l Mg	50
Sodium	mg/l Na	150
Potassium	mg/l K	12
Aluminium total	mg/l Al	0,2
Résidus secs	mg/l après dessiccation à 180°C	1500

* Sauf en cas de traitement thermique pour la production d'eau chaude.

** Les valeurs du pH ne s'appliquent pas aux eaux conditionnées non minérales.

C - PARAMÈTRES CONCERNANT DES SUBSTANCES INDÉSIRABLES

Nitrates	mg/l NO ₃	50
Nitrites	mg/l NO ₂	0,1
Ammonium	mg/l NH ₄	0,5
Azote Kjeldhal	mg/l N, N de NO ₂ et de NO ₃ exclus	1
Oxydabilité (ou KMnO ₄ en milieu acide)	mg/l O ₂	5
Hydrogène sulfuré	mg/l	non détectable organoleptiquement
Hydrocarbures dissous ou émulsionnés (après extraction au CCl ₄)	mg/l	0,01
Phénols* (indice Phénols)	µg/l C ₆ H ₅ OH	0,5
Agent de surface (réagissant au bleu de méthylène)	mg/l (lauryl-sulfate)	0,2
Fer	mg/l Fe	0,2
Manganèse	mg/l Mn	0,05
Cuivre	mg/l Cu	1
Zinc	mg/l Zn	5
Phosphore	mg/l P ₂ O ₅	5

Tableau. - Normes de l'OMS sur l'eau potable

Composés organiques

Groupe	Substance		Formule	Lignes directrices fixées par l'OMS
Alcanes chlorés	Tétrachlorométhane		$C Cl_4$	4 µg/l
	Dichlorométhane		$C H_2 Cl_2$	20 µg/l
	1,1-Dichloroéthane		$C_2 H_4 Cl_2$	Pas de valeur guide
	1,2-Dichloroéthane		$Cl CH_2 CH_2 Cl$	30 µg/l
	1,1,1-Trichloroéthane		$CH_3 C Cl_3$	Pas de valeur guide
Alcènes chlorés	1,1-Dichloroéthène		$C_2 H_2 Cl_2$	Pas de valeur guide
	1,2-Dichloroéthène		$C_2 H_2 Cl_2$	50 µg/l
	Trichloroéthène		$C_2 H Cl_3$	20 µg/l
	Tétrachloroéthène		$C_2 Cl_4$	40 µg/l
Hydrocarbures aromatiques	Benzène		$C_6 H_6$	10 µg/l
	Toluène		$C_7 H_8$	700 µg/l
	Xylènes		$C_8 H_{10}$	500 µg/l
	Ethylbenzène		$C_8 H_{10}$	300 µg/l
	Styrène		$C_8 H_8$	20 µg/l
	Hydrocarbures aromatiques polynucléaires		$C_2 H_3 N_1 O_5$ P_{13}	Non mentionné
Benzènes chlorés	Monochlorobenzène (MCB)		$C_6 H_5 Cl$	Pas de valeur guide
	Dichlorobenzènes (DCBs)	1,2-Dichlorobenzène (1,2-DCB)	$C_6 H_4 Cl_2$	1000 µg/l
		1,3-Dichlorobenzène (1,3-DCB)	$C_6 H_4 Cl_2$	Pas de valeur guide
		1,4-Dichlorobenzène (1,4-DCB)	$C_6 H_4 Cl_2$	300 µg/l
	Trichlorobenzènes		$C_6 H_3 Cl_3$	Pas de valeur guide
Constituants organiques micellaires	Adipate de dioctyle		$C_{22} H_{42} O_4$	Pas de valeur guide
	phthalate de Di(2-ethylhexyle)		$C_{24} H_{38} O_4$	8 µg/l
	Acrylamide		$C_3 H_5 N O$	0.5 µg/l
	Epichlorhydrine		$C_3 H_5 Cl O$	0.4 µg/l
	Hexachlorobutadiène		$C_4 Cl_6$	0.6 µg/l
	Acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA)		$C_{10} H_{12} N_2 O_8$	600 µg/l
	Nitriloacétate (NTA)		$N(CH_2 COOH)_3$	200 µg/l
	Organoétains	Dialkylétains	$R_2 Sn X_2$	Pas de valeur guide
Oxyde de tributylétains (TBTO)		$C_{24} H_{54} O Sn_2$	Pas de valeur guide	

