



Université Mohamed Khider de Biskra  
Faculté des sciences et de la technologie  
Department de chimie industrielle

# MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences et Techniques

Filière : Génie des procédés

Spécialité : Génie des Procédés de l'environnement

Réf. : Entrez la référence du document

---

Présenté et soutenu par :

**Ouamane Ithar**

Le : Juin 2022

## ETUDE DU PROCÉDÉ DE FABRICATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES

### “GESTION ET TRAITEMENT DES DÉCHETS PHARMACEUTIQUE GSK ”

---

#### Jury :

Dr.	BOURMEL CHERIFA	MCA	Université de Biskra	Président
Dr.	ADAIKA KALTOUM	MCA	Université de Biskra	Rapporteur
Dr.	ADJEL FATIMA	MCA	Université de Biskra	Examineur
M.	KOSSAI BOUKERKER	R.EHS	GSK Boudouaou	Corapporteur

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

# Remerciement :

Je tiens tout d'abord à remercier **Dieu** le tout puissant et miséricordieux qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail. Paix et salut soient sur son **prophète Mohamed** ﷺ qui sera toujours pour nous un modèle.

C'est avec humilité et gratitude que nous reconnaissons ce que nous devons.

Je remercie profondément Dr **Kaltoum Adaïka** qui m'a fait l'honneur d'être mon encadrante pour son encouragement continu, et pour avoir été toujours là pour m'écouter, m'aider et me guider à retrouver le bon chemin par sa sagesse et ses précieux conseils. Je la remercie également pour son soutien moral, sa confiance et son grand respect pour moi, Merci mon professeur.

Aussi, je tiens vivement à remercier mon Co-promoteur **Kossai Boukerker** ainsi que tout le Personnels du Laboratoire GSK : **Houda, Idir, Youcef, Mahdi**, et surtout **Loubna Bouchal**, Qu'ils veuillent bien trouver ici le témoignage de ma gratitude et de ma très profonde reconnaissance.

Mes sincères considérations et remerciements sont également exprimés aux membres du jury :

- **Bourmel Cherifa**, pour m'avoir fait l'honneur et le plaisir de présider ce jury.
- **Adjel Fatima**, d'avoir accepté de faire partie du jury et de donner de son temps pour examiner ce travail.

Enfin, je ne peux achever ce mémoire sans exprimer ma gratitude à tous les professeurs des Génies des Procédés d'Environnement – Chimie Industrielle pour leur dévouement et leur assistance tout au long de mes études universitaires



# DÉDICACES :

*Je dédie ce travail avec toute ma gratitude :*

*A mes chers parents,*

*Pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études*

*... Que Dieu prolonge vos âges ...*

*À mes sœurs et mes frères*

*À mon cher oncle Ahmed*

*À toute ma famille Ouamane et Haddadi ,*

*Et surtout à Mohamed et Christine*

*À mes professeurs et amis proches*

*À toutes les personnes que j'aime'*

*A vous papa ; vous êtes et vous resterez pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon chemin,*

*Ce qui est dans la tête est bien plus que ce qui est dit... et ce qui est dit est bien plus que ce qui est écrit, alors je vais m'arrêter là, je t'aime, merci...*



*ITHAR...*

## RÉSUMÉ

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. Dans le monde, elle est classée 5ème des industries les plus rentables et importantes économiquement. Cette activité 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. Toute réussite d'une politique pharmaceutique requiert des professionnels qualifiés et diversifiés ainsi que le respect des réglementations en vigueur (pharmaceutiques, environnementales, etc.)

En effet, face au risque environnemental, les industries pharmaceutiques doivent de nos jours répondre à de nombreuses législations et lois pour le contrôle et le traitement de leurs rejets. Elles doivent donc s'équiper d'installations adéquates pour le traitement et la gestion de déchets.

La valorisation des composants d'un déchets pharmaceutique reste par contre un secteur non exploité. En effet, les déchets récoltés sont considérés comme dangereux, et sont donc incinérés en général.

Dans ce travail, nous étudierons les étapes de fabrication de produit pharmaceutique, en plus d'une tentative de gestion et de traitement des déchets générés par le laboratoire pharmaceutique GSK.

### ملخص:

صناعة المستحضرات الصيدلانية هي القطاع الاقتصادي الاستراتيجي الذي يجمع بين البحث والتصنيع والتسويق العقاقير الطب البشري أو الطب البيطري. في العالم، تحتل المرتبة الخامسة من أكثر الصناعات ربحية وأهمية اقتصاديًا. يتم تنفيذ هذا النشاط من قبل مختبرات الأدوية وشركات التكنولوجيا الحيوية ويظل قطاعًا رئيسيًا ومحركًا هامًا للنمو في الاقتصاد العالمي. يتطلب نجاح أي سياسة صيدلانية مهيئين مؤهلين ومتنوعين بالإضافة إلى الامتثال للوائح المعمول بها (صيدلاني، بيئي، إلخ)

في الواقع، في مواجهة المخاطر البيئية، يجب على الصناعات الدوائية في الوقت الحاضر الامتثال للعديد من التشريعات والقوانين للتحكم في تصرفاتها ومعالجتها. لذلك يجب أن تكون مجهزة بمرافق مناسبة لمعالجة النفايات وإدارتها. من ناحية أخرى، لا يزال استرجاع مكونات المخلفات الصيدلانية قطاعاً غير مستغل. في الواقع، تعتبر النفايات المجمعة خطرة، وبالتالي يتم حرقها بشكل عام.

في هذا العمل، سوف ندرس خطوات تصنيع المنتجات الصيدلانية، بالإضافة إلى محاولة إدارة ومعالجة النفايات الناتجة عن مختبر الأدوية GSK.

## ABSTRACT

The pharmaceutical industry is the strategic economic sector that brings together research, manufacturing and marketing of drugs for human or veterinary medicine. It is ranked 5th of the most profitable and economically important industries in the world. This activity is carried out by pharmaceutical laboratories and biotechnology companies and remains a key sector and an important driver of growth in the global economy. In order to succeed pharmaceutical policy requires qualified and diversified professionals as well as submission with the regulations in force (pharmaceutical, environmental, etc.)

Indeed, faced with the environmental risk, the pharmaceutical industries must nowadays comply with numerous legislations and laws for the control and treatment of their discharges. They must therefore be equipped with adequate facilities for the treatment and management of waste.

On the other hand, the recovery of the components of a pharmaceutical effluent remains an untapped sector. Indeed, the waste collected is considered dangerous, and therefore generally incinerated.

In this work, we will study the steps of pharmaceutical product manufacturing, in addition to an attempt to manage and treat the waste generated by the GSK pharmaceutical laboratory.

## LISTE DE FIGURES

<b>Figure 1</b> : Plans de situation du GSK ( <b>Google Maps</b> ) .....	21
<b>Figure 2</b> : produits (médicaments antibiotiques) de GSK, ( <b>Google Image</b> ) .....	22
<b>Figure 3</b> : Organigramme général de laboratoire GSK Algérie .....	23
<b>Figure 4</b> : le Glove box.....	25
<b>Figure 5</b> : Mélangeur en V ( <b>Google Images</b> ).....	26
<b>Figure 6</b> : Futs en inox ( <b>Google images</b> ) .....	26
<b>Figure 7</b> : Remplisseuse ALL-FILL ( <b>Google images</b> ).....	27
<b>Figure 8</b> : Flux de produit ( <b>Document internet</b> ) .....	31
<b>Figure 9</b> : Schéma de laboratoire de contrôle qualité GSK.....	33
<b>Figure 10</b> : Augmentin sachet 1gr ( <b>Google Image</b> ).....	35
<b>Figure 11</b> : Chromatographie Liquide à Haute Performance HPLC ( <b>Google images</b> ).....	36
<b>Figure 12</b> : balance analytiques ( <b>photos professionnels</b> ).....	37
<b>Figure 13</b> : pH Mètre ( <b>Google Images</b> ) .....	37
<b>Figure 14</b> : Karl Fisher ( <b>Google Images</b> ) .....	38
<b>Figure 15</b> : Schéma de la production d'eau purifiée AB .....	46
<b>Figure 16</b> : Armoire de la station.....	48
<b>Figure 17</b> : Automate de la Station.....	48
<b>Figure 18</b> : Afficheur pH.....	48
<b>Figure 19</b> : Afficheur Conductivité .....	48
<b>Figure 20</b> : Armoire Boucle.....	48
<b>Figure 21</b> : Système traitement d'air CTA .....	56
<b>Figure 22</b> : bio collecteur d'air MAS-100 ( <b>Photo personnelle</b> ).....	61
<b>Figure 23</b> : les mielleux de culture ( <b>Photo personnelle</b> ) .....	62
<b>Figure 24</b> : incubateur ( <b>Photo personnelle</b> ) .....	63
<b>Figure 25</b> : compteur de colonies ( <b>photo personnelle</b> ) .....	66
<b>Figure 26</b> : Logigramme de gestion des déchets .....	72
<b>Figure 27</b> : Attaches .....	72
<b>Figure 28</b> : Plan d'emplacement des Zones Transites / Zone de stockage des déchets dangereux et non dangereux .....	73
<b>Figure 29</b> : Etiquette des déchets Dangereux et déchet non dangereux .....	74
<b>Figure 30</b> : PV de Transfert / sortie des déchets hors site .....	75
<b>Figure 31</b> : Courbe montrant L'élimination du plastique dans le site GSK en 2021 .....	82

<b>Figure 32</b> : courbe montrant la diminution du pourcentage des déchets recycle dans le site GSK en 2021 .....	82
<b>Figure 33</b> : Principe de la méthanisation .....	88
<b>Figure 34</b> : Tests d'huile de friture .....	89

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1 :</b> plus grands laboratoires pharmaceutiques au monde en 2021 (BIG PHARMA).....	6
<b>Tableau 2 :</b> la composition des produits ( <b>Notices</b> ).....	24
<b>Tableau 3 :</b> Les essais du contrôle pour PF et sa norme .....	35
<b>Tableau 4 :</b> plans d'échantillonnage Produit fin .....	36
<b>Tableau 5 :</b> Solution tampon pour phase mobile /HPLC .....	41
<b>Tableau 6 :</b> Les points et fréquence de prélèvements pour le contrôle qualité du l'eau.....	49
<b>Tableau 7 :</b> la conductivité du l'eau en fonction de la température .....	51
<b>Tableau 8 :</b> Numération de la flore totale.....	52
<b>Tableau 9 :</b> les points de prélèvement d'air .....	68
<b>Tableau 10 :</b> Les déchets recyclables du laboratoire GSK.....	79
<b>Tableau 11 :</b> Compositions des déchets plastique single-use et solutions de remplacement .....	81
<b>Tableau 12 :</b> références et base de calcul .....	81
<b>Tableau 13 :</b> Les déchets dangereux traités par incinération .....	84

**LISTE DES ABREVIATIONS**

**3RV** : Réduction, Réutilisation, Recyclage et Valorisation

**A.B** : Anti-biotique

**AC** : Article de Conditionnement

**AI** : Intelligence Artificielle

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.

**ANSM** : L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication (**GMP** Good Manufacturing Practices)

**CMR** : Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique

**DAS** : Déchet Activité de Soins

**DASRI** : Déchets d'Activités à Risques Infectieux

**DCI** : Dénomination commune internationale

**EHS** : Environnement, Hygiène et Sécurité

**ENG** : Engineerings

**ENPP** : Entreprise Nationale de Production Pharmaceutique

**FDS** : Fiche de Données Sécurités

**GSK** : Glaxo Smith Kline

**HPLC** : High pressure liquid chromatography (chromatographie liquide à haute performance)

**HVAC** : Heating, Ventilation and Air Conditioning

**ICH** : International conference on Harmonisation

**ISO** : Organisation Internationale de Normalisation /International Organization for

**KL** : Karl Fischer

**LNCPP** : Laboratoire Nationale de Contrôle des Produits Pharmaceutiques

**LPA** : Laboratoire pharmaceutique algérien

**MCA** : Milieu gélosé de MacConKey

**MP** : Matière Première

**OI** : Osmose Inverse

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PA** : Principe actif

**PET** : Poly téréphtalate d'éthylène.

**PF** : Produit Fini

**Ph. Eur** : Pharmacopée Européenne

**Ppm** : Partie par million

**PPSB** : Poudre pour suspension buvable

**PSF** : Produit semi fini

**PVC** : Polychlorure de vinyle

**SCR** : Standard de Contrôle et de Référence

**SGG** : Milieu Sabouraud Glucose Gélosé.

**STP** : Solution Tampon peptonée au Chlorure de sodium

**TH**: Test of Hardness (Test de dureté) ISO International standarzation organization

**TSA** : **Milieu** gélosé aux peptones de caséine et de soja

**UFC** : Unité Formant Colonies

**WH**: Ware House (magasin de stockage)

## SOMMAIRE

Remerciement :.....	I
Dédicaces :.....	II
Résumé .....	III
Liste de figures .....	V
Liste des tableaux .....	VI
Liste des Abreviations .....	VII
Sommaire.....	IX
Introduction Générale :.....	1

**CHAPITRE I : GENERALITE SUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

I. Industrie pharmaceutique .....	4
I.1 Définition de l'industrie pharmaceutique .....	4
I.2 L'activité de l'industrie pharmaceutique .....	5
I.3 But et importance de l'industrie pharmaceutique .....	5
I.4 La qualité dans l'industrie pharmaceutique .....	6
I.4.1 Définition de la qualité .....	6
I.4.2 Définition de contrôle de qualité .....	7
I.5 Les référence de qualité pour l'industrie pharmaceutique.....	8
I.5.1 La pharmacopée.....	8
I.5.2 La Pharmacopée européenne .....	8
I.5.3 Les bonnes pratiques de fabrication .....	9
I.5.4 Directives environnementales, hygiène et sécuritaires.....	9
I.6 Substances pharmaceutiques actives (médicaments) .....	9
I.6.1 Définition d'un médicament.....	9
I.6.2 La composition générale d'un médicament.....	10
I.6.3 Origine d'un médicament .....	12
I.6.4 La formulation d'un médicament .....	12
I.6.5 Classification des médicaments.....	14
I.7 Les antibiotiques.....	15
II. L'impact de l'industrie pharmaceutique sur l'environnement.....	16
III. Industrie pharmaceutique et son impact sur l'environnement en Algérie .....	17
<b>CHAPITRE II: ETUDE DU PROCÉDÉ DE FABRICATION DE PRODUITS PHARMACEUTIQUE</b>	
I. Présentation de laboratoire pharmaceutique GlaxoSmithKline GSK.....	20

I.1	Activités et objectifs .....	20
I.2	GSK Algérie .....	20
I.3	Description du site : .....	22
I.4	Les produits de GSK (antibiotiques) : .....	22
I.5	Organigramme de GSK : .....	23
II.	Définition des produits (Augmentin, Clamoxyl) .....	23
II.1	Clamoxyl .....	23
II.2	Augmentin .....	23
II.3	La Composition du produit : .....	23
III.	Le procédé de fabrication et conditionnement.....	25
III.1	Ligne de production Sirops (PPSB).....	27
III.2	Ligne de production Comprimé (Clamoxyl 1g) .....	28
III.3	Ligne de production Sachet (Augmentin 1g) .....	29
IV.	Contrôle qualité.....	32
IV.1	Contrôle qualité d'un médicament .....	32
IV.2	Contrôle physico-chimique.....	32
IV.3	Contrôle microbiologique.....	32
IV.4	Contrôle de stabilité.....	33
IV.5	Validation d'un produit pharmaceutique .....	34
IV.6	Protocole de validation du produit Augmentin sachet 1gr .....	34
IV.6.1	Domaine d'application .....	34
IV.6.2	Méthodologie.....	35
V.	Utilités (systèmes de traitement des eaux et traitement d'air).....	44
V.1	Traitement des eaux purifiées.....	44
V.1.1	Eau potable.....	44
V.1.2	Eau purifiée .....	44
V.1.3	Description de la station de production et traitement des eaux de GSK.....	45
V.1.4	Mise en service de la station de traitement.....	47
V.1.5	Suivi quotidien de la station de traitement .....	48
V.1.6	Contrôle de qualité et méthode de prélèvement .....	49
V.2	Traitement des eaux usées : .....	53
V.2.1	Dégrillage grossier : .....	54
V.2.2	Traitement biologique : .....	54
V.2.3	Décantation secondaire : .....	54
V.2.4	Recirculation et purge des boues : .....	54

V.3	Traitement d'air .....	55
V.3.1	Principe.....	56
V.3.2	Domaine d'application.....	57
V.3.3	Méthodologie.....	57
V.3.4	Contrôle de qualité et méthode de prélèvement : .....	59
<b>CHAPITRE 03 :                   GESTION ET TRAITEMENT DES DECHETS PHARMACEUTIQUE</b>		
I.	Gestion des déchets .....	70
I.1	Vue globale sur les déchets pharmaceutiques .....	70
I.1.1	Définition des déchets .....	70
I.1.2	Classification des déchets.....	70
I.1.3	Les déchets pharmaceutiques .....	71
I.2	La gestion des déchets pharmaceutique.....	72
I.2.1	Triage à la source.....	72
I.2.2	Collecte et conditionnement .....	73
I.2.3	L'étiquetage et la pesée .....	73
I.2.4	Stockage .....	74
I.2.5	Transport .....	74
I.2.6	Gestion administrative de la sortie des déchets pour destruction .....	75
II.	Traitement des déchets.....	78
II.1	Recyclage.....	78
II.1	Incinération.....	83
III.	Etude de problématique / Solutions préconisées .....	85
III.1	Traitement de biodéchets de la cantine du Laboratoire GSK.....	87
III.2	Réduction de déchets de la cantine (Food) – huile de friture .....	88
III.3	Traitement de la boue de la station d'épuration GSK .....	90
III.4	Prévention et Réduction des déchets de production pharmaceutique du Laboratoire GSK	91
	Conclusion Générale .....	94
	Référence : .....	96
	Annexes : .....	

# Introduction Générale



### Introduction Générale :

L'homme a cherché à trouver des solutions à ses multiples maladies, et il les a surmontées grâce à la nature et aux herbes médicinales et autres jusqu'à ce qu'il passe au domaine industriel après l'évolutions des types de maladies et leur danger avec l'augmentation de la structure de la population, ce qui a conduit à la création d'une nouvelle industrie "l'industrie pharmaceutique".

La fabrication d'un médicament est un procédé long, impliquant la recherche et la découverte de la molécule active, les essais laboratoires, les études et les essais cliniques et les enregistrements réglementaires. Afin d'améliorer l'efficacité et la sécurité du médicament après sa mise sur le marché, les organisations et les agences réglementaires exigent que le médicament soit testé sur son identité, son dosage, sa qualité, sa pureté et sa stabilité avant libération. Pour cette raison, le processus de fabrication de produits pharmaceutiques comporte plusieurs étapes importantes tels que le contrôle de qualité de la matière première jusqu'au produit fini en passant par le contrôle de la qualité de l'air et des eaux purifiées, plusieurs types de validation selon divers paramètres, permettant de construire la qualité du produit et d'en conserver les standards, depuis sa conception jusqu'à la fin de sa commercialisation. C'est aussi une démarche de progrès qui permet une diminution des coûts de production et de contrôle.

Aujourd'hui, les industriels de la pharmacie sont engagés dans une course à l'innovation. L'enjeu est de renouveler leurs portefeuilles de médicaments et lancer le plus rapidement possible de nouvelles thérapies accessibles au plus grand nombre [1].

Par ses activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments, l'industrie pharmaceutique vise, sans cesse, à améliorer la santé humaine et vétérinaire [2].

Ce dernier a grandement amélioré la santé des habitants de la Terre. Mais elle a provoqué une nouvelle crise, qui est la pollution. Ce nouveau terme est lié et inséparable de l'homme et de ses déchets qui sont d'ailleurs, très nombreux et variés. Cette dépendance est causée par le développement technologique et par la production accrue de déchets issu de la consommation humaine et surtout ceux issus du processus industriel difficilement recyclable.

L'OMS estime que plus de 25% des pathologies dans le monde révèle des facteurs environnementaux modifiables sont une des composantes des déchets issus de processus pharmaceutiques.

Aujourd'hui la majorité des entreprises industrielles cherchent à traiter leurs déchets pour qu'ils soient réduits, réutilisés, recyclés et valorisés.

En conséquence, il apparaît évident de s'intéresser à la gestion des déchets pharmaceutiques en Algérie. Cela nous permet d'avoir une vision des mesures à prendre par les autorités algériennes et les entreprises de grande envergure.

L'Analyse de la gestion des déchets pharmaceutiques va sans doute, me servir d'appui à mon étude de projet de mémoire en prenant comme exemple l'entreprise de production pharmaceutique GSK Algérie.

Dans le cadre de la préparation du mémoire de fin d'études et de l'obtention du diplôme d'un master II en génie des procédés de l'environnement à l'université Mohamed Khider Biskra ; qui a pour thème :

### **Étude du procédé de fabrication des produits pharmaceutiques - « gestion et traitement des déchets du laboratoire pharmaceutique GSK ».**

L'objectif de ce travail de recherche se propose d'étudier le processus et les méthodes de fabrication des produits pharmaceutiques, ainsi que l'analyse de la méthodologie de gestion et de traitement des déchets du laboratoire pharmaceutique **GSK** et la recherche des meilleures solutions de traitement et/ou de valorisation selon la règle des **3RV** afin de préserver l'empreinte environnementale.

Ma contribution et les éléments de réflexion à la problématique que j'ai abordé dans ce travail, consiste en premier lieu à faire une étude technique du processus de fabrication pharmaceutique et ensuite répondre à la problématique de la gestion des déchets de cette entreprise par l'analyse du système de traitement et des gestions des déchets en place.

Pour réaliser ce travail, j'ai eu accès à des informations venant de : ministère de la santé, OMS, sites internet de l'union européenne. Et en termes de bibliographie d'ouvrages scientifiques en rapport avec mon sujet, je me suis appuyé, principalement ; sur les documents internes et aux travaux réalisés par les différents services de l'entreprise : HSE, Production, Laboratoire contrôles qualité, service annexes et des moyens. Par ailleurs il faut signaler les difficultés que j'ai eues à avoir ces données et ces informations à cause de la situation sanitaire engendrée par la pandémie du COVID19 et aussi par le projet d'agencement des ateliers et espaces de travail entamés durant ma période de stage pratique en vue de l'agrandissement et l'amélioration de l'environnement de travail technologique et professionnel de l'entreprise.

Aussi, je dois noter, qu'avant le début de mon stage pratique au laboratoire GSK, j'ai reçu deux trainings en EHS et PBF, formations obligatoires pour les nouveaux travailleurs et/ou stagiaires dans l'entreprise.

### PLAN DE TRAVAIL

Mon travail suit une méthodologie structurée comme suite : Recherche documentaires – tests, essais et pratique sur produit et/ou machine – observations directe ;

Cela dit le plan de travail porte sur les points suivants :

- ✚ **Le premier chapitre intitulé :** « Généralité sur l'industrie pharmaceutique (Étude Bibliographique) » Qui représente des définitions et des informations des concepts ainsi que des notions sur tout ce qui concerne l'industrie pharmaceutique et les médicaments, avec cette approche, nous pouvons mesurer l'impact socio-économique de cette industrie et son impact environnemental en Algérie.
- ✚ **Le deuxième chapitre intitulé :** « Etude du Procédé de fabrication de produits pharmaceutiques »; une présentation de l'entreprise d'accueil (laboratoire pharmaceutique GSK ) est plus que nécessaire, viendra ensuite les étapes et le procédé de fabrication objet du thème de ma mémoire, puis vient un aperçu sur les méthodes et pratiques du contrôle qualité des produits utilisé par GSK, à la fin du chapitre j'ai reportés les fonctions utilitaires du processus en matière de traitement des eaux et de l'air, qui sont considérés comme des matières premières entrant dans le processus de fabrication ou des contrôles spécifiques, obligatoires sont nécessaires dans l'industrie pharmaceutique par rapport à d'autres industries
- ✚ **Le troisième chapitre intitulé (Problématique) :** « Gestion et traitement des déchets pharmaceutique » dans lequel nous avons analysé la méthodologie de gestion et de traitement des déchets du laboratoire pharmaceutique GSK ou j'ai pu identifier et classer les déchets générés par les activités de laboratoire selon la réglementation et les standards en vigueur, et le suivi rigoureux de leur destruction.

A la fin de ce chapitre j'ai estimé que des proposition et/ou des solutions stratégiques pour le traitement et valorisation des déchets a cours et moyens termes me sont obligatoire, selon la règle des 3RV (Réduction à la source, Réutilisation, Recyclage et Valorisation) pour atteindre les objectifs fixés par l'entreprise afin de préserver l'empreinte environnementale.

Enfin, comme le veut la coutume, j'ai fini la rédaction de ma mémoire par une **conclusion générale**

**Chapitre I :**  
**Généralité sur l'industrie**  
**pharmaceutique (*Étude Bibliographique*)**



## **I. Industrie pharmaceutique**

La fabrication pharmaceutique comprend toutes les opérations qui transforment les matières premières en produits finis (médicaments). Elle respecte des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes (Bonnes Pratiques de Fabrication), garantissant le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité, offrant ainsi aux patients un standard de qualité très élevé. [3]

L'industrie pharmaceutique présente de nombreuses caractéristiques inhabituelles, tant dans sa structure que dans la nature de ses opérations commerciales, qui la rendent très différente de ce que l'on considère généralement comme une industrie. C'est aussi une industrie pleine de contradictions ; par exemple, bien que l'industrie ait contribué de manière significative au bien-être humain et à la réduction des maladies et des souffrances pendant plus d'un siècle, il est indéniable que le public continue à l'identifier dans les sondages comme l'une des industries les moins importantes. C'est pourtant une industrie digne de confiance, souvent comparée à l'industrie nucléaire défavorisée. Sans aucun doute, c'est l'une des entreprises les plus risquées dans lesquelles investir, mais elle est considérée par les professionnels comme trop rentable[4]

### **I.1 Définition de l'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. [5]

Elle est une arène en constante évolution qui met ses participants au défi de maintenir leurs connaissances sur un large éventail de sciences, de pratiques commerciales, de facteurs réglementaires et de questions juridiques.[6]

L'industrie pharmaceutique est responsable de la recherche, du développement, de la production et de la distribution de médicaments. Le marché a connu une croissance significative au cours des deux dernières décennies et les revenus pharmaceutiques dans le monde ont totalisé 1,27 billion de dollars américains en 2020. [7]

Avant la fin du XIXe 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. [8]

### **I.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 important moteur de croissance de l'économie mondiale. Cette industrie vacille plus que jamais vers un nouveau modèle économique, dans lequel les pays émergents et en voie de développement pourraient bien jouer un rôle majeur.

En choisissant la forme la plus appropriée pour la conservation et la libération du principe actif, l'industrie pharmaceutique est chargée de reproduire le prototype en très grand nombre de fois pour sa distribution nationale et internationale. [9]

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

- Les ateliers de production
- Les ateliers de contrôle.

### **I.3 But et importance de l'industrie pharmaceutique**

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 a un impact direct très important sur le bien-être social [5].

### **Principaux laboratoires pharmaceutiques**

Les plus grands laboratoires pharmaceutiques au monde, en **2021**, par rapport au chiffre d'affaires étaient [10] :

**Tableau 1:** plus grands laboratoires pharmaceutiques au monde en 2021 (BIG PHARMA)

NOM	PAYS	CHIFFRE D'AFFAIRES (milliards USD)
Johnson & Jonson ou J&J		93.7
Pfizer		81.3
Roche		62.8
AbbVie		56.2
Novartis		51.6
Merck &Co ou M&D		48.7
Bristol-Myers Squibb ou BMS		46.4
Glaxo Smithkline ou GSK		46.1
Sanofi		37.8
Astre- Zeneca		37.4

#### I.4 La qualité dans l'industrie pharmaceutique

##### I.4.1 Définition de la qualité

##### 1. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

Les BPF sont une exigence réglementaire publiée par l'ANSM. Elles représentent un élément important dans la stratégie industrielle puisqu'elles permettent de diminuer les coûts liés à la non-qualité et permettent de garantir que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et celles spécifiées dans l'autorisation de mise en marché du médicament. Elles donnent aussi des objectifs à atteindre

en termes de qualité sans donner pour autant les moyens de les atteindre ; ainsi on aura une homogénéité au niveau de la qualité mais une hétérogénéité des moyens qui sont laissés à l'appréciation industrielle afin d'atteindre le niveau recherché. Les BPF portent sur tous les aspects des process de production et de contrôle :

- Un processus de fabrication déterminé et des étapes critiques validées ;
- Des locaux, un stockage et un transport adaptés ;
- Un personnel de production et de contrôle de la qualité formé et qualifié ;
- Des installations suffisantes et qualifiées ;
- Des instructions et des modes opératoires écrits et approuvés ;
- La traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de lot ;
- Des systèmes d'enregistrement et d'examen des réclamations ;
- Un système d'audit interne permettant la vérification de la mise en application et le monitoring des BPF.

## **2. Conseil International d'Harmonisation (ICH)**

Le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain est une structure internationale qui rassemble les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. [11]

### **I.4.2 Définition de contrôle de qualité**

Le contrôle de qualité regroupe toutes les mesures prises, à savoir la définition des spécifications ou exigences préétablies par le référentiel, l'échantillonnage, les tests, le contrôle analytique pour faire en sorte que les matières premières, les produits intermédiaires, les matériaux de conditionnement et les produits pharmaceutiques soient conformes aux normes fixées pour le dosage, la pureté et d'autres caractéristiques.

La gestion du système de qualité repose sur les critères suivants :

- Milieu adéquat (poussière, température inappropriée...) ;

- Main d'œuvre (manque de compétence, manque de communication, mauvaise formation ...);
- Méthodes validées (procédure, mode opératoire, mauvaise consigne, planning mal rédigé...);
- Matériel qualifié (mauvais réglage, outillage, problème avec un logiciel...) [11]

### **I.5 Les référence de qualité pour l'industrie pharmaceutique**

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.

#### **I.5.1 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.[12]

#### **I.5.2 La Pharmacopée européenne**

C'est un recueil de normes communes, à l'échelle européenne, destinées au contrôle de la qualité des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des substances qui entrent dans leur composition.

On appelle également pharmacopée européenne l'institution qui, dans le cadre de la direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé du conseil de l'Europe, assure l'élaboration et la publication des normes de la Pharmacopée européenne. Cette institution a pour objectif et mission la protection de la santé publique.

La Pharmacopée européenne est élaborée sous l'égide du conseil de l'Europe en application de la convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne. Cette convention a été signée par 37 pays membres de l'Union Européenne. Le siège de la Pharmacopée européenne se trouve à Strasbourg.[12]

- Il est important de noter que le référentiel du contrôle de la qualité des médicaments du laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) est la pharmacopée européenne 8<sup>e</sup> édition.

