

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

BADJI MOKHTAR-ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة باجي مختار-عنابة

FACULTE DES SCIENCES DE L'INGENIEUR
DEPARTEMENT DE GENIE DES PROCEDES

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Thème

**Etude de fabrication des produits Diaphag[®] 80mg et la gestion des déchets
médicaux dans l'industrie pharmaceutique**

Option : Génie pharmaceutique

Présenté par: Boutata Ouarda

Soutenu le : 23 juin 2018

DIRECTEUR DE MEMOIRE : Mme. ZABAT NASSIRA

Dr. Université d'Annaba

DEVANT LE JURY

Président : Mr. KHERRAT Rochdi

Pr. Université d'Annaba

Examineur : Mme. Khellaf Nabila

Pr. Université d'Annaba

Remerciement

Tout d'abord, je remercie Dieu le tout puissant pour m'avoir donné la santé, le courage et la force pour que je puisse continuer ce travail.

J'exprime ma profonde gratitude et mes sincères remerciements à mon directeur de mémoire madame **ZABAT NASSIRA** qui m'a accordé sa confiance. Sa contribution hautement distinguée dans la réalisation de ce travail me restera à l'esprit. Son sens d'appréciation scientifique, sa rigueur pour le travail bien fait et surtout sa disponibilité ont permis à maintes reprises de clarifier mes pensées.

Ma reconnaissance et mes vives remerciements vont également à madame **BOUSSAHA NABILA** et Monsieur **BOUKACHABIA Abd Al Malek** qui m'a accueilli dans l'industrie pharmaceutique de groupe saidal ANNABA et qui grâce à vous mon rêve de finir ce projet est réalisé. Je la remercie pour cette chance qu'il m'a donnée et aussi pour ses nombreuses marques d'amitié depuis notre rencontre.

J'adresse également mes sincères remerciements vont également mes nombre de jury d'avoir accepté de juger ce travail et d'apporter ses critiques tant constructives.

En fin, à toute celui qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



Dédicace

Je dédie mon travail :

A celle qui m'a inséré le goût de la vie et le sens de la responsabilité.....ma mère bien aimé luiza

Celui qui a été toujours la source inspiratoire et de courage..... mon cher père Mohammed sallah

A mes chers frères :

Adel, Abd al Aziz, Djamel

A mes chères sœurs :

Siham, Souad, Radia, Noha

A mon mari

Djaba Tarek

Les fils de ma sœur

Mohammed attahar et Arrige

A mes meilleur amis: chaima, mariem, kholoud, aicha,

khawla et la promo de génie pharmaceutique 2^{ème}

années Master,

Boutata Ouarda

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1 : Avantages et inconvénients des comprimés.....	15
Tableau I.2 : Ecartes limites en fonction de la masse des comprimé.....	19
Tableau II.1 : la formule de spécialité pharmaceutique de produit Diaphag® 80mg.....	34
Tableau III.1: avantages et les inconvénients de l'incinération.....	48
Tableau III.2 : Principaux effets des polluants atmosphériques sur la santé	49
Et l'environnement	
Tableau III.3 : Les différents composants de l'unité de traitement des fumées.....	52
Tableau IV.1 : Variable de contrôle et attribut qualité, exemple appliqué au process de.....	57
Fabrication Diaphag ® 80mg	
Tableau IV.2 : récapitulatif de l'étude de l'uniformité de masse de Cp Diaphag 80 mg.....	61
Tableau IV.3 : Les valeurs des mesures de la friabilité sur 10 cps.....	62
Tableau IV.4 : temps de désagrégation, de délitement et les masses de 3 comprimés de.....	62
Médicaments	
Tableau IV.5 : résultats des mesures de DO des milieux de dissolution pour l'étape.....	65
E du teste de dissolution des Cp de Diaphag	

LISTE DES FIGURE

Figure I. 1 : Organisation d'une entreprise de production pharmaceutique.....	6
Figure I.2 : Représentation du groupe SAIDAL.....	9
Figure I. 3 : composition de comprimés.....	13
Figure I.4 : appareille de duromètres.....	18
Figure I. 5 : appareille de friabilimètre.....	18
Figure I. 6 : balance analytique.....	19
Figure I.7 : appareille de désagrégation.....	20
Figure I.8 : appareille de dissolution.....	21
Figure I.9 : Spectrophotomètre UV-Visible	22
Figure I.10 : diabète insulino-dépendant (type1).....	25
Figure I.11 : diabète non insulino-dépendant (type 2).....	26
Figure II.1 : le principe actif.....	30
Figure II.2 : Structure moléculaire du lactose Monohydrate.....	30
Figure II.3 : gomme arabique.....	31
Figure II.4 : stéarate de Magnésium.....	32
Figure II.5 : talc.....	33
Figure II.6 : calibreur oscillant FREWITT.....	35
Figure II.7 : mélangeur gradateur type (collette).....	35
Figure II.8 : appareille Banabatché (séchage par résistance).....	35
Figure II.9 : machine rotative des comprimés	36
Figure II.10 : machine « ligne blister »	37
Figure III.1 : Filière d'élimination des déchets.....	43

Figure III.2 : déchets solides médicaux.....	44
Figure III.3 : Exemple d'opération de recyclage.....	46
Figure III.4 : Schéma de fonctionnement d'un incinérateur : utilisation d'électro filtres	48

D'un Traitement des fumées par voie humide.

Figure III.5 : Triple protection nécessaire dans l'industrie pharmaceutique saidal.....	53
Figure IV.1 : Titrateur potentiométrique.....	59
Figure IV.2 : dosage potentiomètre de produits Diaphag 80mg.....	60
Figure IV.3 : profil de courbe de dissolution et de la cinétique de libératio.....	66

Par diffusion De produit Diaphag ® 80 mg dans le milieu à pH=7.4

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

Cp: Comprimé(s)

CV: Coefficient de variation

DO: Densité optique

P.A: Principe Actif.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Ph. EUR : Pharmacopée Européenne.

PE-04 : Pharmacopée européenne -5ème Edition-2004

IPC: In Process Control

PF: Produit Fini

MP: Matière Première

AC : Article de Conditionnement

LCQ: Laboratoire de Contrôle Qualité

Process: Procédé de fabrication

ST : solution témoins

UV : Ultra-violet.

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction générale 1

Chapitre I

Etude Bibliographique

I. Généralités sur l'industrie pharmaceutique et médicaments.....	5
I.1. Industrie pharmaceutique.....	5
I.2. Evaluation pharmaceutique.....	6
I.3. Industrie pharmaceutique en Algérie.....	7
I.3.1. Principaux investisseurs.....	7
I.3.2. Présentation du groupe SAIDAL.....	7
I.4. Généralités sur les médicaments.....	11
I.4.1. Définition des médicaments.....	11
I.4.2. Type de médicaments.....	11
I.4.2.1. type de médicaments générique.....	11
I.4.2.2. intérêts de médicament générique.....	12
I.4.2.3. qualité d'un médicament générique.....	12
I.5. LES COMPRIMÉS.....	12
I.5.1. définition des comprimés.....	12
I.5.2. composition des comprimés.....	13
I.5.3. avantages et inconvénients.....	15
I.6. DÉFFÉRENTS CATÉGORIE DES COMPRIMÉS.....	15
I.7. CONTROLE PHARMACO-TECHNIQUES.....	16
I.7.1. Essai sur les grains.....	16
I.7.2. Essai les comprimés.....	17
I.7.2.1. Aspect et résistance à la rupture.....	17

I.7.2.2.Friabilité.....	18
I.7.2.3.Essais de l'uniformité de masse.....	19
I.7.2.5.Le temps de désagrégation ou délitements.....	19
I.7.2.6.Uniformité de dosage.....	20
I.8.Contrôle biopharmaceutique.....	20
I.8.1.Essai de dissolution.....	20
I.9. contrôle et caractérisation physicochimiques.....	22
I.9.1. Spectroscopie d'absorption dans l'UV visible.....	22
I.9.1.1.Principe.....	22
I.9.1.2.Spectre d'absorption.....	23
I.9.1.3.Dosage par l'UV.....	23
I.10.Médicament diabétiques.....	23
I.10.1.définition de diabète.....	24
I.10.2.type de diabète.....	24
I.10.2.1.diabète de type 1.....	24
I.10.2.2.diabète de type 2.....	25
I.10.2.3.diabète de grossesse.....	26
I.10.3.symptômes.....	26

Chapitre II

Procédés de fabrication d'une formes sèches : Diaphag® 80mg.

II.1.INTRODUCTION	28
II.2.DÉFINITION DE DIAPHAG ® 80MG	28
II.2.1. contre –indications	28
II.2.2. Précaution d'emploi.....	28

II.2.3 interaction médicamenteuse	29
II.2.4 Posologie.....	29
II.2.5 Effets indésirables.....	29
II.3.COMPOSITION DE PRODUIT DIAPHAG.....	29
II.4.L’NSTRUCTION DE FABRICATION ET CONDITIONNEMENT.....	33
DU DIAPHAG	
II.5. CONTROLE DU MÉDICAMENTS DIABÉTIQUE.....	37
II.5.1.laboratoire in-process.....	37
II.5.2.Laboratoire de qualités	38
II.6. LE PROCÉDE DE FABRICATION ET CONDITIONNEMENT.....	39

Chapitre III

III. Incinération des déchets médicaux et leur impact sur l’environnement	
III.1. INTRODUCTION.....	40
III.2 DÉFINITION DES DÉCHETS	40
III.3 DIFFÉRENT TYPE DE DÉCHET.....	40
III.4 DÉCHETS INDUSTRIELS.....	41
III.4.1.risque pour l’homme et l’environnement.....	42
III.4.2 Circuits d’élimination des déchets d’activités de soins.....	43
Dans l’industrie pharmaceutique ‘s Vidal’	
III.4.3. Traitements des déchets industriels.....	45
III.4.3.1. Prétraitements	46
III.4.3.2. Élimination.....	46
III.4.4. Les gaz émis par l’incinération.....	49

III.4.4.1 Description des principaux polluants rejetés dans les fumées des incinérateurs...	49
III.4.4.2 Principaux effets des polluants atmosphériques sur la santé.....	49
Et l'environnement	
III.4.4.3 .Traitement par incinération dans des fours spécifiques.....	50
III.5.LA PRÉVENTION DES RISQUE S PROFESSIONNELS.....	52
DANS LES INDUSTRIES PHARMACEUTIQUES	
III.6.CONCLUSION.....	53
RESULTATS ET INTERPRITATION.....	55
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	68
Référence Bibliographique	



Introduction générale

Introduction générale

L'industrie pharmaceutique est dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises (privés ou publics) qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et qui ont joué un rôle prépondérant dans la hausse de la qualité et l'espérance de vie des populations au cours des derniers siècles. [1]

En Algérie, les premières tentatives de coopération industrielle se sont produites dans le domaine du produit pharmaceutique généralement conçu par le groupe industriel SAIDAL dont les expériences se sont souvent soldées par un plus ou moins grand succès. L'industrie pharmaceutique en Algérie entend d'élargir ses activités à l'exploration, un développement logique si nous considérons les compétences et le capital humain déjà existant [2].

La qualité des médicaments est un des majeurs soucis des professionnels des services de santé et des patients. Ceci reste aussi un défi majeur pour la santé publique. Plusieurs mécanismes pour l'assurance de la qualité des produits pharmaceutiques ont été développés au cours des années, appuyés par plusieurs directives [3].

Le développement galénique est une partie importante de fabrication d'un médicament, il consiste plus particulièrement à choisir la voie d'administration (orale, percutané...), la Forme galénique (comprimé, gélule...). Parmi toutes les voies d'administration, la voie orale a toujours suscité un grand intérêt.

Comme tout produit industriel, le produit pharmaceutique doit assurer une compétitivité au sein d'un marché en pleine croissance et sur lequel il ne peut être mis qu'après avoir obtenu l'aval des autorités sanitaires. Dans ce sens, on va essayer de faire une étude sur un procédé de fabrication d'un médicament diabétique par l'industrie pharmaceutique « Saidal » Annaba.

Le diabète est une maladie qui existe depuis fort longtemps. Des progrès considérables ont été réalisés depuis sa découverte dans l'Antiquité et ont permis à parvenir à un niveau où l'homme sait gérer cette maladie. Aujourd'hui, le diabète se soigne très bien par de bonnes habitudes et de bons traitements à suivre au quotidien, destinés à maintenir un équilibre glycémique satisfaisant.

L'objectif de ce travail est de faire une étude d'analyse et cinétique de fabrication d'un produit pharmaceutique diabétique : DIAPHAG® 80mg au niveau de l'industrie pharmaceutique (Saidal –Annaba-). Ensuite, une étude sur la gestion des déchets qui sont

produits au niveau de cette industrie pharmaceutique ou qui sont susceptibles de l'être, a été réalisée.

Ce mémoire est divisé en trois chapitres:

- Le premier chapitre présente une recherche bibliographique sur l'industrie pharmaceutique et les médicaments génériques.
- Le deuxième chapitre présente les pratiques de fabrication du médicament générique diabétique DIAPHAG® 80mg dans l'industrie pharmaceutique Sidal-Annaba.
- Le troisième chapitre est réservé à l'étude des traitements des déchets médicaux dans l'industrie pharmaceutique et les risques dangereux pour l'homme et l'environnement.



Chapitre I : Etude bibliographie

I.GENERALITES SUR L'INDUSTRIES PHARMACEUTIQUE ET MEDICAMENTS

I .1. L'industrie pharmaceutique :

L'activité de l'industrie pharmaceutique est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et reste un secteur clé et important moteur de croissance de l'économie mondiale. Cette industrie vacille plus que jamais vers un nouveau modèle économique, dans lequel les pays émergents et en voie de développement pourraient bien jouer un rôle majeur [6].

Choisie la forme la plus appropriée pour la conservation et la libération du principe actif, l'industrie pharmaceutique est chargée de reproduire le prototype un très grand nombre de fois pour sa distribution nationale et internationale [7].

Dans l'industrie pharmaceutique, on trouve deux grandes entités:

**Les ateliers de production.

**Les ateliers de contrôle.

I .1.1. Les ateliers de production :

Les ateliers sont séparés en autant de formes à fabriquer :

*Formes sèches (comprimés, gélules).

*Formes liquides (sirops,).

* Formes pâteuses (pommades, suppositoires). Des ateliers doivent être totalement séparés des autres : Des parties communes :

*La centrale de pesée.

* La laverie.

* Le conditionnement secondaire.

I .1.2. Laboratoires de contrôle :

Comportent aussi plusieurs unités :

• Le contrôle physicochimique : identité, pureté, dosage.

• Le contrôle galénique.

• Le contrôle microbiologique : unité séparée des autres. Les contrôles pharmacologiques et toxicologiques sont effectués essentiellement au niveau de la recherche et développement [7].

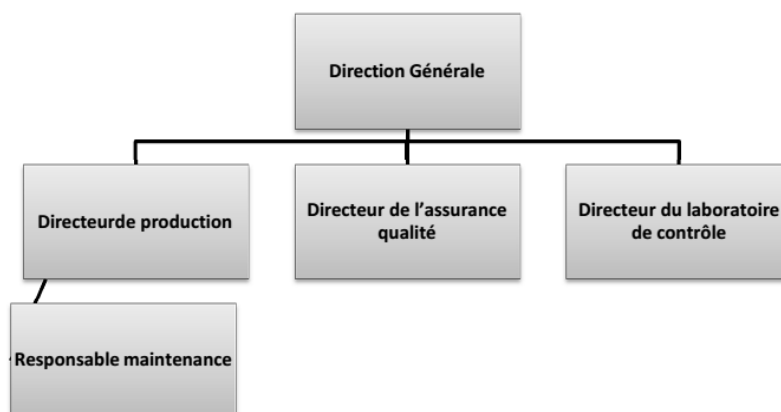


Figure I.1. Organisation d'une entreprise de production pharmaceutique [7].

I.2. Evaluation pharmaceutique :

L'évaluation pharmaceutique a pour objet de s'assurer de la qualité pharmaceutique. Autrement dit, le médicament tel qu'il est remis au malade, doit être bien ce qu'il prétend être. C'est le domaine par excellence de la pharmacie et des pharmaciens. On se borne ici à quelques indications succinctes. La qualité pharmaceutique porte sur :

- * l'origine des principes actifs et des excipients, les méthodes de synthèse chimique ou les procédés d'extraction et de purification à partir de matériels biologiques.
- * les méthodes de fabrication et de mise en forme pharmaceutique.
- * les méthodes de contrôle à tous les stades de fabrication, la qualité des ingrédients, la nature et la teneur maximale des impuretés.
- * la conservation et la péremption ; la stabilité du produit est déterminée par des essais de vieillissement accélérés en conditions extrêmes ou en vraie grandeur.
- * la date de péremption figure en clair sur le conditionnement.
- * Les conditionnements : ils sont enregistrés et comportent un certain nombre de mentions légales.

La fabrication d'un médicament comporte deux étapes :

- la fabrication des matières premières, principes actifs et excipients, dans des usines chimiques.
- la fabrication du médicament (mise en forme pharmaceutique) dans des usines pharmaceutiques [8].

I.3. L'industrie pharmaceutique en Algérie :

Les données générales concernant le marché national du médicament sont relativement bien cernées et connues. On peut noter, à partir des différents documents produits par le Ministère de la santé, l'UNOP (Union nationale des opérateurs de la pharmacie) : -Un marché d'une valeur globale qui peut être estimée en 2011 à quelques 300 Milliards de DA et qui connaît une croissance très rapide au cours de ces dernières années. Cette croissance a jusque-là été portée essentiellement par l'importation, dans la mesure où la facture étrangère du médicament a quasiment sextuplé dans une courte période de temps, passant de quelques 400 Millions USD en l'an 2000 à plus de 2,8 Milliards d'USD en 2011.