Pesticides

Substance	Formule	Lignes directrices fixées par l'OMS	
Alachlore	$C_{14}H_{20}ClNO_2$	20 µg/l	
Aldicarbe	$C_7H_{14}N_2O_4S$	10 µg/l	
Aldrine and dièldrine	$C_{12}H_8Cl_6$ $C_{12}H_8Cl_6O$	0.03 µg/l	
Atrazine	$C_8H_{14}ClN_5$	2 µg/l	
Bentazone	$C_{10}H_{12}N_2O_3S$	Pas de valeur guide	
Carbofuran	$C_{12}H_{15}NO_3$	7 µg/l	
Chlordane	$C_{10}H_6Cl_8$	0.2 µg/l	
Chlorotoluron	$C_{10}H_{13}ClN_2O$	30 µg/l	
DDT	$C_{14}H_9Cl_5$	1 µg/l	
1,2-Dibromo-3-chloropropane	$C_3H_5Br_2Cl$	1 µg/l	
acide 2,4-Dichlorophenoxyacetique (2,4-D)	$C_8H_6Cl_2O_3$	30 µg/l	
1,2-Dichloropropane	$C_3H_6Cl_2$	40 µg/l	
1,3-Dichloropropane	$C_3H_6Cl_2$	Pas de valeur guide	
1,3-Dichloropropène	$CH_3CHClCH_2Cl$	20 µg/l	
dibromure d'éthylène (EDB)	$BrCH_2CH_2Br$	Non mentionné	
Heptachlore and epoxide d'heptachlore	$C_{10}H_5Cl_7$		
Hexachlorobenzène (HCB)	$C_{10}H_5Cl_7O$		
Isoproturon	$C_{12}H_{18}N_2O$	9 µg/l	
Lindane	$C_6H_6Cl_6$	2 µg/l	
MCPA	$C_9H_9ClO_3$	2 µg/l	
Methoxychlore	$(C_6H_4OCH_3)_2CHCCl_3$	20 µg/l	
Metolachlor	$C_{15}H_{22}ClNO_2$	10 µg/l	
Molinate	$C_9H_{17}NO_3S$	6 µg/l	
Pendimethalin	$C_{13}H_{19}O_4N_3$	20 µg/l	
Pentachlorophenol (PCP)	C_6HCl_5O	9 µg/l	
Perméthrine	$C_{21}H_{20}Cl_2O_3$	300 µg/l	
Propanil	$C_9H_9Cl_2NO$	Pas de valeur guide	
Pyridate	$C_{19}H_{23}ClN_2O_2S$	Pas de valeur guide	
Simazine	$C_7H_{12}ClN_5$	2 µg/l	
Trifluraline	$C_{13}H_{16}F_3N_3O_4$	20 µg/l	
Chlorophenoxy herbicides (excluding 2,4-D and MCPA)	2,4-DB	$C_{10}H_{10}Cl_2O_3$	90 µg/l
	Dichlorprop	$C_9H_8Cl_2O_3$	100 µg/l
	Fenoprop	$C_9H_7Cl_3O_3$	9 µg/l
	MCPB	$C_{11}H_{13}ClO_3$	Pas de valeur guide
	Mecoprop	$C_{10}H_{11}ClO_3$	10 µg/l
	2,4,5-T	$C_8H_5Cl_3O_3$	9 µg/l

Annexes

Tableau. - Normes des eaux pour préparation Injectables

Pharmacopées	Eau pour préparations injectables en vrac		
	E.P. 9.8 Par Distillation ou par un procédé de purification membranaire équivalent à la distillation	USP 42 Par distillation ou par un procédé de purification équivalent ou supérieur à la distillation pour éliminer les produits chimiques et les micro-organismes	F.B. 5 Ed. Par distillation ou par un procédé équivalent ou supérieur à la distillation, élimination des contaminants chimiques, des micro-organismes et des endotoxines bactériennes
Mode de production			
Source	Eau potable	US, EU, Japan, OMS Eau bonne à la consommation humaine	A água potável que passou por algum tipo de tratamento para retirar os possíveis contaminantes e atender aos requisitos de pureza estabelecidos nessa monografia
Conductivité	Elle répond aux exigences du tableau 0169.-1. Monographie de l'eau $\leq 1.1 \mu\text{S/cm}$ (20°C) ⁽¹⁾	Elle répond aux exigences du paragraphe <645> $\leq 1.1 \mu\text{S/cm}$ (20°C) ⁽¹⁾	Elle répond aux exigences du paragraphe 5.2.24 $\leq 1.1 \mu\text{S/cm}$ (20°C) ⁽¹⁾
Microbiologie (action limite)	10 CFU/100 ml	10 CFU/100 ml	10 UFC/ 100 ml
Endotoxines (action limite)	0.25 IU/ml	0.25 EU/ml	0.25 UI/ml
TOC/COT	< 0.5 mg/l	< 0.5 mg/l	< 0.5 mg/l
Nitrates	< 0.2 ppm	Pas analysé	< 0.2 ppm
Aluminium (Pour la dialyse)	≤ 0.2 ppm	Pas analysé	Pas analysé

