

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

UNIVERSITÉ BADJI MOKHTAR - ANNABA
BADJI MOKHTAR – ANNABA UNIVERSITY



جامعة باجي مختار – عنابة

Faculté : Des sciences de l'ingénierat
Département : Génie des procédés
Domaine : Sciences et Techniques
Filière : Génie des procédés
Spécialité : Génie pharmaceutique

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Thème:

Procédé de fabrication d'une forme sèche : Gestion et traitement des déchets pharmaceutiques.

Présenté par : Hadiby Sarra

Encadrant(e) : Bechiri Ouahiba

Grade : Professeur

Université : Badji Mokhtar-Annaba

Jury de Soutenance :

Pr.Bechiri Ouahiba	Professeur	Badji Mokhtar-Annaba	Président
Pr.Bechiri Ouahiba	Professeur	Badji Mokhtar-Annaba	Encadrant(e)
Dr.Gulaine Sara	MCB	Badji Mokhtar-Annaba	Examineur
Dr.Kermiche Messaoud	MCB	Badji Mokhtar-Annaba	Deuxième examinateur / Membre invité

Année Universitaire : 2019/2020

REMERCIEMENTS

Je tiens à tout d'abord à adresser ma profonde gratitude et remerciements à mon enseignante ainsi qu'encadrante le Professeur **Bechiri Ouahiba**, qui a été d'une aide précieuse et toujours à l'écoute en faisant bénéficier de ses compétences, ses conseils et ses encouragements tout au long de l'élaboration de ce mémoire malgré les conditions qu'on a subit au cours de cette du à la pandémie qui nous a priver de stage pratique.

Je souhaitant adresser mon remerciement les plus sincères aux personnes qui m'ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Ces remerciements vont aussi au corps professoral du département de génies des procédés, qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

Je remercie également tous les travailleurs de groupement SAIDAL d'ANNABA sans exception, pour m'avoir chaleureusement accueilli au sein de leur usine au cours du stage que j'ai effectué l'année passé. Plus précisément je suis reconnaissante envers Mme Bounabi Ahlem pour son aide, ses conseils grâce à cela j'ai pu avoir un support de travail pour rédiger mon mémoire tous en sachant tous les mécanismes essentiels à cette étude.

Sans oublier mes parents pour leurs contributions, patience et soutien j'ai pu terminer mes études avec fierté je ne les remercie jamais assez.

Et un grand merci aux membres du jury **Dr.Gulaine Sara** et **Dr.Kermiche Messaoud** qui ont fait l'honneur de bien vouloir juger ce modeste travail.

Dédicace

Je dédie ce mémoire à mon père *Noureddine* et ma mère *Lynda* qui sans eux je n'aurais pas pu accomplir autant et atteindre mes objectifs, ils représentent à mes yeux tous deux le phare qui a guidé mes pas pour arriver à un avenir meilleur, j'espère qu'un jour je pourrais leurs rendre la pareille.

Je tiens ainsi à remercier une personne tout aussi importante *Zineddine* qui a été un support grâce à tes encouragements et soutiens j'en ai traversé des tempêtes.

Sans oublier mes chères amies *Jihene, Ferial* et *Haifa* qui ont été d'un soutien moral et d'une grande aide quand je m'y attendais le moins.

Résumé

De façon générale l'objectif de ce travail est suivre la production du médicament générique **Neurovit (250/250)Mg** tout au long de son processus de fabrication ainsi que les différents contrôles Physico-chimiques que doit passer par chaque lots fabriquer afin de satisfaire les critères des normes exigés pour assurer la sureté et l'efficacité du médicament, de ce fait il sera validé comme conforme et mis sur le marché à la porté du consommateur.

Chaque grande industrie a son révère de la médaille, dans notre cas il s'agit des déchets générer par l'industrie SAIDAL au long du cycle de fabrication du médicament.

Il y'a plusieurs types de déchets : solide, liquide et gazeux et chacun doit être traité selon son degré de dangerosité et impacte sur l'écosystème dans lequel il est rejeté au quotidien.

Les informations recueillies a ce sujet permettent de conclure l'unité de fabrication SAIDAL a un système de fabrication très efficace suivit par un système très rigoureux qui suit et corrige toute faute qui occure au long du cycle da fabrication ce qui en résulte des médicaments conforme aux normes, sure et efficace et sa mise en vente aux prés des patients.

En dernier leurs différents systèmes mis en place pour le traitement et gestion des déchets est efficace mais nécessite quelques amélioration afin d'aboutir a un résultat « Zéro déchets » dans l'environnement.

Chapitre I : Les différentes notions sur le médicament et l'industrie

pharmaceutique.....	10
Introduction.....	10
I.1 Définition d'un médicament.....	10
I.1.1 Les différentes dénominations d'un médicament.....	11
I.1.2 La composition générale d'un médicament.....	11
A. Un principe actif.....	11
B. Un excipient.....	11
C. Les grands types d'adjuvants de fabrication.....	11
I.1.3 Les différentes formes physiques d'un médicament	13
I.2 Définition d'un comprimé.....	14
I.2.1 Pourquoi utiliser la forme solide (Comprimé) plutôt qu'une autre...	16
I.2.2 Les inconvénients de l'utilisation de la forme solide (Comprimés)..	16
I.3 Définition d'une industrie pharmaceutique.....	17
I.3.1 But et impacte de l'industrie pharmaceutique sur la société.....	17
I.3.2 L'activité de l'industrie pharmaceutique.....	17
A. Les ateliers de production.....	18
B. Les laboratoires de contrôle	18
I.4 Conclusion.....	18

Chapitre II : Présentation de l'industrie SAIDAL.....

Introduction.....	19
II.1 Historique et généralités sur SAIDAL.....	19
A. Les sites de production.....	20
B. Les centres de distribution.....	20
C. LES FILLALES.....	21
II.2. Organisation du groupe SAIDAL.....	22
II.3. But de l'entreprise SAIDAL.....	24
II.4. Site de production Annaba.....	24
II.4.1 Description des locaux de SAIDAL-ANNABA.....	25
II.5. Conclusion.....	27

Chapitre III : Généralités sur le NEUROVIT et son procédé de fabrication.....	28
Introduction.....	28
III.1. Description générale	28
III.2. Rôle et propriétés de la vitamine B6 « Pyridoxine chlorhydrate ».....	29
III.3. Rôle et propriétés de la vitamine B1 « Thiamine chlorhydrate ».....	29
III.4. Les différents excipients utilisés au cours de la fabrication du NEUROVIT.....	31
III.5. Les différentes étapes du procédé de fabrication.....	32
III.5.1 La pesée.....	32
III.5.2 La préparation des solutions de mouillages.....	32
III.5.3 Le mélange à sec des poudres	32
III.5.4 La granulation.....	33
III.5.4.a. La granulation par voie humide.....	34
A. Humidification ou mouillage.....	34
B. La granulation.....	34
C. Le séchage.....	34
D. Calibrage.....	35
E. La Lubrification.....	35
F. La compression.....	36
G. Le Conditionnement.....	38
III.6 Le contrôle qualité du médicament.....	39
III.6.1 La partie « théorique ».....	39
A. Définition la qualité d'un « médicament ».....	39
B. Les référentiels.....	39
C. La pharmacopée.....	40
D. Le contrôle de qualité des comprimés.....	40
E. Essais exigés par les pharmacopées.....	40
i. Essais pharmacotechniques.....	41
a. Test de sécabilité	41
b. Test de dureté ou de résistance à la rupture.....	41
c. Test de friabilité.....	41
d. Essai d'uniformité de masse.....	41
e. Essai d'uniformité de teneur.....	41
f. Test de délitement ou de temps de désagrégation.....	41
ii. Essais liée à la nature du PA.....	42
a. Test d'identification du PA.....	42

Sommaire

b. Dosage du PA.....	42
c. Identification et dosage des substances apparentées et des produits de dégradation du PA.....	42
iii. Essais d'identification et de dosage de diverses impuretés.....	43
iv. Essai microbiologique	43
III.6.2 La partie « pratique »	44
III.6.2.a Les testes physiques du laboratoire in-process.....	44
• Taux d'humidité résiduelle.....	44
• La dureté.....	45
• Uniformité de masse.....	46
III.6.2.b Les tests physico-chimique en laboratoire.....	47
A. Matériels.....	47
B. Différentes méthodes.....	47
1. Détermination des caractères organoleptique	47
2. Détermination de la friabilité.....	47
3. Détermination du poids moyens de 10 Comprimés...48	
4. Détermination du temps de délitement.....	49
5. Identification et dosage du principe actif.....	50
• Identification des principes actifs.....	50
• Dosage des principes actifs.....	50
6. Test de dissolution.....	54
• Milieu de dissolution.....	54
• Conditions chromatographique.....	54
• Préparation solution témoin.....	54
• Préparation des échantillons.....	54
Chapitre IV : Etude sur la gestion des déchets pharmaceutique.....	58
Introduction.....	58
IV.1 Définitions des déchets selon la loi algérienne.....	58
IV.2 La classification des déchets selon la loi algérienne.....	59
• Déchets ménagers et assimilés.....	59
• Déchets encombrants.....	59
• Déchets spéciaux.....	59
• Déchets spéciaux dangereux.....	59
• Déchets d'activité de soins.....	59

Sommaire

• Déchets inertes.....	59
• Déchets radioactifs.....	60
IV.3 Définition des déchets pharmaceutiques.....	60
IV.3.1 Les risques des déchets pharmaceutiques.....	60
a. Risques biologiques.....	60
b. Risques toxiques.....	60
c. Risques cancérogènes.....	60
IV.4 Définition de la gestion des déchets.....	61
IV.4.1 Les différents types de déchets émis et leurs modes de gestion selon les normes algériennes.....	61
a. Les déchets solides.....	61
• Déchets liés au processus de production.....	61
• Déchets spécifiques au laboratoire de contrôle de la qualité.....	61
• Les produits périmés.....	61
• Déchets d'articles de conditionnement.....	62
• Les déchets ménagers solides.....	62
• Les déchets dangereux.....	62
b. Les déchets liquides.....	64
1. Le laboratoire de contrôle de qualité.....	64
2. Les rejets provenant du nettoyage des locaux et des équipements de préparation.....	64
• Définition d'un effluent	66
• Le mode de traitement.....	66
3. Les rejets gazeux et leurs modes de gestion.....	68
Conclusion général.....	69
Tableau des références bibliographiques et sites.....	71
Annexes.....	74
Liste des tableaux.....	75
Liste des figures.....	76
Liste des abréviations.....	77

Introduction générale

Depuis la nuit des temps l'être humain a toujours chercher un moyen pour vivre plus longtemps et de combattre les maladies qui le menacées de là est née le premier médicament sous formes de remèdes d'herbe médicinales, le combat ancestral de l'humanité contre la maladie a tissé des liens complexes avec l'histoire du médicament qui dans sa version moderne devient l'histoire de l'industrie pharmaceutique.

Avant la fin du XIX^e siècle, les médicaments étaient fabriqués par chaque pharmacien, ou apothicaire à partir de diverses substances végétales, voire minérales. L'industrie pharmaceutique moderne est née à la fin du XIXe siècle avec le développement des médicaments de synthèse issus de la chimie. Les grands laboratoires pharmaceutiques mondiaux tirent en général leur origine du développement de la chimie.

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

L'industrie pharmaceutique inclut autant la manufacture de médicaments que le circuit de distribution.

En amont du secteur, on trouve les sociétés de recherche biologique, de laboratoires pharmaceutiques ou des start-up en biotechnologie et en aval on retrouve les pharmacies et autres officines de distribution de médicaments directement au consommateur final.

L'objectif du mémoire est de présenter une approche globale des différentes étapes que doit la matière première passer par afin d'obtenir le médicament **NEUROVIT (250/250)mg** mais aussi tous les contrôles et les analyses qui certifieront sa qualité et son efficacité dans le marché de l'industrie pharmaceutique.

Dans une première partie, nous allons nous familiariser avec les différentes notions essentielles sur les médicaments et leurs processus de fabrication ainsi que sur l'industrie pharmaceutique.

Puis dans une deuxième partie de notre travail, nous présenterons la firme SAIDAL, la présentation aura pour but de dresser un tableau de cette industrie comprenant son histoire, ces organisations ainsi que ces produits.

Par la suite dans une troisième partie, nous allons nous approfondir dans les procédés de fabrication des comprimés et les tests que doit subir chaque lot pour être approuvé et parvenir à la chaîne de commercialisation.

Dans la quatrième partie, nous allons faire un bref passage sur la gestion des déchets pharmaceutiques, après fabrications de médicament, de la part des industries pharmaceutiques.

Et enfin, pour clôturer ce mémoire nous donnerons une conclusion générale sur le processus de fabrication du médicament **NEUROVIT (250/250)mg** munis de quelques observations et constatations à cet effet.

Chapitre I : Les différentes notions sur le médicament et l'industrie pharmaceutique.

-Introduction

-L'histoire du médicament est très ancienne. On a retrouvé des documents du **18ème siècle** faisant la liste des différents médicaments que l'on prescrivait aux malades dans les hôpitaux français. Il s'agissait surtout d'extraits naturels : des plantes médicinales, des minéraux ou des substances extraites d'animaux. Au début du **20ème siècle**, on considérait qu'il n'y avait comme médicaments qu'une vingtaine de molécules de synthèse, et une centaine de produits naturels. De nos jours, on utilise plus de 100 molécules de synthèse, et les remèdes naturels ne sont pratiquement plus utilisés. En fait, durant le **20ème siècle**, la recherche sur les médicaments et les molécules de synthèse a été très active, et de nombreux laboratoires pharmaceutiques ont été construits. Cela explique qu'on ait fabriqué autant de médicaments différents. [1]

I.1- Définition d'un médicament

-Selon l'article L511 « code de la santé publique (23 septembre 1967) » ; les médicaments peuvent être définie comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, afin d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, ou modifier toute fonction physiologique en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

-On distingue les différentes classes thérapeutiques telles qu'elles sont présentées dans le Vidal : Antalgiques, Anti-inflammatoires, Cancérologie, Cardiologie et angiologie, Neurologie psychiatrie, Ophtalmologie, Toxicologie.

-A l'intérieur de chaque classe thérapeutique, plusieurs classes pharmacologiques : par exemple parmi les anti-infectieux, on distingue les antibiotiques, les antiparasitaires, les antifongiques, les antiviraux, les antiseptiques. [2]

I.1.1-Les différentes dénominations d'un médicament

On distingue plusieurs noms pour un médicament : Le nom chimique qui correspond à la formule chimique ; exemple : acide acétyle salicylique qui a la dénomination commune internationale : aspirine, et les noms commerciaux : Aspégic*, Kardégic*, [2]

I.1.2- La composition générale d'un médicament

Un médicament contient au moins :

- A. Un principe actif :** une substance qui peut être d'origine naturelle ou synthétique mais qui est distinguée par un mécanisme d'action curatif ou préventif bien précis dans l'organisme.
- B. Un excipient :** qui est une substance qui peut avoir également des origines différentes, tant naturelles que synthétiques. Elle a pour but, rendre plus facile l'utilisation du médicament et sa particularité c'est qu'elle ne doit pas posséder d'effet curatif ou préventif sur l'organisme.