### **I.5.3 Les bonnes pratiques de fabrication**

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) font partie de l'assurance qualité. Ces pratiques garantissent que les médicaments sont continuellement produits selon les standards de qualité adéquats, l'usage auquel ils sont destinés et tels que l'exige l'autorisation officielle de leur mise en marché. Elles visent à minimiser les risques impliqués dans toute la production pharmaceutique, lesquels ne peuvent être évités qu'en testant le produit fini. Il s'agit d'un guide qui doit être obligatoirement suivi, qui est organisé en différents chapitres traitant de la gestion de la qualité, du personnel, des locaux et équipements, de la documentation, de la production, du contrôle de qualité, de la sous-traitance et l'analyse de la fabrication, des réclamations et retrait des produits et de l'auto-inspection. Ces bonnes pratiques de fabrication garantissent que les médicaments sont fabriqués selon des normes de qualité et que leur fabrication est documentée et contrôlée. Les BPF sont nécessaires, même s'il y a un laboratoire de contrôle, ils ont pour objectif de diminuer les risques inhérents à toute production pharmaceutique qui ne peuvent être entièrement prévenus par l'analyse du produit fini. Sans les BPF, on ne peut être sûr que chaque médicament fabriqué à la même qualité que les autres.[12]

### **I.5.4 Directives environnementales, hygiène et sécuritaires**

Les Directives environnementales, hygiène et sécuritaires (EHS) sont des documents de références techniques qui présentent des exemples de bonnes pratiques internationales de portée générale ou concernant une branche d'activité particulière. Les Directives EHS pour la fabrication de produits pharmaceutiques et biotechnologiques présentent des informations pertinentes pour les installations fabriquant ces produits. Elles couvrent la production des ingrédients pharmaceutiques actifs et le traitement secondaire, y compris les produits intermédiaires, la formulation, le mélange et le conditionnement ainsi que les activités connexes de recherche, dont la recherche et la production biotechnologiques. [12]

## **I.6 Substances pharmaceutiques actives (médicaments)**

### **I.6.1 Définition d'un médicament**

C'est un produit qu'on utilise pour combattre les maladies. Il existe sous différentes formes et sous différents noms.

Selon l'article L5111-1 « code de la santé publique », les médicaments peuvent être définis 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. [13]

### **I.6.2 La composition générale d'un médicament**

Le médicament est soumis à une réglementation contraignante et fait partie du cycle de fabrication en plus de fournir aux professionnels et aux patients un encadrement et un suivi rigoureux. Les produits pharmaceutiques ou les médicaments sont composés de deux types de substances : une ou plusieurs substances actives (aussi désigné principe actif) et un ou plusieurs excipients.

Un **principe actif** est 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 [5]

On distingue différentes origines pour les produits actifs :

- Produits actifs d'origine végétale ;
- Produits actifs d'origine animale ;
- Produits actifs d'origine microbiologique et biotechnologique ;
- Produits actifs d'origine synthétique.

Les principes actifs peuvent se trouver sous plusieurs formes : poudres, extraits, hydrolés, sirops, atomisats, alcoolats, teintures, essences... La forme que peut prendre un médicament se nomme la galénique.

Les principes actifs sont désignés par une appellation abrégée en un mot qui se nomme la dénomination commune internationale ou DCI et qui est officialisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

La DCI permet tout d'abord d'éviter le risque de surdosage : en faisant apparaître systématiquement le nom de la molécule, on évite de prendre deux fois le même médicament.

En effet, les médicaments ont des noms commerciaux parfois très différents alors qu'il s'agit de la même molécule. Faire apparaître le DCI permet également de diminuer le risque d'allergie vis-à-vis d'un composé, la substance active étant parfaitement identifiée. Cela contribue à éviter toute interaction médicamenteuse avec un autre traitement.

Enfin, ce code étant international, il est particulièrement pratique pour prendre son traitement quand on voyage ou quand on vit à l'étranger : le traitement habituel est facilement reconnaissable quelle que soit la langue.

Actuellement, les professionnels de la santé font en sorte de prescrire la plupart du temps le nom DCI sur les ordonnances afin de faciliter la prise de médicaments. [14]. Voici quelques exemples de principes actifs :

- Le paracétamol est le principe actif de l'Effergal ;
- L'acide acétylsalicylique est le principe actif de l'aspirine ;
- L'Amoxicilline est le principe actif de Clamoxyl ;
- L'Amoxicilline et l'Acide clavulanique sont les principes actifs de l'Augmentin.

Un médicament n'est jamais uniquement constitué de principes actifs. Il comporte également toujours d'autres substances qui enrobent ces principes pour faciliter leur absorption et accélérer leur diffusion dans l'organisme : les excipients.

Un **excipient** est une substance qui peut avoir également des origines différentes, tant naturelles que synthétiques. Elle a pour but de 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. [5]

Les excipients sont indispensables au bon fonctionnement du médicament car ils ont des rôles indispensables parmi lesquels :

- Ils assurent la conservation des médicaments;
- Ils donnent aux médicaments leur forme (identifiable) : comprimé, poudre, sirop...
- Ils donnent un goût tolérable aux médicaments.

On trouve de nombreuses catégories d'excipients :

- Les agrégants : ils permettent la cohésion d'un mélange de poudres;
- Les diluants : ils permettent la dilution et de compléter un volume;
- Les intermédiaires : ils peuvent stabiliser le médicament et permettre de le fabriquer;
- Les colorants : ils servent pour l'identification d'un médicament.

- Les édulcorants : ils donnent un goût acceptable voire agréable; on les appelle aussi les correctifs;
- Les conservateurs : ils empêchent la dégradation des médicaments, de même la prolifération de micro-organismes. [14]

Voici des exemples d'excipients. L'eau et le saccharose sont les deux excipients qui composent un sirop simple - ou, pour les formes sèches (comprimés, gélules, etc.), l'amidon modifié et la cellulose modifiée sont des désintégrants. Ils servent à accélérer leur décomposition (ou désintégration) une fois qu'ils atteignent l'estomac. La grande majorité des excipients sont des substances chimiquement et pharmacologiquement inertes, mais il s'avère qu'ils n'ont pas toujours d'effet pharmacologique chez certains patients. En effet, certains excipients sont connus pour provoquer des effets secondaires (comme des réactions allergiques ou une intolérance) chez un petit nombre de patients particulièrement sensibles. Ils sont alors qualifiés d'excipients à effets notoires. Un exemple est le lactose chez les personnes intolérantes au lactose.[15]

### **I.6.3 Origine d'un médicament**

Les molécules utilisées en thérapeutique sont issues soit de la synthèse chimique ou biochimique, soit de l'extraction à partir de plantes ou d'autres organismes vivants, éventuellement suivie d'une hémisynthèse ainsi que de substances minérales naturelles.

Avant d'atteindre le stade de médicaments commercialisables, les molécules doivent subir plusieurs étapes d'essais au cours desquelles sont obtenues des informations très importantes sur leurs propriétés physico-chimiques, leur efficacité, leur toxicité et leur pharmacocinétique, de leur absorption jusqu'à leur élimination. [16]

- Origine végétale
- Origine animale
- Origine microbiologique
- Origine minérale
- Origine synthétique
- Origine biotechnologique
- Origine marine
- Thalassothérapie

### **I.6.4 La formulation d'un médicament**

Le terme « forme » est une abréviation de l'expression « forme galénique », en référence à la pharmacie galénique, la science qui détermine la fabrication d'un médicament. Il a été nommé en l'honneur du médecin grec Galien. La « forme » d'une drogue ne se réfère pas

seulement à son apparence physique. Ce sont tous les paramètres qui lui sont donnés lors de sa fabrication. Une forme galénique ou une forme pharmaceutique désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis en forme les principes actifs et les excipients pour constituer un médicament. [17]

Les médicaments existent sous de nombreuses formes, le but étant que la substance active du médicament atteigne l'organe visé de manière efficace. Chaque forme correspond à un usage particulier : elles ne sont donc pas interchangeables.

La forme pharmaceutique du médicament (forme galénique) doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. C'est un élément important du médicament, car un mode d'administration adapté est gage de meilleure efficacité et de moindre risque.

La forme pharmaceutique est choisie par le médecin en fonction du site d'action, de la durée d'action (instantanée, retardée) et du malade (adulte, enfant). [18]

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

- Les solides (les comprimés, gélules...);
- Les liquides (les sirops et gouttes);
- Les semi-solides (les pommades, gels, crèmes...).

Les formes existantes sont généralement classées en fonction de la voie d'administration du médicament. Il existe un très grand nombre de formes pharmaceutiques. Les formes les plus courantes sont :

Voie orale, par injection, sur la peau, inhalé par aérosol, pénétrer dans le rectum par le rectum, conçu pour la voie vaginale, dédié à Al Ain Road, conçu pour le système respiratoire [19].

#### **a. Formes pharmaceutiques destinées à la voie orale**

##### 1) Les formes solides

- Poudres orales
- Formes obtenues par répartition des poudres dans des enveloppes (Les sachets, Les gélules ou capsules dures)
- Formes obtenues par traitement des poudres (Comprimés, Granulés)
- Capsules molles

## 2) Les formes liquides

- Formes multidoses (Sirops, Liquides pour admission orale)
- Formes unitaires (Ampoules buvables)

**b. Formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale**

Le médicament est administré au moyen d'une injection. Ce mode d'administration nécessite une aiguille hypodermique ou un cathéter mis en place par effraction plus ou moins profonde du revêtement externe du corps, c'est-à-dire la peau le plus souvent.

**c. Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée**

- 1) Pommades
- 2) Crèmes
- 3) Gels

**d. Formes pharmaceutiques destinées à la voie rectale**

- 1) Les suppositoires
- 2) Suspensions et solutions à usage rectales

**e. Formes pharmaceutiques destinées à la voie vaginale**

- 1) Ovules
- 2) Capsules vaginales

**f. Formes pharmaceutiques destinées à la voie oculaire**

- 1) Collyres
- 2) Les solutions pour lavage ophtalmologique

**g. Formes pharmaceutiques destinées à la voie respiratoire**

- 1) Liquides pour nébulisation
- 2) Inhalateurs pressurisés à valve doseuse
- 3) Inhalateurs à poudre sèche

**I.6.5 Classification des médicaments**

Il existe de nombreuses façons de classer les médicaments selon leur classe thérapeutique ou leur classe chimique. Les deux plus importantes sont [20]:

- Classés par DCI (Dénomination Commune Internationale) : les médicaments sont classés selon leurs principes actifs. Ce type de classification permet de retrouver un médicament dans n'importe quel pays du monde, quel que soit son nom de marque. Les DCI ont servi de base à de nombreux médicaments génériques.

- Classés par effet thérapeutique : Ceux-ci sont appelés les "familles pharmacologiques". En font partie les tranquillisants, les anxiolytiques, les hypnotiques, etc., reliés à la profession « psychiatre ». Un autre exemple est les antihypertenseurs, les antiarythmiques, les vasodilatateurs, etc., appartenant à la spécialité « Cardiologie – Vasculaire ».

On distingue les différentes classes thérapeutiques par exemple les antalgiques, les anti-inflammatoires, la cancérologie, la cardiologie et l'angiologie, la neurologie, la psychiatrie, l'ophtalmologie, la toxicologie, les psychotropes, les bêtabloquants, **les antibiotiques**, les diurétiques, les antiparasitaires et les antifongiques.

### **I.7 Les antibiotiques**

L'antibiotique est un médicament courant que les médecins prescrivent pour combattre les bactéries. Ce sont des médicaments puissants qui combattent certaines infections et qui peuvent sauver des vies lorsqu'ils sont utilisés correctement. Soient-ils empêchent les bactéries de se reproduire, soit ils les détruisent.

Avant que les bactéries ne puissent se multiplier et provoquer des symptômes, le système immunitaire peut généralement les tuer. Les globules blancs (GB) attaquent les bactéries nocives et, même si des symptômes apparaissent, le système immunitaire peut généralement faire face et combattre l'infection. Parfois, cependant, le nombre de bactéries nocives est excessif et le système immunitaire ne peut pas toutes les combattre. Les antibiotiques sont utiles dans ce scénario.

Le mot antibiotique signifie « contre la vie ». Tout médicament qui tue les germes dans votre corps est techniquement un antibiotique, Avant que les scientifiques ne découvrent les antibiotiques pour la première fois dans les années 1920, de nombreuses personnes mouraient d'infections bactériennes mineures comme l'angine streptococcique. La chirurgie était aussi plus risquée. Mais après que les antibiotiques soient devenus disponibles dans les années 1940, l'espérance de vie a augmenté, les chirurgies sont devenues plus sûres et les gens ont pu survivre à ce qui était autrefois des infections mortelles. [21]

Aujourd'hui, les antibiotiques sont toujours des médicaments puissants et salvateurs pour les personnes atteintes de certaines infections graves. Ils peuvent également empêcher que des infections moins graves ne deviennent graves. Il existe de nombreuses classes d'antibiotiques. Certains types d'antibiotiques fonctionnent mieux pour des types spécifiques

d'infections bactériennes. Les antibiotiques se présentent sous plusieurs formes, notamment en comprimés, en gélules, en liquides, sous forme de crèmes, d'onguents.

La plupart des antibiotiques ne sont disponibles que sur ordonnance de votre médecin, certaines crèmes et pommades antibiotiques sont disponibles en vente libre. [22]

## **II. L'impact de l'industrie pharmaceutique sur l'environnement**

L'industrie pharmaceutique est l'un des secteurs de l'industrie chimique qui se portent le mieux. Chaque année, l'industrie pharmaceutique grossit de 6,5%, dans les pays développés, les produits pharmaceutiques sont de plus en plus nombreux et la variété des substances augmente également.

Le développement de l'économie mondiale du médicament devrait perdurer dans les années à venir en raison de la consommation croissante de produits pharmaceutiques liée à l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques, au vieillissement de la population, aux options thérapeutiques et à l'intensification de l'agriculture. Mais cette hausse de la consommation n'est pas sans conséquence sur l'environnement. De leur conception à leur élimination, des résidus de produits pharmaceutiques sont rejetés dans l'eau et les sols et contaminent les organismes vivants qui s'y trouvent.

Depuis les années 2000, les études de risque se sont multipliées dans ce domaine et ont suscité l'intérêt croissant des scientifiques et d'organisations internationales telles que l'Organisation des Nations unies (ONU), l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) ou encore la Commission européenne. Bien que leurs connaissances soient encore parcellaires, les scientifiques ont identifié trois sources principales d'émission de substances pharmaceutiques dans l'environnement : lors de leur production, de leur consommation et de leur élimination. [23]

Fort heureusement, les méthodes d'analyse de ces substances sont de plus en plus performantes. Mais c'est à travers ces analyses que nous nous sommes rendu compte que ces domaines ont encore besoin d'être améliorés.

De nos jours, la plupart des entreprises pharmaceutiques ont un engagement en matière de réduction de l'empreinte environnementale à respecter. C'est grâce à un investissement de plus de 114 milliards de dollars en recherche et développement que les vingt premières sociétés pharmaceutiques mondiales ont pu réaliser des améliorations à ce niveau. Afin d'atteindre cette réduction de l'empreinte environnementale, les industriels de la pharmacie vont revoir leurs

chaînes d'approvisionnement ainsi que leurs réseaux de distribution sur un plan mondial. Aujourd'hui, il y a aussi les choix des consommateurs qui sont de plus en plus influents quant aux enjeux environnementaux. Plusieurs organismes ont instauré, afin de lutter contre ces effets nocifs pour l'environnement :

- PNUE : Programme des Nations unies pour l'environnement
- CCNUCC : Convention-cadre des Nations unies sur les changements climatiques
- ODD : Objectifs de développement durable des Nations unies
- Le programme Green Journey du groupe Pfizer
- Green Building : assure que les principes de conception durable sont respectés dans les constructions ou extensions de bâtiments. Comme dernière solution, il faut revoir notre mode de consommation. En consommant des produits pharmaceutiques uniquement en cas de besoin, nous allons en produire moins et donc en rejeter moins et avoir uniquement un faible impact sur l'environnement.

Ainsi on constate que l'industrie pharmaceutique est en voie d'amélioration depuis quelques années et le progrès ne cesse d'évoluer. Nous pouvons être confiants pour l'avenir de l'environnement. [24]

### **III. Industrie pharmaceutique et son impact sur l'environnement en Algérie**

L'Algérie a connu une amélioration des indicateurs de santé grâce à une part croissante du budget de l'Etat consacrée au secteur de la santé qui représente 5,2% du PIB. Le gouvernement a alloué 28 milliards de dollars américains au cours de la dernière décennie, dont 3 milliards de dollars américains, dans le budget de l'État 2020 et la population continue de bénéficier de la gratuité des soins de santé publics et du régime de sécurité sociale. Cependant, comme d'autres pays à revenu intermédiaire, l'Algérie est confrontée à un certain nombre de défis, notamment des inégalités croissantes dans l'accès aux soins de santé et des vulnérabilités économiques et sociales croissantes.

Le gouvernement a adopté une nouvelle loi sur la santé en 2018 qui renforce le principe de la gratuité des soins dans la constitution, modernise le cadre juridique et introduit une nouvelle dynamique dans le secteur. La loi met en place de nouvelles mesures dont la promotion de la santé et l'adoption des nouvelles technologies dont le dossier médical informatisé dans le système national.

Le gouvernement algérien a lancé un programme ambitieux de construction de cinq grands hôpitaux (CHU) à l'échelle nationale en partenariat avec des entreprises étrangères. Cependant, en raison de la crise économique, les projets sont actuellement gelés. Le secteur privé investit dans les soins de santé pour répondre à la demande croissante et aux carences du secteur public. L'Algérie compte 208 cliniques privées contre 53 en 1993 dans presque toutes les spécialités où 4 à 5 nouvelles cliniques ouvrent chaque année en plus des cabinets médicaux.

Le marché pharmaceutique en Algérie est le deuxième marché du continent africain après l'Afrique du Sud. Le marché pharmaceutique algérien a enregistré une croissance à deux chiffres au cours de la dernière décennie (17%) et est estimé à 4 milliards de dollars américains, selon le ministre algérien de l'industrie pharmaceutique.

L'Algérie est particulièrement attrayante pour les grands groupes pharmaceutiques internationaux qui ont établi des usines de fabrication de médicaments dominant le marché.

Les principales entreprises sont Sanofi, Novo Nordisk, Pfizer, El Kendi, Hikma, **GSK** et des entreprises locales : groupe Saidal, Laboratoires Merinal et Biopharm.

Lors du remaniement ministériel de juin 2020, un nouveau ministère de l'Industrie pharmaceutique a été créé comme un signal fort pour dynamiser le secteur. Il supervise les aspects réglementaires régissant l'industrie pharmaceutique et le marché des dispositifs médicaux et assure l'accessibilité, la disponibilité, l'enregistrement, l'importation et le contrôle des prix des médicaments. L'Agence nationale du médicament nouvellement créée sera renforcée pour simplifier et rationaliser le processus d'enregistrement.

La politique du gouvernement algérien vise à réduire progressivement les importations et à stimuler la production locale, notamment dans les génériques, pour atteindre le taux ambitieux de 70% de fabrication locale d'ici 2022. La part de marché de la production locale de médicaments a quintuplé au cours des cinq dernières années et est actuellement estimée à 52% (environ 2 milliards USD en 2018).

Malgré les difficultés d'accès au marché, principalement le processus d'enregistrement bureaucratique, l'environnement réglementaire complexe et les risques pays, le vaste secteur de la santé algérien en pleine croissance continuera de créer de multiples opportunités de vente et d'investissement au cours des dix prochaines années. La démographie favorable et les projets d'infrastructure de soins de santé continueront de soutenir la demande croissante de soins médicaux. La position géographique stratégique de l'Algérie et les incitations gouvernementales

pour les investisseurs soutiendront le plan ambitieux à long terme du pays visant à devenir une base d'exportation vers le marché africain. [25]

En Algérie, l'industrie pharmaceutique est considérée comme un élément important du système de santé. Cette industrie a joué un rôle prépondérant dans la hausse de la qualité et de l'espérance de vie. Toutefois, cette activité industrielle a des impacts environnementaux sur l'eau, l'air et le sol et ce, selon la matière première utilisée, les équipements, les processus de production et le produit final.

Aussi, les produits pharmaceutiques périmés sont considérés comme des déchets spéciaux dangereux dont les conditions de stockage doivent être conformes avec le cadre réglementaire national spécifique à la gestion des déchets spéciaux, où le législateur incite le producteur des déchets à prendre en charge la gestion de ce problème environnemental. [26]

**Chapitre II :**  
**Etude du Procédé de fabrication de**  
**produits pharmaceutiques**



## I. Présentation de laboratoire pharmaceutique GlaxoSmithKline GSK

GlaxoSmithKline (connu sous le sigle GSK) est une entreprise britannique numéro 7 de l'industrie pharmaceutique mondiale qui emploie environ 100 000 personnes dans le monde. Elle résulte de la fusion entre Glaxo Wellcome et SmithKline Beecham en 2000. GlaxoSmithKline a deux branches d'activités : le laboratoire GlaxoSmithKline et GlaxoSmithKline Santé Grand Public.

Le Laboratoire GlaxoSmithKline est l'un des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique, avec des médicaments innovants et des vaccins dans de nombreux domaines (la dermatologie, l'hygiène bucco-dentaire et l'automédication). Aujourd'hui, le laboratoire GSK représente l'un des acteurs majeurs en recherche et développement avec un budget d'environ 4,8 milliards d'euros par an, 99 000 collaborateurs dans plus de 100 pays, plus de 100 médicaments de prescription et de vaccins vendus dans 140 pays. Au total, GSK détient 25 % du marché mondial de vaccins. [27]

### I.1 Activités et objectifs

GSK intervient principalement dans six domaines thérapeutiques :

- Le respiratoire : Ventoline, Serevent
- Le SNC (Système Nerveux Central) : Deroxat, Requip
- Le VIH : Trizivir, Ziagen
- **Les antibiotiques : Clamoxyl, Augmentin**
- Oncologie/Rea-anesthésie : Mivacron, Nimbex
- Les vaccins : Engerix B, Priorix
- Consumer Healthcare : Pqnqdol, Aquafresh

### I.2 GSK Algérie

C'est l'un des 5 plus grands Laboratoires pharmaceutiques en Algérie. Cette entreprise multinationale a un site de fabrication de médicaments à Boudouaou-Boumerdes depuis 2004. Elle est leader dans les gammes Antibiotiques, respiratoires et système nerveux. C'est une compagnie pharmaceutique mondiale qui recherche et développe une vaste gamme de produits innovants.

Ses produits sont utilisés par des millions de personnes à travers le monde. Ils les aident à faire plus, à se sentir mieux et à vivre plus longtemps. [28]

En 2009, GSK Algérie a acquis le LPA (Laboratoire pharmaceutique Algérien).

Le laboratoire GSK Algérie a pour mission et vocation de se mettre au service de la santé et du corps médical en Algérie en facilitant notamment l'accès à une gamme importante de médicaments, avec des produits innovants traitant des maladies bien ciblées. En outre, elle s'est fixée comme objectif l'amélioration de ses performances pour la satisfaction de la demande nationale, ce qui se traduit par [28] :

- Une disponibilité des produits sur l'ensemble du territoire ;
- La formation d'un personnel qualifié, SW, GPS... ;
- Une rigueur dans la production de médicaments de qualité ;
- L'application des bonnes pratiques de fabrication BPF et de distribution ;
- La responsabilité en matière d'hygiène, de sécurité et d'environnement ;

**Situation de l'unité :** Le laboratoire pharmaceutique GSK est implanté dans la zone industrielle Est de Boudouaou, à 35 Km de la wilaya de Boumerdès, sur un terrain de quatre hectares dont 10000 m<sup>2</sup> couverts - 6 bâtiments principaux. [27]



**Figure 1 :** Plans de situation du GSK (Google Maps)

### I.3 Description du site :

Le site de GSK Algérie se divise en :

1. Bloc de la direction générale
2. Magasin de production
3. Magasin de produits finis
4. Bloc A.B. (Antibiotique) qui comprend deux compartiments (phases) : conditionnement primaire (contact direct avec le médicament) et conditionnement secondaire, plus un laboratoire d'analyse et de contrôle qualité :
  - Ligne de production Sirops (PPSB)
  - Ligne de production Comprimé (forme sèche)
  - Ligne de production Sachet

### I.4 Les produits de GSK (antibiotiques) :

- **Poudre pour Sirops PPSB :**

CLAMOXYL 250 mg

AUGMENTIN 30 ml

CLAMOXYL 500mg

AUGMENTIN 60 ml

- **Comprimés :**

CLAMOXYL 1 g

- **Sachets :**

AUGMENTIN 1g



Figure 2 : produits (médicaments antibiotiques) de GSK, (Google Image)

## I.5 Organigramme de GSK :

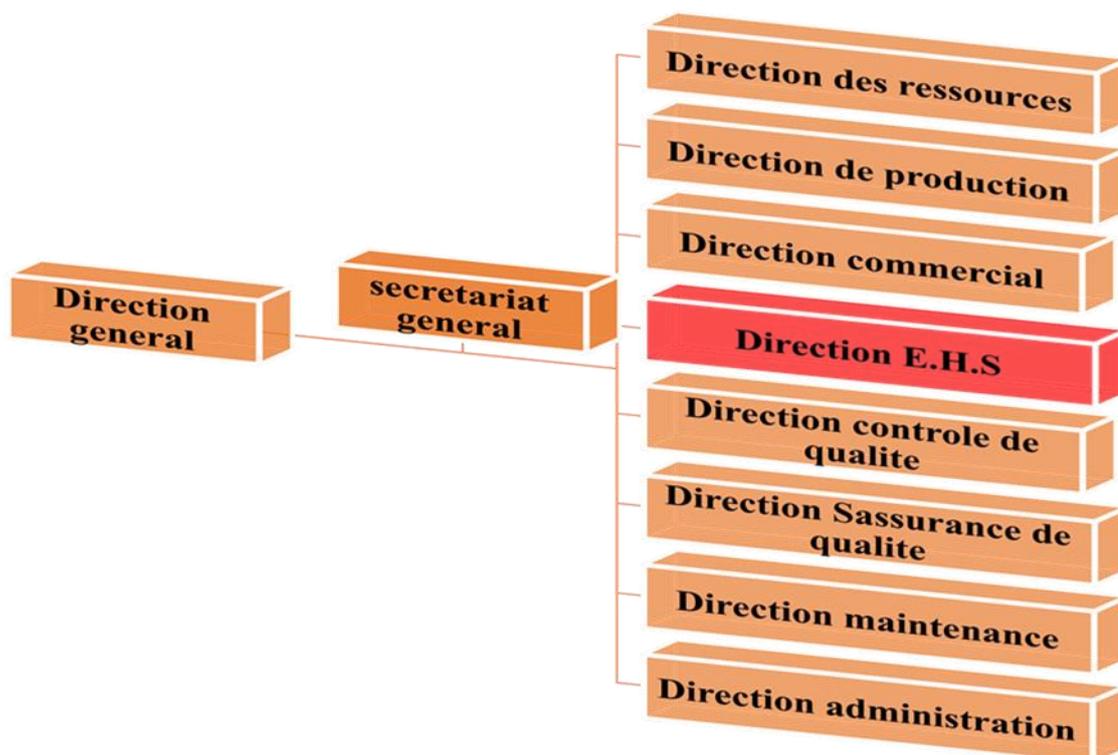


Figure 3: Organigramme général de laboratoire GSK Algérie

## II. Définition des produits (Augmentin, Clamoxyl)

### II.1 Clamoxyl

Le **Clamoxyl** est un antibiotique faisant partie du groupe des pénicillines. Le principe actif est l'amoxicilline. ». Clamoxyl est utilisé pour traiter des infections causées par des bactéries dans différentes parties du corps. Il peut également être utilisé en association à d'autres médicaments pour traiter.

### II.2 Augmentin

L'**Augmentin** est un antibiotique qui tue les bactéries responsables des infections. Il contient deux molécules différentes appelées amoxicilline et acide clavulanique. L'amoxicilline appartient à un groupe de médicaments appelés « pénicillines » qui peuvent parfois ne plus être efficaces (être inactivés). L'autre constituant actif (l'acide clavulanique) empêche cette inactivation.

### II.3 La Composition du produit :

Ci-dessous résumé de la composition et caractéristiques des différents produits (antibiotiques) de GSK,

Tableau 2 : la composition des produits (Notices)

Produit	La composition
Poudre pour suspension buvable PPSB	<p><b>Clamoxyl PPSB 250 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Amoxicilline..... Chaque dose de 5 ml contient 250 mg d'amoxicilline (50 mg par ml) sous forme d'amoxicilline trihydratée.</li> <li>✚ <u>Excipients</u> : ..... Contient 16 mg d'aspartam (E951) par dose de 5 ml (3,2 mg par ml), 7,0 mg de sodium par dose de 5 ml (1,4 mg par ml), 8,5 mg de benzoate de sodium par dose de 5 ml (1,7 mg par ml), la maltodextrine (glucose).</li> </ul>
	<p><b>Clamoxyl PPSB 500 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Amoxicilline..... Chaque dose de 5 ml contient 500 mg d'amoxicilline (100 mg par ml) sous forme d'amoxicilline trihydratée.</li> <li>✚ <u>Excipients</u> : ..... Contient 16 mg d'aspartam (E951) par dose de 5 ml (3,2 mg par ml), 7,9 mg de sodium par dose de 5 ml (1,6 mg par ml), 8,5 mg de benzoate de sodium par dose de 5 ml (1,7 mg par ml), la maltodextrine (glucose).</li> </ul>
	<p><b>L'Augmentin PPSB 60ml :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Amoxicilline..... Chaque ml contient 100 mg d'amoxicilline (sous forme d'amoxicilline trihydratée)</li> <li>✚ Acide clavulanique..... Chaque ml contient 12,50 mg d'acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium).</li> <li>✚ <u>Excipients</u> : ..... Chaque ml de suspension buvable contient 3,2 mg d'aspartam (E951). L'arôme présent dans Augmentin contient de la maltodextrine (glucose) (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).</li> </ul>
	<p><b>L'Augmentin PPSB 30ml :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Amoxicilline trihydratée exprimée en amoxicilline 100 mg</li> <li>✚ Acide clavulanique (s/forme de clavulanate de potassium) 12,5 mg</li> <li>✚ Excipients (communs) : stéarate de magnésium, aspartam (E951), crospovidone, gomme xanthane, gel de silice, silice colloïdale anhydre, benzoate de sodium (E211), carmellose sodique, arôme fraise (incluant de la maltodextrine).</li> </ul>
Comprimé	<p><b>Clamoxyl Comprimé 1g :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Amoxicilline..... 1g - Sous forme d'amoxicilline trihydratée</li> <li>✚ <u>Excipients</u> : ..... 20mg Crospovidone, aspartam (E951), arôme menthe, stéarate de magnésium.</li> </ul>
Sachet	<p><b>L'Augmentin Sachet 1g :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Amoxicilline..... 1000 mg - Sous forme d'amoxicilline trihydratée</li> <li>✚ Acide clavulanique... 125 mg - sous forme de clavulanate de potassium</li> <li>✚ <u>Excipients</u> : ..... Chaque sachet-dose contient - 30 mg d'aspartam (E951). L'arôme présent dans Augmentin contient de la maltodextrine (glucose) et de l'alcool benzylique (0,00001176 mg par sachet).</li> </ul>

### III. Le procédé de fabrication et conditionnement

La description qui suit donne un tableau général du procédé de fabrication utilisé par GSK. Il se peut que les opérations ne suivent pas toujours exactement le schéma présenté ici : certains procédés peuvent comporter moins d'étapes comme le PPSB ; d'autres, au contraire, en comportent davantage comme les comprimés.