I.3.1. Les principaux investisseurs :

Les plus importants investissements du secteur pharmaceutique en Algérie :

**Le français Sanofi-Aventis est n°1, avec 13 % de parts de marché (320 millions \$ en 2009)

** HikmaPharma (164.863.013 dollars).

** Saïdal (149.187.464 dollars).

** GSK (141.958.937 dollars).

** Novartis (129.138.999 dollars).

** Pfizer (111.323.448 dollars).

** Le danois Novo Nordisk (85.264.536 dollars).

** L'américain MSD (85.264.536 dollars),

** Le français Roche diagnostics (85.264.536 dollars) et Astra Zeneca (85.264.536 dollars).

I.3.2. Présentation du groupe SAIDAL :

SAIDAL est l'une des plus grandes sociétés algériennes par action avec un capital de 2.500.000 Da, sa mission principale est de développer, produire et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire. Sa vision réside dans sa capacité de se projeter dans le futur et assurer la position d'un laboratoire leader au niveau régional, national tout en perçant le marché international.

L'entreprise nationale de production pharmaceutique avait pour mission d'assurer le monopole de la production et de la distribution des médicaments, produits assimilés et réactifs ainsi d'approvisionner des quantités suffisantes pour la couverture du marché algérien [10].

I 3.2.1. Historique :

SAIDAL a été créée en Avril 1982 à la suite de la restructuration de la Pharmacie Centrale Algérienne (PCA) et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'El Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine. Il lui a été également transféré en 1988, le Complexe 'Antibiotiques' de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la SNIC (Société Nationale des Industries Chimiques).

En 1989 et suite à la mise en œuvre des réformes économiques, SAIDAL devint une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion.

En 1993, des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise, lui permettant de participer à toute opération industrielle ou commerciale pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création de sociétés nouvelles ou de filiales.

En 1997, la société SAIDAL a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel regroupant trois filiales (Pharmal, Antibiotical et Biotic).

En 2009, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur de 59%.

En 2010, elle a acquis 20 % du capital d'IBERAL et sa part dans le capital de TAPHCO est passée de 38,75% à 44,51%.

En 2011, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital d'IBERAL à hauteur de 60%.

En janvier 2014, Saidal a procédé une nouvelle organisation par voie d'absorption, par la fusion, de ses filiales Pharmal, Antibiotical et Biotic détenues à 100% [10].

I .3.2.2. Organisation du groupe SAIDAL

Le Groupe SAIDAL a procédé en Janvier 2014 à la fusion, par voie d'absorption, des filiales ANTIBIOTICAL, PHARMAL et BIOTIC. Cette décision approuvée par ses organes sociaux a donné lieu à une nouvelle organisation comportant [9].

a) Sites de production :

Saidal compte 09 usines de production qui produisant 215 médicaments toutes formes et dosage confondus :

- **Site de production de Médéa:**

Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques.

- **Site de production de Dar El Beida :**

Cette usine produit une large gamme de médicaments sous plusieurs formes galéniques (sirops, solutions, comprimés et pommades).

- **Site de production du Gué de Constantine :**

Il se compose de deux parties distinctes :

- L'une partie pour la fabrication des formes galéniques (suppositoires, ampoules buvables et comprimés), l'autre dotée d'une technologie très récente est spécialisée dans la production des solutés massifs, poches et flacons.

- **Site de production d'El-Harrach :**

Dispose de quatre ateliers, un atelier sirops, un atelier solutions, un atelier comprimés et dragées et un atelier pommades.

- **Site de production de Cherchell :**

Composé de trois ateliers de production : sirop, formes séchés (comprimés, poudre en sachets, gélules) et concentré d'hémodialyse.

- **Site de production de Constantine :**

Il dispose de deux ateliers le premier est spécialisé dans la production des sirops et le deuxième spécialisé dans la production d'insuline humaine.

- **Site de production d'Annaba :**

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches.

- **Site de production de Batna**

Spécialisé dans la production des suppositoires(les centres de distribution).

-Saidal dispose de trois centres de distribution qui assurent la distribution des produits à travers tout le territoire nationale :

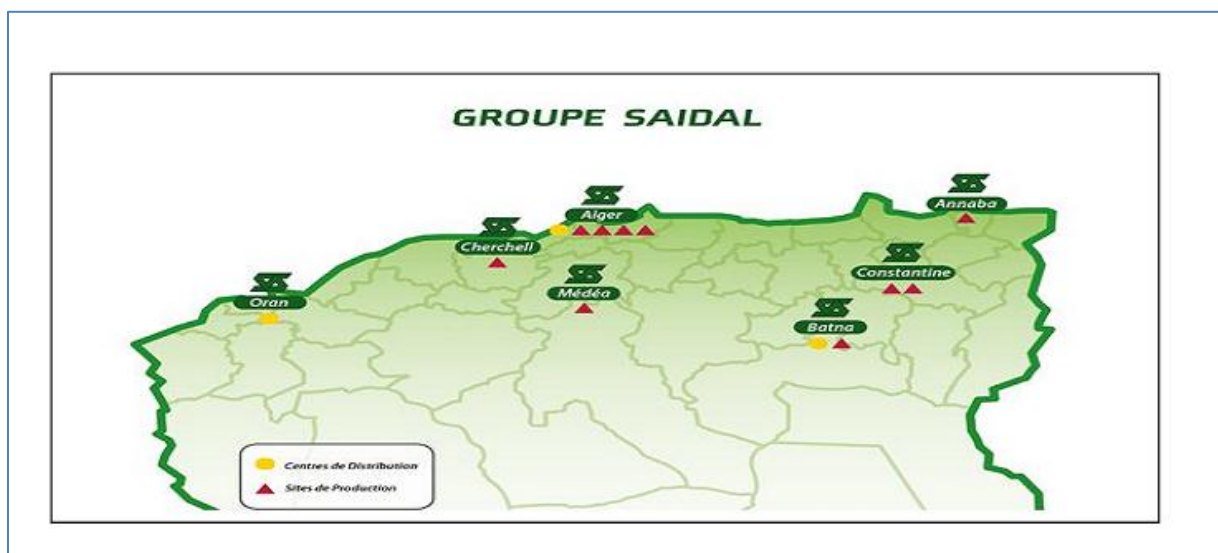


Figure I.2.Représentation du groupe SAIDAL [11].

1-distr11-centre de distribution centre(Alger).

2-centre de distribution Est (Batna).

3-centre de distribution Ouest (Oran).

b) Les filiales

• SOMEDIAL

Située dans la zone industrielle d'Oued Smar, SOMEDIAL est le résultat d'un partenariat entre le Groupe SAIDAL (59%), le Groupe Pharmaceutique Européen (36,45%) et FINALEP (4,55). L'unité de production SOMEDIAL dispose de trois départements:
Un département spécifique pour la fabrication des produits hormonaux,
Un département pour la fabrication des liquides (sirops et solutions buvables),
Un département pour la fabrication des formes sèches (gélules et comprimés).

• IBERAL

IBERAL est une Société par actions issue d'un partenariat public/privé :

Groupe SAIDAL : 60% ,Flash Algérie, spécialiste dans l'agro-alimentaire : 40% IBERAL Spa a pour mission principale de réaliser et d'exploiter un projet industriel de production de spécialités pharmaceutiques à usage de médecine humaine. Le projet industriel IBERAL Spa vise les objectifs suivants :

Fabrication de médicaments génériques (injectables et formes sèches),

Conditionnement de médicaments (formes solides),

Prestation de conditionnement et contrôle qualité sur demande des producteurs nationaux[9].

I .3.2.3. La gamme des produits SAIDAL

La gamme des produits SAIDAL comporte un total de 299 produits qui couvrent la majorité des classes thérapeutiques avec notamment des produits innovants comme l'insuline (Annexe 1) [11].

I.4.GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS

I.4.1.Définition de médicament

” Un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l’égard des maladies humaines ou animales. Il est administré en vue d’établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger ou de modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique” [11].

I.4.2. Types de médicaments :

Il existe deux types de médicaments : princeps et les génériques.

* **Les médicaments appelés, « princeps » ou « originaux »** : ou aussi de marque parce qu’ils bénéficient d’un brevet.

* **Les médicaments génériques** : Un médicament générique est un médicament qui présente la même composition qualitative et quantitative en substances actives, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la substance de référence (princeps) est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées [12].

I.4.2.1. Types de génériques :

* **Copie-copie** Ce type de médicament est conforme au médicament original présentant la même molécule, la même quantité, la même forme galénique et les mêmes excipients. Il est souvent produit par le même laboratoire pharmaceutique.

***Médicament essentiellement similaires** Pour ce médicament, l’excipient change sans affecter ni le principe actif, ni sa quantité, ni la forme galénique. Ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

* **Médicament assimilables** Pour ce type de médicament la forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple) et la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base par exemple). Ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

I.4.2.2. Intérêts d’un médicament générique

* Economique, c'est le principal avantage des génériques vu leur prix moins cher que les médicaments princeps et sont susceptibles de faire réaliser de substantielles économies à l'assurance maladie.

*Accessibilité financière pour la population.

*Outil permettant la viabilité, l'efficacité et la réussite de la couverture médicale de base en cours dans notre pays.

* Produit de rechange en cas de rupture des médicaments équivalents.

*Permet de casser les situations de monopole détenu par certains laboratoires.

* Création de postes de travail.

I.4.2.3. Qualité d'un médicament générique

La qualité d'un médicament générique est déterminée par trois critères :

-La qualité de la matière première.

-La stabilité du produit.

-La bioéquivalence.

Les deux premiers critères sont mis en évidence par des contrôles physicochimiques, donc faciles à mettre en évidence.

La bioéquivalence se rapporte indirectement à la notion de l'efficacité, c'est l'équivalence des biodisponibilités.

I.5. Les Comprimés :

I.5.1.Définition :

La pharmacopée européenne définit les comprimés comme : "des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principe actif .Ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particule". [13]

Les comprimés existent sous des formes et de poids divers ; obtenus par compression de substances médicamenteuses solides additionnées d'excipients. Dans la majorité des cas ; les comprimés sont destinés à la voie orale. Ils peuvent être avalés ou croqués dans la bouche pour une absorption direct du médicament (les comprimés sublinguaux) ; d'autres sont dissouts ou désagrèges dans l'eau avant administration (les comprimés effervescents).Certains comprimés peuvent être introduits sous la peau(les comprimés d'implantation). [14]

I.5.2.Composition d'un comprimé :

Les comprimés ont constitué d'un ou plusieurs principes actifs et les excipients.

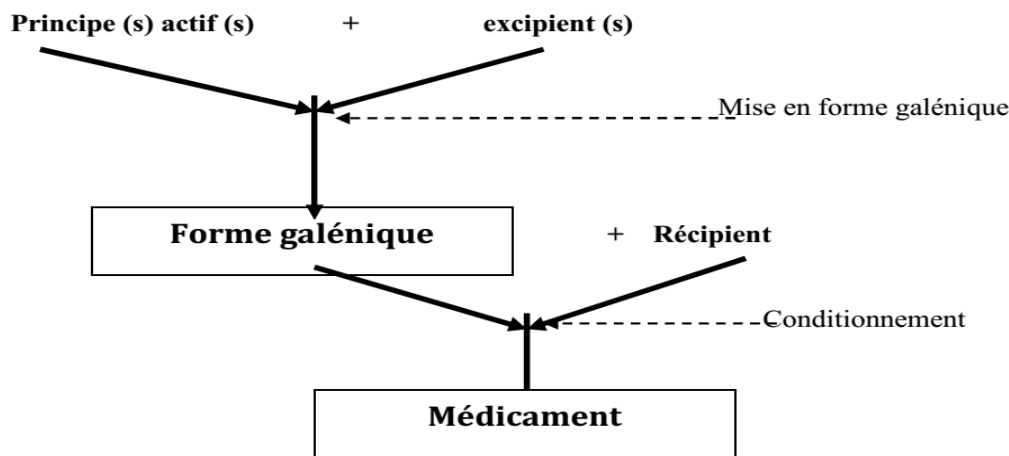


Figure I.3 : composition de comprimés

I.5.2.1.Principe actif :

Le principe actif, aussi appelé substance active, est le ou les composants qui vont avoir un effet thérapeutique a été établie et qui a fait l'objet de nombreuses études de la part des chimistes ; des toxicologues et des pharmacologues.

Les principes actifs sont destinés à traiter ou à prévenir une maladie ; leur dosage est réalisés en fonction de la puissance de leur action ; et de leur devenir dans l'organisme et de la tolérance du sujet vis-à-vis de cette action [15].

I.5.2.2.Excipient :

Les excipients sont des substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif .Elles sont inactives vis à vis de la pathologie. Mais elles ont pour rôle de faciliter l'administration et la conservation et la préservation du principe actif. [16]

La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif, ou d'entrer dans la composition du vecteur contribuant ainsi à certaines propriétés du produit, telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication.

Les excipients utilisés pour les comprimés ; sont choisis en fonction des qualités et des défauts de la poudre. Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacun au principe actif ; les qualités qui lui manquent. [17]

a. Les diluants : Ils jouent un rôle important dans l'ajustement de la masse du comprimé lorsque la quantité de principe actif n'est pas suffisante pour obtenir des dimensions et un volume satisfaisants.

Ce sont des poudres dites inertes ; choisies en fonction de leur propriétés secondaire : hydro solubilités ; pouvoir absorbant ou adsorbant ; PH ; neutralité ; l'acidité....etc. Parmi les diluants on a : le lactose ; cellulose ; l'amidon....

b. Les liants ou agglutinants : Les liants susceptibles d'exercer simultanément la fonction de diluant, ont en outre la propriété de renforcer ou favoriser les liaisons inter particulaires et permettent de diminuer la force de compression. Parmi ces liants, certains créent un enchevêtrement entre les particules. [18]

La plupart des excipients hydrophiles qui donnent des solutions visqueuses peuvent être employées comme liants : gomme arabique ; méthyle cellulose ; gélatine ; amidon. [19-20]

c. Les lubrifiants : Les lubrifiants jouent un triple rôle :

- L'amélioration de la fluidité de la poudre et par conséquent le remplissage régulier de la chambre de compression (stéarate de magnésium, talc, dérivés de la silice...),
- Diminution de l'adhérence de la poudre au poinçon et à la matrice (talc, esters...),
- Réduction des frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression (stéarate de magnésium...). En excès ils diminuent la cohésion des comprimés.
- Une bonne régularité de la masse de comprimé c'est le pouvoir glissant.
- Aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés. On distingue : stéarate de magnésium ; acide stéarique ; les huiles végétal ou animal ; talc...etc. [18]

d. Les délitent ou désintégrant : Ils accélèrent la désintégration du comprimé : donc aussi la dispersion du principe actif dans le suc digestif. Ce sont :

- soit des produits de solution de solubilité qui diffère de celle du principe actif (hydrosoluble si le principe actif est liposoluble).
- Elles peuvent être des substances effervescentes. Le délitement est assuré par un dégagement gazeux qui se produit au contact de l'eau. On distingue :
 - Acide critique et bicarbonate. Acide alginique ou alginate de sodium ou de calcium (ils gonflent au contact de l'eau qui facilite le délitement).
 - Les gommés arabiques et adragante... [21].

I.5.3. Avantages et inconvénients des comprimés :

Le tableau représente un aperçu global sur les avantages et les inconvénients des formes pharmaceutiques comprimés. [21.22.23]

- Avantages et inconvénients de fabrication et utilisation des comprimés :

	Avantages	Inconvénients
Fabrication	<ul style="list-style-type: none">• Masquage du goût désagréable des matières premières grâce à l'enrobage.• Utilisation de substances peu ou non-hydrosoluble• Conservation facilitée (les matières premières sont dans un milieu sec et condensé).• Prix de revient peu élevé (exception faite des lyophilisats).• Procédés de fabrication connus et contrôlés par les industriels.	<ul style="list-style-type: none">• Étapes du développement pharmaceutique délicates (interaction des matières premières).• Grande variété de poudres pharmaceutiques pouvant être utilisées• Pas de principe actif liquide.• Nécessite l'utilisation de nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaires.
Utilisation	<ul style="list-style-type: none">• Dosage par unité de prise précis.• Emploi facile.	<ul style="list-style-type: none">• Possible irritation de la muqueuse du tractus gastro-intestinal du patient.• Dosage fixe ne pouvant pas être modifié au cours du temps.

Tableau I.1 : Avantages et inconvénients des comprimés

I.6. Différentes catégories d'un comprimé :

Selon la pharmacopée Européenne on distingue plusieurs catégories de comprimés destinés à la voie orale et peuvent être classés en deux catégories selon le type de libération :

*** Les comprimés à libération conventionnelle :**

Les comprimés non enrobés :

Les comprimés non enrobés sont des préparations solides administrées par voie orale et contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. [24]

Les comprimés enrobés :

Les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélange de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, cires, colorants, aromatisants. [22]

*** Les comprimés à libération modifiée :**

Les comprimés à libération retardée :

Les comprimés à libération retardée sont des formes galéniques où le principe actif est libéré à un moment ou un lieu différent par rapport à la forme conventionnelle administrée par la même voie. [24]

Les comprimés à libération prolongé :

La libération prolongée peut résulter de la dispersion de particules solides de principe actif dans une matrice, de la dialyse du principe actif à travers le film qui enrobe les particules, de la structure du comprimé en multicouches de particules enrobées de Façons différentes. [25]

Les comprimés à libération accéléré.

Les comprimés à libération accélérée sont des préparations dont la vitesse de libération de la substance active est plus rapide que celle de la forme à libération conventionnelle destinée à la même voie d'administration. [24]

I.7. Contrôles pharmaco techniques au cours de fabrication des comprimés :

Les contrôles physico-chimique et biologique de processus de formulation permettent à l'industrie pharmaceutique de réaliser les ajustements nécessaires au produit pendant la fabrication, en détectant tout paramètre qui ne se retrouve pas dans les spécifications établie pour assurer la qualité et la sécurité de leurs utilisations. [26]

I.7.1.Essais sur le grain :

Afin d'assurer la qualité des comprimés, des essais sont réalisés sur les matières premières utilisées pour leur fabrication (contrôles de l'identité et de la pureté des PA et des adjuvants) et sur les phases intermédiaires en cours de la fabrication. Ainsi, des contrôles sont effectués sur le grain à comprimer et sur les comprimés au cours de la compression.