C. Les grands types d'adjuvants de fabrication

- **Diluants :** Agents pulvérulents utilisés pour ajuster le volume de la poudre à compresser à la taille finale du comprimé (amidons, lactose, dérivés minéraux, silices colloïdales). Ils sont ajoutés quand la quantité de P.A. est trop faible pour constituer un comprimé de taille normale (rôle de remplissage).
- **Liants ou agglutinants :** Agents dont le rôle est de lier entre elles les différentes particules du mélange. Ils sont utilisés secs, en solutions ou dispersions généralement aqueuses (gomme arabique, adragante, dérivés de cellulose, gélatine, amidons et sucres complexes divers, PEG « **polyéthylène glycol** » 4000 ou 6000).
- **Lubrifiants :** Ils ont 4 rôles possibles :
 - Améliorer les capacités de glissement de la poudre (effet anti-adhérent vis à vis des surfaces de la machine à compresser).
 - Assurer la fluidité de la poudre ou du granulat lors de sa manipulation et de la compression,

Les différentes notions le médicament et l'industrie pharmaceutique

-Ils sont généralement hydrophobes (ne se laissent pas mouiller par l'eau) ou hydrofuges (préservent de l'humidité ou la chassent par obturation des pores)

-Donner un aspect brillant.

- **Délitant ou désagrégeant** : Agents dont le rôle est de faciliter la « désintégration » du comprimé après (ou avant) l'administration. Ils permettent la libération du P.A. dans l'eau ou dans le tube digestif. Il s'agit le plus souvent de composés hydrophiles (amidons ou dérivés de cellulose) sauf dans le cas particulier du comprimé effervescent (voir plus loin).
- **Colorants** : Ils doivent être autorisés (liste). Agents pouvant éviter les confusions et jouer un rôle psychologique sur le malade.
- **Aromatisants** : Pour masquer les saveurs désagréables.
- **Substances tampons** : Pour réduire l'irritation des muqueuses.
- **Agents mouillants** : Pour favoriser la pénétration de l'eau dans le comprimé.
Agents de lustrage ou de polissage : pour rendre brillant (cire d'abeille, de carnauba, cires synthétiques).
- **Agents d'enrobage** :
 - Pour la dragéification : gomme laque, dérivés vinyliques, PEG 20 000 dans un premier temps, gélatine, gomme arabique puis saccharose, sorbitol pour la couche finale ;
 - Pour le filmage : dérivés de cellulose. PEG 10 à 20 000, dérivés acryliques et vinylique. [3]

I.1.3-Les différentes formes physiques d'un médicament

Le médicament est présenté sous forme galénique qui est regroupée en trois types généralement :

Les solides : Comme les comprimés, Gélules...

Les liquides : Tels que les sirops et gouttes...

Les semi-solides : Les pommades, Gels, crèmes...

Tableau n°1 : Les différentes formes galéniques. [6]

Voie d'administration	Formes galéniques
Orale	Comprimés, gélules, solution ou suspension aqueuses.
Parentérale	Solution aqueuse.
Rectale	Suppositoires.
Ophtalmique	Solution aqueuse.
Percutanée	Pommades.

L'unité SAIDAL d'Annaba est spécialisée dans la production et le conditionnement des formes sèches « **Les comprimés** ».

I.2- Définition d'un comprimé

Un comprimé est un médicament solide, généralement de forme cylindrique droite dont les faces inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Destiné à la **voie orale**, le comprimé contient une ou plusieurs unités de prise de principe actif. Il est obtenu en agglomérant par compression un volume constant de particules.

Certains comprimés contiennent un **excipient** qui va permettre l'enrobage ou modifie la couleur, le goût de la substance, le système de libération dans le tube digestif. Le comprimé peut être avalé, croquer, sucer, dissous ou désagrégés dans de l'eau [4].

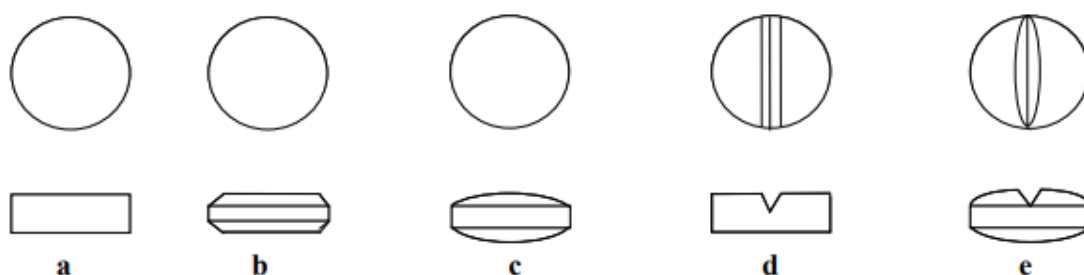


Figure n°01 : Différents types de face pour Cp non enrobés forme ronde.



Figure n°02 : Différentes formes de comprimé enrobés.

Les différentes notions le médicament et l'industrie pharmaceutique

La Pharmacopée distingue 11 catégories de comprimés destinés à la voie orale :

1. Comprimés non enrobés.
2. Comprimés enrobés.
3. Comprimés gastro-résistants (entéro-solubles).
4. Comprimés à LP.
5. Comprimés effervescents.
6. Comprimés solubles.
7. Comprimés dispersibles.
8. Comprimés orodispersibles.
9. Comprimés à croquer.
10. Comprimés à utiliser dans la cavité buccale. [1]

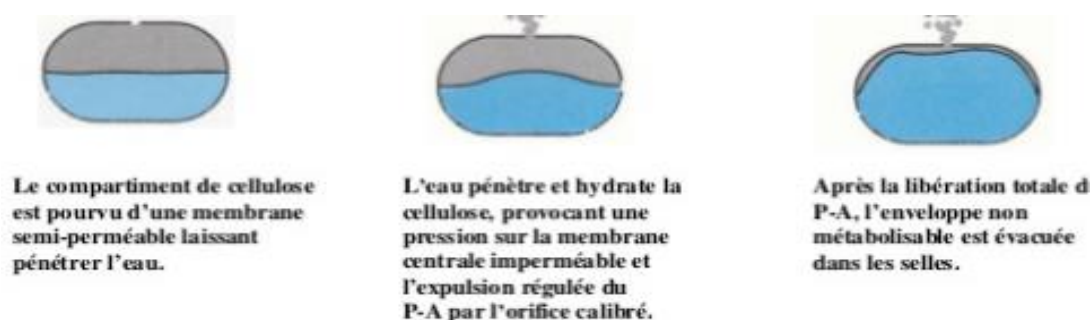


Figure n° 03 : Les comprimés « osmotiques » à libération continue.



Figure n° 04 : Comprimé dispersible.



Figure n° 05 : Comprimé à croquer.

I.2.1- Pourquoi utiliser la forme solide (Comprimé) plutôt qu'une autre

- Emploi facile: solidité suffisante pour le transport et le conditionnement, faciles à avaler.
- Dosage précis par unité de poids.
- Milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation.
- Forme intéressante pour des PA peu solubles.
- Prix de revient peu élevé.
- Possibilité de masquer complètement la saveur par l'enrobage.
- Possibilités d'une association de plusieurs PA incompatibles.
- Prolongateur de la libération de certains PA. [5]

I.2.2-Les inconvénients de l'utilisation de la forme solide (Comprimés)

- Si le délitement n'est pas rapidement assuré, il y a un risque pour la muqueuse digestive.
- La mise au point est délicate.
- Pas de principe actif liquide ne peut être mis en comprimé.
- Nécessite d'utiliser de nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaires. [7]

I.3 –Définition d'une industrie pharmaceutique

-L'industrie pharmaceutique regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments que ce soit pour la médecine humaine ou vétérinaire. Elle constitue l'une des industries les plus importantes économiquement au monde. Elle est organisée depuis longue date, pour recueillir des informations sur son marché et elle est réglementée car elle touche à l'univers de la santé. [8]

I.3.1 -But et impacte de l'industrie pharmaceutique sur la société

-L'industrie pharmaceutique a pour but de faire du profit en inventant, développant et commercialisant des médicaments à usage humain ou vétérinaire. Économiquement, elle est une des industries les plus rentables et importantes au monde. Outre son importance économique, l'industrie pharmaceutique à un impact direct très important sur le bien être social. Selon Lichtenberg (2003), les nouveaux médicaments expliquent 40% des deux années d'espérance de vie qui ont été gagnées entre 1986 et 2000 dans 52 pays. L'innovation pharmaceutique permettrait aussi de réduire les dépenses totales de santé en réduisant les hospitalisations. Ainsi, selon Lichtenberg (1996), "une augmentation de 100 ordonnances est associée à 16,3 jours d'hospitalisation en moins. Une augmentation de 1 \$ des dépenses pharmaceutiques est associée à une réduction de 3,65 \$ des dépenses de soins hospitaliers". [9]

I.3.2-L'activité de 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 un important moteur de croissance de l'économie mondiale. ^[10]

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

- Les ateliers de production.
- Les ateliers de contrôle.

a. Les ateliers de production

-Les ateliers sont séparés en autant de formes de médicaments à fabriquer :

-Formes sèches - Formes liquides- Formes pâteuses.

-Les ateliers de production doivent être totalement séparés des autres structures: La centrale de pesée, La laverie, Le conditionnement secondaire.

b. Les 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. [11]

I.4-Conclusion :

-Pour conclure ce chapitre, nous pouvons dire que ces notions essentielles sur les médicaments et plus précisément sur la forme la plus couramment fabriquer dans les industries pharmaceutiques du territoire Algérien « les comprimés » sont des bases importante pour pouvoir avance dans ce domaine.

-Ces bases étant acquise nous allons développer les différents aspects que peut avoir l'industrie SAIDAL ainsi que sa structure et organisation interne au cours de la fabrication de médicament.

Chapitre II : Présentation de l'industrie SAIDAL.

-Introduction

-L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale. C'est ainsi que le leader national du médicament générique, SAIDAL a pris pour mission de contribuer autant que possible à prévenir, traiter et améliorer la qualité de vie des citoyens en répondant aux besoins médicaux majeurs.

II.1-Historique et généralités sur SAIDAL

-L'Entreprise nationale de production pharmaceutique est créée en avril **1982** suite de la restructuration de la Pharmacie centrale algérienne. En **1985**, elle change de dénomination pour devenir **SAIDAL**.

-En **1989**, **SAIDAL** devient une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion, l'une des premières entreprises nationales à acquérir le statut de société par actions en **1993**. En **1997**, **SAIDAL** est transformée en groupe industriel auquel sont rattachés Biotic, Pharmal et Antibiotical. [12]

-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 **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 par voie d'absorption, à la fusion de ses filiales détenues à 100% : Pharmal, Antibiotical et Biotic.

Le 4 janvier **2016**, le Centre national de bioéquivalence du groupe, premier en Algérie, a été inauguré par le ministre de l'Industrie et des mines, Abdeslam Bouchouareb.

A. Les sites de production

Le groupe SAIDAL compte six sites de production situés à Alger (Dar El Beida, El Harrach et Gué de Constantine), Médéa, Constantine et Annaba. Ces usines totalisent une production moyenne annuelle de 140 millions d'unités vente.

B. Les centres de distribution

Dotés de moyens logistiques forts appréciables et d'un potentiel humain jeune, dynamique et spécialisé, ces Centres assurent la distribution des produits SAIDAL à travers tout le territoire national.

i. -Centre de Distribution Centre

Créé en 1996, il fut le premier Centre de Distribution du Groupe. Il visait la commercialisation et la distribution de tous les produits du Groupe à partir d'un même point de vente. Les résultats encourageants obtenus ont permis de créer deux autres centres de distribution à Batna et à Oran.

ii. -Centre de Distribution Est

Créé en 1999 à Batna, ce centre assure la commercialisation des produits SAIDAL dans la région de l'Est.

iii. -Centre de Distribution Ouest

Créé en **2000** afin d'assurer une meilleure distribution des produits dans la région de l'Ouest. [13]

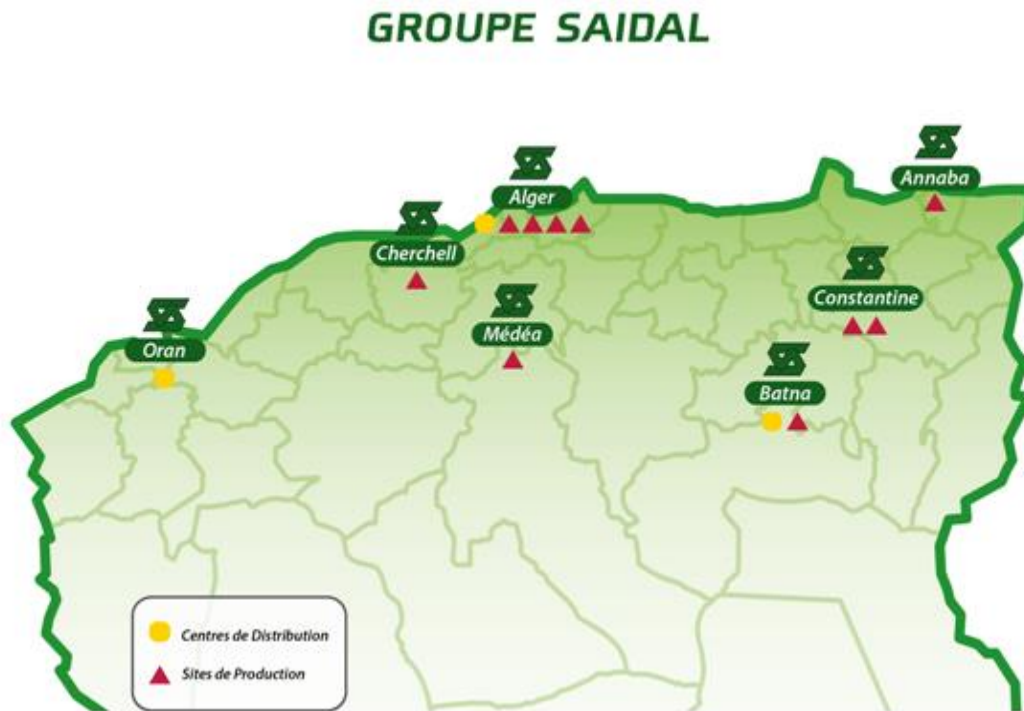


Figure n°06 : Représentation des différentes unités de productions et de distributions du groupe SAIDAL.

