



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou

Faculté des sciences

Filière : Chimie
Option : Chimie pharmaceutique

Mémoire de Master

Pour l'obtention d'un diplôme de Master en chimie pharmaceutique

Thème :

Récupération de la molécule du Diclofénac de sodium à partir de son effluent pharmaceutique suite à un traitement membranaire.

Dirigé par :

D.E. AKRETCHÉ
R. HAOUCHE
F. AYATI

Réalisé par :

M^{lle} LAMARA MOHAMED Sarah
M^{lle} CHALAL Assia

Devant la commission d'évaluation :

F. FERNANE	Professeur	Présidente
A. SAHMOUNE	Professeur	Examineur
R. HAOUCHE	Doctorante	Encadreur
F. AYATI	Maitre de conférence	Co-promotrice

Juillet 2015

Remerciements :

Le travail présenté dans cet écrit a été accompli au laboratoire d'Hydrométallurgie et de Chimie Inorganique Moléculaire de l'USTHB.

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

Nous commencerons par remercier et rendre grâce à Dieu le tout puissant pour nous avoir donné le courage et la volonté de mener à bon terme ce travail.

Nous tenons à témoigner notre profonde gratitude et adressons nos vifs remerciements à Mlle R. HAOUCHÉ, Doctorante à l'USTHB, qui a suivi notre travail avec beaucoup de rigueur et d'efficacité. Merci pour ses précieux conseils, sa disponibilité et son soutien.

Nos vifs remerciements également à Mr. D.E. AKRETCH, Professeur émérite à l'USTHB, pour nous avoir accueillies au sein de son laboratoire de recherche, pour avoir suivi notre travail et pour sa bienveillance.

Nous témoignons notre grande reconnaissance et tenons à remercier Mme Ayati, enseignante à l'UMMTO, pour avoir suivi notre travail, pour ses précieux conseils et sa disponibilité.

Nous adressons nos remerciements à toutes les personnes du laboratoire, pour leur aide, leur gentillesse et leur chaleureux accueil.

Nous remercions les membres du jury pour nous faire l'honneur d'examiner notre travail et notamment Mme F.FERNANE pour l'honneur qu'elle nous fait de présider le jury.

Un grand merci à tous ceux et celles ayant contribué de près comme de loin à l'aboutissement de ce modeste travail.

Enfin, nos chaleureux remerciements sont adressés à nos chers parents qui nous ont toujours encouragées dans nos études, et qui nous poussent chaque jour à aller de l'avant.

Tous les membres de nos familles sont associés à ces remerciements.

Dédicaces

En dépit des difficultés qui s'interposent
Les études sont avant tout
Notre unique et seul atout

Elles représentent la lumière de notre existence
Elles sont notre fierté et notre réjouissance

Aujourd'hui, ici rassemblés auprès des jurys,
Nous prions Dieu que cette soutenance
Fasse signe de persévérance

Nous serions ainsi enchantées
Par notre travail honoré

À mes chers parents bien aimés
Qui pour ma réussite ont toujours œuvré

À ma sœur et mon frère adorés
Qui ont toujours su m'accompagner

À toute ma famille qui m'a tant encouragée
En particulier ma chère tante qui m'a précieusement aidée

À tous ceux qui nous ont trop tôt quittés
Mais qui restent dans nos cœurs, pour l'éternité

À mes chers amis avec qui j'ai tant partagé
À toutes ces personnes qui me sont un exemple de courage et générosité.

À ma partenaire avec qui le travail n'était que plaisir et perspicacité
À vous chère Rosa qui avez su tellement nous apprendre avec tant de bonté.

Assia.

Dédicaces

C'est avec honneur que je dédie ce travail :

À mes très chers parents, pour tout ce qu'ils représentent pour moi, tous les sacrifices qu'ils font sans compter, ils ont toujours été présents pour moi. Merci de m'avoir donné les armes pour affronter la vie ;

À ma petite sœur, ma petite chérie, pour la joie et la bonne humeur que tu procures dans nos vies, reste comme tu es ;

À mes grands parents, présents ou partis, j'espère qu'ils sont fiers de moi ;

À ma partenaire de travail Assia, je n'aurai pas pu être plus ravie d'avoir partagé ce travail avec toi ;

À Rosa, vous avez été plus qu'un mentor, je ne saurai vous remercier pour votre accueil chaleureux, votre savoir faire indéfectible et votre bonne humeur quotidienne, merci pour ce que vous êtes ;

À mes amis qui me soutiennent, plus particulièrement : Céline, Islam, Faïza et Ania

À toute la famille Lamara Mohamed, et Ali Ahmed ;

Et à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Sarah.

SOMMAIRE :

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Nomenclature

Introduction générale 1

Revue bibliographique

Chapitre 1 : substances et effluents pharmaceutiques

Introduction	5
1.1. Substances pharmaceutiques	5
1.1.1. Définition des substances pharmaceutiques	5
1.1.2. Classification des médicaments	5
1.1.3. Origine d'un médicament	5
1.1.4. Processus de fabrication d'un médicament	6
1.2. Diclofénac de sodium :	6
1.2.1. Anti-inflammatoires	6
1.2.2. Historique du Diclofénac	7
1.2.3. Définition du Diclofénac de sodium	7
1.2.4. Caractéristiques du Diclofénac de sodium	8
1.2.5. Formes pharmaceutiques du Diclofénac de sodium	8
1.2.6. Mécanisme d'action du Diclofénac de sodium	8
1.2.7. Dangers et toxicité du Diclofénac de sodium	9
1.3. Effluents pharmaceutiques	10
1.3.1. Définition des effluents pharmaceutiques	10
1.3.2. Contaminants dans l'eau	10
1.3.3. Origine des effluents pharmaceutiques	10
1.3.4. Caractérisation des effluents pharmaceutiques	11
1.3.5. Réglementation concernant les rejets pharmaceutiques	11
1.3.6. Effluent du Diclofénac de sodium	12
Conclusion	12

Chapitre 2 : Généralités sur les traitements membranaires

Introduction	14
2.1. Généralités sur les traitements membranaires	14
2.1.1. Définition des traitements membranaires	14
2.1.2. Principe de la filtration sur membrane	14
2.1.3. Différents types de traitements membranaires	15
2.2. Procédés baromembranaires	15
2.2.1. Osmose inverse	16

2.2.2. Nanofiltration	16
2.2.3. Ultrafiltration	17
2.2.4. Microfiltration	17
2.3. Les membranes	17
2.3.1. Définition d'une membrane	17
2.3.2. Types de membranes	17
2.3.3. Types d'écoulement	19
2.3.4. Caractérisation d'une membrane	19
2.3.5. Conservation et préservation des membranes	20
2.3.5.1. Phénomène de colmatage	20
2.3.5.2. Nettoyage des membranes	21
2.4. Utilisation en industrie pharmaceutique	22
2.5. Limites d'utilisation de la filtration membranaire	22
Conclusion	23

Chapitre 3 : Ultrafiltration et Nanofiltration

Introduction	25
3.1. Ultrafiltration	25
3.1.1. Définition de l'ultrafiltration	25
3.1.2. Principe de l'ultrafiltration	25
3.1.3. Membranes d'ultrafiltration	26
3.1.4. Installation de l'ultrafiltration	26
3.1.5. Avantages et inconvénients de l'ultrafiltration	27
3.1.6. Applications de l'ultrafiltration	27
3.2. Nanofiltration :	27
3.2.1. Définition de la nanofiltration	27
3.2.2. Principe de la nanofiltration	28
3.2.3. Membranes de nanofiltration	28
3.2.4. Avantages et inconvénients de la nanofiltration	28
3.2.5. Applications de la nanofiltration	29
Conclusion	29

Chapitre 4 : Extraction liquide-liquide

Introduction	31
4.1. Généralités sur l'extraction liquide-liquide	31
4.2. Principe de fonctionnement de l'extraction liquide-liquide	32
4.3. Solvants d'extraction	32
4.4. Application industrielle de l'extraction liquide-liquide	33
4.5. Méthodes d'extraction du Diclofénac de sodium	33
4.5.1. Extraction du Diclofénac de sodium par l'acétate d'éthyle	33

4.5.2. Extraction du Diclofénac de sodium par un PEM	34
Conclusion	34

Expérimentation

Chapitre 5 : Matériels et méthodes

Introduction	37
5.1. Matériels	37
5.1.1. Produits utilisés	37
5.1.2. Appareillage	39
5.1.3. Dispositifs expérimentaux	41
5.2. Modes opératoires	44
5.2.1. Caractérisation de l'effluent	44
5.2.2. Dosage par UV-Visible	46
- Détermination expérimentale de la relation absorbance concentration	47
- Validation de la méthode de dosage	47
5.2.3. Nettoyage des membranes	48
5.2.4. Perméabilité hydraulique	49
5.2.5. Optimisation du procédé de filtration	49
5.2.6. Extraction du Diclofénac de sodium	50
Conclusion	

Chapitre 6 : Résultats et discussions

Introduction	53
Partie 1	53
6.1.1. Caractérisation de l'effluent	53
6.1.2. Validation de la méthode de dosage	54
Partie 2 : Optimisation des paramètres de filtration	58
6.2.1. Ultrafiltration	58
6.2.1.1. Caractérisation de la membrane	58
6.2.1.2. Optimisation du procédé de filtration	59
6.2.2. Nanofiltration	61
6.2.2.1. Caractérisation de la membrane	61
6.2.2.2. Optimisation du procédé de filtration	62
6.2.3. Comparaison entre les deux procédés de filtration	64
6.2.4. La filtration optimale	65
Partie 3 : Extraction du Diclofénac de sodium	67
6.3.1. Etapes de l'extraction	67
6.3.2. Evaluation de la sélectivité de la méthode d'extraction	70

6.3.3. Calcul du rendement	71
Conclusion	72
Conclusion générale	74
Références bibliographiques	
Annexe 1	
Annexe 2	
Annexe 3	
Annexe 4	

Liste des figures

Figures	Page
Figure 1.1. Structure du Diclofénac de sodium	7
Figure 2.1. Situation des techniques de séparation par membrane en fonction de la taille des particules retenues	16
Figure 2.2 : Membranes symétriques et asymétriques	18
Figure 2.3. Membranes cylindriques et planes.	18
Figure 2.4. Types d'écoulement	19
Figure 2.5. Densité de flux de perméat de l'eau en fonction de la pression transmembranaire.	20
Figure 2.6. Types de colmatage	21
Figure 3.1. Principe de l'ultrafiltration.	26
Figure 4.1. Technologies de séparation en fonction de la concentration en soluté	31
Figure 4.2. Schéma du principe de l'extraction liquide-liquide (étage théorique)	32
Figure 5.1. Poudre du Diclofénac de sodium	38
Figure 5.2. Schéma pilote de la nanofiltration	41
Figure 5.3. Schéma de la cellule Amicon.	41
Figure 5.4. Schéma de la membrane NF270	42
Figure 5.5. La membrane NF270	42
Figure 5.6. Schéma pilote de l'ultrafiltration	43
Figure 5.7. Schéma de la membrane d'UF	44
Figure 5.8. La membrane d'UF	44
Figure 5.9. Dispositif de mesure de la DBO ₅	45
Figure 5.10. Structure de la molécule d'acétonitrile	50
Figure 5.11. Structure de la molécule de l'acétate d'éthyle	51
Figure 6.1. Comparaison entre la dureté de l'effluent et de l'eau du robinet.	53
Figure 6.2. Pic d'absorption du Diclofénac sodique pur et en comprimés.	54
Figure 6.3. L'absorbance en fonction de la concentration	55
Figure 6.4 Variation de la densité de flux de perméation en fonction de la pression.	58
Figure 6.5. Variation de la densité de flux de perméation en fonction de la pression à différents débits de pompe.	59
Figure 6.6. Variation des %R en fonction des pressions.	59
Figure 6.7 La conductivité en fonction de la pression	60
Figure 6.8. Variation de la densité de flux de perméation en fonction du temps	61
Figure 6.9. Variation de la densité de flux de perméation en fonction de la pression	61
Figure 6.10. Variation des %R en fonction de la pression.	62
Figure 6.11. La conductivité en fonction de la pression	63
Figure 6.12. Variation de la densité de flux de perméation en fonction du temps	63

Figure 6.13. Variation du %R en fonction de la pression à différents pH	64
Figure 6.14. Comparaison des résultats de DCO.	66
Figure 6.15. Précipitation après ajout de l'acétonitrile et centrifugation	67
Figure 6.16. Décantation	68
Figure 6.17. Elimination du solvant par évaporation	69
Figure 6.18. Le résidu avant séchage	70
Figure 6.19. Résidu du Diclofénac sodique extrait.	70
Figure 6.20. Spectre d'absorption dans l'UV visible des solutions de Diclofénac sodique.	71

Liste des tableaux

Tableau	Page
Tableau 1.1 Formes pharmaceutiques du Diclofénac de sodium	8
Tableau 1.2. Interaction du Diclofénac de sodium avec d'autres substances médicamenteuses.	9
Tableau 2.1. Différents types de traitements membranaires.	15
Tableau 4.1. Classification des solvants organiques les plus utilisés	33
Tableau 4.2. Applications et états d'activités de l'extraction liquide-liquide	33
Tableau 5.1. Les excipients utilisés pour la formulation des comprimés VOTREX®	37
Tableau 5.2. Appareillages et verreries utilisés	39
Tableau 5.3. Principales caractéristiques de la cellule Amicon	42
Tableau 5.4. Caractéristiques de la membrane NF270	42
Tableau 5.5. Caractéristiques de la membrane d'ultrafiltration	44
Tableau 5.6. Concentration en Diclofénac sodique des solutions étalons.	47
Tableau 6.1. Caractérisation de l'effluent.	53
Tableau 6.2. Résultats des analyses microbiologiques	54
Tableau 6.3. Concentrations utilisées pour l'évaluation de la linéarité	55
Tableau 6.4. Résumé des données d'exactitude	56
Tableau 6.5. Comparaison entre la membrane UF et la membrane NF	65
Tableau 6.6. Récapitulatif des paramètres optimaux des dispositifs de filtration	65
Tableau 6.7. Caractéristiques des perméats optimaux et comparaison avec l'effluent	66

Nomenclature

Liste des abréviations	
Abréviations	Définitions
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
FDA	Food and drug administration
C	Carbone
H	Hydrogène
Cl	Chlore
N	Azote
Na	Sodium
O	Oxygène
Si	Silicium
Mg	Magnésium
µg	Microgramme
Mg	Milligramme
G	Gramme
Kg	Kilogrammes
Nm	Nanomètre
Cm	Centimètre
Cm ³	Centimètre cube
ml	Millilitre
L	Litre
Å	Ångström
C°	Degré Celsius
Ppm	Partie par million
IM	Intramusculaire
IV	Intraveineuse
AVK	Anti-vitamine K
EPA	Environmental Protection Agency
H ₂ O	Molécule d'eau
DCO	Demande chimique en oxygène
DBO ₅	Demande biochimique en oxygène sur 5 jours
MES	Matières en suspension
NF	Nanofiltration
OI	Osmose Inverse
UF	Ultrafiltration
MF	Microfiltration
pH	Potentiel Hydrogène
T _{eb}	Température d'ébullition
PEM	Polymère à empreinte moléculaire
VP	Vinyl-pyridine
TH	Test of Hardness (Test de dureté)

ISO	International standarzation organization
NTU	Nephloétric turbidity unit (Unité néphloétrique de turbidité)
R ²	Coefficient de détermination
CV	Coefficient de variation
LOD	Limit of detection (limite de détection)
LOQ	Limit of quantification (limite de quantification)
ICH	International conference on Harmonization
P	Pression

Notations et symboles		
Symbole	Unité	Définition
Lp	L/h.m ² .bar	Perméabilité hydraulique
Jv	L/h.m ²	Densité de flux
R(%)	%	Taux de rétention
Rm	m ⁻¹	Résistance hydraulique
r(%)	%	Rendement

Introduction générale

Introduction générale :

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 5^{ème} 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 de leurs rejets liquides. Elles doivent donc s'équiper d'installations adéquates pour le traitement de leurs effluents.

Afin d'optimiser les opérations d'épuration, les techniques de traitement et de séparation, mettant en œuvre des membranes, suscitent ces quatre dernières décennies d'importants efforts de recherche et de développement. Ces procédés sont de plus en plus utilisés dans les secteurs d'activités des industries pharmaceutiques. Ce développement est lié aux avantages que ces procédés présentent.

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

Dans ce travail nous allons nous consacrer à l'effluent du Diclofénac de sodium qui est un principe actif de la classe des AINS utilisé dans la formulation de médicaments prescrits dans le traitement des inflammations (les rhumatismes par exemple). Il est assez mal éliminé des stations d'épuration classiques, avec des taux variables de 17 à 70 %, et son importante production par les industries pharmaceutiques fait que ce principe actif est considéré comme l'un des résidus pharmaceutiques les plus détectés dans l'environnement.

L'objectif de ce travail est l'extraction de la molécule du Diclofénac de sodium contenue dans un effluent pharmaceutique suite à un traitement membranaire.

Ce mémoire est structuré en 6 chapitres, les quatre premiers chapitres sont consacrés à la revue bibliographique.

D'abord, nous avons présenté quelques généralités sur les substances et effluents pharmaceutiques. Une description complète de la molécule du Diclofénac de sodium est aussi apportée.

Ensuite, nous avons présenté les techniques de traitement membranaire. Leurs différents procédés de fonctionnement et installations sont discutés. Les techniques de l'ultrafiltration et de la nanofiltration sont abordées et expliquées en détail.

Enfin, nous nous sommes intéressés aux bases de l'extraction liquide-liquide, une technique peu coûteuse utilisée dans la récupération et la purification des molécules.

Les deux derniers chapitres résument la totalité de nos manipulations et résultats.

Le chapitre matériel et méthode liste les produits, les appareillages et les dispositifs mis en œuvre dans notre étude, ainsi que les différents modes opératoires suivis.

Le chapitre Résultats et Discussions est dédié entièrement à la présentation et à l'interprétation de nos résultats. Il comporte trois parties :

La première traite les résultats de nos analyses et caractérisations, la seconde ceux de l'optimisation des procédés de filtration, enfin, la dernière partie aborde les résultats de l'extraction du Diclofénac de sodium.

Nous concluons ce mémoire par une récapitulation des résultats importants et recommandations pour les travaux à venir.

Revue Bibliographique

CHAPITRE 1

Substances et Effluents pharmaceutiques

Introduction

Récemment, les substances pharmaceutiques ont été considérées comme des polluants potentiels de l'environnement lorsqu'elles se retrouvent dans les eaux de rejet.

Les effluents pharmaceutiques sont générés par les industries pharmaceutiques, ils proviennent principalement des procédés industriels dont l'eau fait partie intégrante tel que le procédé de production ou de nettoyage. Ces effluents chargés des différents produits utilisés dans le processus de fabrication (principe actif, excipients, solvants...) doivent être traités et épurés avant d'être rejetés ou recyclés.

Dans ce chapitre, nous présentons quelques généralités sur les substances pharmaceutiques et sur le procédé de fabrication des médicaments. Nous donnons ensuite une description complète de la molécule du Diclofénac de sodium dont l'effluent fait l'objet de notre travail. Et pour finir nous présentons les effluents pharmaceutiques et de la réglementation les concernant.

1.1. Substances pharmaceutiques actives :

1.1.1. Définition d'une substance active (Médicament) :

Un médicament est défini comme étant une substance ou une composition possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard de maladies humaines ou animales. Il peut être administré chez l'homme ou chez l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques, en exerçant une action pharmacologique.

1.1.2. Classification des médicaments :

Les médicaments peuvent être classés selon leur classe thérapeutique ou leur classe chimique. Parmi les médicaments, des familles thérapeutiques sont notamment retrouvées par exemple : les antalgiques, les anti-inflammatoires, les psychotropes, les bêtabloquants, les antibiotiques, les diurétiques, les antiparasitaires et les antifongiques. **[1]**

1.1.3. 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. **[2]**

1.1.4. Processus de développement d'un médicament :

La fabrication des principes actifs est effectuée par l'industrie chimique à la demande des laboratoires pharmaceutiques. Ces derniers mettent ensuite les principes actifs en forme pharmaceutiques (sirops, comprimés, gélules, sachets, suppositoires...).

L'activité industrielle pharmaceutique englobe donc l'extraction, la synthèse, la fabrication, la transformation, la purification, et le conditionnement et emballage des produits utilisés comme médicaments pour l'Homme comme pour l'animal.

En général, cette activité se déroule en deux étapes :

- procédés primaires : pour la fabrication des ingrédients ou matières actives (matières premières).
- procédés secondaires : la conversion de ces ingrédients en produits pharmaceutiques prêts à l'emploi (formulation et conditionnement).

Par exemple, les principales étapes de fabrication des comprimés sont les suivantes :

- pesage du principe actif en poudre.
- mélange aux excipients.
- granulation.
- séchage de la poudre destinée aux formes solides.
- pressage des tablettes.
- emballage. [2, 3]

1.2. Diclofénac de sodium :

1.2.1. Anti-inflammatoires :

Un anti-inflammatoire est un médicament destiné à combattre une inflammation.

D'une façon générale, l'inflammation est une réaction de défense de l'organisme face à une lésion ou une agression, elle permet de neutraliser l'agent pathogène extérieur (Virus, parasite, bactérie, antigène) et de réparer les tissus lésés suite à un traumatisme, une brûlure ou une irradiation. [4]

Tous les anti-inflammatoires présentent des caractères communs :

- sur le plan pharmacologique : ils inhibent la synthèse de la prostaglandine.
- sur le plan activité : Ils possèdent en plus de leur activité anti-inflammatoire, des effets analgésiques et antipyrétiques.
- sur le plan chimique : Ils possèdent des fonctions acides ou des caractères acides.
- sur le plan effets secondaires : Ils provoquent une lésion de la muqueuse gastroduodénale (ulcère).

On distingue deux classes d'anti-inflammatoires :

- les Anti-inflammatoire stéroïdiens :

* Glucocorticoïdes naturels : Cortisone, Cortisol

* Glucocorticoïdes de synthèse : Prédnisone, Bétaméthasone

- les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : qui présentent aussi des effets antalgiques et antipyrétiques. Les plus connus sont l'Aspirine, l'Ibuprofène et le Diclofénac de Sodium.

1.2.2. Historique du Diclofénac :

La société CIBA qui autrefois se spécialisait dans la synthèse de la Fushine, s'est associée à GEIGY, une société de produits chimiques, donnant naissance à CIBA GEIGY en 1970, en Suisse.

Cette entreprise s'investit alors dans le domaine du médicament et des produits chimiques.

En 1973 CIBA-GEIGY innove en commercialisant le Diclofénac de sodium sous le nom de Voltarène®. Une fusion avec les laboratoires SANDOZ donne naissance à NOVARTIS en 1996. Le Diclofénac de sodium a été approuvé en 1998 par la Food and Drug Administration (FDA).

[5]

1.3.3. Définition du Diclofénac de sodium :

Le Diclofénac de sodium dérive de l'acide phényle acétique. Il fait partie de la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il présente une activité anti-inflammatoire, antalgique, et antipyrétique chez les humains et les animaux. [6]

Il est utilisé dans le traitement symptomatique de certaines douleurs, notamment les infections douloureuses, les migraines, les douleurs dentaires, les arthroses. Il est aussi indiqué dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes, ou en cas de sciatique.

Sa structure chimique est la suivante :

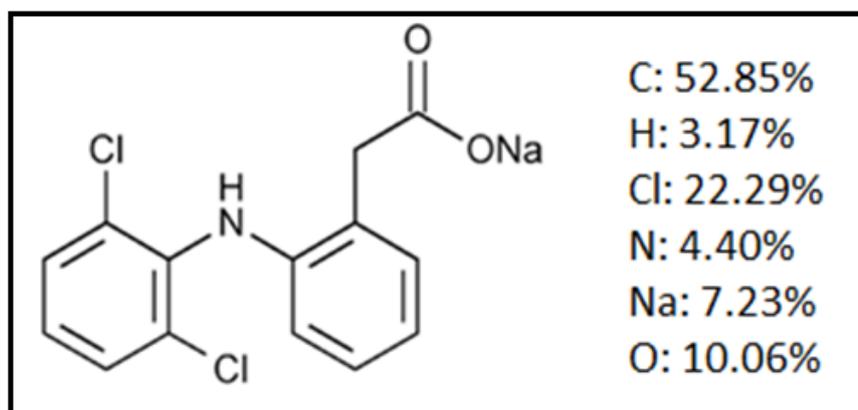


Figure 1.1. Structure du Diclofénac de sodium [7]

1.2.4. Caractéristiques du Diclofénac de sodium :

Nom latin : Diclofenacum natricum

Dénomination chimique : 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl] acetate de sodium.