Les trois principaux essais à réaliser sont les suivants :

- 1) Vérification de l'homogénéité du mélange par dosage du principe actif sur une prise d'essai
- 2) Dosage de l'humidité résiduelle (après granulation par voie humide) dont le taux optimum varie en générale de 4 à 6% :

-Si elle est trop élevée, l'écoulement dans la chambre de compression se fera mal et le comprimé collera à la matrice (grippage) et au poinçon (collage) ;

-Si elle est trop faibles, la cohésion des comprimés sera insuffisante, ils seront plus faibles et se cliveront facilement.

- 3) Contrôle de la fluidité du grain. Celle-ci est essentiellement pour le remplissage précis et rapide de la chambre de compression.

I.7.2.Essais sur les comprimés :

Pour que la machine ne se dérègle pas en cours de fabrication, il est important de faire des prélèvements périodiques de comprimé dont on vérifie que ni leur dureté, ni leur masse ne varient. [27]

I.7.2.1.Aspect :

C'est un contrôle visuel qui permet de détecter et de noter les anomalies (clivage, décalottage, rugosité,..) ainsi que l'aspect général des comprimés (brillance, régularité de couleur,...).

I.7.2.2. La dureté :(Résistance à la rupture):

L'essai de dureté, significatif dans les procédures de contrôle de qualité et de développement des formulations. Cette analyse évalue la force requise pour écraser un comprimé en appliquant sur celui-ci une force diamétrale. [28]

-souvent associer aux mesures de longueur et de diamètre, la dureté consiste à exercer une pression sur le comprimés jusqu'à son point de rupture. Deux méthodes existant :

à vitesse constant ou à force constante.

But: Mesure de la résistance à l'écrasement.



Figure I.4 : appareil de duromètre

I.7.2.3.Friabilité :

Les comprimés sont placés dans un appareil dans lequel ils subissent des collisions et des chutes pendant un temps déterminé.

But: Mesure de la résistance à l'usure

Les comprimés sont placés dans un appareil dans lequel ils subissent des collisions et des chutes pendant un temps déterminé. Les comprimés sont pesés avant et après ce traitement.

La friabilité est exprimée en pourcentage de perte de masse par rapport à la masse initiale. La pharmacopée exige une friabilité inférieure à 1 % pour que le compact soit conforme.[29]

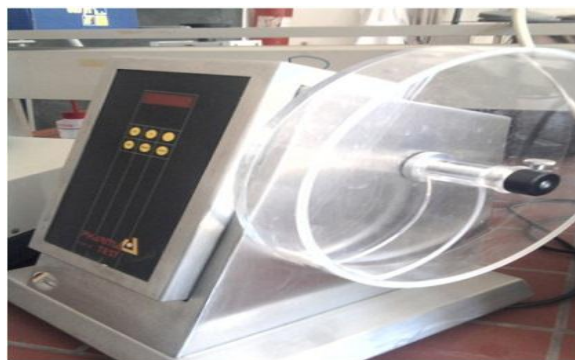


Figure I.5 : appareil de friabilimètre

I.7.2.4.Essai de l'uniformité de masse :

But: apprécier la régularité du poids.

L'essai est réalisé sur dix à vingt comprimés. On les pèse individuellement et on détermine la masse moyenne et l'écart-type. La pharmacopée européenne donne la spécification en fonction de la masse du comprimé comme le montre le tableau I. Ci-dessous :

Tableau 1.2 : Ecartes limites en fonction de la masse des comprimés : [30]

Masse moyenne	Ecartes limites
$m < 80\text{mg}$	10%
$80\text{mg} < m < 250$	7.5%
$m \geq 250\text{mg}$	5%



Figure I.6 : Balance

Analytique

I.7.2.5. Temps de désagrégation ou de délitement :

But : cet essai, décrit dans la Pharmacopée Européenne, est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger, en milieu liquide, dans un temps prescrit.

La Pharmacopée Européenne décrit un appareil normalisé pour ce test. Le dispositif est constitué de tubes cylindriques pourvus d'une grille métallique plongés dans un vase cylindrique de 1 litre. Pour les essais, un comprimé est placé dans chaque tube et l'ensemble est soumis à l'essai dans un liquide à 36-38°C qui peut être de l'eau distillée.

La désagrégation est considérée comme atteinte lorsque :

-Il n'y a plus de résidu sur la grille.

-S'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné. [31]

Le temps de désagrégation ne doit pas être supérieur à 1 heure. [32]



Figure I.7 : Appareil de désagrégation.

I.7.2.6. Uniformité de dose :

Selon la pharmacopée européenne on détermine la teneur individuelle en substances actives des unités composantes l'échantillon, permettant de vérifier qu'elle se trouve dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.

* **Essai satisfaisant** : si la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 85% et 115% de la teneur moyenne.

* **Essai non satisfaisant** : si la teneur individuelle de plus d'une unité est en dehors de ces limites ou si la teneur d'une unité est en dehors de 75%-125%. [33]

I.8. Contrôle biopharmaceutiques :

I.8.1. Essai de dissolution :

Principe :

Déterminer la quantité de principe(s) actif(s) libéré par des formes orales solides, telles que les comprimés, au bout d'un temps déterminé dans un volume connu du milieu de dissolution.

Appareillage :

Quatre types d'appareils sont décrits par les pharmacopées pour réaliser le test de dissolution in vitro des formes pharmaceutiques orales solides :

- L'appareil à palette tournante ;
- L'appareil à panier tournant ;
- L'appareil à cylindres réciproques ;

- L'appareil à flux continu. [34]

- Le choix de l'appareil est déterminé par les caractéristiques physicochimiques de la forme pharmaceutique. Toutes les parties métalliques de l'appareil qui peuvent entrer en contact avec l'échantillon ou avec la solution de dissolution doivent être en acier inoxydable approprié ou recouvertes d'un matériau approprié pour garantir que de telles parties ne causent pas de réaction et n'influencent pas l'échantillon ou la solution de dissolution. [33]

- Le bain de dissolution est généralement maintenu à **37 °C**

- Le volume de liquide doit être suffisant pour qu'au stade de la dissolution complète on se trouve loin de la saturation. Pour ce qui est du milieu de dissolution :

- Si la solubilité du principe actif varie peu en fonction du pH, on prend de l'eau pure ce qui simplifie le dosage.

- Si la solubilité varie avec le pH, il faut prendre un milieu gastrique artificiel.

Pour chaque essai la dissolution doivent être précisées les conditions opératoires, c'est-à-dire : la vitesse de rotation, le milieu de dissolution (volume, composition et changement éventuels) et le mode de prélèvement. L'essai se fait avec une unité de prise et doit être répété cinq fois. [34]



**FigureI.8:
dissolution**

Appareil de

I.9 Contrôles et caractérisations physicochimiques :

Pour analyser un produit synthétisé, on dispose des techniques physiques diverses telles que la spectroscopie infrarouge, UV-visible. Ces méthodes d'étude physiques des composés organiques mettent en jeu l'interaction d'une onde électromagnétique avec la matière.

I.9.1.Spectroscopie d'absorption dans l'UV visible

Certaines molécules organiques ont la propriété d'absorber les radiations de courte longueur d'onde (200-800 nm) et peuvent être caractérisées grâce à cette propriété.

La spectroscopie d'absorption dans l'UV et le visible est une méthode très commune dans les laboratoires. Elle est basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'ondes déterminée.



Figure I.9 : Spectrophotomètre UV-Visible marque Perkin Elmer

I.9.1.1.Principe :

Une transition UV-visible (souvent 180 à 750 nm) correspond à un saut d'un électron d'une orbitale moléculaire fondamentale occupée à une orbitale moléculaire excitée vacante. La matière absorbe alors un photon dont l'énergie correspond à la différence d'énergie entre ces niveaux fondamentaux et excités. Toutes les transitions énergétiquement possibles ne sont pas permises. Les transitions permises sont celles qui provoquent une variation du moment dipolaire électrique.

I.9.1.2.Spectre d'absorption :

Un spectre UV-Visible est le tracé de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde (en nm). La bande d'absorption est caractérisée par sa position en longueur d'onde (λ_{\max}) et par son intensité reliée au coefficient d'extinction molaire ϵ_{\max} ($A = \epsilon l C$) ; la valeur de ϵ peut indiquer si la transition est permise ou interdite.

I.9.1.3. Dosage par l'UV :

Le dosage spectrophotométrie comporte en général une comparaison entre la densité optique d'une solution contenant la substance à examiner et celle d'une solution contenant la substance de référence. Il existe une relation entre la quantité de la lumière absorbée et la concentration de la substance en solution appelée la loi de **Beer-Lambert**:

$$A = \text{Log} (I_0/I) = \epsilon l C$$

A : Absorbance ou densité optique

I_0 : Intensité du rayonnement incident

I : Intensité du rayonnement après la traversée de l'échantillon

ϵ : Coefficient d'absorption à une longueur d'onde

l : longueur du trajet optique dans la (l'épaisseur de la cuve)

C : Concentration de la solution à analyser.

I.10. Médicaments diabétiques :

I.10.1. Diabète

Le mot « diabète » vient du grec ancien dia-baino, qui signifie « passer à travers ». Les médecins grecs, précédés en réalité par les égyptiens, avaient observé que les malades semblaient uriner aussitôt ce qu'ils venaient de boire, comme s'ils étaient « traversés par l'eau » [36]. Sans pouvoir la retenir. Dans certains cas les urines n'avaient pas de goût (diabète insipide) dans d'autres les urines étaient sucrées (diabète sucré ou hyperglycémie). [37.38]

Il existe plusieurs médicaments qui font baisser le taux de sucre dans le sang.

1-l'insuline qui favorise la pénétration et la consommation de glucose dans les cellules et stimule la synthèse du glycogène au niveau du foie et des muscles.

2-les antidiabétiques oraux comprenant : les glinides, les inhibiteurs alpha-glucosidase, et les sulfamides hypoglycémisants. Dans ces derniers, on peut citer : daonil(1966), Diaphag(1970). [39]

I.10.1 Définition de diabète :

"Le diabète est une maladie et métabolique, se caractérisant par une hyperglycémie chronique, c'est -à-dire un taux de glucose (sucre) dans le sang anormalement élevé. Chez une personne saine, le pancréas sécrète l'insuline, hormone régulant la glycémie ou taux de sucre dans le sang. Le patient diabétique, lui souffre d'une production inadaptée en insuline "

En termes « médicaux et officiels », le diabète est défini par une glycémie supérieure à 1.26g/l de sang (7mmol/l) après un jeûne de 8 heures. L'analyse doit être vérifiée à deux reprises. Le diabète est aussi défini par la présence de symptômes (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associés à une glycémie (sur plasma veineux) . supérieure ou égale à 2 g/l(11.1 mol/l), 2heures après une charge orale de 75g de glucose (critères proposés par l'organisation Mondiale de la santé. [40]

I.10.2 Les type de diabètes

Il existe deux types principaux de diabète : le type 1 et le type 2. Parfois, le diabète se développe aussi pendant la grossesse (diabète gestationnel).

I.10.2.1Le diabète de type 01 : (5-10% des patients)

Ce type de diabète apparaît en général chez le sujet jeune mais peut se développer à tout âge.

L'étiologie exacte reste inconnue mais une pathologie auto-immune détruisant les cellules bêta du pancréas est souvent évoquée, ainsi que des facteurs environnementaux et certains virus ou bactéries.

Le pancréas ne produit plus du tout ou pas assez d'insuline ce qui provoque les symptômes classiques d'hyperglycémie:

- soif, polyurie et polydipsie
- perte de poids involontaire
- fatigue
- vision floue
- douleurs abdominales

Ces patients nécessitent un apport exogène d'insuline pour vivre.

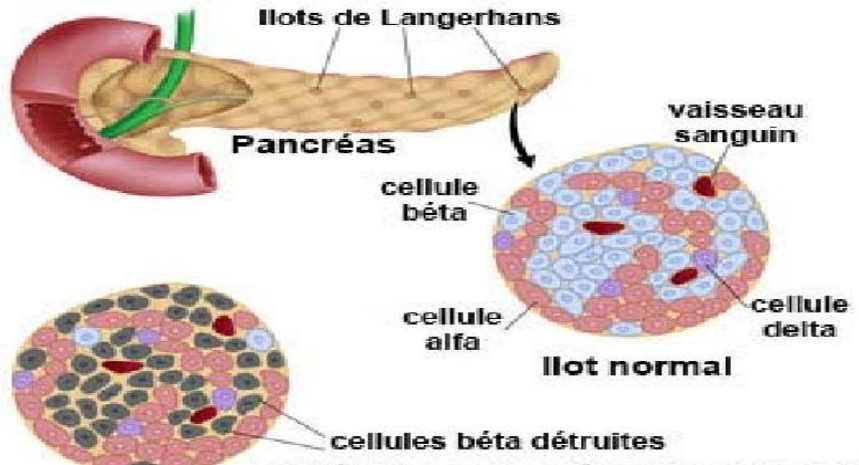


Figure I.10 : Diabète insulino-dépendant (type1)

I.10.2.2 le diabète de type 02 : (90-95% des patients).

Il peut apparaître à tout âge mais se développe en général chez les adultes d'âge moyen ou les personnes âgées pouvant déjà souffrir d'un syndrome métabolique (surpoids, obésité, dyslipidémie, hypertension...). L'étiologie est inconnue mais il apparaît plus fréquemment chez certaines ethnies ou après un diabète gestationnel. Le pancréas est en général encore fonctionnel (au moins au début) mais une production insuffisante d'insuline est observée ainsi qu'une résistance des cellules à l'action de celle-ci.

Ce type de diabète est **souvent asymptomatique** et peut évoluer plusieurs années de manière silencieuse et provoquer déjà des complications. Parfois certains signes sont présents tels que:

- des infections fréquentes et une cicatrisation lente
- un syndrome des ovaires poly kystiques
- un acanthosis nigricans (taches cutanées épaisses, d'aspect bronzé, grises, brunes ou noires)

Ces patients nécessitent un traitement basé sur des règles hygiéno-diététiques, des antidiabétiques oraux et parfois aussi de l'insuline.

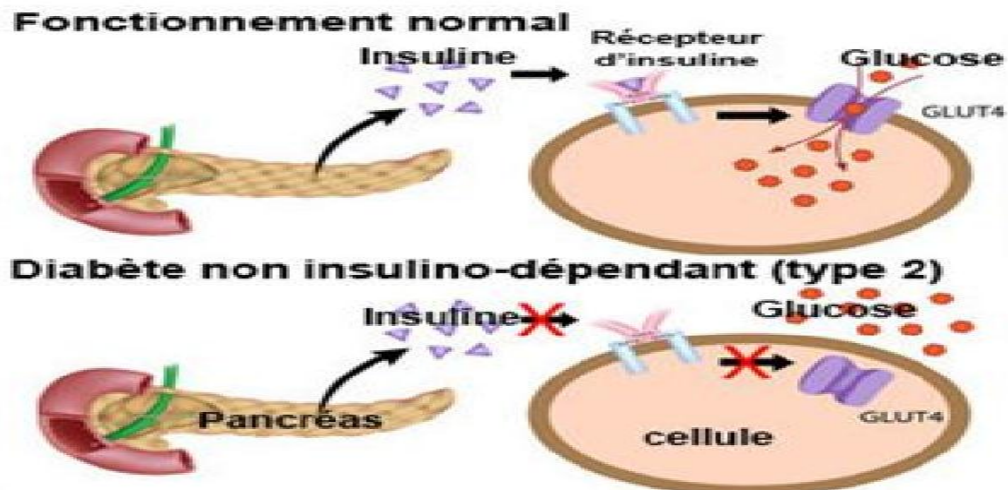


Figure I.11: diabète non insulino-dépendant (type 2)

I.10 .2.3 Diabète gestationnel : (14% des femmes enceintes)

Ce diabète apparaît lors d'une grossesse. Il se développe une intolérance au glucose due à une sécrétion insuffisante d'insuline dans le cadre d'une résistance à l'action de celle-ci augmentée durant la grossesse. Ce diabète est en général asymptomatique d'où l'importance du dépistage chez la femme enceinte.

I.10.3.Symptômes

- troubles de la vision
- Perte de poids
- somnolence
- Envie fréquente d'uriner
- soif intense
- Langue sèche
- Douleurs abdominales
- Malaise et nausées
- Fatigue
- Faiblesse
- torpeur

il est à noter que parfois, les symptômes ne sont pas apparents. Le diabète est une maladie grave.il peut avoir un impact considérable sur la qualité de vie des personnes qui vivent avec cette maladie. [40]



Chapitre II

Procédés de fabrication du produit Diaphag80mg

II.1.Introduction

Au début de l'année 2002 saidal été autonome dans la production de ce médicament dénommé DIAPHAG. Ce médicament est produit par l'usine de production pharmaceutique unité pharma-Annaba, qui est une unité de production et de conditionnement du médicament spécialisé pour les formes sèches (comprimés).

II.2.Définition de Diaphag :

Comprimés blanches, quadri-sécables dosée à 80 mg de gliclazide.

Boite de 60 comprimés, leur nom scientifique est metformine hydrochloride.

C'est un médicament antidiabétique oral qui appartient à la famille des sulfamides hypoglycémiant. Il est utilisé dans le traitement du diabète non insulino-dépendant et non acido-cétonique, lorsque le régime prescrit n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique.

II.2.1. contre –indications :

Ce médicament ne doit être utilisé dans les cas suivant :

- diabète insulino-dépendant
- précoma et coma diabétiques
- allergies aux sulfamides
- insuffisance rénale ou hépatique grave

II.2.2. Précaution d'emploi :

-l'efficacité de ce médicament comme tout hypoglycémiant, n'est obtenue que lorsque il est associé à un régime hypoglycémique et / ou hypocalorique d'où respect des règles hygiéno-diététiques présentes par votre médecin.

- surveillance régulière de la glycémie et de la gluco-serie.
- éviter la prise de poissons alcoolisés
- ne jamais dépasser la dose de 320mg/j soit 4 comprimés/jour (dose toxique).

II.2.3 interaction médicamenteuse :

Ce médicament présente des interactions avec d'autres médicaments. Éviter toute automédication.

II.2.4 Posologie :

-se référer à la dose prescrite par votre médecin.

-ce médicament vous a été personnellement prescrit dans une situation précise.

Ne pas laisser à la portée des enfants.

Ne pas le conseiller à une autre personne.