C. LES FILIALES

i. 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).

ii. **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 missions principales 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.

II.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.

Vous trouverez ci-dessous un schéma expliquant l'organisation globale du groupe SAIDAL.

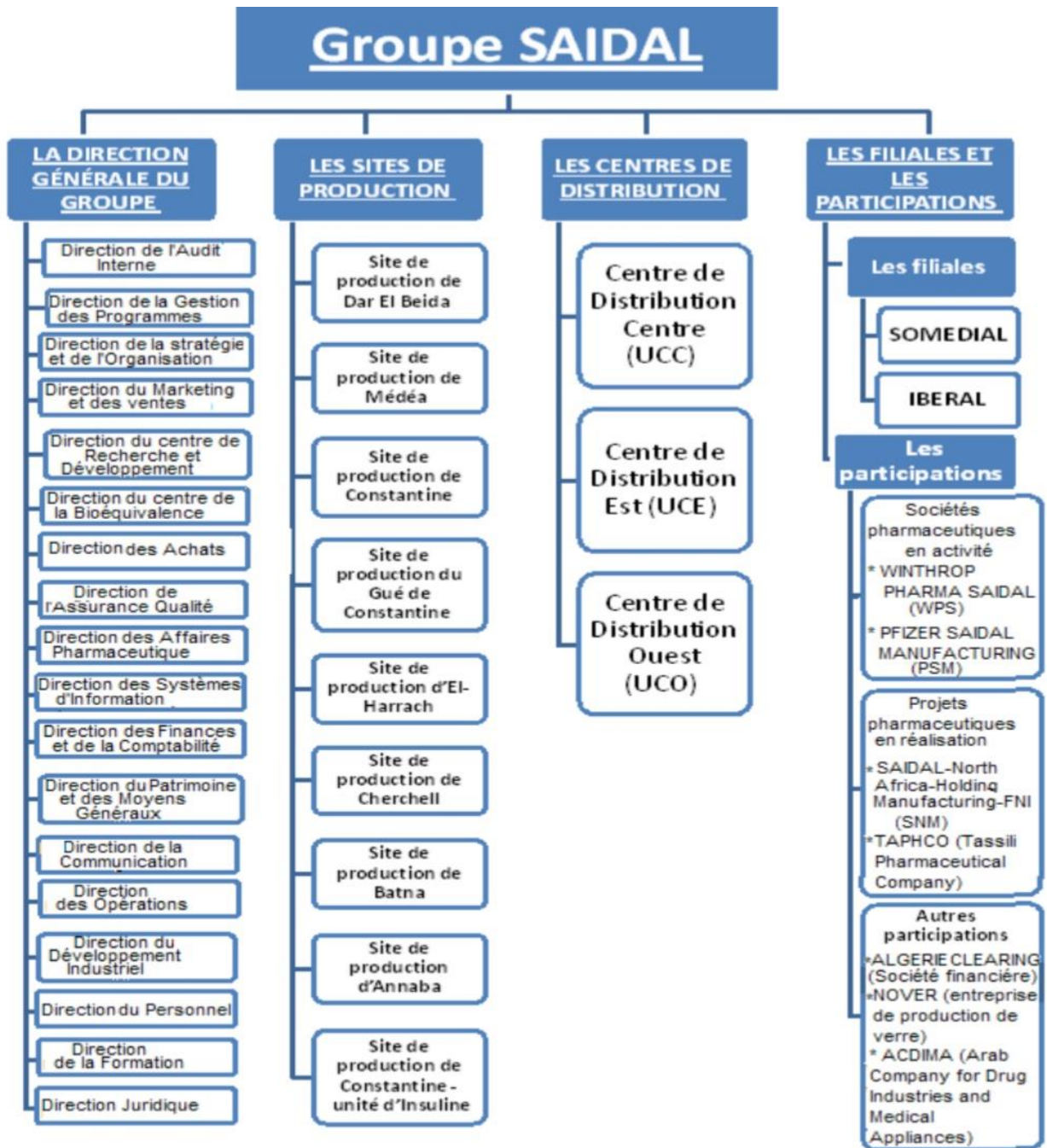


Figure n°07 : organisation globale du groupe SAIDAL

II.3-But de l'entreprise SAIDAL

- Assurer son autonomie financière et sa pérennité en sauvegardant ses équilibres financiers, en veillant à améliorer en permanence la compétitivité de ses produits, à réaliser ses objectifs de croissance et à développer ses ressources humaines.
- Réaliser les objectifs qui lui sont assignés par l'Etat, en sa qualité d'actionnaire principal.
- Promouvoir des règles éthiques tendant à la régulation et à l'assainissement du marché du médicament.
- Contribuer à la réduction des importations.
- S'ouvrir sur les marchés extérieurs.
- Accroître le degré de satisfaction des consommateurs. [13]

II.4-Site de production Annaba

Situer près de la gare ferroviaire d'Annaba en centre ville, cette usine est spécialisée dans la fabrication des médicaments de forme sèche notamment les produits cités ci-dessous :

Tableau n°2 : Les différents types de médicaments fabriqués à SAIDAL.

Médicament	DCI	Dosage (mg)
PARALGAN*	Paracétamol	500
NEUROVIT*	Chl.thiamine Chl.pyridoxine	250-250
VITA-C*	Acide ascorbique	500
DIAPHAG*	gliclazide	80
RHUMEDRINE*	Paracétamol/pseudo-éphédrine	500-30
COPARALGAN*	Paracétamol/codéine	400-20

II.4.1-Description des locaux de SAIDAL-ANNABA :

Les locaux et le matériel sont construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits. ^[18] L'unité d'Annaba comporte quatre zones principales :

- i. Zone de stockage :** Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits c'est pour cela qu'elle se divise en 3 parties :
 - Un magasin des matières premières
 - Un magasin des articles de conditionnement
 - Un magasin pour les produits finis

- ii. Zone de production :** La contamination croisée doit être évitée pour tous les produits par une conception et une utilisation appropriées des installations de fabrication.

Elle est représentée par l'atelier de fabrications et deux lignes de conditionnements (pilulier et blister)

Les locaux sont disposés selon l'ordre logique des opérations des fabrications effectué et selon les niveaux de propreté requise.

 - Une salle de préparation
 - Une salle de compression
 - Une salle d'impression
 - Une salle laboratoire de contrôle in process : laboratoire pharmaco-technique ou se fait le contrôle au cours de la fabrication.

- iii. Zone des contrôles :** Les laboratoires de contrôle sont séparés des zones de production et répondent aux exigences des normes du BPF. Dans ces locaux se déroulent tous les tests physico-chimiques des matières premières ainsi que des produits finis tel que les comprimés et grains.

iv. **Zone annexes :** Les zones de repos et de restaurations sont séparées des autres zones.

Les vestiaires et les sanitaires sont facilement accessibles et adaptés au nombre d'utilisateurs.

Les toilettes sont conçues de façon à ne pas communiquer directement avec les zones de production ou de stockage.

-Au sein de l'usine SAIDAL-Annaba le système de contrôle qualité se base sur une règle appelé règle des 5M, c'est-à-dire c'est la ou intervient le responsable qualité afin de faire comprendre et respecter ces règles qui sont mises aussi en cas de prévention des pannes ou d'imprévus hors normes qui peuvent se produire au cours du processus de fabrication de n'importe quel médicaments, le schéma ci-dessous explique le principe de fonctionnement:

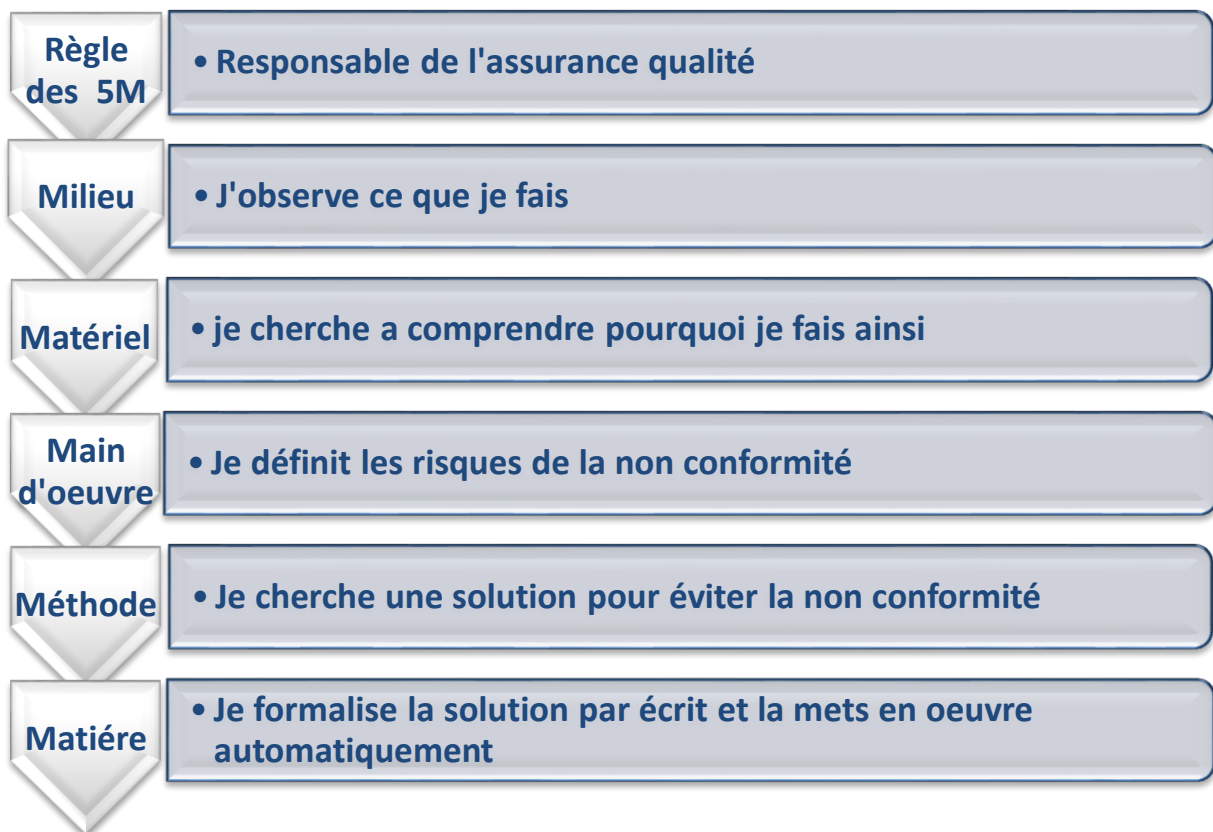


Schéma n°01 : Schéma de la règle des 5M du système contrôle qualité.

II.5-Conclusion :

-En conclusion le groupe SAIDAL est la plus grande firme nationale de production de médicament qui a su conquérir le territoire petit à petit jusqu'à arriver à cette échelle. C'est sur cette note qu'on va maintenant passer à l'étape la plus importante qui est les étapes nécessaires par lesquelles passe la matière première afin d'obtenir notre médicament voulu à savoir le NEUROVIT (250/250) mg.

Chapitre III : Généralités sur le NEUROVIT et son procédé de fabrication

Introduction :

Le **NEUROVIT** est un médicament qui est un antiasthénique qui contient des vitamines du groupe B, substances indispensables au métabolisme.

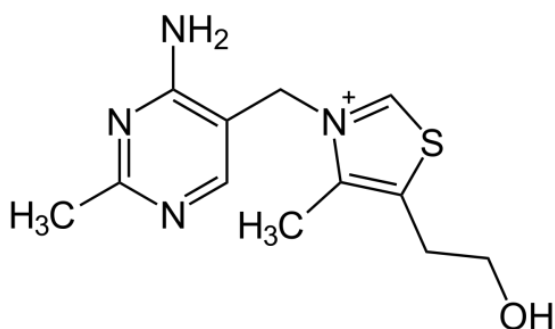
Il est utilisé dans le traitement d'appoint de la fatigue lorsque celle-ci n'est pas due à une maladie (asthénie fonctionnelle).

C'est l'un des médicaments les plus demandés dans notre marché. [14]

III.1-Description générale

- **DCI :**

-Thiamine chlorhydrate (vitamine B1)/ Pyridoxine chlorhydrate (vitamine B6).



-Figure n°08 : Thiamine chlorhydrate

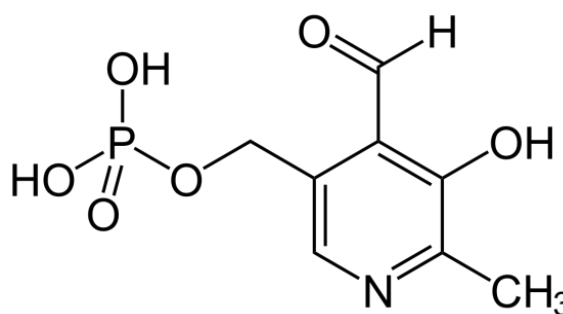


Figure n°09 : Pyridoxine chlorhydrate

- **Dénomination commerciale :** NEUROVIT et Vitamine B1 B6 BGL.
- **Forme galénique :** Comprimé blanc non enrobé, plat et sécable avec chanfrein de 12 mm de diamètre.
- **Dosage :** 250mg /250mg.
- **Présentations:** Boite de 20.
- **Classe pharmaco-thérapeutique:**

-Métabolisme /Nutrition/Diabète : Vitamines.

Généralités sur le NEUROVIT et son procédé de fabrication

- **Indications :**

-Ce médicament est un antiasthénique qui contient des vitamines du groupe B, substances indispensables au métabolisme.

Il est utilisé dans le traitement d'appoint de la fatigue lorsque celle-ci n'est pas due à une maladie (asthénie fonctionnelle).

- **Posologie :**

Réservé à l'adulte :

-1 à 4 comprimés, à répartir dans la journée.

-La durée du traitement sera limitée à 4 semaines.

-Voie orale. Les comprimés sont à avaler, sans les croquer, avec un verre d'eau.

- **Prix :** 198 DA. [13]



Figure n°10 : Boite de NEUROVIT (250/250) mg

III.2-Rôle et propriétés de la vitamine B6 « Pyridoxine chlorhydrate »

La vitamine B6 compte parmi les vitamines hydrosolubles

Une fois digérée et assimilée, toute la vitamine B6 est transformée par le foie en pyridoxal 5-phosphate, la forme active dans l'organisme humain.

- Elle intervient dans le **métabolisme de l'ensemble des acides aminés** (les constituants des protéines).
- Elle permet la **transformation du tryptophane** (acide aminé) en **vitamine B3**.
- Elle est essentielle à la production de divers neuromédiateurs ou hormones : sérotonine, dopamine, adrénaline, noradrénaline.
- Elle participe au **renouvellement des globules rouges** et au **fonctionnement du système immunitaire**. [15]

Tableau n°03 : Tableau des propriétés de la vitamine B6.

Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, de saveur acide, salée et légèrement amère.
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther.
pH	Le PH de la solution de chlorhydrate de pyridoxine est entre (2.4 et 3).
Point de fusion	Il fond en se décomposant vers 205°C.
Conservation	A l'abri de la lumière.

III.3-Rôle et propriétés de la vitamine B1 « Thiamine chlorhydrate »

La vitamine B1 ou thiamine, compte parmi les vitamines hydrosolubles Sa découverte remonte à 1910

Une fois assimilée, la thiamine est transformée dans le foie en pyrophosphate de thiamine (TPP), qui est la forme active de la vitamine B1.

- Le TPP est essentiel à **l'activité de plusieurs enzymes**. Il permet notamment la production d'énergie à partir des glucides (sucres).
- Il participe aussi à la **dégradation de l'alcool**.
- La vitamine B1 est indispensable au **bon fonctionnement du cerveau et de l'ensemble du système nerveux**, qui utilisent essentiellement des glucides en guise de carburant.
- Elle est aussi **importante pour les muscles**.
- Le TPP sert en outre à **élaborer de la thiamine triphosphate**, qui est un neuromédiateur.

La vitamine B1 interagit dans l'organisme avec d'autres vitamines du groupe B : B2, PP ou B3, B5, B6, B9. [16]

Chapitre III

Généralités sur le NEUROVIT et son procédé de fabrication

Tableau n°04 : Tableau des propriétés de la vitamine B1.

Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou incolore, possédant une odeur caractéristique et une saveur amère.
Solubilité	- Sa solubilité varie selon la nature du solvant en effet, - Elle est facilement soluble dans l'eau, soluble dans le glycérol. - Elle est peu soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans l'éther et l'acétone.
pH	Le PH de la solution de B1 est compris entre (2.7 et 3.3).
Point de fusion	Il fond en se décomposant à 260 °C.
Conservation	En récipient non métallique et bien fermé, à l'abri de la lumière.

III.4-Les différents excipients utilisés au cours de la fabrication du NEUROVIT

Tableau n°05 : Tableau des propriétés des différents excipients utilisés. [17]

Produits	Quantité MG/CP	Dose en %	Rôle
Polyvinyle pyrrolidone K90	10	1.92	Liant
Stéarate de magnésium	5.7	0.96	Lubrifiant
Talc	5.7	0.96	Lubrifiant
Alcool éthylique 96°	-	-	Solvant

Produits	Aspect	Solubilité
Polyvinyle pyrrolidone K90	-Poudre fine, blanche ou légers reflets jaune-vert, inodore, sans saveur.	-Soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther et dans le benzène.
Stéarate de magnésium	-Poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher.	Insoluble dans l'eau et dans l'alcool
Talc	-Poudre légère, homogène, blanche ou sensiblement blanche.	-Insoluble dans l'eau, dans l'alcool et dans les solutions diluées d'acides et d'hydroxydes alcalins.
Alcool éthylique 96°	-Liquide incolore, mobile, complètement volatil, d'odeur brûlante, il est inflammable et brûle sans fumée avec une flamme bleu: Eb = 78.2°C.	-L'alcool officinal est miscible dans l'eau en toutes proportions. -Elle est miscible avec l'acétone, le chloroforme, l'éther et le glycérol.

III.5- Les différentes étapes du procédé de fabrication :

III.5.1-La pesée

Dans la centrale de pesée après vérification des informations données avec chaque lot des principes actifs ou excipients (Numéro de lot, date de fabrication et péremption, poids, pureté) on fait la pesée des principes actifs ainsi que des excipients relatifs au médicament fabriqué puis ils sont mis chacun dans un sac individuel étiqueté selon les types de PA ou excipients, leurs poids et pureté c'est que se passe la vérification du poids si il y'a une différence ou que le produit reçu est endommagé il est alors renvoyé et fait l'objet d'un rapport et investigation.

III.5.2-La préparation des solutions de mouillages :

Dans un fût en inox de capacité de 100L on introduit l'eau purifiée d'une quantité de 70L à laquelle on incorpore progressivement 5Kg Polyvinyle pyrrolidone K90 sous agitation jusqu'à dissolution complète, puis on le laisse reposer pendant 24H.

III.5.3-Le mélange à sec des poudres :

Le mélange des poudres a lieu juste après la pesée des matières premières et s'effectue dans un mélangeur granulateur nommé Collette. On introduit dans ce mélangeur granulateur environ 100Kg de **Pyridoxine chlorhydrate « vitamine B6 »** ainsi que 100Kg de **Thiamine chlorhydrate « vitamine B1 »** puis mélanger pendant 10 min à une vitesse de 105 tr/min.



Figure n°11 : Granulateur mélangeur « COLLETTE »

III.5.4-La granulation :

Cette mise en forme dépend aussi de la structure de la poudre : granulométrie, densité, fluidité, taux d'hydratation. Il est nécessaire d'effectuer un travail de la poudre.

La granulation peut être réalisée soit en milieu sec soit en milieu humide (granulation par voie sèche ou par voie humide). On obtient des granulés qui serviront à la fabrication des comprimés.

La granulation des solides secs ou humides a pour but d'en modifier les propriétés physiques du mélange suivantes :

- Une meilleure conservation de l'homogénéité,
- Densité augmentée,
- Meilleurs écoulements,
- Porosité supérieure,
- Une compression plus facile. [18]

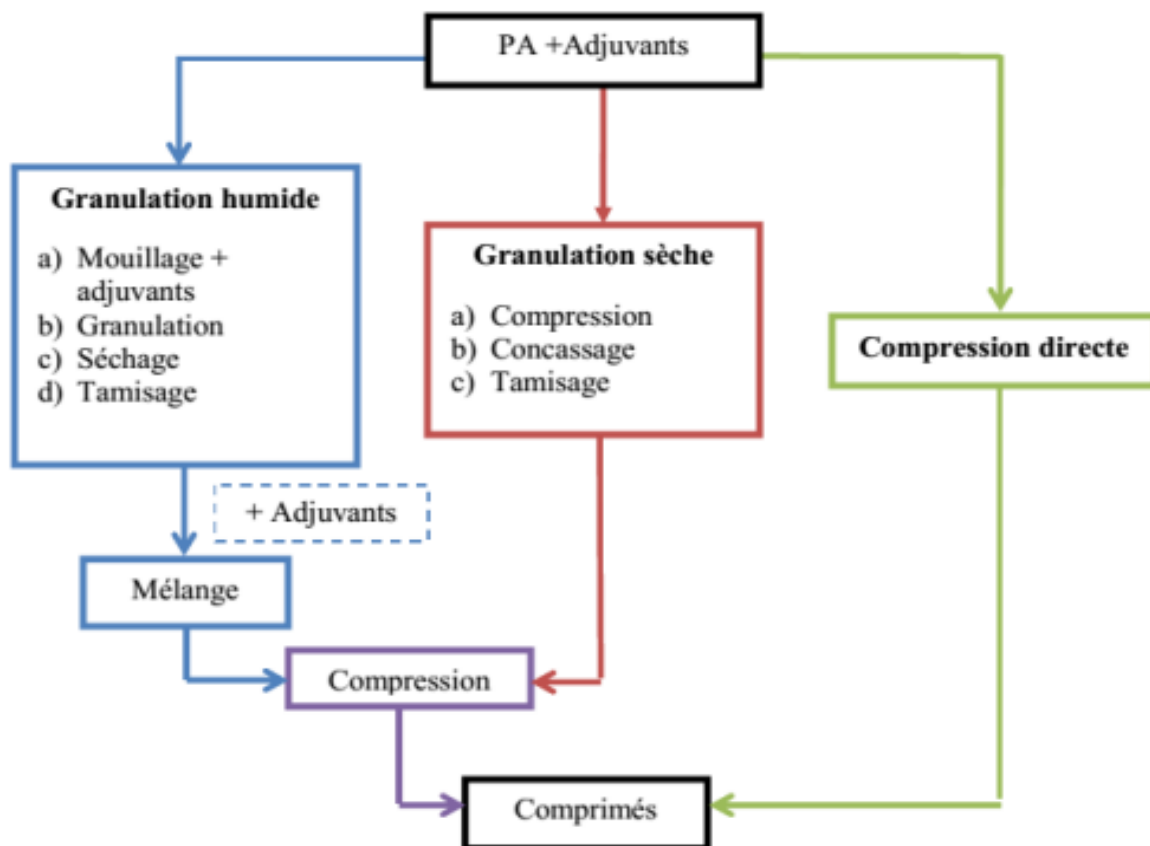


Figure n°12 : Les différents types de fabrication des comprimés.

III.5.4.a-La granulation par voie humide :

-Dans notre cas, pour la fabrication du NEUROVIT on parle de granulation par voie humide donc on va s'approfondir beaucoup plus sur ce processus, elle comporte quatre phases :

A. Humidification ou mouillage :

Réalisé dans un pétrin dans lequel sont mis le mélange médicamenteux, un liant et le liquide de mouillage. On obtient une masse pâteuse.

B. La granulation :

La masse pâteuse homogène est introduite dans un granulateur (voir la figure n°12 précédente) qui oblige la pâte à passer au travers d'un tamis : nous obtenons **des granulés**. [18]

C. Le séchage :

En règle générale, en pharmacie, le séchage entre principalement en jeu dans le cadre de la fabrication de formes comprimés ou granulés après l'étape de granulation humide.

C'est une opération destinée à éliminer les solvants, le plus fréquemment l'eau ou l'éthanol jusqu'à atteindre une humidité résiduelle adaptée à la suite du procédé (compression - conditionnement) mais pour le **NEUROVIT** on cherche à éliminer **l'éthanol** c'est pour cela qu'on va utiliser **un séchoir a air chaud** illustrer dans l'image qui suit.

De nombreuses autres applications du séchage sont exploitées en pharmacie, parmi les quelles l'atomisation d'excipients, la préparation d'extraits de poudres.



Figure n°13 : Séchoir à air chaud

D. Calibrage :

Réalisé par tamisage afin d'obtenir des granulés de taille homogène. Les granulés sont calibrés avec le calibre **FREWITT** avec une ouverture de maille de **1,5 mm** pendant une durée de 45 min.



Figure n°14 : Calibre de type FREWITT

E. La Lubrification :

-Le granulé obtenu est introduit encore une fois dans le mélangeur-granulateur COLLETTE au quel on y ajoute 2Kg de Stéarate de **magnésium** ainsi que 2Kg de **talc** afin d'augmenter le taux de l'écoulement et d'éviter que le mélange colle aux parois de la COLLETTE, puis le mélange est recueilli dans des fut en inox munis de sac.

Généralités sur le NEUROVIT et son procédé de fabrication

NB : Avant de passer à l'étape de la compression, deux échantillon doivent être prélevés, un par le laboratoire de contrôle de qualité service physico-chimie pour effectuer une analyse (dosage du grain) mais aussi un deuxième échantillon afin que le laboratoire in-process puisse faire le contrôle du niveau du taux d'humidité résiduelle présente dans les grains. Ces tests seront plus détaillés dans la partie des contrôles.

F. La compression :

Pression exercée, taille et forme des comprimés, structure et qualité du granulat, finition ou traitement à venir du comprimé, tous ces paramètres seront pris en compte pour former au final un comprimé possédant des caractéristiques de dureté, de friabilité, de résistance à l'érosion en milieu sec, d'hydrophile, etc. Des caractéristiques directement liées à son devenir au contact du site de résorption.

La compression des comprimés par les machines à compression alternative passe par les étapes suivantes :

- **Premier temps** : remplissage de la chambre de compression par la poudre s'écoulant du sabot distributeur.
- **Deuxième temps** : arasage de la poudre par mouvement du sabot qui élimine l'excès de poudre (mouvement avant/arrière ou de droite à gauche selon un axe horizontal).
- **Troisième temps** : compression : le poinçon supérieur s'abaisse et vient comprimer le volume de poudre.
- **Quatrième temps** : éjection du comprimé formé (par remontée du poinçon inférieur qui amène le comprimé au bord supérieur de la matrice).

On utilise le plus souvent des machines à comprimer alternatives. Il est possible sur ce type de machine de faire varier :

- La masse du comprimé en abaissant ou en relevant le poinçon inférieur
- La dureté du comprimé en modifiant la force de compression du poinçon supérieur. ^[19]

La machine utilisée lors de ce processus est le modèle **KILLIAN RTS32** représenté ci-dessous en photo.

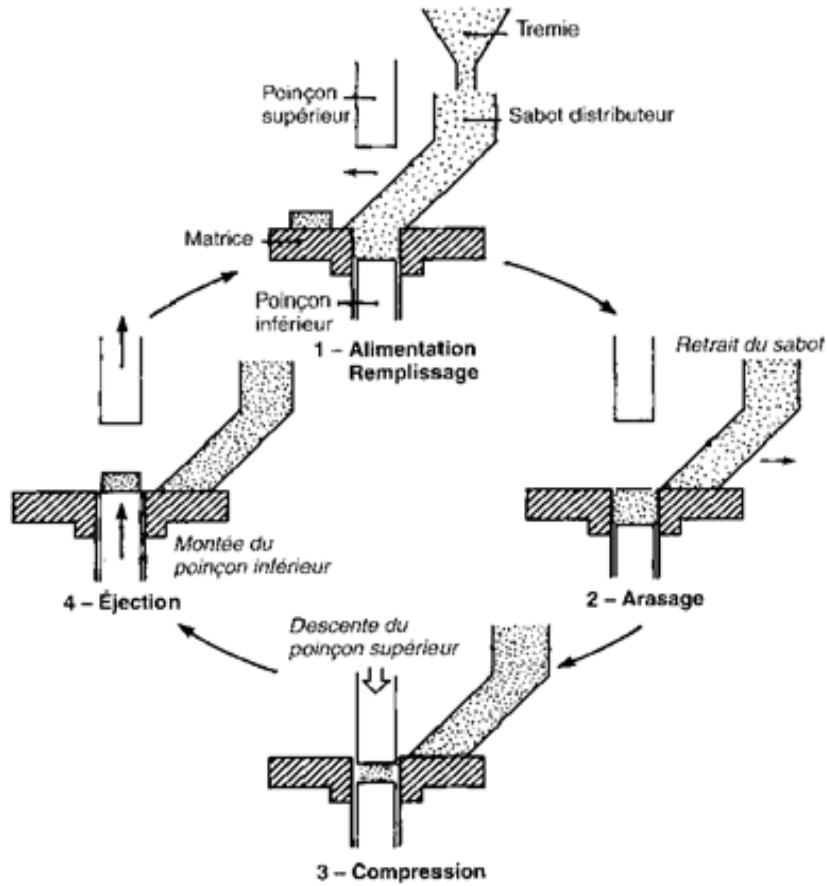


Figure n°15 : Schéma de principe d'une machine à comprimer alternative



Figure n°16 : Le compresseur de modèle KILLIAN RTS32

G. Le conditionnement :

- 1) Ensemble des opérations (y compris le remplissage et l'étiquetage) que doit subir un produit en vrac ou une forme galénique avant de devenir un produit fini, le plus souvent, une spécialité pharmaceutique fabriqué industriellement.
- 2) Ensemble des éléments assurant la présentation d'un médicament terminé avant sa remise au public à l'exclusion de l'emballage prévu pour le transport et l'expédition.
- 3) Ensemble des éléments matériels destinés à protéger le médicament tout au long de son parcours.