Formule brute : C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂

Masse molaire : 318,1 g/mol

Aspect : poudre cristalline blanche ou légèrement jaunâtre, faiblement hygroscopique, et inodore.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et légèrement soluble dans l'acétone.

pH : entre 7 et 8 dans une solution à 1%

Densité : ~0,63 g/cm³.

Température de Fusion : 283°-285° [7]

1.2.5. Formes pharmaceutiques du Diclofénac de sodium :

Comme tout principe actif, le Diclofénac de sodium se présente sous différentes formes pharmaceutiques à différents dosages :

Tableau 1.1 Formes pharmaceutiques du Diclofénac de sodium [8]

Médicament	Forme de la présentation
VOLTAREN ACTI-GO 50mg, 25mg, 12,5mg	Comprimé enrobé
CATAFLAM 50	Poudre pour solution buvable
CATAFLAM DISPERSIBLE	Comprimé dispersible
Voltaren Retard	Comprimé à libération prolongée
Diclofenac Rapid "Orifarm"	Comprimé pelliculé
Diclone	Comprimé gastro-résistant
VOLTARENE 100 mg,	Suppositoire
Diclofenac Natrium HERMES 25 mg	Comprimé effervescent
VOLTAREN 75mg/3ml	Solution injectable (IM, IV)

1.2.6. Mécanisme d'action du Diclofénac de sodium :

Le mécanisme d'action du Diclofénac de sodium, comme pour les autres AINS, est la diminution de la production de prostaglandines du fait de l'inhibition de la Cyclo-oxygénase (Cox).

La Cox est une enzyme qui existe sous plusieurs formes dont chacune a ses spécificités :

- Cox-1 est plutôt impliquée dans les phénomènes plaquettaires et stomacaux.
- Cox-2 est spécifique à l'inflammation et la fièvre.

Chaque forme intervient au sommet d'une cascade de réactions aboutissant à la formation de substances impliquées dans :

- l'Inflammation.
- la fièvre.
- l'agrégation des plaquettes sanguines (à faible dose seulement).
- la protection de la muqueuse de l'estomac.

Ainsi, les AINS en provoquant l'inhibition des deux Cox entraînent une baisse des quantités de prostaglandines et de tromboxanes produites, et donc :

- diminution de l'inflammation : action anti-inflammatoire.
- diminution de la fièvre : action antipyrétique.
- diminution de l'agrégation des plaquettes : action antiagrégante plaquettaire. [4]

1.2.7. Dangers et toxicité du Diclofénac de sodium :

Comme tous les médicaments, le Diclofénac de sodium peut provoquer des effets secondaires et peut être à l'origine d'intoxications, notamment par surdosage ou par interaction avec d'autres médicaments, ainsi que d'allergies.

Les effets indésirables les plus couramment observés du Diclofénac de sodium sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères, des perforations ou hémorragies gastro-intestinales sont en particulier prévisibles chez les personnes âgées.

Comme tout AINS, le Diclofénac de sodium peut être responsable de gastrites, de nausées et de vomissements, il peut également provoquer des douleurs abdominales sévères.

Le Diclofénac de sodium a été lié à des crises cardiaques, accidents vasculaires cérébraux et des caillots de sang pouvant être mortels [9]

Le tableau suivant répertorie certains effets d'interactions du Diclofénac de sodium avec d'autres substances médicamenteuses (tableau 1.2)

Tableau 1.2. Interaction du Diclofénac de sodium avec d'autres substances médicamenteuses. [10]

Substance médicamenteuse	Effets
Anticoagulants (AVK et héparine)	- Augmentation du risque hémorragique
Méthotrexate	- Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate ; cette interaction est surtout marquée avec les pyrazolés et les salicylés.
Dispositif intra-utérin	-Diminution d'efficacité contraceptive
Lithium	-Risque d'augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques.
AINS entre eux (y compris les salicylés à fortes doses)	-Augmentation du risque ulcérigène et d'hémorragie digestive.
Sulfamides hypoglycémiants	- Risque d'hypoglycémie

1.3. Effluents pharmaceutiques :

1.3.1. Définition des effluents pharmaceutiques :

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

Selon EPA (*Environmental Protection Agency* 2003) et la banque mondiale, les principaux polluants pouvant être rencontrés dans les rejets des industries pharmaceutiques sont :

- les polluants organiques de diverses natures.
- les solvants.
- les métaux lourds. **[3]**

1.3.2. Contaminants dans l'eau :

L'eau, de par sa nature de solvant universel, n'existe que très peu sous forme de H₂O pure, car elle possède la propriété unique de dissoudre dans une certaine mesure chaque composant chimique.

De nombreuses substances peuvent contaminer l'eau, et afin de pouvoir prévoir les traitements de purification, il est indispensable d'en connaître les principales :

- les particules en suspension, y compris les colloïdes,
- les sels inorganiques dissous,
- les composés organiques dissous,
- les micro-organismes,
- les pyrogènes,
- les gaz dissous. **[11]**

1.3.3. Origine des effluents pharmaceutiques :

Les entreprises pharmaceutiques constituent la première étape du circuit du médicament. A partir de cette étape, il existe des rejets de substances médicamenteuses dans les eaux usées urbaines.

Cette industrie se divise en deux secteurs :

- L'industrie de phase primaire, chargée de l'obtention des principes actifs qui composent le médicament.
- L'industrie de phase secondaire, ou façonnage, chargée plus spécifiquement de la mise en forme du médicament.

La nature et l'origine de la pollution sont différentes selon l'activité de l'entreprise. Pour une industrie de phase primaire, la charge polluante en substances médicamenteuses est essentiellement issue des eaux de procédés. Elles sont constituées des eaux provenant des opérations d'extraction du principe actif des milieux de culture. Le rejet est quasi continu du fait des nombreux réacteurs utilisés.

Pour une industrie de façonnage, la pollution provient des eaux de lavage des cuves de mélange. Les premières eaux de lavage peuvent être très concentrées. Les rejets sont variables au cours de l'année en fonction de la demande.

Une étude américaine estime que 1 à 5% du produit fini est rejeté par l'industrie pharmaceutique pendant le processus de fabrication, ce qui pourrait tout de même avoir un impact non négligeable, compte tenu des quantités produites et rejetées en un endroit réduit. [12]

1.3.4. Caractérisation des effluents :

Les effluents provenant de la fabrication des médicaments ont des caractéristiques particulières suivant la nature du procédé de production. Le plus souvent, les usines pharmaceutiques sont polyvalentes et leurs eaux usées varient en volume et en composition, en fonction du mode de production et des produits finis.

Les données concernant la caractérisation des eaux des usines pharmaceutiques sont rares. Les paramètres de DCO, DBO₅, et MES (matières en suspension) sont les principaux paramètres caractérisant un effluent pharmaceutique.

En général le rapport DCO/DBO₅ est compris entre 2 et 4, ce qui correspond à un effluent moyennement dégradable. Dans le cas où il excéderait 5, les procédés biologiques habituellement utilisés ne sont pas alors suffisants pour éliminer les polluants au-dessous des limites acceptables. [13]

1.3.5. Réglementation concernant les rejets pharmaceutiques (les effluents pharmaceutiques):

Le rejet des effluents industriels est strictement encadré et réglementé. Afin de contrôler et d'estimer l'évolution des principaux rejets industriels, plusieurs extraits du journal officiel Algérien traitent des mesures à prendre pour limiter les effets nocifs causés par ces polluants.

Le décret exécutif n° 06-141 du 20 Rabie El Aouel 1427 correspondant au 19 avril 2006 définissant les valeurs limites des rejets d'effluents liquides industriels:

[Art. 4] : Toutes les installations générant des rejets d'effluents liquides industriels doivent être conçues, construites et exploitées de manière à ce que leurs rejets d'effluents liquides industriels ne dépassent pas à la sortie de l'installation les valeurs limites des rejets définies en annexe du présent décret et doivent être dotées d'un dispositif de traitement approprié de manière à limiter la charge de pollution rejetée. (Annexe N°4).

1.3.6. Effluent du Diclofénac de sodium :

Suite à son importante utilisation, le Diclofénac de sodium est considéré comme l'un des résidus pharmaceutiques les plus détectés dans les rejets d'eau. Il a été détecté dans les eaux agricoles à des concentrations de l'ordre du $\mu\text{g/L}$, mais aussi dans des échantillons d'eau destinée à la consommation.

Par exemple, des rejets de 45kg/jour de Diclofénac de sodium ont été évalués dans le Rhin, à Mayence, en relation avec la présence de plusieurs sites de production (Ternes, 2001) **[2]**

De ce fait, il peut exister des risques pour l'environnement associés à l'utilisation, le stockage, et le rejet de ce médicament que ce soit par les industries pharmaceutiques ou par les consommateurs.

Conclusion

Ce chapitre nous présente de manière générale les médicaments, leur provenance, leur développement, ainsi que leur fabrication. Il nous renseigne également sur les effluents pharmaceutiques, plus particulièrement l'effluent du Diclofénac de sodium qui fait l'objet de notre étude.

Cette recherche nous permet de mieux comprendre l'origine des polluants contenus dans les effluents des industries pharmaceutiques, ainsi que leur nature. Ces connaissances vont nous aider à mieux cibler les méthodes de traitement et de récupération.

CHAPITRE 2

**Généralités sur les traitements
membranaires**

Introduction

Les procédés de traitements membranaires ont pris, au cours de cette dernière décennie, de plus en plus d'importance dans le domaine du traitement de l'eau et ce n'est pas sans raison qu'elles sont considérées aujourd'hui comme la technologie du futur. En effet, elles assurent une épuration des effluents à la fois efficace et respectueuse de l'environnement, qui se fait quasiment sans aucune utilisation de produits chimiques.

Le développement industriel des techniques de solvo-transferts ne date que des années 1970. De nos jours, elles sont utilisées dans de nombreux secteurs comme l'industrie pharmaceutique, l'industrie agro-alimentaire, et la production d'eau potable. [14, 15]

Dans ce chapitre, nous allons tout d'abord présenter un certain nombre de généralités relatives aux procédés de traitement membranaires. Ensuite, quelques concepts relatifs à toute étude de ce type d'opérations seront expliqués : les différentes installations, leurs composantes, ainsi que les procédés de fonctionnement.

2.1. Généralités sur les traitements membranaires

2.1.1. Définition des traitements membranaires :

Les techniques de traitements membranaires sont des procédés physiques de séparation qui utilisent les propriétés de tamisage moléculaire d'une membrane poreuse. Le liquide contenant les constituants à séparer est soumis à une contrainte extérieure afin de lui faire traverser la membrane.

La filtration membranaire est donc une technique de filtration poussée. Elle permet de séparer l'eau des substances solubles, telles que les substances organiques, les matières en suspension et les métaux (particulaires ou ioniques). Elle est utilisable autant pour éliminer les polluants de l'eau résiduaire que pour produire de l'eau de process.

Les systèmes de traitements membranaires sont des systèmes de traitement à haut rendement qui séparent les polluants de l'eau et les concentrent. Ils servent à produire de l'eau pure à partir d'eau de réseau ou de nappe, à recycler de l'eau, à traiter des effluents, etc. [15, 16]

2.1.2. Principe de la filtration membranaire :

Le principe de base de la filtration membranaire consiste au passage d'un fluide à travers un média filtrant. L'effluent à traiter entre dans la membrane pour sortir en deux parties distinctes, le filtrat (ce qui est passé à travers la membrane) et le concentrat (le reflux retenu par la membrane). [16]

Les techniques de séparation membranaires mettent en œuvre des phases constituées :

- du fluide à traiter : l'effluent (une solution à dépolluer, une eau à dessaler...).
- du fluide traité (filtrat).
- de la membrane.

La membrane va jouer le rôle d'interface sélective entre les deux phases. Le transfert de matière d'une phase à l'autre va dépendre de l'intensité de la contrainte appliquée de part et d'autre de cette interface. Cette contrainte a pour but d'accélérer le processus de séparation. [15]

2.1.3. Différents types de traitements membranaires :

Les différentes opérations de séparation membranaires sont le plus souvent distinguées selon la force motrice régissant la séparation. Le tableau ci-dessous nous résume les différentes opérations selon leur force motrice.

Tableau 2.1. Différents types de traitements membranaires. [17]

Force motrice	Opération
Gradient de pression	Microfiltration, ultrafiltration, nanofiltration, osmose inverse, perméation de gaz.
Gradient de potentiel chimique	Pervaporation, dialyse.
Gradient de potentiel électrique	Electrodialyse, électrolyse sur membrane.
Gradient de température	Distillation membranaire

2.2. Procédés baromembranaires

Osmose inverse, nanofiltration, ultrafiltration, et microfiltration se définissent comme des procédés de séparation en phase liquide par perméation à travers des membranes permsélectives sous l'action d'un gradient de pression.

Ces procédés utilisent des membranes dont les diamètres de pores diminuent progressivement quand on passe de la microfiltration à l'ultrafiltration, puis à la nanofiltration (figure 2.1). [18]

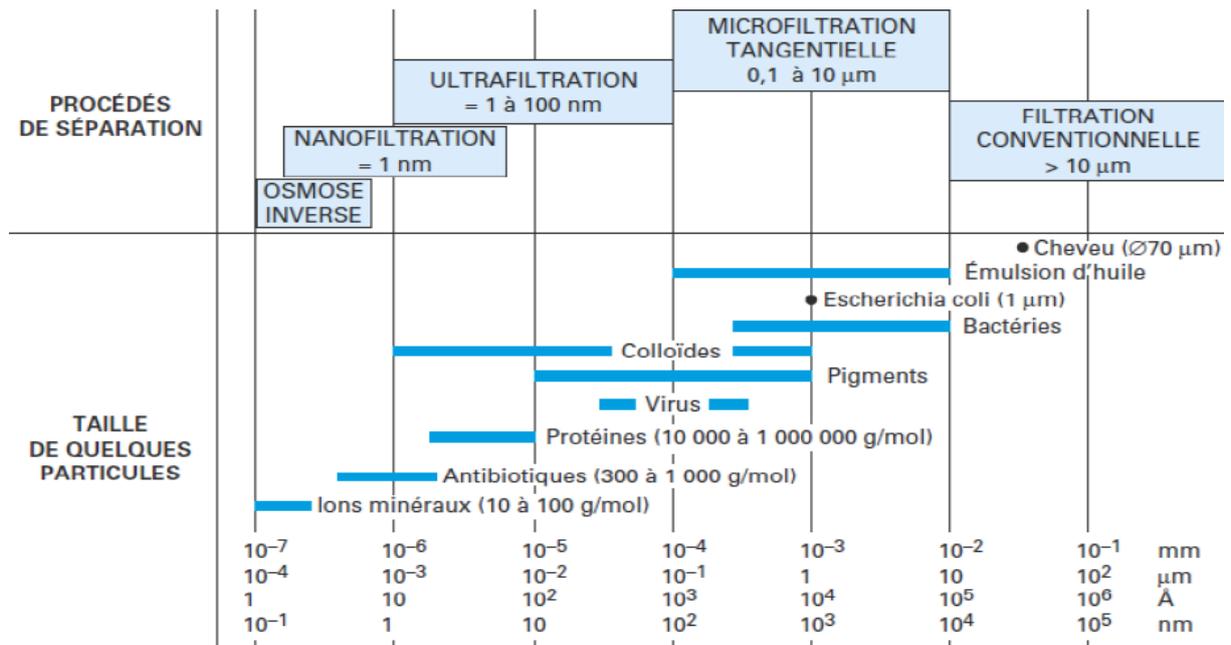


Figure 2.1. Situation des techniques de séparation par membrane en fonction de la taille des particules retenues. [18]

2.2.1. Osmose inverse OI :

L'osmose inverse utilise des membranes denses, c'est-à-dire des membranes qui sont sans porosité apparente. Elles laissent passer le solvant (eau dans la plupart des cas) et arrêtent à peu près tous les solutés, y compris les sels. Cette technique est typiquement utilisée :

- pour la déminéralisation des eaux (dessalement de l'eau de mer et des eaux saumâtres, production d'eau ultra pure).
- pour la concentration de solutions (concentration de jus de fruits par exemple). [18]

2.2.2. Nanofiltration NF

La nanofiltration est le terme utilisé pour désigner une technique séparative à membranes permettant la rétention de composés ayant une taille en solution voisine de celle du nanomètre (soit 10 Å), d'où son nom.

Les applications possibles sont nombreuses :

- déminéralisation sélective (adoucissement des eaux) ;
- concentration de composés organiques de faible masse molaire (exemple : principes actifs de médicaments). [18]

2.2.3. Ultrafiltration UF

Cette technique utilise des membranes microporeuses dont le diamètre des pores est compris entre 1 et 100 nm. De telles membranes laissent passer les petites molécules (eau, sels) et arrêtent les molécules de masse molaire élevée (polymères, protéines, colloïdes). Les applications industrielles sont aujourd'hui multiples :

- concentration de solutions macromoléculaires (protéines, polysaccharides, polymères variés).
- élimination de macro solutés présents dans les effluents ou dans l'eau à usage domestique, industriel (électronique) ou médical. [18]

2.2.4. Microfiltration MF

La microfiltration (filtration de base) est un procédé basse pression qui permet de séparer des composés de grand poids moléculaire (éléments en suspension ou éléments colloïdaux). C'est un procédé de séparation solide-liquide qui met en œuvre des membranes dont les diamètres de pores sont compris entre 0,1 et 10 µm.

Ces membranes permettent de retenir en bonne partie les particules à l'origine de la turbidité. L'utilisation principale de la microfiltration reste la clarification, c'est-à-dire l'enlèvement de particules en suspension. Elle peut également servir de prétraitement pour la NF et l'OI. [18, 33]

2.3. Les membranes :

2.3.1. Définition d'une membrane :

Une membrane est définie comme étant une couche mince de matière de quelques centaines de nanomètres à quelques millimètres d'épaisseur, jouant le rôle de barrière sélective ou semi-perméable séparant deux milieux, et permettant le passage sélectif de substance dissoutes ou non, sous l'action d'une force de transfert. [19, 20]

2.3.2. Types de membranes :

Il existe une grande diversité de membranes qui se différencient les unes des autres par leur nature, leur structure et leur géométrie. Les caractéristiques chimiques et structurales de ces matériaux leur confèrent des performances de séparation clairement identifiées, les rendant ainsi aptes à réaliser des séparations spécifiques dans divers secteurs de l'industrie.

- Classification d'après la nature chimique :

- les membranes sont fabriquées à partir de polymères organiques : les dérivés de cellulose, les polyamides, et les polysulfones sont les principaux polymères utilisés pour la fabrication de membranes.

- les membranes inorganiques ne sont apparues que plus récemment sur le marché, elles sont faites à base de matériaux céramiques (oxyde d'aluminium, de zirconium, ou de titane).

- Classification selon la structure :

On distingue :

- les membranes poreuses et les membranes denses qui possèdent des mécanismes d'action différents.

- les membranes symétriques et asymétriques.

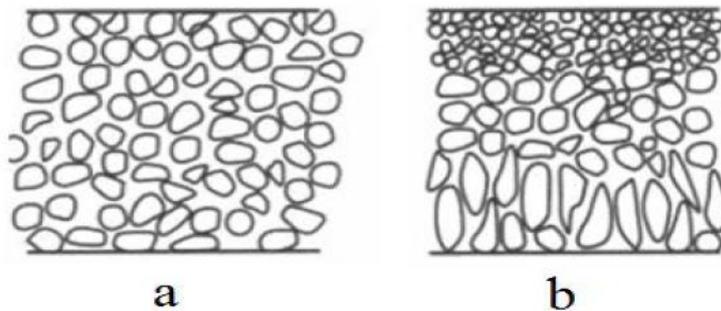


Figure 2.2 : Membranes symétriques(a) et asymétriques (b) [20]

- Classification d'après la géométrie :

Les membranes peuvent être classées en fonction de la forme sous laquelle elles sont fabriquées : en membranes planes et membranes cylindriques. Ces dernières peuvent être des membranes tubulaires ou fibres creuses. [19, 20]

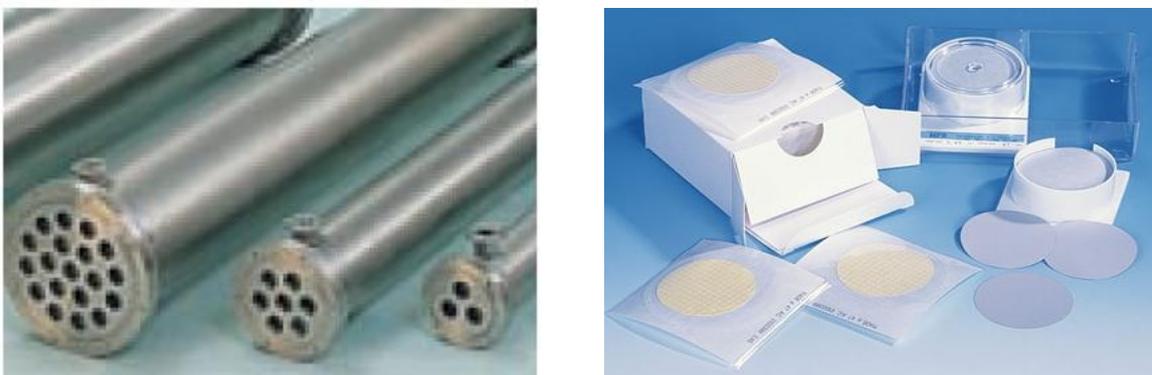


Figure 2.3. Membranes cylindriques et planes [33]

2.3.3. Types d'écoulement :

Pour tout procédé membranaire impliquant un gradient de pression, deux modes d'écoulement sont envisageables :

- la filtration frontale : pour laquelle le fluide circule perpendiculairement à la membrane. En filtration frontale, l'accumulation de matière à la surface de la membrane gêne la filtration, car elle colmate la membrane.
- la filtration tangentielle : pour laquelle la circulation du fluide se fait tangentiellement au plan de la membrane. La circulation du reflux tangentiellement à la membrane permet de limiter cette accumulation et ainsi de diminuer le colmatage. [17, 21]

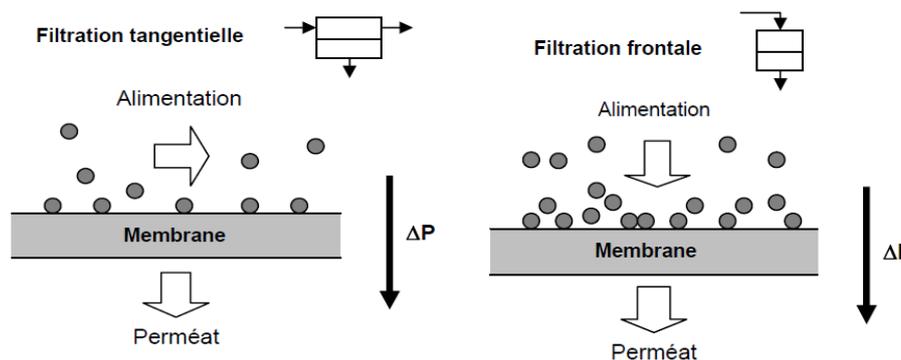


Figure 2.4. Types d'écoulement. [17]

2.3.4. Caractérisation d'une membrane :

La sélectivité : La sélectivité d'une membrane est, en générale, définie par le taux de rejet (appelé aussi taux de rétention) de l'espèce (sel, macromolécule, particule) que la membrane est censée retenir. Le pourcentage d'élimination (ou taux de rétention R%) des polluants, contenus dans les solutions à traiter, est déterminé par l'expression suivante :

$$R (\%) = \frac{C_0 - C_p}{C_0} \times 100 \quad \text{Eq 2.1}$$

Avec :

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

C_p : concentration de la même espèce dans le perméat. [15]

La densité de flux de perméation : la densité de flux volumique de perméat (J_v) est une mesure de volume de perméat par unité de temps et par unité de surface membranaire (la densité de flux volumique est donc homogène en dimensions à une vitesse).