II.2.5 : Effets Indésirables

-hypoglycémie qui se traduit par des étourdissements. Perte de l'énergie, somnolence, maux de tête, transpiration, nervosité.

-réaction gastro-intestinale, nausées, diarrhées, aigreurs d'estomac

- réaction dermatologique, réaction allergique, prurit.

-réaction hématologique (exceptionnelles) leucopénies, agranulocytose, anémie.

II.3. composition :

- Principe actif :
Gliclazide
- Excipient :
 1. lactose
 2. gomme arabique
 3. talc
 4. stéarate de magnésium
 5. l'eau déminéralisée.

II.3.1. les caractéristiques de principe actif et des excipients de Diaphag

II.3.1.1. le principe actif : gliclazide

-Définition de gliclazide :

Le gliclazide est un hypoglycémiant de la famille des sulfonylurées, qui entraîne une baisse de la glycémie par une action sur la libération d'insuline par le pancréas et par une augmentation de la sensibilité cellulaire à l'insuline.

-Substance pharmaceutique : *formule développée : [41]

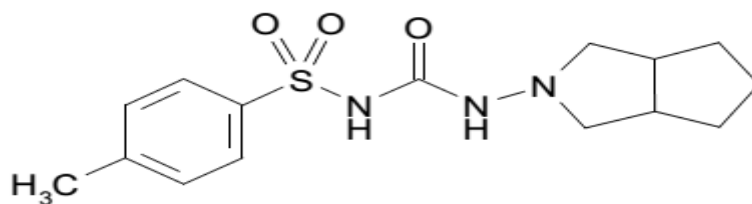


Figure II.1 : le principe actif : gliclazide

Sulfamide dérivés acide :

- **Formule brute** : C₁₅H₂₁N₃O₃S
- **Formule chimique** : 1-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-[(4-méthylphényl) sulphonyl] urée (Pharmacopée Européenne)
- **Masse molaire** : 323,4 g/mol [42].
- **Aspect** : poudre cristalline blanche
- **Solubilité** : pratiquement insoluble dans l'eau facilement soluble dans le chlorure de méthylène assez soluble dans l'acétone peu soluble dans l'éthanol 96%.
- **Point de fusion (°C)** : Environ 168°C.

II.3.1.2. les excipients :

A) lactose monohydrate :

- **Structure moléculaire du lactose :**
Lactose

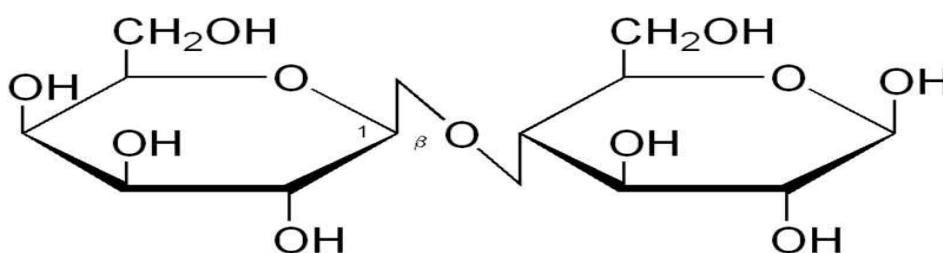


Figure II.2. : Structure moléculaire du lactose Monohydrate

- **Formule brute** : C₁₂ H₂₂ O₁₂ H₂O
- **Masse molaire** : 360.3.g.mol⁻¹ [42].
- **Aspect** : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.
- **Formule chimique** : β-D-galactopyrannosyl (1→4) β-D glucopyrannose

- **T° fusion : 223°C**
- **La solubilité :** le lactose est moins soluble (0.216g.ml^{-1}) dans l'eau que le saccharose (2.019 g.ml^{-1} à 20 °C) ou le glucose (0.470 g.ml^{-1}). [43]

B) Gomme arabique

- **Propriétés :**

àElle se présente en lame arrondies, irrégulière et due en fragments plus ou moins volumineux de couleur blende ou rougeâtre ou surtout pour l'usage pharmaceutique en poudre blanche ou blanc jaunâtre. Elle est entièrement soluble dans l'eau. La pharmacopée décrite la gomme elle-même et un nébulisant de gomme arabique, en utilise dans la fabrication des comprimés comme liant et comme diluant grâce à son pouvoir de gonfler dans l'eau, dans l'enrobage pour que celui-ci adhère au comprimé.

- **Masse volumique :** 1.35 g.cm^{-1} [42].
- **Aspect :** présente des caractères macroscopique et microscopique
- **Masse molaire :** 240 000



Figure II.3 : gomme arabique

C) stéarate de Magnésium :

- **Formule développée :**

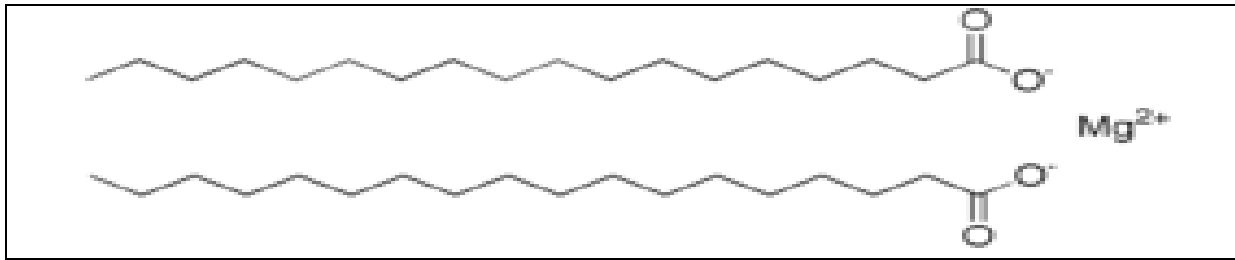


Figure II.4 : stéarate de Magnésium

St Mg joue le triple rôle de lubrifiant ; il améliore de la fluidité de la poudre au poinçon et à la matrice; et réduit les frictions entre les particules pendant la compression. Il est généralement utilisé à des concentrations comprises entre 0.25 et 5%.

- **Formule brute :** C₃₆H₇₀MgO₄
- **Masse molaire :** 591.34 g/mol [44].
- **Aspect :** poudre blanche très fine
- **La solubilité :** Pratiquement insoluble dans l'éthanol à 95%, dans l'éther et dans l'eau, légèrement soluble dans le benzène et dans l'éthanol à 95% à chaud.
- **Propriétés physico-chimiques :** Le stéarate de magnésium est une poudre blanche, fine, de faible densité, caractérisée par une légère odeur d'acide stéarique et de saveur qui lui est particulière. Cette poudre crisse au toucher et adhère facilement à la peau.

D) Talc

- **Propriétés :**

Le talc est une espèce minérale composée de silicate de magnésium doublement hydroxylé, pouvant contenir des traces de nickel, de fer, d'aluminium, de calcium ou de sodium [45].

Le talc est un élément vital de notre vie quotidienne ; dans l'industrie pharmaceutique il est utilisé comme excipient dans certains médicaments, le plus souvent comme lubrifiant pour améliorer la compression et empêcher la matière ou le comprimé d'adhérer au poinçon.

- **L'industrie pharmaceutique :**

Il est utilisé comme excipient dans les médicaments, le plus souvent comme lubrifiant.

- En cosmétique comme poudre à talquer.
- Dans l'agro-alimentaire comme antiagglomérant, principalement dans les colorants au maximum de 5%.
- **Aspect :** poudre légère homogène blanche ou sensiblement blanche

- **Formule brute** : $Mg_3H_2(SiO_3)_4$
- **T° fusion** : 900 à 1000 °C
- **Solubilité** : dans l'eau : nulle
- **Masse volumique** : $2.7g.cm^{-3}$



Figure II.5 : talc

E) Eau déminéralise H₂O :

L'eau est l'excipient ou véhicule le plus utilisé en pharmacie.

La pharmacopée décrit quatre qualités d'eau définies par leur mode d'obtention et des essais. Cette eau traitée par des résines échangeuses d'anions et de cation : les ions de l'eau traitée sont échangés avec des ions H^+ et OH^- . L'eau obtenue a une conductivité qui peut être extrêmement faible (jusqu'à 0.06 ms/cm) et une corrosivité importante. [45]

II.4. l'instruction de fabrication et conditionnement du Diaphag :

Avant de débuter la préparation du produit, il faut :

- S'assurer de la conformité des matières 1^{ère} et des articles de conditionnement par rapport au fichier des spécifications
- Eviter le contact prolongé du produit avec le produit doit être en acier inoxydable.
- Le port de la tenue complétée : gants, blouse, charlotte,.....etc. est obligatoire

Ci-dessous, on trouve les étapes essentielles de la préparation du Diaphag 80 mg.

II.4.1. Pesée des matières premières (salle de pesée) :

Chaque matière 1^{ère} déjà contrôlée doit présenter : le bulletin d'analyse du laboratoire, et l'étiquette verte indiquant sa conformité.

Remplir les étiquettes de pesée et puis les attacher sur chaque sac de pesé.

Le matériel utilise : balance de porte 150 kg type METTLER TOLED avec imprimante.

- La formule de spécialité pharmaceutique : pesée a effectué pour le lot Diaphag®

Matière 1 ^{ère}	rôle	Formule centésimale Théorique 0	Formule unitaire Théorique (mg)	Lot standard (kg)
gliclazide	Principe actif	50	80	120.000
lactose	diluant	10	53	79.50
Gomme arabique	Liant de compression	5	16	24
Stéarate de magnésium	lubrifiant	10	3	4.5
talc	lubrifiant	1.875	8	12
Eau déminéralise	Liquide de mouillage	-	-	31.00L
totale		100/	160mg	240.0kg

Tableau II.1 : la formule de spécialité pharmaceutique de produit Diaphag®

II.4.2.Préparation (salle de fabrication)

II.4.2.1. tamisage des matières premières pesées :

- Pour homogénéiser la poudre utilisons le calibreuse oscillant FREWITT qui fait deux opérations : Tamisage et Broyage.
- On fait cette étape pour tous ce qu'on a pesée sauf le talk par ce qu'il est en très fines particules.



Figure II.6 : calibreuse oscillant FREWITT

II.4.2.2. Chargement des Matières dans la cuve du mélangeur (collette).

a- Mélange à sec :

- Introduire dans le mélangeur gradateur type (collette) les précisées suivant l'ordre pour homogénéiser la poudre :
 - 1/2 quantité de gliclazide.
 - la quantité complétée de la gomme arabique.
 - la quantité complétée du talk.
 - l'autre quantité de gliclazide.
- Mélanger pendant 08 min et une vitesse $V=100$ tr/min



Figure II.7 : mélangeur gradateur

b- Mouillage et granulation :

-mettre le mélangeur collette en marche en incorporant la solution de mouillage préparée précédemment.

-Mélanger pendant temps $t=5$ minutes.

II.4.2.3. Séchage :

- Étaler le granulé sur des plateaux recouverts de papier blanc sulfurisé.
- Laisser sécher dans l'étuve à une température de 45°C pendant $t=8$ heures.



Figure II.8 : appareil Banabatché

II.4.2.4. Calibrage :

- Transférer le granulé sur le calibre oscillant **FREWITT** avec une ouverture de maille de 1.5mm qui fait opérations : **Tamisage** et **Broyage** pour suivre l'opération de calibrage
- Le temps de calibrage : 45 minutes.
- Contrôle l'humidité résiduelle sur 10 g de granulé à 100°C pendant 15 minutes.
Elle doit être comprise entre 2 à 4%.

II.4.2.5. Lubrification :

-Transférer le granulé calibré dans le collette, on ajoute le stéarate de magnésium 4.5kg (pour l'aide de la compression et pour que l'écoulement sera plus fluide ainsi le granulé ne collera pas dans les parois de la collette) temps de mélange $t=6$ min.

-Prélever un échantillon pour contrôle de l'humidité résiduelle sur 10g de granulé, utilisons l'appareil «dessiccateur» au temps $t=15$ min, les résultats d'analyse doit être dans l'intervalle entre [2-4]... l'essai qu'on a fait au cours de préparation de «DIAPHAG».

-Taux d'humidité= 3.14 donc il appartient dans l'intervalle.

-prélever un autre échantillon pour une analyse physico-chimique avant compression.

II.4.3. Compression :

la compression est une opération mécanique qui consiste à exercer sur des substance sèches (grains) une forte pression agglomérer des particules constituées de substance forme de comprimés.

Cette opération se fait sur deux types de machine

- Machine alternative.
- Machine rotative



Figure II.9 : machine rotative

II.4.4 .conditionnements :

Les comprimés sont conditionnés à l'aide d'une machine « ligne blister »

Les étapes de conditionnement sont :

II.4.4.1. conditionnements primaire :

Le conditionnement primaire est réalisé sous blister sur thermoforme use dans les films suivante :

- film PVC polyvinyl chlorure
- film PVDC polyvinyl dechorure



Figure II.10 : machine « ligne blister »

II.4.4.2. Conditionnement secondaire:

Ce type de conditionnement est destiné pour le type présentation de 60 comprimés. Il est réalisé en étuis cartonnées contenant.

- 01 Prospectus
- 04 plaquettes de 15 comprimé chacune.

II.4.4.3 Conditionnement tertiaire :

Vignette, caisse carton et étiquette.

Vérifier :

- 1) L'aspect du conditionnement
- 2) Le marquage de N° de lot
- 3) Date de d'expiration

II.5- contrôle du Produit DIAPHAG 80MG :

- **Le contrôle de la Diaphag est effectué au niveau de deux laboratoires de contrôle qui sont les suivants :**

II.5.1.laboratoire in-process :

Contrôle in process : le contrôle est effectuée au cours de la fabrication des Comprimés du Diaphag® et si nécessaire d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécification, les paramètres étudiés sont :

1. dureté : utilisons appareil de Duromètre de marque «ERWIK». Les résultats du DIAPHAG doit être comprise ente «3-10».

L'essai qu'on a fait au cours de préparation de «DIAPHAG».

La dureté=4 donc à l'énorme pendant t=30min.

2. friabilité Friabilités : utilisons un friabilimètre

On mesure jusqu'à le poids=6500mg

En appliquant la formule $[(P1-P2) \times 100]/P1 < 0.1\%$.

Tel que : P1 : est le poids initial des comprimés

P2 : est le poids final des comprimés

3. poids (chaque 15 minute pendant toute la durée de compression).

4. uniformité de masse (chaque 1 heure à toute la durée de compression).

5. délitements

6. dimension (épaisseur, diamètre).

II.5.2.laboratoire de qualités :

Effectué les analyse chimiques sur le produits semi-ouvré(PSO) et sur les comprimés après compression (sur chaque lot) les analyses effectués sont :

1. dosage des grains

2. dosage des comprimés

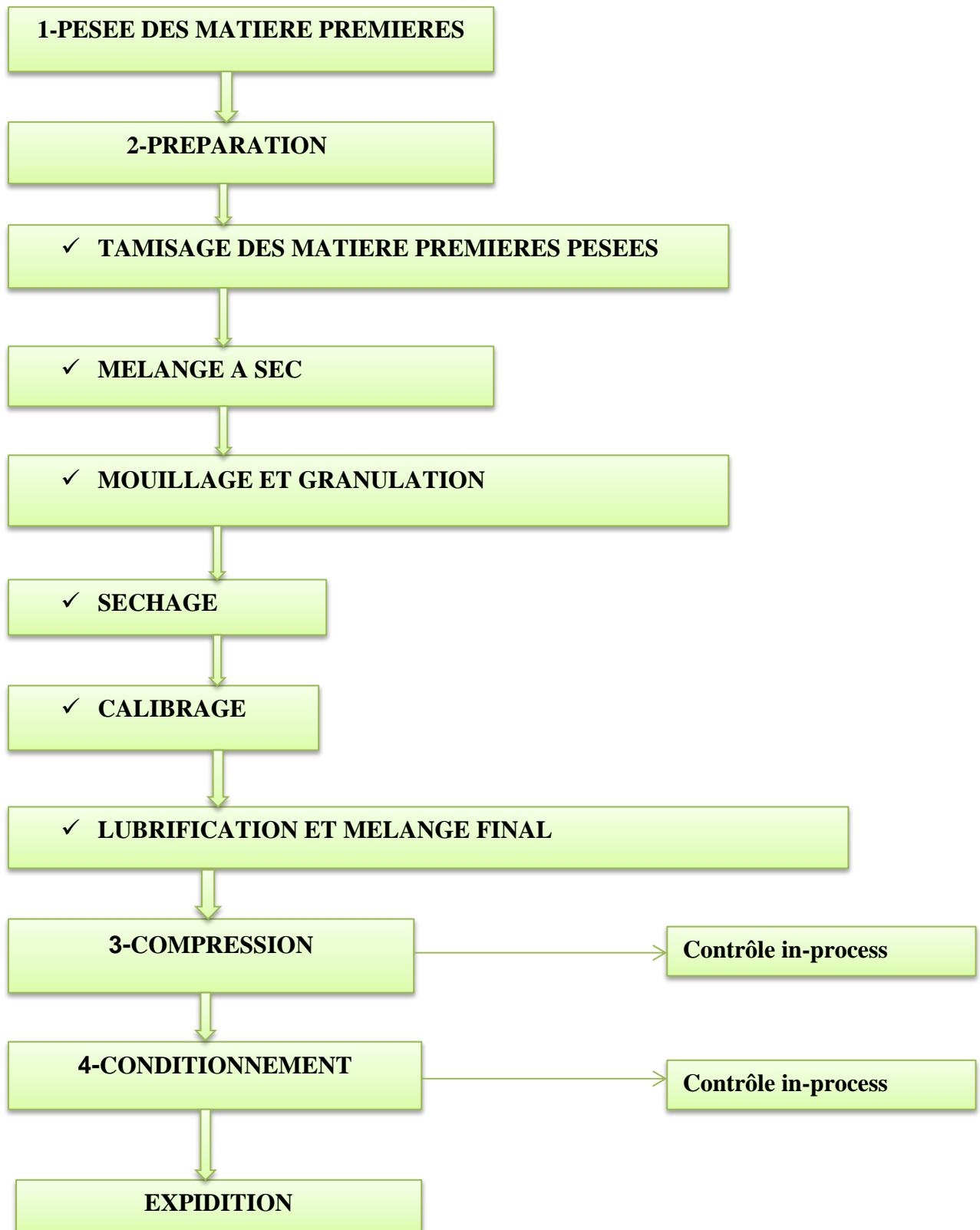
3. délitements

4. friabilités

5. poids

6. uniformité de masse.

