



TOGETHER
for a sustainable future

OCCASION

This publication has been made available to the public on the occasion of the 50th anniversary of the United Nations Industrial Development Organisation.



TOGETHER
for a sustainable future

DISCLAIMER

This document has been produced without formal United Nations editing. The designations employed and the presentation of the material in this document do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the United Nations Industrial Development Organization (UNIDO) concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries, or its economic system or degree of development. Designations such as “developed”, “industrialized” and “developing” are intended for statistical convenience and do not necessarily express a judgment about the stage reached by a particular country or area in the development process. Mention of firm names or commercial products does not constitute an endorsement by UNIDO.

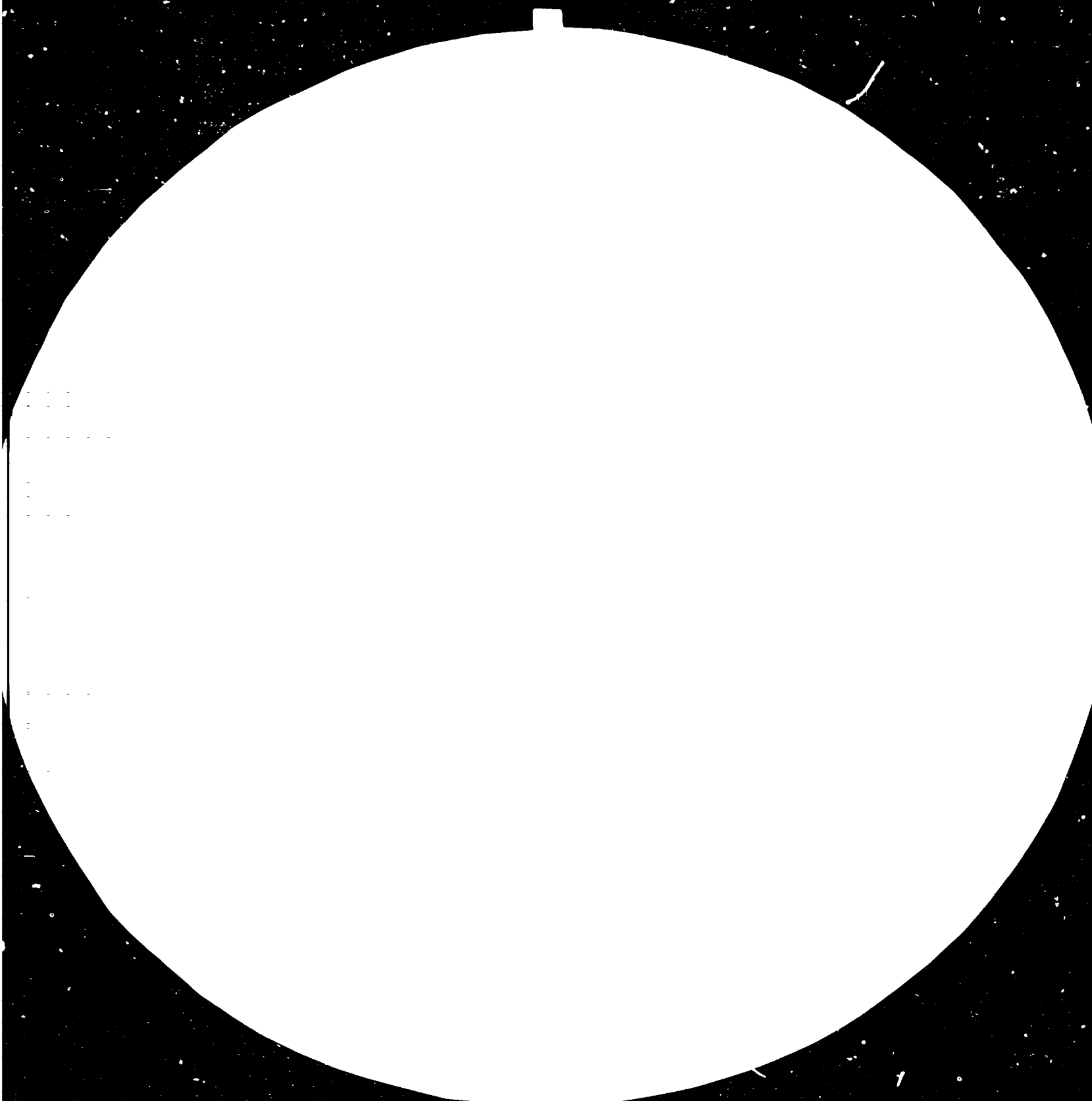
FAIR USE POLICY

Any part of this publication may be quoted and referenced for educational and research purposes without additional permission from UNIDO. However, those who make use of quoting and referencing this publication are requested to follow the Fair Use Policy of giving due credit to UNIDO.