On l'exprime généralement en litre par heure et par mètre carré de membrane.

Elle obéit à la loi de Darcy qui montre notamment que le flux de l'eau est proportionnel à la pression transmembranaire (ΔP) selon l'équation : [20]

$$J_v = L_p \Delta p \quad \text{Eq 2.2}$$

La perméabilité : La perméabilité hydraulique (L_p) exprime la performance de la membrane en termes de pénétration de l'eau, et permet de déterminer et de suivre l'état de colmatage des membranes.

Le moyen le plus simple consiste à tester la membrane avec de l'eau déminéralisée, à pression variable et à température constante. [17]

Suivant la loi de Darcy, la perméabilité d'une membrane à l'eau est définie comme étant la pente de la droite du flux de perméation J_v (le flux du perméat) en fonction de la pression transmembranaire ΔP . [22]

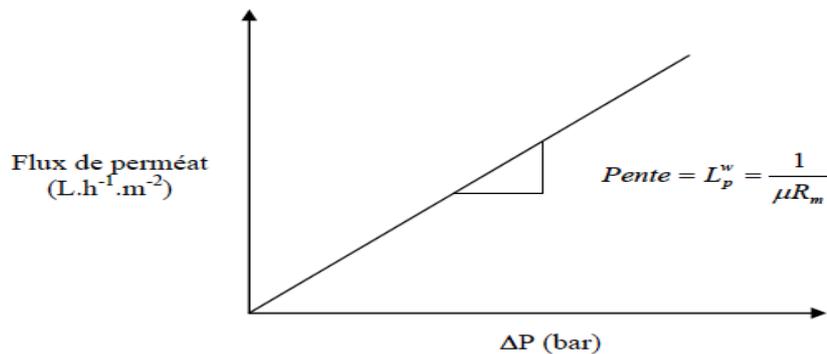


Figure 2.5. Densité de Flux de perméat de l'eau en fonction de la pression transmembranaire. [22]

La résistance hydraulique (R_m) d'une membrane peut être définie comme étant sa résistance à l'écoulement du fluide à filtrer à travers cette membrane. La résistance d'une membrane est reliée à sa perméabilité :

$$R_m = \frac{1}{\mu L_p} \quad \text{Eq 2.3}$$

Avec:

μ : Viscosité dynamique du perméat ($\mu_{\text{eau}} = 10^{-3}$ Pa.S). [22]

2.3.5. Conservation et préservation des membranes :

A. Phénomène de colmatage :

Lorsqu'un fluide est filtré, plusieurs phénomènes peuvent apparaître, parmi eux existe le colmatage.

Le colmatage est défini comme étant le processus ayant pour résultat la perte de performance d'une membrane : il résulte du dépôt de matières en suspension,

de substances colloïdales ou dissoutes, à la surface externe de la membrane (contribuant ainsi à un bouchage total ou partiel de l'ouverture des pores) ou encore à l'intérieur des pores. [23]

• Type de colmatage :

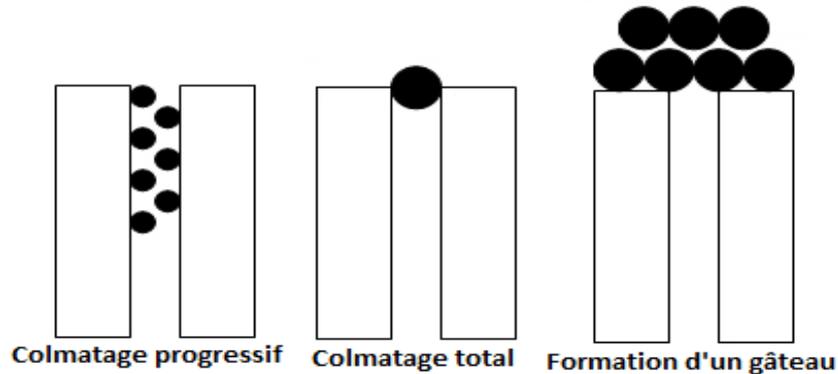


Figure 2.6. Types de colmatage. [24]

Pour prévenir le colmatage, certaines opérations sont nécessaires :

- le prétraitement : filtration, coagulation floculation.
- l'ajustement de pH (acidification) pour déplacer les équilibres de solutés des sels susceptibles de précipiter (sel de fer, de manganèse, de calcium, de baryum...)
- l'ajout d'agent antitartre pour empêcher le dépôt de sels à la surface des membranes. [15]

B. Nettoyage des membranes :

Le nettoyage des membranes a pour but de limiter leur colmatage irréversible, et par le fait même, de prolonger la durée de vie des membranes.

Les différentes techniques de nettoyage sont :

- le rinçage.
- le nettoyage par contre pression.
- le rétrolavage à l'eau ou à l'air.
- le nettoyage mécanique avec une balle de mousse.
- le nettoyage chimique de la membrane (trempage et / ou circulation nettoyante). La membrane doit être traversée par une solution acide, et une solution basique, puis rincée à l'eau jusqu'à obtention d'un pH neutre.

Il est important aussi de procéder à des désinfections périodiques des systèmes membranaires (circuits / compartiment d'alimentation et de perméat). Les notices d'emploi détiennent des recommandations précises quant aux produits à utiliser pour désinfecter les membranes sans les détériorer. [15]

2.4. Utilisation en industrie pharmaceutique

Les techniques de traitement membranaires sont utilisées en industrie pharmaceutique afin de combler trois attentes :

- Disposer d'une eau conforme aux pharmacopées :

L'eau purifiée, l'eau hautement purifiée, ou l'eau pour préparation injectables sont essentielles à la production de principes actifs, et à la formulation pharmaceutique ou cosmétique.

- l'eau purifiée est préparée par osmose inverse.

- l'eau hautement purifiée : parmi les techniques utilisées pour la préparation de cette eau on trouve : une combinaison entre la déminéralisation et l'ultrafiltration, ou l'osmose inverse.

- l'eau pour préparations injectables : cette eau est préparée uniquement par distillation ou osmose inverse.

- Anticiper les futures réglementations sur les micropolluants :

Les eaux résiduaires des industries cosmétiques et pharmaceutiques sont soumises à des normes de rejets de plus en plus strictes. Les futurs traitements des effluents devront se montrer efficaces sur l'élimination des micropolluants dits émergents tels que les antibiotiques, les anti-inflammatoires, les hormones et autres perturbateurs endocriniens.

- Limiter la consommation d'eau et d'énergie, réduire les effluents :

Dans le secteur pharmaceutique comme dans le cosmétique, les préoccupations environnementales et économiques se rejoignent sur la maîtrise de la ressource et de l'énergie. [25]

2.5. Limites d'utilisations de la filtration membranaire

Les techniques membranaires sont, on l'a vu précédemment, avantageusement utilisables dans une grande variété d'opérations liées à la filtration. Elles présentent par contre certains inconvénients liés à leurs choix, leur utilisation et leur durée de vie :

- le colmatage qui découle de l'accumulation de matières à la surface des membranes.
- une durée de vie limitée des membranes.
- La nécessité d'installation de pompes de taille importante et consommant beaucoup d'énergie.
- le choix du seuil de coupure d'une membrane. [26]

Conclusion :

Ce chapitre englobe les différentes techniques de traitements membranaires. Leurs procédés de fonctionnement et leurs applications sont brièvement cités. Des notions générales sur les membranes ont aussi été abordées.

Les techniques de traitements membranaires sont largement utilisées en industrie, et permettent, selon la technique, de débarrasser l'eau de tout contaminant.

La maîtrise des procédés de filtration et la connaissance des propriétés des membranes sont primordiales afin d'établir un plan de filtration optimal et tenter de valoriser les concentrats.

CHAPITRE 3

Ultrafiltration et Nanofiltration

Introduction

L'ultrafiltration et la nanofiltration sont des procédés de séparation soluté/solvant permettant un traitement à haut rendement qui purifie l'eau et en concentre les contaminants. Ces deux techniques se différencient par la taille des particules séparées et leurs conditions de travail.

Dans ce chapitre, nous allons présenter un certain nombre de généralités relatives aux procédés d'ultrafiltration et de nanofiltration, leurs installations respectives, les procédés de fonctionnement, leurs avantages et inconvénients, ainsi que leurs applications.

3.1. Ultrafiltration

3.1.1. Définition de l'ultrafiltration :

L'ultrafiltration est une technique de filtration membranaire qui permet de clarifier mécaniquement un liquide. Elle est utilisée dans plusieurs domaines (traitement des eaux et des effluents pollués, la filtration du sang et la clarification des liquides dans l'industrie...)

L'ultrafiltration utilise des membranes microporeuses qui laissent passer les petites molécules (eau, sels) et arrêtent les molécules de masse molaire élevée. De plus, elle permet de valoriser les concentrats dans l'industrie (récupération de colorants, concentration en matière active...). **[15, 27]**

3.1.2. Principe de l'ultrafiltration :

L'ultrafiltration est un procédé de séparation soluté / solvant, purement physique, où la force motrice est la pression du liquide à traiter. Cette pression peut aller jusqu'à 5 bars. **[22]**

Le principe est simple : l'eau pressurisée entre dans le module et traverse la barrière que constitue la membrane. Les substances retenues sont capturées sur la surface de la membrane et l'eau produite est extraite de l'intérieur des fibres.

Les tailles des molécules retenues par l'ultrafiltration vont de $0,002\mu\text{m}$ (correspond à 2nm) à $0,1\mu\text{m}$, ceci correspond à un poids moléculaire compris entre 1000 et 200000 Dalton.

Les constituants arrêtés peuvent être des bactéries, des macromolécules synthétiques ou naturelles, des agrégats moléculaires ou des particules issues de divers procédés. Ils pourront alors être recyclés plutôt que mis en décharge. **[28, 29]**

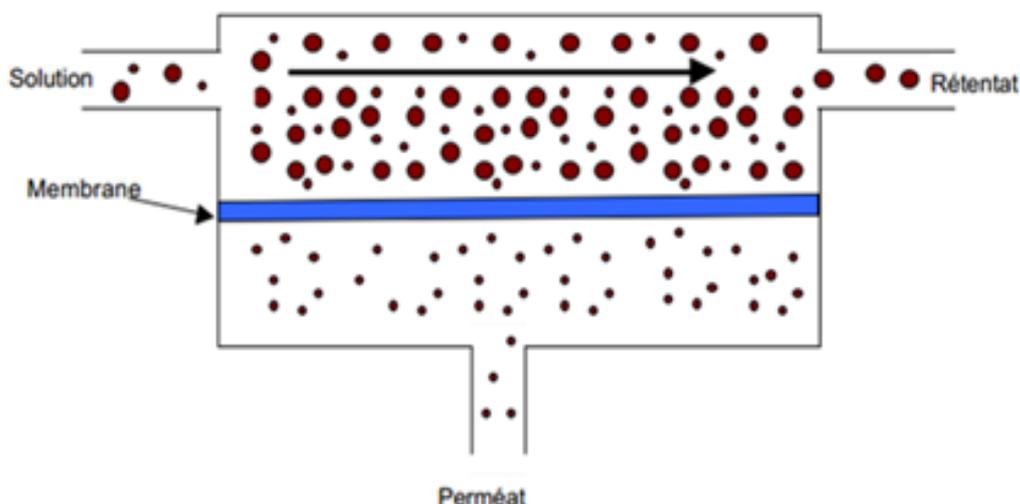


Figure 3.1. Principe de l'ultrafiltration. [15]

3.1.3. Membranes d'ultrafiltration :

Une membrane d'ultrafiltration se présente sous la forme d'une fibre creuse, constituée d'une mince peau (couche filtrante) déposée sur un support. Elles sont composées d'une matière poreuse, avec des pores d'une taille environ 10000 fois plus fine qu'un cheveu humain.

Le mode d'utilisation et le type de membrane dépendent du fluide à traiter et des objectifs à atteindre. [28,30]

3.1.4. Installation de l'ultrafiltration :

Une installation d'ultrafiltration met en œuvre :

- un ensemble de membranes organisées en modules.
- une pompe d'alimentation haute pression
- une pompe de circulation.
- un échangeur thermique pour maintenir le liquide à la température désirée est souvent compris.

Il existe deux principaux procédés d'installations :

- procédé batch ou discontinu : dans ce cas, le système peut comporter une recirculation ou non, le premier cas permettant de réaliser une économie d'énergie.
- procédé continu : pour ce procédé, la boucle de filtration est alimentée en permanence. En industrie, plusieurs modules sont placés en série pour obtenir un bon rendement. [30]

3.1.5. Avantages et inconvénient de l'ultrafiltration :

Parmi les avantages de l'ultrafiltration, nous citons :

- un système simple, automatisable, ne laissant pas de résidus dans l'eau.
- la clarification et désinfection de l'eau en une seule étape.
- la garantie d'une eau de qualité constante et irréprochable.
- la facilitation du recyclage ou la réutilisation de l'eau.
- un procédé mécanique qui réduit le recours aux produits chimiques. **[31]**

Les inconvénients :

- un coût d'installation à échelle industrielle relativement élevés.
- une accumulation progressive des particules à la surface des membranes qui provoque un rapide colmatage, altérant les performances de la filtration.
- un cycle de nettoyage des membranes relativement long, et production d'effluent de nettoyage.
- une efficacité non totale : certains pesticides et molécules responsables de goûts et odeurs désagréables ne sont pas retenus, du charbon actif est ajouté au récupérât pour une meilleure pureté.

3.1.6. Applications de l'ultrafiltration :

L'ultrafiltration est fondamentalement un système unique pour remplacer la clarification et la filtration. Ses applications sont donc très nombreuses, comme par exemple :

- la production d'eau purifiée utilisée dans la préparation des médicaments.
- la potabilisation d'eau présentant une turbidité élevée.
- le prétraitement d'eau avant une unité d'osmose inverse, pour le traitement d'eau de surface, d'eau saumâtre à turbidité élevée ou d'eau de mer.
- le traitement de certaines eaux usées industrielles. **[32]**

3.2. Nanofiltration :

3.2.1. Définition de la nanofiltration :

La nanofiltration tout comme l'ultrafiltration est un procédé de séparation effectué par l'application d'une pression. Elle utilise des membranes dont le diamètre des pores varie entre 0,001 et 0,01 micromètre. Elle couvre un domaine de séparation intermédiaire entre l'ultrafiltration et l'osmose inverse.

Elle est conçue pour obtenir une séparation très spécifique de composés à faible poids moléculaire, tels que les sucres et les minéraux dissous. **[33]**

3.2.2. Principe de la nanofiltration :

Comme pour l'ultrafiltration, l'eau pressurisée traverse la barrière que constitue la membrane. Les substances retenues sont capturées sur la surface de la membrane et l'eau produite est récupérée. Le gradient de pression peut atteindre les 25 bars. La taille des particules retenues est de l'ordre du nanomètre, leurs diamètres sont inférieurs à 0,002 μm (2nm), ce qui correspond à un poids moléculaire compris entre 100 et 1000 Dalton. Ces particules peuvent être des virus, des macromolécules organiques, des sels dissouts, etc.

[22, 29]

3.2.3. Membranes de nanofiltration :

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

Les membranes de nanofiltration aussi bien organiques qu'inorganiques ont une structure asymétrique comprenant trois niveaux :

- un support macroporeux offrant une bonne résistance mécanique et des flux de solvants élevés.
- une couche intermédiaire assurant la liaison entre le support et la couche active.
- une couche finale active dont les deux caractéristiques principales sont une faible épaisseur, inférieure au micron, et des diamètres de pore de l'ordre du nm. **[34]**

3.2.4. Avantages et inconvénients de la nanofiltration :

Parmi les avantages de la nanofiltration, nous avons :

- une bonne rétention des ions bivalents : sulfates, calcium et magnésium, ces deux derniers formant la dureté de l'eau ;
- un passage important des ions monovalents qui contribuent le plus à la pression osmotique, ce qui entraîne une faible demande énergétique.
- une rétention de tous les polluants dissous, quelle que soit leur nature et leur concentration.
- la diminution de l'usage du chlore. **[35]**

Les inconvénients :

Tout comme l'ultrafiltration, la NF présente un important coût d'installation, un rapide colmatage des membranes, et un long cycle de nettoyage.

L'eau produite par NF est tellement pure qu'il faut parfois procéder à une reminéralisation; ceci grâce au très faible diamètre des pores.

3.2.5. Applications de la nanofiltration :

Les principaux marchés actuels sont la séparation de petites molécules dans la pharmacie, les biotechnologies, l'agro-alimentaire et surtout l'environnement qui recèle les plus forts potentiels de développement.

Parmi ces applications nous citons :

- le traitement des effluents en industrie.
- la fabrication des eaux de procédé.
- l'élimination des nitrates de l'eau.
- l'adoucissement des eaux de surface ou souterraines.
- la séparation et la concentration des principes actifs. [34]

Conclusion :

L'ultrafiltration et la nanofiltration sont toutes deux des techniques permettant l'obtention de perméats clairs et débarrassés de toutes sortes de contaminants.

Les pores des membranes de nanofiltration, étant plus petits que ceux des membranes d'ultrafiltration, nécessitent des pressions plus élevées et permettent la rétention de particules plus petites que l'ultrafiltration.

Malgré les inconvénients que présentent ces deux procédés, leurs avantages en font des techniques de pointe de plus en plus utilisées en industrie.

CHAPITRE 4

Extraction liquide-liquide

Introduction :

Une extraction est une opération qui consiste à retirer (extraire) une ou plusieurs espèces chimiques d'un milieu solide ou liquide.

L'extraction du Diclofénac de sodium d'un effluent pharmaceutique est une extraction liquide-liquide. Dans ce chapitre nous allons donc nous intéresser à cette technique efficace et peu coûteuse, qui a fait l'objet de plusieurs études et d'améliorations portant sur la récupération et la purification des molécules.

Nous citerons également d'autres méthodes mises en place pour l'extraction du Diclofénac sodique de différents milieux.

4.1. Généralités sur l'extraction liquide-liquide :

L'extraction liquide-liquide est un procédé qui permet la séparation d'un ou plusieurs constituants d'un mélange en mettant à profit leur distribution inégale entre deux liquides pratiquement non miscibles.

Pour que l'opération soit réalisable il est nécessaire :

- que les deux phases ne soient pas complètement miscibles
- que leurs masses volumiques soient différentes
- qu'il n'existe pas de réaction chimique entre les divers constituants du mélange

L'extraction liquide-liquide s'impose de manière indiscutable dans la réalisation de certaines manipulations, comme pour :

- la séparation d'antibiotiques (composés thermosensibles ou instables).
- la séparation de constituants à points d'ébullition voisins (séparation de certains hydrocarbures aromatiques et aliphatiques).
- la concentration et la purification de solutions diluées.

L'extraction liquide-liquide est la technique de séparation qui semble être la plus adaptée pour des concentrations moyennes en soluté. [36] (Figure 4.1)

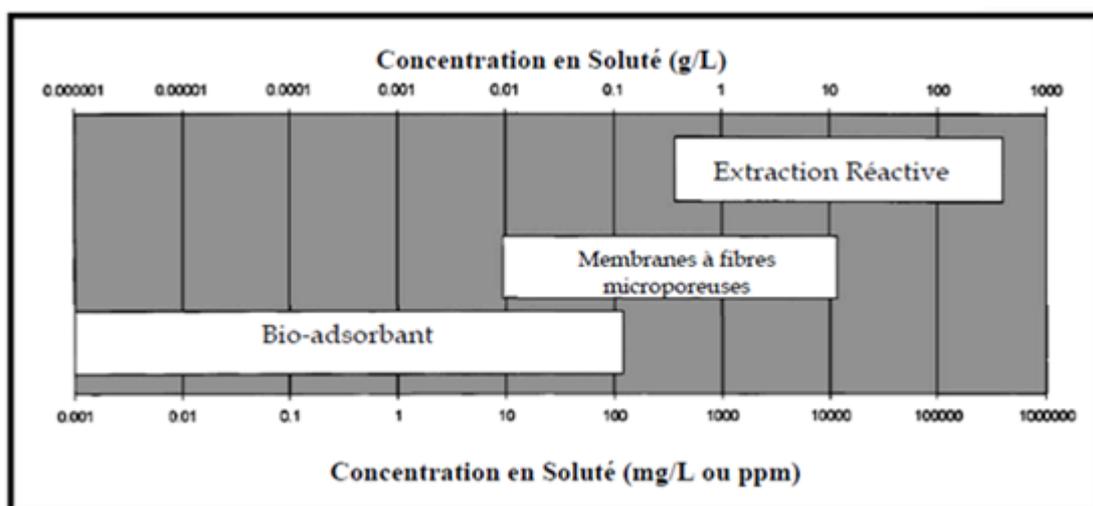


Figure 4.1. Technologies de séparation en fonction de la concentration en soluté [36]

4.2. Principe de l'extraction liquide-liquide :

En pratique, l'utilisation d'un procédé d'extraction liquide-liquide requiert deux opérations successives:

- la mise en contact intime des deux phases liquides durant un temps suffisant, pour obtenir un équilibre ou un état proche de l'équilibre, pendant lequel le soluté est transféré de la phase d'alimentation vers le solvant.
- la séparation ultérieure des deux liquides (extrait et raffinat) sous l'effet de la gravité naturelle (ampoule à décanter) à laquelle peut s'ajouter, dans certains cas, la mise en œuvre d'autres forces : force centrifuge, champs électrique, etc. [36]

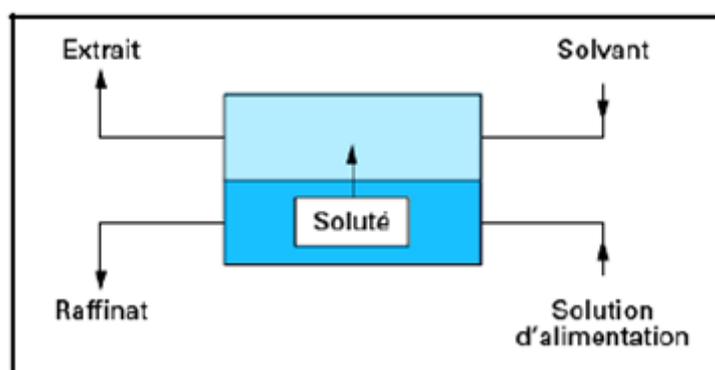


Figure 4.2. Schéma du principe de l'extraction liquide-liquide [36]

4.3. Solvant d'extraction :

Le choix du solvant pour un procédé d'extraction liquide-liquide constitue une étape cruciale pour réaliser une extraction efficace. Il est impératif que l'extractant présente un certain nombre de caractéristiques, parmi lesquelles on peut citer :

- l'état physique du solvant : le solvant doit être liquide à la température et à la pression où l'on réalise l'extraction.
- la miscibilité du solvant : le solvant doit être non miscible à la phase qui contient initialement le composé à extraire.
- la solubilité : le composé à extraire doit être très soluble dans le solvant. C'est-à-dire, beaucoup plus soluble dans le solvant que dans le milieu où il se trouve initialement (milieu aqueux en général).
- une différence de masses volumiques entre les phases en présence (organique et aqueuse) est requise. Ceci dans le but d'assurer une décantation aisée. [36, 37]

Le tableau suivant répertorie les solvants organiques de choix ainsi que leurs caractéristiques les plus importantes :

Tableau 4.1. Classification des solvants organiques les plus utilisés [37]

Solvants	T _{eb} (°C)	Densité	Avantages	Inconvénients
Acétate d'éthyle	77	0,90	Bon pouvoir de solubilisation	Inflammable, modérément difficile à éliminer
Cyclohexane	81	0,78	Peu toxique	Facilement inflammable
Dichlorométhane	40	1,34	Facile à éliminer	Forme des émulsions, nocif
Hexane	69	0,66	Facile à éliminer	Très inflammable
Toluène	111	0,87	Peu toxique	Inflammable
Ether éthylique	35	0,71	Facile à éliminer	Très inflammable

4.4. Applications industrielles de l'extraction liquide-liquide :

Actuellement, l'extraction liquide-liquide joue un rôle très important dans divers secteurs industriels. Ses applications couvrent les champs des industries de chimie organique, minérale, pétrochimique, nucléaire, etc. [36]

Le tableau suivant donne une vue schématique des différentes applications dans les industries mentionnées ainsi que l'état d'avancement en matière d'incorporation de cette technique :

Tableau 4.2. Applications et états d'activités de l'extraction liquide-liquide [36]

Industrie	Pharmaceutique et Alimentaire	Chimique	Pétrochimique	Environnementale
Applications	-Récupération des Antibiotiques et vitamines. -Purifications des produits génétiques.	-Synthèse de polymères, de fibres, pesticides,...	-Production d'aromatiques -Purification du pétrole	-Traitement des eaux polluées -Récupération et recyclage de sous produits.