II.6. Le procédé de fabrication et de conditionnement du Diaphag 80mg.





Chapitre III

Impact d'incinération des déchets sur l'environnement

III.1. Introduction :

L'industrie pharmaceutique joue un grand rôle dans la protection et la promotion de la santé. Le but de toute gestion saine des déchets est la préservation de la santé des populations et de l'environnement dans lequel elles vivent ; il est nécessaire de minimiser la quantité de refus et de faire en sorte que les rejets soient inoffensifs pour le milieu naturel.

La caractérisation des déchets permet justement d'évaluer, au préalable, leur potentiel risque pour ce milieu et de choisir le mode de traitement optimal pour ces refus. Les deux objectifs fondamentaux sont:

-la réduction des flux par la valorisation.

-la protection de l'environnement par le recours aux technologies propres et par

-l'optimisation de l'élimination des déchets. [46]

III.2 Définition des déchets :

un déchet est « *tout résidu d'un processus de production, de transformation ou d'utilisation, toute substance, matériau, produit ou plus généralement tout bien, meuble abandonné ou que son détenteur destine à l'abandon* ». Autrement dit, tout élément qui est abandonné est un déchet. Ce n'est pas pour autant que cet élément est inutilisable, en l'état ou après modification. Seuls les déchets qualifiés d'ultimes sont réellement inutilisables et doivent être stockés pour éviter des pollutions de l'environnement.

III.3 Différent type de déchet :

La loi 28-00, différencie les déchets selon leurs natures et dangers ainsi que leurs lieux de production. On site :

a) **Les déchets ménagers et assimilés:**

Tout déchet provenant des activités économiques, commerciales ou artisanales et qui Par leur nature, leur composition et leurs caractéristiques, sont similaires aux déchets Ménagers.

b) **Les déchets industriels:**

Tout déchet résultant d'une activité industrielle agroindustrielle, artisanale ou d'une activité similaire.

c) **Les déchets médicaux et pharmaceutiques:**

tout déchet issu des activités de diagnostic, de suivi et de traitement préventif, palliatif ou curatif dans les domaines de la médecine humaine ou vétérinaire et tous les déchets

Appelés quelquefois déchets industriels assimilés aux déchets ménagers, sont constitués de déchets non dangereux et non inertes. Ils contiennent effectivement les mêmes composants que les déchets ménagers mais en proportions différentes.

Le traitement et l'élimination de ces déchets sont couverts par le même plan départemental ou interdépartemental que celui des déchets ménagers.

***Les déchets industriels inertes :**

Sont des déchets non susceptibles d'évolution physique, chimique ou biologique importante. Ils sont essentiellement constitués de déblais et gravats et ne doivent pas être mélangés avec d'autres déchets. Les dépôts de déchets inertes sont souvent à l'origine de décharges sauvages.

III.4.1 Risque pour l'homme et l'environnement :

1. Risques infectieux ou/et biologique :

Le risque infectieux est lié à la concentration des patients infectieux et aux gestes invasifs avec utilisation des objets piquants et tranchants.

En général, le risque infectieux est relatif aux accidents d'expositions au sang (AES) qui sont des événements non rares dans un établissement de soins

2. Risque traumatique :

Ou risque physique, reprend toutes les formes de risque d'origines physique susceptibles d'affecter l'intégrité de l'homme.

3. Risques mécaniques :

C'est la probabilité de subir une effraction cutanée. C'est le risque de coupure ou de blessure par les objets «piquants coupants- tranchants» en dehors de toute infection.

4. Risques chimiques ou toxicologique :

Ils peuvent être liés :

- Aux médicaments et plus particulièrement aux produits cytologiques utilisés en chimiothérapie.
- A certains produits de décontamination, de désinfection ou de nettoyage.

5. Risques radioactifs :

Les risques d'irradiations peuvent être liés aux produits radioactifs utilisés, entre autres dans la médecine nucléaire à visée diagnostique ou thérapeutique.

6. Risque liés à la manutention :

C'est un risque qui menace les personnes en charge de la manutention lorsque les containers et le matériel de transport sont trop lourds (dorsalgie ou/et lombalgie) ou les chariots peu maniables.

7. Risques de pollution (liés à l'environnement):

les déchets des établissements de soins contaminés, quand ils sont déversés dans le milieu naturel ou au niveau des décharges publiques entraînent une contamination bactériologique ou toxique du sol et des nappes phréatiques. [47]

III.4.2 Circuits d'élimination des déchets d'activités de soins dans l'industrie pharmaceutique 'saidal' :

C'est l'ensemble des étapes par lesquelles doivent acheminer les déchets à l'intérieur puis à l'extérieur de l'industrie pharmaceutique à savoir :

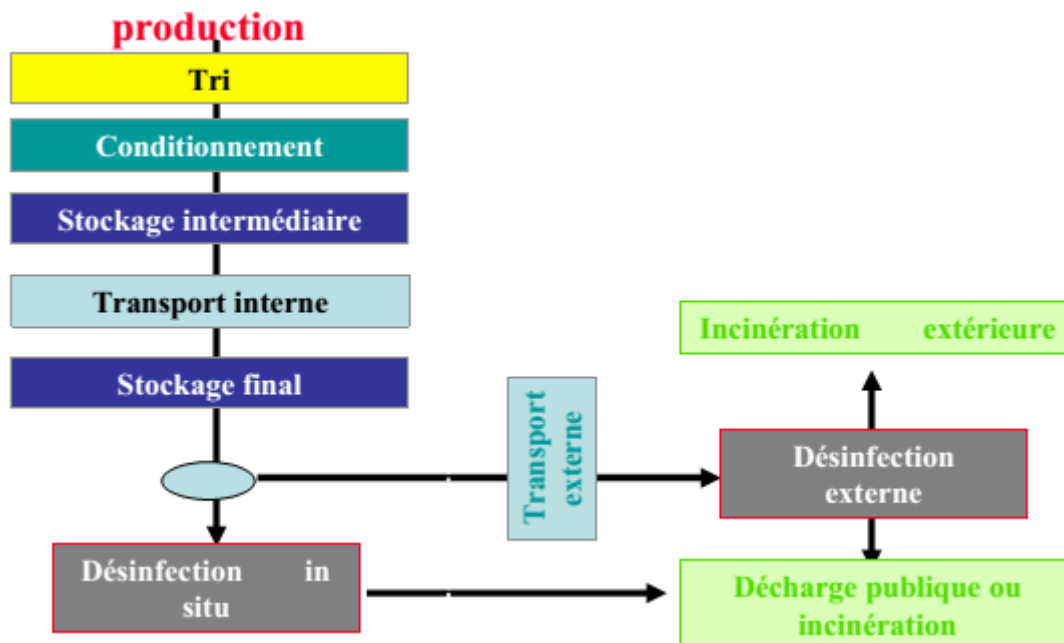


Figure III.1 : Filière d'élimination des déchets

-Le tri :

C'est la première activité dans le processus de gestion des déchets. La qualité et la sélectivité de tri permettent d'éviter que les déchets à risque ne se mélangent avec ceux assimilables aux ordures ménagères.

L'objet de tri:

- Assurer la sécurité de la communauté ;
- Respecter la réglementation ;

-Le conditionnement :

C'est l'emballage des déchets suivi de l'étiquetage (Barrière physique contre les microorganismes pathogènes)

- ✓ Déchets solides médicaux et pharmaceutiques non dangereux, assimilables aux ordures ménagères, à collecter dans des sacs de couleur noire.
- ✓ Déchets piquants ou coupants, qui seront dans tous les cas considérés comme infectieux, à collecter, dès leur production, dans des collecteurs rigides et étanches de couleur rouge ou jaune.
- ✓ Les déchets infectieux non piquants ni coupants doivent être collectés dans des sacs étanches de couleur rouge ou jaune. Le conditionnement :

C'est l'emballage des déchets suivi de l'étiquetage (Barrière physique contre les microorganismes pathogènes)

- Déchets solides médicaux et pharmaceutiques non dangereux, assimilables aux ordures ménagères, à collecter dans des sacs de couleur noire.



Figure III.2 : déchets solides médicaux

- **Les objectifs :**
 - Prévenir la propagation accidentelle des germes potentiellement infectieux ;
 - Protéger le personnel responsable du transport des déchets, le personnel de soins, les patients et la communauté du risque infectieux

-L'étiquetage:

- La date de production du sac de déchets ;
- Le lieu de production avec le nom du responsable du service ;
- La destination finale du sac ;

-Le stockage intermédiaire:

- Les déchets hospitaliers sont rassemblés là où ils sont produits, dans un récipient spécialement prévu à cet effet.

L'objectif :

est d'assurer dès le début du cheminement, le regroupement des déchets produits, en respectant les conditions particulières à chaque catégorie de déchets.

- Règles de l'entreposage : quantité, durée maximale, température, aération, accessibilité.

-Le stockage intermédiaire:

- Les déchets hospitaliers sont rassemblés là où ils sont produits, dans un récipient spécialement prévu à cet effet.

L'objectif :

Est d'assurer dès le début du cheminement, le regroupement des déchets produits, en respectant les conditions particulières à chaque catégorie de déchets.

- Règles de l'entreposage : quantité, durée maximale, température, aération, accessibilité.

-Transport:

L'objectif : est d'assurer de façon sécuritaire la collecte et l'acheminement des déchets « à risque » au lieu de stockage central en tenant compte des caractéristiques des déchets à transporter.

Outils : Chariots, équipement de protection personnelle (gants, tabliers, masques ...).

Si le traitement se fait en dehors de l'hôpital, un transport externe est nécessaire.

-Stockage central :

- **L'objectif :** est de permettre le stockage sécuritaire des déchets en attendant l'élimination finale.

- Outils : équipement de conservation : (réfrigérateurs, congélateurs, étagère, équipements de sécurité).

-Élimination finale :

Les producteurs disposent de plusieurs solutions pour une élimination conforme des déchets d'activités de soins qu'ils génèrent.

La première étape est le prétraitement (recyclage, encapsulation et désinfection), puis un traitement final (incinération et enfouissement). [48]

III.4.3. Traitements des déchets industriels :

Les déchets industriels nécessitent des traitements appropriés, car ils présentent un réel danger pour la santé humaine et l'environnement. En effet, ces déchets font partie des principaux facteurs de pollution des eaux et du sol. [49]

III.4.3.1.Prétraitements :

Le prétraitement est toute opération physique, thermique, chimique ou biologique conduisant à un changement dans la nature ou la composition des déchets en vue de réduire dans des conditions contrôlées, le potentiel polluant ou le volume et la quantité des déchets, ou d'en extraire la partie recyclable.[50]

1-Le recyclage : Le recyclage nécessite un tri correct et le respect des consignes par les ménages.



Figure III.3. : Exemple d'opération de recyclage

2-L'encapsulation :

Procédé qui peut être envisagé pour les piquants et les tranchants, il consiste à neutraliser les déchets piquants ou coupants ainsi que les flacons contenant des résidus de produits chimiques et pharmaceutiques.

3-Désinfection ou broyage :

C'est un procédé de prétraitement qui vise à modifier l'apparence des déchets, et à réduire la contamination microbologique. [51]

III.4.3.2. Élimination: Il peut se faire selon deux modalités :

A) -Enfouissement : abandonné

Il se pratique dans une décharge contrôlée et consiste à recouvrir périodiquement les déchets par une couche de terre pour limiter la prolifération des insectes et rongeurs, ainsi que les mauvaises odeurs. [52]

B) -Incinération :

C'est un procédé thermique qui consiste à la destruction complète du déchet et sa transformation en éléments simples et inertes sous l'action d'une forte chaleur et de l'oxygène de l'air.

L'objectif de l'incinération des déchets est de traiter les déchets de manière à réduire leur volume et dangerosité, tout en capturant (et donc en concentrant) ou en détruisant les substances potentiellement nocives qui sont, ou peuvent être, rejetées lors de l'incinération. Les processus d'incinération peuvent aussi fournir un moyen pour permettre le recyclage de l'énergie, de la teneur en minéraux et/ou éléments chimiques des déchets.

***Impacts écologiques**

L'incinération ne fait pas disparaître les déchets, elle les transforme comme suit :

• Les mâchefers :

(Tout ce qui ne brûle pas) : Ils peuvent-être utilisés comme matériaux de construction ou de terrassement ;

• Les cendres et les REFIOU :

(Résidus d'épuration des fumées d'incinération d'ordures ménagères) : environ 3 % du poids des déchets. Leur toxicité dépend du traitement des fumées choisies. Celle-ci est mesurée, pour déterminer dans quelle classe de décharge sont dirigées les cendres.

• Les fumées :

La composition de ces fumées dépend directement de la composition des déchets. On retrouve principalement les éléments suivants :

- H₂O, CO₂, comme dans toute combustion classique.
- CO si la combustion est mal réglée. Un bon réglage permet de s'en affranchir.
- oxydes d'azote : NO, NO₂ (gaz notamment responsables des pluies acides).
- gaz acides : HCl, SO₂, HF.
- dioxines, furanes, métaux lourds (plomb, mercure...).



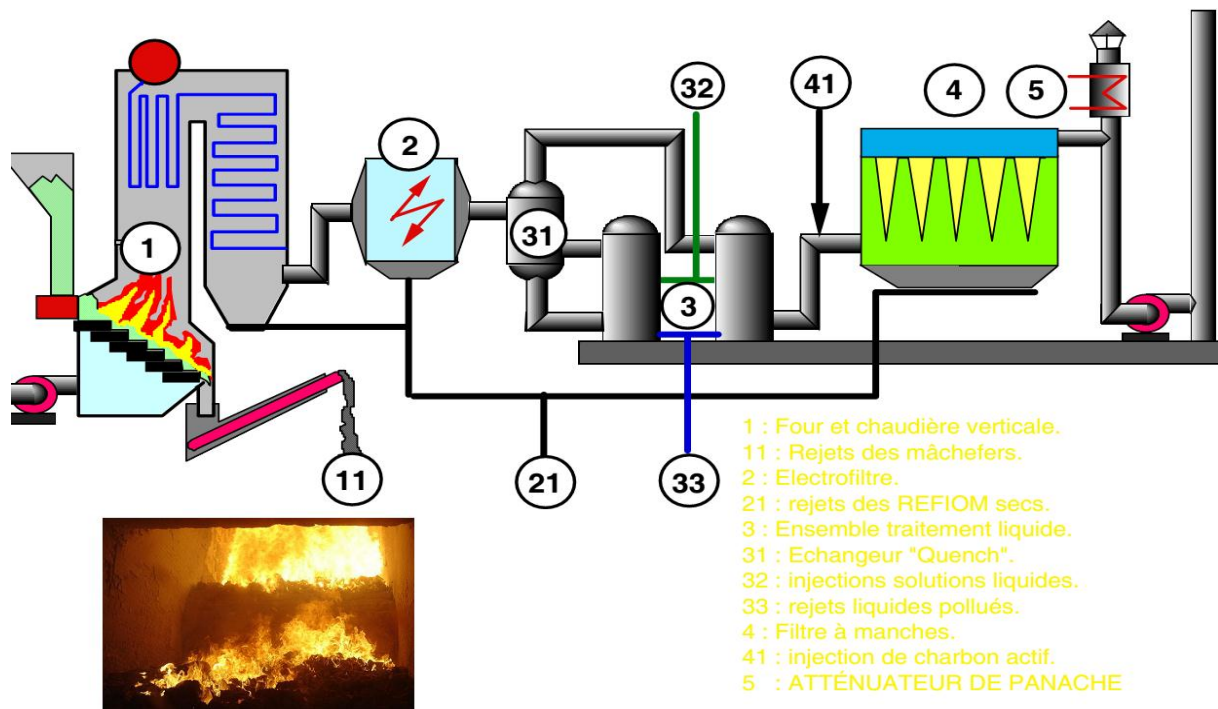


Figure III.4 : Schéma de fonctionnement d'un incinérateur : utilisation d'électrofiltres et d'un traitement des fumées par voie humide

-Différents types d'incinération :

- Incinération dans des usines d'incinération des résidus urbains (>1000°C).
- Deux chambres et procédés pyrolytiques (800°C à 900°C).
- L'incinération dans une seule chambre sur grille statique (300°C à 400°C).
- Incinérateurs simples (< 300° C).
- Four tournant (1200°C à 1600°C).

Tableau III.1: avantages et les inconvénients de l'incinération.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Réduction des composants organiques et inflammables en des cendres inorganiques et inertes (oxydation). • Destruction des germes et des bactéries pathologiques par hautes températures. • Réduction significative du volume et du poids des déchets. 	<ul style="list-style-type: none"> • L'incinération produit des gaz d'échappement parfois toxiques (demande une filtration efficace). • Les matériaux contenant du chlore ou des métaux ne doivent donc pas être incinérés car les dioxines, les furanes et les métaux sont persistants et s'accumulent dans l'environnement. • Procédé très coûteux dans les cas de l'incinération à hautes températures.

Tableau II.1 : les avantages et les inconvénients de l'incinération

III.4.4. Les gaz émis par l'incinération :

L'incinérateur génère plusieurs résidus qui sont définis comme :

- Suies et cendres solides (non volantes).
- Poussières, suies et cendres volantes.
- Fumées (gaz toxiques).