Comme la plupart des produits secs, les médicaments sont préparés à partir de composés constitués de substances actives combinées à des excipients, qui sont formulés et mis en forme pharmaceutique de façon à être adaptés à l'usage qui en est prévu et qui sont présentés dans un récipient approprié, convenablement étiqueté (**Pharmacopée européenne, 2013**).

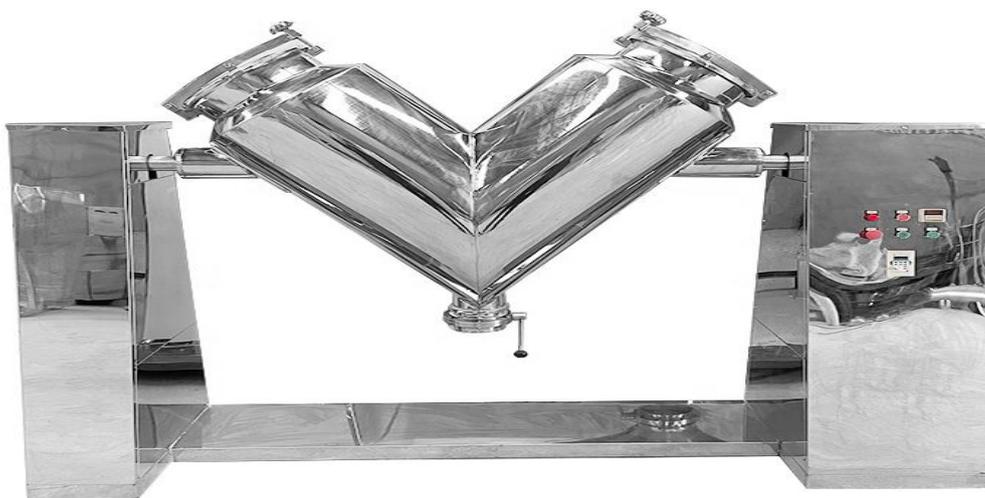
Ils sont fabriqués par lots et en plusieurs étapes ([voir figure 8 ci-dessous](#)). La fabrication débute par la préparation et la pesée des principes actifs et des excipients (inertes) dans un local isolé équipé d'un système de ventilation par aspiration localisée selon une formule de calcul pour chaque matière. Généralement, la pesée des excipients est préalablement fixe mais la pesée des principes actifs suit le titre d'amoxicilline qui est inversement proportionnelle.

Le moment venu, les ingrédients sont transférés dans un atelier équipé de mélangeurs. Nous devons refaire la pesée pour confirmation, puis les décharger dans le **Glove box** qui contient un petit tamis pour tamiser les ingrédients, plus précisément les excipients selon le mode opératoire de chaque produit.



**Figure 4 :** le Glove box

Une fois terminé, nous retirons le tamis et transférons les matériaux dans le mélangeur par voie aspiratoire. Le mélange se fait selon une certaine période de temps pour chaque produit (Clamoxyl comprimé 30min & les autre produits, 20min).



**Figure 5 : Mélangeur en V (Google Images)**

Les granulés ainsi obtenus sont prêts à être mis en forme selon le type de médicament à fabriquer ou ils seront stockés dans des futs étanches en inox. Les matières premières et les granulés, et parfois aussi les produits intermédiaires, font généralement l'objet, avant l'étape suivante, de prélèvements et d'analyses par le personnel chargé du contrôle de la qualité.



**Figure 6 : Futs en inox (Google images)**

La première étape du processus, ci-dessus expliquée, est généralisée pour tous les produits antibiotiques fabriqués par le laboratoire GSK Boudouaou avant de subir d'autres étapes de mise en forme et/ou de conditionnement propre à chaque produit selon les normes de fabrication GSK.

### III.1 Ligne de production Sirops (PPSB)

L'étape suivante du procédé de fabrication (poudre pour suspension buvable PPSB) suit le même principe pour les quatre produits Clamoxyl et Augmentin, quel que soit leur dosage.

CLAMOXYL 250 mg

CLAMOXYL 500 mg

AUGMENTIN 30ml

AUGMENTIN 60 ml

La poudre PPSB stockée en futs inox sera transférée à l'atelier G021 pour mise en flacons. Le flaconnage se fait par la remplisseuse ALL-FILL à douze têtes. Ensuite, les flacons s'acheminent par convoyeur vers la sertisseuse bouchonneuse d'une capacité moyenne de 250 unités/h. À ce niveau de fabrication, le conditionnement primaire est ainsi achevé.



Figure 7 : Remplisseuse ALL-FILL (Google images)

#### ✚ Conditionnement secondaire

Les flacons arrivent sur un tapis roulant auto où ils sont inspectés avant d'être placés dans des cartons ou des emballages souples avec les notices appropriées.

#### Mise en boîtes :

- Ajout de cuillères ou doseur
- Ajout de notice
- Ajout de vignette

#### Mise en palettes :

- Mise en cartons
- Palettes

Stockage :

Contrôle qualité (tests par le laboratoire de contrôle) : respect des bonnes pratiques de fabrication + assurance qualité + supply chain / logistique

**III.2 Ligne de production Comprimé (Clamoxyl 1g)**

L'étape suivante dénommée **compression** ou **compression à sec** a lieu seulement pour les comprimés. Elle consiste à transformer la poudre en comprimés en les compressant. Le transfert du récipient de stockage du produit PSF (le plus souvent un fût en acier inoxydable doublé) à la trémie de la machine à comprimer s'effectue généralement par gravité. Les comprimés sortent de la machine par un tube latéral après dépoussiérage et tombent dans des fûts en plastique bleu enveloppés dans un sac PET qui font l'objet de prélèvements pour contrôle et/ou pour le conditionnement primaire. Après analyse par le personnel chargé du contrôle de la qualité, les fûts sont scellés, stockés et préparés en vue des opérations de conditionnement par le système blister.

**Conditionnements (ligne blister)**

 Conditionnements primaires

Selon la nature du produit, les comprimés sont mis sous bande (blister). Cette opération s'effectue dans l'aire de conditionnement primaire. Les comprimés sont introduits dans la trémie de la conditionneuse en vidant les sacs PET manuellement. Un système mécanique à plateau vibreur aide l'acheminement des comprimés sur la plaque aluminium. Ils sont alors immédiatement blistérés, c'est-à-dire scellés entre deux feuilles d'aluminium et de plastique.

 Conditionnement secondaire

Les blisters sont placés sur un tapis roulant où ils sont inspectés avant d'être placés dans des cartons ou des emballages souples avec les notices appropriées.

Mise en boîtes :

- Ajout de notice
- Ajout de vignette

Mise en palettes :

- Mise en cartons
- Palettes

### Stockage

Contrôle qualité (tests par le laboratoire de contrôle) : respect des bonnes pratiques de fabrication + assurance qualité + supply chain / logistique

### **III.3 Ligne de production Sachet (Augmentin 1g)**

Le produit PSF, avant qu'il soit transféré à l'atelier de mise en sachets à l'ensacheuse (conditionnement primaire), subit un contrôle sur la machine de **Métal détect** installée dans une salle séparément G026 afin de détecter ou éliminer les impuretés ou les objets métalliques.

**Concernant les produits précédents (comprimé et PPSB), le contrôle des impuretés et/ou d'objets métalliques se fait automatiquement dans le process sur machine de conditionnement (dans la compresseuse pour les comprimés et dans la remplisseuse pour les PPSB).**

### Conditionnements

#### Conditionnements primaires

Le conditionnement primaire des poudres ou la mise en sachets des poudres se fait en plusieurs étapes successives et complémentaires où chaque étape est contrôlée par un système de contrôle et de surveillance intégré :

1) Chargement du film d'emballage : le film d'emballage est chargé sur un axe porte-bobine réglable au niveau axial. Un capteur à ultrasons touchant le rouleau d'emballage surveille le diamètre minimal du rouleau d'emballage et signale la fin de la bobine d'emballage par un avertissement visuel.

2) Marquage du numéro de lot et de la date de péremption : après chargement, ce film passe par un système de marquage à chaud constitué d'un support de marquage de séries de numéro réglables manuellement pour le marquage du numéro de lot et de la date de péremption.

3) Formation des sachets : au moyen de rouleaux de scellement, la bande de matériau d'emballage est tirée du rouleau et divisée en deux moitiés par une lame de séparation, et ce, sous le contrôle d'un système de centrage permettant d'assurer un modèle constant de sachets. Les bandes sont ensuite découpées au milieu du joint longitudinal par des couteaux longitudinaux arrangés des deux côtés. Une fois la découpe longitudinale terminée, les bandes de sachets sont scellées longitudinalement en passant entre deux rouleaux de scellement longitudinaux chauffés à une température donnée.

4) Remplissage des sachets : la poudre, se trouvant dans un bin connecté à l'ensacheuse, est envoyée à travers un chemin vibrant et remplit le boîtier de vis sans fin au moyen d'un aspirateur. Une sonde de niveau surveille le niveau de remplissage et commande le vibreur.

5) Désaération et scellage des sachets : une fois les sachets remplis, un système détenteur d'air situé sous le radiateur transversal se déplace de façon horizontale, ce qui permet de presser les deux côtés du sachet et donc expulser l'air contenu. Les extrémités ouvertes des sachets (le fond pour les sachets non encore remplis et la tête des sachets déjà remplis) sont scellées au moyen d'un dispositif transversal contenant des mâchoires munies de têtes de soudures.

6) Récupération des sachets : les sachets sont ensuite séparés des bandes de matériau d'emballage grâce à l'action de couteaux transversaux coupant au milieu du joint transversal. Les sachets vides ou non conformes sont éliminés directement dans un récipient séparé. Les sachets conformes sont saisis et posés par les pinces d'entraînement depuis la bande basculante vers les bandes de transport amenant à la station d'empilage de l'encartonneuse.

### Conditionnement secondaire

#### Mise en boîtes :

- Ajout de notice
- Ajout de vignette

#### Mise en palettes :

- Mise en cartons
- Palettes

#### Stockage

Contrôle qualité (tests par le laboratoire de contrôle) : respect des bonnes pratiques de fabrication + assurance qualité + supply chain / logistique

#### **Remarque :**

GSK a choisi le système first-in / first-out non seulement dans l'alimentation en produits semi-finis en vue de son conditionnement primaire mais dans toutes les étapes de fabrication des gammes de produits et ceci, pour le suivi et la bonne traçabilité.

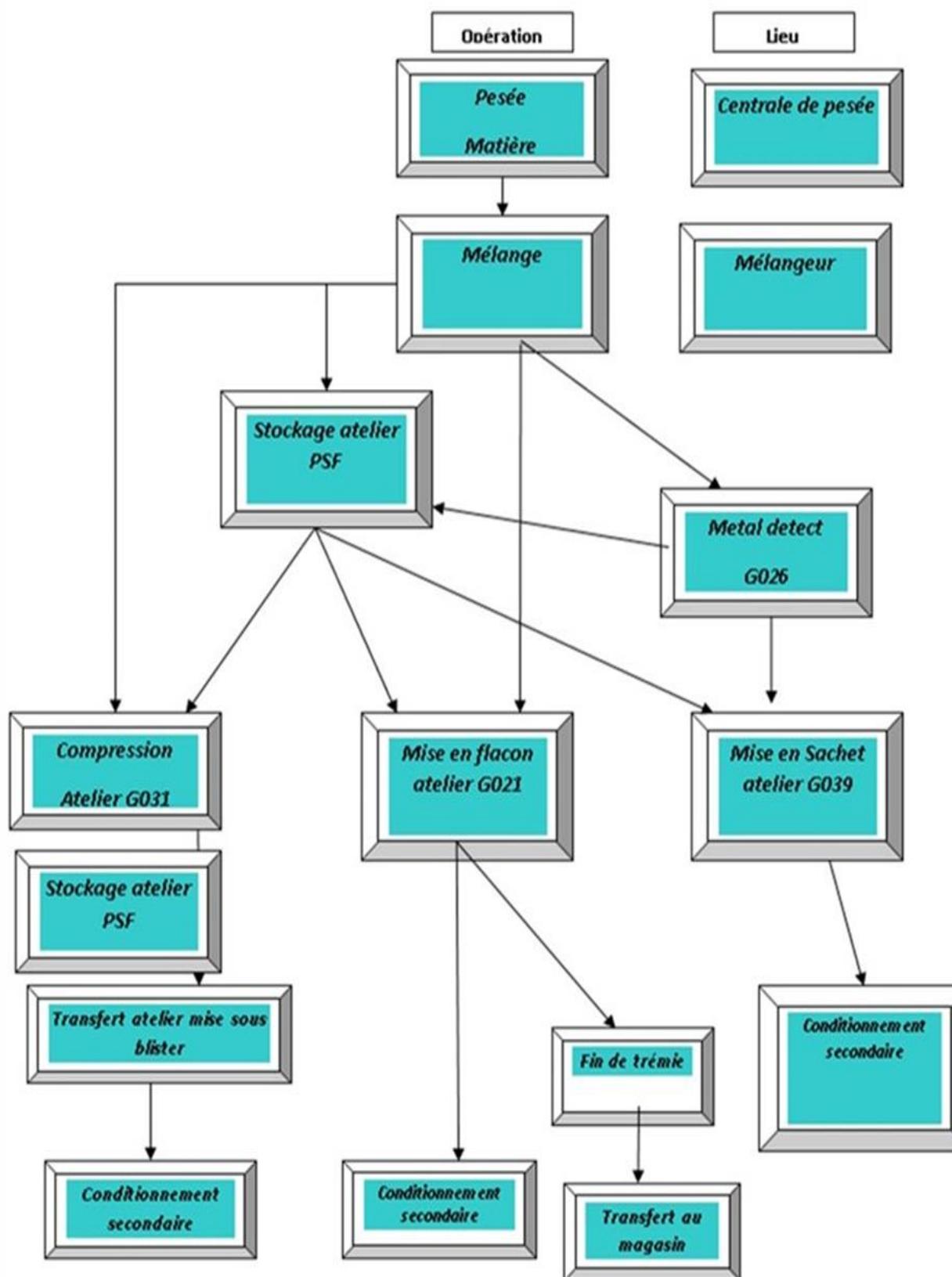


Figure 8 : Flux de produit (Document internet)

## **IV. Contrôle qualité**

Selon l'ISO 8402, la qualité est « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins explicites ou implicites d'un client ». Le contrôle de la qualité est une procédure ou une série de procédures visant à s'assurer qu'un produit manufacturé ou un service satisfait un ensemble défini de critères de qualité ou répond aux exigences du client [29]

### **IV.1 Contrôle qualité d'un médicament**

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définit le contrôle de la qualité comme étant la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le définit de façon plus détaillée comme étant toute mesure prise incluant la mise au point de spécifications, l'échantillonnage, l'analyse et le traitement des données analytiques afin de confirmer que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit pharmaceutique final assurent la conformité de ces substances aux spécifications établies. [12]

### **IV.2 Contrôle physico-chimique**

Le contrôle physico-chimique sert à vérifier la structure de la molécule et à établir les propriétés physiques et chimiques. Il permet ainsi de vérifier et de s'assurer du bon usage de la substance annoncée (analyses qualitatives, réactions d'identification les plus sélectives possibles).

La conformité du médicament aux normes et sa validité sont examinées par plusieurs méthodes analytiques qualitatives et quantitatives telles que les dosages volumétriques, les dosages par spectrophotométrie UV/visible et l'analyse par différentes méthodes chromatographiques en l'occurrence, la technique de chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ... etc. [12]

### **IV.3 Contrôle microbiologique**

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué. De plus, ils doivent permettre de minimiser les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication et donc d'avoir le moins possible de produits non conformes et de garantir un bon rendement. [30]

Les tests microbiologiques se font sur les matières premières, les lots destinés à la stabilité (produit fini) ainsi que le contrôle de l'eau purifiée/potable utilisée dans le nettoyage du matériel

de production. Ils portent sur le dénombrement des bactéries mésophiles, les moisissures, les levures et certaines bactéries spécifiques aérobies (GlaxoSmithKline, 2014). [31]

#### IV.4 Contrôle de stabilité

Selon la Conférence Internationale de l'Harmonisation (ICH), la stabilité est définie comme suit : « C'est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité. Cette stabilité dépend, d'une part, de facteurs environnementaux (température, humidité relative et la lumière), d'autre part, de facteurs liés aux produits comme les propriétés physiques du principe actif et des excipients, du procédé de fabrication, de la nature du système récipient-Fermeture et des propriétés des matériaux de conditionnement ». Un médicament est considéré comme stable lorsque ses propriétés essentielles ne changent pas, ou changent dans des proportions tolérables jusqu'à sa date de péremption. Pour cela, la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme approprié et continu permettant la détection de tout problème [32]

Laboratoire GSK comprend un département de contrôle qualité régie et fonctionne selon la Pharmacopée européenne, BPF, ISO ..., comprenant deux laboratoires, un pour les analyses physico-chimiques et le deuxième pour la microbiologie.

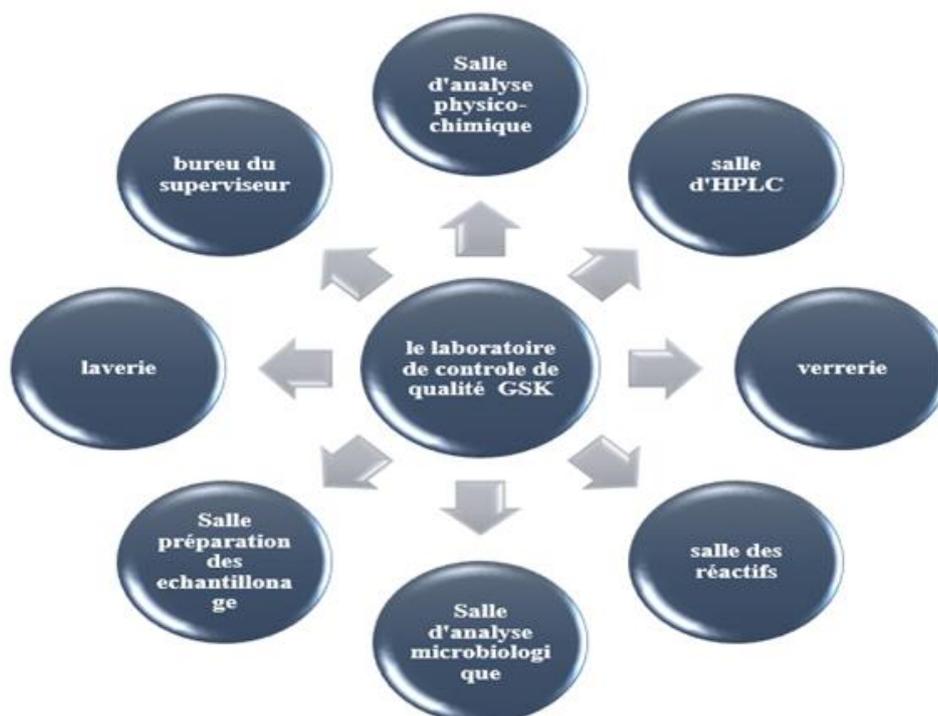


Figure 9 : Schéma de laboratoire de contrôle qualité GSK

**Les équipements :** GSK possède des équipements de contrôle très performants afin de répondre aux exigences des pharmacopées les plus récentes, entre autres :

Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC)	Un Poste de Sécurité Microbiologique à flux laminaire
Spectromètre Perkin Elmer à fluorescence	Un titreur Karl Fisher
Chromatographie Phase Gazeuse (CPG)	Bio collecteur type Mas-100
Spectrophotomètre infrarouge (IR),	Des Etuves et Des Incubateur
Spectrophotomètre ultraviolet (UV) ;	Appareils pour tous les tests de la pharmaco-technique.

### IV.5 Validation d'un produit pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique utilise des matériels chers, des installations et des équipements sophistiqués et du personnel qualifié. L'utilisation efficace de ces ressources est nécessaire pour le succès continu de l'industrie. Il ne serait pas possible d'utiliser les équipements sans savoir s'ils produiront le médicament ayant les qualités requises. Les industries pharmaceutiques sont donc concernées par la validation, pour l'assurance de la qualité, la réduction des coûts et le respect des consignes des autorités réglementaires. De plus, une étude détaillée, un contrôle du procédé de fabrication et une validation sont nécessaires pour diminuer les échecs et augmenter la productivité.

La validation est l'expression complète d'une séquence d'activité ayant pour but de démontrer et documenter qu'un médicament peut être fabriqué de façon fiable par des procédés déterminés avec une qualité appropriée pour leur utilisation destinée. C'est l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication. [32]

Selon les BPF la validation est : « Établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, méthode, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés »

La vérification peut être catégorisée selon le moment où elle se situe par rapport à la production, la validation peut être prospective, concomitante, rétrospective ou répétée (revalidation).

### IV.6 Protocole de validation du produit Augmentin sachet 1gr

#### IV.6.1 Domaine d'application

La méthode de contrôle ci-dessous s'applique pour le contrôle du produit Augmentin PPSB sachet-dose 1g/125 mg et 500 mg/62.5 mg, des formes suivantes :

- Mélange Augmentin PPSB sachet-dose 1g/125 mg et 500 mg/62.5 mg code PSF 210006
- Produit semi-fini
- Lot de produit fini validation
- Lot de produit fini mis en stabilité
- Lot de routine



Figure 10 : Augmentin sachet 1gr (Google Image)

#### IV.6.2 Méthodologie

Validation du lot d'Augmentin sachet 1gr pour des raisons technico-économiques (augmentation de la vitesse du mélangeur) et de rendement.

##### 1) Essais et Normes Appliqués :

**Produit fini** : présentation 1 gr / 125 mg

Les essais du contrôle pour PF et sa norme représentant dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Les essais du contrôle pour PF et sa norme

Détermination	Norme
Caractère	Conforme
Masse moyenne	NA
Uniformité de teneur	Conforme
Uniformité de masse	NA
Mise en suspension	Conforme
pH	4,0 à 6,0
Teneur en eau	9.5 à 11.5
Identification de l'acide clavulanique (HPLC)	Conforme
Identification de l'amoxicilline (HPLC)	Conforme
Dosage l'acide clavulanique par HPLC	112.5 à 131.25 mg
Dosage de l'amoxicilline par HPLC	900 à 1050 mg
Impuretés titrables par mercurimétrie (MTI) (1)	5.0%
Polymères du clavulanate (1)	5.5%

(1) : Ces essais seront réalisés à la libération du lot à T0, uniquement sur les lots placés en stabilité et aux échéances demandées

2) Plans d'échantillonnage PF :

Tableau 4 : plans d'échantillonnage Produit fini

ESSAI	LOT DE VALIDATION	LOT DE ROUTINE
<b>Caractère</b>	1schD 1schM 1schF	1schD 1schM 1schF
<b>Identification et dosage par HPLC</b> <b>Amoxicilline</b> <b>Acide clavulanique</b>	Effectué sur le nombre de sachets prélevés pour le contrôle de la répartition	Prélever 10 sachets dans 3 cartons différents du 1 <sup>er</sup> ou dernier carton
<b>Masse Moyenne</b>	60 sch	20sch
<b>Uniformité de teneur</b>	10sch D 10sch M 10sch F	10sch
<b>Mise en suspension et Ph</b>	1sch D 1sch M 1sch F	1sch du lot
<b>Teneur en eau</b>	1sch D 1sch M 1sch F	1sch du lot
<b>Dosage des MTI</b>	1sch D 1sch M 1sch F	NA
<b>Clavulanate polymères</b>	4sch D 4sch M 4sch F	NA

**D** : début du lot    **M** : milieu du lot    **F** : fin du lot    **Sch** : sachet

3) Caractères :

**Produit fini** : Sachet formé d'un complexe papier aluminium-polyéthylène contenant une poudre jaune pâle d'odeur caractéristique.

4) Identifications :

Les identifications de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique sont réalisées par HPLC en comparaison avec les substances de référence lors du dosage de ces principes actifs.



Figure 11 : Chromatographie Liquide à Haute Performance HPLC (Google images)

## 5) ESSAIS

### ✚ Masse moyenne

On a pesé individuellement 60 sachets pleins. Nous avons vidé et rincé l'intérieur des sachets avec de l'eau purifiée et séché à l'étuve pendant une heure à 80 C, puis on a laissé les sachets reprendre la température ambiante pendant deux heures minimums.

La masse déduite = masse du sachet rempli - masse du sachet vide séché.

On a déterminé la masse moyenne calculée sur Pmc.

Masse moyenne : Normes : Masse théorique  $\pm$  5%



Figure 12 : balance analytiques (photos professionnels)

### ✚ Aspect de la suspension

On a introduit le contenu d'un sachet dans 15 ml d'eau purifiée et on l'a agité pendant 30 secondes environ. On obtient une suspension homogène qui, au repos, donne un sédiment blanc en 3 minutes environ.

### ✚ pH (ph. eur)

Le pH est réalisé sur la solution précédente. Normes : 4.0 à 6.0



Figure 13 : pH Mètre (Google Images)

### ✚ Teneur en eau (ph. eur)

On a déterminé la teneur en eau par potentiomètre selon la méthode Karl Fischer sur deux prises d'essai d'environ 100 mg de poudre.

Temps d'agitation : 90 secondes. **Normes : 9.5 à 11.5%**

La méthode de Karl Fischer est une méthode chimique de mesure de la teneur en eau d'un échantillon par titrage. Un titreur Karl Fisher est utilisé pour la détermination de la teneur en eau de multiples produits. Il convient pour les échantillons ayant un taux élevé d'humidité et aussi pour ceux contenant une quantité d'eau dans la gamme des ppm.



Figure 14 : Karl Fisher (Google Images)

### ✚ Dosage des MTI

**Principe :** Ce dosage est réalisé par potentiomètre à l'aide d'une solution titrée de nitrate mercurique en utilisant soit une électrode de référence de sulfate mercurique et une électrode indicatrice de platine ou de mercure soit une électrode combinée à un anneau de platine pour titrage redox. Le résultat est exprimé en acide pénicillinique de l'amoxicilline.

Appareillage : DL 70 Mettler Toledo équipé d'une électrode de platine Réf Mettler Toledo DM 140-SC.

Titration de la solution de nitrate de mercurique 0.02M(SB49)

• **Mode opératoire :** Dans deux béchers de titrage, introduire une masse proche mais n'excédant pas 22.2 mg de NaCl. Dissoudre les éventuelles particules de NaCl des parois avec de l'eau purifiée. Placer le bécher en position.

Installer l'électrode puis lancer la méthode SB49.

Régénérer l'électrode pendant 1 minute maximum dans la solution de sulfate de fer II. La méthode SB 49 titre et introduit le résultat de la concentration en nitrate mercurique dans la méthode de calcul du dosage des MTI. La concentration du nitrate mercurique exprimée en mol/l est calculée à partir de la formule suivante :

$$M(\text{mol/l}) = \frac{P1 \times T}{V1 \times 58.44 \times 2 \times 100}$$

T : La pureté du chlorure de sodium, exprimée en %      P1 : prise d'essai de NaCl

V1 : volume de nitrate mercurique nécessaire à la titration au point d'équivalence

#### Dosage des MTI de l'amoxicilline (SCRC)

- **Mode opératoire :**

Homogénéiser le contenu du sachet.

Prélever environ 400 mg de poudre équivalent à 250 mg d'amoxicilline de base et la placer dans un gobelet de titration.

Ajouter 25 ml de tampon pH 9,0 et agiter pendant 1 minute (sur agitateur), puis placer le gobelet dans l'appareil et agiter pendant 5 minutes.

Ajouter 0,5 ml d'anhydride acétique et agiter pendant 3 minutes

Ajouter 5 ml de tampon imidazole et 20 ml de tampon pH 4,6 et titrer immédiatement avec la solution de nitrate mercurique 0.02 M en utilisant la méthode SCRC.

Régénérer l'électrode pendant 1 minute maximum dans la solution de sulfate de fer (II).

La teneur de l'échantillon en impuretés titrables par mercurimétrie est calculée comme suit :

$$D\% = \frac{V2 \times M \times 383.4 \times 100}{P2}$$

383,40= masse molaire de l'acide pénicilloïque

M : concentration de la solution de nitrate mercurique

V<sub>2</sub> : Volume de nitrate mercurique nécessaire à la titration au point d'équivalence

P<sub>2</sub> : Masse de prise d'essai La teneur en % des MTI = (D% X P3) / T

T : Teneur théorique en gramme en Amoxicilline de la poudre/sachet

$P_3$  : Poids théorique en gramme du lot fabriqué.

Remarque : ne pas jeter les effluents à l'évier

Le contenu des béchers et les reliquats de nitrate mercurique doivent être récupérés en bidons correctement étiquetés pour élimination.

### Polymères du clavulanate

Le dosage des polymères du clavulanate est réalisé selon la procédure US-MC-044. Utilisation du détecteur fluorimétrique Perkin Elmer.

Prise d'essai correspondant à 250 mg/l d'acide clavulanique dissoute dans l'eau purifiée.

(Par exemple, avec un titre de 59 %, on aura à peser :  $P_e$  29.7 mg).

Sachets 1g: 4 sachets dans 2000 ml d'eau purifiée.

Sachets 500 mg : 4 sachets dans 1000 ml d'eau purifiée.

### 6) Dosage de l'amoxicilline

**Principe** : La détermination de la teneur en amoxicilline est réalisée par HPLC en comparaison à la substance de référence de titre connu. La détection en sortie de colonne s'effectue par spectrophotométrie dans UV à 220 nm.

#### Réactifs :

-Méthanol pour HPLC

-Solution tampon pour phase mobile : Solution de dihydrogénophosphate de sodium 0,02 M ( $\text{Na H}_2 \text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )

Introduire dans un bécher 6.24 g de  $\text{Na H}_2 \text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Ajouter environ 1800 ml d'eau purifiée. Agiter jusqu'à dissolution complète du sel. Ajuster précisément le pH à 4,0 à l'aide de l'acide phosphorique dilué. Une fois le pH atteint, transférer dans une fiole jaugée de 2000 ml, puis compléter au volume avec de l'eau purifiée.

Après homogénéisation, filtrer sous vide sur une membrane de porosité 0,45  $\mu\text{m}$ .