(1) Les limites de conductivité sont indiquées dans un tableau en fonction des températures :
 < 1,1 $\mu\text{S/cm}$ (20°C); < 1,3 $\mu\text{S/cm}$ (25°C); < 1,5 $\mu\text{S/cm}$ (35°C); < 1,7 $\mu\text{S/cm}$ (40°C); < 1,8 $\mu\text{S/cm}$ (45°C); < 1,9 $\mu\text{S/cm}$ (50°C); < 2,1 $\mu\text{S/cm}$ (55°C); < 2,2 $\mu\text{S/cm}$ (60°C); < 2,4 $\mu\text{S/cm}$ (65°C); < 2,5 $\mu\text{S/cm}$ (70°C); < 2,7 $\mu\text{S/cm}$ (75 + 90°C); < 2,9 $\mu\text{S/cm}$ (95°C)

Pharmacopées	Eau pour préparations injectables en vrac			
	JP XVI Par Distillation ou RO/UF alimenté en eau prétraitée ou en eau purifiée en vrac	ChP 20152 Seulement par distillation alimenté en eau purifiée en vrac	PhC 42-0325-09 Par distillation	IP 2018 Par distillation alimenté en eau potable ou en eau purifiée en vrac
Mode de production				
Source	Spécifications JP pour l'eau	Eau potable	Eau potable	Eau potable
Conductivité	$\leq 2.1 \mu\text{S/cm}$ offline	$\leq 1.3 \mu\text{S/cm}$ (25°C) ⁽¹⁾	$\leq 1.3 \mu\text{S/cm}$ (25°C) ⁽¹⁾	$\leq 1.3 \mu\text{S/cm}$ (25°C) ⁽¹⁾
Microbiologie (action limite)	10 CFU/100 ml ⁽²⁾	10 CFU/100 ml	10 UFC/ 100 ml	10 UFC/ 100 ml
Endotoxines (action limite)	0.25 EU/ml	0.25 EU/ml	0.25 EU/ml	0.25 EU/ml
TOC/COT	< 0.5 mg/l (0.3 pour contrôle)	< 0.5 mg/l	Pas analysé	< 0.5 mg/l

(1) Les limites de conductivité sont indiquées dans un tableau en fonction des températures :
 < 1,1 $\mu\text{S/cm}$ (20°C); < 1,3 $\mu\text{S/cm}$ (25°C); < 1,5 $\mu\text{S/cm}$ (35°C); < 1,7 $\mu\text{S/cm}$ (40°C); < 1,8 $\mu\text{S/cm}$ (45°C); < 1,9 $\mu\text{S/cm}$ (50°C); < 2,1 $\mu\text{S/cm}$ (55°C); < 2,2 $\mu\text{S/cm}$ (60°C); < 2,4 $\mu\text{S/cm}$ (65°C); < 2,5 $\mu\text{S/cm}$ (70°C); < 2,7 $\mu\text{S/cm}$ (75 + 90°C); < 2,9 $\mu\text{S/cm}$ (95°C)
 (2) Règlementé en matière d'eau potable