III.4.4.1 Description des principaux polluants rejetés dans les fumées des incinérateurs:

Les émissions de HCl, HF, SO₂, NO_x, et métaux lourds dépendent surtout de la structure des déchets et la qualité du nettoyage des gaz brûlés. Les émissions de CO et de COV sont déterminées principalement par les paramètres techniques du four et le degré d'hétérogénéité des déchets quand ils atteignent l'étape de combustion. [53]

III.4.4.2 Principaux effets des polluants atmosphériques sur la santé et l'environnement : [54]

POLLUANTS	EFFETS SUR LA SANTÉ	EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT
Dioxyde de soufre (SO ₂)	• Il s'agit d'un gaz irritant pour la peau, les muqueuses et les voies respiratoires supérieures (toux, gêne respiratoire, bronchites...).	• Au contact de l'eau, il se transforme en acide sulfurique et contribue aux phénomènes des pluies acides et à la dégradation de la pierre et des matériaux de nombreux monuments.
Oxydes d'azote (NO_x)	Le NO ₂ est un gaz irritant pour les bronches. Chez les personnes sensibles, il peut favoriser les infections pulmonaires et augmenter la fréquence des crises d'asthme.	• Le NO ₂ participe aux phénomènes des pluies acides, à la formation de l'ozone troposphérique (O ₃), à la destruction de la couche d'ozone stratosphérique et à l'effet de serre.
Ozone troposphérique (O ₃)	• Ce gaz agressif provoque des migraines, des irritations des yeux et de la gorge, de la toux, une altération pulmonaire... Les effets sont très variables selon les personnes.	• L'ozone troposphérique est néfaste pour les écosystèmes et la végétation. Il contribue à l'effet de serre et aux phénomènes des pluies acides
Monoxyde de carbone (CO)	• Le CO se fixe à la place de l'oxygène sur l'hémoglobine du sang provoquant un manque d'oxygénation de l'organisme. • ☐ Cela peut provoquer des maux de tête, des vertiges, des vomissements...	• Le CO participe aux mécanismes de formation de l'ozone troposphérique. • Dans l'atmosphère, il se transforme en CO ₂ (dioxyde de carbone) et contribue à l'effet de serre

Les poussières ou particules en suspension	<ul style="list-style-type: none"> • La toxicité dépend de la nature, de la dimension (les particules les plus fines pénètrent plus profondément dans l'arbre pulmonaire) et de l'association à d'autres polluants. 	<ul style="list-style-type: none"> • Elles ont un effet nocif sur la végétation (étouffement physique de la surface des feuilles qui réduit l'apport en lumière et diminue l'efficacité de la photosynthèse, plantes plus sensibles aux maladies...).
Ammoniac (NH ₃)	<ul style="list-style-type: none"> • Le NH₃ présent dans l'air n'a pas d'effet toxique sur la santé. 	<ul style="list-style-type: none"> • Comme l'ozone, le NH₃ contribue à l'acidification de l'environnement.

Tableau III.2 : Principaux effets des polluants atmosphériques sur la santé et l'environnement

III.4.4.3 .Traitement par incinération dans des fours spécifiques.

C'est le premier procédé qui a été autorisé à partir du 8 août 1978 (Circulaire ministérielle relative au Règlement Sanitaire Départemental Type).

Aujourd'hui, ces fours doivent être conformes aux spécifications de l'Arrêté ministériel du 25 janvier 1991 relatif aux usines d'incinération des déchets hospitaliers contaminés dans des usines d'incinération de résidus urbains. Il s'agit alors d'une installation classée qui doit être soumise à autorisation, conformément à la nomenclature 322B4 des installations classées.

Quant aux installations existantes ayant déjà fait l'objet d'une autorisation administrative, elles devront être également mises en conformité dans le cadre d'un échéancier décrit dans l'Arrêté ministériel du 25 janvier 1991.

Principe :

L'incinérateur idéal considéré sous les aspects performances et prix ne semble pas encore exister. Les techniques proposées, notamment dans le cas d'unité de petite taille, dérivent des petits incinérateurs brûlant des déchets industriels banals (cartons, bois, plastiques, ...). La plupart des constructeurs proposent des systèmes à combustion pyrolytique, ce qui correspond en réalité à une combustion étagée.

ETAPE 1 :

Réalisée dans une chambre primaire ou chambre de combustion. L'incinération du déchet est conduite en phase réductrice (ou défaut d'air), la température moyenne des fumées est maintenue aux environs de 700-750 °C.

Dans la chambre primaire il est nécessaire de distribuer progressivement l'air de combustion pour permettre :

- de ne pas obtenir une température de flamme élevée dans la première moitié de la chambre (sinon scories adhérentes ou réfractaires, problème de fusion du verre) car le P.C.I. initial du déchet peut être très élevé (4000-7000 kcal/kg).

- épuiser, dans la deuxième moitié, le carbone résiduel dans la fraction inerte (cendres) par une combustion en léger excès d'air.

ETAPE 2 :

Réalisée dans la chambre secondaire ou chambre de post combustion. Les fumées issues de la chambre sont brûlées en phase oxydante avec notamment :

- transformation du CO en CO₂
- cracking des molécules à radicaux du type C-M ou équivalent avec production de CO₂.

Cette deuxième phase est généralement réalisée en présence d'une flamme (brûleur) ; en excès d'air et sous forte turbulence ; à densité énergétique volumique élevée.

Les composants de la machine	Photos
Chambre de combustion.	
bac de réfrigération.	
deux colonnes de filtration	

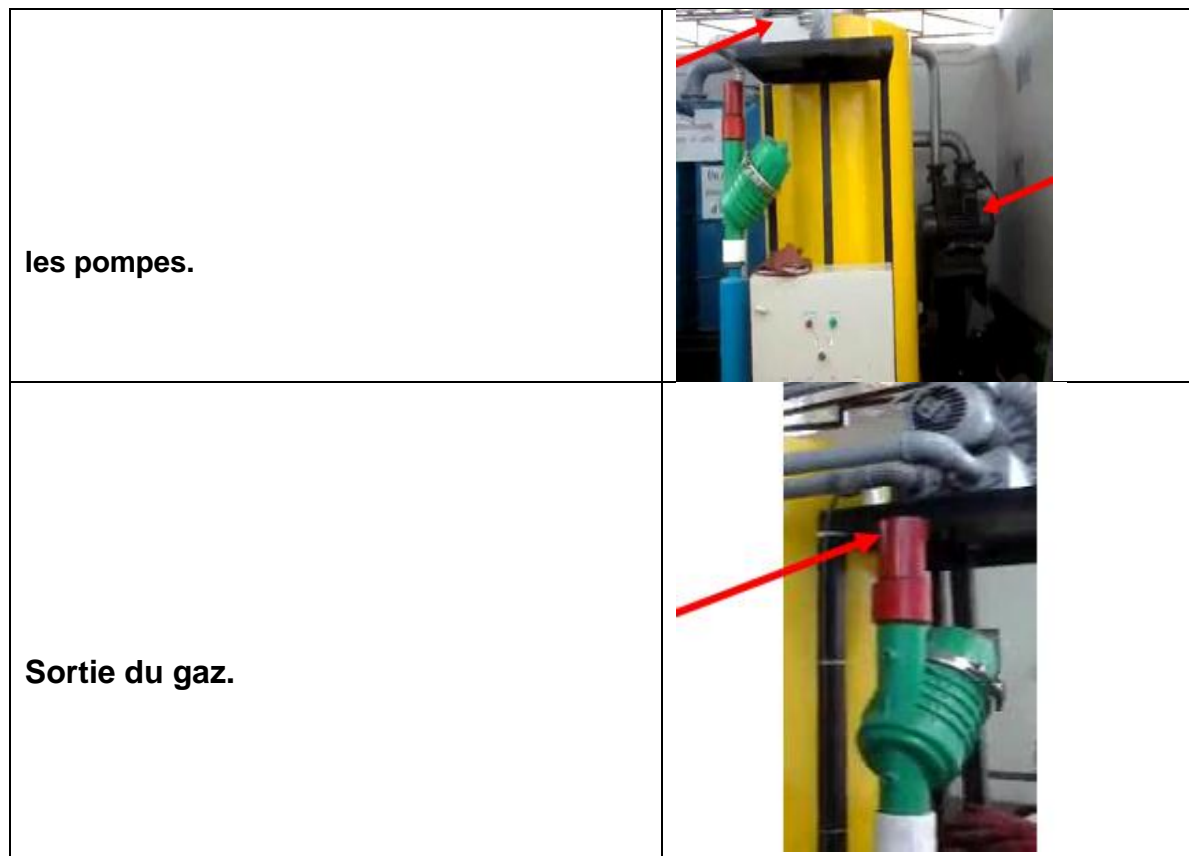


Tableau III.3 : Les différents composants de l'unité de traitement des fumées et des gaz toxiques

III.5 La prévention des risques professionnels dans les industries pharmaceutiques :

Les opérations de recherche dans les laboratoires ou de production dans les usines pharmaceutiques, impliquent la manipulation de produits actifs chimiques ou biologiques, un process avec des machines en mouvement, de la vapeur sous haute pression, ... des tâches de conditionnement et d'emballage, sources de multiples risques d'intoxication, avec des atteintes cutanées, respiratoires, digestives, et de blessures diverses (coupures, brûlures, contusions...).

La prévention des risques dans les industries pharmaceutiques repose sur des mesures collectives, comme des infrastructures adaptées (locaux, plans de travail, ventilation et dispositifs de captage des polluants), une automatisation par des opérations télécommandées et contrôlées à distance, des équipements et des règles d'hygiène (douches de sécurité, postes de rinçage oculaire, lavage des mains...).

De plus, les opérateurs doivent impérativement se protéger contre les risques chimiques des produits pharmaceutiques et des excipients, solvants et désinfectants par des équipements de protection individuelle (masques, gants, lunettes de sécurité...) et recevoir une formation et une information sur les risques encourus liés aux produits et aux matériels utilisés.

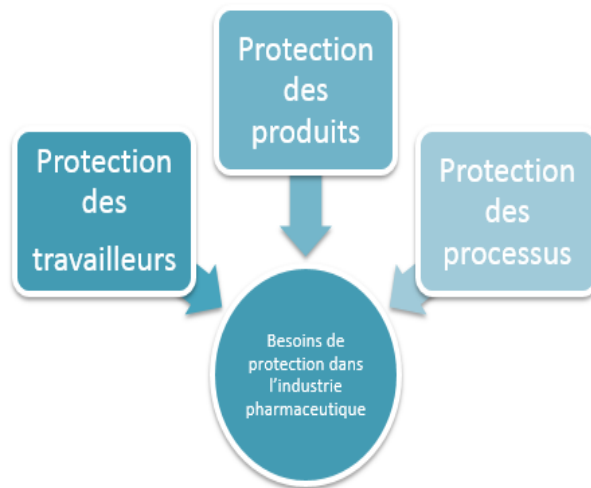


Figure III.5 : Triple protection nécessaire dans l'industrie pharmaceutique saidal

III.6 : Autre Méthodes d'élimination des déchets : Décharge

Elle est l'une des méthodes modernes pour le traitement des déchets industriels solides où l'on a creusé un trou dans le sol dépend de la profondeur et de la capacité de la quantité et de la nature des déchets mis au rebut, et nous préparons le trou de sorte qu'il est isolé de la couche isolante de l'eau souterraine de ciment ou d'un type particulier de matière plastique devant être placés là où les déchets et empilé et recouvert de poussière qui est extraite Pendant les opérations de forage.

III.6.1.Les avantages de cette méthode:

Le manque de coût économique, la possibilité d'absorber de grandes quantités de déchets industriels, le manque de besoin de haute technologie, est une technologie complémentaire à d'autres méthodes.

III.6.2.Parmi les inconvénients les plus importants:

Les fuites de gaz polluants de l'air et la possibilité de lacunes dans les positions mise en décharge et les polluants de l'air les plus importants résultant de décharges de déchets solides sont des gaz tels que le méthane (CH₄, et le gaz de dioxyde de carbone.

La possibilité de contamination des sources d'eau d'eaux usées provenant des décharges et la production de ces eaux usées provenant de la décomposition des matières organiques dans les eaux usées et la pluie qui fuit à partir de la mise en décharge et de lavage place sur la voie organique et inorganique persistante.

Facteurs à considérer dans la sélection du site:

III.6.3 - les conditions géologiques et climatiques et introduit ce qui suit:

A-La situation hydrologique en termes d'étude des classes d'eau, le mouvement des eaux souterraines et la composition des roches Le site doit être éloigné des ressources en eau de surface (barrages, lacs, rivières) et des eaux souterraines.

B-débit: est le courant de l'eau de surface provoquée par la pluie ou la fonte des glaces dépend de la quantité de cette eau sur la gravité de la chute de l'aéroport et la qualité du sol et la densité de la végétation et de la surface de Milan, de préférence un site d'enfouissement loin des zones de ruissellement que ce ruissellement contribue à Transfert de polluants à des sources d'eau.

C. Taux de précipitations: Lors de la sélection d'un site d'enfouissement, la zone doit être considérée comme ayant un faible taux de précipitations.

D - taux d'évaporation: Ce facteur est associé à la vitesse du vent et du soleil, les températures élevées et le vent rapide augmentent les taux d'évaporation, plus la valeur d'évaporation est faible, moins le jus, donc les zones à forte évaporation.

(H) La tendance des vents dominants doit être le contraire des groupes de population.

III.7.Conclusion :

Les déchets solides médicaux et pharmaceutiques doivent faire l'objet d'une gestion spécifique et rationnelle visant à éviter toute atteinte à la santé de l'homme et à l'environnement.

En fait, l'incinérateur est considéré comme le moyen le plus efficace pour réduire le volume et la toxicité des déchets en général et les déchets industrielle en particulier. Mais les gaz dégagés par l'incinérateur doivent être traité au mieux pour ne pas portes atteindre à l'environnement et à la santé humaine.



Chapitre IV
Résultats et discussions

Notre étude a été réalisée à l'unité pharmaceutique de saidal (Annaba) entre le mois de mars et avril 2018. Cette unité fabrique et contrôle environ 5 produits pharmaceutiques sous même forme: les comprimés

Dans notre étude, on a effectué le contrôle du Diaphag ® 80mg qui est l'un des 5 nouveaux produits de l'unité pharmaceutique le matériel utilisé pour notre étude est un matériel de routine, qu'on rencontre dans tous les laboratoires de pharmacie ainsi que tous les méthodes utilisées sont décrites dans la pharmacopée européenne.

IV. Tests réalisés sur les comprimés :

Dans cette partie, nous présentons les résultats et leurs interprétations, concernant les tests

Réalisés sur les comprimés, les contrôles pharmaco- techniques et la cinétique de dissolution.

Disignation	PM 10cps (Mg)	PU 20cps (mg)	Friabilité (%)	Dureté (KP)	Epaisseur (mm)	Diamètre (mm)	TPS.DEL (mm)	T.H.G (%)
Diaphag 80mg	(148- 172)	(148- 172)	<0.1	(3-10)	(2.8-3.2)	08	<60	(2- 4)

IV.1. Les contrôles pharmaco-techniques des comprimés –in process :

-Paramètres critiques du process : La caractérisation du process permet :

- L'identification des paramètres critiques du process pouvant influencer sur les attributs qualité du produit
- L'établissement des conditions opératoires pour chaque étape du process
- La détermination des paramètres à valider garantissant un rendement satisfaisant.

Étape procédé	Paramètres de contrôle	Attribut qualité du produit	Paramètres à fabriqué
Tamisage	-Vitesse granulateur -Ouverture des mailles du tamis	- La distribution granulométrique	- vitesse granulateur - Ouverture des mailles du tamis
Mélange	- Vitesse mélange - Temps mélange	- Homogénéité	- Vitesse mélange - Temps mélange

Séchage	-Temps séchage -Température	- Masse moyenne - Aspect visuel - Variation masse - Désintégration	-Temps séchage -Température
calibrage	-Vitesse granulateur -Ouverture des mailles du tamis	- Homogénéité -Ecoulement.	-Vitesse granulateur -Ouverture des mailles du tamis
Conditionnement primaire	- Vitesse blistereuse - Température de scellage	- Identité visuelle - Étanchéité	- Vitesse blistereuse - Température de scellage
Conditionnement secondaire	- Vitesse encartonneuse	- Identité visuelle	-Vitesse encartonneuse

Tableau IV.1: Variable de contrôle et attribut qualité, exemple appliqué au process de fabrication Diaphag® 80mg

Avant la fabrication dans la salle de vérification on a vérifié les 4 M :

Méthode ; milieu ; matériel et matière

1-pesés du granulé

*Recueillir le granulé dans des futs en inox.

*Etiqueter les futs.

* Tares les futs.

*Masse nette du granulé obtenu : 239 kg

2-Rendement des médicaments finals :

$$98\% \leq \frac{\text{masse nette du granulé obtenu}}{\text{poids ordannancé}} * 100 \leq 102\%$$

$$- R = \frac{239kg}{240kg} * 100 = 99.5\%$$

Au niveau de l'unité SAIDAL la compression est effectué par une machine rotative type KILIAN R.T.S 32mm.

3-Rendements de la compression :

$$98\% \leq \frac{\text{masse nette des comprimés obtenus}}{\text{masse nette du granulé}} * 100 \leq 102\%$$

$$- R = \frac{233.75}{239} * 100 = 97.80\%$$

D'après les résultats obtenus, on remarque que les rendements de médicaments fini et de compression très efficace donc ce comprimé à la norme et autorisé de mise sur le marchés.

IV.2- laboratoire de qualités : (les analyses de laboratoire)

IV.2.1.Dosage des grains (160mg de grain)

« Norme : (76à84) mg /Cp» On utilise un titrage avec un tritrateur- automatique

1. On titre 160 mg du grain de Diaphag + 50 ml d'acide acétique anhydre on l'agite dans un bain ultrason pendant 10 min.
2. On titre le mélange par l'acide perchlorique (1N).

Note : si on fait un titrage manuelle → en présence de 3 gouttes de l'indicateur coloré violet cristallisé jusqu'à l'apparition d'une couleur vert claire pour obtenir le V (volume d'équilibre) ; et VB pour titrage à blanc, avec 1ml d'acide perchlorique → 32.34mg de gliclazide (C₁₅ H₂₁ N₃ O₃ S).

$$3. \text{ Utilisons la formule : } \frac{(V-VB)*PM*32.34*F}{PE} = 80.85 \leftrightarrow [76-84] \text{ les Normes } \rightarrow \text{ Conforme.}$$

Avec : PE : prise d'essai

F : facteur de correction=1

PM : poids moyen

V : la chute=2.5 ml.

VB =0.

-on remarque que le dosage de grains du comprimé Diaphag égale 80.8ml/mg cette point si le point final de titrage on à 76<80.85<84 donc de cette dosage à la norme de pharmacopée et doivent être utilisé cette grains pour complété les analyse des comprimés.