Dans le monde du médicament, on différencie le conditionnement en contact avec le médicament et le conditionnement qui n'est pas en contact avec le médicament et qui complète le premier.

Conditionnement primaire : Il désigne le contenant avec lequel le médicament se trouve en contact direct (ex : plaquette, flacon, ampoule)

Conditionnement secondaire : Il désigne l'emballage externe, qui est également appelé conditionnement extérieur, et correspond à l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire. Ces éléments ne sont pas directement en contact avec le médicament (ex : étui) [20]



Figure n°17 : pilulier étiqueteur, emballeur automatique



III.6- Le contrôle qualités du médicament :

Le contrôle qualité du médicament s'effectue en plusieurs étapes et dans des temps différents il y'a en effet les contrôles in-process c'est-à-dire durant la fabrication du médicament et il y'a les contrôles après que le médicament soit passé par l'étape de compression donc est sous forme de comprimé, et nous allons les détailler et diviser cette partie en deux tranches une tranche théorique ou on explique tous les tests et analyses faites suivit dans la deuxième tranche pratique ou on s'approfondit dans ces tests la avec leurs divers calculs et graphes a l'appuis.

III.6.1-La partie « théorique » :

-Avant de passer a ses tests la nous avons besoin de plusieurs notions de bases qui vont nous permettre de mieux comprendre leurs nécessités et importance dans ce milieu.

A. Définition la qualité d'un « médicament » :

Selon l'ISO « norme », le mot « qualité » peut être définie comme : « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ». D'après les BPF « Bonne pratique de fabrication » européennes, lorsqu'on parle de la « qualité du médicament », il s'agit de la qualité à réaliser pour répondre aux besoins des malades, c'est-à-dire la qualité décrite dans le dossier de demande d'AMM « L'autorisation de mise sur le marché ». [21]

B. Les référentiels

Les méthodes de contrôle de la qualité des médicaments et leurs spécifications sont contenues dans les pharmacopées en vigueur dans les pays fabricants et/ou importateurs.

C. La pharmacopée

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné à être utilisé par les professionnels de santé. Elle définit notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain ou vétérinaire) et les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle. Elle définit aussi les formes pharmaceutiques (ou galéniques) avec leurs critères de qualité et les essais à réaliser pour vérifier ces critères de qualité.

L'ensemble des critères, permettant d'assurer une qualité optimale des matières premières pharmaceutiques ou des formes pharmaceutiques, est regroupé et publié sous forme de monographies spécifiques ou générales.

D. Le contrôle de qualité des comprimés

Le contrôle de qualité des comprimés est réalisé en pratiquant au laboratoire, deux types d'essais

- les essais exigés par les pharmacopées qui sont les méthodes de réalisation et les normes de ces essais se retrouvent dans les pharmacopées et dans la partie pharmaceutique du dossier d'AMM;
- les essais non exigés par les pharmacopées qui sont les méthodes de réalisation et les normes de ces essais se retrouvent uniquement dans la partie pharmaceutique du dossier d'AMM.
- Mais dans notre étude on va se focaliser sur la partie qui concerne les essais exigés par les pharmacopées qui est la plus importante.

E. Essais exigés par les pharmacopées

Les essais exigés par les pharmacopées pour contrôler la qualité des comprimés peuvent être regroupés en 4 catégories à savoir :

- Essais pharmacotechniques ;
- Essais liés à la nature du PA ;
- Essais d'identification et de dosage de diverses impuretés ;
- Essais microbiologiques.

i. Essais pharmacotechniques

Les différents essais pharmacotechniques préconisés par les pharmacopées pour contrôler la qualité des comprimés sont :

a) -Test de sécabilité :

Prélevez 30 comprimés au hasard et cassez-les en fractions à la main. A partir des fractions obtenues avec un comprimé, prenez une fraction et rejetez-la ou les autres fractions. Pesez individuellement chacune des 30 fractions et calculez la masse moyenne.

b) Test de dureté ou de résistance à la rupture :

Elle a consisté à déterminer la force minimum nécessaire pour briser un comprimé. Nous l'avons réalisé sur 10 comprimés à l'aide d'un appareil d'Erweka.

c) Test de friabilité :

La friabilité est déterminée avec un appareil d'Erweka. 10 comprimés sont placés dans l'appareil qui va leur faire subir des frottements et des chutes pendant 15 minutes sous une rotation de 30mn/s. Les comprimés sont pesés avant et après le traitement. La perte de poids doit être minime. Les comprimés qui en perdent beaucoup, ne supporteront pas les manipulations qu'ils doivent subir jusqu'au moment du conditionnement. [22]

d) -Essai d'uniformité de masse :

Pesez individuellement, 20 comprimés prélevés au hasard du lot contrôlé et déterminez leur masse moyenne.

e) -Essai d'uniformité de teneur :

Prélevez au hasard 10 comprimés à analyser et dosez individuellement la substance active dans chacun des Cp par une méthode analytique appropriée. [23]

f) -Test de délitement ou de temps de désagrégation :

Il a consisté à faire deux essais sur les comprimés. Chaque essai a consisté à mettre cinq comprimés dans un panier, puis nous avons mis un petit poids. Ce panier est

Généralités sur le NEUROVIT et son procédé de fabrication

ensuite plongé dans une solution d'eau distillée à 37°C, mis dans un mouvement de va et vient. Nous avons observé les comprimés jusqu'à la désagrégation totale, puis nous avons noté le temps pendant lequel ils sont désagrégés. [22]

ii. Essais liée à la nature du PA

a) Test d'identification du PA :

L'identification d'un PA contenu dans un comprimé est une analyse de la composition qualitative du comprimé, par des méthodes d'analyses physicochimiques spécifiques au PA à identifier. Les méthodes d'identification du PA les plus citées par les pharmacopées sont :

- La spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge ;
- La spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible ;
- La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ;
- Chromatographie sur couche mince ;
- Les réactions chimiques caractéristiques du PA (réactions colorées en tube par exemple).

b) Dosage du PA :

Le test du dosage du PA permet de s'assurer que la quantité moyenne du PA déterminée sur un certain nombre de comprimé d'un même lot, se trouve dans les limites de concentration exigées par les pharmacopées, pour obtenir l'effet thérapeutique escompté.

c) Identification et dosage des substances apparentées et des produits de dégradation du PA :

Cet essai consiste à identifier et/ou doser les substances apparentées et les produits de dégradation du PA contenu dans les comprimés. Les substances apparentées et les produits de dégradation du PA proviennent respectivement des étapes de synthèse du PA et des mauvaises conditions de conservation du PA. Ils sont considérés comme des impuretés qui peuvent avoir des effets toxiques sur le consommateur. [23]

iii. Essais d'identification et de dosage de diverses impuretés

En dehors des substances apparentées au PA, d'autres impuretés peuvent être recherchées dans les comprimés. Il peut s'agir de :

→L'eau pouvant provenir des matières premières utilisées pour la fabrication des comprimés, du procédé de granulation utilisé (voie humide) ou de l'humidité atmosphérique.

→Solvants résiduels (éthanol par exemple) ayant été utilisés à une étape quelconque de la production des comprimés.

→ D'autres impuretés suspectées (métaux lourds dans le PA, impuretés provenant des excipients, etc.) peuvent être recherchées par des méthodes analytiques appropriées.

iv. Essais microbiologiques

Ces essais permettent de contrôler la qualité microbiologique d'un lot de comprimé, en vérifiant que les limites de contaminations microbiennes, par lot contrôlé ne sont pas dépassées. Pour contrôler la qualité microbiologique d'un lot de comprimé

Les Lots contrôlés ne sont pas dépassées. Pour contrôler la qualité microbiologique d'un lot de comprimé (sans matières premières d'origine naturelle). [23]

III.6.2-La partie « pratique » :

-C'est la partie la plus importante dans tous se processus car c'est la ou se joue la validité du lot fabriqué au moment du contrôle et si il y'a un défaut quelconque sur le produit fini qui aurait pu se produire de la pesée à l'étiquetage des étuis du médicament, le lot sera labéliser automatiquement comme non conforme aux normes et renvoyer selon le degré de la non-conformité, si dans le cas ou la non-conformité concerne un des paramètres influençant l'efficacité et la sureté du médicament alors le lot est envoyer dans la salle d'incinération ou il sera détruit complètement due à cela, et une instruction sera envoyer pour corriger le défaut de fabrication pour qu'il ne se reproduise plus au cours de la fabrication des qui vont suivre celui la.

-On va maintenant procédé au contrôle du NEUROVIT « grains et comprimés » grâce au mode opératoire suivant :

III.6.2.a- Les tests physiques du laboratoire in-process :

Ces contrôles sont effectuer, au cours du processus de fabrication afin de s'assurer que toutes démarches sont exécuter selon le protocole et que le produit répond aux normes exigés.

❖ Taux d'humidité résiduelle :

Avant de passer à l'étape de compression au cours de la fabrication, on recueille deux échantillons un pour qui va partir pour le laboratoire de contrôle afin de faire des analyses sur le grains qu'on verra plus tard et pour le laboratoire de contrôle in-process sur lequel on va effectuer un test d'humidité résiduelle.

On va prélève 10g de granulé du NEUROVIT qu'on va mettre dans un decicateur pendant 15 minutes. La norme en ce qui concerne l'humidité résiduelle varie entre **2% et 4%**.

Résultat : Le taux obtenu est de **2.5%** donc le lot est **conforme** à la norme.

Chapitre III

Généralités sur le NEUROVIT et son procédé de fabrication

❖ La dureté :

Après l'étape de la compression on prélève 10 Cps du lot qu'on va faire passer dans un duromètre de type ERWIK. Les résultats doivent être entre 3 et 10KPa.

On va également mesurer leur diamètre et épaisseur.

Résultat :

Tableau n°06 : Dureté et dimension du NEUROVIT.

Comprimés	Dureté (KPa)	Diamètre (mm)	Epaisseur (mm)
1	7,06	12	3,88
2	5,88	12	3,90
3	7,01	12	3,91
4	6,88	12	3,89
5	5,58	12	3,88
6	7,57	12	3,92
7	7,07	12	3,88
8	8,69	12	3,99
9	8,07	12	3,89
10	8,96	12	3,97
La moyenne	7,28	12	3,91
La norme	$3 \leq X \leq 10$	12	$3,88 \leq X \leq 4,44$
Résultat	Conforme	Conforme	Conforme

Généralités sur le NEUROVIT et son procédé de fabrication

❖ Uniformité de masse :

On pèse 20 Cps pris du lot en cours de fabrications, chaque comprimé est peser individuellement.

Résultat :

Tableau n°07 : Poids de 20 Cps de NEUROVIT.

N° de Cps	Masse des Cps en (Mg)
1	518
2	514
3	516
4	521
5	515
6	524
7	523
8	519
9	520
10	527
11	519
12	525
13	525
14	513
15	518
16	513
17	524
18	523
19	528
20	519
La norme	496-546
Résultat	Conforme

III.6.2.b- Les tests physico-chimique en laboratoire :

A. Matériels

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 1) Fiole 25ml, 50ml, 100ml, 1000ml. | 2) Papier filtre 0.45 µl |
| 3) Becher 100 ml | 4) Seringue |
| 5) Pipette, micropipette | 6) Pompe à vide |
| 7) Agitateur | 8) Délateur |
| 9) Friabilimètre | 10) Dissolutest |
| 11) Balance analytique | 12) HPLC |

B. Différentes méthodes :

1. Détermination des caractères organoleptique :

Cette inspection se fait selon deux critères majoritaires qui sont :

Aspect : comprimé plat sécable.

Couleur : blanc à blanc crème.

Résultat : Conforme au deux aspects

2. Détermination de la friabilité :

On suit les instructions fournies en laboratoire suivantes :

- Prélever un nombre de comprimés entiers correspondant d'aussi près que possible à une masse de 6.5 g.
- Peser les comprimés prélevés noté le poids P1.
- Mettre dans le friabilimètre à raison de 25 tr/min pendant 4 minutes.
- Récupérer les comprimés par la formule : $F = ((P1 - P2) / P1) * 100$.
- **Norme** ≤ 1%.



Figure n°18: Friabilimètre de type ERWEKA

Résultats :

$$P_1 = 6.4861g \quad P_2 = 6.4671g$$

$$F = \frac{6.4861 - 6.4671}{6.4861} \times 100 = \mathbf{0.29\%} \rightarrow \mathbf{F < 1\%}$$

Du résultat on remarque que le médicament **répond à la norme** exigé.

3. Détermination du poids moyens de 10 Comprimés :

On fait la pesée de dix comprimés pris du lot en cours d'examinassions.

Résultat : Et on trouve que le **poids de 10 Cps = 519,33mg**

→ **Norme: [494 – 546] mg/Cps**

De ce fait le médicament **est dans la norme** exigé.



Figure n°19: Balance électronique

4. Détermination du temps de délitement :

On suit les instructions fournis sur le site du test en laboratoire :

- Surveiller la température à 37 °C
- Mettre 6 comprimés dans colonnes du déliteur
- Recouvrir les comprimés avec des pastilles
- Mettre en marche le déliteur jusqu'à désagrégation complète
- Noter le temps de désagrégation
- Norme < 30 min.

Résultats : Temps de délitement = 9 min → Norme < 30 min

- Donc le médicament **répond aux normes** voulut.



Figure n°20 : Appareil de délitement type **SOTAX D3**

5. Identification et dosage du principe actif :

❖ Identification des principes actifs :

L'identification des principes actifs : **Thiamine chlorhydrate (vitamine B1)/ Pyridoxine chlorhydrate (vitamine B6)** dans le produit fini NEUROVIT[®] comprimé est réalisée par chromatographie en phase liquide.

Le temps de rétention du chlorhydrate de thiamine dans la solution échantillon correspond à celui du chlorhydrate de thiamine dans la solution standard.

Le temps de rétention du chlorhydrate de pyridoxine dans la solution échantillon correspond à celui du chlorhydrate de pyridoxine dans la solution standard.

❖ Dosage des principes actifs :

Le dosage des deux principes actifs chlorhydrate de thiamine et chlorhydrate de pyridoxine se fait simultanément par HPLC.