4.5. Méthodes d'extraction du Diclofénac de sodium :

4.5.1. Extraction du Diclofénac de sodium par l'acétate d'éthyle :

Une méthode d'extraction simple rapide et précise a été développée dans le but d'extraire spécifiquement le Diclofénac de sodium contenu dans un sérum.

Cette méthode est basée sur l'affinité du Diclofénac de sodium avec le solvant organique qui est l'Acétate d'éthyle.

Ce dernier, grâce à son large spectre d'affinité et son grand pouvoir solubilisant, une fois en contact avec le Diclofénac de sodium, dans des conditions opératoires bien définies, permet de l'extraire de la phase d'alimentation qui le contenait initialement. [38]

4.5.2. Extraction sélective du Diclofénac de sodium par un polymère à empreinte moléculaire (PEM) :

Cette méthode consiste à synthétiser par précipitation-polymérisation un polymère à empreinte moléculaire en utilisant :

- le Diclofénac de sodium comme modèle
- le 2-Vinyl pyridine (2-VP) comme monomère fonctionnel.
- l'éthylène glycol di méthacrylate comme agent de liaison.
- le Toluène comme porogène.

Ce polymère montre une affinité exceptionnelle pour le Diclofénac de sodium dans les solutions aqueuses, il a donc été utilisé comme phase solide d'extraction. [39]

Conclusion :

L'extraction liquide-liquide est une technique simple et efficace, permettant d'effectuer une extraction par transfert entre 2 phases liquides.

Ce chapitre nous a permis de mieux comprendre le principe de fonctionnement de base de cette technique, et suivant les différentes méthodes d'extraction du Diclofénac de sodium abordées, de choisir la mieux adaptée à notre étude.

Expérimentation

CHAPITRE 5

Matériels et méthodes

Introduction :

Ce chapitre est consacré aux moyens expérimentaux mis en œuvre pour la réalisation de notre étude, qui consiste en la filtration d'un effluent pharmaceutique afin d'extraire le principe actif qu'il contient, et tenter de le valoriser.

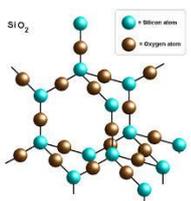
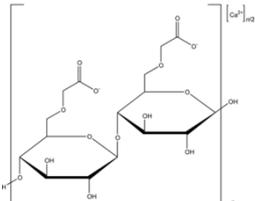
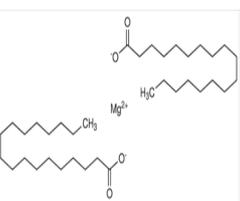
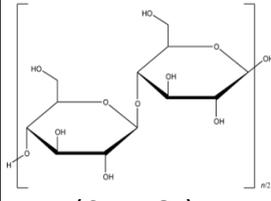
Il comprend deux parties : la première présente les différents produits et appareillages utilisés lors de la manipulation ainsi que les différents dispositifs, la deuxième comprend les différents modes opératoires appliqués durant nos manipulations.

5.1. Matériel :

5.1.1. Produits utilisés :

- **Effluent** : eau trouble, provenant du rinçage des mélangeurs dans lesquels ont été introduits les différents composés (principe actif et excipients) nécessaires à la fabrication d'une spécialité pharmaceutique à base de Diclofénac de sodium.
- **Diclofénac de sodium en comprimés** : Les comprimés utilisés dans notre étude sont de la spécialité pharmaceutique VOTREX[®], dosés à 50mg en Diclofénac sodique.

Tableau 5.1. Les excipients utilisés pour la formulation des comprimés VOTREX[®]

Nom	Colloïdal Silicon Dioxide	Croscarmellose Sodium	Magnésium stéarate	Microcristalline cellulose
Structure	 <p>(SiO₂)_n</p>	 <p>(C₈H₁₆O₈)_n</p>	 <p>(C₃₆H₇₀MgO₄)</p>	 <p>(C₆H₁₀O₅)_n</p>
Aspect	Poudre amorphe, blanche, et inodore. Insoluble dans l'eau, dans les solvants organiques, et dans les acides	Poudre blanche, Insoluble dans les alcools, dans les éthers et dans les solvants organiques	Poudre blanche, fine et légère. Insoluble dans l'eau, dans les alcools et dans les éthers	Fine poudre blanche. Insoluble dans l'eau, dans les acides, et dans les solvants organiques.
Rôle	Antiagglomérant, glissant, stabilisant thermique.	Désintégrant	Lubrifiant	Diluent, désintégrant, liant, et/ou agent augmentant la viscosité

- **Diclofénac de sodium pur** : Poudre blanche, inodore et cristalline. Peu soluble dans l'eau, mais très soluble dans le méthanol. Il appartient à la classe des AINS.



Figure 5.1. Poudre du Diclofénac de sodium

- **Réactifs de mesure de DCO** :
 - Réactifs Nanocolor® CSB 1500 : Domaine de mesure allant de 100 à 1500 mg/L DCO. Contenant du dichromate de potassium, de l'acide sulfurique, et du sulfate de mercure.
 - Réactifs Nanocolor® CSB 160 : Domaine de mesure allant de 15 à 160 mg/L DCO. Contenant de l'acide sulfurique et du sulfate de mercure.
- **Méthanol** : De la spécialité Sigma Aldrich. C'est un liquide léger, volatil, de formule chimique CH_3OH . Il est incolore, inflammable et toxique, avec une odeur spécifique. Son degré de pureté est à 99,7%.
- **Acide chlorhydrique (HCl)** : De la spécialité Sigma Aldrich. Pur à 37% ; C'est un liquide incolore, toxique, pouvant provoquer de graves blessures. Ses vapeurs peuvent être mortelles.
- **Hydroxyde de Sodium (NaOH)** : De la spécialité Sigma Aldrich. Son degré de pureté est supérieur à 97%. Sous forme de pastilles inodores et de couleur blanche, l'hydroxyde de Sodium est un solide irritant pour la peau et les yeux.
- **Acétonitrile** : De la spécialité Sigma Aldrich. C'est un composé chimique de formule CH_3CN . Liquide incolore, d'odeur sucrée, c'est le nitrile organique le plus simple, très souvent utilisé comme solvant. Son degré de pureté est de 99,8%.
- **Acétate d'éthyle** : De la spécialité Sigma Aldrich. Sa formule brute est $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$; C'est un liquide incolore et volatil, d'odeur fruitée. Son degré de pureté est de plus de 99%

5.1.2. Appareillages :

Tableau 5.2. Appareillages et verreries utilisés

Appareil	Etuve	Spectrophotomètre UV-Visible	Balance	Agitateur de tubes à essais
Photo				
Type et emploi	Type : Binder Emploi : Différentes opérations de séchage	Type : Jasco V530 Emploi : Mesure des absorbances de nos échantillons	Type : Kern ABJ Emploi : Pour effectuer les différentes pesées	Type : Tehtnica EV102 Emploi : Pour l'agitation des solutions
Appareil	Pompe à vide	Pompe à eau	pH-mètre et conductimètre	Mortier
Photo				
Type et emploi	Type : VWR VP86 Emploi : Utilisée pour la filtration sous vide	Type : Hanna BL1.5 Emploi : Utilisée dans le dispositif d'ultrafiltration	Type : Orion 5 Star Emploi : Pour la mesure du pH et de la conductivité	Emploi : Broyage des comprimés de VOTREX®
Appareil	Cuves	Thermoréacteur	Photomètre	Tubes DCO
Photo				
Type et emploi	Type : Quartz Emploi : Support des échantillons pour la mesure des absorbances	Type : WTWCR3200 Emploi : Chauffage des échantillons pour mesurer la DCO	Type : Nanocolor 500D Emploi : Appareil de mesure de DCO	Type : Nanocolor® CSB 1500 et CSB 160 Emploi : Tubes contenant les réactifs pour la mesure de DCO

Appareil	Eprouvette	Bêcher	Tamis	Fiole jaugée
Photo				
Type et Emploi	Emploi : Mesure des volumes lors de la préparation des différentes solutions	Emploi : Utilisé lors des différentes manipulations	Emploi : Tamisage des comprimés de VOTREX®	Emploi : Utilisée pour la préparation des solutions étalons
Appareil	Tube à Essai	Agitateur magnétique	Filtres	Kit TH Test
Photo				
Type et emploi	Emploi : Support des échantillons et solutions	Type : Stuart Emploi : Agitation des mélanges	Type : Nupore 0.45 Micron Emploi : utilisés lors de la filtration sous vide pour la mesure de MES	Type : ORCHIDIS Emploi : Mesure de la Dureté
Appareil	Micropipette	Ampoule à décanter	Turbidimètre	Manomètres
Photo				
Type et emploi	Type : Comecta Emploi : Prélèvement d'échantillons pour les dilutions	Emploi : Décantation des phases aqueuses et organiques lors de l'extraction	Type : WTW Turb550 Emploi : Mesure de la turbidité des échantillons	Type : Refecto et MC Emploi : Réglage de la pression en UF et NF
Appareil	Photomètre de flamme	Centrifugeuse	Rotavapeur	Filtration sous vide
Photo				
Type et emploi	Type : Sherwood140 Emploi : détermination de la teneur en Sodium	Type : Sigma Emploi : Centrifugation des mélanges pour l'extraction	Type : Heidolph Emploi : Evaporation du solvant d'extraction	Emploi : Utilisé pour la filtration de l'effluent

5.1.3. Dispositifs expérimentaux :

5.1.3.1. Dispositif de la nanofiltration :

Pilote :

Le dispositif utilisé est un pilote de type « Cellule Amicon » (Figure 5.2).

Il est équipé d'un corps, d'une membrane plane de nanofiltration : la NF270, de capteurs de pression, d'un agitateur et d'une source de gaz azote.

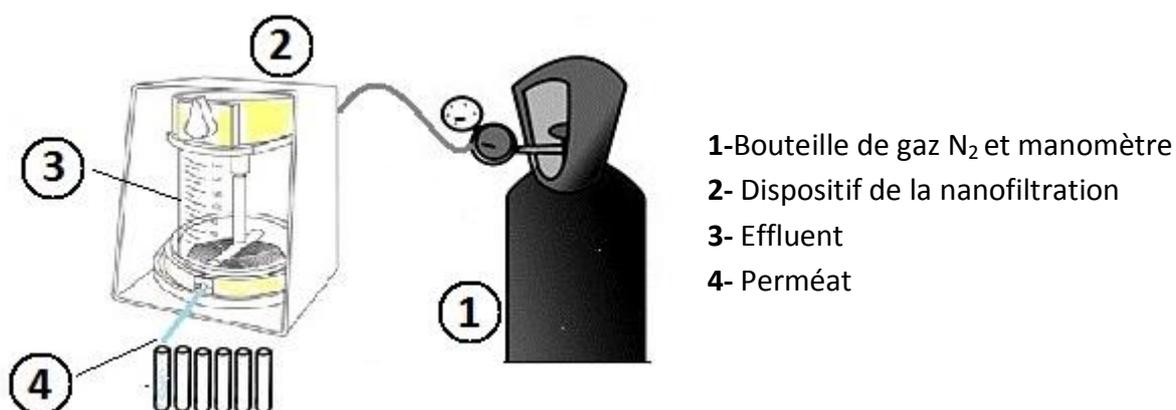


Figure 5.2. Schéma pilote de la nanofiltration

- 5- Bouchon (capuchon)
- 6- Corps du dispositif
- 7- Porte membrane
- 8- Base
- 9- Support de position
- 10- Agitateur
- 11- Joints
- 12- Pièce de raccord au tuyau de gaz
- 13- Tube d'évacuation du perméat

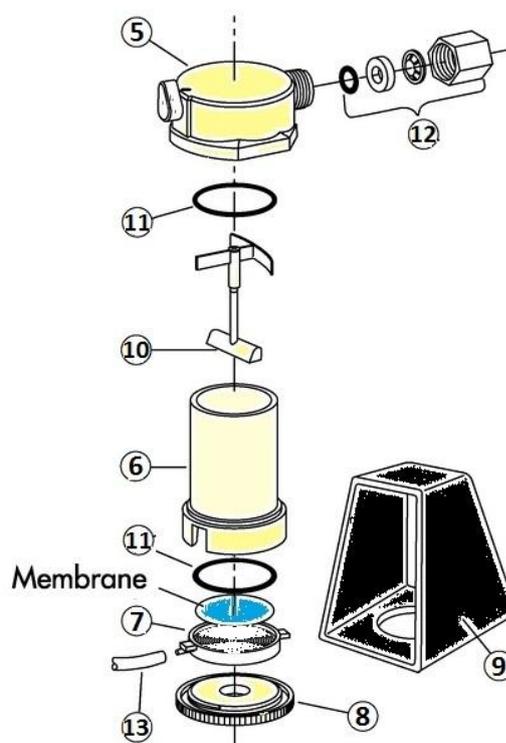


Figure 5.3. Schéma de la cellule Amicon.

Tableau 5.3. Principales caractéristiques de la cellule Amicon

	Caractéristiques	
Description	Marque	Amicon
	Description	Cellule à agitation
Dimensions	Hauteur (cm)	9,8
	Surface de filtration (cm ²)	13,4
	Diamètre du filtre (mm)	44,5
Volume	Minimum (ml)	2,5
	Maximum (ml)	50

Membrane:

La membrane utilisée est une membrane plane de type « DOW FILMTEC NF270 ». Les caractéristiques de la membrane sont regroupées dans le tableau 5.4.

Tableau 5.4. Caractéristiques de la membrane NF270

Paramètre	Valeurs
Composition	Polyamide
Seuil de coupure (Dalton)	200 – 400
pH	2 – 11
Température max (°C)	45
Pression (bars)	41

La membrane de FILMTEC est une membrane composite à film mince, constituée de trois couches : une bande de support en polyester, un polysulfone microporeux intercalaire, et une couche ultra-mince barrière de polyamide sur la surface supérieure.

Un diagramme schématique de la membrane est représenté sur la Figure 5.4.

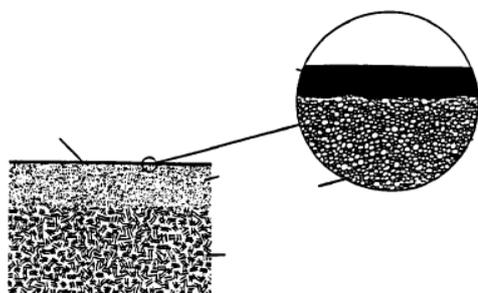


Figure 5.4. Schéma de la membrane NF270



Figure 5.5. La membrane NF270

5.1.3.2. Dispositif d'ultrafiltration :

Pilote :

Le dispositif utilisé est équipé d'un bac d'alimentation d'une capacité de 5 litres, d'une membrane tubulaire d'ultrafiltration, de capteurs de pression permettant la mesure de la pression transmembranaire, d'une pompe doseuse pour régler le débit de circulation et d'une source de gaz azote.

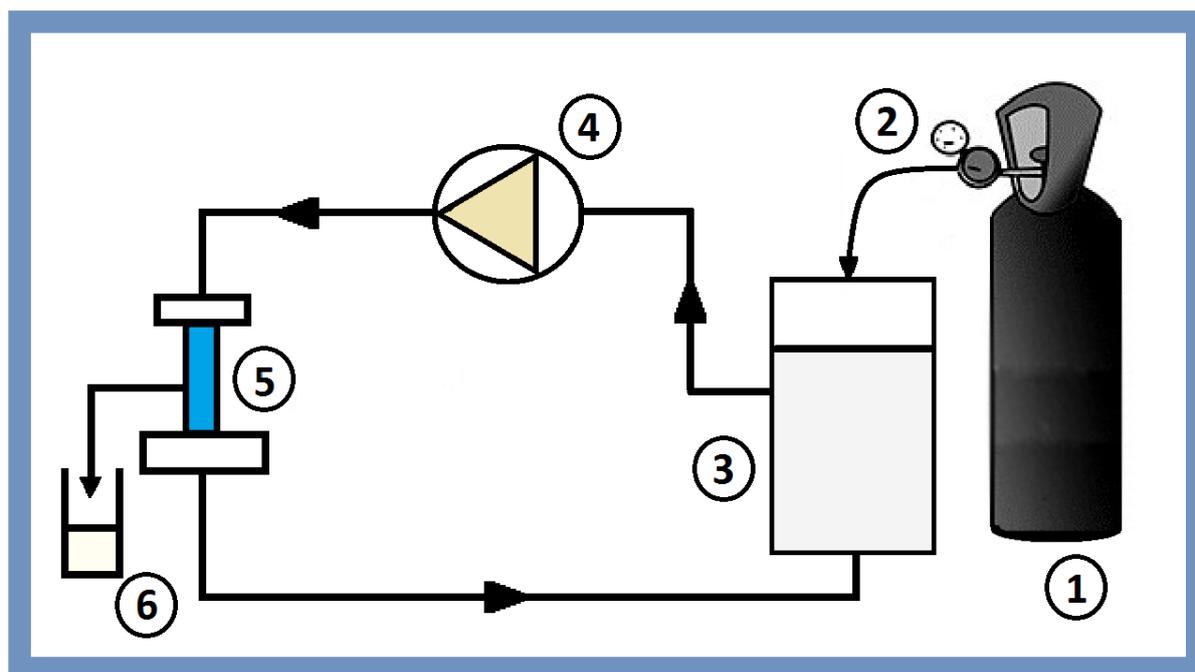


Figure 5.6. Schéma pilote de l'ultrafiltration

- 1- Bouteille de gaz N₂
- 2- Manodétendeur
- 3- Bac d'alimentation en effluent
- 4- Pompe doseuse
- 5- Membrane d'ultrafiltration
- 6- Perméat

Membrane:

La membrane utilisée est sous forme d'un tube de carbone poreux supportant à l'intérieur une couche d'oxyde métallique de zirconium. Les caractéristiques de la membrane sont regroupées dans le tableau 5.5.

Tableau 5.5. Caractéristiques de la membrane d’ultrafiltration

Paramètres	Valeurs	
Composition	Support	Carbone poreux
	Membrane	Oxyde de zirconium
Seuil de coupure (Dalton)	15000	
pH	0,5 – 13	
Température max (°C)	80	
Pression (bars)	3	
Dimensions	Longueur (mm)	60
	Diamètre externe (mm)	10
	Diamètre interne (mm)	6

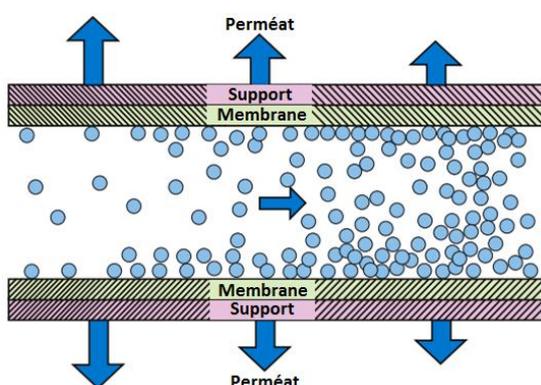


Figure 5.7. Schéma de la membrane d’UF



Figure 5.8. La membrane d’UF

5.2. Modes opératoires :

5.2.1. Caractérisation de l’effluent :

- Matières en suspension :

L’échantillon de 100 ml d’effluent est filtré sur une membrane filtrante de 0,45 microns préalablement pesée.

La pesée des MES retenues sur le filtre est effectuée après séchage à 105°C, soit jusqu’à masse constante. 24 heures suffisent pour une mesure de MES.

La différence de poids du filtre avant et après filtration nous donnera la quantité de matières en suspension présente dans l’effluent.

$$\text{MES} = M_{\text{avant}} - M_{\text{après}} \quad \text{Eq 5.1.}$$

- pH et conductivité :

Les mesures sont effectuées à l'aide d'un pH-mètre et d'un conductimètre.

- Dureté :

L'effluent est versé dans le tube à essai du kit TH test jusqu'au repère 10ml. Puis, l'ajout de 2 gouttes du réactif "K" et une agitation sont nécessaires, avant l'ajout de 5 gouttes du réactif N°1. Deux cas sont possibles :

- Si la couleur est bleue, l'eau est douce (TH=0).
- Si la couleur est rouge, l'eau est dure ; Dans ce cas, il faut compter le nombre de gouttes du réactif N°2 à ajouter, tout en agitant le tube, pour que la couleur vire au bleu.

La dureté est égale à deux fois le nombre de gouttes du réactif N°2 ajoutées (s'exprime en ppm).

- Turbidité :

La turbidité est l'effet optique qui traduit le caractère trouble de l'eau. L'unité utilisée pour la turbidité est la « NTU ». Pour mesurer la turbidité nous avons utilisé un turbidimètre de type « **WTW Turb550** », illustré dans le tableau 5.2.

- Mesure de la DCO :

La mesure de la DCO est effectuée par ajout de 2ml de l'échantillon dans le tube contenant le réactif Nanocolor®. L'incubation est faite dans le thermoréacteur pendant 2 heures à une température de 148°C.

Laisser ensuite refroidir jusqu'à une température de 20 – 25°C. Insérer le tube dans le photomètre et prendre la mesure de DCO (mg/L).

- Mesure de la DBO₅ :

Une quantité de l'échantillon, dans notre cas 400 ml, est versée dans une bouteille reliée à un transducteur de pression. L'oxydation des matières organiques provoque la formation de CO₂ qui sera piégé par une solution de KOH. Ainsi, il se développe une dépression dans la bouteille. Cette dépression est mesurée toutes les 24 heures, pendant 5 jours.



Figure 5.9. Dispositif de mesure de la DBO₅

-Analyse par spectrophotométrie de flamme :

La spectrophotométrie de flamme est une méthode d'analyse quantitative qui consiste à déterminer, dans un échantillon donné, la présence de métaux alcalins et alcalino-terreux. Des tubes à essai contenant chacun 20 ml d'échantillon (effluent, perméat UF et perméat NF) ont été pulvérisés à l'aide d'une flamme générée par la combustion d'un mélange air/acétylène, et ce dans le but de quantifier le Sodium (Na) de la molécule du Diclofénac Sodique.

La longueur d'onde du rayonnement le plus intense émis est mesurée. Elle est ensuite comparée à celle de la solution étalon de sodium dont la longueur d'onde est de 589nm.

- Analyse microbiologique :

Les analyses microbiologiques permettent de mettre en évidence et de quantifier les bactéries ou les virus dont la présence peut être à l'origine de maladies infectieuses chez l'homme.

L'échantillon étant initialement liquide, une filtration est effectuée au travers d'une membrane possédant des mailles suffisamment petites (0,45 microns) pour empêcher les germes de la traverser.

La membrane contenant les germes à sa surface est ensuite placée dans un milieu nutritif dans une boîte de pétri. L'ensemble est incubé en étuve thermostatique à la température idéale de développement. Les colonies sont identifiées ou dénombrées à la fin de l'incubation.

5.2.2. Dosage par UV-visible :

Cette méthode est l'un des outils les plus utilisés en analyse quantitative, et ce en raison de son vaste champ d'application, sa facilité de mise en œuvre, sa grande sensibilité et son exactitude.

Les mesures quantitatives d'absorption dans les domaines UV-visible reposent sur la loi de Beer-Lambert qui relie l'absorption d'un rayonnement par un composé à sa concentration. Cette loi est donnée par la relation suivante :

$$A = -\log T = \varepsilon \cdot l \cdot C \quad \text{Eq 5.2.}$$

Avec :

A : Absorbance.

T : la transmittance ou la transmission.

C : la concentration molaire (mol/L).

l : épaisseur de la cuve en cm.

ε : Coefficient d'absorption molaire ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$).

L'absorbance se mesure sur les différents prélèvements d'étalons, d'effluent, de perméats, etc. Tous les échantillons sont dilués dans un certain volume de méthanol.

En premier lieu un balayage est fait afin de trouver la longueur d'onde maximale qui correspond à $\lambda = 282 \text{ nm}$ (Annexe 3).

La concentration de la solution est déterminée à partir de la courbe d'étalonnage en suivant la loi de Beer-Lambert.