IV.2.2. Analyse des comprimés : Prélever au hasard de 5 futs :

- 1) Vérifient l'aspect : 10 comprimés blanc, sécable rond, muni de 2 barres croisées
- 2) Uniformité de masse : 10 comprimés de masse moyenne entre 148-172 mg on a trouvé PM= 156.48 → conforme
- 3) Unité de dose «dosage» : ont pesé 10 comprimés 1 par 1, calculons la moyenne, on les broyons aux fines particules à l'aide d'une mortier-pilon ensuite on prend 160 mg.
→ p=160.4 mg la met dans un bécher+50 ml d'acide acétique
→on l'agite dans un bain ultrason pendant 10 min
→on titre avec l'acide anhydride (1N) dans le potentiomètre.



Figure IV.1 : Titrateur potentiométrique

→VE=2.556 ml.

Et d'après la formule : $\frac{VE \cdot 32.34 \cdot PM}{PE} = \frac{2.556(ml) \cdot 32.34(mg) \cdot 154.23(mg)}{160.4(mg)} = 79.48 ml/mg \rightarrow$ les normes [76-84]

On remarque que le dosage de 10 Cps supérieure à 76 ml/mg et inférieure à 84 ml/mg. On peut dire que l'analyse de dosage de ce médicament Conforme.

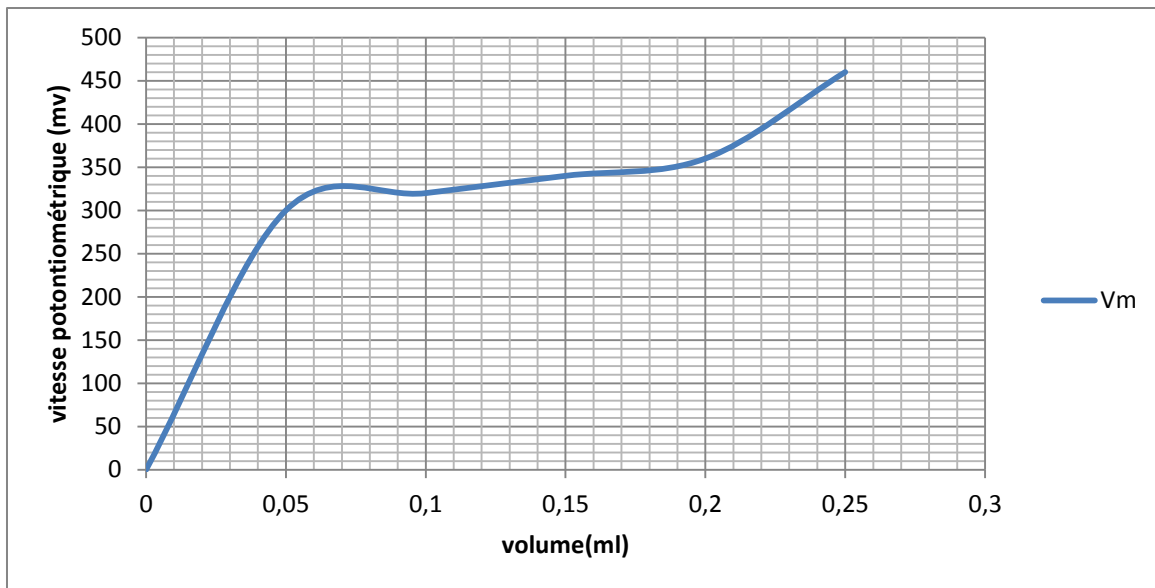


Figure IV.2 : dosage potentiomètre de produits Diaphag 80mg

Le dosage du Diaphag est réalisé par méthode potentiométrique selon la monographie décrite dans la pharmacopée européenne.

IV.2.2.1. Uniformité de masse :

Cet essai est effectué sur 20 comprimés prélevés au hasard, pour déterminer la masse individuelle de chaque comprimé.

- **Appareillage :**

Balance analytique marque : METLER TOLEDO.



- **Mode opératoire :**

Avant de commencer la pesée assurez-vous que la balance est raccordée au réseau d'alimentation pendant 20 minutes au minimum.

Peser individuellement les 20 comprimés, l'impression est automatique.

✚ Les résultats :

-Tableau IV.2 récapitulatif de l'étude de l'uniformité de masse de Cp Diaphag 80 mg.
(Les masses individuelles des 20 comprimés sont présentés en annexe)

	Masse moyenne (n=20Cp mg)	L'écart type (S)	Coefficient de Variation CV(%) ≤ 5	Intervalle de validation
DIAPHAG 80MG	160.6	$2.60 \cdot 10^{-3}$	0.62	(148-172)

✚ Interprétations des résultats :

On remarque d'après le tableau IV.1, que les masses moyennes des 20 Cps de Diaphag appartiennent à l'intervalle de validation qui est [148-172].

Nous concluons alors, que les Cps contrôlés sont conformes, avec une meilleur homogénéité des valeurs par rapport à l'écart- type et au CV.

IV.2.2.2.Friabilité des comprimés :

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la friabilité des comprimés.

Appareillage :

Friabilimètre marque : ERWEKA TA 40.

• **Mode opératoire :**

Prélevez un échantillon de 10 comprimés.

Peser précisément les comprimés est noté P1.

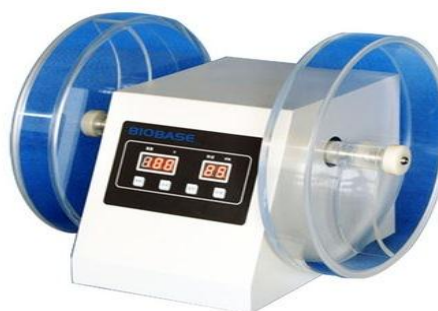
Placez-les dans le tambour.

Procédez à 100 rotations (45 tours/minutes).

Puis sortez les comprimés du tambour.

Eliminez les poussières libres.

Si aucun des comprimés n'est fêlé, fissuré ou cassé, pesez les au milli gramme près et noter P2.



- **Les résultats :**
- Les valeurs des mesures de la friabilité sur 10 cps pour le médicament DIAPHAG se présentent dans le tableau IV.3

Médicaments	Poids initial de comprimés Pi (mg)	Poids final après effritement Pf m(g)	Friabilité (%) [(PM1PM2)/PM1]*100.	Norme pour la perte de masse de 20 Cps
DIAPHAG	643	641	0.31	≤1

Interprétations des résultats

On remarque que le taux de Diaphag (0.31) respectivement sont proches qui présentent des friabilités presque égales et dans la norme de la pharmacopée. Nous concluons donc que le comprimé de Diaphag est conforme.

IV.2.2.3.désagrégation des comprimés (délitement).

Les résultats des temps de désagrégation par comprimé et le temps de délitement Correspondant au temps maximal de désagrégation pour le Diaphag sont rassemblés dans le tableau IV.4.

Tableau IV.4 : temps de désagrégation, de délitement et les masses de 3 comprimés de médicaments :

Masse de CP (mg)	Temps De délitement (mn)
156	57
154	58
160	59
153	55
157	59

Interprétations des résultats :

Nous remarquons que les temps de délitement des comprimés de DIAPHAG (**t_{max}= 57.6mn**)

Nous concluons que seuls les Comprimés de Diaphag sont à la norme de pharmacopée

T_{max} = 57.6mn ≤60min donc conforme.

IV.2. Les contrôles biopharmaceutiques:

IV.2.1. Test de dissolution :

*conditions opératoires :

Milieu : solution tampon PH7.4

Système : palette

Volume de vase : 900ml

Température : $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$

Temps d'agitation : 8 heures

Vitesse de rotation : 100 rpm(trs/min)

Longueur d'onde : 226nm.



A l'aide d'un dissolu test. Comme le Diaphag 80 MG dissout dans un milieu (PH=7.4). Avons réalisé le test de dissolution en utilisant l'appareil à palette.

Mode opératoire :

1/solution tampon :

Dans une fiole de 1000 ml dissoudre 0.6g de potassium phosphate Monobasique (KH_2PO_4) dis sodique+ 6.4g de phosphate dis sodique + 5.85g de chlorure de sodium (NaCl).

Ajuster le PH de la solution à 7.4 ± 0.05 avec le phosphate monopotasique Ou le phosphate dissodique.

Remplir les 6 Godets d'un volume égale à 900ml de solution tampon et laisser chauffer jusqu'un à affichage de 37°C sur l'écran du dissolu test.

Peser et noter le poids pour chaque comprimé :

n°=Cp	1	2	3	4	5	6
Poids (mg)	156	154	151	152	154	156

Introduire de chaque godet un (01) comprimé du produit de Diaphag ®.

2/ solution témoins :

Dans une fiole de 1000 ml dissoudre une prise d'essais PT voisine de 89 mg de PA (gliclazide) dans la solution tampon et agiter pendant 2h.

3/ Solution essais :

Dans une fiole de 25 ml prélever 5 ml de chaque des 6 godets et ajuster le volume au trait de jauge avec la solution tampon.

Analyses par spectrophotométrie UV-Visible :

Après le test de dissolution, nous avons déterminé le pourcentage de PA dissoute après 8 heures à partir de chaque Cp en prend 5ml de chaque vase et utilisé le spectrophotomètre UV visible à 226nm pour déterminé la densité optique du témoin (DOT) et d'essai (DOE) pour chaque vase et applications la formule suivants pour chaque Cp :(voir annexe)

$$\text{Teneur de gliclazide} = \frac{DOE}{DOT} * \frac{PT}{PE} * \frac{PM}{PE} * \text{Titre} \geq 45\% \rightarrow \text{DANS LES NORMES}$$

Pour chaque test de dissolution à réaliser sur des Cp non enrobés, les conditions suivantes sont précisées par les pharmacopées :

- l'appareil à utiliser ;
- la composition, le volume et la température du milieu de dissolution ;
- la vitesse de rotation ;
- l'intervalle de temps, la méthode et le volume d'échantillonnage du milieu de dissolution ou les conditions d'enregistrement continu ;
- la méthode d'analyse du milieu de dissolution prélevé;
- les critères d'acceptation.

Les résultats du test sont exprimés en déterminant pour chaque Cp testé, la quantité du PA dissous dans un temps prescrit. Cette quantité est exprimée en pourcentage de la teneur indiquée sur l'étiquette.

Les résultats du test peuvent être aussi exprimés en cinétiques de dissolution (pourcentage de PA dissous en fonction du temps).

-Pour les Cp de Diaphag, nous avons réalisé l'étape E du test de dissolution :

Tableau IV.5 : résultats des mesures de DO des milieux de dissolution pour l'étape E du teste de dissolution des Cp de Diaphag.

DO des milieux de dissolution prélevés par intervalle de temps pour les Cp :						
Temps de prélèvements	Cp1	Cp2	Cp3	Cp4	Cp5	Cp6
1h	0.05	0.03	0.04	0.01	0.07	0.03
2h	0.05	0.12	0.07	0.15	0.02	0.09
4h	0.25	0.29	0.30	0.32	0.28	0.30
6h	0.5246	0.4236	0.4986	0.4365	0.5264	0.4326

8h	0.5926	0.6784	0.6895	0.5879	0.6967	0.7812
12h	0.6791	0.6791	0.6353	0.7256	0.6689	0.7537

-A l'état E du test de dissolution, sur 6 Cp de Diaphag examinés, nous avons constaté (tableau....), qu'au bout de 12h, tous les Cp ont leur (%) de PA dissoute égale à 100% de la teneur théorique. On conclut selon à la pharmaco-européenne que les Cp de Diaphag satisfont au test de dissolution dès l'étape E.

Les résultats obtenus pour le milieu tampon pH=7.4

Les 6 tableaux(Annexe) résumant les résultats de la dissolution spécialités à chaque heure, étudiée selon les conditions de dissolution décrites dans la monographie de l'USP. Chaque valeur représente le pourcentage moyen de dissolution de six comprimés. Ces résultats nous ont permis de tracer le profil de dissolution après chaque heure.

IV.6. Résultat des essais de dissolution du Diaphag dans le milieu PH=7.4

Tableau IV.6: Pourcentage moyen de dissolution du gliclazide (PA) dans le milieu PH=7.4

Temps (min)	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h
Taux de PA libéré	5%	12%	42%	68%	97%	100%	100%

Les résultats obtenus lors de l'essai de dissolution permettent de définir la conformité du lot fabriqué, en comparant le pourcentage dissous obtenus pour des temps bien définis par rapport aux normes fixés. Les critères d'acceptation sont spécifiés par les pharmacopées. Le courbe de variation du taux de PA libéré en fonction du temps sont représenté dans la Figure. IV.3 :

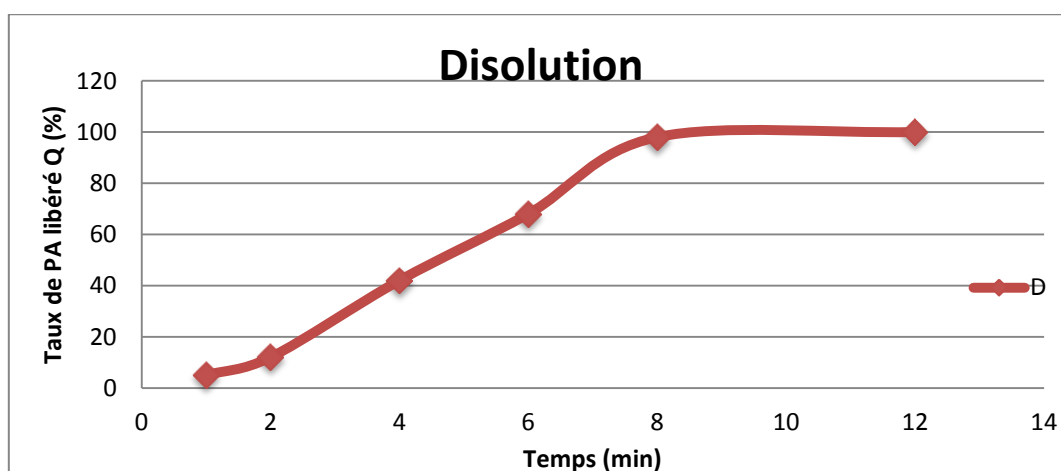


Figure IV.3 : profil de courbe de dissolution et de la cinétique de libération par diffusion

De produit Diaphag ® 80 mg dans le milieu à pH=7.4

*Q correspond à la quantité dissoute de PA, exprimée en pourcentage de la teneur indiquée sur l'étiquette. La valeur de Q est spécifiée dans les pharmacopées.

Interprétation de résultat :

D'après la figure IV.3, On remarque que le pourcentage de libération de principe active (gliclazide) dans le milieu à PH=7.4 augmente en fonction des temps, on peut dire que le profil de dissolution des Cp de Diaphag montre une dispersion du % de PA (gliclazide) libéré pour les temps de prélèvement 1, 2,4 et 6h, cette dispersion tend à disparaître aux temps de prélèvements 8 et 12h.

Le % de PA libéré qui n'est pas dispersé aux temps de prélèvements 8 et 12. et le témoin d'une homogénéité intra lot de cinétique de dissolution pour les Cp de Diaphag.

La figure IV.3 montre aussi que le % de PA libéré pour les Cp de DIAPHAG atteint déjà 97.5% au bout de 8h du test de dissolution.

IV.3 Discussion générale :

selon l'organisme mondiale de la santé "la stabilité d'un médicament peut être définie comme son aptitude à conserver ses propriétés physique, chimique microbiologique et biopharmaceutique dans les limites spécifiées pendant toute sa durée de validité " la stabilité des préparations pharmaceutiques dépend de paramètres extrinsèques (température, humidité et lumière) et intrinsèques, parmi ces derniers, il faut différencier les facteurs liés aux matières premières, à la forme pharmaceutique et au conditionnement.

IV.3.1 Contrôle de qualité des Cp de Diaphag ® 80mg

IV.3.1.1. Qualité des Cp non enrobés Diaphag

Les résultats des différents essais réalisés sur les Cp de Diaphag est conforme aux normes de la PE-04, on conclut que les Cp de Diaphag (générique), se de qualité satisfaisante. La preuve en est que la spécialité sont distribuées au Algérie, parce qu'ayant obtenues leur AMM. Par ailleurs, les résultats satisfaisants obtenus pour les essais réalisés sur les Cp de Diaphag viennent consolider l'équivalence pharmaceutique de la Diaphag 80mg.

Cependant, en nous basant sur les constatations suivantes de notre étude :

- *la fluctuation de duretés des Cp de Diaphag plus importante
- * la vitesse de désagrégation des Cp de Diaphag 80mg plus élevée
- *la conformité des Cp de Diaphag aux normes de l'étape E1 du test de dissolution
- *une meilleure homogénéité des valeurs par rapport à l'écart-type et au CV.

On conclut que les Cp de Diaphag (générique) sont de qualité plus satisfaisante.



Conclusion générale

Comme tout produit industriel, le produit pharmaceutique doit assurer une compétitivité au sein d'un marché en pleine croissance et sur lequel il ne peut être mis qu'après avoir obtenu l'aval des autorités sanitaires.

L'objectif de ce travail est d'étudier l'analyse et la cinétique d'un médicament générique Diaphag ® 80 mg dans l'industrie pharmaceutique Saidal –Annaba pour vérifier la qualité de ce produit. Après avoir effectué les tests physico-chimiques et après vérification des critères de conformité de ce médicament diabétique les résultats sont les suivants :

- L'étude des propriétés pharmaco techniques de nos comprimés a montré que :
 - l'humidité résiduelle des granulés est conforme pour le produit Diaphag ® 80mg.
 - Les comprimés ont une bonne uniformité de masse au cours de la fabrication.
 - Une friabilité acceptable pour de cette médicament.
 - Un temps de désagrégation également conforme à la norme.
 - Une uniformité de dose conforme à la norme pour ce comprimé et la valeur de l'écart-type sont proches.
- Contrôle biopharmaceutique par dissolution et cinétique de libération : pH =7.4

La modélisation de cinétiques de dissolution de comprimé (Diaphag) nous a permis de prouver que la libération du principe actif dépend de la composition des excipients, de la masse des comprimés (148mg et 172 mg) et du pH du milieu.