CONTACT

Please contact publications@unido.org for further information concerning UNIDO publications.

For more information about UNIDO, please visit us at www.unido.org





2.8



3.2



3.6



4.0



MICROCOPYED BY RESOLUTION TEST CHART

NATIONAL BUREAU OF STANDARDS-1963-A

1

12733-F

Distr. LIMITEE

UNIDO/IS.388

9 juin 1983

FRANCAIS

Original : ANGLAIS

ORGANISATION DES NATIONS UNIES
POUR LE DEVELOPPEMENT INDUSTRIEL

L'UTILISATION DE L'EAU ET LE TRAITEMENT DES EFFLUENTS DANS
LA FABRICATION DES 26 MEDICAMENTS PRIORITAIRES/DE LA LISTE
ILLUSTRATIVE DE L'OMUDI*

SOMMAIRE

Etabli par la
Division des études industrielles

754

* Document présenté à la deuxième Consultation sur l'industrie pharmaceutique,
Budapest, 22-25 novembre 1983.

Traduction d'un texte n'ayant pas fait l'objet d'une mise au point
rédactionnelle.

V.83-57046

TABLe DES MATIERES

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	4
SECTION I - LES 26 MEDICAMENTS ESSENTIELS	4
SECTION II - APPROVISIONNEMENT EN EAU POUR LA FABRICATION, LA PREPARATION ET LE CONDITIONNEMENT DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES	6
SECTION III - RECUPERATION DES SOLVANTS	8
SECTION IV - DECHETS ET TRAITEMENT DES EAUX USEES	11
ETUDE DE CAS - LA COMPAGNIE PHARMACEUTIQUE GEDEON RICHTER, HONGRIE	16
ETUDE DE CAS - PRODUITS PHARMACEUTIQUES JANSSEN, BEERSE, BELGIQUE	18
RECOMMANDATIONS	21

NOTES EXPLICATIVES

Toute l'eau de traitement, y compris celle qui est utilisée pour les solutions aqueuses, doit être au minimum de la qualité "eau potable", ou de la qualité "eau purifiée" dans le cas où l'utilisation de celle-ci est recommandée. L'eau purifiée doit également être utilisée pour les préparations pharmaceutiques non injectables. L'eau injectable doit être utilisée pour les préparations pharmaceutiques injectables.

DEFINITIONS

DBO₅ ou DBO : Demande biochimique d'oxygène. Le test de cinq jours à 20°C dit DBO₅ est généralement utilisé pour déterminer la puissance polluante des eaux usées en fonction de la quantité d'oxygène nécessaire pour oxyder ou convertir les matières organiques contenues en un résidu non putrescible. Il s'agit d'un test biologique qui mesure, dans des conditions aussi proches que possible des conditions naturelles, l'oxygène consommé par les organismes vivants pour utiliser les matières organiques contenues dans les eaux usées.

DCO : Demande chimique d'oxygène. Ce test constitue une variante qui peut être utilisée à la place du test DBO. Il est très utilisé et mesure la quantité d'oxygène nécessaire pour oxyder les matières présentes dans les eaux usées en conditions chimiques et physiques rigoureuses. Son principal avantage est de n'exiger qu'un temps très court (trois heures). Son principal inconvénient est qu'il n'indique pas à quelle vitesse les matériaux biologiquement actifs pourraient être stabilisés dans des conditions naturelles.

INTRODUCTION

Le présent document constitue le sommaire d'une étude de 125 pages portant le même titre, référence UNIDO/IS.387, qu'il est possible de se procurer sur demande auprès de l'ONUDI. Ce rapport, établi à l'intention de la deuxième Consultation sur l'industrie pharmaceutique, passe en revue les recommandations applicables en matière d'utilisation de l'eau, d'approvisionnement en eau et de traitement des effluents en ce qui concerne les 26 médicaments repris sur la liste illustrative de l'ONUDI pour production et/ou préparation et conditionnement dans les pays en développement. Il analyse les besoins en eau, les pratiques applicables en matière d'approvisionnement en eau, d'utilisation de l'eau et de traitement des effluents et explique, suivant un schéma générique, les exigences qualitatives particulières applicables à l'eau utilisée pour la fabrication de produits pharmaceutiques. Il examine également, avec des exemples à l'appui, le problème du traitement et de l'évacuation des effluents. Une section spéciale est consacrée aux problèmes de la récupération et de la purification des divers solvants généralement utilisés dans la fabrication des produits pharmaceutiques.