Généralités sur le NEUROVIT et son procédé de fabrication

1-Réactifs :

- Triéthylamine R
- Acide sulfurique R

2-Appareillage :

- Balance analytique de précision
- HPLC équipé d'un four

3-Préparation des solutions :

Acide sulfurique 1N : Dissolvez 28 ml d'acide sulfurique R dans de l'eau R et compléter à 1000 ml avec le même solvant.

4-Conditions chromatographiques :

- Colonne : Colonne octadécylsilylé C18 (250 mm * 4.6mm, d=5 μ m)
- Phase mobile : 0.15 ml de triéthylamine dans un litre distillée, ajusté le pH à 2.7 avec l'acide sulfurique 1N.
- Longueur d'onde : 280 nm
- Volume d'injection : 20 μ L
- Débit : 1 ml/min
- Température : 30 °C

5-Mode opératoire :

❖ Solution témoin :

Solution étalon de vitamine B1 : 250 mg

Solution étalon de vitamine B6 : 250 mg dans 100 ml d'eau

Prélever 1,5 ml de chaque solution et les introduire dans une fiole de 50 ml puis compléter au volume avec de l'eau distillée.

❖ Solution à examiner :

- Déterminer le poids moyen de 10 comprimés du produit fini, les broyer en poudre fine.
- Introduire l'équivalent du poids moyen dans une fiole jaugée de 100ml
- Dissoudre en ajoutant 70ml d'eau distillée, bien agiter puis compléter au volume avec le même solvant.

Généralités sur le NEUROVIT et son procédé de fabrication

- Filtrer la solution sur un papier filtre, la filtrer une deuxième fois sur un filtre millipore de 0.45µm.
- Prélever 1.5ml du deuxième filtrat dans une fiole de 50ml et diluer au volume avec de l'eau distillée.

❖ L'équation de calcul :

$$T(\text{mg/cl}) = [S_{\text{ech}} / S_{\text{st}}] * [PE_{\text{st}} / PE_{\text{ech}}] * [D_{\text{ech}} / D_{\text{st}}] * PM * t$$

S_{ech} : Surface de pic de la vitamine dans la solution à examiner.

S_{st} : Surface de pic de la vitamine dans la solution standard.

PE_{st} : Prise d'essai du standard.

PE_{ech} : Prise d'essai de l'échantillon.

D_{ech} : Dilution de la solution échantillon.

D_{st} : Dilution de la solution standard.

PM : Poids moyen de 10 comprimés.

t : Titre du standard utilisé.



Figure n°21 : HPLC

Chapitre III

Généralités sur le NEUROVIT et son procédé de fabrication

Les résultats :

Tableau n°08 : Résultats de l'analyse du dosage de la vitamine B1 et B2 par HPLC.

NEUROVIT (Mg/CP)	PA (Mg/CP)	S ech	Sst	Pe st	Pe ech	PM	T	Résultat (Mg/CP)	Moyenne (Mg/CP)
Essais 01	B 1	1273708	1303658	250,1	520,5	518,98	99,78	243,6407	243,387
	B 6	2657830	2636479	250,1	520,5	518,98	99,28	251,3891	
Essais 02	B 1	1271056	1303658	250,1	520,5	518,98	99,78	243,1334	251,493
	B 6	2660017	2636479	250,1	520,5	518,98	99,28	251,596	
Standard	Air	B 1	B 6						
	STD 1	1292703	2620560						
	STD 2	1301409	2634503						
	STD 3	1316862	2654373						
	moyenne	1303658	2636479						

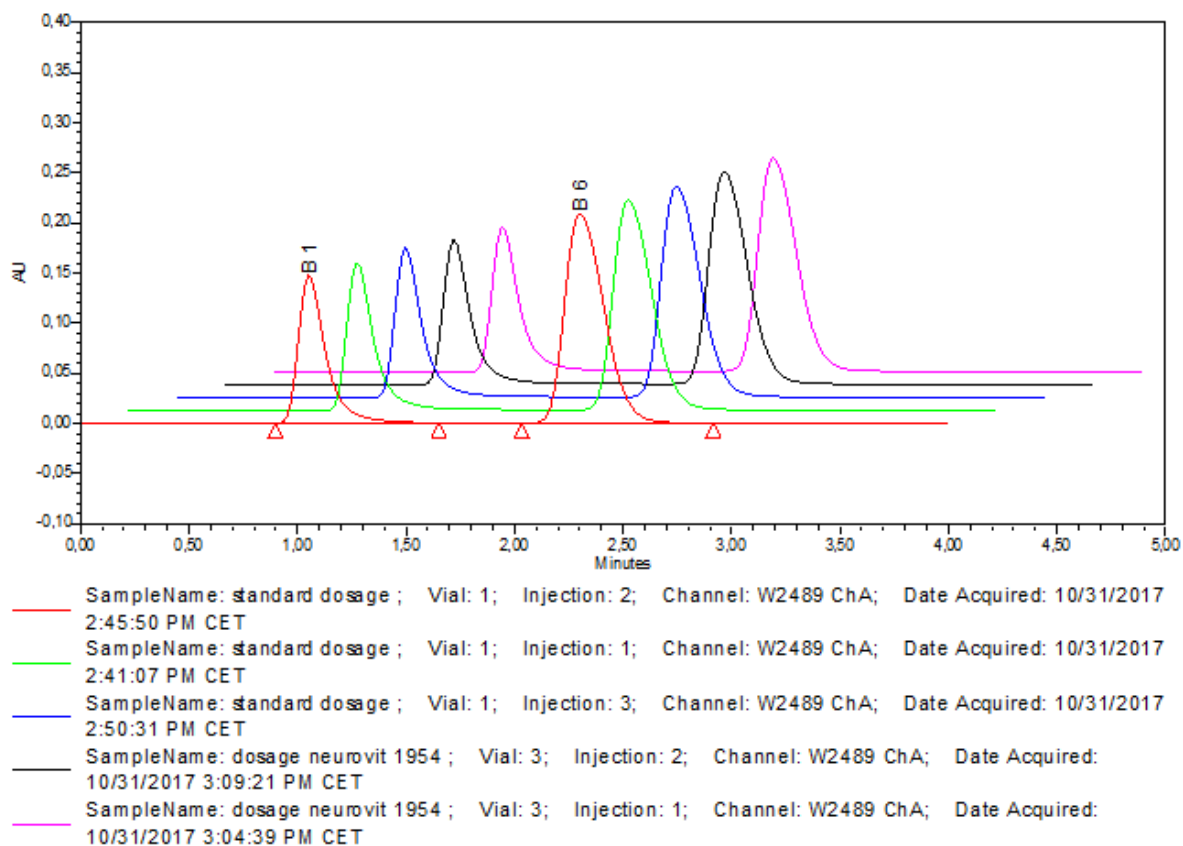


Figure n°22 : Graphe représentant la courbe des PA vitamine B1 et B2 lors du dosage par HPLC.

Résultat :

-Durant les deux essais on a obtenu des résultats : $E_1 = 243,387 \text{ Mg/Cp}$

$E_2 = 251,493 \text{ Mg/Cp}$

-Et selon la norme qui est de : **[235 mg/cp – 265 mg/cp]**

-De ce fait le médicament **est dans les normes.**

6. Test de dissolution :

❖ Milieu de dissolution :

- Composition du milieu de dissolution : Eau distillée.
- Volume du milieu de dissolution : 900ml.
- Type d'agitation : palette.
- Vitesse d'agitation : 50trs/min.
- Température : $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$.
- Méthode de dosage : HPLC.
- Limites d'acceptation $\geq 75\%$ au bout de 45 min.

❖ Conditions chromatographique :

- Longueur d'onde : 280nm
- Nature de la colonne : C18(250nm,4.6nm,5 μ)
- Débit 1ml/min
- Température de la colonne : 30°C
- Volume injecté : 20 μ l
- Phase mobile : 0.15ml de triéthylamine dans un litre d'eau distillée, ajuster le Ph à 2.7 avec l'acide sulfurique 1N.

Chapitre III

Généralités sur le NEUROVIT et son procédé de fabrication

❖ Préparation solution témoin :

-Dans une fiole ambrée de 900ml, faire dissoudre 250 mg de vit B1 et 250 mg de vit B6 dans l'eau distillée puis compléter jusqu'au trait de jauge avec le même milieu.

❖ Préparation des échantillons :

Mettre dans chaque godet du dissolutest un comprimé de NEUROVIT et laisser agir jusqu'à la dissolution complète des comprimés.

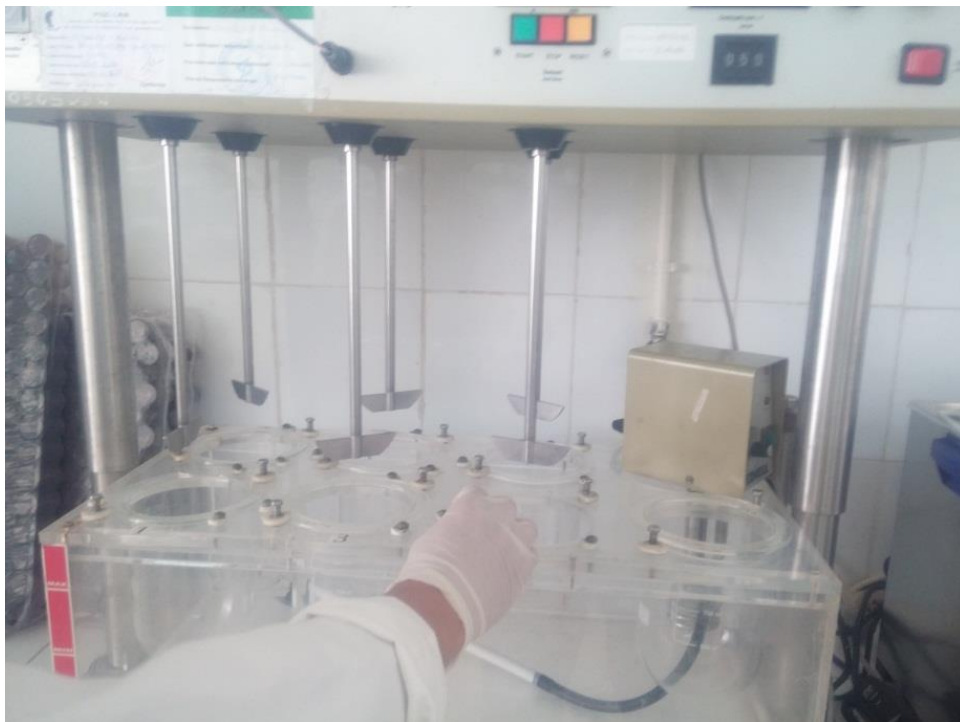


Figure n°23 : Un dissolutest.

Chapitre III

Généralités sur le NEUROVIT et son procédé de fabrication

Les résultats :

Tableau n°09 : Tableau des résultats de l'analyse de la dissolution des comprimés par HPLC.

Dissolution Neurovit lot : 1954								
Comprimés	PA	A ech	A et	Pet	Pech	P _{moyen}	D	Résultats
CP1	B 1	4774672	4280149	250,3	518,3	519,82	250	112,015
	B 6	9597516	8074515,5	250,5	518,3	519,82	250	119,449
CP2	B 1	4778961	4280149	250,3	524,7	519,82	250	110,748
	B 6	9608897	8074515,5	250,5	524,7	519,82	250	118,132
CP3	B 1	4879011	4280149	250,3	519,4	519,82	250	114,221
	B 6	9804646	8074515,5	250,5	519,4	519,82	250	121,768
CP4	B 1	4898798	4280149	250,3	521,9	519,82	250	114,135
	B 6	9836872	8074515,5	250,5	521,9	519,82	250	121,583
CP5	B 1	4882071	4280149	250,3	518,6	519,82	250	114,469
	B 6	9817794	8074515,5	250,5	518,6	519,82	250	122,12
CP6	B 1	4710288	4280149	250,3	516	519,82	250	110,997
	B 6	9546313	8074515,5	250,5	516	519,82	250	119,341
							Moyenne	112,764
								120,399
Standard		B 1	B 6					
	A et 01	4280118	8075967					
	A et 02	4280180	8073064					
	Moyenne	4280149	8074515,5					

Généralités sur le NEUROVIT et son procédé de fabrication

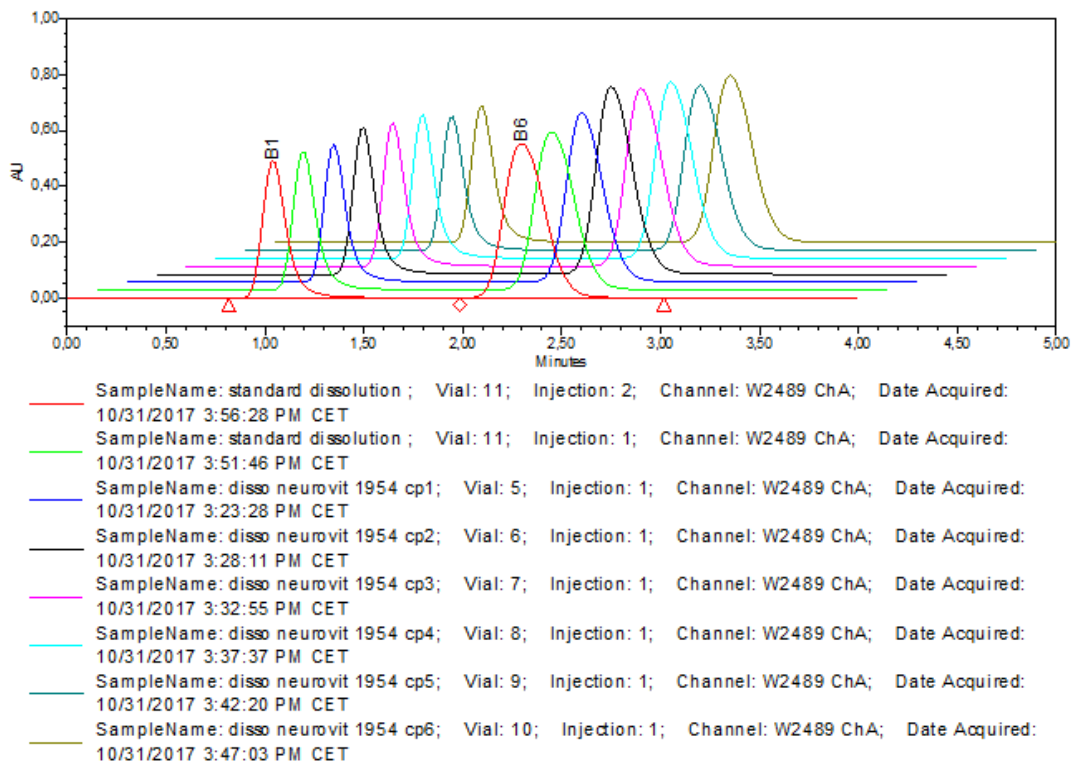


Figure n°24 : Graphe contenant les résultats de l'analyse par HPLC des solutions de dissolution.