Finalement, on a étudié la gestion des déchets médicaux au niveau de l'industrie pharmaceutique,

Les déchets solides médicaux et pharmaceutiques doivent faire l'objet d'une gestion spécifique et rationnelle visant à éviter toute atteinte à la santé de l'homme et à l'environnement. Pour ce faire il faut assurer ce qui suit :

- Le renforcement du cadre législatif et réglementaire ;
- La mise en œuvre du système de stockage, de traitement et de gestion des déchets à risque ;
- La réduction des déchets à la source et la maîtrise de procédé de traitement ;
- l'utilisation d'incinérateur avec un circuit de filtration des gaz toxiques ;
- La formation, l'encadrement et sensibilisation des techniciens, des responsables et de tous les intervenants dans la gestion des déchets pharmaceutiques.



Référence bibliographique

Référence bibliographique

- [01] S.Boughrara, « Analyse du cycle de vie environnemental des médicaments », université de M'hamed Bougara-Boumerdes, mémoires du Magister, (2009).
- [02] K.Sekher, « Partenariat d'innovation technologique : une opportunité concurrentielle Pour les entreprises : cas SAIDAL », université de Mouloud Mammeri-Tizi-Ouzou, mémoire de Magister, (2012).
- [03] F.K.Benattia, "La qualité microbiologique des médicaments ", université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen, mémoire de Master, (2012).
- [04] N. Boukli-Hacene, « Le positionnement stratégique du médicament générique Etude Cas : Analyse du positionnement du générique auprès du consommateur algérien », Université Abou-Bekr Belkaid- Tlemcen, mémoire du Magister, (2011).
- [05] A. Mars, « Les panels, outils incontournables des études de marché dans l'industrie pharmaceutique », Édition HEURES, Paris, (2005).
- [06] Ministère de l'Industrie, de la Petite et Moyenne, Rapports sectoriels, « L'industrie pharmaceutique, Etat des lieux, enjeux et tendances lourdes dans le monde
- [07] R.Denine, « Cours de pharmacie galénique », OPU, Alger, (2008).
- [08] J.Dangoumau, « pharmacologie générale », Université de Victor Segalen, Département de pharmacologie, Bordeaux2, (2006). Algérie », (2011).
- [09] A.Ounissi, « Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments de l'entreprise SAIDAL », université Abou-BekrBelkaid Tlemcen, mémoire du Master, (2014).
- [10] Site officiel du groupe SAIDAL : <https://www.saidalgroup.dz>.
- [11] Article. L .5111-1 du code de santé publique.
- [12] Code de la santé publique - Article L5121 - 1. Code de la santé publique.
- [13] La pharmacopée européenne, 6ème édition 2008.
- [14] C.Chebli, « Modification de polysaccharides naturels pour l'obtention de nouveaux excipients pharmaceutiques (Liants, délitent et agents de libération contrôlée) », thèse de doctorat, Université de Montréal, 2000.
- [15] A. Le Hir, « Pharmacie galénique », 9ème édition Masson, Paris, 2009. A. Le Hir, « Pharmacie galénique », 9ème édition Masson, Paris, 2009.
- [16] K.Abadi, R.Omri, « Etude vérification de la validité des concentrations des quelques commercialisés », Université d'oud, 2014.
- [17] S. Bouriche et N. Ifourah, « contribution au développement galénique d'un comprimé à base de deux principes actifs cardiovasculaires », A. Mira Bejaia, 2010.
- [18] J. Ribet, « Fonctionnalisation des excipients : Application à la compriméabilité des celluloses et des saccharoses », thèse de doctorat, université de limoges, 2003
- [19] J.M. Aiche ; E.Beysac, U. Hoffart, « initiation à la connaissance d'un médicament », 5ème édition, Paris, 2008.

- [20] F.Chantraine, « Contribution à la résolution des problèmes posés par la présence tensioactif au sein de compacts détergents », thèse de doctorat, Université de Limoges, 2006.
- [21] A.Le Hir, J.C.Chaumeil, D.Brossard pharmacie galénique : « bonne pratique de fabrication de médicament » .9^{ème} édition, Masson, Paris, 2009.
- [22] K.Yekpe, « Relier les attributs de matériaux et les paramètres de procédés de fabrication à un test de contrôle qualité », thèse de doctorat, Université de Montpellier1, 2014.
- [23] Olivier.A, P.Blanc, Marie-Ange Dalmasso, « pharmacie galénique B.P », 2^{ème}édition, 2005.
- [24] V.Grenouilleau, « Modification galénique des formes orales sèches amélioration des pratiques en gériatrie », thèse de doctorat, Université de Bordeaux. 2014.
- [25] M. Borret Céline, « Troubles de la déglutition en gériatrie : optimisation de l'administration des formes orales solides. Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie diplôme d'état ». Université de pharmacie de Grenoble, 2013.
- [26] M-C.bouffard, « Excipients à base de protéines de maïs pour la libération contrôlé de principes actifs alimentaires », Université Laval Québec, 2007.
- [27] K.Franck, « Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline », thèse de doctorat, Université Mohamed-V faculté de médecine et de pharmacie-Rabat, 2008.
- [28] R.A.A.Galicia, « Evaluation de potentiel d'une matrice protéique malléable de lactosérum fermenté en tant qu'excipient pharmaceutique », Inrs-Institut Armand-Frappier, 2005. [48] Le Hir A.abrégé de pharmacie.
- [29] Le Hir A. « abrégé de pharmacie galénique : bonne pratique de fabrication des médicaments », 7^{ème} édition. Paris(France) : Masson, 1997, .p 381.
- [30] Boudandouna A.Hakim, « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée », thèse de doctorat, Université de Toulouse, 2010.
- [31] Pharmacopée européenne V^{ème} édition, « conseil de l'Europe », Strasbourg, 2005.
- [32] Khabara.Z, « Développement pharmaceutique de forme à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile : Hydroxy propyl méthyl Cellulose et Gomme Guar », Mémoire de magister, Université F. Abbas-Sétif, 2011.
- [33] Benzineb.M, Mémoire de master en pharmacie industrielle option production pharmaceutique, Université Abou Bakr Belkaid, 2012.
- [34] C.Viaul, « Développement galénique d'un médicament générique de la préformulation d'un comprimé à libération immédiate », thèse de doctorat, Université de Nantes, 2006.
- [35] G.Burgot, j.L. Burgot. Lavoisier, « Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications. Méthodes chromatographiques, et méthodes spectrales », 2^{ème}édition TEC&DOC 2006
- [36] Jean-Charles sournia, Histoire de médecine et des médecins, Larousse, 1997(ISBN 2035232007),p.78.
- [37] Professeur Jean-Louis Portos, Larousse médical, 1991(ISBN 2035101297),P.315.
- [38] Sabatino Moscati, la Médecine grecque, dans l'antiquité, Fernand Nathan, 1975,p.71.

[39] <http://www.diabsurf.com>

[40] diabète Québec, Association canadienne du diabète, Association médicale canadienne, American diabète Association.

[41] Patlak M. New Weapons to combat an Ancient Disease, trating Diabètes.FASEB J.

[42] Gum Arabic [archive] sur ull.chemistry.uakron.edu.

[43] Jose J.B Machado, João A, Coutinho & Eugénia A. Macedo, « solid-liquid equilibrium of α -lactose in ethanol/ water», dans fluid phase equilibria, vol.173, 2000, p.121-134[[pdf] texte integral[archive].

[44] Masse molaire calculée d'après Atomic weights of the elements 2007[archive] sur www.chem.qmul.ac.uk

[45] livre: pharmacie galénique 'bonne pratique de fabrication' 9iem edition auteur A.LEHIR,J-C CHAUMEIL.D-BROSSARD.

[46] Ministère de l'intérieur, direction général des collectivités locales charte communale.) portant promulgation de la loi n°78-00portant charte communale. : Titre IV (des Compétences) ; articles 40.

[47] N. ABDELSADOK, Mémoire de Fin d'Etudes pour l'obtention du Mastère Spécialisé En Gestion, Traitement et Valorisation des Déchets, Casablanca 2010, p. 18.

[48] FIKRI, Exposé sur "la Gestion des déchets médicaux", médecine sociale. 2009.

[49] LEFEBRE .J. "Le traitement des déchets d'activités de soins en lie de France". Mars 1994, pp 56-58.

[50] P. PICHAT, "La gestion des déchets : un exposé pour comprendre, un essai pour réfléchir"; Paris, Flammarion, 1995, p. 124.

[51] A. HAJLI, "Un exposé pour comprendre la Gestion des déchets industriel, Cellule Hygiène Sécurité, Institut National d'Hygiène", Janvier 2005.

[52] C.DAVID, " Déchets infectieux – Elimination des DASRI et assimilés- prévention et réglementation", Association française de normalisation, Paris, Juin 2004, p50.

[53] CHARKAOUI O. "Rôle des professionnels de santé dans la gestion des déchets médicaux", Bulletin S.M.S.M. Tome IX - Numéro 6 - Décembre 1998, pp. 7-10.

[54] S. ALOUEIMINE, "Contribution à la gestion des déchets et outils d'aide à la décision", Thèse pour obtenir le grade de docteur de l'université de limoges, méthodologie de caractérisation des déchets ménagers à Nouakchott (Mauritanie), 2006, p. 43



Tableau IV.2 : récapitulatif de l'étude de l'uniformité de masse de Cp Diaphag 80 mg.

Nombre de Comprimés	Poids (mg)
1	150
2	154
3	157
4	152
5	153
6	153
7	150
8	148
9	153
10	150
11	151
12	154
13	160
14	156
15	151
16	157
17	155
18	153
19	154
20	150

Tableau IV. 3 : la variation de masse de 10 Cps de Diaphag 80mg

cps n	dosage	poid ind	poid moy	dosage	xi
1	80,5	155,43	160	78,2007188	97,7508984
2	80,5	150,1	160	75,5190625	94,3988281
3	80,5	162,9	160	81,9590625	102,448828
4	80,5	163,6	160	82,31125	102,889063
5	80,5	156,1	160	78,5378125	98,1722656
6	80,5	152,6	160	76,776875	95,9710938
7	80,5	159	160	79,996875	99,9960938
8	80,5	156,8	160	78,89	98,6125
9	80,5	160,1	160	80,5503125	100,687891
10	80,5	154	160	77,48125	96,8515625
X					98,7779023
S					2,74314339
VA = 2,4 * S					6,58354414

Tableau IV.4 : Résultats de dissolution **1h** de comprimés et cinétique de libération de gliqlazide dans le milieu pH =7.4.

dissolution1 h

Do essai	Do temoi	poids std	vulome std	P temoin	poids essai	vulome essai	P essai	PM	D	titre	dissolution
0,05	0,7122	89,1	1000	0,0891	156,5	900	0,173889	160	80	100	7,194554
0,03	0,7122	89,1	1000	0,0891	163,8	900	0,182	160	80	100	4,322256
0,04	0,7122	89,1	1000	0,0891	156,3	900	0,173667	160	80	100	5,763008
0,01	0,7122	89,1	1000	0,0891	153,6	900	0,170667	160	80	100	1,466078
0,07	0,7122	89,1	1000	0,0891	156,2	900	0,173556	160	80	100	10,09172
0,03	0,7122	89,1	1000	0,0891	146,6	900	0,162889	160	80	100	4,608245
moyenne											5,57431

Tableau IV.5 : Résultats de dissolution **2h** de comprimés et cinétique de libération de gliclazide dans le milieu pH =7.4.

dissolution2 h

Do essai	Do temoi	poids std	vulome std	P temoin	poids essai	vulome essai	P essai	PM	D	titre	dissolution
0,05	0,7122	89,1	1000	0,0891	156,5	900	0,173889	160	80	100	7,194554
0,12	0,7122	89,1	1000	0,0891	163,8	900	0,182	160	80	100	16,4974
0,07	0,7122	89,1	1000	0,0891	156,3	900	0,173667	160	80	100	10,08526
0,15	0,7122	89,1	1000	0,0891	153,6	900	0,170667	160	80	100	21,99117
0,02	0,7122	89,1	1000	0,0891	156,2	900	0,173556	160	80	100	2,883349
0,09	0,7122	89,1	1000	0,0891	146,6	900	0,162889	160	80	100	13,82473
moyenne											12,07941

Tableau IV.6 : Résultats de dissolution **4h** de comprimés et cinétique de libération de gliclazide dans le milieu pH =7.4.

dissolution4 h

Do essai	Do temoi	poids std	vulome std	P temoin	poids essai	vulome essai	P essai	PM	D	titre	dissolution
0,25	0,7122	89,1	1000	0,0891	156,5	900	0,173889	160	80	100	35,97277
0,29	0,7122	89,1	1000	0,0891	163,8	900	0,182	160	80	100	39,86872
0,3	0,7122	89,1	1000	0,0891	156,3	900	0,173667	160	80	100	43,22256
0,32	0,7122	89,1	1000	0,0891	153,6	900	0,170667	160	80	100	46,91449
0,28	0,7122	89,1	1000	0,0891	156,2	900	0,173556	160	80	100	40,36689
0,3	0,7122	89,1	1000	0,0891	146,6	900	0,162889	160	80	100	46,08245
moyenne											42,07131

Tableau IV.7 : Résultats de dissolution 6h de comprimés et cinétique de libération de gliclazide dans le milieu pH =7.4.

dissolution 6h											
Do essai	Do temoi	poids std	vulome std	P temoin	poids essai	vulome essai	P essai	PM	D	titre	dissolution
0,5246	0,7122	89,1	1000	0,0891	156,5	900	0,173889	160	80	100	75,48527
0,4236	0,7122	89,1	1000	0,0891	163,8	900	0,182	160	80	100	58,23583
0,4986	0,7122	89,1	1000	0,0891	156,3	900	0,173667	160	80	100	71,8359
0,4365	0,7122	89,1	1000	0,0891	153,6	900	0,170667	160	80	100	63,9943
0,5264	0,7122	89,1	1000	0,0891	156,2	900	0,173556	160	80	100	75,88974
0,4326	0,7122	89,1	1000	0,0891	146,6	900	0,162889	160	80	100	66,45089
moyenne											68,64865

Tableau IV.8 : Résultats de dissolution 8h de comprimés et cinétique de libération de gliclazide dans le milieu pH =7.4.

dissolution 8h											
Do essai	Do temoi	poids std	vulome std	P temoin	poids essai	vulome essai	P essai	PM	D	titre	dissolution
0,5926	0,7122	89,1	1000	0,0891	156,5	900	0,173889	160	80	100	85,26986
0,6784	0,7122	89,1	1000	0,0891	163,8	900	0,182	160	80	100	93,26532
0,6895	0,7122	89,1	1000	0,0891	156,3	900	0,173667	160	80	100	99,33986
0,5879	0,7122	89,1	1000	0,0891	153,6	900	0,170667	160	80	100	86,19072
0,6967	0,7122	89,1	1000	0,0891	156,2	900	0,173556	160	80	100	100,4415
0,7812	0,7122	89,1	1000	0,0891	146,6	900	0,162889	160	80	100	119,9987
moyenne											97,41765

Tableau IV.9 : Résultats de dissolution 12h de comprimés et cinétique de libération de gliclazide dans le milieu pH =7.4.

dissolution 12h											
Do essai	Do temoi	poids std	vulome std	P temoin	poids essai	vulome essai	P essai	PM	D	titre	dissolution
0,6791	0,7122	89,1	1000	0,0891	156,5	900	0,173889	160	80	100	97,71644
0,6704	0,7122	89,1	1000	0,0891	163,8	900	0,182	160	80	100	92,16549
0,6353	0,7122	89,1	1000	0,0891	156,3	900	0,173667	160	80	100	91,53098
0,7256	0,7122	89,1	1000	0,0891	153,6	900	0,170667	160	80	100	106,3786
0,6689	0,7122	89,1	1000	0,0891	156,2	900	0,173556	160	80	100	96,43361
0,7537	0,7122	89,1	1000	0,0891	146,6	900	0,162889	160	80	100	115,7745
moyenne											99,99993

Résumé

Ce travail est une étude cinétique et analytique de médicaments Diaphag® 80 mg (de saidal-annaba). Le contrôle de qualité physico-chimiques de ce produits finis (vois oral) son équivalence, et son conformité aux normes internationales exigées par la pharmacopée européenne.

Les comprimés de Diaphag pour le diabète sont utilisés dans le diabète de type 2, Cette forme de ce dernières peut être contrôlée grâce à un régime alimentaires sain et en vérifiant régulièrement le taux de sucre dans le sang.

Notre étude a également porté sur le traitement des déchets en Algérie au niveau des entreprises industriel pharmaceutique et leurs effets sur la santé publique et environnements.

Les mots clés : Diaphag, étude analytique, traitements des déchets, gaz toxique, fumées, mâchefers.

Abstract

this work is an analytical study of diaphragm 80 mg (made by SIDAL-Annaba). The physical and chemical quality control of this final product (oral) has been shown to be equivalent to the international standards required by the European Constitution.

Adivag tablets are used in type 2 diabetes. This type of diabetes can be controlled through a healthy diet and regularly achieved blood sugar level.

Our study also dealt with the treatment of waste in Algeria at the level of industrial establishments of medicines and their impact on public health and the environment

Key words: Diaphag, analytical study, waste treatment, toxic gas, smoke, slag.

ملخص

هذا العمل عبارة عن دراسة تحليلية للدواء السكري ديفاج 80 مغ (من صنع صيدال-عنابة) أظهرت مراقبة الجودة الفيزيائية و الكيميائية لهذا المنتج النهائي (عن طريق الفم) تكافؤه و مطابقته للمعايير الدولية المطلوبة من قبل الدستور الأوروبي.

تستخدم أقراص الديافاج في مرض السكري من النوع 2 يمكن السيطرة على هذا النوع من مرض السكري من خلال اتباع نظام غذائي صحي وبالتحقق بانتظام من مستوى السكر في الدم.

كما تناولت دراستنا معالجة النفايات في الجزائر على مستوى المؤسسات الصناعية للأدوية واثرها على الصحة العامة و البيئة.

الكلمات المفتاحية: ديفاج , دراسة تحليلية, معالجة النفايات, الغازات السامة , الادخنة ,مخلفات الحرق.