Détermination expérimentale de la relation absorbance-concentration :

Cette relation est établie à partir d'une courbe d'étalonnage obtenue en utilisant des solutions de concentrations connues en Diclofénac sodique (solutions étalons).

Ces solutions étalons sont préparées par dilution à partir d'une solution mère d'une concentration de 0,5mg/ml en Diclofénac sodique (tableau 5.6.).

Tableau 5.6. Concentration en Diclofénac sodique des solutions étalons.

N° d'étalon	1	2	3	4	5	6
Concentration (mg/ml)	0,03	0,025	0,02	0,015	0,01	0,005

La courbe d'étalonnage (Annexe 1) est souvent assimilée à une droite pour les solutions diluées.

Validation de la méthode de dosage :

La norme internationale ISO 17025, définissant « les prescriptions générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais », précise que les laboratoires accrédités doivent, lorsqu'ils mettent en œuvre une méthode analytique usuelle, s'assurer de la qualité des résultats obtenus.

Les paramètres que nous avons évalués sont :

- **La sélectivité :** Afin d'évaluer la sélectivité de notre méthode de dosage, nous avons comparé les pics d'absorption de deux solutions de Diclofénac sodique, l'une préparée avec du Diclofénac de sodium pur, et l'autre à partir d'un comprimé de la spécialité Votrex® 50.
 - La solution mère de Diclofénac de sodium pur a été préparée en dissolvant une quantité équivalente à 50mg de principe actif pur dans du méthanol, pour 100 ml de solution.
 - La solution mère à base de comprimé de Diclofénac sodique a été préparée en broyant, tamisant et dissolvant un comprimé de Votrex® dosé à 50mg en principe actif dans du méthanol, pour 100 ml de solution.
 La comparaison entre les longueurs d'ondes des pics d'absorption obtenus pour les deux solutions nous permettra d'évaluer la sélectivité de notre méthode de dosage pour le Diclofénac sodique.

- **La linéarité** : Cette méthode consiste à vérifier que la variabilité des absorbances est proportionnelle à la variabilité des concentrations.
C'est-à-dire que les résultats obtenus doivent tracer une droite sous la forme $y = ax + b$
Le coefficient de détermination R^2 doit être aussi proche de 1 que possible.
- **Le test d'homogénéité des variances** : Le test de Cochran est appliqué aux variances des réponses (les absorbances dans notre cas) pour vérifier l'homogénéité des variances constitutives de l'erreur expérimentale.
Si l'inégalité suivante est vérifiée : $C_{\text{calculé}} < C_{\text{table de Cochran}}$, l'ensemble des variances des différents groupes peut être considéré comme homogène.
- **Le test de l'existence d'une pente significative** : Ce test consiste à comparer les variations dues à la régression et aux erreurs expérimentales et d'ajustement.
Cette dépendance linéaire est calculée par le F de Fisher au seuil de confiance de 95%.
Si le F calculé est supérieur au F de la table de Snedecor aux degrés de liberté (1, N-2), N étant le nombre total d'observations, le test est dit Significatif.
- **L'exactitude** : Pour ce test on considère les recouvrements existant entre les concentrations retrouvées grâce à la courbe d'étalonnage et les concentrations introduites.
Une méthode est considérée exacte lorsque la valeur 100% est incluse dans l'intervalle de confiance.
- **La fidélité** : La fidélité de la méthode de dosage est exprimée par le coefficient de variation (%CV) obtenu en effectuant le rapport entre l'écart-type et la moyenne de réponses.
La répétabilité (fidélité intra-jour) et la fidélité intermédiaire (fidélité inter-jour) ont été observées.
La méthode sera considérée comme fidèle si les CV de la répétabilité sont $< 2\%$
- **La limite de détection (LOD) et de quantification (LOQ)** : Les valeurs des limites de détection et de quantification sont obtenues en appliquant les équations décrites par l'ICH Q2 (R1).

5.2.3. Nettoyage des membranes :

Le nettoyage des membranes s'effectue en 3 étapes :

- Passage de l'acide : Préparer une solution d'acide chloridrique à 1N. Faire ensuite passer cette solution à travers la membrane pendant une heure en boucle.
- Passage de la base : Préparer une solution d'hydroxyde de sodium à 1N. Faire également passer cette solution à travers la membrane durant une heure en boucle.
- Passage de l'eau : faire passer de l'eau distillée à pH neutre et en boucle à travers la membrane jusqu'à l'obtention d'un pH neutre (pH=7).

5.2.4. Perméabilité hydraulique de la membrane:

La perméabilité des membranes est déterminée suivant ce procédé :

- Effectuer la filtration d'une quantité d'eau distillée à différentes pressions.
- A chacune des pressions choisies, prélever un volume d'empotage de 5ml tout en mesurant le temps d'empotage.
- Calculer la densité de flux de perméation, et tracer la droite J_v en fonction de la pression transmembranaire ΔP . La pente de cette droite est définie comme étant la perméabilité d'une membrane à l'eau.

5.2.5. Optimisation du procédé de filtration :

Afin d'effectuer une filtration dans les meilleures conditions, plusieurs paramètres du procédé ont été optimisés :

Débit de la pompe : (ce paramètre concerne le dispositif d'ultrafiltration)

Effectuer une filtration à différents débits de pompe (3,5 L/h ; 4,9 L/h et 7 L/h) et faire varier la pression (0,3bar ; 0,6bar et 0,9bar) pour chacun des débits choisis.

A chaque débit et à chaque valeur de pression, prélever un volume d'empotage tout en mesurant le temps d'empotage.

Les résultats obtenus vont servir à tracer le flux de perméation en fonction de la pression transmembranaire pour les différents débits.

Le meilleur temps d'empotage nous permet de connaître le meilleur débit, et ce pour chacune des pressions.

Pression et temps de filtration :

Réaliser plusieurs filtrations de 2 heures à différentes pressions (0,3bar ; 0,6bar et 0,9bar pour l'ultrafiltration et 1,5bar ; 2bar ; 3bar et 4bar pour la nanofiltration) avec une alimentation continue en effluent.

Pour chaque valeur de pression choisie, prélever un volume d'empotage de perméat à des temps déterminés (5min, 15min, 30min, 45min, 60min, 75min, 90 min, 120min).

Les perméats recueillis sont dilués au méthanol et analysés par spectrophotométrie d'absorption dans l'UV afin d'en connaître la concentration en Diclofénac sodique.

Le calcul des pourcentages de rétention nous permet de déterminer la pression optimale et le temps optimal de filtration (la méthode de calcul est dans le chapitre Généralités sur les traitements membranaires, Eq 2.1)

Conductivité :

Mesurer la conductivité des différents perméats prélevés (lors de l'opération précédente) pour chaque pression choisie (0,3bar ; 0,6bar et 0,9bar pour l'ultrafiltration et 1,5bar ; 2bar ; 3bar et 4bar pour la nanofiltration).

La courbe des conductivités en fonction des pressions pour l'ultrafiltration et la nanofiltration nous permet d'évaluer l'influence de la pression sur la conductivité des perméats.

pH :

Effectuer une filtration à des valeurs de pH différentes en faisant varier la pression pour chacun des pH choisis. Comme le pH acide altère la structure du Diclofénac sodique seuls les pH=7 et pH=11 ont été fixés.

La courbe des pressions en fonction des pourcentages de rétention à chaque pH nous permet d'évaluer l'influence du pH sur la filtration.

5.2.6. Extraction du Diclofénac de sodium :

5.2.6.1. Choix des solvants :

Acétonitrile :

L'acétonitrile, ou cyanure de méthyle, est un solvant polaire. Son domaine liquide est assez étendu ce qui le rend commode. Il dissout une large gamme de composés sans encombre, conséquemment à la présence de protons non acides.

Il est aussi utilisé comme agent de précipitation, notamment pour les grosses protéines et les grosses molécules.

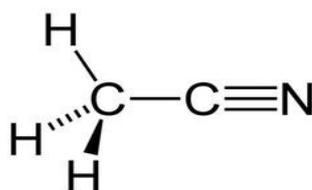


Figure 5.10. Structure de la molécule d'acétonitrile

Acétate d'éthyle :

L'acétate d'éthyle est un solvant dit « à large spectre » car il possède un moment dipolaire important. Mais son groupement éthyle lui donne une affinité avec les composés apolaires également.

Il est donc miscible, avec pratiquement tout, mais reste cependant peu miscible avec l'eau (Soluble à 8% dans l'eau).

Sa faible toxicité en fait un solvant très utilisé notamment en industrie pharmaceutique et alimentaire.

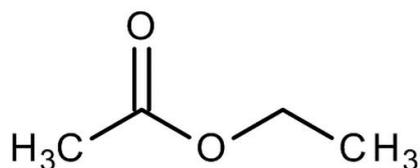


Figure 5.11. Structure de la molécule de l'acétate d'éthyle

5.2.6.2. Etapes de l'extraction :

Après avoir effectué la filtration et avoir obtenu un concentrat, l'extraction du Diclofénac sodique à partir de ce dernier s'effectue selon les étapes suivantes :

- 25 ml de concentrat sont mélangés à 40 ml d'acétonitrile. Le mélange est mis sous agitation pendant 30 s pour ensuite être centrifugé à 1800 tr/min pendant 15 min.
- 25 ml de HCl (0,5M) sont ajoutés à 40 ml du surnageant. Le mélange est mis sous agitation.
- Le Diclofénac sodique est extrait avec 500ml d'acétate d'éthyle, sous agitation et centrifugation à 1800tr/min pendant 15 min.
- La phase organique contenant le Diclofénac sodique est séparée par décantation et évaporée dans un rotavapeur à 85°C.
- Une quantité de NaOH est ajoutée au résidu obtenu après élimination totale du solvant, puis le mélange est introduit à l'étuve, à une température de 80°C, pour séchage.
- Le résidu séché est reconstitué avec du méthanol pour être dosé par spectrophotométrie UV-visible pour connaître sa longueur d'onde d'absorption et vérifier qu'il s'agit du Diclofénac de sodium.

5.2.6.3. Evaluation de la sélectivité de la méthode :

Pour évaluer la sélectivité de notre méthode de dosage, nous avons comparé le pic d'absorption du résidu de l'extraction au pic obtenu avec une solution de Diclofénac de sodium pur.

La solution de Diclofénac sodique extrait a été préparée en dissolvant 1,5mg de l'extrait dans 25ml de méthanol, sa concentration est de 0,06mg/ml

Une solution à base de Diclofénac sodique pur a également été préparée.

Conclusion

Dans ce chapitre, une étude sur le traitement d'un effluent pharmaceutique par ultrafiltration et nanofiltration a été réalisée afin de pouvoir concentrer le Diclofénac de sodium qu'il contient et l'extraire dans le but de le caractériser.

L'étude a abouti à un ensemble de résultats qui seront traités ultérieurement.

CHAPITRE 6

Résultats et discussions

Introduction

Afin de traiter notre effluent pharmaceutique et d'en extraire le Diclofénac de sodium qu'il contient, nous avons expérimenté deux techniques de filtration membranaires.

Ces opérations permettent d'une part de concentrer le Diclofénac de sodium, et d'autre part, d'épurer l'effluent.

Ce chapitre se divise en trois parties, la 1^{ère} partie traitera les différents résultats de caractérisation de l'effluent décrit dans le chapitre précédent, ainsi que les résultats de la validation de la méthode de dosage.

La 2^{ème} partie sera consacrée aux deux méthodes de filtration et aux résultats obtenus lors de l'optimisation des procédés.

La 3^{ème} partie, quant à elle, sera consacrée aux résultats obtenus lors de l'extraction du Diclofénac de sodium à partir de l'effluent.

Partie 1 :

6.1.1. Caractérisation de l'effluent :

Les résultats de caractérisation de l'effluent sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 6.1. Caractérisation de l'effluent.

Paramètres	Résultats
pH	6,81
Conductivité ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	77,06
Matières en suspension (mg/L)	0,0415
Turbidité (NTU)	25,56
DCO (mg/L)	390,33
DBO ₅ (mg/L)	49
Teneur en Sodium (mg/L)	22
Concentration en Diclofénac de sodium (mg/L)	$0,5 \times 10^3$
Dureté	Eau non dure

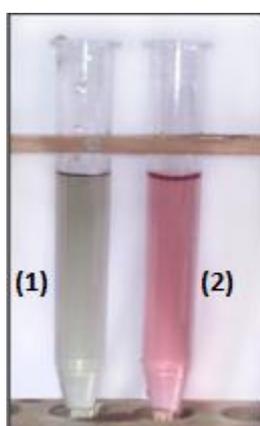


Figure 6.1. Comparaison entre la dureté de l'effluent et de l'eau du robinet.

La figure 6.1 est une comparaison entre le résultat du test de la dureté de l'effluent et celui de l'eau du robinet.

L'effluent prend une couleur bleue (tube 1), ce qui correspond à une eau non dure.

L'eau du robinet prend une couleur rouge (tube 2), ce qui correspond à une eau dure.

Analyses Microbiologiques :

Des analyses microbiologiques ont été effectuées sur l'effluent et les perméats recueillis après l'ultrafiltration et la nanofiltration.

Le tableau 6.2 résume les résultats de ces analyses, elles n'ont révélé la présence d'aucune bactérie.

Tableau 6.2. Résultats des analyses microbiennes

Détermination	Effluent	Perméat UF	Perméat NF
Coliformes	Absence	Absence	Absence
Coliformes fécaux	Absence	Absence	Absence
Escherichia coli	Absence	Absence	Absence
Clostridium perfringens	Absence	Absence	Absence

6.1.2. Validation de la méthode de dosage :

La sélectivité :

La méthode que nous avons utilisée est basée sur la solubilité du Diclofénac de sodium dans le méthanol.

Le spectre d'absorption de la solution préparée à partir du comprimé VOTREX® présente les mêmes pics d'absorption à 282nm que celui observé avec la solution préparée à partir du Diclofénac de sodium pur. Cela permet de rendre compte de l'analyse univoque du Diclofénac de sodium même en présence des excipients constituant la spécialité pharmaceutique, ce qui justifie la sélectivité de la méthode.

La figure 6.2 est une comparaison entre le pic d'absorption d'une solution de Diclofénac sodique pur (1) et d'une solution préparée avec du Diclofénac sodique en comprimés (2).

Les deux pics sont à la longueur d'onde 282 nm, ce qui justifie la sélectivité de la méthode.

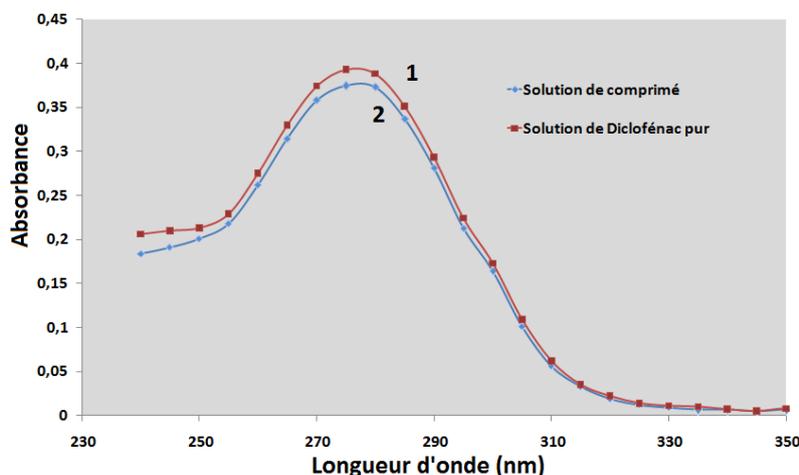


Figure 6.2. Pic d'absorption du Diclofénac sodique pur et en comprimés.

Linéarité :

La linéarité a été évaluée à partir de 6 niveaux de concentration k=6 mentionnés dans le tableau ci-dessous, avec 3 répétitions indépendantes pour chaque niveau n=3.

Tableau 6.3. Concentrations utilisées pour l'évaluation de la linéarité

	1	2	3	4	5	6
C (mg/ml)	0,005	0,0075	0,01	0,015	0,02	0,03

La droite de régression linéaire obtenue par la méthode des moindres carrés (Annexe 2) est sous la forme $Y = 18,247 x + 0,0054$, où 18,247 représente la pente de la droite, et 0,0054 l'ordonnée à l'origine (figure 6.3). Y représente l'absorbance et X la concentration en mg/ml. Le coefficient de détermination R^2 est de 0,9979, ce qui signifie que la variabilité totale de l'absorbance est expliquée à 99,79% par la variabilité de la concentration du Diclofénac sodique en solution.

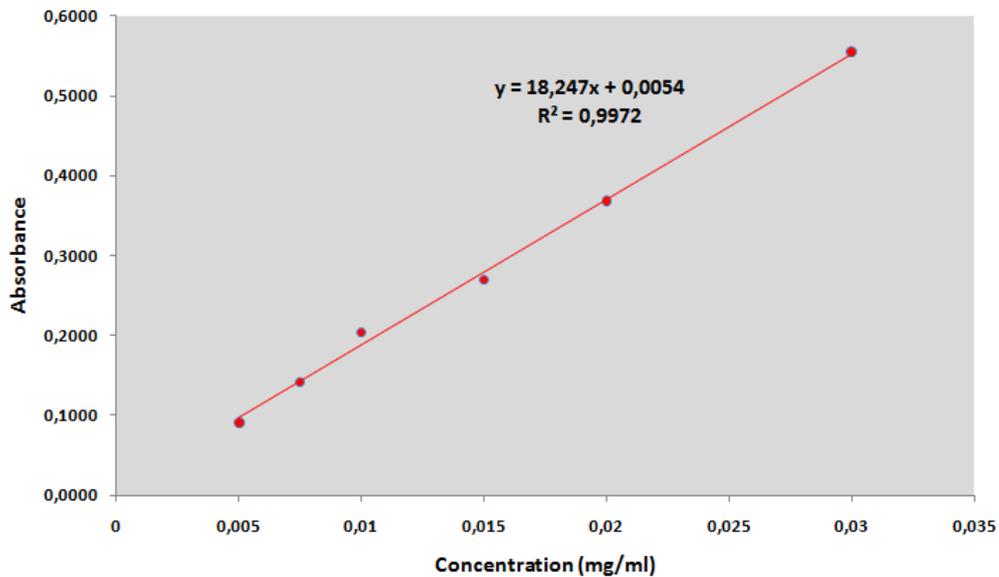


Figure 6.3. L'absorbance en fonction de la concentration

Test d'homogénéité des variances :

Le test de Cochran (Annexe 2) permet de vérifier l'homogénéité des variances, et ce en s'assurant de l'inégalité $C_{calculé} < C_{table\ de\ cochran}(\alpha, k, N-1)$

Ainsi on a déterminé :

$C_{calculé} = 0,3362$

et

$C_{table\ de\ cochran} = 0,6161$

$C_{calculé} < C_{table\ de\ cochran}(0,05, 6, 2)$, les variances sont donc homogènes au risque α de 5%

Test d'existence d'une pente significative

Le but de ce test est de déterminer si la pente observée est vraiment significative, c'est à dire qu'elle ne résulte pas seulement de la dispersion des résultats.

La dépendance linéaire est testée par F de Fisher au seuil de confiance de 95% (Annexe 2).

Ainsi on a déterminé :

$$F_{\text{calculé}} = 5081,39$$

et

$$F_{\text{(Table de snedecor)}} = 4,49$$

$F_{\text{calculé}} > F_{\text{table de snedecor}(0.05, 1, 16)}$, nous avons donc l'existence d'une pente significative, donc une dépendance linéaire au seuil de risque $\alpha = 5\%$.

Exactitude

Les paramètres sont calculés à partir des données de calibration. On a considéré les recouvrements entre les concentrations retrouvées grâce à la courbe d'étalonnage et les concentrations introduites.

Pour que la méthode soit exacte, la valeur 100% doit être incluse dans l'intervalle de confiance.

Tableau 6.4. Résumé des données d'exactitude

Concentrations introduites (mg/ml)	Concentrations retrouvées	Recouvrement moyen (%)
0,03	0,0299	99,80
0,02	0,0199	99,44
0,015	0,0146	97,03
0,01	0,0110	110,24
0,0075	0,0076	101,85
0,005	0,0049	98,03

L'intervalle de confiance IC calculé est égal à **101,064% ± 5,08**, qui peut être écrit sous la forme **[96,98-106,14]**

Le 100% est compris dans l'intervalle de confiance. La méthode est donc exacte.

Fidélité :

La fidélité est exprimée par le coefficient de variation (CV%), obtenu en effectuant le rapport entre l'écart-type et la moyenne des réponses.

La répétabilité (fidélité intra-jour) a été observée à trois concentrations données en mg/ml (0,03 ; 0,02 ; 0,015). La méthode sera considérée comme fidèle si les CV de la répétabilité sont inférieurs à 2%. Pour la répétabilité, on trouve :

$$\text{CV (\%)} = 0,36\%$$

La fidélité intermédiaire (inter-jour) a été observée à trois concentrations données en mg/ml (0,03 ; 0,01 ; 0,005), le coefficient de variation est évalué à :

$$\text{CV (\%)} = 3,01\%$$

Compte tenu des résultats obtenus de CV, la répétabilité de la méthode est jugée satisfaisante. La méthode est donc fidèle.

Limite de détection :

La limite de détection d'une méthode d'analyse est la plus faible quantité du composé dissout pouvant être détectée dans un échantillon sans nécessairement pouvoir être quantifié.

La limite de détection est calculée en appliquant l'équation décrite par l'ICH Q2 (R1) (Annexe 2).

La limite de détection calculée est :

$$\text{LOD} = 1,6 \times 10^{-3} \text{ mg/ml}$$

Ce test a aussi été vérifié expérimentalement, la plus petite concentration introduite était de $C = 0,001 \text{ mg/ml}$, aucun pic n'a été observé, nous pouvons donc confirmer la limite de détection de notre méthode de dosage.

Limite de quantification :

La limite de quantification d'un composé dans un échantillon représente sa plus petite quantité pouvant être déterminée avec précision et exactitude.

Elle est particulièrement utilisée pour la détermination des impuretés et/ou des produits dégradés.

La limite de quantification est :

$$\text{LOQ} = 4,8 \times 10^{-3} \text{ mg/ml}$$

Partie 2 : Optimisation des paramètres de filtration.

6.2.1. Ultrafiltration :

6.2.1.1. Caractérisation de la membrane :

Dans le but de définir les caractéristiques de la membrane, les paramètres mentionnés dans le chapitre "Généralités sur les traitements membranaires" ont été évalués.

Détermination de la perméabilité hydraulique de la membrane :

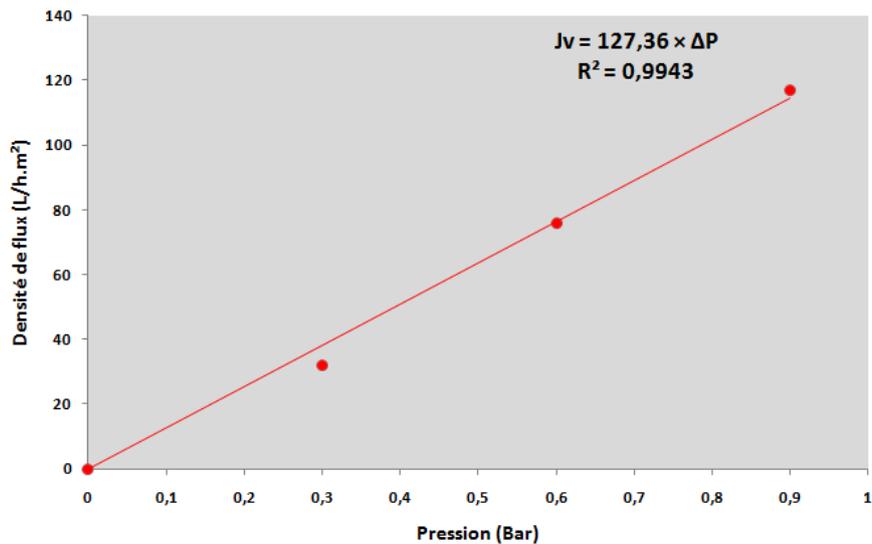


Figure 6.4. Variation de la densité de flux de perméation en fonction de la pression.

Le graphe (Figure 6.4) montre que la densité de flux de perméation croît linéairement avec la pression transmembranaire, ce qui vérifie la loi de DARCY.