Tableau. - Eaux pour préparation Injectables

Eau pour préparation injectable					
Paramètre	Unité	USP ²	Ph. Eur. ³	JP ⁴	Ch ⁵
TOC	ppb	≤ 500	≤ 500	≤ 500 (Si RO/UF)	≤ 500
Conductivité	μS/cm @ 20°C		≤ 1,1	≤ 1,1	≤ 1,1
Conductivité	μS/cm @ 25°C	≤ 1,3		≤ 1,3	≤ 1,3
Nitrate (NO ₃)	ppm		≤ 0,2	Indétectable pour colorimétrie	Indétectable pour colorimétrie
Métaux Lourds	ppm		≤ 0,1	Indétectable pour colorimétrie	≤ 0,1
Bactérie Aérobie	CFU/100 ml	≤ 10	≤ 10	≤ 10	≤ 10
Endotoxine Bactérienne	E.U/ml	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25

Normes pour l'eau PPI vrac

Tableau. – Les différents usages des eaux pharmaceutiques

Eaux pharmaceutique	Usages
Eau purifiée (EP)	<ul style="list-style-type: none"> - Préparations orales - Solutions pour nébulisation - Préparations dermatologiques - Préparations nasales et optiques <ul style="list-style-type: none"> - Ophthalmica - Granulés - Enrobage de comprimés - Lyophilisats non stériles - Forme finale stérile - Formes finales stériles ou non (sauf parentérales) - Parentérales lavage et nP initiaux
Eau pour préparation injectable (EPPI)	<ul style="list-style-type: none"> - Parenteralia - Solutions d'hémofiltration - Solutions d'hémodiafiltration - Solutions de dialyse péritonéale - Solutions pour irrigation <ul style="list-style-type: none"> - Lyophilisats stériles - Forme finale parentérale - Parentérales lavage final

Tableau : Concentrations des éléments de l'eau pour hémodialyse, Norme AFN S93-310 (2004).

Eléments	Eau dialyse (mg/l)
Eléments chlorés	0.1
Chlorures	50
Fluorures	0.2
Nitrates	2
Nitrites	0.005
Phosphates	5
Sulfates	50
Aluminium total	0.01
Ammonium	0.2
Calcium	2
Etain	0.1
Magnésium	2
Mercure	0.001
Sodium	50
Potassium	2
Zinc	0.1
Métaux lourds	<0.1
Cadmium	<0.1
Plomb	<0.1
Cuivre	<0.1

Annexes

Tableau : Normes de chaque eau pharmaceutique telle que précisée dans la pharmacopée Européenne 6^e édition 2008.

Essai	EP		EHP	EPPI	
	<i>vrac</i>	<i>Cond.réc</i>		<i>Vrac</i>	<i>Stér. PPI</i>
Carbone organique total	<0,5mg/l	<0,5mg/l	<0,5mg/l	<0,5mg/l	<0,5mg/l
Acidité ou alcalinité	NON	OUI	NON	NON	OUI
Conductivité (20°C) <	4,3µS/cm	1,1µS/cm	1,1µS/cm	1,1µS/cm	25(≤10ml) 5 (>10ml)
Conductivité (25°C)	5,1 µS/cm	NON	1,3µS/cm	1,3µS/cm	OUI
Substance oxydables	NON	OUI	NON	NON	OUI
Nitrates : <0,2ppm	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Sulfates	NON	OUI	NON	NON	OUI
Aluminium : <10ppb	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Ammonium <0,2ppm	NON	OUI	NON	NON	OUI
Chlorures	NON	OUI	NON	NON	<0,5ppm
Calcium et magnésium	NON	OUI	NON	NON	OUI
Métaux lourds <	0,1ppm	OUI	0,1ppm	0,1ppm	OUI
Contamination particulaire	NON	NON	NON	NON	PNV essaiA ou essaiB
Stérilité	NON	NON	NON	NON	OUI
Endotoxines bactériennes	<0,25UI/ml		<0,25UI/ml	<0,25UI/ml	<0,25UI/ml
Germes aérobies viables totaux	100UFC/ml	100UFC/ml	10UFC/100ml	10UFC/100ml	stérile