Section I - Les 26 médicaments essentiels

Outre ces grandes questions de l'utilisation de l'eau, du traitement des effluents et de la récupération des solvants, le rapport comporte également la présentation rapide d'un procédé possible de fabrication de chacun de ces 26 médicaments. Pour certains d'entre eux, il se borne à un bref résumé d'un paragraphe, mais il s'étend beaucoup plus longuement en ce qui concerne neuf médicaments pour lesquels il donne un schéma de principe de fabrication indiquant les besoins en eau et localisant les stades possibles de production de déchets ainsi que d'utilisation et de récupération de solvants. Il s'agit des neuf médicaments que la Consultation de l'ONUDI a sélectionnés en vue d'une production éventuelle dans les pays en développement à partir de matières premières ou de produits intermédiaires. Ceux-ci figurent parmi les 14 médicaments dont le tableau ci-joint récapitule les caractéristiques de fabrication en ce qui concerne les besoins en eau, la production de déchets et la nécessité de récupération de solvants. La fabrication de chacun de ces médicaments exige de l'eau potable ou de l'eau purifiée. Deux ou trois seulement comportent la production de déchets de fermentation mais plus de la moitié impliquent la production d'une forme ou une autre de déchets solides. Chacun d'eux comporte la production d'eau résiduelle résultant d'opérations de filtrage, ainsi que l'utilisation d'un solvant et, par conséquent, la récupération de celui-ci.

MÉDICAMENTS*	BESOINS EN			DÉCHETS DE FERMENTATION	DÉCHETS SOLIDES	EAU	SOLVANTS ET RÉCUPÉRATION DE SOLVANTS
	EAU PROBABLES+ POT	PUR	INJ			RESIDUAIRE DE FILTRATION	
Acide acétyl- salicylique	+	+	-	-	+	+	+
Ampicilline	+	+	+	**	-	+	+
Sulfadimidine	+	+	+	-	+	+	+
Tétracycline	+	+	+	+	+	+	+
Diéthylcarbamazine	+	+	-	-	-	+	+
Dapsone	+	+	-	-	+	+	+
Chloroquine	+	+	+	-	-	+	+
Ethambutol	+	+	-	-	-	+	+
Isionazide	+	+	-	-	-	+	+
<hr/>							
Paracétamol	+	+	-	-	+	+	+
Pénicilline G	+	+	+	+	-	+	+
Insuline	+	+	+	-	+	+	+
Résérpine	+	+	+	-	+	+	+
Sang et fractions de protéines sériques	+	+	+	-	+	+	+

+ Les besoins en eau dépendront en grande partie de la réglementation et des normes locales applicables. L'eau injectable n'est nécessaire que dans les cas où un médicament est préparé sous forme injectable; PUR = eau purifiée; POT = eau potable; INJ = eau injectable.

* Les neuf premiers médicaments de cette liste sont ceux qui ont été sélectionnés par l'ONUDI comme essentiels et d'une importance économique spéciale pour les pays en développement.

** On suppose que l'ampicilline est préparée à partir d'acide amino-6 pénicillanique (6-APA). L'intégration en amont destinée à la production de celui-ci produira des résidus de fermentation.

NB : + = oui
- = non

Section II - Approvisionnement en eau pour la fabrication, la préparation et le conditionnement de produits pharmaceutiques

La section de ce rapport consacrée à l'approvisionnement en eau et l'utilisation de l'eau examine d'abord les besoins généraux de l'industrie de la fabrication et/ou de la préparation et du conditionnement des médicaments : eau de refroidissement, eau de traitement, eau utilisée pour la production de vapeur (eau d'alimentation de chaudière) et eau sanitaire et d'usage général. Il expose ensuite les exigences rigoureuses de l'industrie pharmaceutique en matière d'eau de traitement. Particulièrement intéressante est la séquence de traitements qui permet de purifier l'eau naturelle pour la transformer successivement en "eau potable", en "eau purifiée pour la fabrication de médicaments", et en "eau apyrogène" utilisée pour la préparation de médicaments injectables. Les différents critères applicables dans chacun de ces cas sont examinés. Le rapport présente ensuite les principales techniques de purification de l'eau, et tout particulièrement la distillation et les autres méthodes de préparation d'eau apyrogène. Il décrit également un exemple, illustré par un schéma, de système de purification de l'eau utilisé par une grande usine pharmaceutique. Il donne des coûts détaillés et divers renseignements économiques pour les procédés de purification de l'eau par distillation et ultra-filtration. Les aspects économiques de la production de l'eau potable sont également examinés.