La perméabilité hydraulique de la membrane (L_p) est déduite de la pente de la droite :
 $J_v = L_p \times \Delta P$; Nous trouvons donc :

$$L_p = 127,36 \text{ L/h.m}^2.\text{bar}$$

Détermination de la résistance hydraulique de la membrane :

Plus une membrane est perméable, moins elle sera résistante à l'eau. La résistance hydraulique de la membrane d'ultrafiltration est évaluée à :

$$R_m = 2,82 \times 10^{12} \text{ m}^{-1}$$

6.2.1.2. Optimisation du procédé de filtration :

Optimisation du débit de pompe :

La figure ci-dessous (figure 6.5) nous montre l'évolution linéaire du flux en fonction de la pression, et ce pour les trois débits de pompe choisis : 3,5 L/h ; 4,9 L/h et 7 L/h.

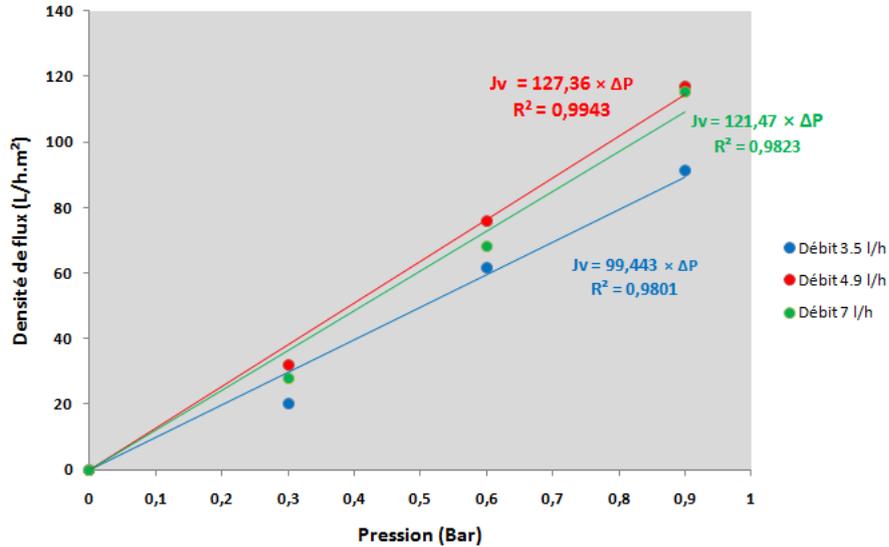


Figure 6.5. Variation de la densité de flux de perméation en fonction de la pression à différents débits de pompe.

Les tracés de la figure 6.5 montrent que la meilleure variation linéaire est obtenue avec le débit 4,9 L/h ($R^2 = 0,9943$) ainsi que la densité de flux de perméation la plus élevée.

Nous concluons donc que le débit de pompe optimal pour l'ultrafiltration est de 4,9 L/h.

Optimisation de la pression et du temps de filtration :

• *Optimisation de la pression :*

La figure ci-dessous (figure 6.6) nous montre l'évolution des pourcentages de rétention en fonction de la pression transmembranaire.

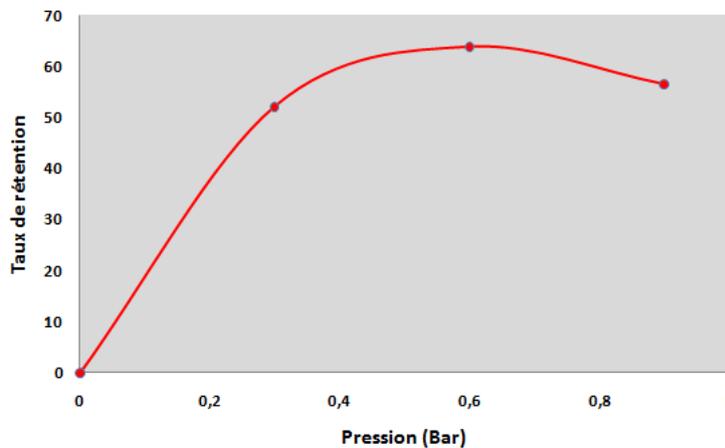


Figure 6.6. Variation des %R en fonction des pressions.

Le taux de rétention croît en fonction de la pression jusqu'à atteindre un pic de 63,77% à $P = 0,6$ bar. Il décroît ensuite jusqu'à une valeur de 56,46%. Cette baisse du taux de rétention est due à l'augmentation de la pression. Les petites molécules du Diclofénac sodique parviennent alors à traverser la membrane.

Le meilleur pourcentage de rétention ($\%R = 63,77\%$) est obtenu avec la pression $P = 0,6$ bar. Nous concluons donc que cette pression est la pression optimale pour le dispositif d'ultrafiltration.

- Conductivité :

La figure 6.7 montre la variation de la conductivité en fonction de la pression transmembranaire.

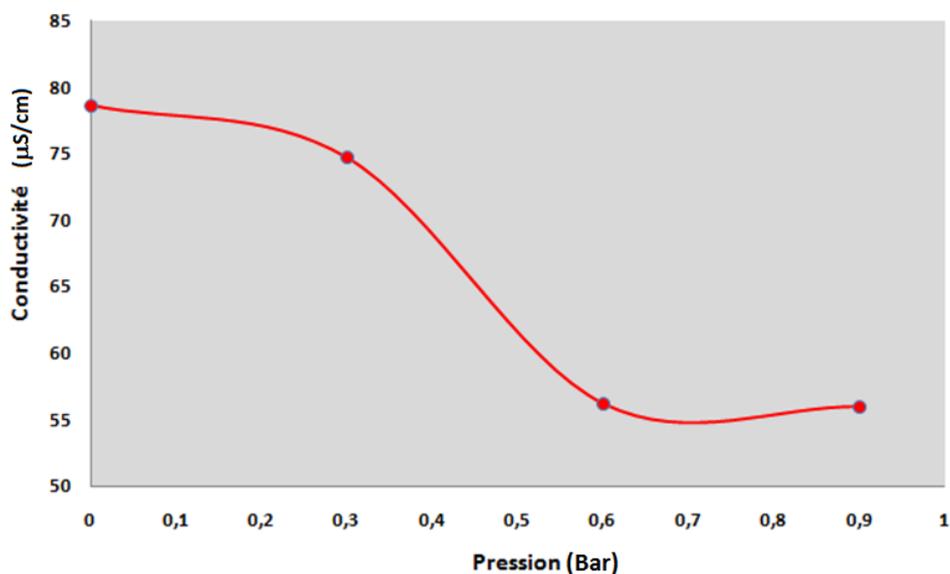


Figure 6.7 La conductivité en fonction de la pression

La courbe montre une décroissance de la conductivité en fonction de la pression. Elle atteint une valeur minimale de $56\mu\text{S}/\text{cm}$ à la pression 0,6 bar, et forme ensuite un palier.

La conductivité de l'effluent est due à la présence du Diclofénac de sodium, sa diminution résulte donc de la rétention de la molécule.

La plus basse valeur de conductivité étant atteinte à $P = 0,6$ bar, cela confirme qu'il s'agit de la pression optimale pour le procédé d'ultrafiltration.

• *Optimisation du temps de filtration :*

La figure 6.8 montre la variation de la densité de flux de perméation en fonction du temps à la pression optimale $P = 0,6$ bar.

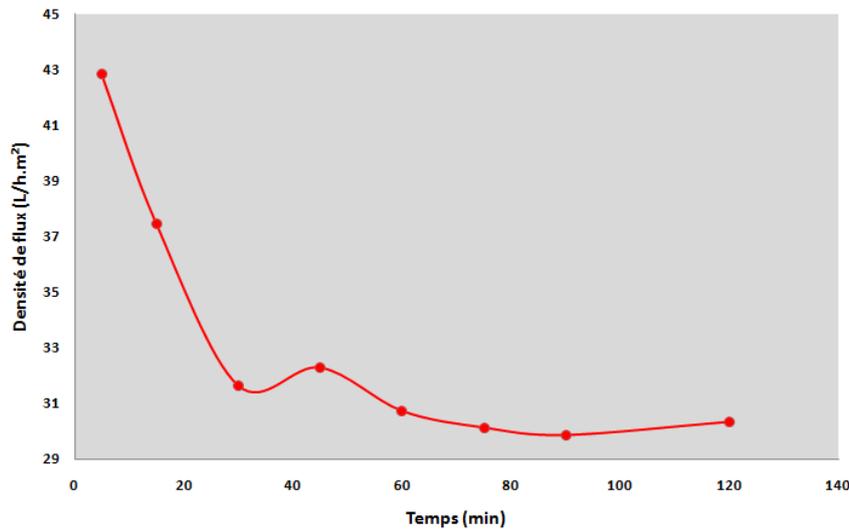


Figure 6.8. Variation de la densité de flux de perméation en fonction du temps

L'évolution du flux de perméat en fonction du temps d'ultrafiltration pendant une durée de 120 min indique une diminution du flux de 42,84 L/h.m² à 30,33 L/h.m², soit une décroissance de 29,2%

Cette baisse de flux peut être due à la formation d'une couche à la surface de la membrane, entraînant une diminution du diamètre des pores (colmatage), ce qui fait augmenter le temps d'empotage.

Un palier est atteint au bout de 75min de filtration. Nous pouvons donc conclure que le temps de filtration optimal est de 75 minutes.

6.2.2. Nanofiltration :

6.2.2.1. Caractérisation de la membrane :

Comme pour l'ultrafiltration, les caractéristiques de la membrane sont calculées suivant les équations mentionnées dans le chapitre généralités sur les traitements membranaires.

Détermination de la perméabilité hydraulique de la membrane :

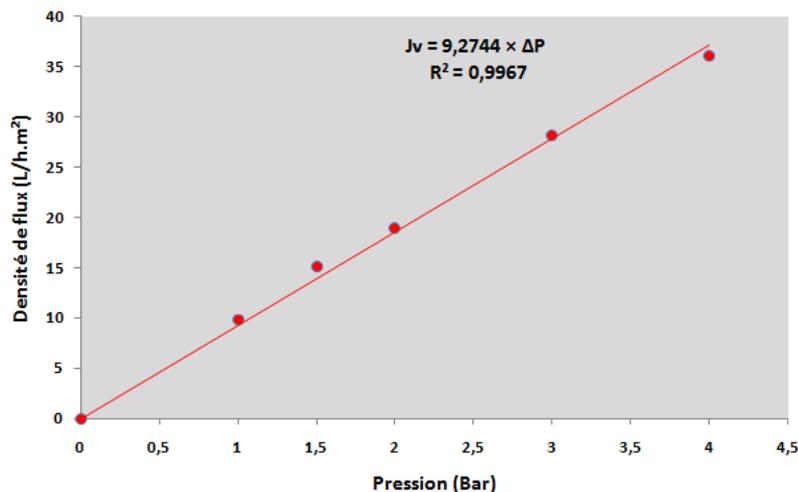


Figure 6.9. Variation de la densité de flux de perméation en fonction de la pression

La figure 6.9 montre que le flux du perméat croît linéairement avec la pression, la loi de Darcy est donc vérifiée.

- La perméabilité hydraulique (L_p) de la membrane est déduite de l'équation de la droite $J_v = L_p \times \Delta P$; Elle représente la pente. On trouve donc :

$$L_p = 9,27 \text{ L/h.m}^2.\text{bar}$$

Détermination de la résistance hydraulique de la membrane :

La résistance hydraulique de la membrane NF270 est évaluée à :

$$R_m = 3,88 \times 10^{13} \text{ m}^{-1}$$

6.2.2.2. Optimisation du procédé de filtration :

Optimisation de la pression et du temps de filtration :

• *Optimisation de la pression :*

La figure suivante (figure 6.10) nous montre l'évolution des pourcentages de rétention en fonction de la pression transmembranaire.

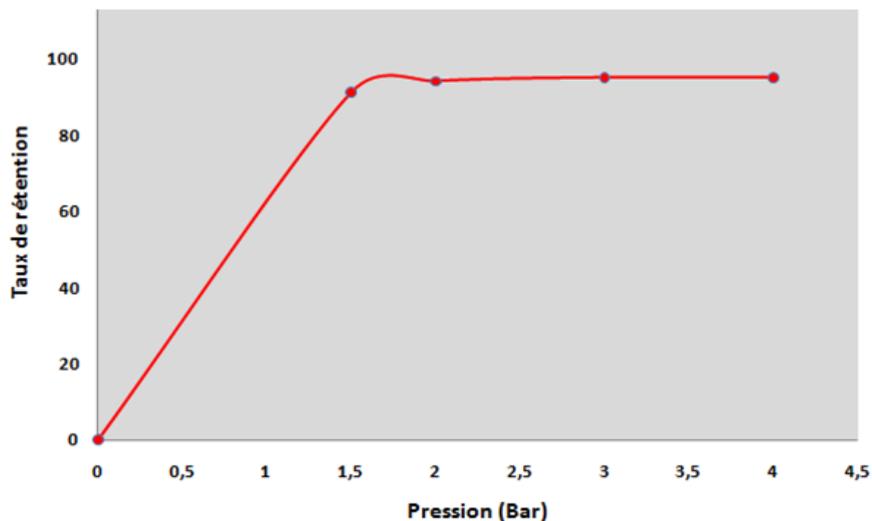


Figure 6.10. Variation des %R en fonction de la pression.

Le taux de rétention croît en fonction de la pression jusqu'à atteindre une valeur de 95,19% à la pression $P = 3$ bar. Il se stabilise ensuite en un palier.

Le meilleur taux de rétention $\%R = 95,19\%$ est observé à la pression $P = 3$ bar.

Nous concluons donc que $P = 3$ bar est la pression optimale pour la nanofiltration.

- Conductivité :

La figure 6.11 montre la variation de la conductivité en fonction de la pression transmembranaire.

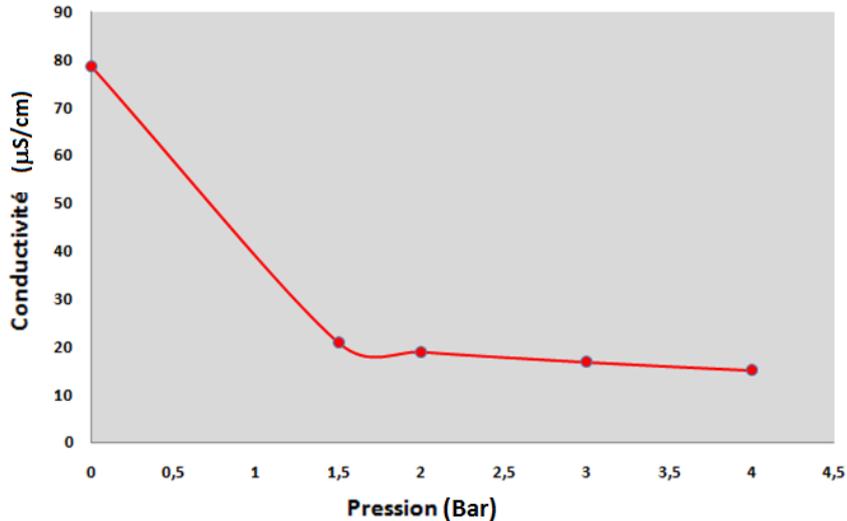


Figure 6.11. La conductivité en fonction de la pression

La conductivité décroît en fonction de la pression. Elle atteint une valeur minimale de $16,8\mu\text{S}/\text{cm}$ à la pression 3 bar, et forme ensuite un palier.

La conductivité de l'effluent est due à la présence du Diclofénac de sodium, sa diminution résulte donc de la rétention de la molécule.

La plus basse valeur de conductivité étant atteinte à $P = 3$ bar, cela confirme qu'il s'agit de la pression optimale pour le procédé d'ultrafiltration.

• Optimisation du temps de filtration :

La figure suivante (figure 6.12) montre la variation de la densité de flux de perméation en fonction du temps à la pression optimale $P = 3$ bar.

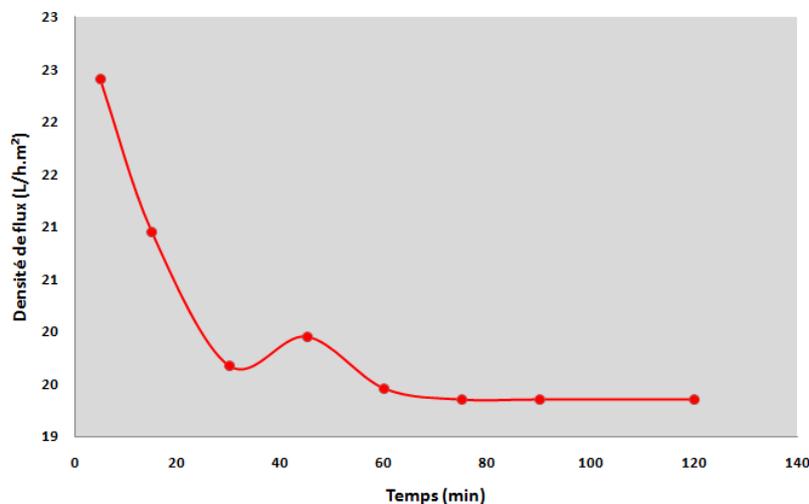


Figure 6.12. Variation de la densité de flux de perméation en fonction du temps.

L'évolution du flux de perméat en fonction du temps de nanofiltration pendant une durée de 120 min, indique une diminution du flux de 22,40 L/h.m² à 19,35 L/h.m², soit une décroissance de 13,61 %

Cette baisse de flux peut être due à la formation d'une couche à la surface de la membrane, entraînant une diminution du diamètre des pores (colmatage), ce qui fait augmenter le temps d'empotage.

Un palier est atteint au bout de 75min de filtration. Nous pouvons donc conclure que le temps de filtration optimal est de 75 minutes.

Optimisation du pH :

La figure ci-dessous (figure 6.13) montre la variation des pourcentages de rétention en fonction de la pression pour un pH basique (pH = 11) et un pH neutre (pH = 7)

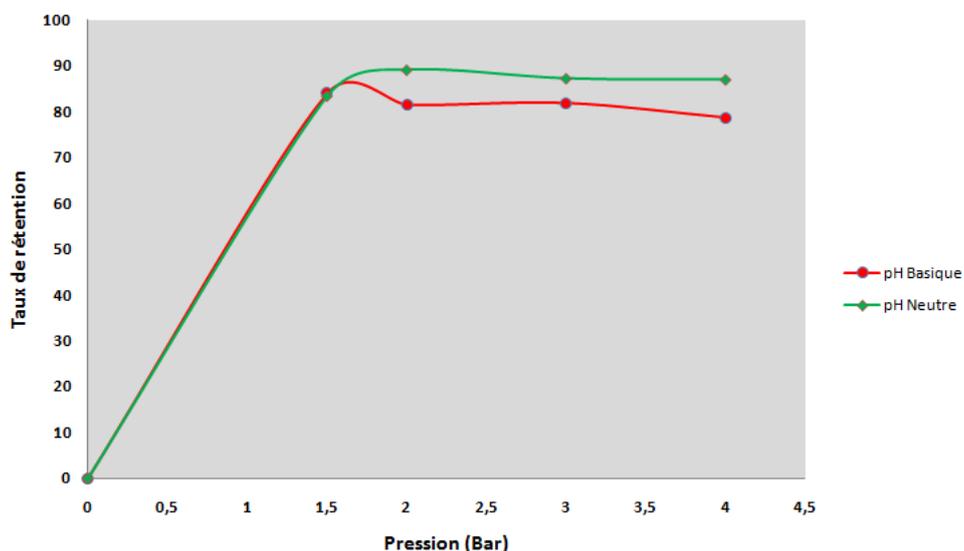


Figure 6.13. Variation du %R en fonction de la pression à différents pH

Les deux courbes croissent progressivement avant d'atteindre un palier. Elles ont une évolution pratiquement similaire, mais le taux de rétention (%R) au pH neutre est plus élevé qu'au pH basique.

Nous concluons donc que le pH optimal pour la nanofiltration est le pH = 7.

6.2.3. Comparaison entre les deux procédés de filtration :

Comparaison des deux membranes :

Le tableau 6.5 représente une comparaison entre les deux membranes de l'ultrafiltration et de la nanofiltration.

Tableau 6.5. Comparaison entre la membrane UF et la membrane NF.

Paramètre	Ultrafiltration	Nanofiltration
Sélectivité (%)	61,57	94,31
Densité flux de perméation (L/h.m ²)	75,82	28,11
Perméabilité hydraulique (L/h.m ² .bar)	127,36	9,27
Résistance hydraulique (m ⁻¹)	2,82 X 10 ¹²	3,88 X 10 ¹³

La densité de flux de perméation et la perméabilité hydraulique de la membrane NF270 sont inférieures à celles de la membrane d'ultrafiltration.

Au contraire, la résistance hydraulique de la NF270 est supérieure à celle de la membrane d'ultrafiltration, et sa sélectivité est plus importante.

Ceci se justifie par la taille des pores de la membrane de la nanofiltration qui est inférieure à celle de la membrane de l'ultrafiltration.

Comparaison des paramètres optimaux de filtration :

Le tableau suivant (tableau 6.6) représente un bref récapitulatif des différents paramètres que nous avons optimisés pour les procédés d'ultrafiltration et de nanofiltration.

Tableau 6.6. Récapitulatif des paramètres optimaux des dispositifs de filtration

Paramètres	Ultrafiltration	Nanofiltration
Pression (bar)	0,6	3
pH	Neutre (ph=7)	Neutre (ph=7)
Débit de pompe (L/h)	4,9	/
Temps de filtration (min)	75	75

6.2.4. La filtration optimale :

Après avoir identifié les paramètres optimaux des dispositifs de la nanofiltration et de l'ultrafiltration, un traitement final de l'effluent a été effectué avec les deux méthodes afin de comparer leurs performances.

Pour ce fait, nous avons caractérisé les perméats recueillis en mesurant plusieurs paramètres. Les résultats sont répertoriés dans le tableau 6.7.

Tableau 6.7. Caractéristiques des perméats optimaux et comparaison avec l'effluent

Paramètres	Effluent	Perméat UF	Perméat NF	Valeurs maximales admissibles
pH	6,81	6,7	6,74	6,5 - 8,5
Conductivité $\mu\text{S/cm}$	77,06	63,33	22,69	/
Dureté	Eau non dure	Eau non dure	Eau non dure	/
MES (mg/L)	0,0415	/	/	35
Turbidité (NTU)	25,56	6,3	1,16	/
DCO (mg/L)	390,33	151	105	120
DBO ₅ (mg/L)	49	/	10	35
Teneur en Na (mg/L)	22	14	6	/
Concentration (mg/L)	$0,508 \times 10^3$	$0,195 \times 10^3$	$0,0289 \times 10^3$	/

La conductivité, la turbidité, la DCO, la teneur en Sodium ainsi que la concentration sont influencées par la présence du Diclofénac de sodium dans l'échantillon.

Nous observons que ces paramètres sont considérablement plus bas pour le perméat de la nanofiltration que pour celui de l'ultrafiltration. Ceci se justifie par la rétention plus élevée du Diclofénac de sodium par la membrane de nanofiltration.

Les résultats du traitement, regroupés dans le tableau 6.7, dévoilent l'efficacité du traitement par nanofiltration. Ce procédé de traitement de l'effluent pharmaceutique nous permet non seulement d'atteindre des taux de réduction des paramètres MES, DCO, Turbidité, DBO et concentration en Diclofénac de sodium inférieurs aux valeurs maximales admissibles, mais aussi de bien concentrer l'effluent pour l'étape d'extraction.



Figure 6.14. Comparaison des résultats de DCO.

Partie 3 : Extraction du Diclofénac de sodium

Dans le but de valoriser notre effluent, nous avons expérimenté une méthode d'extraction liquide-liquide afin de tenter de récupérer le Diclofénac de sodium dont il est constitué.

Cette méthode d'extraction a été développée par les chercheurs du département de pharmacognosie et phytochimie, du Collège de pharmacie à Mumbai, en Inde.

C'est une extraction simple, efficace et sélective au Diclofénac de sodium qui use de réactifs et solvants très répandus en industrie chimique.

L'analyse du produit extrait nous permettra de conclure s'il est possible de récupérer un principe actif à partir d'un effluent.