Tableau 1 : Normes Algériennes d'une eau potable

Paramètres	Unités	Normes	
Paramètres physico-chimique	pH	-	6,5-8,5
	Conductivité	µS/cm	2800
	Turbidité	NTU	5
	Température	°C	25
	Nitrites	mg/l	0,2
	Nitrates	mg/l	50
Paramètres de Minéralisation globale	Calcium	mg/l	200
	Magnésium	mg/l	150
	Sodium	mg/l	200
	Potassium	mg/l	12
	Chlorure	mg/l	500
	Sulfate	mg/l	400
	Dureté TH	mg CaCO ₃ /l	200
Paramètres de pollution	Ammonium	mg/l	0,5
	O-phosphate	mg/l	0,5
Eléments indésirables	Fer total	mg/l	0,3
	Manganèse	mg/l	0,5
	Aluminium	mg/l	0,2
Paramètres bactériologiques	Coliformes totaux	UFC/100ml	0
	Coliformes fécaux	UFC/100ml	0
	Escherichia Coli	UFC/100ml	0
	Entérocoques	UFC/100ml	0
	Bactéries sulfitoréductrices y compris les spores	UFC/100ml	0
Analyses fines	Plomb	mg/l	0,01
	Chrome	mg/l	0,05
	Cuivre	mg/l	2
	Cadmium	mg/l	0,03
	Zinc	mg/l	5

Annexes

Tableau. – Les différents Concentration dans l'eau de surface

Elément/ substance	Symbole/ formule	Concentration normalement trouvée dans l'eau de surface	Lignes directrices fixées par l'OMS
Aluminium	Al		0,2 mg/l
Ammonium	NH ₄ ⁺	< 0,2 mg/l (peut aller jusqu'à 0,3mg/l dans une eau anaérobie)	Pas de contraintes
Antimoine	Sb	< 4 µg/l	0.02 mg/l
Béryllium	Be	< 1 µg/l	Pas de valeur guide
Bore	B	< 1 mg/l	0.5mg/l
Cadmium	Cd	< 1 µg/l	0,003 mg/l
Chlore	Cl		Pas de valeur mais on peut noter un goût à partir de 250 mg/l
Chrome	Cr ⁺³ , Cr ⁺⁶	< 2 µg/l	Chrome total : 0,05 mg/l
Couleur			Pas de valeur guide
Cuivre	Cu ²⁺		2 mg/l
Cyanure	CN ⁻		0,07 mg/l
Oxygène dissous	O ₂		Pas de valeur guide
Fluorure	F ⁻	< 1,5 mg/l (up to 10)	1,5 mg/l
Dureté	mg/l CaCO ₃		200 ppm
Sulfure d'hydrogène	H ₂ S		0.05 à 1 mg/l
Fer	Fe	0,5 - 50 mg/l	Pas de valeur guide
Plomb	Pb		0,01 mg/l
Manganèse	Mn		0,4 mg/l
Mercure	Hg	< 0,5 µg/l	Inorganique : 0,006 mg/l
Molybdène	Mb	< 0,01 mg/l	0,07 mg/l
Nickel	Ni	< 0,02 mg/l	0,07 mg/l

Procédés d'oxydation

- Les forces de cisaillement associées au déplacement de liquides provoquent les phénomènes de transfert à la surface des solides et provoquent des effets mécaniques lors de l'implosion de la bulle à proximité des surfaces (ce sont ces phénomènes mécaniques qui se trouvent à l'origine du décapage de surface par ultrasons).

4.3. Élimination sonochimique de contaminants organiques de l'eau

La plus grande partie des contaminants organiques de l'eau s'élimine sous l'action d'une onde acoustique. Le mode d'élimination et les rendements sont reliés aux caractéristiques physicochimiques des composés.