#### Conditions analytiques

Débit : 1.5ml/min

\*Détection UV : 220 nm

\*Volume d'injection : 10

\*Température échantillons : 5C

\*Température colonne : 20C

\*Temps d'analyse échantillon : 15min

\*Temps d'analyse standard : 07 min

\*Temps de rétention du clavulanate :2min

\*Temps de rétention de l'amoxicilline : 4min

Phase mobile : gradient d'éluion pour les injections des solution (échantillons) comme ci-dessous et isochratique (1.5ml/min) pour les injections des solutions étalons

**Tableau 5** : Solution tampon pour phase mobile /HPLC

Temps en min	Tampon phosphate 0.02M a pH'4.0(%V/V)	Méthanol(%V/V)	Débit (ml/min)
0	95	5	1.5
3.5(*)	95	5	1.5
7	50	50	1.5
10	50	50	1.5
11	95	5	1.5
15	95	5	1.5

(\*) paramètre pouvant être adaptés en fonction du volume mort de l'appareil

### **Mode opératoire**

Etalons : Dissoudre une prise d'essai de 25 mg d'acide clavulanique à 100% soit 25.9 mg de lithium clavulanate et de 200 mg d'amoxicilline à 100% soit 233.4 mg d'amoxicilline tri hydraté de pureté de 85.7% dans 200 ml d'eau purifiée.

### **Solutions essais**

#### Echantillons (produit fini)

- À la libération du lot
- Peser chaque sachet.
- Dissoudre sous agitation magnétique (1 heure).

Pour les sachets de 1g : un sachet dans 1000 ml d'eau purifiée.

Sécher les sachets vides à l'étuve pendant 1 heure (80°C).

Laisser refroidir les sachets à température ambiante pendant au moins 2 heures avant de les peser vides.

En stabilité :

- Peser chaque sachet.
- Dissoudre sous agitation magnétique (1 heure).
- Pour les sachets de 1g : 2 sachets dans 2000 ml d'eau purifiée.
- Sécher les sachets vides à l'étuve pendant 1 heure (80°C)
- Laisser refroidir les sachets à température ambiante pendant au moins 2 heures avant de les peser vide.

Filtrer les solutions sur filtre de porosité 0.45 um au moment de la mise en Vial.

Lorsque l'HPLC est stabilisé, procéder à des injections alternées des solutions standards de référence et des solutions échantillons.

Les temps de rétention sont proches de 2 min pour l'acide clavulanique et de 4 min pour l'amoxicilline.

**Plan d'injection :** Réaliser quelques injections de manière à conditionner la colonne et vérifier que les paramètres d'analyses sont corrects, puis procéder au plan d'injection des étalons selon la procédure d'étalonnage d'une chaîne HPLC. Ensuite, injecter les solutions essais.

**Calculs**

Teneur en amoxicilline et en acide clavulanique : Les teneurs unitaires en amoxicilline et en acide clavulanique sont données par les formules suivantes :

$$\text{Acide clavulanique} = \frac{AEc}{ATc} \times \frac{Ve}{Vt} \times \frac{Tc \times Pc}{100} = \text{résultat CI}$$

$$\text{Amoxicilline} = \frac{AEa}{ATa} \times \frac{Ve}{Vt} \times \frac{Ta \times Pa}{100} = \text{résultat AI}$$

Avec :

AEa : Surface du pic d'amoxicilline de la solution échantillon.

AEc : Surface du pic d'acide clavulanique de la solution échantillon

ATa : Surface du pic d'amoxicilline de la solution témoin

ATc : Surface du pic d'acide clavulanique de la solution témoin

Ta : Titre du standard de référence en amoxicilline (%)

Tc : Titre du standard de référence en acide clavulanique (%)

Pa : Prise d'essai du standard de référence en amoxicilline

Pa : Prise d'essai du standard de référence en amoxicilline

Pc : prise d'essai du standard de référence en acide clavulanique

Ve : volume de la solution échantillon

Vt : volume de la solution témoin

**Produit fini** : Les résultats exprimés en mg /sachet sont donnés par les formules suivantes :

$$C2 \text{ en mg} = \frac{Cl \times PM}{\text{poidspilulierplein} - \text{poidspilulievide}}$$

$$A2 \text{ en mg} = \frac{Al \times PM}{\text{poidspilulierplein} - \text{poidspilulievide}}$$

Avec : PM : Poids moyen des sachets

### Uniformité de teneur

Quant à l'interprétation des résultats pour l'uniformité de teneur selon la Pharmacopée européenne 2.9.6 (réalisée sur 10 unités de prise), la préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle d'une unité au plus se situe en dehors des limites de 85 pour cent à 115 pour cent de la teneur moyenne et si elle ne se situe pas en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent de la teneur moyenne. La préparation ne satisfait pas à l'essai si la teneur individuelle de plus de 3 unités se situe en dehors des limites de 85 pour cent à 115 pour cent de la teneur moyenne, ou si la teneur individuelle d'une ou de plusieurs unité(s) se situe en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent de la teneur moyenne. Si la teneur individuelle de 2 ou de 3 unités au plus s'écarte des limites de 85 pour cent à 115 pour cent de la teneur moyenne et si aucune teneur individuelle ne se situe en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent de la teneur moyenne, prélevez au hasard 20 autres unités et dosez individuellement la (ou les) substance(s) active(s) dans chacune d'elles. La préparation satisfait à l'essai si les teneurs individuelles de 3 unités au plus dans les 30 unités se situent en dehors des limites de 85 pour cent à 115 pour cent de la teneur moyenne et si aucune d'entre elles ne se situe en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent de la teneur moyenne

## V. Utilités (systèmes de traitement des eaux et traitement d'air)

### V.1 Traitement des eaux purifiées

L'eau est l'un des principaux produits utilisés par l'industrie pharmaceutique. Elle est largement utilisée comme matière première, ingrédient et solvant dans le traitement, la formulation et la fabrication de produits pharmaceutiques, d'ingrédients pharmaceutiques actifs (API) et d'intermédiaires, et de réactifs analytiques. Elle peut être présente comme excipient ou utilisée pour la reconstruction de produits pendant la synthèse, pendant la production du produit fini ou comme agent de nettoyage pour rincer les récipients, l'équipement et les matériaux d'emballage primaires, etc.

Il existe de nombreuses qualités d'eau utilisées à des fins pharmaceutiques (eau non potable, eau potable, eau purifiée, eau pour injection (EPI), eau stérile pour injection, EPI bactériostatique, eau stérile pour inhalation, eau stérile pour l'irrigation, eau pour hémodialyse, vapeur pure ...). Ces eaux peuvent être divisées en deux types généraux : les eaux en vrac, qui sont généralement produites sur le site où elles sont utilisées, et les eaux conditionnées, qui sont produites, conditionnées et stérilisées pour préserver la qualité microbienne tout au long de leur durée de conservation conditionnée.[33]

#### V.1.1 Eau potable

L'OMS définit l'eau potable comme étant celle dont la consommation est sans danger pour la santé. Pour que l'eau soit qualifiée de potable, elle doit satisfaire à des normes relatives aux paramètres organoleptiques, physico-chimiques, microbiologiques et à des substances indésirables et toxiques. Pour chaque paramètre, des valeurs limites à ne pas dépasser sont établies. [30]

La qualité de l'eau potable mise à disposition n'est pas suffisante pour les utilisations courantes telles que les activités de process ou de nettoyage. Le critère de potabilité n'atteint pas les exigences définies par la pharmacopée européenne. Les eaux destinées à la consommation humaine peuvent contenir des éléments indésirables, insolubles (en suspension, colloïdes) ou solubles (ions, molécules organiques). [34]

#### V.1.2 Eau purifiée

C'est une eau issue d'un traitement physique destiné à supprimer les impuretés. L'eau distillée et l'eau déminéralisée (aussi appelée déionisée) sont souvent utilisées en laboratoire et dans l'industrie.

La Pharmacopée européenne définit les exigences de qualité microbiologique pour certaines eaux utilisées pour la fabrication de médicaments. **L'eau purifiée (aqua purificata)** est l'eau destinée à la préparation de médicaments. [35]

Cette eau purifiée en vrac est utilisée pour la fabrication de principes actifs, de formes sèches ou comme excipient de produits liquides non stériles, non apyrogènes et comme solution de nettoyage et de rinçage du matériel de préparation. [36]. Elle est préparée soit par distillation, soit à l'aide d'un échangeur d'ions, soit par tout autre procédé approprié à partir de l'eau potable destinée à la consommation humaine et stockée dans des conditions limitant la croissance des micro-organismes et les contaminations. [34]

### V.1.3 Description de la station de production et traitement des eaux de GSK

L'unité GSK s'alimente en eau brute à partir d'un forage et du réseau de ville, pour la production des différents types d'eau (potable, osmosée, purifiée pharmaceutique,) conformément aux normes Ph.EUR, BPF et normes internes. Le processus de traitement des eaux passe par plusieurs étapes :

- ✚ Pré-traitement (chloration)
- ✚ Traitement primaire (production eau osmosée)
- ✚ Traitement secondaire (production d'eau purifiée)

**Prétraitement (chloration) :** l'eau brute subit une opération de chloration avant le remplissage du réservoir de stockage du forage par une pompe doseuses d'un débit 4,5l/h. L'eau est immédiatement stockée dans une bache de 120 m<sup>3</sup>.

**Traitement primaire (production d'eau osmosée) :** L'eau chlorée qui provient de la bache (120 m<sup>3</sup>) est traitée en 3 phases : Filtre 1(30 µm) afin de retenir les minéraux et Matières organiques, Filtre 2 (10µm) afin de retenir les émulsifiants. Après la filtration l'eau est adoucie dans l'adoucisseur auto duplex AD1 & AD2 fonctionnant alternativement et de façon automatique à l'aide d'un programmeur électronique. L'eau adoucie produite traverse ensuite les filtres F 3 CHARBON ACTIF, d'une porosité de 10µm dont le rôle est de protéger les membranes d'osmose contre toute précipitation de chlore libre contenu dans l'eau. L'eau adoucie et décolorée traverse ensuite un filtre F 4 d'une porosité de 1µm dont le rôle est de protéger la membrane d'osmose contre toute précipitation de minéraux ou de matières en suspensions. L'eau adoucie filtrée arrive vers l'osmoseur qui permet une déminéralisation de l'ordre de 70%. L'osmoseur est doté d'un automate « MEMBRAN CONTROL » qui fait

fonctionner l'appareil en automatique. L'eau osmosée obtenue doit avoir une conductivité inférieure ou égale à 150  $\mu\text{s}/\text{cm}$  et ensuite stockée dans la bache à eau de 180  $\text{m}^3$ .

**Traitement secondaire (production d'eau purifiée) :** L'eau osmosée arrive à partir de la bache à eau de 180  $\text{m}^3$  avec une pression de 5 bars grâce aux deux pompes d'une capacité de 16  $\text{m}^3$  et cela après le passage à travers un filtre à charbon actif (F 5) de porosité de 10  $\mu\text{m}$ .

Ce perméat passe par l'Automate, système généralement utilisé en complément de l'osmose inverse, qui permet d'obtenir une eau purifiée de haute qualité, en ajoutant le NOAH afin de réduire le taux d'oxygène dans l'eau osmosée, obtenant ainsi une eau purifiée avec une conductivité avoisinant 4,3 $\mu\text{s}/\text{cm}$ .

**Biosmose :** a la sortie de bi-osmoseur une eau de très grande qualité physico-chimique sans bactéries, sans sels minéraux et sans métaux lourds. L'eau passe par un filtre de 0.22  $\mu\text{m}$  avant d'être stockée. L'eau purifiée est ensuite stockée dans des cuves de 6000L et de 10000L puis envoyée par le biais des pompes en inox vers divers points d'utilisation à une température < à 20 °C.

**Remarque :** impérativement ; l'eau purifiée doit rester en recirculation dans en circuit fermé (boucle) pour éviter le risque de contamination due aux stagnations dans la bache.

Cette eau alimente les locaux techniques : Groupe froid, zones de fabrication, salles de lavages et laboratoires de contrôles.

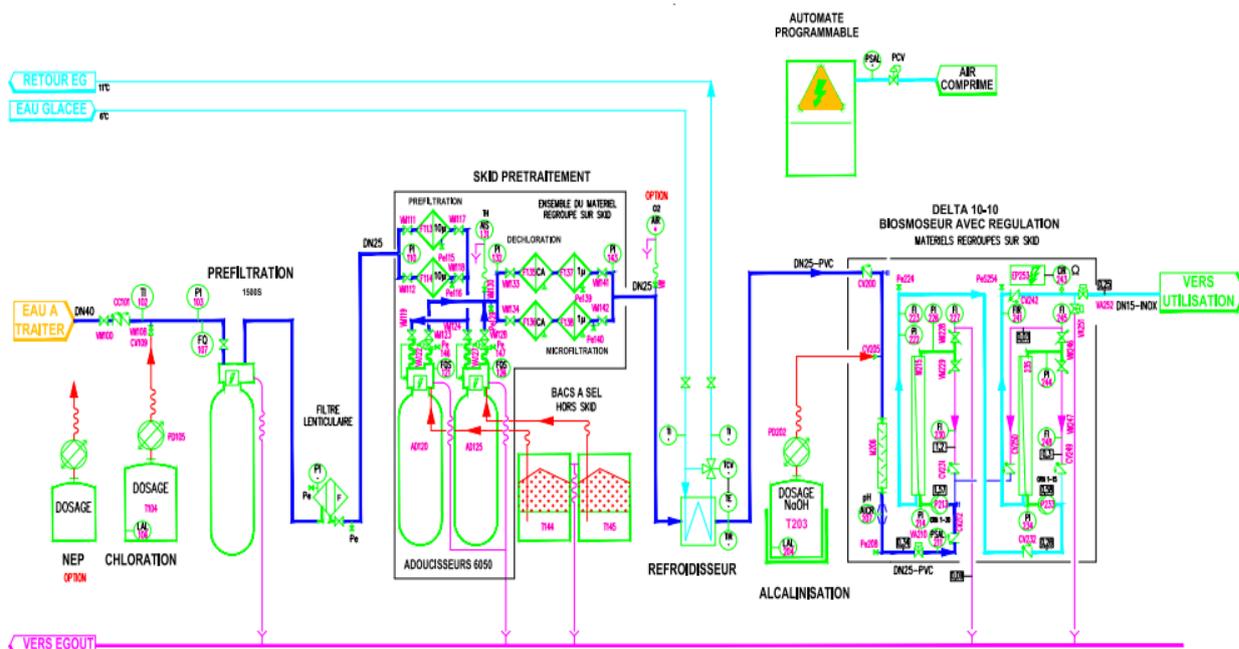


Figure 15 : Schéma de la production d'eau purifiée AB

#### V.1.4 Mise en service de la station de traitement

Ci-dessous, les étapes à suivre pour la mise en marche de la station :

- Mettre le sélecteur de l'armoire de la station d'eau purifiée en position **ON** (voir figure 16). L'armoire se met sous tension, l'automate et les afficheurs du PH et de la conductivité s'allument (voir figures 16 et 17).
- Appuyer sur la touche **F2 (ATT)**. Celle-ci permet une mise en attente de l'osmoseur et un rinçage automatique chaque 2 heures.
- Mesurer le taux de chlore au niveau de la station qui doit être strictement inférieur à 0.3mg/L.
- Contrôler le TH au niveau du TESTOMAT de chaque adoucisseur. Lorsque le voyant est vert, le TH est conforme ( $TH < 1^\circ$ ), sinon, si le voyant est rouge, le TH est non-conforme et la station s'arrête automatiquement (Défaut TH). Pour y remédier, vérifier les bacs à sel (le bac doit être toujours rempli du sel en pastille).
- Lancer une régénération manuelle de l'adoucisseur posant problème TH.
- Vérifier le bon fonctionnement des adoucisseurs.
- Régler la consigne du pH à 8.
- Lire la valeur de PH sur l'afficheur (figure 18), Conforme si  $7,5 \leq PH \leq 8,5$ . Pour toute valeur non-conforme de PH, ajuster en agissant sur la pompe doseuse de la soude.
- Appuyer sur la touche **F4 (AUTO)**. L'osmoseur fonctionne en automatique après un rinçage de 10 secondes. Ainsi, la station commence à produire de l'eau purifiée et la transfère vers la cuve de stockage (*la conductivité doit être  $\leq 4,3 \mu S / cm$  à  $20^\circ C$  selon la pharmacopée européenne*) (voir la figure 19).
- Mettre l'armoire de la boucle sous tension en tournant le sectionneur en position **ON** (voir figure 20).
- Mettre en marche la pompe de circulation de la boucle en automatique.
- Une fois la cuve est remplie, remettre la station en attente.
- Redémarrer la station en cas de besoins en eau purifiée.
- La touche **F3 (MANU)** permet la mise en marche de l'osmoseur uniquement à l'égout (rinçage manuel).

La touche **F1 (ARRET)** fait arrêter la station.



Figure 16 : Armoire de la station



Figure 17 : Automate de la Station



Figure 18: Afficheur pH



Figure 19: Afficheur Conductivité



Figure 20: Armoire Boucle

### V.1.5 Suivi quotidien de la station de traitement

- Relever les différents paramètres au niveau de la station d'osmose et de la boucle.
- Renseigner les logs books.
- Toute non-conformité relevée lors du suivi de la station doit faire objet d'une déviation.
- Renseigner toutes les anomalies sur le log book des incidents.

### EHS :

- Le port de gants et de lunettes est obligatoire lors de la manipulation des produits chimiques (sel, chlore, soude, etc.).
- Respecter la signalisation de danger.
- Couper l'alimentation électrique en cas d'intervention.
- Respecter les règles de consignation/déconsignation.

### V.1.6 Contrôle de qualité et méthode de prélèvement

#### 1) Matériel de prélèvement

Flacon en verre blanc, capacité 1000 ml, préalablement stérilisé, contenant si nécessaire (prélèvement de l'eau potable seulement) 0.25 ml d'une solution de thiosulfate de sodium à 0.01N (quantité suffisante pour neutraliser le chlore présent dans l'échantillon à analyser).

#### 2) Description des points et fréquence de prélèvements

**Tableau 6 :** Les points et fréquence de prélèvements pour le contrôle qualité du l'eau

Description	Points de prélèvement	Fréquence	
		Phy-Che	Bactério
Eau potable en amont de la station de l'eau purifiée	<b>P1</b>	Mensuel	2fois/mois
	<b>P2</b>	Hebdomadaire	Hebdomadaire
Laverie production	<b>P10D</b>	Mensuel	2fois/mois
Entrée usine eau de ville	<b>P11</b>	Mensuel	Mensuel
Laverie laboratoire	<b>P12</b>	Mensuel	Mensuel
Eau purifiée à la cuve de stockage	<b>P6</b>	Hebdomadaire	Hebdomadaire
Eau purifiée aux points d'utilisation	<b>P7G</b>	Mensuel	2fois/mois
	<b>P7D</b>	Mensuel	2fois/mois
	<b>P8</b>	Mensuel	2fois/mois
Eau potable entrée de la bâche	<b>P13</b>	Mensuel	A la demande
Eau potable mélangeur	<b>P14</b>	2fois/mois	2fois/mois

#### 3) Contrôle de qualité de l'eau

##### A. Contrôle physico-chimie de l'eau

✚ Contrôle physico-chimie de l'eau osmosée/potable :

Caractères : liquide, lipide, incolore et insipide

Détermination du PH : Pour que la désinfection par le chlore soit efficace, le pH doit être de préférence inférieur à 8.0. **Norme : 6,5 à 8,5**

Conductivité : Elle dépend de la concentration en sels dissous conducteurs. Sa mesure donne donc une idée de la salinité de l'eau. Remplir une éprouvette de 100 ml avec l'échantillon d'eau

à analyser en plongeant l'électrode et en éliminant les bulles d'air. La valeur de conductivité en  $\mu\text{S}/\text{cm}$  est lue directement sur le conductimètre. **Norme :  $\leq 2800 \mu\text{S}/\text{cm}$**

#### Résidu à l'évaporation

- ❖ Évaporer sur une plaque chauffante à siccité 100 ml d'eau à analyser et dessécher à l'étuve à 100-105°C pendant 1 heure (placer le bécher dans un dessiccateur pendant 10 min pour prendre la température ambiante). **La masse du résidu doit être comprise entre 100 et 2000 mg /l.**
- ❖ Verrerie utilisée : bécher et éprouvette graduée bien nettoyés, rincés avec l'eau purifiée et séchés à l'étuve.
- ❖ Le bécher est manipulé avec des pinces à chaud.
- ❖ Attention : ne pas manipuler directement avec les doigts.

**Norme :  $< 2000 \text{mg/l}$**

✚ Contrôle physico-chimie de l'eau purifiée :

Caractères : Liquide limpide, incolore et insipide

Nitrate : Dans un tube à essai placé dans l'eau glacée, introduisez 5 ml d'eau purifiée, 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium à 100 g/l et 0.1 ml de solution de diphénylamine, puis goutte à goutte en agitant, 5 ml d'acide sulfurique exempt de d'azote. Placez le tube au bain-marie à 50°C. Si, après 15 min, il apparaît d'une coloration bleue, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4.5 ml d'eau exempte de nitrate et de 0.5 ml de solution à 2 ppm de nitrate ( $\text{NO}_3$ ). **Norme :  $\leq 0.2 \text{ppm}$ .**

Substances oxydables : Chauffez à ébullition pendant 5 min un mélange de 100 ml d'eau purifiée, de 10 ml d'acide sulfurique dilué et de 0.1 ml de permanganate de potassium 0.02 M. Observez la coloration. **Norme : la solution reste légèrement colorée en rose.**

Conductivité : Rincer la cellule de mesure de conductivité à plusieurs reprises avec l'eau purifiée. Plonger la cellule de mesure dans l'échantillon d'eau purifiée. Une fois que le conductimètre se stabilise, lire la valeur de la température et de la conductivité de l'échantillon d'eau purifiée (sans compensation de température). L'eau purifiée en vrac satisfait aux exigences si la conductivité à la température enregistrée n'est pas supérieure à la valeur indiquée dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 7 :** la conductivité de l'eau en fonction de la température

Température C	Conductivité $\mu\text{s}/\text{cm}$ .
0	2.4
10	3.6
20	4.3
25	5.1
30	5.4
40	6.5

**Normes :** À 20° C, la valeur de conductivité maximale est 4.3  $\mu\text{s}/\text{cm}$ , la limite d'alerte de l'eau purifiée est de 3,5  $\mu\text{s}/\text{cm}$  à 20° C.

À la température de l'échantillon d'eau purifiée, la valeur de la conductivité maximale admise est celle calculée par la formule ci-dessus.

$$C = \frac{Ci + (Cs + Ci) \cdot (Te + Ti)}{(Ts + Ti)}$$

Ci : Conductivité dont la Température immédiatement inférieure du tableau par rapport à la Température mesurée de l'échantillon

Cs : Conductivité dont la Température immédiatement supérieure du tableau par rapport à la Température mesurée de l'échantillon

Te : Température de l'échantillon au moment de la mesure de Conductivité

Ti : Température immédiatement inférieure du tableau par rapport à la Température de l'échantillon

Ts : Température immédiatement supérieure du tableau par rapport à la Température de l'échantillon

**Enregistrement des résultats :** les résultats des contrôles physico-chimiques sont enregistrés dès leur obtention par l'analyste du laboratoire physico-chimie.

**Si le résultat est hors norme :** en cas de non-conformité de l'eau à un point d'utilisation, initier une fiche événement selon la SOP (procédure de gestion des déviations), transmettre une copie conforme du bulletin d'analyse immédiatement à la production avec une note d'information pour la non utilisation au point en question. Une étiquette rouge de non-conformité devra être éditée

et placée par l'analyste du laboratoire en charge du prélèvement de l'eau aux points d'utilisation après approbation par l'AQ.

### B. Contrôle bactériologique de l'eau

- Le contrôle se fait aussitôt le prélèvement effectué.
- Tous les échantillons d'eau doivent être homogénéisés en agitant vigoureusement les flacons d'un mouvement vertical. Avant d'effectuer l'analyse, laisser reposer l'échantillon pendant 2 minutes afin de stabiliser le mélange de micro-organismes.
- Filtrer stérilement sur une membrane millipore (0.22 µm, diamètre 55mm) 100 ml d'eau à analyser.
- Placer la membrane sur une boîte de Pétri de diamètre 55mm contenant le milieu approprié.
- Le port de gants stériles lors du contrôle est obligatoire.
- Les eaux de rinçage sont contrôlées de la même manière que l'eau purifiée.

#### Numération de la flore totale : micro-organismes viables totaux.

- Milieu de culture : R2A.
- Témoin négatif du milieu R2A.
- Filtrer.
- 100ml d'échantillon.
- Incuber dans l'étuve à 30-35°C pendant 5 jours.
- Compter le nombre de colonies sur la surface de la membrane.
- Dénombrer le nombre de colonies obtenu et diviser par 100 pour avoir le nombre d'unités colonie par ml.

**Tableau 8 :** Numération de la flore totale

	<b>Eau purifiée</b>	<b>Eau osmosée/potable</b>
Normes	< 100 UFC/ml	< 500 UFC/ml
Limites d'alertes	33UFC/ml	167 UFC/ml
Conduite à tenir	Aucune action n'est nécessaire, mais deux limites d'alerte successives devront être traitées comme limite d'action.	
Conduite à tenir	Initier une fiche événement pour information selon la SOP gestion des déviations et mettre au point des action correctives en collaboration avec les utilités et l'assurance qualité pour diminuer la charge microbienne.	

**Recherche des germes spécifiées** : Les recherches des germes spécifiées s'appliquent sur l'eau osmose /potable :

- Recherche des entérobactéries.
- Recherche de pseudomonase aeruginosa.
- Recherche des streptocoques fécaux.

**Normes : Absence dans 100ml.**

**Enregistrement des résultats** : les résultats obtenus sont clairement mentionnés sur les logs books.

**Si le résultat est hors norme ou atypique :**

- Initier une fiche évènement selon la SOP gestion des déviations.
- En cas de non-conformité de l'eau à un point d'utilisation, le responsable AQ doit notifier immédiatement à la production pour arrêt d'utilisation de l'eau purifiée et transmet une copie du bulletin d'analyse au responsable production. L'analyste du laboratoire pose une étiquette rouge « **Non Conforme** » sur tous les points de puisage impactés. Ces étiquettes sont signées par le responsable assurance qualité. L'assurance qualité devra vérifier l'étiquetage des points de puisage et s'assurer que l'ensemble des opérateurs ainsi que les agents de nettoyage sont informés de l'interdiction d'utilisation de l'eau.

## V.2 Traitement des eaux usées :

Dans le cadre de la protection de l'environnement, GSK dispose d'une station d'épuration et de traitement des eaux usées, composé de :

- ✚ Dégrillage grossier
- ✚ Enceinte de traitement biologique
- ✚ Décantation secondaire
- ✚ Recirculation et purge des boues

L'eau brute après avoir été prétraitée sera acheminée vers l'enceinte d'aération.

Le processus biologique utilisé est celui de l'aération continue, composé d'enceinte extérieure carrée et une trémie de décantation circulaire, pour fournir de l'oxygène dans l'enceinte d'aération et amélioré, le transfert de l'oxygène dans l'eaux usée mais en plus réduire le niveau de bruit du groupes souffleur au moyen de panneaux absorbants.

### V.2.1 Dégrillage grossier :

L'eau brute à l'arrivée au poste de relevage est collée à travers d'une grille réalisée en acier inoxydable pour séparer les grands solides de 15 mm. L'eau se déverse dans le panier de filtration et permet la récupération des déchets laissant passer l'eau vers l'intérieur et arrive au traitement.

### V.2.2 Traitement biologique :

Les eaux brutes et après avoir subi un prétraitement sont transférées vers l'enceinte d'aération. Le procédé biologique utilisé est l'aération continue des boues activées avec recirculation des boues. Le traitement biologique consiste en un flux reposant sur un seul bac d'aération carré équipé d'un système de diffusion à disques très dispersés au fond du bac ventilé, parodiant l'extérieur tandis que l'entonnoir secondaire préfabriqué est placé sur la partie centrale. Le mélange des eaux résiduelles et des boues activées s'effectue dans l'enceinte d'aération.

La durée très longue de la période d'aération provoque une destruction importante de la matière organique. L'eau résiduelle contenant des matières organiques dissoutes sous forme de suspension est de plus en plus purifiée par des micro-organismes qui persistent dans l'eau et forment une boue qui devient stable avec un temps de rétention très long. L'introduction de la quantité d'oxygène nécessaire dans le bassin d'aération est réalisée par un dispositif soufflant qui aspire l'air atmosphérique et le pousse dans le tuyau d'alimentation, au moyen de deux souffleurs.

### V.2.3 Décantation secondaire :

L'eau pénètre par une canalisation dans les connexions internes de l'enceinte d'aération aux enceintes de décantation, ou elles perdent un peu de leurs vitesses d'origine, cela permet aux boues en suspension de redescendre au fond. La charge sur le déversoir de l'effluent traité sera de 0.1m<sup>3</sup>/ml/h à débit moyen et les eaux clarifiées passent au réservoir de l'eau traitée.

### V.2.4 Recirculation et purge des boues :

Les boues décantées dans la trémie de clarification seront redirigées vers l'enceinte d'aération pour une recirculation des boues. La purge des boues en excès a lieu au moyen d'une pompe centrifuge fixée à l'aide d'un support spécial en acier inoxydable la quelle fait passer les boues excessives. La production de boue biologique est de 4.5 kg/j étant donné que la concentration est de 8g/l. Il faut purger un débit de 0.6 m<sup>3</sup>/j ; et pour ce faire il faudra utiliser l'unité de pompe centrifuge pendant une heure de fonctionnement par jour.

### V.3 Traitement d'air

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) du secteur pharmaceutique font partie de l'assurance qualité qui garantit que les substances et les médicaments sont produits et contrôlés conformément à des normes qui correspondent aux exigences de leur utilisation prévue. [37]

L'air traité et contrôlé est un élément clé dans de nombreuses opérations de fabrication pharmaceutique. La puissance aérienne est utilisée dans des processus tels que la fabrication de comprimés, le nettoyage et le séchage, le transport de produits, l'emballage, etc.

Étant donné que l'air est si proche des produits, une pureté d'air extrêmement élevée est requise. [38]

**HVAC** est un acronyme anglais qui signifie chauffage (« heating »), ventilation et climatisation. Bien que les systèmes de chauffage-ventilation-climatisation varient considérablement d'un système à l'autre, le terme fait généralement référence à tous les composants liés qui se rapportent à la régulation de la température, de l'humidité et de la qualité de l'air intérieur [39].