6.3.1. Etapes de l'extraction :

Ajout de l'acétonitrile :

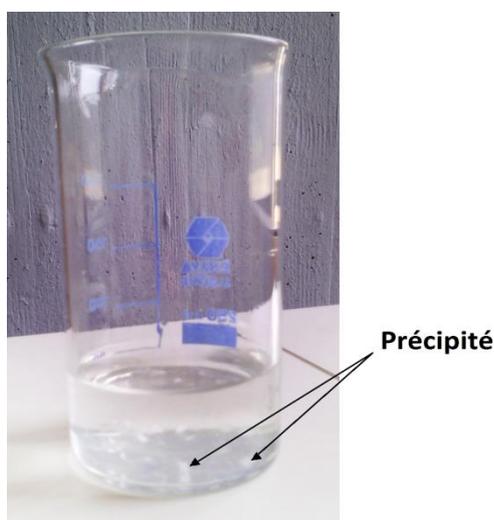


Figure 6.15. Précipitation après ajout de l'acétonitrile et centrifugation.

La figure 6.15 nous montre le résultat obtenu après centrifugation du mélange acétonitrile-effluent. Nous observons un petit précipité blanc, que nous avons éliminé par simple filtration.

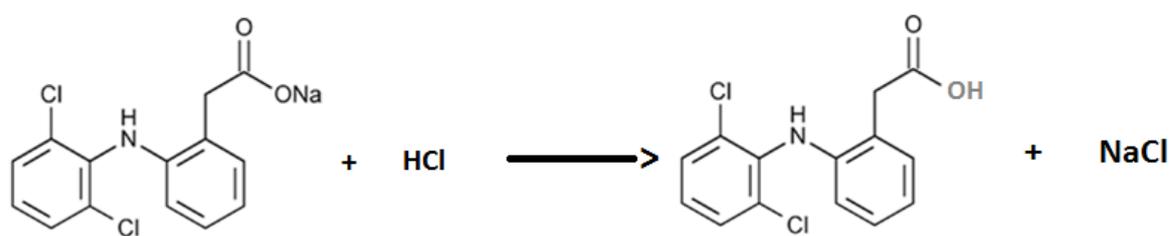
Pour notre extraction, l'acétonitrile a joué le rôle d'agent de précipitation afin d'éliminer les impuretés et les grosses molécules d'excipients présentes dans l'effluent concentré.

Ce solvant du fait de sa polarité élevée n'a aucune influence sur le Diclofénac de sodium.

Ajout de l'acide chlorhydrique :

L'ajout de l'acide chlorhydrique au mélange permet de passer du sel Sodique du Diclofénac à sa forme acide. La forme acide étant plus soluble dans les solvants organiques, cela permettra d'obtenir un meilleur rendement lors de l'extraction.

La réaction chimique qui a lieu entre le Diclofénac de sodium et l'acide chlorhydrique est la suivante :



L'acide chlorhydrique est un acide fort. Mis en solution, il s'ionise sous forme d'ions H^+ et Cl^- . Le site nucléophile instable de la molécule du Diclofénac de sodium se trouve au niveau de l'oxygène porteur du Na.

La réaction débute par une attaque électrophile des doublets de l'oxygène vers les ions H^+ . Il y a formation d'un ion onium intermédiaire, suivi du départ de l'électrofuge précédemment lié (le Na), qui est directement substitué par les ions H^+ de la solution.

On obtient alors la forme acide du Diclofénac, avec la formation de chlorure de sodium (NaCl) en solution.

Ajout de l'acétate d'éthyle :

Après ajout de l'acétate d'éthyle, on observe une séparation de phase

- La phase organique est composée d'acétate d'éthyle dans lequel est dissout le Diclofénac.

- La phase aqueuse contient l'acétonitrile ajouté, les ions Na^+ et Cl^- , l'eau provenant de l'effluent, ainsi que les excipients non précipités.

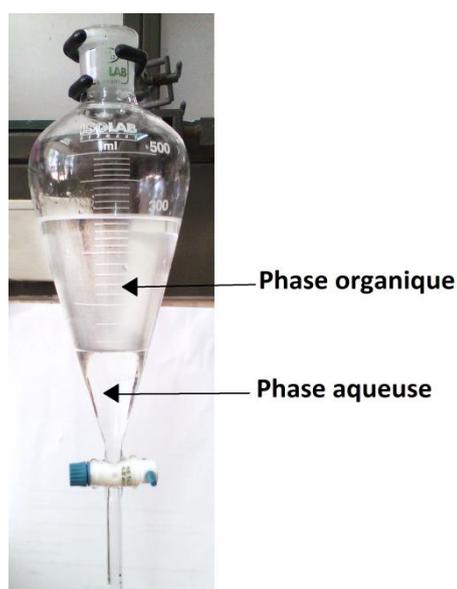


Figure 6.16. Décantation.

Comme le montre la figure 6.16 la différence de densité entre la phase organique et la phase aqueuse permet d'obtenir une séparation de phase évidente à la fin de la décantation. La phase organique est entièrement récupérée afin d'en extraire notre molécule

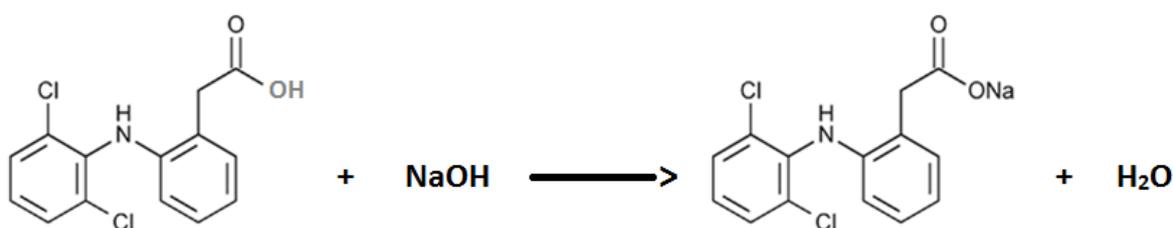


Figure 6.17. Elimination du solvant par évaporation

Dans le rotavapeur et sous l'effet de la température, le solvant s'évapore. La figure 6.17 nous montre la quantité de matière obtenue après élimination totale de l'acétate d'éthyle.

Ajout de l'hydroxyde de sodium :

L'ajout de l'hydroxyde de sodium à la quantité de matière extraite permet de passer de la forme acide du Diclofénac à son sel sodique. La réaction chimique qui a lieu dans le mélange est la suivante :



Le NaOH est une base forte. Dissout en solution, il se forme des ions Na^+ et OH^- . De même que la réaction avec l'acide, celle-ci débute par une attaque électrophile des doublets de l'oxygène en direction des ions Na^+ . Un ion onium intermédiaire se forme, suivi du départ de l'hydrogène précédemment lié, qui est substitué par les ions Na^+ de la solution. Le Diclofénac sodique est alors formé.



Figure 6.18. Le résidu avant séchage

Le mélange précédent est introduit à l'étuve afin d'éliminer toute trace d'eau et de solvant encore présents. La figure 6.19 nous montre le résultat obtenu après séchage.

Le Diclofénac sodique extrait et séché est mis en solution avec du méthanol pour être dosé et analysé.



Figure 6.19. Résidu du Diclofénac sodique extrait.

6.3.2. Evaluation de la sélectivité de la méthode d'extraction :

Le spectre d'absorption de l'extrait du Diclofénac de sodium présente les mêmes pics d'absorption, dont le plus important est à 282nm, que celui observé avec la solution de Diclofénac sodique pur.

Cela permet de rendre compte de l'unique présence du Diclofénac de sodium dans le résidu obtenu par extraction, ce qui justifie la sélectivité de la méthode.

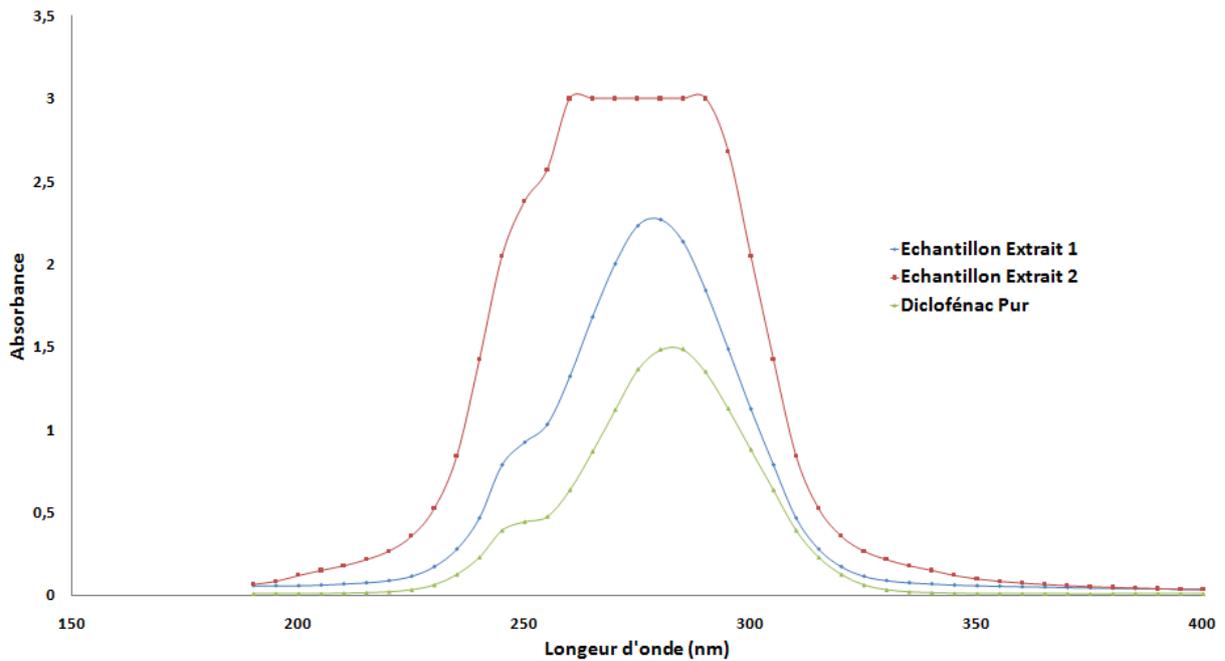


Figure 6.20. Spectre d'absorption dans l'UV visible des solutions de Diclofénac sodique.

La figure 6.20 représente le spectre d'absorption de trois solutions. Nous observons donc trois différents spectres

- Le premier spectre représente celui de la solution préparée à partir du Diclofénac sodique extrait. Le pic d'absorption dépasse la valeur de 3. La solution est donc trop concentrée en Diclofénac sodique.
- Le deuxième spectre représente le spectre d'absorption d'une solution diluée, préparée à partir du Diclofénac sodique extrait. La longueur d'onde est à 282nm.
- Le troisième spectre est le spectre d'absorption de la solution de Diclofénac de sodium pur. La longueur d'onde est à 282nm

6.3.3. Calcul du rendement :

Les 25ml d'effluent concentré à 2,56mg/ml nous permettent de récupérer une masse de 0,105g de Diclofénac de sodium à une concentration de 1,894mg/ml

Le rendement de cette extraction est calculé avec la relation suivante :

$$r(\%) = \frac{C_{\text{phase organique}}}{C_{\text{initiale}}} \times 100$$

Avec :

$C_{\text{phase organique}}$: Concentration du Diclofénac de sodium extrait.

C_{initiale} : Concentration de l'effluent en Diclofénac de sodium.

Le rendement de cette réaction est :

$r(\%) = 73,98\%$

Le rendement de cette extraction se révèle être important. Ce résultat nous prouve l'efficacité de cette méthode quant à l'extraction de la molécule de Diclofénac de Sodium, mais aussi la grande affinité existant entre la molécule et l'acétate d'éthyle.

La récupération de ce principe actif à partir de l'effluent est donc possible.

Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons commencé par évaluer les caractéristiques de l'effluent pharmaceutique, et vérifié la validité de notre méthode de dosage. Ensuite, après avoir caractérisé les membranes de l'ultrafiltration et de la nanofiltration, les paramètres des deux dispositifs ont été optimisés; une filtration dans les conditions optimales a été effectuée afin de comparer les deux méthodes et connaître la plus adaptée à notre étude. Nos résultats ont révélé que la nanofiltration est la méthode de choix pour la filtration de l'effluent la concentration du Diclofénac de sodium.

Après avoir augmenté la concentration du Diclofénac sodique dans l'effluent, nous avons pu appliquer une méthode d'extraction liquide-liquide qui nous a permis de récupérer le Diclofénac sodique, et de l'analyser.

Conclusion générale

Conclusion générale

Le Diclofénac sodique est un principe actif de la classe des AINS prescrit dans le traitement des inflammations.

Au cours de ce travail, nous nous sommes fixés comme objectif l'extraction de la molécule du Diclofénac de sodium contenue dans un effluent pharmaceutique suite à un traitement membranaire.

En raison des grandes quantités rejetées par les industries durant la fabrication de médicament (1 à 5% du produit fini), l'extraction du Diclofénac de sodium provenant de l'effluent vise à évaluer les possibilités de la récupération du principe actif à partir d'un rejet industriel. Par exemple en Allemagne, des rejets de 45kg/jour de Diclofénac sodique ont été évalués dans le Rhin [2]

La récupération et la valorisation des molécules de Diclofénac sodique présentes dans les effluents pour une éventuelle réutilisation comme matière première pourraient être un gain économique considérable pour les industries pharmaceutiques.

Dans cette optique, nous avons commencé notre étude par la caractérisation de l'effluent. Les différents paramètres mesurés nous ont permis de connaître la nature de l'effluent. Le rapport DCO/DBO₅ qu'il présente étant de 7,9 nous permet de dire que les procédés biologiques habituellement utilisés ne sont pas suffisants pour éliminer les polluants en dessous des limites acceptables.

La validation de la méthode de dosage utilisée conformément au processus convenu à l'ICH a pour but de s'assurer de sa fiabilité. Les résultats obtenus lors des tests statistiques pour les différents paramètres évalués se sont révélés concluants. Ainsi le dosage du Diclofénac de sodium par UV-Visible, en utilisant le méthanol comme solvant est une méthode permettant de doser de faibles quantités du principe actif avec exactitude.

L'approche adoptée pour la filtration consiste d'abord en l'optimisation des paramètres de l'ultrafiltration et la nanofiltration, ceci afin d'obtenir des perméats optimaux et comparer l'efficacité des deux méthodes quant au traitement de l'effluent dans les conditions optimales.

La sélectivité au Diclofénac de sodium de la membrane de nanofiltration est plus élevée que celle de l'ultrafiltration. En effet la membrane NF270 est sélective à notre molécule à 94,31%, tandis que la membrane d'ultrafiltration est sélective à 61,57%.

Ceci nous permet de conclure que la nanofiltration est la méthode de choix pour notre étude. Nous expliquons cela par la taille réduite des pores des membranes de nanofiltration, le Diclofénac de sodium nécessite en effet de petits pores pour sa rétention à cause de la taille réduite de la molécule.

Ainsi, nous avons effectué une filtration optimale d'une grande quantité d'effluent. Cela nous a permis d'une part d'épurer l'effluent et d'obtenir un perméat conforme aux limites acceptables. D'autre part, le Diclofénac de sodium a été concentré dans le reflux, nous permettant ainsi d'atteindre une concentration de 2,56mg/ml, qui est assez élevée pour réaliser une extraction réactive (extraction liquide-liquide) avec l'Acétate d'éthyle comme solvant extracteur.

La méthode d'extraction utilisée est très sélective au Diclofénac de sodium. En effet, le spectre d'absorption de l'extrait du Diclofénac de sodium présente les mêmes pics d'absorption, que celui observé avec la solution de Diclofénac sodique pur à une longueur d'onde de 282nm.

Un rendement de 73,98% a été évalué. Cela nous permet de rendre compte de l'extraction possible du Diclofénac de sodium à partir de l'effluent.

Afin d'assurer l'utilisation nouvelle du Diclofénac de sodium récupéré, un ensemble de tests et d'analyses s'impose, et ce dans le but de savoir s'il est réellement possible d'assimiler la matière récupérée à de la matière première.

Nous suggérons donc en perspective à ce travail ce qui suit :

- l'optimisation de la méthode d'extraction afin d'en améliorer le rendement.
- envisager une méthode alternative d'extraction (en utilisant les PEM par exemple)
- la cristallisation de la matière récupérée pour l'obtention d'une poudre.
- effectuer des tests plus élaborés sur la matière extraite pour mieux la valoriser.
- évaluer le coût de la récupération d'un principe actif à partir d'un effluent pour connaître son enjeu économique à l'échelle industrielle.

- [1] Togola, Anne. 2006. « Présence et devenir des substances pharmaceutiques dans les écosystèmes aquatiques ». Thèse de doctorat. Université de Bordeaux 1, France.
- [2] « Médicament et environnement ». Rapport de l'académie nationale de pharmacie. Septembre 2008.
- [3] B.Saoudi, D.Xanthoulis. « Fiche sur l'industrie pharmaceutique ». Convention FAO/UTF/MOR019/MOR. FAO/DRPE. Maroc-Rome. 2006
- [4] Jean-Marie GAZENGEL. « Le préparateur en pharmacie ». Editions Médical international et TEC&DOC. 2001. France
- [5] Pharmacie Malot. Histoire du Diclofénac. Disponible sur <http://www.xn--diclofnac-g4a.fr/historique.html> (Avril 2015).
- [6] S. S. ul Hassan, S. H. Yunus and L. Abida. "Study and Improvement of Methods for the Determination of Diclofenac Sodium in Pharmaceutical Preparations". Pakistan Journal Of Pharmacy. 2007-2010. 20-23 (1 & 2) 7-10.
- [7] European Pharmacopoeia 5.0
- [8] Annexe I. « Liste reprenant les noms, les formes pharmaceutiques, les dosages des médicaments, les voies d'administration, les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché dans les états membres ».
- [9] Vidal Group. Voltarène 25mg cp gastroresis. Monographie. Disponible sur <http://www.vidal.fr/Medicament/voltarene-17851-pharmacocinetique.htm> (Avril 2015)
- [10] S. Bekkai, I. Abadi, K. Allel. 2009. « Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens ». Mémoire de fin d'étude. Université Badji Mokhtar. Algérie.
- [11] «A la découverte de l'eau pure ». *Guide de l'eau*. Distribué par Analis ELGA LAB WATER. 2008.
- [12] Corvaisier Nolwenn. « Les substances médicamenteuses rejetées dans les eaux usées urbaines ». ENGREF/Office international de l'eau. Février 2000. France.
- [13] Filipa Aleksandrova Velichkova. 2014. « Vers un procédé fenton hétérogène pour le traitement en continue d'eau polluée par des polluants pharmaceutiques ». Thèse de doctorat. Université de Toulouse, France.
- [14] WABAG. Filtration à membrane. Disponible sur <http://www.wabag.com/fr/performance-range/processes-and-technologies/membrane-filtration/> (Février 2015).

- [15] J-Marc Berlance, C.Juery, « Les procédés membranaires pour le traitement de l'eau nouvelle version rédigée ». (2002)
- [16] DLK Technologies pour le traitement des eaux. Traitements membranaires des effluents industriels. Suisse
- [17] Antoine Bouchoux. 2004. « Etude de la nanofiltration pour son intégration dans les procédés de production d'acides organiques ». Chemical engineering. Université Paul Sabatier - Toulouse III, France.
- [18] P. Aïmar, P. Bacchin, A. Maurel. « Filtration membranaire, Aspects théoriques : mécanismes de transfert ». « Les procédés de traitement des eaux potables, industrielles, et urbaines ». Techniques de l'ingénieur. (Réf. Internet : 42318)
- [19] Adrian Paul Tamas. 2004. « Etude comparée du colmatage en nanofiltration et en ultrafiltration d'eau de surface ». Mémoire pour l'obtention du grade de maître en sciences. Université LAVAL, Québec, Canada
- [20] Yannick Lanteri. 2009. « Transport à travers des membranes de nanofiltration : caractérisation des propriétés électriques et diélectriques ». Thèse de Doctorat. Université de Franche-Comté, France.
- [21] ADEME/DABEE/Département Industrie et Agriculture. « Les techniques membranaires à gradient de pression ». Juin 2006.
- [22] H. El Khebbaze. Février 2008. « Traitement des solutions modèles du lait par des membranes de nanofiltration et d'osmose inverse ». Thèse de Doctorat. Université Mohammed V. Maroc
- [23] R. Vaillancourt, « Evaluation d'un procédé de coagulation-floculation au Chitosane pour l'enlèvement du phosphore dans les effluents piscicoles ». (2008)
- [24] Mathieu Bonnelly. « Étude pilote d'affinage par nanofiltration pour la production d'eau potable ». Université LAVAL. 2005. France
- [25] Veolia water sti. L'eau au service de l'industrie pharmaceutique et cosmétique. Disponible sur <http://www.veoliawatersti.fr/marches/Pharma/> (Mars 2015)
- [26] Yolaine Bessiere. 2005. « Filtration frontale sur membrane : mise en évidence du volume filtré critique pour l'anticipation et le contrôle du colmatage ». Chemical and Process Engineering. Université Paul Sabatier - Toulouse III, France.

- [27] LMS world water treatment. L'ultrafiltration. Disponible sur <http://www.lms-water.com/dossiers/l-ultrafiltration/> (Mars 2015).
- [28] ELESSIA. Explication du procédé d'ultrafiltration. Disponible sur <http://www.elessia.com/fr/explication-du-procede-dultrafiltration.html> (Mars 2015).
- [29] KELLER FLUID PRO AG. « Bases de la filtration ». Zürich, Suisse
- [30] CCI de Bourgogne. « L'eau dans l'industrie : L'ultrafiltration – Aperçu général ».
- [31] AQUASOURCE. Ultrafiltration membranaire. Disponible sur <http://www.aquasource-membrane.com/-procede-filtration-eau-.html> (Mars 2015).
- [32] OZONE.CH. Unité d'ultrafiltration pour application industrielle. Disponible sur http://www.ozone.ch/index.php?option=com_content&view=article&id=365#applications (Mars 2015).
- [33] GEA Filtration. « Filtration Par Membranes Osmose Inverse, Nanofiltration, Ultrafiltration et Microfiltration ».
- [34] ARIST Bourgogne. « Technologies Propres et Eau dans l'industrie ». Juin 2004
- [35] CNRS. La filtration sur membranes, un procédé d'avenir. Disponible sur <http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doseau/decouv/potable/filtrMem.html> (Mars 2015)
- [36] Azeddine BOURAQAD I IDRISSE. « EXTRACTION PAR SOLVANT : ÉTUDE ET MODELISATION DU SYSTEME TRIBUTYLPHOSPHATE – ACIDES MONOCARBOXYLIQUES ». Thèse de Doctorat. Institut National Polytechniques de Toulouse. France
- [37] Extraction liquide-liquide, université de Sherbrooke, Canada.
- [38] L.G. Lala, P.M. D'Mello, S.R. Naik. "HPTLC determination of diclofenac sodium from serum". Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 29 (2002) 539–544
- [39] Chao-meng Dai, Xue-fei Zhou, Ya-lei Zhang, Shu-guang Liu, Juan Zhang. "Synthesis by precipitation polymerization of molecularly imprinted polymer for the selective extraction of diclofenac from water samples". Journal of Hazardous Materials 198 (2011) 175– 181.
- [40] J.Ghasemi,^a* A.Niazia, S.Ghobadib Simultaneous Spectrophotometric Determination of Benzyl Alcohol and Diclofenac in Pharmaceutical Formulations by Chemometrics Method Journal of the Chinese Chemical Society, 2005, 52, 1049-105.

Annexe 1 contient la courbe d'étalonnage utilisée pour la détermination des concentrations des échantillons analysés par UV-Visible.