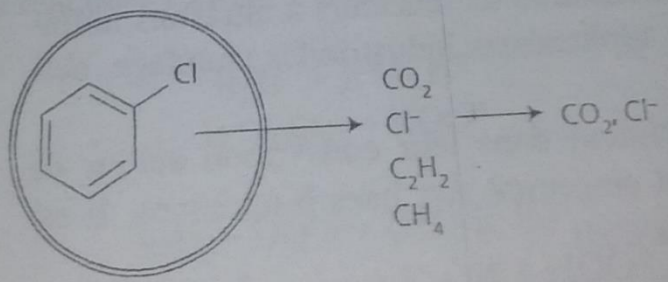
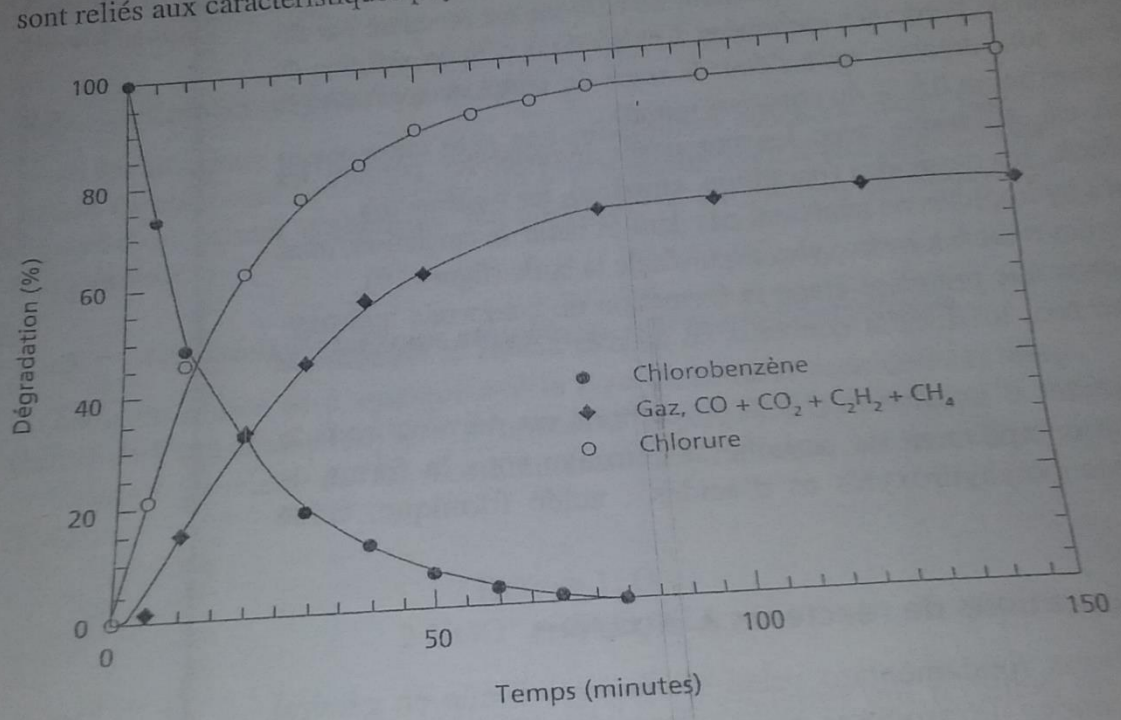


Figure 18. Caractéristique de l'élimination sonochimique à 500 kHz d'un composé à tension de vapeur élevée, le chlorobenzène (0,46 mM). Puissance ultrasonore appliquée : 30 W. Volume traité : 300 ml

Globalement les ultrasons se montrent bien adaptés pour la destruction de composés volatils et/ou hydrophobes (Colarusso et Serpone, 1996 ; Hoffmann *et al.* 1996 ; Pétrier *et al.* 1999).

Ce type de composés se caractérise par une valeur élevée de la constante de Henry. Ils diffuseront donc aisément dans la bulle de cavitation et seront incinérés lors de l'effondrement de la bulle. C'est notamment le cas des organohalogénés volatils (CCl_4 , C_2Cl_4 , CFCl_3), des cétones, du diméthylsulfure, de l'hydrogène sulfuré, des hydrocarbures aromatiques polycycliques, du chlorobenzène (figure 18).

À 75 minutes, 70 % des atomes de carbone sont sous forme de produits gazeux. La majorité des atomes de carbone se retrouve minéralisée en dioxyde de carbone en fin de réaction. Le complément de carbone est récupéré par filtration sous la forme de particules carbonées. Les produits d'hydroxylation du chlorobenzène ne sont détectés qu'à l'état de trace en cours de réaction (ils représentent au maximum 0,5 % du composé initial).

La situation est différente avec les composés hydrophiles comme les alcools, les phénols, les pesticides (parathion, atrazine), les tensioactifs.... Ces composés hydrophiles ne pénètrent pas dans la bulle de cavitation, mais ils seront la cible des radicaux hydroxyles expulsés de la bulle (figure 19).

On observe dans une première étape la formation de composés hydroxylés qui par étapes sont totalement convertis en dérivés acides et dioxyde de carbone.

Après 300 minutes d'irradiation, 15 % du carbone est retrouvé sous la forme de CO_2 . Le complément de carbone se retrouve sous la forme de multiples composés polyhydroxylés et d'acides : acide formique, acide oxalique.