Le fonctionnement d'un système HVAC (chauffage, ventilation, climatisation d'air) s'appuie sur les principes du transfert thermique, de la thermodynamique et de la mécanique des fluides. Le but est de contrôler la température intérieure, notamment de chauffer et de refroidir des pièces à des températures agréables, de surveiller la température dans des centres de données et autour des équipements de salles de contrôle afin d'éviter la surchauffe, mais aussi d'évacuer l'air vicié et d'acheminer de l'air frais dans un bâtiment. Donc, le terme de HVAC couvre donc un vaste champ d'application. [40]

Une centrale de traitement d'air (abréviation correspondante : CTA) est une centrale de traitement d'air technique, un système destiné à modifier les caractéristiques du flux d'air entrant sur commande. C'est l'un des principaux composants d'un système HVAC (chauffage, ventilation et climatisation).

Son principe de fonctionnement est de prélever l'air à traiter (air neuf ou air circulant), de le traiter (chauffer ou refroidir, purifier, déshumidifier...), de le filtrer et de l'expulser par un réseau de gaines de ventilation. Où l'air traité est nécessaire.

### V.3.1 Principe

La centrale CTA est un système modulaire de conditionnement d'air utilisé pour la déshumidification et le conditionnement de l'air à traiter.

Le système contient les composants suivants :

- Prétraitement ;
- Déshumidification ;
- Régénération ;
- Post-traitement ;
- Contrôles et commandes.

Cette centrale desserre plusieurs locaux de production de la zone primaire en air basse humidité ( $19^{\circ}\text{C} \leq T \leq 21^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{Hr} \leq 30\%$ ). Elle doit fonctionner pour répondre aux critères de conception environnementale afin de protéger le produit contre la contamination ou la détérioration. La surveillance de routine doit être effectuée pour s'assurer que les normes requises soient respectées pour les paramètres microbiologiques, les taux de particules, la température et l'humidité [48].

La centrale basse humidité HV01-2 est considérée comme un système à impact direct sur la qualité du produit.

Le schéma ci-dessous représente la Description de la centrale de traitement d'air (HV01-2)

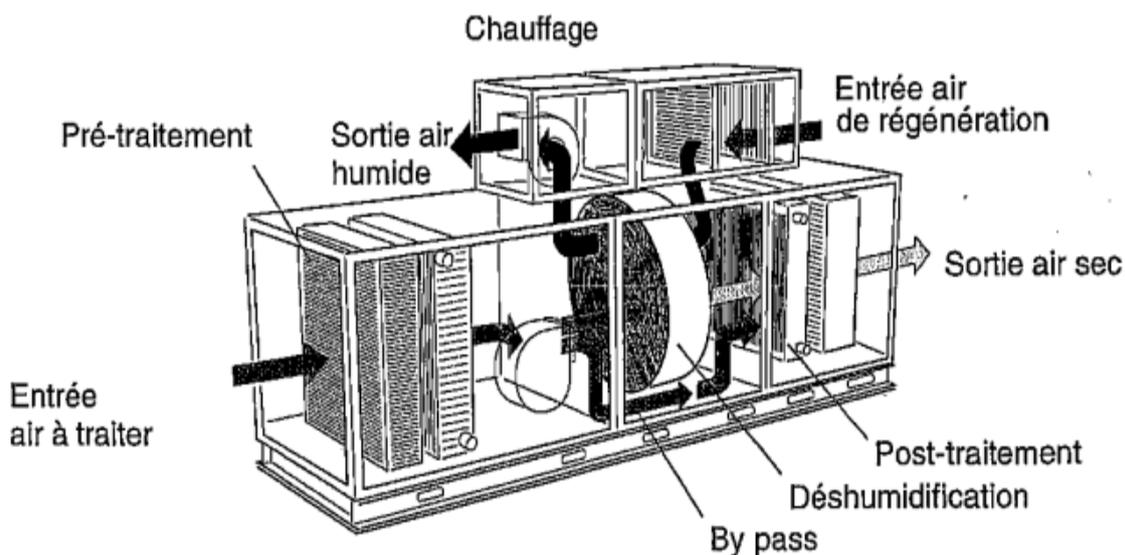


Figure 21 : Système traitement d'air CTA

### V.3.2 Domaine d'application

La présente procédure s'applique à l'installation de traitement d'air basse humidité de la zone de fabrication desservant les locaux suivants :

G022 Couloir de fabrication	G026 stockage Accessoires de production
G021 Répartition sirop	G027 Mélange
G020 Mise sous blister	G028 Pesée
G039 Répartition Sachet	G036 Salle de prélèvement
G013 Salle IPC	G031 Compression
G025 stockage Pièces de format	G026 Atelier métal détecte

### V.3.3 Méthodologie

#### SUIVI JOURNALIER :

1. Vérifier sur l'écran du DRYTRONIC la température (Dry Air Température) et l'hygrométrie (Dry air Humidity) de sortie centrale. Elles doivent être égales aux valeurs des consignes enregistrées :

T° Consigne :  $T^{\circ} \leq 21^{\circ}\text{C}$

Hr Consigne : 25% pour la production des produits AUGMENTIN  
45% pour la production des produits CLAMOXYL

**Note :** Les valeurs de consignes T° et Hr peuvent être changées selon les besoins.

1. Relever la fréquence du variateur.
2. Vérifier la pression et la température d'eau chaude et d'eau glacée :

Les valeurs de ces paramètres doivent être comme suit :

T° eau froide :  $05^{\circ}\text{C} \leq T \leq 09^{\circ}\text{C}$

T° eau chaude :  $50^{\circ}\text{C} \leq T \leq 90^{\circ}\text{C}$

Pression eau froide :  $02 \text{ bars} \leq P \leq 03 \text{ bars}$

Pression eau chaude :  $02 \text{ bars} \leq P \leq 03 \text{ bars}$

Ajuster la pression d'eau chaude ou froide au besoin en remplissant le réseau.

#### Suivi HEBDOMADAIRE

1. Effectuer les mêmes contrôles que ceux du quotidien.
2. Vérifier les différences de pression ( $\Delta P$ ) DES filtres F5, F8, F9, F9 conique et HEPA H13. Il faut qu'elles soient au maximum :
  - Max 250 Pa pour les filtres G4
  - Max 450 Pa pour les filtres F5, F8, F9, F9 conique

- Max 600 Pa pour les filtres HEPA

Remplacer si nécessaire (remplacement à l'identique).

### **ENTRETIEN MENSUEL**

1. Effectuer les mêmes contrôles que ceux de l'hebdomadaire.
2. Vérifier manuellement la tension des courroies,
3. Vérifier les courroies des ventilateurs de la centrale, soufflage et reprise, du ventilateur de l'air de régénération et du moteur de la roue.
4. Faire une inspection visuelle des courroies et vérifier qu'elles ne présentent pas de signe de détérioration.
5. Relever l'intensité moyenne de courant de phase sur chacun des 2 moteurs de ventilateur et du moteur de la roue de déshumidification. Ces courants doivent avoir des valeurs proches des valeurs suivantes (à  $\pm 10\%$ -20% près) :
  - 35 A pour HV01-6 à revoir avec les valeurs en annexe 3
  - 35 A pour HV01-7
  - 10 A pour HV01-8
  - 0.29 A pour HV01-9
6. Vérification de l'état des filtres à poche de l'air de régénération et changement si nécessaire (la durée max de changement est de 3 mois) .

### **Entretien annuel**

1. Centrale à l'arrêt, vérifier le bâti de la centrale, rechercher toute trace de rouille et procéder à toute réparation éventuellement nécessaire.
2. Enlever tous les filtres et nettoyer l'intérieur des caissons. Remplacer tous les filtres à l'identique.
3. Nettoyer les batteries d'eau chaude et d'eau glacée.
4. Réparer les gaines de soufflage, de reprise et d'extraction.  
Éliminer les fuites d'air.
5. Vérifier et régler les régulateurs de débit.
6. Nettoyer le système d'évacuation de condensât.
7. Vérifier les joints et lubrifier les charnières des portes.
8. Vérifier l'état de la roue de déshumidification.
9. Vérifier les servomoteurs des vannes à 3 voies.
10. Nettoyer les filtres à tamis des circuits Eau froide/Eau chaude.
11. Vérifier l'état du brûleur et inspecter l'état de la conduite du gaz.

12. Inspecter l'armoire électrique.
13. Inspecter l'état des moteurs des ventilateurs.

**Conduite à tenir après le Shut-down ou tout autre arrêt prolongé :**

À la fin d'un Shut-down ou tout autre arrêt prolongé de la centrale HV01-2, il y a lieu de porter une attention particulière au fonctionnement de la CTA HV01-2 en s'assurant que les valeurs des conditions environnementales (température, Humidité et  $\Delta P$ ) sont à des valeurs adéquates. Cette vérification doit se faire avant la reprise des activités de la production

**NB :**

- Contrôler la différence de pression filtre sur le manomètre afin de pouvoir décider du nettoyage des pré-filtres avec un jet d'eau ou du changement des filtres G4 de la CTA.
- Changements des filtres à poche (F) de l'air de régénération au niveau du Munters à chaque 3 mois.

**EHS :**

- Arrêter la centrale durant les opérations de maintenance de routine nécessitant que l'alimentation électrique soit coupée.
- Le relevé de l'intensité moyenne nécessite le port des EPI électriques.
- Toute entrée dans les CTA nécessite un permis d'entrée dans les espaces confinés.
- Respecter la signalisation de danger et tenir compte des pictogrammes.
- Respecter les règles de protection électriques.
- Ne jamais intervenir sur une machine en mouvement pour ne pas encourir de choc d'origine mécanique, électrique ou thermique.
- Le port des gants, lunettes et du masque P3 est obligatoire lors de dépôt des filtres CTA. Ces derniers sont traités comme des déchets dangereux

**V.3.4 Contrôle de qualité et méthode de prélèvement :**

Le Département de Contrôle de la Qualité est le département qui s'occupe du contrôle de la qualité au sein de GSK ALGERIE. Il s'occupe essentiellement de prélever et d'analyser :

- Les matières premières,
- Les articles de conditionnement et d'emballages;
- Les produits pharmaceutiques en cours de fabrication et finis;
- L'environnement;
- Les fluides, eaux (eau potable, osmosée et purifiée).

Aussi, il est en charge des :

- Validations analytiques;
- Évaluations de nouvelles matières et articles;
- Évaluations des nouveaux produits;
- Analyse des études de stabilité;
- Toutes les analyses se rapportant à une expertise, évaluation, enquête et autres;
- Rédaction des RA et participation dans la rédaction des spécifications et d'autres documents.

Le Département de Contrôle de la Qualité est subdivisé en plusieurs unités fonctionnelles :

- Logistique de Contrôle de la Qualité
- Laboratoire de Contrôle Qualité Physico- Chimique
- Laboratoire de Contrôle Qualité Microbiologique

### 1) Principe

Décrire les modalités du contrôle et du dénombrement des germes viables totaux des prélèvements de l'air dans les zones à atmosphère contrôlée afin de prévenir la contamination bactérienne et fongique dans les locaux de production pouvant altérer la qualité du produit.

### 2) Domaine d'application

S'applique au niveau des locaux de la VS AB suivants :

- Ateliers de fabrication, laveries, locaux de conditionnement primaire et centrales de pesée.
- **La hotte à flux laminaire**, incubateurs et des salles d'ensemencement et d'incubation de laboratoire de microbiologie

### 3) Méthodologie

#### 1. Produits et matériels

Bio collecteur type Mas-100	Boite de pétri 90 mm
Etuve a(20-25C) et a (30-35C)	Alcool 70%
Balance	Trypcase soja agar (TSA)
Agitateurs magnétique chauffant.	Pénicilline a 3500UI
pH mètre	Sulfite de Na à 20% (m/v)
Compteur de colonies	Hotte a flux laminaire.

## 2. Prélèvement par un bio collecteur :

- Le MAS-100 est un instrument qui aspire l'air par une plaque perforée. Le flux d'air ainsi formé et chargé en particules est dirigé sur la surface d'agar de la boîte de pétri.
- Une boîte de pétri est utilisée pour la numération des bactéries aérobies et des levures et moisissures grâce au milieu tracasse soja agar.
- Mettre une boîte de milieu de culture à incuber durant toute la durée d'incubation (témoin négatif).

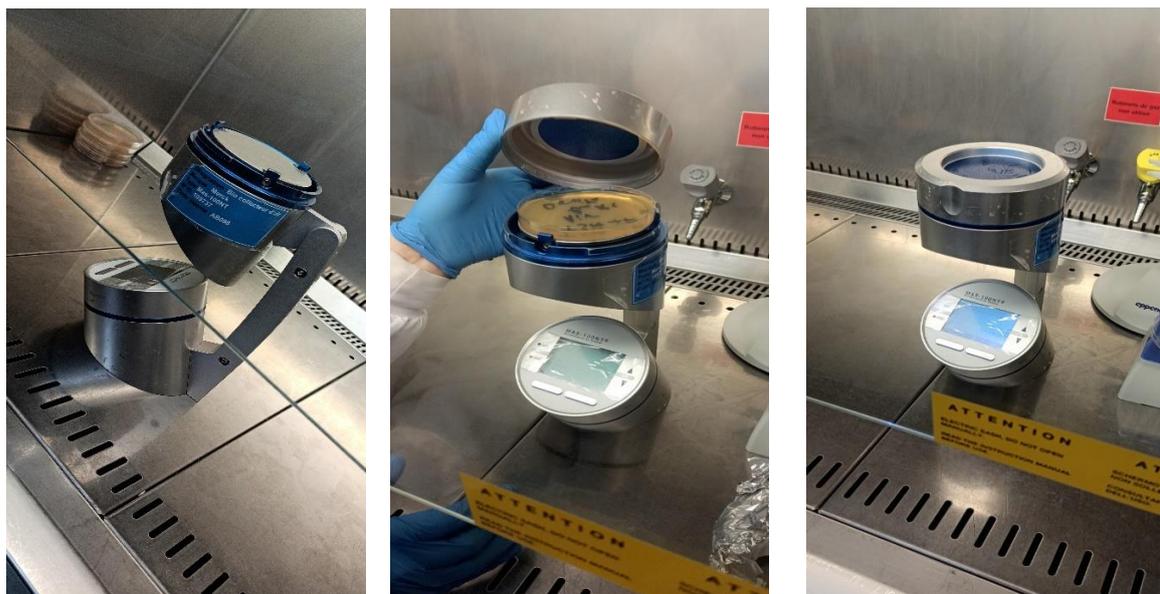


Figure 22 : bio collecteur d'air MAS-100 (Photo personnelle)

### 2.1 Réalisation des prélèvements :

Avant d'initier un contrôle de l'air en zone de production, l'analyste doit impérativement respecter les exigences de prélèvement suivantes (décrites dans la check-list : étapes à suivre pour la réalisation du prélèvement de l'air qui est accompagnée du tableau des points à prélever de chaque zone). Cette check-list doit être dûment remplie par l'analyste.

Selon le planning des contrôles de l'Aerobiocontamination établie, l'analyste microbiologiste doit faire ce qui suit :

- ❖ Préparer les milieux de culture.

Gélose tripcase soja avec ajout d'inhibiteur pour la VS AB comme suit :

Pour 01 litre de gélose en surfusion, ajouter 10 ml de solution stérile de pénicillinases à 3500UI et 10ml de solution stérile de sulfite de Na à 20%(m/v).

- ❖ Préparer les boîtes de pétri nécessaires au prélèvement.

- ❖ La boîte doit être bien remplie (2/3 de la quantité de la boîte) afin d'éviter le dessèchement de la gélose.
- ❖ Une fois pré-coulées, les boîtes de pétri doivent être mises dans des sacs bien fermés.
- ❖ Désinfecter le container (glacière) où sera mis tout le matériel du prélèvement.
- ❖ La stérilisation du matériel de prélèvement (couvercle perforé du bio-collecteur) doit être faite et documentée avant le prélèvement.
- ❖ Lors du prélèvement, utiliser un masque et des gants stériles pour éviter la contamination des échantillons.



**Figure 23 : les mielleux de culture (Photo personnelle)**

- ❖ Une fois le prélèvement terminé, les boîtes de pétri sont bien scellées avec du Scotch.
- ❖ Identification des échantillons : chaque boîte de pétri comporte les mentions suivantes :
  - Date de prélèvement
  - Point de prélèvement
  - Le numéro de l'échantillon
  - Lieu de prélèvement
  - Milieu utilisé
- ❖ Placer le mas-100 sur un support stable à environ 1 m du sol.
- ❖ Ouvrir le couvercle perforé (avec le couvercle à poussière en place) en trouant vers la droite.
- ❖ Placer une boîte de pétri de 90mm fermée contenant le milieu nutritif précédemment cité.
- ❖ Retirer le couvercle de la boîte de pétri.
- ❖ Fermer le couvercle perforé du Mas-100.
- ❖ Positionner la tête d'échantillonnage selon le sens du flux.
- ❖ Programmer le mas-100 selon les instructions.

- ❖ Retirer le couvercle à poussière et commencer par la prise d'échantillon dans le menu « start » en appuyant sur la touche « yes ».
- ❖ Après la prise d'échantillonnage, le voyant rouge s'allume et le volume collecté est affiché.
- ❖ Ouvrir la tête d'échantillonnage et retirer la boîte de pétri avec son couvercle.
- ❖ Une fois le prélèvement effectué, les boîtes de pétri sont scellées et transférées immédiatement au laboratoire pour incubation.
- ❖ Les boîtes de pétri sont mises en incubation :

**48 h d'incubation à 30-35C, suivies de 72 h d'incubation à 20-25C, soit un total de 5 jours d'incubation.**



**Figure 24 : incubateur (Photo personnelle)**

Le choix de cette approche est basé sur le fait que la prolifération des bactéries se produit dans les 48 h d'incubation, ce qui permet leur dénombrement facile, et ensuite on incube à 20-25C pour la recherche des levures et moisissure qui prennent plus de temps pour se proliférer, maximum 5-7 jours selon la pharmacopée et recouvrement total de la gélose ce qui peut fausser le dénombrement des bactéries.

### **2.2 Volume de prélevé :**

Le volume de prélevé est de 1000 litres (1m<sup>3</sup>)

Le débit d'air aspiré doit être constant, il est de 100 litres/minute.

La durée de l'échantillonnage ne devrait pas dépasser 10 minutes, ce qui permet d'éviter le dessèchement de la gélose.

### **3. Prélèvement par sédimentation :**

NB : En mode dégradé en cas d'absence de MAS-100/ou dépassement de la date de validité, on utilise la méthode de prélèvement par sédimentation.

- Exposer les boîtes de pétri pré-coulés au préalable dans la zone à contrôler pendant 4 heures et suivre les mêmes étapes de prélèvement par le MAS-100.

### **4. Localisation des points de prélèvement**

- ❖ Les points à prélever dans une zone sont choisis pour être représentatifs du risque sur le produit des points proches des zones d'activité (cuves de fabrication et des chaînes de remplissage) ainsi que les bouches de soufflage.
- ❖ Le nombre d'échantillons dépend du point de prélèvement. Ainsi pour :
  - Les prélèvements qui se font à proximité des bouches de soufflage et de reprise, un seul (01) échantillon est réalisé ;
  - Les prélèvements qui se font au niveau des points proches des zones d'activités, le nombre d'échantillons est de (02).
  - Localisation des points de prélèvements : voir tableau ci-dessous (Points de prélèvement VS AB).

### **Conditions environnementales pour la réalisation des prélèvements**

Avant de faire le contrôle, l'analyste doit vérifier la conformité des conditions environnementales des zones à prélever :

- ❖ Les différentiels de pression  $\Delta P$  doivent être conformes aux normes.
- ❖ L'humidité relative ne doit pas dépasser les 60% (pour l'atelier forme sèche).
- ❖ La température ne doit pas dépasser les 25°C.
- ❖ Le TRH (taux de renouvellement horaire) lors des qualifications annuelles.

### **Conduite à tenir en cas de conditions environnementales hors normes**

Dans le cas où les conditions environnementales sont hors normes :

- ❖ L'analyste doit arrêter le contrôle, avertir la production, la qualité et la maintenance et rédiger une fiche événement.
- ❖ Attendre le retour des conditions environnementales aux normes.
- ❖ Reprendre le contrôle.

### **5. Fréquences des prélèvements**

Pour toute nouvelle installation ou après des travaux majeurs réalisés au sein de l'installation ou requalification annuelle sont réalisées les études suivantes :

**Étude de validation** : réalisée après les opérations de nettoyage et de désinfection afin de déterminer le profil microbiologique de la zone prélevée. L'étude portera sur 03 jours consécutifs au repos.

**Lors des qualifications/requalifications annuelles** : 03 études statiques sont réalisées consécutivement.

**En routine**, les prélèvements sont réalisés de préférence en activité :

**Semestriel** (chaque 06 mois+ 7 jours) : pour l'atelier de fabrication et conditionnement primaire.

**Trimestrielle** (Tous les 03 mois + 7 jours) : Pour les locaux de fabrication et de conditionnement primaire des ateliers : formes sèches, la cabine de prélèvement magasin de production, les centrales et les cabines de pesée, la hotte, au niveau des ateliers de production VS AB.

**Mensuelle** (Tous les mois  $\pm$  7 jours) pour les incubateurs et le local de microbiologie hebdomadaire pour les hottes à flux laminaire du local de microbiologie VS AB.

NB : Un suivi microbiologique supplémentaire de l'air est également nécessaire en dehors des opérations de production p.ex. après validation des systèmes et assainissement ou en cas de déviation.

### **6. Enregistrement des prélèvements**

L'enregistrement des prélèvements se fait sur le log book réception des échantillons au laboratoire d'analyse. Cet enregistrement comprend les mentions suivantes :

- Date du prélèvement ;
- Lieu de prélèvement ;
- Le nom de l'opérateur ;
- L'activité en cours au mo
- Ment du prélèvement ;
- Le numéro de contrôle.

### 7. Méthode de dénombrement

- La lecture des boîtes des prélèvements de l'air ne doit se faire que par des analystes habilités à la faire (avec une attestation de formation établie et documentée).
- Les plaques doivent être lues immédiatement en cours d'incubation et remises à l'incubateur juste après la lecture et ne doivent pas être laissées à l'extérieur de l'incubateur pendant de longues périodes avant la lecture.
- Il convient d'effectuer les lectures des boîtes en utilisant un compteur de colonies muni d'une lampe et d'une loupe.



**Figure 25 : compteur de colonies (photo personnelle)**

- La lecture des boîtes se fait en dénombrant les colonies visibles tandis que les résultats sont remis en UFC (utilisation pour la conversion des résultats en cas de prélèvement par MAS-100).
- Lors des lectures, il faut éviter de dénombrer les bulles d'air.
- Faire les lectures tous les jours (Sauf week-end) durant la durée d'incubation et ceci afin d'éviter le risque que les colonies plus vieilles et plus grandes recouvrent les colonies plus jeunes et plus petites.
- Lorsque la boîte de pétri est trop chargée (en plaque), qu'il est impossible de dénombrer les colonies, le résultat du dénombrement émis est « indénombrable » avec description ou prise de photos de la boîte si possible.
- Lors des lectures des boîtes de prélèvement et lors d'obtention d'un résultat atypique ou hors spécifications, une vérification par un analyste qualifié est obligatoire avant de jeter les boîtes.
- Lors de la double vérification : si le 2<sup>e</sup> résultat est plus élevé que le 1<sup>er</sup>, on prend en considération le résultat le plus élevé. Par contre, si le 2<sup>e</sup> résultat enregistré est supérieur à une limite d'alerte ou d'action, le responsable doit en être informé et entame **une investigation au niveau du laboratoire.**

- Lors d'enregistrement des résultats des prélèvements de l'air sur des fichiers électroniques, une double vérification des données doit être faite par un autre analyste qualifié.

**Critères d'acceptation :**

Par bio collecteurs, Par sédimentation

NB : Les résultats du dénombrement final obtenu pour chaque point prélevé engloberont aussi bien les bactéries aérobies que les levures et les moisissures.

**8. Saisie et communication des résultats**

Les résultats sont enregistrés sur le log book de suivi de lecture des résultats des prélèvements de l'air et des surfaces sur les tableaux et sur les certificats d'analyses du contrôle de l'aérobiocontamination.

**Remarque :** en cas de résultat hors spécification :

**8.1 Si les résultats dépassent les limites d'alerte :**

❖ Refaire le contrôle du point prélevé :

- Si le résultat est conforme, pas d'action supplémentaire à mettre en place.
- Si le résultat est hors spécification (dépassement des limites d'alerte), l'écart doit être traité comme un dépassement d'une limite d'action avec identification du germe impliqué qui pourra conduire à connaître la source ou l'origine de cette contamination.
- Les actions prises doivent être entièrement documentées dans le dossier de contrôle.

**8.2 Si les résultats dépassent les limites d'action :**

❖ Suivre le processus OOS. Si les limites d'action sont dépassées, néanmoins, il est impératif de prendre les actions correctives suivantes le plus tôt possible :

- Informer les directions production, utilité et qualité;
- Effectuer un nettoyage supplémentaire de la zone concernée;
- Vérifier que la procédure de nettoyage de la zone est respectée;
- Vérifier que les procédures de fabrication ou dossier de lot sont respectées par le personnel affecté dans la zone ;
- Refaire le contrôle du point prélevé : si le résultat est conforme, pas d'action supplémentaire à faire, mais si le prélèvement est hors spécifications, il est impératif de faire une investigation étendue de la production et suivre les étapes suivantes :

- ✓ Identification du germe impliqué;
- ✓ Vérifier s'il n'y a pas d'écart BPF....

Ci-dessous tableau des points de prélèvements d'échantillons d'air pour contrôle d'Aero biocontamination

**Tableau 9 : les points de prélèvement d'air**

<b>Ateliers</b>	<b>Code de l'ateliers</b>	<b>Points de prélèvement</b>
Blister	G20	S
		R
Réparation sirop	G21	S
		R
		S1
		R1
		S2
		R2
Couloir de circulation	G22	S
		R
		S1
		R1
		S2
		R2
		S3
R3		
IPC	G24	S
		R
Sas répartition sirop	G25	S
		R
Métal détecte	G26	S
		R
Mélange	G27	S
		R
Salle de pesée	G28	S
		R
Cabine de pesée	FB002	S
		R
Stockage	G29	S
		R
Stockage	G30	S
		R
Compression	G31	S
		R
Laverie	G32	S
		R
Salle de séchage	G33	S
		R
Salle de prélèvement	G36	S
		R

**CHAPITRE II : ETUDE DU PROCÉDÉ DE FABRICATION DE PRODUITS PHARMACEUTIQUE**

Cabine de prélèvement	FB001	S
		R
Sachet	G39	S
		R
<b>Hotte a flux laminaire</b>	<b>HOT01</b>	<b>Droite</b>
		<b>Milieu</b>
		<b>Gauche</b>
Salle d'encensement	F020	S
		R
Etuves	ETUV01	S
	ETUV02	S
	ETUV03	S
	ETUV04	S
Salle d'incubation	F020	S
		R

**S : Soufflage R : Reprise**

**EHS :**

Éliminer les boîtes contaminées par décontamination à l'autoclave et procéder à leur évacuation selon la SOP Gestion des déchets usine.

# **Chapitre III :**

## **Gestion et traitement des déchets pharmaceutique**



## I. Gestion des déchets

### I.1 Vue globale sur les déchets pharmaceutiques

#### I.1.1 Définition des déchets

La notion de déchet peut être définie selon le domaine et l'intérêt d'étude et parfois selon l'origine et l'état du déchets. Il s'agit de tout résidu d'un processus de production de transformation ou d'utilisation et plus généralement toute substance ou produit et tout 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 [47].

#### I.1.2 Classification des déchets

Les déchets générés au niveau de chaque département doivent être classés selon le décret exécutif n 06- 104 de la réglementation algérienne. Les déchets sont divisés en quatre (04) classes comme suit [47] :

- ❖ Déchets Ménagers Assimilé (**DMA**)
- ❖ Déchets Inertes (**DI**)
- ❖ Déchets Spéciaux (**DS**)
- ❖ Déchets Spéciaux Dangereux (**DSD**)

**Déchets Ménagers Et Assimilable (DMA) :** tous déchets issus des ménages ainsi que les déchets similaires provenant des activités industrielles, commerciales, artisanales et autres qui, par leur nature et leur composition, sont assimilables aux déchets ménagers.

**Déchets inertes (DI) :** 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 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 Spéciaux (DS) :** tous déchets issus des activités industrielles, agricoles, de soins, de services et toutes autres activités qui, 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 (DSD) :** 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 biologiques :** Il existe deux types de déchets biologiques : les déchets à risques infectieux et les carcasses d'animaux morts ou les pièces histologiques qui ne peuvent pas être simplement jetées.

**Les déchets à risques infectieux :** Les déchets potentiellement contaminés par des agents biologiques pathogènes.

**Cancérogène :** une substance ou un déchet qui par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée peut produire le cancer ou en augmenter la fréquence.

**Dangereuse pour l'environnement** est une substance ou un déchet qui présente ou peut présenter des risques immédiats ou différés pour une ou plusieurs composantes de l'environnement, susceptible de modifier la composition de la nature, de l'eau, du sol ou de l'air, du climat, de la faune, de la flore ou des micro-organismes.

### **I.1.3 Les déchets pharmaceutiques**

Le terme « pharmaceutique » embrasse une multitude d'ingrédients actifs et de types de préparation, allant des infusions aux métaux lourds contenant 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, les rebus, les médicaments et divers produits chimiques inutilisés et de métabolites, de vaccins et de sérums, parfois des substances chimiques toxiques puissantes.

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.

Les déchets pharmaceutiques sont classés en 3 catégories et leur traitement s'effectue d'une manière spécifique à chaque catégorie [41].