Le recyclage et la réutilisation de l'eau de refroidissement offrent des possibilités très intéressantes car ils permettent à la fois d'économiser l'eau et d'éviter la pollution thermique des cours d'eau. Les techniques de recyclage de l'eau de refroidissement comportent l'utilisation de tours de refroidissement à circulation naturelle ou forcée et des bassins de refroidissement équipés de systèmes de pulvérisation ou dotés d'une superficie importante. La réutilisation d'eau de traitement pour le refroidissement pose souvent des problèmes et ces effluents peuvent exiger un traitement important pour respecter le degré de pureté nécessaire dans les systèmes de refroidissement.

L'eau de traitement sert de solvant, d'agent de transport ou de moyen de nettoyage pour entraîner les déchets. Dans de nombreux cas, il est possible de la conserver en utilisant successivement la même eau dans plusieurs stades de fabrication différents. Dans certains cas, cette eau peut être traitée puis réutilisée, dans d'autres elle est rejetée après traitement. Ce traitement permet souvent de récupérer des matériaux, des solvants et des sous-produits présentant une valeur économique.

L'eau d'appoint de chaudière est utilisée pour compenser les pertes de vapeur dans le processus de traitement ou la quantité d'eau de condensation qui n'est pas renvoyée à la chaudière. Elle doit remplir des conditions de pureté rigoureuse pour éviter la corrosion et l'entartrage qui pourraient bloquer le système de production de vapeur. Le recyclage de la vapeur et de l'eau de condensation est pratiqué de manière habituelle dans l'industrie.

Les besoins en eau sanitaire sont principalement fonction du nombre d'employés. Le recyclage des eaux usées est peu pratiqué. Les déchets sanitaires sont habituellement rejetés dans une installation d'épuration biologique des eaux usées. Ces eaux peuvent être recyclées après désinfection et utilisées pour les travaux d'entretien, le nettoyage des bâtiments, la lutte contre la poussière et d'autres opérations sans rapport avec la fabrication proprement dite.

Les eaux de traitement, qui entrent en contact physique avec les médicaments ou les matières premières, sont soumises à des normes rigoureuses. On distingue généralement trois niveaux de qualités : eau potable, eau purifiée et eau apyrogène. L'eau potable est utilisée pour la production de substances médicamenteuses mais n'est pas utilisée pour la confection de préparations pharmaceutiques. L'eau purifiée est une eau qui a fait l'objet d'une purification supplémentaire par distillation, échange d'ions, osmose inverse ou tout autre procédé approprié. L'eau purifiée convient à la fabrication de préparations pharmaceutiques qui ne sont pas destinées à être injectées. L'eau apyrogène peut être utilisée pour les préparations pharmaceutiques injectables. Elle doit être exempte de substances pyrogènes et on la prépare au moyen d'une distillation très soignée ou, dans certains cas, par osmose inverse.

La purification par échange d'ions permet d'éliminer les sels et les minéraux, et en particulier les ions métalliques indésirables. Les impuretés ioniques sont absorbées par passage sur des lits de résines polymères qui doivent être régénérés périodiquement.

L'osmose inverse et l'ultrafiltration sont des procédés de purification utilisant une membrane qui laisse passer l'eau pure en retenant les impuretés du côté qui est mis sous pression. L'écoulement à travers les membranes est habituellement de l'ordre de $0,006-0,01 \text{ m}^3/\text{m}^2\text{-jour}$. Le coût d'exploitation des systèmes à membrane se situe habituellement dans une fourchette de 0,20 - 5,00 dollars pour 1 gallon (3,785 litres).

La distillation est la méthode la plus utilisée pour la préparation d'eau injectable ou d'eau purifiée. Des dispositifs spéciaux sont nécessaires pour empêcher la contamination de la vapeur produite par des gouttelettes microscopiques d'eau. Les méthodes habituellement utilisées pour optimiser le rendement énergétique sont la compression de vapeur, la thermocompression ou l'utilisation de systèmes à effet multiple. En fonction du prix de l'énergie et de l'eau de refroidissement, le coût de purification de l'eau par distillation peut varier de 60 dollars pour 1 000 gallons (3 750 litres) d'eau produite pour une petite installation (50 gal/h) à simple effet à environ 6 dollars par 1 000 gallons d'eau produite pour un système important (3 000 gal/h) à effet multiple. Les coûts approximatifs d'exploitation pour un système de capacité réduite sont de 40 à 60 dollars par 1 000 gallons pour la distillation ordinaire, 4 à 8 dollars par 1 000 gallons pour la distillation par thermocompression ou pour l'osmose inverse. Les coûts d'investissement pour un système d'une capacité de 200 gal/h sont de 60 000 dollars pour la distillation ordinaire, de 140 000 dollars pour la distillation par thermocompression et de 20 000 dollars pour l'osmose inverse. Les coûts approximatifs de production d'eau potable dans des usines d'une capacité d'un million de gallons (3 750 000 l)/jour sont les suivants :