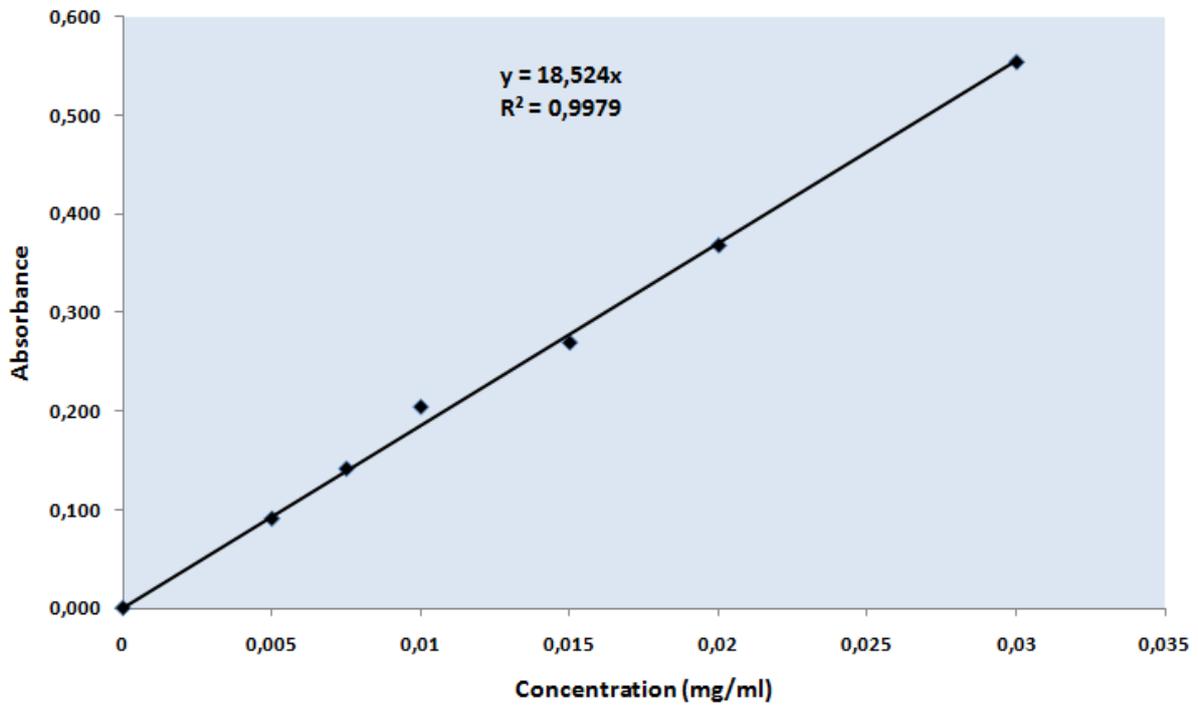


Figure 1.1. Courbe d'étalonnage

Annexe 2 contient les différentes équations utilisées lors des calculs effectués pour la validation de notre méthode de dosage.

- **La linéarité** : la linéarité est évaluée à partir de la méthode des moindres carrés. Cette méthode est basée sur la résolution du système suivant :

Système :

$$\begin{cases} a \sum_{i=1}^n x_i^2 + b \sum_{i=1}^n x_i = \sum_{i=1}^n x_i y_i \\ a \sum_{i=1}^n x_i + b \sum_{i=1}^n 1 = \sum_{i=1}^n y_i \end{cases}$$

Avec :

- a : pente
- b : l'ordonnée à l'origine
- x_i : la variable i
- y_i : la réponse i

La résolution de ce système nous donne les valeurs de a et b

- **Test d'homogénéité des variances** : Test de Cochran.

On compare plus de deux séries de déterminations : k séries (indice j) de n déterminations chacune (indice i). Chaque série doit comporter le même nombre de déterminations.

On calcule la variance pour chaque série et on compare ensuite ces variances

Tableau 2.1. Test d'homogénéité des variances

Fonction discriminante	Valeur critique
$C = \frac{S_{max}^2}{\sum_{j=1}^k S_j^2}$ <p>Avec :</p> $S_j^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_{ij} - \bar{x}_j)^2}{n - 1}$ $\bar{x}_j = \frac{\sum_{i=1}^n x_{ij}}{n}$	$C(1-a, k, n-1)$ lue dans la table de Cochran

Avec :

- x_{ij} : réponse
- \bar{x}_j : moyenne des réponses
- n : nombre d'observations
- k : nombre d'échantillons

Test : si $C > C_{critique}$ l'hypothèse est rejetée avec le risque d'erreur α . Le niveau de confiance est $P = 1 - \alpha$.

Test d'existence d'une pente significative : On a effectué au total N déterminations pour des niveaux de concentration différents, soit k groupes (indice j) de n_j déterminations chacun (indice i).

On compare la variation sur les valeurs de y due à la régression (indice I), à la variation résiduelle (indice R).

Fonction discriminante	Valeur critique
$F = \frac{s_I^2}{s_R^2}$ $s_I^2 = a_I^2 \sum_j n_j (x_i - \bar{x})^2$ $s_R^2 = \frac{\sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (y_{ij} - \bar{y})^2 - a_I^2 \sum_{j=1}^k n_j (x_j - \bar{x})^2}{N-2}$	<p>F (1-α ; 1 ; N-2) Lue dans la table de Snedecor. Les tables font référence soit au risque unilatéral α, soit au niveau de confiance unilatéral P = 1-α</p>

Avec :

$$a_I = \frac{\sum(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum(x_i - \bar{x})^2}$$

n_j : nombre de détermination

N : nombre total d'observations

x_j : la variable i

y_{ij} : la réponse.

\bar{x} : moyenne des variable x_j

\bar{y} : moyenne des réponses y_{ij}

- **La fidélité** : la fidélité de la méthode de dosage est exprimée par le coefficient de variation :

$$CV = \frac{\text{Ecart type}}{\bar{Y}_i}$$

Avec :

\bar{Y}_i : La moyenne des réponses.

- **Limite de détection LOD et limite de quantification LOQ** : Les deux valeurs LOD et LOQ sont calculées à partir des équations décrites dans l'ICH (Harmonised Tripartite Guideline).

La limite de détection est calculée comme suit :

$$LOD = \frac{3,3 \times \text{Sigma}}{P}$$

La limite de quantification est calculée comme suit :

$$LOQ = \frac{10 \times \text{Sigma}}{P}$$

Avec :

Sigma : l'écart type.

P : la pente

Table de Cochran :

Seuil de signification $\alpha = 0.05$

k	U_{α}													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	16	36	144	∞
2	0.9985	0.9750	0.9392	0.9057	0.8772	0.8534	0.8332	0.8159	0.8010	0.7880	0.7341	0.6602	0.5813	0.5000
3	0.9669	0.8709	0.7977	0.7457	0.7071	0.6771	0.6530	0.6333	0.6167	0.6025	0.5466	0.4748	0.4031	0.3333
4	0.9065	0.7679	0.6841	0.6287	0.5895	0.5598	0.5365	0.5175	0.5017	0.4884	0.4366	0.3720	0.3093	0.2500
5	0.8412	0.6838	0.5981	0.5441	0.5065	0.4783	0.4564	0.4387	0.4241	0.4118	0.3645	0.3066	0.2513	0.2000
6	0.7808	0.6161	0.5321	0.4803	0.4447	0.4184	0.3980	0.3817	0.3682	0.3568	0.3135	0.2612	0.2119	0.1667
7	0.7271	0.5612	0.4800	0.4307	0.3974	0.3726	0.3535	0.3384	0.3259	0.3154	0.2756	0.2278	0.1833	0.1429
8	0.6798	0.5157	0.4377	0.3910	0.3595	0.3362	0.3185	0.3043	0.2926	0.2829	0.2462	0.2022	0.1616	0.1250
9	0.6385	0.4775	0.4027	0.3584	0.3286	0.3067	0.2901	0.2768	0.2659	0.2568	0.2226	0.1820	0.1446	0.1111
10	0.6020	0.4450	0.3733	0.3311	0.3029	0.2823	0.2666	0.2541	0.2439	0.2353	0.2032	0.1655	0.1308	0.1000
12	0.5410	0.3924	0.3264	0.2880	0.2624	0.2439	0.2299	0.2187	0.2098	0.2020	0.1737	0.1403	0.1100	0.0833
15	0.4709	0.3346	0.2758	0.2419	0.2195	0.2034	0.1911	0.1815	0.1736	0.1671	0.1429	0.1144	0.0889	0.0667
20	0.3894	0.2705	0.2205	0.1921	0.1735	0.1602	0.1501	0.1422	0.1357	0.1303	0.1108	0.0879	0.0675	0.0500
24	0.3434	0.2354	0.1907	0.1656	0.1493	0.1374	0.1286	0.1216	0.1160	0.1113	0.0942	0.0743	0.0567	0.0417
30	0.2929	0.1980	0.1593	0.1377	0.1237	0.1137	0.1061	0.1002	0.0958	0.0921	0.0771	0.0604	0.0457	0.0333
40	0.2370	0.1576	0.1259	0.1082	0.0968	0.0887	0.0827	0.0780	0.0745	0.0713	0.0595	0.0462	0.0347	0.0250
60	0.1737	0.1131	0.0895	0.0765	0.0682	0.0623	0.0583	0.0552	0.0520	0.0497	0.0411	0.0316	0.0234	0.0167
120	0.0998	0.0632	0.0495	0.0419	0.0371	0.0337	0.0312	0.0292	0.0279	0.0266	0.0218	0.0165	0.0120	0.0083
∞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table de Snedecor :

$\nu_2 \backslash \nu_1$	1	2	3	4	5	6	8	10	15	20	30	∞
1	161	200	216	225	230	234	239	242	246	248	250	254
2	18,5	19,0	19,2	19,2	19,3	19,3	19,4	19,4	19,4	19,4	19,5	19,5
3	10,1	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,85	8,79	8,70	8,66	8,62	8,53
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,04	5,96	5,86	5,80	5,75	5,63
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,82	4,74	4,62	4,56	4,50	4,36
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,15	4,06	3,94	3,87	3,81	3,67
7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,73	3,64	3,51	3,44	3,38	3,23
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,44	3,35	3,22	3,15	3,08	2,93
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,23	3,14	3,01	2,94	2,86	2,71
10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,07	2,98	2,85	2,77	2,70	2,54
11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	3,09	2,95	2,85	2,72	2,65	2,57	2,40
12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,85	2,75	2,62	2,54	2,47	2,30
13	4,67	3,81	3,41	3,18	3,03	2,92	2,77	2,67	2,53	2,46	2,38	2,21
14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,85	2,70	2,60	2,46	2,39	2,31	2,13
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,64	2,54	2,40	2,33	2,25	2,07
16	4,49	3,63	3,24	3,01	2,85	2,74	2,59	2,49	2,35	2,28	2,19	2,01
17	4,45	3,59	3,20	2,96	2,81	2,70	2,55	2,45	2,31	2,23	2,15	1,96
18	4,41	3,55	3,16	2,93	2,77	2,66	2,51	2,41	2,27	2,19	2,11	1,92
19	4,38	3,52	3,13	2,90	2,74	2,63	2,48	2,38	2,23	2,16	2,07	1,88
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,45	2,35	2,20	2,12	2,04	1,84
22	4,30	3,44	3,05	2,82	2,66	2,55	2,40	2,30	2,15	2,07	1,98	1,78
24	4,26	3,40	3,01	2,78	2,62	2,51	2,36	2,25	2,11	2,03	1,94	1,73
26	4,23	3,37	2,98	2,74	2,59	2,47	2,32	2,22	2,07	1,99	1,90	1,69
28	4,20	3,34	2,95	2,71	2,56	2,45	2,29	2,19	2,04	1,96	1,87	1,65
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,27	2,16	2,01	1,93	1,84	1,62
40	4,08	3,23	2,84	2,61	2,45	2,34	2,18	2,08	1,92	1,84	1,74	1,51
50	4,03	3,18	2,79	2,56	2,40	2,29	2,13	2,03	1,87	1,78	1,69	1,44
60	4,00	3,15	2,76	2,53	2,37	2,25	2,10	1,99	1,84	1,75	1,65	1,39
80	3,96	3,11	2,72	2,49	2,33	2,21	2,06	1,95	1,79	1,70	1,60	1,32
100	3,94	3,09	2,70	2,46	2,31	2,19	2,03	1,93	1,77	1,68	1,57	1,28

Annexe 3 contient le spectre d'absorption dans l'UV-visible du Diclofénac de sodium trouvé dans la littérature.

Ce spectre vient confirmer que la longueur d'onde du Diclofénac de sodium est à 282nm.

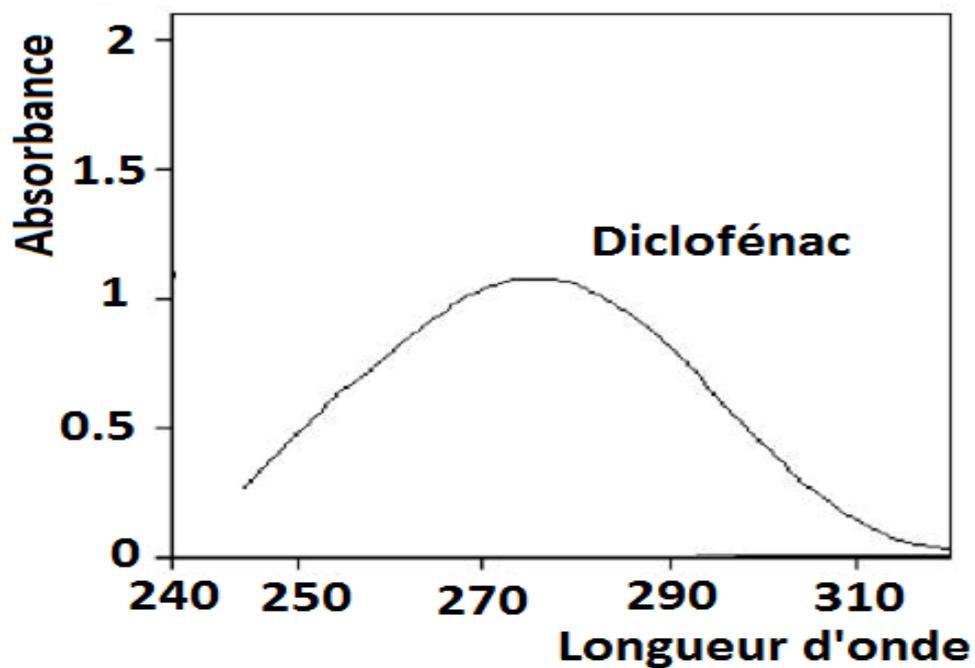


Figure 3.1. Spectre d'absorption du Diclofénac de sodium [40]

Annexe 4 Contient l'intégralité du décret exécutif n° 06-141 du 20 Rabie El Aouel 1427 correspondant au 19 avril 2006 définissant les valeurs limites des rejets d'effluents liquides industriels.

4	JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 26	24 Rabie El Aouel 1427 23 avril 2006
DECRETS		
<p>Décret exécutif n° 06-141 du 20 Rabie El Aouel 1427 correspondant au 19 avril 2006 définissant les valeurs limites des rejets d'effluents liquides industriels.</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p>Le Chef du Gouvernement, Sur le rapport du ministre de l'aménagement du territoire et de l'environnement, Vu la Constitution, notamment ses articles 85-4° et 125 (alinéa 2) ; Vu la loi n° 90-08 du 7 avril 1990, complétée, relative à la commune ; Vu la loi n° 90-09 du 7 avril 1990, complétée, relative à la wilaya ; Vu la loi n° 03-10 du 19 Joumada El Oula 1424 correspondant au 19 juillet 2003 relative à la protection de l'environnement dans le cadre du développement durable ; Vu la loi n° 04-04 du 5 Joumada El Oula 1425 correspondant au 23 juin 2004 relative à la normalisation ; Vu la loi n° 05-07 du 19 Rabie El Aouel 1426 correspondant au 28 avril 2005 relative aux hydrocarbures ; Vu le décret présidentiel n° 04-136 du 29 Safar 1425 correspondant au 19 avril 2004 portant nomination du Chef du Gouvernement ; Vu le décret présidentiel n° 05-161 du 22 Rabie El Aouel 1426 correspondant au 1er mai 2005 portant nomination des membres du Gouvernement ; Vu le décret exécutif n° 93-160 du 10 juillet 1993 réglementant les rejets d'effluents liquides industriels ;</p> <p style="text-align: center;">Décrète :</p> <p>Article 1er. — En application des dispositions de l'article 10 de la loi n° 03-10 du 19 juillet 2003, susvisée, le présent décret a pour objet de définir les valeurs limites des rejets d'effluents liquides industriels.</p> <p style="text-align: center;">SECTION 1 DES DISPOSITIONS PRELIMINAIRES</p> <p>Art. 2. — Au sens du présent décret on entend par rejet d'effluents liquides industriels tout déversement, écoulement, jet et dépôt d'un liquide direct ou indirect qui provient d'une activité industrielle.</p> <p>Art. 3. — Les valeurs limites de rejets d'effluents liquides industriels sont celles fixées en annexe du présent décret.</p> <p>Toutefois, en attendant la mise à niveau des installations industrielles anciennes dans un délai de cinq (5) ans, les valeurs limites des rejets d'effluents liquides industriels prennent en charge l'ancienneté des installations industrielles en déterminant une tolérance pour les rejets d'effluents liquides industriels émanant de ces installations. Ces valeurs sont fixées et annexées au présent décret.</p> <p>Pour les installations pétrolières, le délai est de sept (7) ans conformément aux dispositions législatives en vigueur, et notamment celles de la loi n° 05-07 du 19 Rabie El Aouel 1426 correspondant au 28 avril 2005, susvisée,</p>		
<p>En outre et en raison des particularités propres aux technologies utilisées, des tolérances particulières aux valeurs limites sont également accordées selon les catégories industrielles concernées. Ces tolérances sont annexées au présent décret.</p> <p style="text-align: center;">SECTION 2 DES PRESCRIPTIONS TECHNIQUES RELATIVES AUX REJETS D'EFFLUENTS LIQUIDES INDUSTRIELS</p> <p>Art. 4. — Toutes les installations générant des rejets d'effluents liquides industriels doivent être conçues, construites et exploitées de manière à ce que leurs rejets d'effluents liquides industriels ne dépassent pas à la sortie de l'installation les valeurs limites des rejets définies en annexe du présent décret et doivent être dotées d'un dispositif de traitement approprié de manière à limiter la charge de pollution rejetée.</p> <p>Art. 5. — Les installations de traitement doivent être conçues, exploitées et entretenues de manière à réduire à leur minimum les durées d'indisponibilité pendant lesquelles elles ne peuvent assurer pleinement leur fonction.</p> <p>Si une indisponibilité est susceptible de conduire à un dépassement des valeurs limites imposées, l'exploitant doit prendre les dispositions nécessaires pour réduire la pollution émise en réduisant ou en arrêtant, si besoin, les activités concernées.</p> <p style="text-align: center;">SECTION 3 DU CONTROLE DES REJETS D'EFFLUENTS LIQUIDES INDUSTRIELS</p> <p>Art. 6. — Au titre de l'autocontrôle et de l'autosurveillance les exploitants d'installations générant des rejets d'effluents liquides industriels doivent tenir un registre où sont consignés la date et les résultats des analyses qu'ils effectuent selon des modalités fixées par arrêté du ministre chargé de l'environnement et, le cas échéant, du ministre chargé du secteur concerné.</p> <p>Les mesures sont effectuées sous la responsabilité de l'exploitant et à ses frais dans les conditions fixées par la réglementation en vigueur.</p> <p>Art. 7. — Les résultats des analyses doivent être mises à la disposition des services de contrôle habilités.</p> <p>Art. 8. — Les services habilités en la matière effectuent des contrôles périodiques et ou inopinés des caractéristiques physiques, chimiques et biologiques des rejets d'effluents liquides industriels visant à s'assurer de leur conformité aux valeurs limites fixés en annexe du présent décret.</p> <p>Art. 9. — Le contrôle des rejets comporte un examen des lieux, des mesures et analyses opérées sur place et des prélèvements d'échantillons aux fins d'analyses.</p> <p>Art. 10. — L'exploitant de l'installation concernée est tenu d'expliquer, commenter ou fonder tout dépassement éventuellement constaté et fournir les actions correctives mises en œuvre ou envisagées.</p>		

24 Rabie El Aouel 1427
23 avril 2006

JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 26

5

Art. 11. — Les opérations de contrôle, telles que définies ci-dessus, donnent lieu à la rédaction d'un procès-verbal établi à cet effet.

Le procès-verbal comporte :

— les noms, prénoms et qualité des personnes ayant effectué le contrôle,

— la désignation du ou des générateurs du rejet d'effluents liquides industriels et de la nature de leur activité,

— la date, l'heure, l'emplacement et les circonstances de l'examen des lieux et des mesures faites sur place,

— les constatations relatives à l'aspect, la couleur, l'odeur du rejet, l'état apparent de la faune et de la flore à proximité du lieu de rejet et les résultats des mesures et des analyses opérées sur place,

— l'identification de chaque échantillon prélevé, accompagné de l'indication de l'emplacement, de l'heure et des circonstances de prélèvement,

— le nom du ou des laboratoires destinataires de l'échantillon prélevé.

Art. 12. — Les méthodes d'échantillonnage, de conservation et de manipulation des échantillons ainsi que les modalités d'analyses sont effectuées selon les normes algériennes en vigueur.

Art. 13. — Toutes dispositions contraires au présent décret et notamment les dispositions du décret exécutif n° 93-160 du 10 juillet 1993, susvisé, sont abrogées.

Art. 14. — Le présent décret sera publié au *Journal officiel* de la République algérienne démocratique et populaire.

Fait à Alger, le 20 Rabie El Aouel 1427 correspondant au 19 avril 2006.

Ahmed OUYAHIA.

ANNEXE I

VALEURS LIMITES DES PARAMETRES DE REJETS D'EFFLUENTS LIQUIDES INDUSTRIELS

N°	PARAMETRES	UNITE	VALEURS LIMITES	TOLERANCES AUX VALEURS LIMITES ANCIENNES INSTALLATIONS
1	Température	°C	30	30
2	PH	-	6,5 - 8,5	6,5 - 8,5
3	MES	mg/l	35	40
4	Azote Kjeldahl	"	30	40
5	Phosphore total	"	10	15
6	DCO	"	120	130
7	DBO5	"	35	40
8	Aluminium	"	3	5
9	Substances toxiques bioaccumulables	"	0,005	0,01
10	Cyanures	"	0,1	0,15
11	Fluor et composés	"	15	20
12	Indice de phénols	"	0,3	0,5
13	Hydrocarbures totaux	"	10	15
14	Huiles et graisses	"	20	30
15	Cadmium	"	0,2	0,25
16	Cuivre total	"	0,5	1
17	Mercuré total	"	0,01	0,05
18	Plomb total	"	0,5	0,75
19	Chrome Total	"	0,5	0,75
20	Etain total	"	2	2,5
21	Manganèse	"	1	1,5
22	Nickel total	"	0,5	0,75
23	Zinc total	"	3	5
24	Fer	"	3	5
25	Composés organiques chlorés	"	5	7

PH : Potentiel d'hydrogène
DBO₅ : Demande biologique en oxygène pour une période de cinq (5) jours
DCO : Demande chimique en oxygène
MES : Matière en suspension

Résumé :

Ce travail a pour objectif la récupération du Diclofénac sodique contenu dans un effluent pharmaceutique suite à un traitement membranaire. Ceci consiste dans un premier temps, en une évaluation des différents paramètres qui caractérisent notre effluent. Ensuite une méthode simple et précise pour le dosage du Diclofénac sodique par UV-Visible a été validée dans le but de quantifier le Diclofénac sodique dans les différents échantillons.

Les paramètres des procédés d'ultrafiltration et de nanofiltration ont été optimisés afin de comparer les performances des deux méthodes. Avec un taux de rétention de 94.31% du Diclofénac de sodium, la nanofiltration s'est révélée être la méthode de choix pour notre étude.

La nanofiltration a donc été appliquée afin de concentrer le Diclofénac sodique dans l'effluent. Une concentration de 2.56 mg/ml a été obtenue.

Enfin, Une méthode d'extraction liquide-liquide utilisant l'Acétate d'éthyle comme solvant extracteur a été utilisée, le rendement global de l'extraction était de 73.98%.

Abstract :

The aim of this work is the recovery of sodium Diclofenac contained in a pharmaceutical effluent following a membrane treatment.

First, various parameters that characterize the effluent were evaluated. Then, a simple and accurate UV-Visible method of titration was validated; this method was applied for the quantification of the sodium Diclofenac in the different samples.

Afterward, ultrafiltration and nanofiltration process parameters have been optimized, in order to compare the performances of these two methods. With 94.31% sodium Diclofenac retention rate, nanofiltration was found to be the method of choice for our study.

Nanofiltration was used, thus obtaining a concentrate of Diclofenac Sodium; a concentration of 2.56 mg/ml was reached.

Finally, a method of liquid-liquid extraction using ethyl acetate as the extractant was applied; the overall extraction yield was 73.98%.