4.4. Les configurations de réacteurs à ultrasons

La plupart des travaux fondamentaux relatifs à la sonochimie en général et à l'application des ondes ultrasonores pour la dégradation d'espèces polluantes ont été réalisés à partir de l'utilisation de réacteurs à ultrasons initialement conçus et destinés à d'autres applications industrielles (soudage, nettoyage...).

Ces réacteurs ultrasonores se déclinent dans leur conception autour de deux grands principes. Le premier est emprunté aux bacs à ultrasons. Il est schématiquement représenté sur la figure 20.

Dégradation (%)

100

80

60

40

20

Globalement les ultrasons se montrent bien adaptés pour la destruction de composés volatils et/ou hydrophobes (Colarusso et Serpone, 1996 ; Hoffmann *et al.* 1996 ; Pétrier *et al.* 1999).

Ce type de composés se caractérise par une valeur élevée de la constante de Henry. Ils diffuseront donc aisément dans la bulle de cavitation et seront incinérés lors de l'effondrement de la bulle. C'est notamment le cas des organohalogénés volatils (CCl_4 , C_2Cl_4 , CFCl_3), des cétones, du diméthylsulfure, de l'hydrogène sulfuré, des hydrocarbures aromatiques polycycliques, du chlorobenzène (figure 18).

À 75 minutes, 70 % des atomes de carbone sont sous forme de produits gazeux. La majorité des atomes de carbone se retrouve minéralisée en dioxyde de carbone en fin de réaction. Le complément de carbone est récupéré par filtration sous la forme de particules carbonées. Les produits d'hydroxylation du chlorobenzène ne sont détectés qu'à l'état de trace en cours de réaction (ils représentent au maximum 0,5 % du composé initial).

La situation est différente avec les composés hydrophiles comme les alcools, les phénols, les pesticides (parathion, atrazine), les tensioactifs....

Ces composés hydrophiles ne pénètrent pas dans la bulle de cavitation, mais ils seront la cible des radicaux hydroxyles expulsés de la bulle (figure 19).

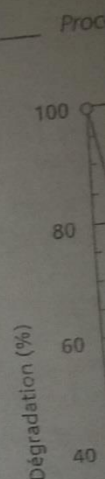
On observe dans une première étape la formation de composés hydroxylés qui par étapes sont totalement convertis en dérivés acides et dioxyde de carbone.

Après 300 minutes d'irradiation, 15 % du carbone est retrouvé sous la forme de CO_2 . Le complément de carbone se retrouve sous la forme de multiples composés polyhydroxylés et d'acides : acide formique, acide oxalique.

4.4. Les configurations de réacteurs à ultrasons

La plupart des travaux fondamentaux relatifs à la sonochimie en général et à l'application des ondes ultrasonores pour la dégradation d'espèces polluantes ont été réalisés à partir de l'utilisation de réacteurs à ultrasons initialement conçus et destinés à d'autres applications industrielles (soudage, nettoyage...).

Ces réacteurs ultrasonores se déclinent dans leur conception autour de deux grands principes. Le premier est emprunté aux bacs à ultrasons. Il est schématiquement représenté sur la figure 20.



sion, le volume de la bulle augmente. La bulle se rétracte dans la période de compression. Ces fluctuations s'accompagnent de diffusion de matière vers l'intérieur dans la phase dépression et vers l'extérieur dans la phase de compression. La valeur nette des échanges étant proportionnelle à la surface de l'enveloppe de la cavité, la quantité de matière entrante est supérieure à la quantité de matière expulsée. En conséquence, le volume de la bulle s'accroît progressivement à chaque cycle.

Lorsque la bulle atteint sa taille de résonance (celle-ci dépend de l'onde incidente) son diamètre augmente brusquement dans la phase de dépression. La phase d'expansion s'achève par un effondrement de la cavité à l'inversion du cycle.

– Diamètre de résonance d'une bulle de cavitation dans l'eau :

$$D = 6,62/\nu$$

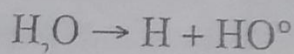
D = diamètre de la bulle en mm ; ν = fréquence de la pulsation en kHz.