Résultat :

-Des analyses on a obtenu un taux de dissolution moyen pour la vitamine

B1=112.764% et pour la vitamine **B2=120.399%**

-Et la norme pour le dissolutest $\geq 75\%$

-On en conclut que le lot est dans les normes exigées **donc conforme**.

Chapitre IV : Etude sur la gestion des déchets pharmaceutiques

Introduction :

En cherchant à obtenir un produit parfait qui répond aux normes exigés le médicament passe de diverses étapes de fabrications, de contrôles physico-chimiques.

Mais cela sans compter l'envers du décor et se qui se passe pendant toutes ses étapes et ce qui finit par être générer tout au long de ce cycle les déchets pharmaceutiques.

Au début des industries pharmaceutiques ces déchets n'étaient pas traités à leurs juste titre ce qui a engendrer la naissance de plusieurs maladies dangereuses tel que : certains types de cancer, asthmes ainsi que de nouveaux virus résistant au antibiotique... Mais aussi la propagation d'un des plus grands fléaux des temps moderne qui est la pollution à l'échelle industrielle.

Afin de faire fasse aux dangers croissants de ces déchet industriels, des centaines d'Organisations Non Gouvernementales (les ONG) ont tiré la sonnette d'alarme et ils ont revendiqué le traitement de ces déchets de façon à diminuer ses impacts néfastes sur la santé humaine et l'environnement d'une manière générale, l'ONU et derrière elle tous les pays du monde ont adopté une nouvelle stratégie de développement durable, fondé sur le développement de l'humanité sans nuire sa Santé.

La gestion des déchets implique de pouvoir obtenir une maîtrise globale du cycle de vie des produits, depuis leur production jusqu'à leur élimination. Elle se doit de viser un double objectif :

- Gérer de façon optimale les ressources naturelles.
- Rechercher systématiquement à tendre vers la nuisance "zéro". [24]

IV.1-Définition des déchets selon la loi algérienne

«Tout résidu d'un processus de production, de transformation ou d'utilisation et plus généralement toute substance, ou produit et tout bien meuble dont le propriétaire ou le

détenteur se défait, projette de se défaire, ou dont il a l'obligation de se défaire ou de l'éliminer » (**Article 3 de la loi N°01-19 du 12 Décembre 2001**).

IV.2-La classification des déchets selon la loi algérienne

La définition des différents types de déchets et des modes de traitement peuvent varier d'un pays à l'autre. La classification ci-dessous est faite selon **la loi N°01-19 du 12/12/2001** relative à la gestion, au contrôle et à l'élimination des déchets. Elle distingue sept grandes familles de déchets, qui sont :

- **Déchets ménagers et assimilés** : tous déchets issus des ménages ainsi que les déchets similaires venant des activités industrielles, commerciales, artisanales et autres qui par leur nature et leur composition, sont assimilables aux déchets ménagers.
- **Déchets encombrants** : Tous déchets issus des ménages qui en raison de leur caractère volumineux ne peuvent être collectés dans les mêmes conditions que les déchets ménagers et assimilés comme : Canapés, fauteuils, tables, vieux meubles
- **Déchets spéciaux** : tous déchets issus des activités industrielles, agricoles, de soins, de services et toutes autres activités qui, en en raison de leur nature et de la composition des matières qu'ils contiennent, ne peuvent être collectés, transportés et traités dans les mêmes conditions que les déchets ménagers et assimilés et les déchets inertes.
- **Déchets spéciaux dangereux** : tous déchets spéciaux qui, par leurs constituants ou par les caractéristiques des matières nocives qu'ils contiennent, sont susceptibles de nuire à la santé publique et/ou à l'environnement.
- **Déchets d'activité de soins** : tous déchets issus des activités de diagnostic, de suivi et de traitement préventif ou curatif, dans les domaines de la médecine humaine et vétérinaire comme les seringues, milieux de culture, fragments anatomiques, pansements, etc.
- **Déchets inertes** : tous déchets provenant notamment de l'exploitation des carrières, des mines, des travaux de démolition, de construction ou de rénovation, qui ne subissent aucune modification physique, chimique ou biologique lors de leur

Etude sur la gestion des déchets pharmaceutiques

mise en décharge , et qui ne sont pas contaminés par des substances dangereuses ou autres éléments générateurs de nuisances , susceptibles de nuire à la santé et/ou à l'environnement.

- **Déchets radioactifs :** Ainsi, le décret présidentiel N°05-119 du 11/04 /2005 relatif à la gestion des déchets radioactifs a mis en évidence la notion des déchets radioactifs qui représentent les matières contenant ou contaminée par des radioéléments à des concentrations ou activités supérieures aux limites d'exemption et pour laquelle aucune utilisation n'est prévue. La réglementation algérienne n'a pas traité les déchets ultimes. [25]

IV.3-Définition des déchets pharmaceutiques :

Le terme pharmaceutique embrasse une multitude d'ingrédients actifs et de type de préparation, allant des infusions aux métaux lourds contenus dans des médicaments très spécifiques. De ce fait, la gestion de ces déchets nécessite l'utilisation d'une approche différenciée. Cette catégorie de déchets inclut les produits pharmaceutiques périmés ou non utilisables pour d'autres raisons.

Aussi on peut dire que c'est l'ensemble de tous les résidus, matériaux, substances ou débris rejetés à la suite d'un processus de production, de préparation, d'utilisation ou de consommation d'un produit pharmaceutique. [26]

IV.3.1-Les risques des déchets pharmaceutiques :

- Risques biologiques :** Ils sont liés au mode de stockage des déchets, également au manque d'hygiène des travailleurs et des locaux de fabrication, ainsi que l'apparition des microorganismes tel que les bactéries, parasite, virus, moisissures...etc.
- Risques toxiques :** Ils sont liés à la manipulation des substances (déchets) qui peuvent être toxiques. Dans cette catégorie on trouve, les risques chimiques entraînant des conséquences moins graves tel que la sensibilisation et les allergies.
- Risques cancérigènes :** Ils sont surtout liés à la manipulation des déchets de médicaments cytotoxiques et cytostatiques et quelques substances cancérigènes.

Ils sont liés au type de travail et à son organisation tels que : les accidents pendant la manipulation, la collecte et le transport des déchets.

IV.4-Définition de la gestion des déchets :

La gestion des déchets regroupe la collecte, le transport, la valorisation et l'élimination des déchets et, plus largement, toute activité participant de l'organisation de la prise en charge des déchets depuis leur production jusqu'à leur traitement final, y compris les activités de négoce ou de courtage et la supervision de l'ensemble de ces opérations.
[27]

IV.4.1-Les différents types de déchets émis et leurs modes de gestion selon les normes algériennes:

a. Les déchets solides :

-Déchets liés au processus de production : Les pertes de produits lors de la production sont identifiées, collectées dans des sachets en plastique, et transportées par les agents d'hygiène vers l'Allée « A » du magasin central en attendant leur évacuation par un organisme extérieur : le STIDEST (station traitement et incinération des déchets) pour incinération

-Déchets spécifiques au laboratoire de contrôle de la qualité : Le laboratoire de contrôle de la qualité, notamment le laboratoire microbiologique est générateur de milieux de culture qui sont mis dans des boîtes de pétri, ces rebuts sont mis dans l'autoclave puis acheminés vers STIDEST pour incinération.

-Les produits périmés : Ces produits concernent les matières premières et les produits finis, qui ont dépassé la date de péremption. Les produits finis concernent ceux non commercialisés par l'unité commerciale centre (UCC) et ceux de l'échantillothèque de l'usine. Ces produits sont stockés dans l'Allée « A » du magasin centrale, le temps de stockage est en moyenne d'une année. Leur évacuation se fait ensuite par le STIDEST pour l'incinération.

Etude sur la gestion des déchets pharmaceutiques

-Déchets d'articles de conditionnement: On trouve : Des cartons, du plastique, du verre, des fûts métalliques, et de l'aluminium. Ces déchets sont triés, classés et certains sont récupérés pour la vente.

- Le carton (environ 200 Kg/ an) est vendu pour recyclage par le GPEC (entreprise qui gère les déchets papiers).

-Le plastique et les fûts (environ 704 fûts par mois) sont pris en charge par le Comité Participatif (CP).

-Les palettes en bois sont récupérées par un prestataire spécialisé afin de les réparer.

-Le verre (flacons) en cas de non-conformité sera repris par le récupérateur NOVER (complexe de production de verre flaconnage et verre pressé), mais en cas de cassure lors du conditionnement, il sera évacué vers la décharge.

-Les déchets ménagers solides : ils sont générés par l'activité générale et la cantine. Ceux générés par la cantine sont pris en charge par les prestataires pour être évacués vers la décharge publique. Quant aux déchets de l'activité générale des bureaux ils sont pris en charge par une entreprise de service nettoyage déchets ménage (collecte, tri, traitement ordures ménagères), leur évacuation se fait quotidiennement.

-Les déchets dangereux : Ils sont isolés dans une zone de quarantaine, le temps d'être évacués pour traitement. [28]

Chapitre IV

Etude sur la gestion des déchets pharmaceutiques

Tableau n°10 : Les différents modes de traitements des déchets selon la loi Algérienne

Nomination du déchet	Catégorie du déchet	Origine du déchet	Quantité	Filière d'élimination
Papier/ Carton	-Déchets d'emballages	-Atelier de production	34 tonnes	Récupération par GIPEC pour recyclage
Plastique	-Déchets d'emballages	-Atelier de production	2.26 tonnes	Récupérer par un particulier pour recyclage
Verre	-Déchets d'emballages	-Atelier de production	7.2 tonnes	Récupéré par NOVER
Aluminium	-Déchets d'emballages	-Imprimerie - Atelier de production	126 Kg/An	Récupéré par un particulier pour recyclage
Comprimés	-Déchets spéciaux	-Atelier de production	2.19 tonnes	Incineration par STIDEST
Produits périmés	Déchets spéciaux: -Matière première -Produits finis	Magasin de stockage	-1697Kg -164Kg	Incineration par STIDEST
Déchets ménagers	Déchets ménagers et assimilés	Activités générales	-13 tonnes	Décharge convention

Textes réglementaire de référence :

-Loi 01- 19 du 12/12/2001, relative à la gestion, au contrôle et à l'élimination des déchets.

-Décret 06-104 du 28/02/2006, fixant la nomenclature des déchets y compris les déchets spéciaux dangereux.

-Décret n°2002-372, relatif aux déchets d'emballage.

Procédure de travail interne : Gestion des déchets. [29]

b. Les déchets liquides :

1. Le laboratoire de contrôle de qualité

-Le laboratoire de contrôle de qualité notamment ses deux départements : microbiologiques et physico-chimiques génère des rejets liquides qui sont liés au lavage de la verrerie (qui est constituée d'acide, de chloroforme d'Ethan... etc.), et aux produits chimiques d'analyse (permanganates, chromates, les acides ...etc.).

2. Les rejets provenant du nettoyage des locaux et des équipements de préparation

- Les rejets de la station de traitement d'eau : Ils sont issus des solutions utilisables dans la régénération de résines échangeuses d'ions (l'acide chlorhydrique (échangeur cationique)) et la soude (échangeuse anionique), ils existent en même temps des rejets du système adoucisseur (filtre à charbon, filtre à cartouche, osmose inverse).
- Les rejets des huiles minérales usées : Elles proviennent des vidanges des équipements de production.
- L'eau à usage domestique : Ces eaux proviennent du rejet sanitaire.

Chapitre IV

Etude sur la gestion des déchets pharmaceutiques

Tableau n°11 : Les différents modes des déchets liquides.

Nomination des déchets	Origine du déchet	Destination du rejet
Rejets d'analyse physicochimique	Laboratoire de contrôle de la qualité	Selon la disponibilité ou non d'un système de traitement adéquat : -L'élimination par les systèmes de filtration membranaire, oxydation électrochimique. -Si il n'y a pas de système adéquat les fluides sont stockés jusqu'à se qu'ils soient évacuer vers un complexe spécialisé
Lavage de la verrerie	Laboratoire de contrôle de la qualité	Réseau d'assainissement
Eaux de rinçage des cuves de préparations et de stockage A	Ateliers de production	Réseau d'assainissement
Eau de lavage des ustensiles	Salle de lavage	Réseau d'assainissement
Huiles usagées	Maintenance	Vendu à NAFTAL
Eaux usage domestique	Vestiaires, cantine et bâtiment administratif	Réseau d'assainissement

NB : Plusieurs usines pharmaceutiques en Algérie ne dispose pas de système de traitement des effluents.

❖ **Définition d'un effluent :**

Un effluent désigne une eau résiduaire urbaine ou industrielle, et plus généralement tout rejet liquide véhiculant une certaine charge polluante (dissoute, colloïdale ou particulaire). Les activités d'une industrie pharmaceutique génèrent des rejets liquides dont la composition varie selon la nature des matières premières, du produit manufacturé, et du procédé utilisé. [30]

❖ **Le mode de traitement :**

En générale ils sont traités par deux techniques bien connues soit par la filtration membranaire et oxydation électrochimique.

Selon **la loi N° 03-10 du 19 juillet 2003 conformément à l'article 12** les analyses et contrôles des eaux se passent selon les étapes suivantes :

L'assistant délégué de l'environnement est responsable de suivi du procédés de contrôle et gestion des effluents liquides, qui se manifeste par plusieurs actions dont :

- Identifier les différents points des rejets des effluents liquides de l'usine.
- Prendre contact avec un laboratoire pour une sous-traitance après accord préalable de la direction d'usine.
- Effectuer trimestriellement des prélèvements des effluents liquides, selon la norme règlementaire et le mode opératoire du laboratoire :

-Prélever l'eau à partir d'un robinet.

-Laisser couler l'eau suffisamment pour éliminer l'eau stagnante dans les Canalisations.

-Remplir les flacons en réglant un débit pas trop fort, éviter au maximum l'introduction d'air.

-Laisser l'eau déborder des flacons, et les fermer soigneusement.

Chapitre IV

Etude sur la gestion des déchets pharmaceutiques

- Transmettre les échantillons prélevés au laboratoire d'analyse Conventionné, conformément au protocole de conservation des échantillons (en fonction du laboratoire conventionné).
- Recevoir le certificat d'analyse des différents paramètres physico-chimiques.
- Exploiter les résultats, et transmettre un rapport trimestriel avec copie du certificat d'analyse à la direction de l'environnement conformément à la réglementation en vigueur. [31]

Tableau n°12 : Les normes de rejet internationales.