- ❖ Déchets pharmaceutiques non dangereux
- ❖ Déchets pharmaceutiques potentiellement dangereux : cette catégorie comprend les produits pharmaceutiques qui présentent un danger potentiel lorsqu'ils sont mal utilisés par des personnes non autorisées.
- ❖ Déchets pharmaceutiques dangereux

## I.2 La gestion des déchets pharmaceutique

On peut commencer par un Logigramme de gestion des déchets qui résume les étapes de la gestion des déchets du laboratoire GSK

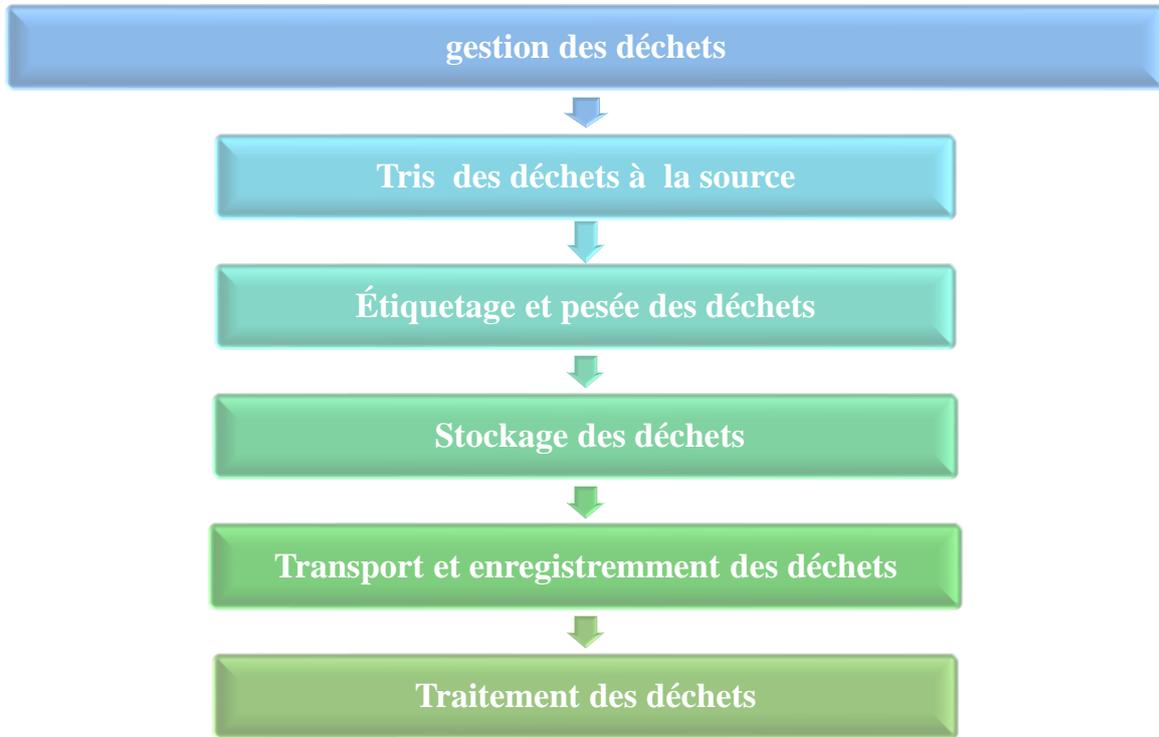


Figure 26 : Logigramme de gestion des déchets

### I.2.1 Triage à la source

Le tri, c'est la première activité dans le processus de gestion des déchets. Il s'effectue dès leur génération au niveau de chaque site.

Les déchets doivent être passés par le tri sélectif en utilisant des sacs et /ou des bacs codés par des couleurs précises dans tous les départements. Après avoir trié les déchets dans les sachets, ces derniers doivent être scellés en utilisant des attaches (**figure 27**) qui sont disponibles au niveau des armoires des lignes.

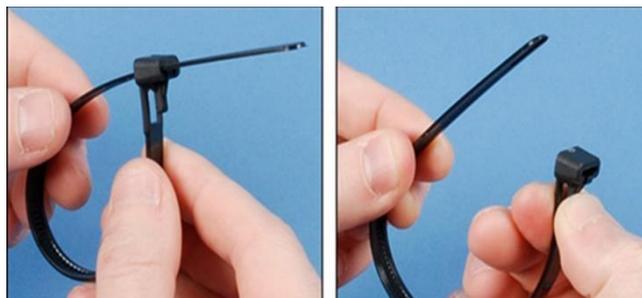


Figure 27 : Attaches

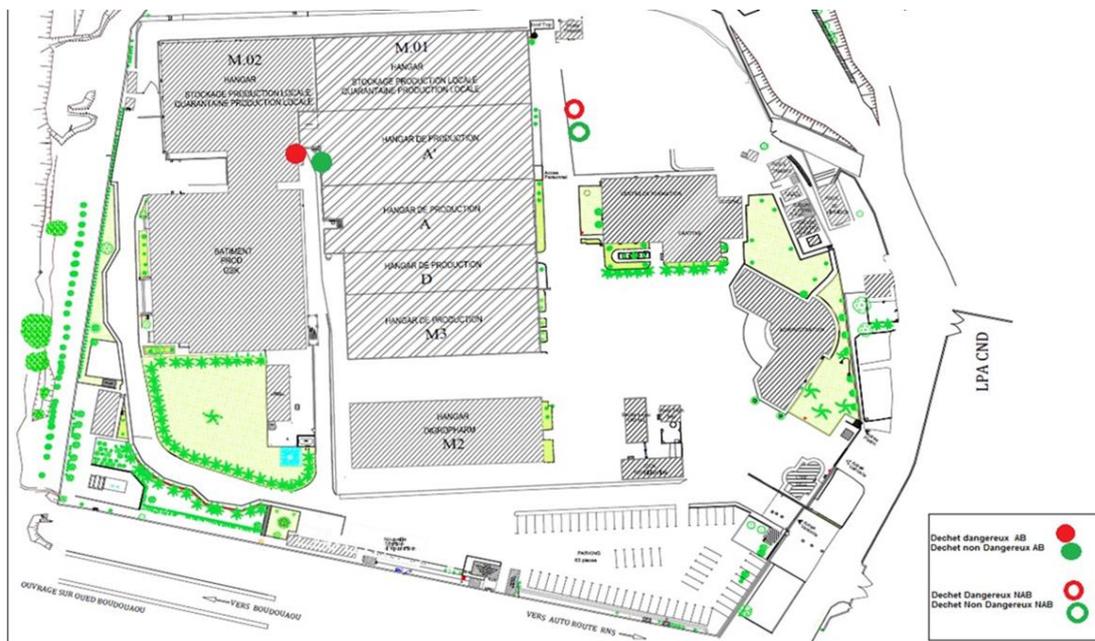
La qualité et la sélectivité de tri permettent d'éviter que les déchets dangereux ne se mélangent avec ceux assimilables aux ordures ménagères aux déchets non dangereux.

**Nb :** Seul le producteur de déchets est à même de réaliser le tri correctement dès la production du déchet et ceci du fait de sa connaissance du type de déchets et de ses dangers.

### I.2.2 Collecte et conditionnement

C'est l'ensemble des opérations qui consistent en l'enlèvement des déchets de point de regroupement pour les acheminer vers un lieu de tri, de regroupement et de valorisation, de traitement ou de stockage.

Un sacnet rempli et scellé doit être transporté et déplacé vers les SAS / Zone transite par le personnel de nettoyage. Cet emplacement est identifié au niveau du SAS par un pictogramme (figure 28).



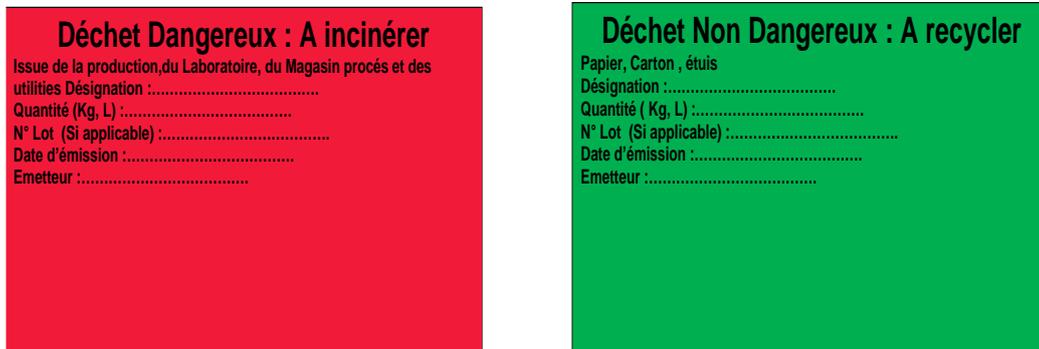
**Figure 28 :** Plan d'emplacement des Zones Transites / Zone de stockage des déchets dangereux et non dangereux

### I.2.3 L'étiquetage et la pesée

C'est l'action d'étiqueter, c'est-à-dire, marquer une étiquette dont :

- ❖ Désignation
- ❖ Quantité (Kg, L)
- ❖ N° Lot (Si applicable)
- ❖ Date d'émission
- ❖ Emetteur

Chaque sachet doit être étiqueté avec une couleur précise et collé par l'opérateur de production /magasinier/ personne (identification des zones transite des déchets). Par la suite, le sachet est pesé et le résultat est enregistré sur le log book (**figure 29**).



**Figure 29 :** Etiquette des déchets Dangereux et déchet non dangereux

#### **I.2.4 Stockage**

Le stockage est le dernier maillon dans la chaîne de gestion des déchets.

Après avoir pesé et étiqueté le sachet, ce dernier est transféré dans la zone SAS/transitaire avant le déplacement des déchets vers les sites précis (vers le site de stockage VS/AB).

L'objectif est d'assurer dès le début du cheminement le stockage sécuritaire des déchets en attendant l'élimination finale en respectant les conditions particulières à chaque catégorie de déchets

#### **I.2.5 Transport**

Le transport des déchets permet de les acheminer du lieu de collecte et de stockage aux usines de traitement (centre de tri, unité de valorisation ou le prestataire externe).

Le prestataire se charge de faire sortir les déchets et signe sur la fiche de sortie (**Figure30**) pour les traiter. Cela sert à assurer de façon sécuritaire la collecte et l'acheminement des déchets « à risque » au lieu de stockage central en tenant compte des caractéristiques des déchets à transporter.

Date : .... / .... / .....

Type (Dangereux /non Dangereux)	Nature (Solide/liquide/ amoxicilline /graisse/verre)	Désignation Poids
Déchets Dangereux		
Déchets Non Dangereux		
Bois et palettes	-	
Autre Déchets Solides		
Autre Déchets Solides		
Autre Déchets		
Autre Déchets		
<b>(brut) en kg</b>		<b>Poids total</b>
Incinération <input type="checkbox"/>		Recyclage <input type="checkbox"/>
<b>Nom et Signature Responsable sécurité</b> : .....		<b>Date</b> : .....
<b>Nom et Signature de l'agent</b> : .....		<b>Date</b> : .....
<b>Réception par (Nom de la société d'incinération ou recyclage)</b> : .....		
<b>Date, Visa et Cachet</b> : .....		<b>Date</b> : .....

**Figure 30 : PV de Transfert / sortie des déchets hors site**

**I.2.6 Gestion administrative de la sortie des déchets pour destruction**

**Important**

Les chefs de lignes de divers départements doivent s’assurer que les déchets qui sortent de leurs zones sont dénaturalisés :

- Flacon vidé, avec étiquettes barrées
- Aluminium portant la mention de la compagnie barrée avec un marqueur indélébile
- Blister débistré
- Etais/notices déchirés

L’avis de sortie des déchets est édité à partir d’un carnet à 03 souches :

- La souche blanche est destinée au responsable EHS ;
- La souche jaune est destinée au procureur ;
- La souche rose est destinée au prestataire. Elle servira de bon de livraison.

### **Enregistrement**

Après transfert des déchets aux zones de stockage, un enregistrement des déchets par département et catégorie est réalisé sur un fichier Excel par un agent EHS.

Pour les DSD émis par la production, ils sont d'abord enregistrés sur un log book puis sur le tableau Excel.

### **Évacuation des déchets**

Le traitement des déchets doit être organisé à partir d'un tri efficace dans l'ordre de priorité suivant :

- 3RV
- À évacuer par une décharge publique
- À évacuer par un prestataire pour incinération
- À stocker en attente de solution pour traitement

Le choix des modes d'élimination est très important. Ils doivent avoir le plus faible impact sur l'environnement et un coût économique acceptable.

Un programme d'évacuation de déchets doit être réalisé par le service EHS pour l'évacuation des déchets par la décharge publique ou par un prestataire (pour recyclage ou incinération).

L'emballage des déchets spéciaux dangereux doit comporter des étiquettes lisibles et indélébiles permettant d'identifier les déchets spéciaux dangereux qu'ils contiennent : étiquettes des déchets spéciaux dangereux

Le choix du sous-traitant pour l'incinération est très important ; il doit être agréé par l'État algérien et par la suite, il sera audité par un représentant qualifié de GSK.

Le transporteur de DSD doit être titulaire d'une autorisation de transport en cours de validité et d'un document de mouvement qui doivent être présentés lors de chaque opération de transport de DSD. À l'issue de chaque opération, l'expéditeur, le transporteur et le destinataire de DSD sont tenus de signer le document de mouvement.

Un agent polyvalent EHS doit accompagner le transport des déchets produit fini / vignette imprimée et un lot rejeté d'articles de conditionnement imprimé.

On doit s'assurer que le transport, la destruction, l'incinération et le recyclage doivent être effectués de manière à se conformer à la législation locale en matière d'environnement

Le mode de transport des déchets doit être adapté au site et à la situation géographique où se trouve l'entreprise GSK. Il doit être conforme à la réglementation nationale algérienne du secteur des transports. Des déchets dangereux ne doivent pas être déplacés en même temps que des déchets non dangereux. Des véhicules distincts doivent être utilisés pour chacune de ces deux catégories et le transport des déchets dangereux doit se faire conformément à la réglementation en vigueur.

Il faut relever que sur le plan réglementaire, la gestion des déchets dangereux en Algérie est formellement réglementée. Ils ne peuvent être traités en vue de leur élimination ou valorisation que dans des installations autorisées par les autorités compétentes. Les établissements et entreprises qui produisent, détiennent, transportent ou gèrent ces catégories de déchets sont tenus de communiquer chaque semestre aux dites autorités toutes les informations sur leurs origines, leurs quantités, leurs caractéristiques, leurs destinations et le mode de leur gestion. Au cours des opérations de collecte, de transport et de stockage, les déchets dangereux doivent être emballés dans des sacs appropriés et étiquetés conformément aux normes en vigueur. Il est fait obligation à l'entreprise de conclure des contrats de sous-traitance ou d'assurances couvrant en totalité leur responsabilité contre les risques résultant de la production de ces déchets, de leur transport et de leur gestion.

Sur le plan de la responsabilité, toute personne qui dépose ou fait déposer des déchets dangereux auprès d'une personne ou d'un établissement ne comptant pas parmi les installations agréées pour l'élimination des déchets dangereux est considérée comme solidairement responsable avec lui de tout dommage causé par les déchets.

À l'issue de chaque destruction, un certificat de destruction doit être délivré par l'entreprise ayant pris en charge l'opération de destruction. Ce certificat doit être archivé de façon sécurisée par le responsable EHS et une copie doit être archivée au niveau de l'administration. Il en est de même pour l'élimination par recyclage.

La société d'incinération devra accuser réception des déchets sur l'avis de sortie à réception des déchets et le retourner au responsable des moyens généraux.

Après destruction, le prestataire transmet un PV de destruction dûment signé par un huissier de justice.

Le suivi de la destruction est assuré par le responsable des moyens généraux.

Le PV de destruction et l'avis de sortie des déchets seront archivés par le responsable EHS.

## **II.    Traitement des déchets**

L'attente d'engagement en matière d'économie circulaire n'a jamais été aussi prenante qu'aujourd'hui. La prise de conscience des dérives économiques, la surconsommation paroxysmique et la peur du futur n'épargnent aucun secteur et exhortent les industries à trouver de nouveaux modèles économiques visant à prévenir les dommages environnementaux et à optimiser la gestion des ressources.

Bien entendu, l'industrie pharmaceutique n'échappe pas au phénomène. Mais comment intégrer au mieux la prévention des déchets, l'éco-conception, le recyclage, la synergie industrielle, la durabilité, etc. dans ce secteur œuvrant pour la santé et le bien-être ?

Par ses activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments, l'industrie pharmaceutique vise sans cesse à améliorer la santé humaine et vétérinaire.

Pour être louable, cette expertise médicale et technologique indispensable à la santé des individus doit désormais s'inscrire dans une approche responsable plus globale incluant la santé de la planète aussi.

Confrontée à des défis majeurs sur le plan mondial, l'industrie pharmaceutique a amorcé sa transition vers l'économie circulaire depuis plusieurs années déjà en veillant notamment à réduire ses émissions de gaz à effet de serre, en optimisant sa consommation d'eau et d'énergie, en diminuant la production de ses déchets et en limitant les pollutions liées à ses activités.

De nombreux laboratoires (Allergan, Bayer, GSK, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Takeda, etc.) ont par ailleurs signé la déclaration Caring for climate et se sont engagés, en tant qu'entreprises, à lutter activement contre le changement climatique (préservation de l'environnement, développement durable, assainissement de l'eau, etc.).[2]

### **II.1    Recyclage**

Le recyclage est un procédé de traitement des déchets (industriels ou ménagers) de produits arrivés en fin de vie qui permet de réintroduire certains de leurs matériaux dans la production de nouveaux produits. Les matériaux recyclables comprennent certains métaux, plastiques cartons, papiers, verres, gravats, etc. [42]

Le recyclage a deux conséquences écologiques majeures. La première est la réduction du volume de déchets et donc de la pollution qu'ils causeraient. Il faut savoir que certains matériaux mettent des décennies, voire des siècles à se dégrader. La deuxième est la préservation des ressources naturelles puisque la matière recyclée est utilisée à la place de celle qu'on aurait dû extraire.

Le recyclage obéit à trois grands principes communément connus par la stratégie de traitement des déchets dite des trois R (Réduire, Réutiliser et Recycler).

Le premier regroupe les actions au niveau de la production pour diminuer les tonnages d'objets, par exemple les emballages, susceptibles de finir en déchets. Le deuxième regroupe les actions permettant de réemployer un produit usagé pour lui donner une deuxième vie pour un usage identique ou différent. Quant au troisième, il désigne l'ensemble des opérations de collecte et de traitement des déchets permettant de réintroduire dans un cycle de fabrication les matériaux qui constituaient le déchet [43].

Le tableau suivant, présente les déchets recyclables du laboratoire GSK.

**Tableau 10 :** Les déchets recyclables du laboratoire GSK

<b>Zone de génération</b>	<b>Déchets</b>
<b>Laboratoire</b>	Déchets papier
	Déchets plastique
<b>Production AB</b>	Cartons
	Étuis notices
	Sacs non poudrés
	Futs en kraft
	Futs en plastique
	Déchets consommables papier
<b>Engineering</b>	Huiles (lubrifiants)
	Déchets plastique (sac sels, bouteilles, futs, bidons)
	Déchets papiers (papier, carton)
	Déchets verre
	Chaises et accessoires bureau

	PVC
	Déchets acier, inox, métalliques non contaminés
	Déchets des batteries
<b>WH</b>	Palette cassées plastique
	Palette cassées bois
	Papiers impression
	Carton intercalaire/emballage
	Films étirables
	Déchets des refusés : articles de conditionnement : PVC/PLASTIQUE
	Déchets des refusés : articles de conditionnement : carton/papier
	Déchets des refusés : articles de conditionnement : verre
<b>Cantine</b>	Déchets plastiques
	Déchets carton / papier

Le management au service de l'environnement est devenu un domaine d'étude et de recherche, l'écologie industrielle s'affirme comme approche innovante. La stratégie d'optimisation de l'usage des ressources que propose l'écologie industrielle est prometteuse. Cette logique d'optimisation que GSK ALGERIE par la baie de son département EHS, n'a cessé d'accroître pour la réduction des flux de matières plastiques et autre en leur substituant par des matériaux eco-friendly.

Cette utilisation a pu contribuer à réduire les déchets single-use, et de facto réduction des déchets destinés à l'incinération ; augmentant ainsi le pourcentage de recyclage de ses déchets.

Le tableau ci-dessous récapitule le travail et le résultat qui a été fait par l'entreprise et chapoter par le département EHS, courant des deux précédentes années.

En 2020 une analyse de composition de flux de déchets SUP/GSK 2020 a été effectuée dans la cantine de l'entreprise, les bureaux et les espaces ERP. Cette composition est reprise dans les tableaux 11 et 12 ci-dessous.

**Tableau 11 : Compositions des déchets plastique single-use et solutions de remplacement**

Type d'article en plastique à usage unique	Article en plastique à usage unique	Position de gestion de la hiérarchie des déchets de l'article SUP	Nombre d'unités de plastique à usage unique achetées chaque année	Période de temps pour la quantité saisie	Poids de l'article en plastique à usage unique (grammes)	Poids total du plastique à usage unique (grammes)	Changer le type	Description du changement	Position dans la hiérarchie de la gestion des déchets de l'élément/de la solution de remplacement	Commentaires supplémentaires	État des données modifiées
Service restauration (cantine/food)	Flacon 1 litre Savon (lave-vaisselle)	6.Élimination sûre	240	Annuelle	650	156,000.00	Remplacé (nouvel article)	Remplacez-le par une bouteille de 5 litres	3.Recycler		Complete
Service restauration (cantine/food)	Bouteille d'eau	3.Recycler	40.320	Annuelle	18	725,760.00	Remplacé (nouvel article)	Remplacez-le par un distributeur d'eau et une bouteille isotherme pour chaque employé	1.Empêcher/(circularité)		Complete
Service restauration (cantine/food)	Limonade	3.Recycler	19.200	Annuelle	20	384,000.00	Remplacé (nouvel article)	Remplacez-le par de la limonade en verre	2. Réutilisation	Les bouteilles en verre retournent au fournisseur pour être réutilisées	Complete
Service restauration (cantine/food)	Tasse en plastique	3.Recycler	4.800	Annuelle	2	9,600.00	Remplacé (nouvel article)	Remplacez-le par une tasse en carton	6.Élimination sûre		Complete
Service restauration (cantine/food)	Assiette en plastique à la cantine	6.Élimination sûre	43.201	Annuelle	4	172,804.00	Remplacé (nouvel article)	Remplacez-la par assiette en verre (protocole créé pour le nettoyage des assiettes)	3.Recycler		Complete

**Tableau 12 : références et base de calcul**

Site	2020 competed (Kg)	Référence (kg) ou HC (nombre)	Objectif 2021 (80%) kg	Objectif 2022 (90%) kg	Objectif net 2021 en kg à livrer (après réduction de la quantité réelle réalisée en 2020 et 2021)	Quantité de référence du site selon la feuille D2	SUPR réelle achevée qté 2021 / Selon mise à jour du 19/05/2021	Remarques
Boudouaou (Nour El Houda)	31 Kg	172 HC (utiliser la formule)	1,376 Kg	1,548 Kg	00 Kg	Aucune ligne de base finalisée Site à livrer convenu 10 Kgs/ HC X 80%	1448 Kg	Le site continuera d'identifier des projets et des initiatives pour éliminer davantage de SUP Site terminé le document D1

L'estimation et l'évaluation des déchets générés et traités est basée sur une ration de production calculé théoriquement avec une valeur ciblée de 1376 kg.

Sur les deux graphiques ci-dessous, on peut observer que :

- Le taux de déchets plastique/ food est toujours stable et inférieur à la valeur ciblée pendant les quatre (04) premiers mois de la période d'étude.
- Entre avril-mai ; le taux de déchets grimpe et arrive presque à la valeur ciblée.
- A partir du mois de mai ; le taux de déchets plastique/food dépasse nettement la valeur ciblée et reste à ce niveau sur toute la période d'analyse.
- Quant au pourcentage de traitement et recyclage de ces déchets, nous pouvons remarquer sur le deuxième graphe qu'à partir du mois de mai ; le pourcentage dépasse nettement la valeur ciblée de presque -30% jusqu'à fin 2021.
- En résumé le procédé a non seulement réussi mais dépasse bien les prévisions et les objectifs fixés par le staff des services concernés.

L'élimination du plastique dans le site GSK (données selon fichier GSK)

Article		1/21	2/21	3/21	4/21	5/21	6/21	7/21	8/21	9/21	10/21	11/21	12/21
Supp	1376	566	566	566	1.275	1.448	1.448	1.448	1.448	1.448	1.448	1.448	1.448

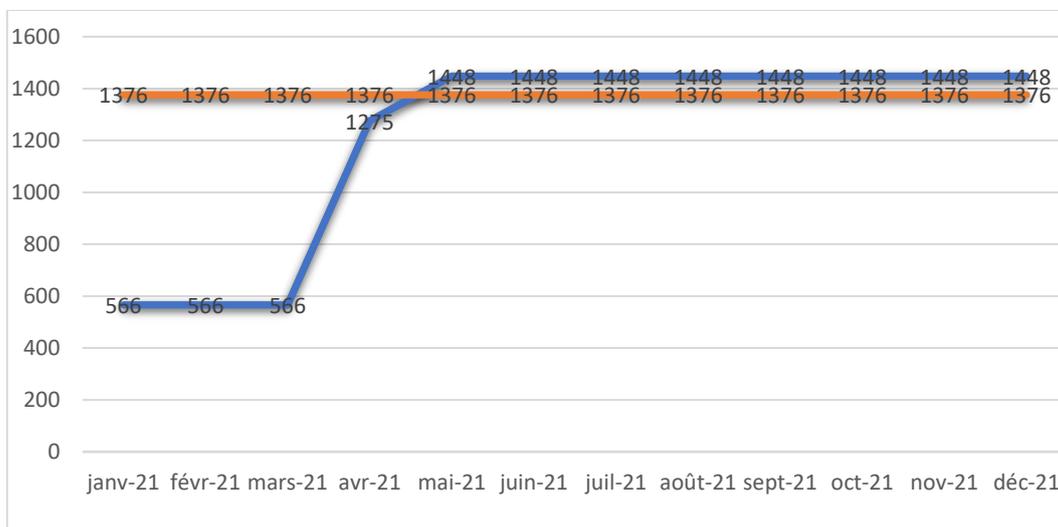


Figure 31 : Courbe montrant L'élimination du plastique dans le site GSK en 2021

Le pourcentage des déchets recycle dans le site GSK (données selon fichier GSK)

Article	1/21	2/21	3/21	4/21	5/21	6/21	7/21	8/21	9/21	10/21	11/21	12/21	
Total waste Reduction YTD	-3%	24%	11%	-1%	-16%	-22%	-30%	-31,00%	-18,00%	-27,30%	-27,30%	-31%	-32%

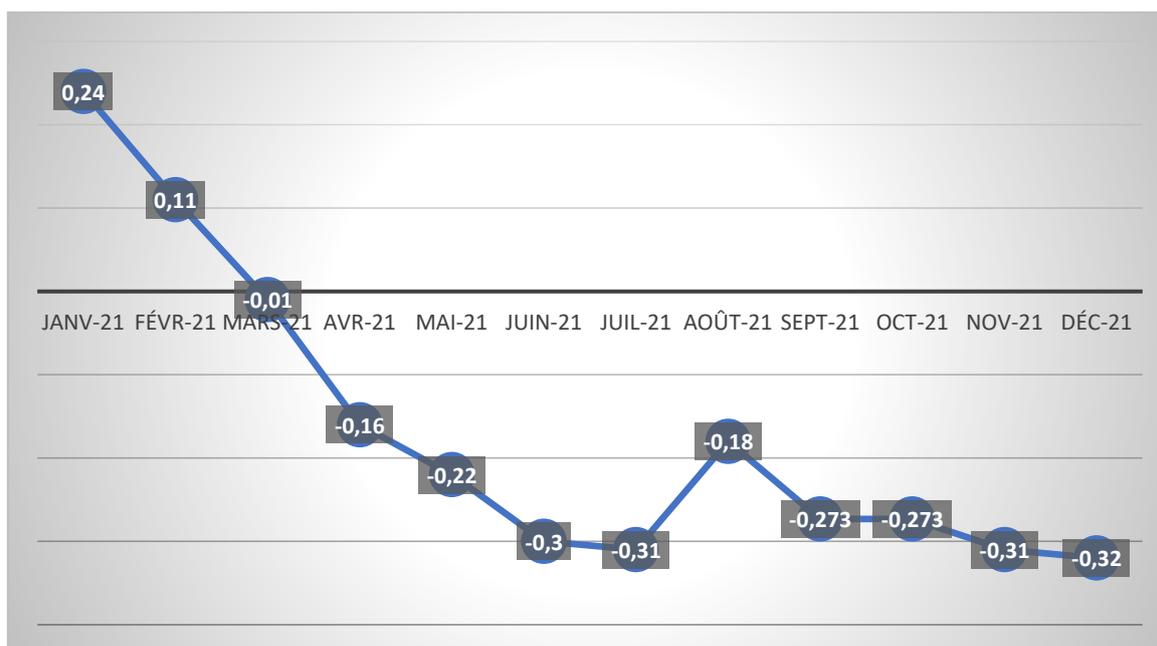


Figure 32 : courbe montrant la diminution du pourcentage des déchets recycle dans le site GSK en 2021

## **II.1   Incinération**

L'incinération est le plus ancien mode de destruction et le plus développé de traitement des déchets [44]. C'est un procédé thermique qui consiste à la destruction complète des déchets et leur transformation en éléments simples et inertes sous l'action d'une forte chaleur et de l'oxygène de l'air.

Le but de l'incinération des déchets est de traiter les déchets pour réduire leur volume et leur dangerosité, tout en capturant (et donc en concentrant) ou en détruisant les substances potentiellement nocives qui sont ou peuvent être libérées au cours du processus d'incinération. La principale caractéristique de l'incinération est la réduction du volume à environ 70 % à 90 % de sa masse.

### L'incinérateur pour déchets pharmaceutiques

Les incinérateurs de déchets pharmaceutiques sont conçus pour permettre l'incinération des déchets comme les médicaments, le matériel médical, la verrerie ou encore les déchets d'activités de soins à risque infectieux (DASRI). De tels incinérateurs doivent répondre aux normes décrites par l'Organisation Mondiale de la Santé concernant l'élimination thermique des déchets pharmaceutiques.

Les incinérateurs de déchets pharmaceutiques sont dotés d'une chambre de combustion où la température est comprise entre 800°C et 1000°C. Certains possèdent également des filtres haute température permettant la neutralisation des poussières et des éventuels composés toxiques comme la dioxine ou le furane qui sont produits lors de l'incinération.

Les incinérateurs de déchets pharmaceutiques permettent de valoriser l'énergie en produisant de la chaleur ou de l'électricité lors de l'incinération.[45]

Les déchets dangereux traités par incinération du laboratoire GSK, sont illustrées dans le tableau suivant :

**Tableau 13 :** Les déchets dangereux traités par incinération

<b>Zone de génération</b>	<b>Déchet</b>
<b>Laboratoire</b>	Déchets de CMR (autres que les solutions arséniées et les solutions de métaux lourds)
	Déchets Acide (Solution Acide)
	Déchets Base (Solution Basic)
	Déchets Phase mobile (solution HPLC)
	Solvants Karl Fischer (hydranal...)
	Déchets PF /MP (déchet reste d'analyse)
	Déchets verre souillé
	Déchets microbio liquide (milieu de culture)
	Déchets microbio solide (boîte de pétrie + gélose)
	Réactif solide et liquide périmée
<b>Production AB</b>	Cartons poudriers
	Sacs poudrés
	Déchets poudre aspirateur
	Déchets comprimés
	Flacons souillés
	Flacons vides non souillés
	Aluminium découpe blister
	Aluminium sachet
	Aluminium blister vides
	Poudre fine de trémie
	Sachets Augmentin froissés
	Charlotte, combinaisons, gants, masques et sur-chausses zone primaire
	Charlotte, combinaisons, gants, masques et sur-chausses zone secondaire
	Capsules flacons
	Film thermique
Cuillères / Doseurs	
	Solvants d'impression

<b>ENG</b>	Piles, les cartouches et toners d'imprimantes et photocopieurs... PC et cartouches d'encre
	Filtres de centrales de traitement d'air
	Pièces d'équipements (axes, pièces cassées) Aliage
	Filtres d'huile et filtres HVAC
	Tapis
	Roulements
	Lampes et néons, tubes fluorescents
	Pieces d'équipements (axes, pièces cassées) (Aluminium)
	Filtres traitement des eaux
	Produits chimiques
	Déchets électriques (câbles, goulottes, disjoncteurs, contacteurs, relais, etc.)
	Boues de traitement
	Déchets bureau nourriture
<b>WH</b>	Batterie
	Piles
	Cartouche d'encre
	Déchets des refusés : PF/MP
	Déchets des refusés : articles de conditionnement : Aluminium
<b>Infirmierie</b>	Déchets médicaux
<b>Cantine</b>	Déchets d'aliments
	Huiles de friture

### III. Etude de problématique / Solutions préconisées

L'entreprise génère la production de différents déchets dangereux (environ 80 t en 2021) et non dangereux (environ 70 t en 2021). Les déchets dangereux suivent des filières d'élimination en centre d'incinération externe ; la part valorisable des déchets dangereux est presque nulle.