La durée de l'effondrement est brève, environ $1/1\ 000\ 000^{\circ}$ de seconde. La bulle qui s'est chargée en gaz, molécules volatiles et qui contient de la vapeur d'eau implose ainsi dans des conditions adiabatiques concentrant de l'énergie thermique. Il a été calculé que dans l'instant ultime de l'effondrement, pour une fréquence de 20 kHz, la température du noyau résiduel atteindrait une valeur de $5\ 000\ ^{\circ}\text{C}$, la pression quelques centaines d'atmosphères. À ceci s'ajoutent des jets de liquide se déplaçant à la vitesse d'une centaine de mètres par seconde (Henglein, 1987 ; Atchley et Crum, 1988 ; Suslick, 1989).

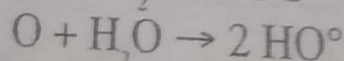
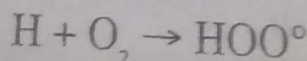
La formation et l'évolution de la bulle de cavitation sont les événements essentiels de l'action des ultrasons pour l'environnement :

- On obtient la pyrolyse de dérivés volatils dans la bulle de cavitation.
- On observe la formation de radicaux oxygénés issus de la scission homolytique de l'eau et de l'oxygène.

– Réactions sonochimiques directes :



– Réactions induites :



4.6. Ultrasons, procédés de séparation

La séparation de particules solides d'un effluent liquide ou gazeux est une des préoccupations industrielles majeures, notamment dans le cadre de la lutte contre la pollution. Dans cet objectif, l'utilisation de l'énergie ultrasonore à des fins d'amélioration des techniques de séparation a été testée dès le début des années 1970 sur des opérations de filtration classique de suspensions solides/liquide faiblement concentrées (Fairbanks et Chen, 1971 ; Fairbanks, 1973 ; Semmelink, 1973). Depuis, les observations expérimentales répétées de l'amélioration de l'efficacité et de la capacité de traitement (Muralidhara *et al.*, 1986, Tarleton, 1988 ; Marianna, 1989) ont conduit à une extension de la méthode. L'utilisation des ultrasons s'avère particulièrement intéressante pour les suspensions fortement chargées en fines particules dont on souhaite réduire la teneur en eau, telles que les boues (Gupta et Feke, 1998 ; De Sarabia *et al.*, 2000 ; Hill et Feke, 2000).

La prise en compte de la protection de l'environnement s'est également traduite par de nouvelles applications des techniques séparatives à membrane, notamment dans le cadre du traitement des eaux et des effluents. L'amélioration toujours recherchée des performances du procédé a amené au développement des procédés dits de séparation assistée. Dans ce contexte, les études relatives à l'utilisation d'un champ ultrasonore couplé aux procédés à membrane se sont intensifiées au cours des dix dernières années. Ce principe a été appliqué à la microfiltration (Wakeman et Tarleton, 1990, 1991, 1992 ; Matsumoto *et al.*, 1996) à l'ultrafiltration (Ahner *et al.*, 1993 ; Sabri *et al.*, 1997 ; Chai *et al.*, 1998 ; Kobayashi *et al.*, 1999) et à la nanofiltration. Les résultats de ces recherches convergent tous vers une conclusion qui souligne l'apport bénéfique des ultrasons dans tous les cas de figure étudiés. On notera par exemple l'augmentation des débits de perméat telle qu'illustrée par les travaux de Sabri *et al* qui, au delà de la démonstration de la faisabilité technologique, démontre l'intérêt économique d'un tel procédé hybride dans le cas du traitement d'un effluent de l'industrie papetière. L'interprétation de l'amélioration des performances du procédé est principalement associée à l'implosion des bulles de cavitation. Les phénomènes physiques associés à la cavitation permettent de prévenir la formation de la polarisation de concentration et du colmatage. L'ensemble des résultats fait apparaître le couplage des ultrasons avec les opérations de séparation membranaire comme une technologie prometteuse dans la mesure où les ultrasons sont mis en œuvre avec certaines précautions afin d'éviter une détérioration du matériau membranaire (Masseli *et al.*, 2001).

Annexes

Tableau : Normes de rejets

Paramètres	Unité	Norme de rejet
Température	°C	30
pH	-	6,5-8,5
DCO	mg/l	90
DBO ₅	mg/l	30
Phénols	µg/l	20
Chlore résiduel	mg/l	0.5
MES à 105°c	mg/l	30
Huiles et graisses	mg/l	20
Fer	mg/l	5
Chrome (Cr ³⁺)	mg/l	3,0
Conductivité	µs/cm	1500

Figure : Station d'épuration.



Annexes

Figure : Station d'épuration eaux pharmaceutique