Paramètres	Normes utilisées (OMS)	Unités	Définition
pH	6,5-8,5	■	Le pH d'une eau représente son caractère alcalin ou acide et dont le facteur le plus important est habituellement la concentration en ion.
DBO5 (La demande biologique en oxygène 5)	<30	Mg/L	C'est la quantité d'oxygène nécessaire à la destruction ou à la dégradation des matières organiques par les microorganismes du milieu.
DCO (La demande chimique en oxygène)	<90	Mg/L	C'est la quantité d'oxygène nécessaire qui correspond à la quantité des matières oxydables par oxygène renfermé dans un effluent.
MES (matières en suspension)	<20	Mg/L	Il s'agit des matières qui ne sont ni solubilisées, ni colloïdales, et qui comportent les matières organiques et les matières minérales contenues dans une eau usée.
Température	<30	°C	Elle joue un rôle important dans la solubilité des sels et surtout des gaz.

Etude sur la gestion des déchets pharmaceutiques

Tableau n°13 : Les valeurs limites maximales des paramètres rejets selon les normes Algériennes.

Paramètres	Normes utilisées (OMS)	Unités
pH	6,5 à 8,5	-
DBO5 (La demande biologique en oxygène 5)	40	Mg/L
DCO (La demande chimique en oxygène)	120	Mg/L
MES (matières en suspension)	30	Mg/L
Température	30	°C

3. Les rejets gazeux et leurs modes de gestion :

- Origine des émissions :
 - Atelier comprimé ;
 - Laboratoire de contrôle de la qualité ;
 - Chaudières.
- Conditions d'émission : Lors des procès et des analyses
- Nature des émissions :
 - Poudre de fabrication ;
 - Solvants, Composés organiques volatils ;
 - Vapeur d'eau et CO₂.
- Cycle d'émission Variable - 50 % du temps de travail (1× 8 heures)
- Dispositifs de collecte, de prévention ou de limitation de la pollution atmosphérique :
 - Filtres d'aération ;
 - Hottes de préparation. [32]

Conclusion générale :

Tout au long de cette étude nous avons pu élargir notre domaine de connaissance en ce qui concerne les médicaments en générale puis on s'est approfondit sur la méthode de fabrication des médicaments sous forme de comprimé à l'échelle industrielle au niveau de l'industrie pharmaceutique SAIDAL d'ANNABA qui grâce à l'aide des ses employés, nous avons suivit tous le processus de fabrication du Neurovit (250/250)Mg de la pesée aux tests in-process et tests physico-chimiques ces dernières sont des étapes très importantes car c'est la ou se joue la validité d'un lot de médicament, en effet si un quelconque défaut ou variation sur les normes exigés avait été détecter, le lot sera automatiquement labéliser comme non conforme et renvoyer selon le degré de la non-conformité.

C'est-à-dire si cela n'était qu'un défaut sur le conditionnement (étiquetage, étui, notice) cette erreur sera très rapidement corrigé sans affecter le médicament en lui-même, mais si cette non-conformité touche à des paramètres qui influence l'efficacité et la sureté du médicament dès lors le médicament sera renvoyer afin d'être incinérer de ce fait une notice munis d'instruction sera envoyer à la zone ou c'est passé le défaut de fabrication pour le corriger et veiller à ne plus le reproduire dans les cycles de fabrication des lots a venir.

Dans notre cas l'étude de l'ensemble des tests effectués à démontrer qu'au sein de SAIDAL-ANNABA il n'y presque pas de cas de non-conformité en se qui concerne les paramètres physico-chimiques du médicament et est classer comme un cas rare mais pour les défauts de fabrication du conditionnement c'est un cas qui arrive souvent malgré la surveillance constante et l'auto-audit qu'effectue le service d'assurance qualité, qui prévient toute erreur éventuelle ou grave et épargner la société des dépenses mais d'effectuer son rôle principale qui est de veiller a la fabrication de médicament sure et efficace pour le bien être des patients .

Pour la préservation et la santé de l'individu, il est nécessaire de ne pas négliger les déchets et leur donner plus d'importance afin de diminuer leurs effets néfastes sur l'environnement, ce dernier est la grande maison de toute la population de la Terre,

Conclusion générale

donc on doit prendre des mesures de protection et appliquer les décrets cités dans les lois qui gère la gestion des déchets.

En effet pour cette étude mener sur comment sont gérer les déchets pharmaceutiques ici en Algérie, on a pris la loi Algérienne sur ce sujet comme ligne vecteur ajouter a cela quelque exemples des systèmes mis en places dans les différentes usines de l'industrie pharmaceutique SAIDAL.

De façon générale les recherches menés on démontrés que les principaux types de déchets émis par les usines sont solides tel que les déchets d'emballages : étui (carton), notice (papier), flacon (verres), fut (aluminium, plastique, métal), ou encore les palettes (bois) sans oublier les déchets spéciaux tel que les comprimés, granulés et poudres issue des analyses de contrôle qualité. Puis il y'a les déchets liquide tel que liquides de lavage des instruments ou les liquides issue des tests de contrôle qualité et huiles de vidanges... Et enfin les déchets gazeux qui sont émis a des quantités importantes tel que les gaz émis par les chaudières et machines, les gaz des solvants et autre produits chimiques utiliser lors de la fabrication...

Il est important de noter que chaque type de déchet a un ou plusieurs techniques de traitement comme pour les déchets solides ils vont suivre trois voix soit le recyclage ou bien la réparation dans certains cas ou en dernier ressort l'incinération. Mais dans le cas des déchets liquides les deux techniques le plus utilisées sont soit la filtration membranaire ou bien par l'oxydation électrochimique on souligne aussi le fait que la majorité des usines ont accès à ces techniques la mais il reste encore un certain nombre d'usine qui font appel à d'autres prestataires pour effectuer cette tache.

De plus à cela les déchets gazeux sont généralement soit filtrés par des filtres à air standard soit tous simplement rejetés tel qu'ils sont dans l'atmosphère.

Dans l'ensemble nous évaluons positivement les méthodes et efforts déployer afin de bien gérer les déchets produits tout au long du cycle de production des médicaments, par contre il reste encore du chemin à faire pour les usines SAIDAL à ce niveau la pour arriver au résultat « Zéro déchets toxiques » c'est pour cela qu'à mon humble

Conclusion générale

avis ils devraient investir d'avantage sur les traitements des déchets liquides ainsi que spécialement sur les déchets gazeux qui n'ont jusqu'à présent aucun traitement adéquat.

Tableau des références bibliographiques et sites :

N°	Sources	N° de page
1	M ^{elle} : MERSELLAB Sabrina M ^{elle} : ANGOUD Hayet, Validation d'un procédé de fabrication d'une forme sèche, Mémoire de Master en pharmacie industrielle option production, Université AbounakerBelkaid de Telemcen , 2013.	10
2	« Qu'est-ce que la pharmacologie? » - sur le site de Cours et sujets d'examen de pharmacie de Blida « https://blidapharm.wordpress.com/2010/08/27/qu'est-ce-que-la-pharmacologie/ »	10-11
3	Les formes pharmaceutiques - « Formes pharmaceutiques solides destinées à la voie orale » sur le site « https://fr.slideshare.net/fibustier/chapitre-9-les-comprimis-chap-iv-tome-1-1-10 »	11-12
4	« Comprimé » sur le site de Wikipedia « https://fr.wikipedia.org/wiki/Comprimé »	14
5	GHERMI .M on Mar 20, 2009 « Pharmacie galénique » LES COMPRIMES	16
6	« Comprimé » sur le site de Wikipedia « https://fr.wikipedia.org/wiki/Comprimé »	13
7	Djebbar Mohamed , « Cours des comprimés », pdf, département de pharmacie, faculté de médecine Annaba, 2016.	16
8	https://fr.wikipedia.org/wiki/Industrie_pharmaceutique A. Mars, « Les panels, outils incontournables des études de marché dans l'industrie pharmaceutique », Édition HEURES, Paris, (2005).	17
9	M. Gautier DUFLOS « INNOVATION ET STRATÉGIES D'ACQUISITIONS DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : ANALYSES EMPIRIQUES » Le 4 Juillet 2007 à la Sorbonne	17
10	Ministère de l'Industrie, de la Petite et Moyenne, Rapports sectoriels, « L'industrie pharmaceutique, Etat des lieux, enjeux et tendances lourdes dans le monde et en Algérie », (2011).	17
11	R.Denine, « Cours de pharmacie galénique », OPU, Alger, (2008)	18
12	https://fr.wikipedia.org/wiki/Groupe_Saidal	19
13	https://www.saidalgroup.dz/ .	24-28
14	https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-otproc01-VITAMINES-B1-B6-BAYER.html	27
15	https://www.doctissimo.fr/html/nutrition/vitamines_mineraux/vitamine_b6.htm	28
16	https://www.doctissimo.fr/html/nutrition/vitamines_mineraux/vitamine_b1.htm	29
17	La Pharmacopée Européenne est publiée par la Direction de la Qualité du Médicament & Soins de Santé du Conseil de l'Europe (DEQM).	30
18	de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) « GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION » du 29 janvier 2016	32
19	Les formes pharmaceutiques - « Formes pharmaceutiques solides destinées à la voie orale » sur le site « https://fr.slideshare.net/fibustier/chapitre-9-les-comprimis-chap-iv-tome-1-1-10 »	35
20	Dr CHIKH « Conditionnement Des Médicaments »	37
21	Mlle Esther COULIBALY on 2008/2009 'Contrôle de qualité et formulation galénique (granulés, comprimés) de la poudre de pulpe du fruit de Adansonia digitata L. (Bombacaceae)	39
22	Mlle Esther COULIBALY on 2008/2009 'Contrôle de qualité et formulation galénique (granulés, comprimés) de la poudre de pulpe du fruit de Adansonia digitata L. (Bombacaceae)	42

23	Mr. KOISSI JOEL FRANCK on 2008 « Contrôle de qualite des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de d'oxycycline »	43
24	ADNANE Anis, NASRI Nadir « Gestion et traitement des déchets pharmaceutiques (Forme liquide) » le 11/06/2018	58
25	JOURNAL OFFICIEL, 2001 N° 77 : loi 01-19 relative a la gestion, au contrôle et à l'élimination des déchets.	59
26	L'HADI H et DJEBBAR S., 2015 : La Gestion Des Déchets Solides. , Faculté de Génie Mécanique et Génie des Procédés Domaine Science Technique Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene, pp10-11	59
27	https://www.actu-environnement.com/ae/dictionnaire_environnement/definition/gestion-dechets.php4	60
28	- Loi 01- 19 du 12/12/2001, relative à la gestion, au contrôle et à l'élimination des déchets.	61-62
29	- Loi 01- 19 du 12/12/2001, relative à la gestion, au contrôle et à l'élimination des déchets.	63
30	B.Saoudi, D.Xanthoulis. « Fiche sur l'industrie pharmaceutique ». Convention FAO/UTF/MOR019/MOR. FAO/DRPE. Maroc-Rome. 2006	66
31	Mechati F. « Etude des paramètres physico-chimiques avant et après traitement des rejets liquides de la raffinerie de SKIKA », thèse de magister.2015 P 8 ,9	66-68
32	KANOUNI S, KRIM N., 2008 : problématique de la gestion des déchets pharmaceutique du groupe SAIDAL, unité BIOTIC d'El Harrach et contribution des effluents liquides à la pollution d'oued el Harrach Mémoire d'ingénieur, université houari Boumediene, Alger, 64 pages.	68

Annexes :

-Liste des décrets et lois :

- ❖ Code de l'environnement (Article L541-1)
- ❖ Le décret présidentiel N°05-119 du 11/04 /2005
- ❖ Décret n° 2002-540 du 18 avril 2002 relatif à la classification des déchets
- ❖ La loi n °01-19 du 12 décembre 2001 et conformément à l'article N °02 et L'article N°03
- ❖ La loi N° 03-10 du 19 juillet 2003 conformément à l'article 12
- ❖ Décret exécutif N° 93-161 du 10 juillet

Liste des tableaux:

N°	Titres	Pages
1	Les différentes formes galéniques.	13
2	Les différents types de médicaments fabriqués à SAIDAL.	24
3	Tableau des propriétés de la vitamine B6.	30
4	Tableau des propriétés de la vitamine B1.	31
5	Tableau des propriétés des différents excipients utilisés.	31
6	Dureté et dimension du NEUROVIT.	45
7	Poids de 20 Cps de NEUROVIT.	46
8	Résultats de l'analyse du dosage de la vitamine B1 et B2 par HPLC.	53
9	Tableau des résultats de l'analyse de la dissolution des comprimés par HPLC.	56
10	Les différents modes de traitements des déchets selon la loi Algérienne.	63
11	Les différents modes des déchets liquides.	65
12	Les normes de rejet internationales.	67
13	Les valeurs limites maximales des paramètres rejets selon les normes Algériennes	68

Listes des figures et schémas :

N°	Titres	Pages
01	Différents types de face pour Cp non enrobés forme ronde	14
02	Différentes formes de Cp enrobés	14
03	Les comprimés « osmotiques » à libération continue.	15
04	Comprimé dispersible.	15
05	Comprimé à croquer.	15
06	Représentation des différentes unités de productions et de distributions du groupe SAIDAL.	21
07	Organisation globale du groupe SAIDAL	23
08	Thiamine chlorhydrate	28
09	Pyridoxine chlorhydrate	28
10	Boite de NEUROVIT (250/250) mg	29
11	Granulateur mélangeur « COLLETTE »	32
12	Les différentes étapes de fabrication des comprimés.	33
13	Séchoir à air chaud	35
14	Calibreur de type FREWITT	35
15	Schéma de principe d'une machine à comprimer alternative	37
16	Le compresseur de modèle KILLIAN RTS32	37
17	pilulier étiqueteur, emballeur automatique	38
18	Friabilimètre de type ERWEKA	48
19	Balance électronique	49
20	Appareil de délitement type SOTAX D3	51
21	HPLC	52
22	Graphe représentant la courbe des PA vitamine B1 et B2 lors du dosage par HPLC.	53
23	Un dissolutest.	55
24	Graphe contenant les résultats de l'analyse par HPLC des solutions de dissolution.	57
01	Schéma de la règle des 5M du système contrôle qualité.	26

Liste des abréviations :

Cps : Comprimés.

Cps à LP : Comprimés à libération prolongés.

Cps à LC : Comprimés à libération continues.

PA : Principe actif.

DBO5 : La demande biologique en oxygène 5.

DCO : La demande chimique en oxygène.

MES : matières en suspension.

pH : Potentiel hydrogène.

T : Température.

STIDEST : Station traitement et incinération des déchets.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

CP : Le Comité Participatif.

ONG : Organisations Non Gouvernementales.

ONU : Organisation des nations unies.

UCC : Unité commerciale centre.