Il est heureux de constater par ailleurs que les pouvoirs publics, la société civile et les citoyens en général sont de plus en plus conscients des dangers que représentent les DSD sur la santé et sur l'environnement. Il est tout aussi encourageant que tout le staff de l'entreprise GSK-Algérie s'organisent de mieux en mieux pour suivre et maîtriser les différentes étapes de la filière de gestion des déchets à la source ; c.à.d. depuis leurs tris dans les sites de production jusqu'à leur élimination adéquate en passant par leur conditionnement spécifique et leur transport.

Il est également intéressant de voir GSK Algérie adopter le système dite Zéro déchets ; il s'agit de réduire ses déchets en remplaçant peu à peu les objets jetables par des objets durables. (Voir analyses et évaluations rapportés précédemment)

Toutes ces adaptations risquent d'être insuffisantes pour la planète. D'où la pression croissante des populations et l'appel à la mise en place de politiques plus contraignantes.

Dans un récent rapport publié par The Prince of Wales's Corporate Leaders Group (CLG) – European industry in the 21st century: New models for resource productivity, quatorze entreprises européennes (issues de secteurs divers) parlent ouvertement de leur engagement, partagent les actions mises en œuvre pour améliorer la gestion des ressources utilisées et plaident en faveur d'un soutien politique plus appuyé de l'Union européenne et ses États membres pour accélérer la transition vers une économie circulaire efficace et durable [2].

L'objectif de cette étude de problématique est de recommander des solutions pratiques de gestion de déchets dangereux afin de réduire une partie voire la totalité de déchets dangereux dans certains départements du Laboratoire GSK. Les déchets dangereux ayant des propriétés nocives pour l'environnement et la santé humaine nécessitent, de la part des responsables, des actions très ciblées en matière d'audit et analyse de type de déchet, d'entreposage, de contenants, d'étiquetage et de suivi des déchets dangereux. De plus, une gestion adéquate par le service qui produit ces déchets permet non seulement de respecter le cadre légal mais aussi de faire preuve de diligence raisonnable.

Toutefois, le défi est notamment de gérer de petites quantités d'une grande variété de déchets pouvant changer selon les exigences technologiques et de la demande du marché.

À cet effet, la présente étude définit le contexte de gestion des déchets dangereux dans une entreprise pharmaceutique, incluant l'analyse de la composition de chaque déchet produit par les différents départements. Par la suite, une revue des options de réduction des déchets

dangereux selon les 3RV (réduction, réutilisation, recyclage et valorisation) est nécessaire. Ces options sont évaluées selon leurs impacts économiques, environnementaux et sociaux. Suite à ces analyses, des solutions et / ou recommandations sont formulées sur les pratiques générales de gestion, les pratiques spécifiques à la gestion de différents types de déchets dangereux et sur la procédure à suivre pour développer et incorporer, avec succès, des moyens de réduction des déchets dangereux du laboratoire GSK.

Cette étude du problème étant limitée à certains types de déchets, l'analyse d'autres types de déchets dangereux pourrait être nécessaire afin de répondre aux objectifs de l'entreprise en matière de gestion et traitement de déchets.

### III.1 Traitement de biodéchets de la cantine du Laboratoire GSK

**Solution : je propose l'installation d'une petite unité de valorisation de biodéchets par méthanisation.**

- Considérant l'importance de l'entreprise GSK sur la scène internationale.
- Vu la loi qui impose aux professionnels générant au moins dix tonnes annuelles de biodéchets d'en assurer la valorisation.
- Anticiper la législation qui soumettra d'ici 2028 (projet de loi) tout le monde (les industriels et les ménages tous confondus) au tri sélectif de leurs biodéchets.

L'installation de cette petite station nécessite un investissement faible, environ 200000 euros, ainsi que l'acquisition dans le cadre de CALPIREF d'un terrain de 2500m<sup>2</sup> environ, pas loin, et/ou de préférence à une distance de 5 à 10km de l'entreprise en vue de faciliter le transport et permettre de prévoir un voyage quotidien pour récupérer les déchets alimentaires de la cantine. Ce projet sera capable de valoriser les restes des assiettes du personnel ainsi que les déchets de cuisine.

Le temps de retour sur investissement est généralement de 15 ans.

Cette solution entre dans le cadre de la valorisation des biodéchets en énergie renouvelable. Puisque la station de méthanisation pourra fournir du gaz à partir de biodéchets, ce dernier pourrait être injecté directement au réseau de la SONEGAS.

Le biogaz a les mêmes caractéristiques que le gaz naturel tout en ayant l'avantage d'être renouvelable. Le coût de l'énergie électrique issu des biogaz, en attendant sa promulgation très

prochainement, est néanmoins supérieur à celle issue du gaz naturel, mais la préservation de l'environnement n'a pas de prix.

NB : Concernant le reste de déchets organiques ou en attente de la réalisation de cet investissement et pour une valorisation locale des biodéchets, je recommande la collecte de ces déchets alimentaires et les convertir en matière organique fertilisante (compost) qui servira à l'épandage des fermes situées à côté de GSK.

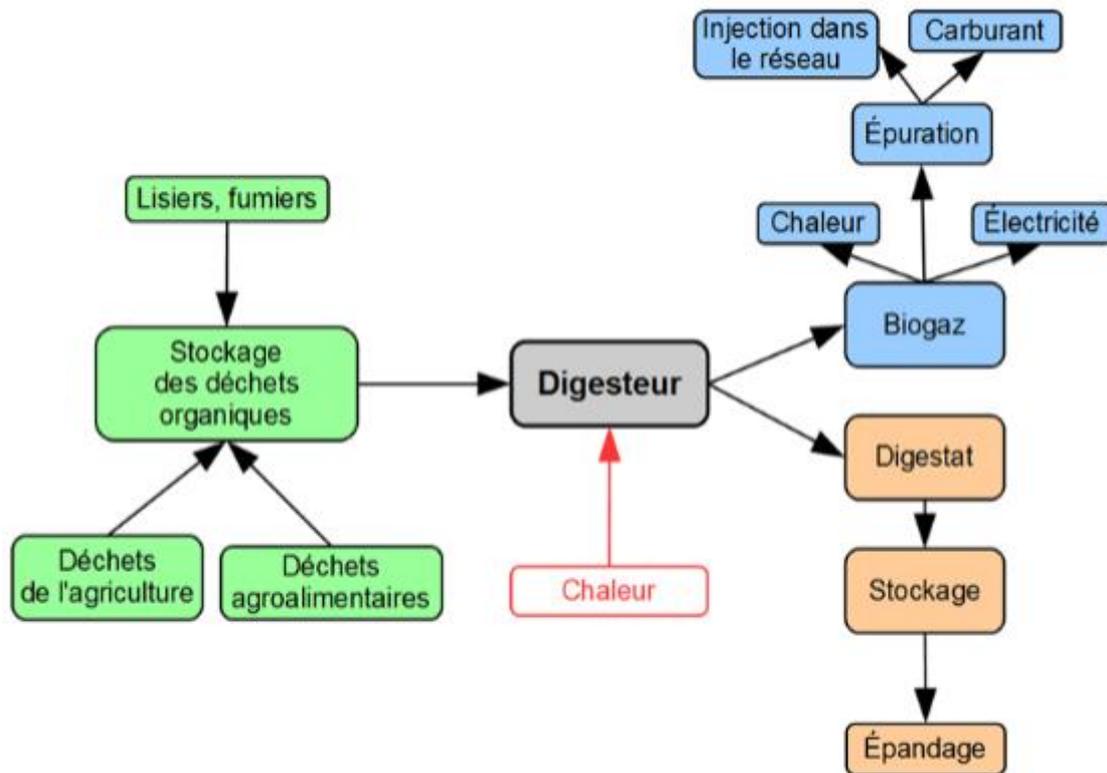


Figure 33 : Principe de la méthanisation

### III.2 Réduction de déchets de la cantine (Food) – huile de friture

**Solution** : je recommande l'identification, l'analyse et le recyclage des huiles de friture.

Les huiles de friture subissent une dégradation permanente lors de leur utilisation. Le processus de dégradation se caractérise par la formation d'un nombre important de produits : acides gras libres (AGL), acides gras oxydés, mono et di-glycérides, hydrocarbures, cétones, aldéhydes, alcools, triglycérides oxydés, dimères et trimères de triglycérides, monomères cycliques, etc. Certains de ces produits sont regroupés sous l'appellation « composés polaires », notamment les AGL, les mono et di-glycérides, les dimères et trimères de triglycérides (appelés polymères de triglycérides) ainsi que d'autres substances polaires oxydées (acides gras oxydés, triglycérides oxydés, etc.).

La réglementation déclare comme impropres à la consommation humaine toutes les huiles dont la teneur en composés polaires est supérieure à 25%.

Il existe plusieurs dangers émanant d'une huile trop utilisée :

1. Un danger pour la santé humaine si le taux de composés polaires est supérieur à 25%.  
En effet, la formation de composés polaires est potentiellement cancérigène.
2. Un risque de contaminations croisées pour les personnes allergiques. Par exemple, la cuisson de frites après la cuisson de beignets peut entraîner une réaction pour une personne allergique à l'œuf.
3. Un risque de dégradation :
  - Accélééré lorsqu'une huile n'est pas chauffée à la bonne température. Une huile ne doit pas être chauffée à plus de 170°C.
  - Prématurée due à la présence d'eau dans certains aliments ou encore à un mauvais nettoyage de la friteuse.

Il convient de contrôler la qualité de l'huile de friture avant chaque utilisation (ou au moins une fois par jour).

Pour un contrôle plus précis de la qualité de l'huile, il existe différents tests d'huile de friture : les tests manuels (avec réactif(s), bandelettes...) ou les tests électroniques.



**Figure 34 :** Tests d'huile de friture

- Le **TESTUİL** : je recommande ce modèle de test qui est très simple et fiable du marché :
  - C'est l'assurance d'être en conformité avec la réglementation sur les composés polaires alors que d'autres tests ne mesurent que les AGL qui sont une partie des composés polaires.
  - Facilité du contrôle : solution tout en 1, résultat en 3 minutes, lecture par colorimétrie franche alors que d'autres tests sont très difficiles à interpréter.

- Simplicité de stockage (-15°C à +40°C) et DLU longue, quand d'autres tests doivent être stockés à 4°C.
- Sécurité du mode opératoire : le test s'effectue avec une huile tiède entre 60°C et 80°C ce qui évite de se brûler avec une huile chaude à 180°C.
- Garantie d'économies : renouvelez votre huile uniquement si nécessaire.

Ce testeur d'huile de friture permet de vérifier en seulement quelques minutes si l'huile doit être remplacée ou non.

Tester son huile de friture permet aux cuisiniers de cantine de respecter la santé de leurs convives et de l'environnement. Pour rappel une huile avec un taux de composés polaires supérieur à 25% est potentiellement cancérigène. Par ailleurs, changer son huile au moment où elle est réellement dégradée fait faire à l'entreprise des économies et par conséquent réduit la quantité totale de déchets destinés à l'incinération.

Les huiles alimentaires usagées ne doivent en aucun cas être rejetées dans les égouts ou les poubelles ménagères.

Ces huiles alimentaires usagées et non-dangereuses doivent être stockées en fûts clairement identifiés. Ensuite, il appartient au responsable de gestion des déchets de faire appel à une entreprise se chargeant de la collecte et du recyclage des huiles ou de déposer ses huiles usagées dans des points de collecte.

### III.3 Traitement de la boue de la station d'épuration GSK

**Solution : Je recommande le Séchage rapide et la valorisation de la boue de la station d'épuration GSK.**

Il existe deux types de boues : **les boues urbaines**, résidus de l'épuration des eaux usées sanitaires et les **boues industrielles** produites par l'unité de traitement des eaux industrielles. La composition des boues urbaines et industrielles dépend du type de traitement des eaux usées de la station dont elles sont issues. Elles possèdent néanmoins des caractéristiques communes : elles contiennent toutes de l'azote, du phosphore et de la matière organique. Elles peuvent aussi contenir des substances indésirables telles que des Eléments Traces Métalliques (ETM), des Composés Traces Organiques (CTO), des micro-organismes pathogènes et des composés pharmaceutiques.

Les boues industrielles sont beaucoup plus hétérogènes et dépendent du type d'industrie dont elles proviennent. Il faut donc adapter le traitement des boues en fonction de leurs

caractéristiques (quantité, composition, pH, humidité) et du mode d'élimination ou de valorisation choisi. Les conditions économiques locales du moment (débouchés pour les produits, exutoire pour les résidus ultimes) doivent également être prises en compte.

Sécher les boues pour optimiser leur réutilisation.

Les limites de la déshydratation mécanique des boues rendent parfois nécessaire un séchage rapide par traitement chimique. Des sociétés indiennes ont développé divers procédés pour sécher les boues et permettre leur valorisation pour de multiples usages comme engrais, co-produits pour le compostage ou encore comme combustibles pour des usines d'incinération.

Le séchage des boues permet de les rendre aptes à leur réutilisation ou à leur destruction :

**Réduire le poids et le volume**

L'élimination de l'eau des boues permet de réduire leur volume et leur poids, ce qui facilite à la fois le stockage et le transport.

**Stabiliser les boues**

Le séchage permet de stabiliser les boues et donc de diminuer les nuisances olfactives et d'améliorer l'hygiénisation.

**Favoriser la réutilisation des boues**

Cette étape provoquant l'évaporation de l'eau permet de mettre en forme le produit final pour une utilisation en centre de compostage. Cela rend possible le recyclage des boues pour des usages agricoles.

**Faciliter l'élimination des boues**

Le séchage permet d'atteindre les minima légaux de siccité pour l'admission dans les fours de cimenterie, mais aussi d'augmenter le pouvoir calorifique des boues en vue de leur incinération.

**III.4 Prévention et Réduction des déchets de production pharmaceutique du Laboratoire GSK**

**Solution :** Je recommande vivement l'amélioration du système technologique de production et de mise en forme.

La production d'une certaine quantité de déchets est malheureusement inévitable. Partout où il est impossible d'arrêter complètement la production de déchets, celle-ci doit être réduite au minimum dans la mesure du possible.

## PENSER ACTION ET NON RÉACTION

Il ne suffit donc plus de penser en réaction au recyclage (notice, carton d'emballage, papier, seringues, aiguilles, etc.), à l'économie des ressources (eau, énergie, biodiversité, etc.), à la valorisation énergétique (récupération de l'énergie par incinération des médicaments non utilisés), à la sensibilisation collective (achat de médicaments responsable auprès des hôpitaux, des institutions et des particuliers), à l'innovation plus respectueuse de l'environnement ! Il est plus que temps d'imaginer de nouvelles stratégies industrielles incluant en amont l'éco-conception, des solutions pour limiter la production des déchets et pour réutiliser les matériaux secondaires, la valorisation des déchets, la synergie industrielle, le partage d'infrastructures, de matériel industriel, de ressources, de technologies, etc.

L'industrie pharmaceutique a tout à y gagner, elle aussi, en termes d'image. Il est certain que les consommateurs sensibles aux enjeux environnements se montreront plus confiants et fidèles vis-à-vis d'entreprises soucieuses d'œuvrer à la maîtrise de leur empreinte environnementale.

Il est possible, grâce à des mesures qui relèvent de la technologie et de l'administration, de limiter l'impact des opérations de fabrication des produits finis pharmaceutiques sur l'environnement. La prévention de la pollution passe par l'amélioration des procédés et des installations, le recyclage et la récupération des substances, le maintien de l'ordre et de la propreté et l'application de bonnes méthodes d'exploitation (Theodore et McGuinn, 1992).

**Solution :** Je recommande ces mesures permettant d'éliminer la production de certains déchets :

Dans la mesure de possible, rénover la ligne de conditionnement par un équipement de technologie récente : **Résultat : moins de poussières et de rebus.**

Mise à niveau des salles propres de production et annexe : **Résultat : prévention de la contamination bactériologique.**

Mettre en place une politique des achats interdisant expressément l'achat de produits contenant des substances toxiques comme le PVC et fixer des objectifs progressifs pour les substances qui ne peuvent pas encore être éliminées : **Résultat : réduction de déchets.**

Réduire la quantité d'emballage utilisée pour la livraison ou transport des produits : **Résultat : réduction de déchets.**

Mettre en place, sur chaque machine, un système d'intelligence artificielle IA de contrôle qui est un indicateur de suivi des pertes à faire remonter pour suivre la production des produits pharmaceutiques : **Résultat : limiter les pertes dues aux erreurs machines.**

La prévention et la réduction des déchets dangereux nécessitent la prise en compte des leçons tirées. Globalement, il faut procéder à l'inventaire, à la décontamination, à la destruction avec des technologies appropriées. Aussi, des actions de sensibilisation doivent être menées au niveau de tous les départements de l'entreprise en vue de l'utilisation des BAT (best available technology) et des BEP (best environmental practices).

# CONCLUSION GENERALE



### Conclusion Générale

L'Algérie Nouvelle, que nous construisons depuis juin 2020, est engagée dans un vaste chantier de réformes qui visent à diversifier l'économie nationale en dehors des hydrocarbures. Le secteur de l'industrie pharmaceutique, fort de son potentiel et de son caractère stratégique, a été identifié comme un secteur clé, pouvant être transformé d'un secteur budgétivore à un secteur créateur de richesses [46].

Dans ce contexte politico-économique, notre gouvernement considère que le secteur de l'industrie pharmaceutique a un potentiel de développement élevé et stratégique. Le Ministère en charge de l'industrie pharmaceutique nouvellement créé en 2020 (pendant la crise du COVID19), supervise plusieurs sinon la totalité des études afin d'assurer et de mettre en place une stratégie de développement du secteur et d'en identifier les éléments nécessaires pour assurer son succès. A cet effet, le gouvernement a inscrit ce secteur dans un programme national afin de fournir les études nécessaires à la prise de décision et à l'élaboration d'un plan d'action national de santé. Les universités peuvent être une force motrice pour cette industrie et d'autres secteurs de l'économie et contribuer ainsi à la croissance permanente du PIB du pays.

Mon travail de recherche et d'étude m'a permis d'élargir et d'approfondir mes connaissances en génie des procédés en général et particulièrement en ce qui concerne le domaine du processus pharmaceutique et la méthode de fabrication de médicaments sous forme de comprimés, de poudre et de sirop à l'échelle industrielle au niveau du laboratoire pharmaceutique GLAXO-SMITH KLINE – GSK ALGÉRIE.

Que d'ailleurs, sans l'aide du personnel technique je n'aurais pas pu réaliser et/ou assister aux différentes étapes technologiques très récentes dans ce secteur, par exemple, la pesée, les tests en cours de fabrication et les tests physico-chimiques et bactériologiques, le contrôle de qualité et la validation des lots, le contrôle de qualité d'air et de l'eau purifiés avec leurs tests suivant les règles et normes ISO et la pharmacopée européenne et les BPF.

Dans la politique de préservation de l'environnement et de la santé de la population, il fallait que je consacre la dernière partie de mon travail pratique à l'étude de la **problématique** de la gestion et du traitement des déchets de l'entreprise.

L'entreprise applique dans cet aspect très sensible toutes les réglementations et lois algériennes en vigueur en matière de respect et de gestion et de traitement des déchets, et non pas

uniquement celles-ci, mais aussi, applique la majorité des recommandations internationales les plus strictes et récentes.

Il est important de noter que chaque type de déchet possède une solution ou plusieurs techniques de traitement ; quant aux déchets solides ils suivront trois modes : le recyclage, ou réutilisation dans certains cas ; ou en dernier recours, l'incinération. Dans mon étude du classement des déchets de l'entreprise, j'ai constaté que l'entreprise dégage plusieurs types de déchets (voir annexe1) comme les déchets d'emballages, fûts, flacons, cartons, notices, palettes ainsi que les déchets spéciaux comme les comprimés et poudres issues des analyses de contrôle qualité et de validation, les eaux industrielles, les eaux usées et les déchets des cantines...

Sans oublier les déchets chimiques et les déchets gazeux...

Certains déchets, pour ne pas dire la majorité faute de moyens techniques, sont malheureusement encore sous-traités à d'autres prestataires externes pour les prestations d'incinération et ou de recyclage.

Dans le but d'arriver à ZÉRO LAND FILL la société GSK, n'a pas ménagé aucun effort pour le respect des lois en matière de recyclage, réemploi et réduction et valorisation des déchets industriels (3RV).

Enfin, j'espère que les recommandations que j'ai pu préconiser dans cet ouvrage éclaireront l'entreprise pour qu'elle puisse ; à mon avis, investir dans ce domaine pour le traitement des déchets pharmaceutiques qu'ils soient dangereux, banals, liquides, solides ou gazeux.

# REFERENCES



## Référence :

- [1] : **Veolia**, Augmenter les performances de l'industrie pharmaceutique, veolia.com, (2018), <https://www.veolia.com/fr/marches/industrie/performance-environnemental-industrie-pharmaceutique> .Date de consultation : (05/06/2022).
- [2] : **Aymeric Vericel**, Industrie pharmaceutique : vers une économie circulaire, economiecirculaire.org,(3/7/2019)  
<https://www.economiecirculaire.org/articles/h/industrie-pharmaceutique-vers-une-economie-plus-circulaire.html> .Date de consultation : (05/06/2022).
- [3] : **La production pharmaceutique c'est quoi ?**, leem.org, (05/ 02/ 2018),  
[https://www.leem.org/la-production-pharmaceutique-cest-quoi#:~:text=La%20production%20pharmaceutique%20regroupe%20l,en%20produits%20finis%20\(m%C3%A9dicaments\)](https://www.leem.org/la-production-pharmaceutique-cest-quoi#:~:text=La%20production%20pharmaceutique%20regroupe%20l,en%20produits%20finis%20(m%C3%A9dicaments)) . Date de consultation : (04/05/2022).
- [4] : **David Taylor**, The Pharmaceutical Industry and the Future of Drug Development, pubs.rsc.org, From Book Series: Issues in Environmental Science and Technology,(2015),<https://pubs.rsc.org/en/content/chapterhtml/2015/bk9781782621898-00001?isbn=978-1-78262-189-8> Date de consultation : (04/05/2022).
- [5] : **Hadiby Sarra**, procédé de fabrication d'une forme sèche : gestion et traitement des déchets pharmaceutiques, mémoire de master en génie pharmaceutique, université badji mokhtar-annaba Algérie, (2020).
- [6] : <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/pharmaceutical-industry>  
Date de consultation : (04/05/2022).
- [7] : **Matej Mikulic**. Global pharmaceutical industry. statista. (10/9/2021).  
<https://www.statista.com/topics/1764/global-pharmaceutical-industry/#editorialPicks>.  
Date de consultation : (04/05/2022).
- [8] : <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Industrie-pharmaceutique.html> Date de consultation : (05/05/2022).
- [9] : **Boutata Ouarda**, Etude de fabrication des produits diaphag ® 80mg et la gestion des déchets médicaux dans l'industrie pharmaceutique, mémoire de master en génie pharmaceutique, université badji mokhtar-annaba Algérie, (2018).

- [10] : **Xavier Gruffat**, Plus grands laboratoires pharmaceutiques du monde (chiffre d'affaires), Année 2021, pharmapro.ch, (16/02/2022)  
<https://www.pharmapro.ch/fr/N2768/plus-grands-laboratoires-pharmaceutiques-du-monde-chiffre-d-affaires.html> Date de consultation : (05/05/2022).
- [11] : **Bouchiouane Imane & Ghali Chahira**, Contrôle physico-chimique et microbiologique d'un produit pharmaceutique (PIMAG), Mémoire de Master en Biochimie Appliquée, Université Akli Mohand Oulhadj – Bouira Algérie, (2018).
- [12] : **Salaouatchi Mélissa & Tahrat Salim**, Maîtrise d'un processus de contrôle qualité physicochimique de « Augmentin PPSB 60ml », Mémoire de Master en Chimie Analytique, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene Algérie, (2021).
- [13] : **Article L5111-1. Code de la santé publique**,  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045404922](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922) Date de consultation : (04/05/2022).
- [14] : **Yann**, Tout savoir sur la formulation d'un médicament ? superprof.fr. (18/12/2017), [https://www.superprof.fr/ressources/scolaire/physique-chimie/seconde/familles-chimiques/formulation-medicament.html#chapitre\\_les-medicaments-generiques](https://www.superprof.fr/ressources/scolaire/physique-chimie/seconde/familles-chimiques/formulation-medicament.html#chapitre_les-medicaments-generiques). Date de consultation : (06/05/2022).
- [15] : **sanaa123**, Action du médicament, Compareteu.canalblog.com, (28/3/2021), <http://compareteu.canalblog.com/archives/2011/03/28/20753542.html> Date de consultation : (05/05/2022).
- [16] : **Lamara Mohamed Sarah & Chalal Assia**, récupération de la molécule du diclofénac de sodium à partir de son effluent pharmaceutique suite à un traitement membranaire, mémoire de master en chimie pharmaceutique, université mouloud mammeri de tizi-ouzou Algérie, (2015).
- [17] : **Bouchicha cherifa & Aouifer Badraa & Guembour Yasmina**, le contrôle de la qualité physicochimique et pharmaco toxicologique de deux médicaments de l'appareil respiratoire cas du salbutamol et la bromhexine, Mémoire en Biologie moléculaire et cellulaire, Université de Jijel Algérie, (2008).

- [18] : Les différentes formes de médicaments, [vidal.fr](https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html), (19/7/2021), <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html> . Date de consultation : (06/05/2022).
- [19] : [https://www.infirmiers.com/pdf/formes\\_pharmaceutiques.pdf](https://www.infirmiers.com/pdf/formes_pharmaceutiques.pdf) Date de consultation : (06/05/2022).
- [20] : Classification et grandes familles de médicaments, [docteurclic.com](https://www.docteurclic.com/traitement/classification-grandes-familles-de-medicaments.aspx), <https://www.docteurclic.com/traitement/classification-grandes-familles-de-medicaments.aspx> Date de consultation : (06/05/2022).
- [21] : **Sabrina Felson**, What Are Antibiotics? [webmd.com](https://www.webmd.com/a-to-z-guides/what-are-antibiotics), (03/11/2021), <https://www.webmd.com/a-to-z-guides/what-are-antibiotics> Date de consultation: (06/05/2022).
- [22] : **The Healthline Medical Network**, How Do Antibiotics Work? [healthline.com](https://www.healthline.com/health/how-do-antibiotics-work), (2/2/2022), <https://www.healthline.com/health/how-do-antibiotics-work> Date de consultation: (06/05/2022).
- [23] : **Pauline Gillard** , Quel impact environnemental ?, [maisonmedicale.org](https://www.maisonmedicale.org/Quel-impact-environnemental.html),(14/6/2020), <https://www.maisonmedicale.org/Quel-impact-environnemental.html> Date de consultation : (10/05/2022).
- [24] : **Bem recycling**, L'impact des produits pharmaceutiques sur l'environnement, [bemrecycling.com](https://bemrecycling.com/limpact-des-produits-pharmaceutiques-sur-lenvironnement/), (11/10/2019), <https://bemrecycling.com/limpact-des-produits-pharmaceutiques-sur-lenvironnement/> Date de consultation : (10/05/2022).
- [25] : **Algeria health sector market profile**, [tradecommissioner.gc.ca](https://www.tradecommissioner.gc.ca/algeria-algerie/market-reports-etudes-de-marches/0006431.aspx?lang=eng), (11/2/2022), <https://www.tradecommissioner.gc.ca/algeria-algerie/market-reports-etudes-de-marches/0006431.aspx?lang=eng> Date de consultation : (11/05/2022).
- [26] : **Wael El Zerey**, L'industrie pharmaceutique en Algérie de la production à la production durable, [economiecirculaire.org](https://www.economiecirculaire.org/articles/h/1-industrie-pharmaceutique-en-algerie-de-la-production-a-la-production-durable.html), (14/10/2020) <https://www.economiecirculaire.org/articles/h/1-industrie-pharmaceutique-en-algerie-de-la-production-a-la-production-durable.html> Date de consultation : (11/05/2022).
- [27] : **Chibane Mourad**, Évaluation du risque chimique au niveau de l'entreprise GSK Boudouaou, Mémoire de master en QHSE-GRI, École Nationale Polytechnique Algérie, (2016).

- [28] : **Mehandi Kahina & Aissani Med Nassim**, Quantification des risques chimiques de laboratoire d'analyse et contrôle qualité de Glaxo Wellcome Smith Kline par la méthode OPERA, Mémoire de Master en Management de la Qualité, Université M'hamed Bougara de Boumerdes Algérie, (2016).
- [29] : **Atoui Sonia & Midouna Ibtissem**, Contrôle microbiologique et physico-chimique d'une formule sèche d'un antibiotique, Mémoire de Master en Génie Biologique, Université A. Mira-Bejaia Algérie, (2017).
- [30] : **Bouarourene Mohammed & Sadi Mazigh**, Caractérisation et valorisation de quatre sources (thimanithine, Ait smail, samtaet el ainseur) de la région de Toudja wilaya de Bejaia, Mémoire de Master en sciences Agronomiques, Université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou Algérie, (2016).
- [31] : **Abbou Soumia**, Étude de Stabilité et Contrôle Qualité sur « Augmentin PPSB 60 ml », Mémoire de Master en Pharmacologie Moléculaire, Université Abderrahmane Mira de Béjaia Algérie, (2016).
- [32] : **Ouedraogo, S., Yoda, J., Traore, T. K., Nitiema, M., Sombie, B. C., Diawara, H. Z., ... & Semde, R.**, Production de matières premières et fabrication des médicaments à base de plantes médicinales, *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 15(2), 750-772, (2021).
- [33] : **Choudhary Ankur**, pharmaceutical water, pharmaguideline.com, <https://www.pharmaguideline.com/2012/09/pharmaceutical-water.html#:~:text=Water%20is%20one%20of%20the,and%20intermediates%2C%20and%20analytical%20reage> Date de consultation : (28/02/2022).
- [34] : **Boukhelif Ouardia & Rahli Nesrine**, L'étude des tendances des résultats de contrôle de l'eau potable, l'eau purifiée, et l'air dans l'industrie pharmaceutique et l'établissement des limites d'alerte et d'action, Mémoire de Master en Biochimie Appliquée, Université M'hamed Bougara de Boumerdes Algérie, (2016).
- [35] : **Eau purifiée**, hpci.ch, <https://www.hpci.ch/informations-juridiques> Date de consultation : (28/02/2022).
- [36] : **Systèmes de production d'eau purifiée EPU, EHP et EPPI pour l'industrie pharmaceutique, chimique et cosmétique**, snigpharma.fr, <https://www.snigpharma.fr/notre-offre/boucles-d-eau> Date de consultation : (28/02/2022).

- [37] : **Luft Waldemar**, Pourquoi la purification de l'air est essentielle à la production pharmaceutique, danthermgroup.com, (22/4/2022), <https://www.danthermgroup.com/fr-fr/aerial/pourquoi-la-purification-de-l-air-est-essentielle-%C3%A0-la-production-pharmaceutique> Date de consultation : (20/05/2022).
- [38] : **Geske Erica**, Compressed Air in Pharmaceutical Environments, america.sullair.com/, (21/1/2021), <https://america.sullair.com/en/blog/compressed-air-pharmaceutical-environments> Date de consultation : (28/02/2022).
- [39] : **Naoemie.L**, Que signifie le terme "HVAC" ? ,vmc2flux.fr, <https://www.vmc2flux.fr/blog/definition-hvac.php> Date de consultation : (28/02/2022).
- [40] : **Soyez prêts à réagir face au vieillissement de votre système HVAC**, aggrego.com, (7/2/2020), <https://www.aggreko.com/fr-fr/news/2019/nam-articles/construction/staying-ahead-of-your-aging-hvac> Date de consultation : (28/02/2022) .
- [41] : **NASSIMA ALLAOUA**, Gestion et traitement des hospitalière et pharmaceutique issus des etablissement de sante CAS EPH (Mohammed boudiaf) d'oum el bouaghi, Mémoire de Master en Chimie pharmaceutique, Université Larbi Ben M'Hidi –Oum El Bouaghi Algérie, (2020).
- [42] : **Recyclage - Définition et Explications**, techno-science.net, <https://www.techno-science.net/definition/3551.html> Date de consultation : (05/05/2022).
- [43] : **Mohamed Benotman**, Les ordures ménagères et leur recyclage, lematindz.net, (22/05/2014), <https://www.lematindz.net/news/14498-les-ordures-menageres-et-leur-recyclage.html> Date de consultation : (05/05/2022).
- [44] : **Dr Fadel Ammar**, Cours de Gestion et Traitement des Déchets Solides, MCB à Universite Mohamed Khieder –Biskra, (2017/2018).
- [45] : **Incinérateur pour déchets pharmaceutiques**, franceenvironnement.com, <https://www.franceenvironnement.com/sous-rubrique/incinerateur-pour-dechets-pharmaceutiques> Date de consultation : (05/06/2022).
- [46] : **MOT DE MR LE MINISTRE** (8/6/2021), <https://www.miph.gov.dz/fr/mot-daccueil/> Date de consultation : (15/06/2022).
- [47] : **GlaxoSmithKline**. Documentation interne : EHS-030/06.
- [48] : **GlaxoSmithKline**. Documentation interne : ENG-020/04.
- [49] : **GlaxoSmithKline**. Documentation interne : ENG-053/03.
- [50] : **GlaxoSmithKline**. Documentation interne.

- [51] : **JOURNAL OFFICIEL**, N°13 du 5/03/2006.
- [52] : **HADDANE Ayoub & BAHDAOUIA Zineb**, Suivi de traitement par boue activée et stabilisation des boues au niveau de la station d'épuration GlaxoSmithe (GSK) boudouaw, Mémoire de Master en science et génie de l'environnement Algérie, Université M'hamed Bougara – Boumerdès Algérie, (2018).
- [53] : **Benattia Farah Kenza**, La qualité microbiologique des médicaments, Mémoire de Master en Génie pharmaceutique, Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen Algérie, (2012).
- [54] : **Bouhadede Nedjla & Bedjaoui Majdala**, Contrôle qualité d'une forme liquide : sirop antitussif encofluide adulte, Mémoire de Master en Biochimie de la Nutrition, Université des frères mentouri Constantine 1 Algérie, (2019).

# ANNEXE



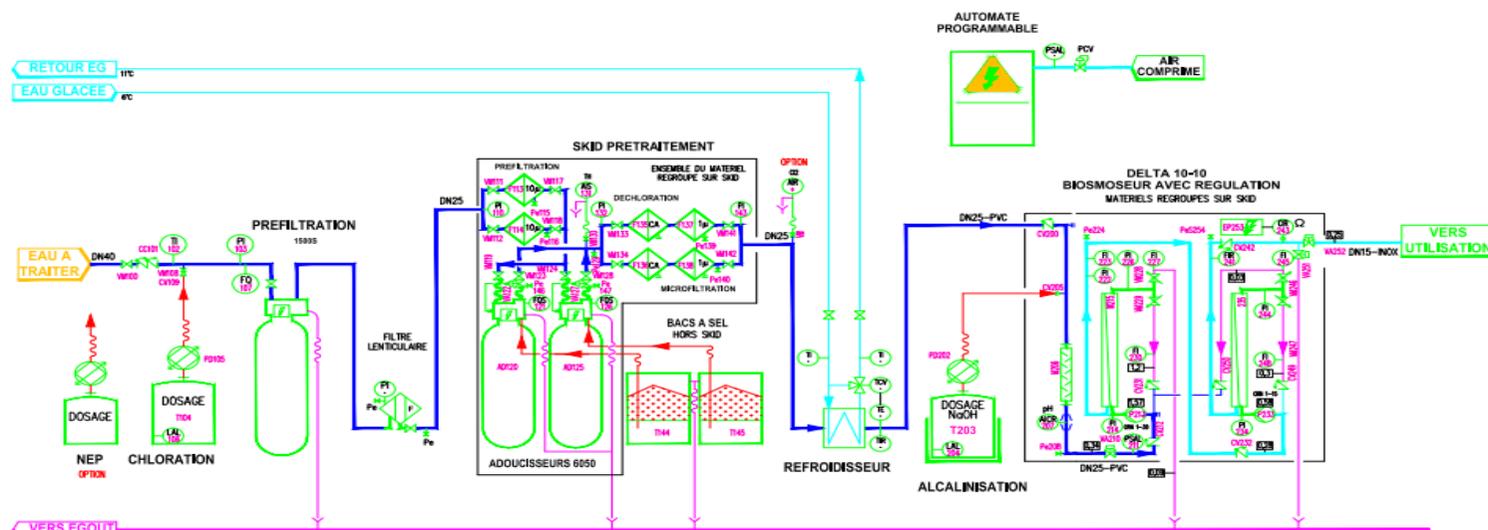
## Annexes :

## Annexe 1 : flux de déchets GSK

Zone de génération	Déchet	Classification	Type de contenant	Zone de stockage	Fréquence d'enlèvement	Préstatitaire chargé de l'enlèvement et traitement	Type de traitement
Laboratoire	Dechet de CMR (autres que les solutions arséniées et les solutions de métaux lourds)	Dechets Dangereux	Flacon ou Fut en plastique	Zone déchets AB/NAB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	Dechet Acide (Solution Acide)	Dechets Dangereux	Flacon ou Fut en plastique	Zone déchets AB/NAB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	Dechet Base (Solution Basic)	Dechets Dangereux	Flacon ou Fut en plastique	Zone déchets AB/NAB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	Dechet Phase mobile (solution HPLC)	Dechets Dangereux	Flacon ou Fut en plastique	Zone déchets AB/NAB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	Solvants Karl Fischer (hydranal...)	Dechets Dangereux	Flacon ou Fut en plastique	Zone déchets AB/NAB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	Dechet PF /MP (dechet reste d'analyse)	Dechets Dangereux	SAC rouge	Zone déchets AB/NAB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	Dechet verre souiller	Dechets Dangereux	SAC rouge	Zone déchets AB/NAB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	dechet Papier	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone déchets AB/NAB	Chaque jours(22jrs)	OURLOUM	recyclage
	dechet microbio liquide (milieu de culture)	Dechets Dangereux	Flacon ou Fut en plastique	Zone déchets AB/NAB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	dechet microbio solide (boite de petrie + gelose)	Dechets Dangereux	Sac rouge	Zone déchets AB/NAB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
dechet plastique	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone déchets AB/NAB	Chaque jours(22jrs)	OURLOUM	recyclage	
reactif solide et liquide perimée	Dechets Dangereux	Flacon ou Fut en plastique	Zone déchets AB/NAB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération	
Production AB	Cartons poudriers	Dechets Dangereux	carton	Zone déchets AB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	Sacs poudries	Dechets Dangereux	FUT en plastique	Zone déchets AB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	Déchet poudre Aspirateur	Dechets Dangereux	sac rouge + Fut en plastiq	Zone déchets AB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	Déchet comprimé	Dechets Dangereux	Sac rouge	Zone déchets AB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	Flacons souillés	Dechets Dangereux	Sac rouge	Zone déchets AB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	Flacons vides non souillés	Dechets Dangereux	Sac rouge	Zone déchets AB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	Aluminium découpe blister	Dechets Dangereux	Sac rouge	Zone déchets AB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	Aluminium sachet	Dechets Dangereux	Sac rouge	Zone déchets AB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	Aluminium blister vides	Dechets Dangereux	Sac rouge	Zone déchets AB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	Poudre fin de trémie	Dechets Dangereux	sac rouge + Fut en plastiq	Zone déchets AB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	Carton	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone déchets AB	Chaque jours(22jrs)	OURLOUM	recyclage
	Etuis notices	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone déchets AB	Chaque jours(22jrs)	OURLOUM	recyclage
	Sacs non poudriés	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone déchets AB	Chaque jours(22jrs)	OURLOUM	recyclage
	Sachets Augmentin froissés	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone déchets AB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	Charlotte, combinaisons, gants, masques et surchausses zone secondaire	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone déchets AB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	Charlotte, combinaisons, gants, masques et surchausses zone secondaire	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone déchets AB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	Capsules flacons	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone déchets AB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	Futs en kraft	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone déchets AB	Chaque jours(22jrs)	OURLOUM	recyclage
	Film thermique	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone déchets AB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération
	Fut en plastique	Dechet Non Dangereux	FUT en plastique	Zone déchets AB	Chaque jours(22jrs)	OURLOUM	recyclage
cuillères / Doseurs	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone déchets AB	3 a 4 fois par mois	Cintech	Incénération	
Dechet consommable papier	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone déchets AB	Chaque jours(22jrs)	OURLOUM	recyclage	

ENG	Huiles (lubrifiants)	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone dechet AB NAB	Chaque jours(22jrs	OURLOUM	
	Solvants d'impression	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone dechet AB NAB	Au besoin	Cintech	Incénération
	piles, les cartouches et toners d'imprimantes et photocopieurs_ PC et cartouches d'ancre,	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone dechet AB NAB	Au besoin	Cintech	Incénération
	filtres de centrales de traitement d'air	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone dechet AB NAB	Au besoin	Cintech	Incénération
	Déchets plastique ( sac sel , bouteille , fut,	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone dechet AB NAB	Chaque jours(22jrs	OURLOUM	recyclage
	Déchets papiers ( papier , carton ,,,)	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone dechet AB NAB	Chaque jours(22jrs	OURLOUM	recyclage
	dechet verre	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone dechet AB NAB	Chaque jours(22jrs	OURLOUM	recyclage
	Pieces d'équipements (axes, pièces cassées)	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone dechet AB NAB	Au besoin	Cintech	Incénération
	Filtres d'huile et filtres HVAC	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone dechet AB NAB	Au besoin	Cintech	Incénération
	Tapis	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone dechet AB NAB	Au besoin	Cintech	Incénération
	roulements	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone dechet AB NAB	Au besoin	Cintech	Incénération
	Lampes et neons , Tubes fluorescents	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone dechet AB NAB	Au besoin	Cintech	Incénération
	Pieces d'équipements (axes, pièces cassées)	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone dechet AB NAB	Au besoin	Cintech	Incénération
	chaises et accessoire bureau	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone dechet AB NAB	Chaque jours(22jrs	OURLOUM	recyclage
	dechet bois	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone dechet AB NAB	Chaque jours(22jrs	OURLOUM	recyclage
	Filtres traitements des eaux	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone dechet AB NAB	Au besoin	Cintech	Incénération
	Produits chimiques	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone dechet AB NAB	Au besoin	Cintech	Incénération
	PVC	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone dechet AB NAB	Chaque jours(22jrs	OURLOUM	recyclage
	Déchets acier , Inox , métalliques non contaminés	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone dechet AB NAB	Chaque jours(22jrs	OURLOUM	recyclage
	Déchets des batteries	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone dechet AB NAB	Chaque jours(22jrs	OURLOUM	recyclage
	Déchets électriques ( câbles, goulottes, disjoncteurs , contacteurs, relais, _etc)	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone dechet AB NAB	Au besoin	Cintech	Incénération
	Boues de traitement	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone dechet AB NAB	Au besoin	Cintech	Incénération
	dechet bureau nourriture	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone dechet AB NAB	Au besoin	Cintech	Incénération
WH	Palette Cassées plastique	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone dechet AB NAB	Chaque jours(22jrs	OURLOUM	recyclage
	Palette Cassées Bois	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone dechet AB NAB	Chaque jours(22jrs	OURLOUM	recyclage
	Papiers impression	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone dechet AB NAB	Chaque jours(22jrs	OURLOUM	recyclage
	carton intercallaire/emballage	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone dechet AB NAB	Chaque jours(22jrs	OURLOUM	recyclage
	Films étirables	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone dechet AB NAB	Chaque jours(22jrs	OURLOUM	recyclage
	Batterie	Dechet Dangereux	sac vert	Zone dechet AB NAB	Chaque jours(22jrs	OURLOUM	recyclage
	piles	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone dechet AB NAB	Au besoin	Cintech	Incénération
	cartouche d'ancre	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone dechet AB NAB	Au besoin	Cintech	Incénération
	dechet des refusé: PF/MP	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone dechet AB NAB	Au besoin	Cintech	Incénération
	dechet des refusé: Article de conditionnement : Aliminium	Dechets Dangereux	sac rouge	Zone dechet AB NAB	Au besoin	Cintech	Incénération
	dechet des refusé: Article de conditionnement :	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone dechet AB NAB	Chaque jours(22jrs	OURLOUM	recyclage
	dechet des refusé: Article de conditionnement :	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone dechet AB NAB	Chaque jours(22jrs	OURLOUM	recyclage
	dechet des refusé: Article d e conditionnement : Verre	Dechet Non Dangereux	sac vert	Zone dechet AB NAB	Chaque jours(22jrs	OURLOUM	recyclage
	Infirmierie	Déchets médicaux	DASRI	Contenants médicaux	Infirmierie	Au besoin	Cintech
Cantine	Déchets d'aliments	Dechet Organique	sac Rouge	Zone dechet cantine AB NA	1fois/semaine	Cintech	Incénération
	dechet plastic	Dechet Non Dangereux	Sac Vert	Zone dechet cantine AB NA	chaque jours	ourloum	recyclage
	dechet carton / papier	Dechet Non Dangereux	Sac Vert	Zone dechet cantine AB NA	chaque jours	ourloum	recyclage
	Huiles de friture	Dechets Dangereux	Fut en plastique Rouge	Zone dechet cantine NAB	chaque mois	Joy food	Incénération

Annexe 2 : Schéma de la production d'eau purifiée



Caractéristiques physico-chimique d'eau purifiée

Conductivité : <4.3 mS/cm à 25°C  
 Bactériologie : < 1000 CFU/ml  
 COT : <500 ppb  
 NO<sub>3</sub> : <500 ppb  
 Matériaux lourds (Pb,Ag,Hg,Ca,Co) : <0.1 ppm  
 Germes Aérobiqs : <0.1 ppm  
 Débit de production : 200 L/H

LI = INDICATEUR DE NIVEAU  
 PI = MANOMETRE  
 PSAL = PRESSOSTAT  
 TI = THERMOSTAT  
 Pe = PRISE D'ECHANTILLONS  
 FI = DEBITMETRE  
 AIS TH = TESTOMAT  
 AIS pH = pH-METRE  
 Cis Ω = RESISTIVIMETRE  
 PeS = PRISE D'ECHANTILLONS STERILISABLE  
 FQS = COMPTEUR  
 AIS Cl2 = CHLORE METRE  
 TCV = VANNE THERMOREGULEE

	02/05/03	02/05/03	02/05/03	02/05/03	02/05/03
PH (6.5-8.5)	7.07	7.17	7.15	7.1	7.26
CONDUCTIVITE (2500S/CM) 1728	2272	1972	1880	2006	-
RESISTIVITE	1.38	1.18	-	19.08	20.2
CaCO3	19	-	-	-	-
ANALYSEURS EN LIGNE					
CALCIUM Ca (200 MG/L)	163.78	187.87	200	186.2	190.0
MAGNESIUM (50 MG/L)	64.62	66.45	65.11	64.08	83.7
SODIUM (200 MG/L)	24.2	24.4	225.94	185	239.2
POTASSIUM (20 MG/L)	2.98	2.81	1.51	3	1.52
CHLORURE (500 MG/L)	222.26	231	231	230.96	230.66
SULFATE (500 MG/L)	165.65	273.4	316.18	124.28	257.9
BICARBONATE	54.72	542.9	567.3	556.36	542.9
DURETE TOTALE	271.69	298.6	312.52	262	327.2
TITRE ACIDE COMPLET TAC (MG/L)	179.5	-	186	-	176
ANALYSEURS EN LABORATOIRE					
AMMONIUM (0.5 MG/L)	MAX 0.02	10.173	0.026	TRACES	0.072
NITRITE (0.1 MG/L)	0.547	1.18	0.206	0.615	0.665
NITRATE (50 MG/L)	56.72	128.17	-	36.88	19.39
ORTHO-PHOSPHATE (0.5 MG/L)	MAX 0.04	TRACES	MAX 0.09	MAX 0.09	MAX 0.09
MATIERES ORGANIQUES (3)	-	-	0.73	-	-
ANALYSEURS MANOMETRIQUES					
FER TOTAL (0.5 MG/L)	MAX 0.05	MAX 0.05	MAX 0.05	MAX 0.05	MAX 0.09
MANGANESE (0.5 MG/L)	-	MAX 0.05	MAX 0.05	-	-
MATIERES ORGANIQUES					
FER TOTAL (0.5 MG/L)	MAX 0.05	MAX 0.05	MAX 0.05	MAX 0.05	MAX 0.09
MANGANESE (0.5 MG/L)	-	MAX 0.05	MAX 0.05	-	-
ANALYSEURS TITRES					
SILICONE Si (0.005 MG/L)	MAX 0.005				
CHLORE (1.5 MG/L)	0.028	MAX 0.005	MAX 0.005	MAX 0.005	MAX 0.005
PHOSPH (0.05 MG/L)	-	-	-	-	-
ALUMINIUM (0.2 MG/L)	MAX 0.005				
NICKEL	MAX 0.05	MAX 0.005	MAX 0.005	MAX 0.005	MAX 0.005
ANALYSEURS BACTERIOLOGIQUES					
COLIFORMES TOTAUX (0/100 ML)	0%	0%	-	0%	-
COLIFORMES FÉCAUX (0/100 ML)	0%	0%	-	0%	-
STREPTOCOQUES FÉCAUX (0/100 ML)	9%	0%	-	0%	-

## Annexe 3 : Schémas descriptifs de la centrale HV01-2

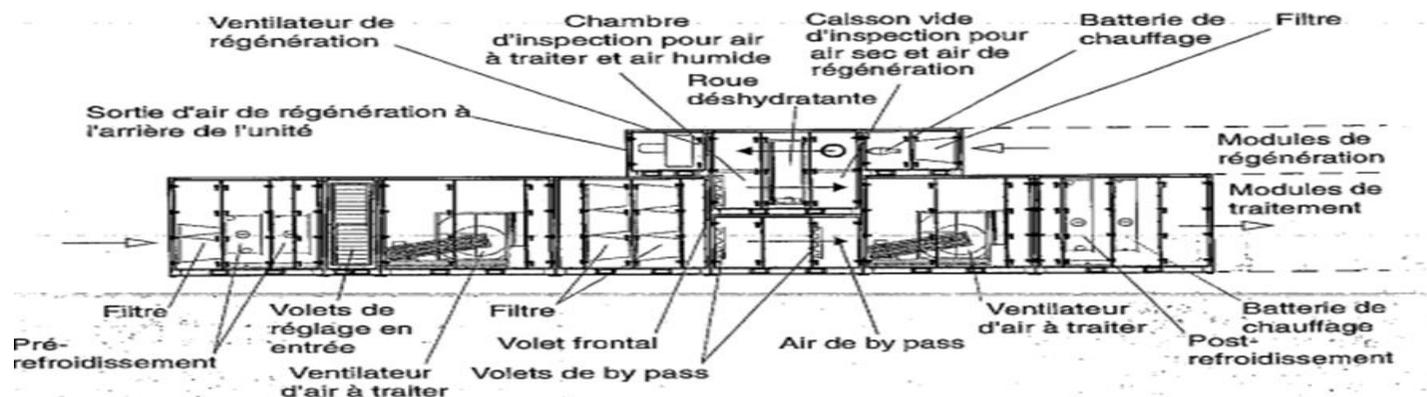


Figure 1-4. Identification des modules et composants fonctionnels

La référence d'un système MDS™ indique sa taille et les fonctions offertes :

**MDS 1500-070-M-G-4.4**

Taille de la roue déshydratante \_\_\_\_\_

Taille du système \_\_\_\_\_

Type de volet frontal et de volet de by pass \_\_\_\_\_

N=Aucun, par ex. pas de fonction by pass

F=Fixe, par ex. régalge manuel du volet

M=Modulé, par ex. volets réglables contrôlés par des moteurs/un équipement de contrôle.

Type de chauffage de régénération \_\_\_\_\_

E=Chauffage électrique

S=Serpentin à vapeur

G=Unité brûleur à gaz direc

Unité fonctionnelle \_\_\_\_\_

1=Module roue (MR)

2=Compartiment roue (CR)

3=Unité compartiment roue (UCR)

4=Systeme incluant le pré/post-traitement de l'air à traiter

Module électrique/électronique, 0 - 4 \_\_\_\_\_

0=Pas d'équipement électrique inclus de Munters.

4=Armoire électrique et équipement de contrôle de Munters.

Pour des informations détaillées, voir le *manual de référence MDS*.

## Annexe 3 : Compositions des déchets plastique single-use et solutions de remplacement

Type d'article en plastique à usage unique	Article en plastique à usage unique	Position de gestion de la hiérarchie des déchets de l'article SUP	Nombre d'unités de plastique à usage unique achetées chaque année	Période de temps pour la quantité saisie	Poids de l'article en plastique à usage unique (grammes)	Poids total du plastique à usage unique (grammes)	Changer le type	Description du changement	Position dans la hiérarchie de la gestion des déchets de l'élément/de la solution de remplacement	Commentaires supplémentaires	État des données modifiées
Service restauration (cantine/food)	Flacon 1 litre Savon (lave-vaisselle)	6.Élimination sûre	240	Annuelle	650	156,000.00	Remplacé (nouvel article)	Remplacez-le par une bouteille de 5 litres	3.Recycler		Complete
Service restauration (cantine/food)	Bouteille d'eau	3.Recycler	40.320	Annuelle	18	725,760.00	Remplacé (nouvel article)	Remplacez-le par un distributeur d'eau et une bouteille isotherme pour chaque employé	1.Empêcher/(circularité)		Complete
Service restauration (cantine/food)	Limonade	3.Recycler	19.200	Annuelle	20	384,000.00	Remplacé (nouvel article)	Remplacez-le par de la limonade en verre	2. Réutilisation	Les bouteilles en verre retournent au fournisseur pour être réutilisées	Complete
Service restauration (cantine/food)	Tasse en plastique	3.Recycler	4.800	Annuelle	2	9,600.00	Remplacé (nouvel article)	Remplacez-le par une tasse en carton	6.Élimination sûre		Complete
Service restauration (cantine/food)	Assiette en plastique à la cantine	6.Élimination sûre	43.201	Annuelle	4	172,804.00	Remplacé (nouvel article)	Remplacez-la par assiette en verre (protocole créé pour le nettoyage des assiettes)	3.Recycler		Complete

## Annexe 4 : Analyse de l'état actuel

## Current state analysis



### Deep Dive

Items	Janv	Févr	Mars	Avr	Mai	Juin	Juil	Août	Sept	Oct	Nov	Déc	Total Waste
Total Déchets Généré 2021	18550.92	14338.35	12556	7458	7735	6154	9127.65	6124.41	12466	12466	16570.87	26182	149729.2



Row Labels\$	Sum of Waste (Kilogram)
Total Recycled	70859
Total Incinerated	79882

### Actual 2021

Incinerated Waste > Recycled waste



### Site goal

Incinerated Waste < Recycled waste

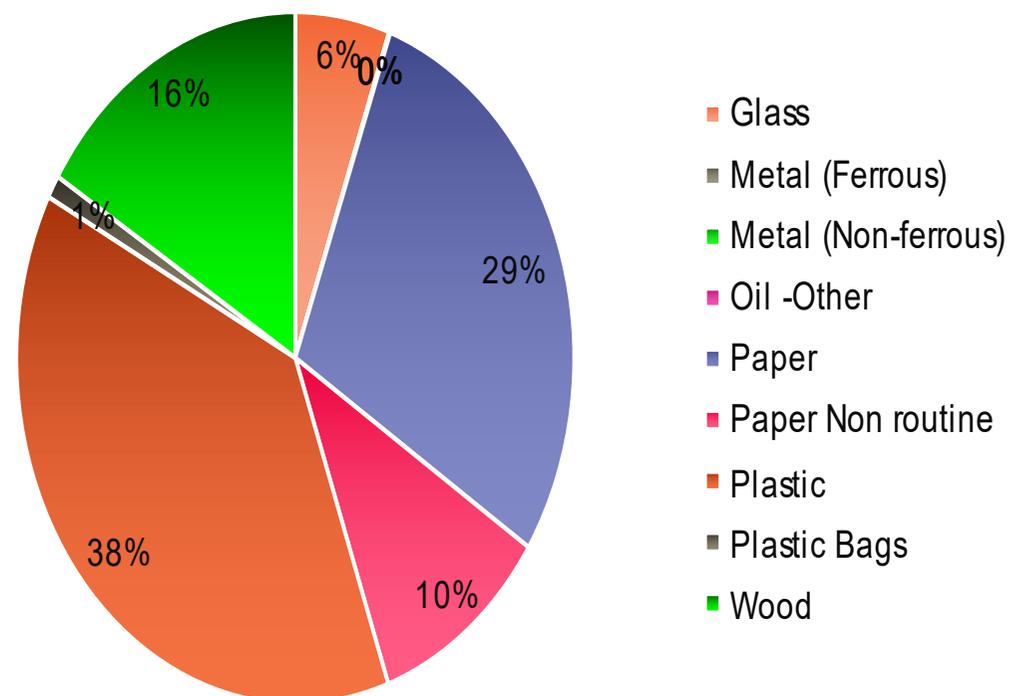
## Current state analysis



Deep Dive

Row Labels	Sum of Amount of Circula Waste (Kilogram)
Glass	3870
Metal (Ferrous)	39
Metal (Non-ferrous)	10
Oil -Other	5
Paper	20329
Paper Non routine	7342
Plastic	27009
Plastic Bags	761
Wood	11494
<b>Grand Total</b>	<b>70859</b>

### Waste recycled



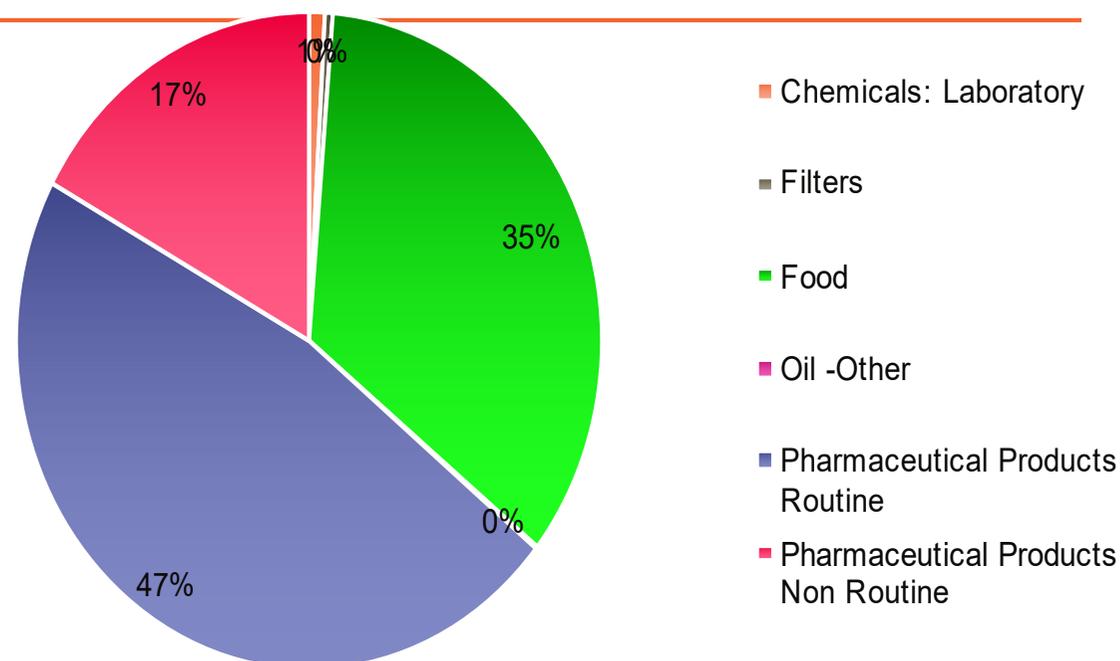
## Current state analysis



Deep Dive

Row Labels	Sum of Amount of Waste (Kilogram)
Chemicals: Laboratory	695
Filters	346
Food	27546
Oil -Other	82
Pharmaceutical Products Routine	37598
Pharmaceutical Products Non Routine	13615
<b>Grand Total</b>	<b>79882</b>

### Incinerated Waste



Items	Janvier	Fevrier	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Aout	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre	Totale (Kg)
Food	4538	3924.5	3778	1964	2017	873	1062	1115.96	2307.5	962	2444	2560	27545.96
Pharmaceutical Products	4558.28	4494.45	3264	895	3029.48	1711	3264.81	2518.96	3617.55	4641.28	5602.87	3065.97	37597.68