	<u>Coûts de construction</u>	<u>Coûts d'exploitation et d'entretien</u>
	(En dollars)	
Usine municipale conventionnelle	1,1 million	62 600
Usine intégrée clef en main	0,5 million	40 400

Sur la base d'hypothèses raisonnables relatives au taux d'intérêt et à la durée de vie des installations, les chiffres ci-dessus permettent d'arriver à un prix de 0,50 dollar par 1 000 gallons (3 750 l) d'eau potable produite. (Tous les chiffres sont exprimés en dollars des Etats-Unis de 1979.)

Section III - Récupération des solvants

La section consacrée à la récupération des solvants traite principalement de la purification des solvants en vue de leur réutilisation. Le rapport examine les principales méthodes de purification suivantes : distillation fractionnée, extraction liquide-liquide et décantation. Il décrit le fonctionnement des sections de strippage et d'enrichissement d'une colonne de distillation fractionnée continue, ainsi que les méthodes permettant de résoudre le problème spécial posé par la formation d'azéotropes. Les azéotropes sont des mélanges

qui bouillent à température constante en gardant la même composition à une pression donnée, et dont une simple distillation ne permet donc pas de séparer les éléments. Dans une colonne de distillation continue à plusieurs étages, les composants les plus lourds se condensent dans la section de rectification située au sommet, au passage d'une phase vapeur ascendante à une phase liquide descendante. Dans les sections inférieures de strippage, le liquide descendant abandonne ses composants légers aux vapeurs ascendantes.

Le cas le plus simple de séparation de mélanges binaires est envisagé du point de vue de la formation de deux phases et de la formation d'azéotropes. Pour les systèmes à deux phases, le rapport examine la méthode de décantation et celle de décantation combinée avec un strippage. En ce qui concerne les systèmes à une phase qui ne forment pas d'azéotropes, il examine l'application de distillation discontinue et de la distillation continue ainsi que de la distillation par entraînement à la vapeur. Pour les systèmes binaires qui forment des azéotropes, il expose les méthodes suivantes : distillation à des pressions différentes, addition d'un corps appelé "entraîneur" pour la "distillation azéotropique", addition d'un solvant pour la "distillation extractive", addition d'un sel ou d'un autre agent chimique pour rompre l'azéotropisme, ou extraction d'un des composants dans un solvant non miscible ne formant pas d'azéotrope.

Lorsque le mélange binaire ne comporte pas d'azéotropes, ou lorsque les composés azéotropiques constituent des produits acceptables, il est possible d'utiliser une colonne de distillation fractionnée continue. Un système de distillation discontinue peut également être employé, et celui-ci sera souvent préféré dans le cas d'opérations peu importantes ou intermittentes, ou lorsque le mélange d'alimentation contient des produits solides. Lorsqu'un mélange binaire forme deux phases relativement pures, une séparation suffisante pourra être obtenue par simple décantation. Les mélanges binaires formant deux phases et comportant une solubilité mutuelle significative possèdent habituellement une composition azéotropique à l'intérieur du domaine de composition correspondant à l'existence de deux phases; ces mélanges peuvent être purifiés en utilisant deux colonnes de strippage et un décanteur.

Il existe plusieurs méthodes de purification des systèmes binaires à phase unique qui forment des azéotropes : 1) Modifier la pression pour modifier le comportement azéotropique; 2) Ajouter un troisième composant pour former un azéotrope ternaire se séparant en deux couches, dont l'une est enrichie dans le troisième composant (appelé un entraîneur). Ce type de procédé est appelé

distillation azéotrope et un de ses exemples est l'utilisation du benzène comme entraîneur dans le cas des mélanges éthanol-eau; 3) Ajouter au solvant un troisième composant ne formant d'azéotrope avec aucun des composants du mélange. Le solvant a pour rôle de modifier la volatilité relative des éléments originaux du mélange. Un exemple de cette "distillation extractive" est l'utilisation de diméthylformamide pour séparer des mélanges de tétrahydrofurane et d'eau; 4) Ajouter un sel pour réduire la tension de vapeur du composant dans lequel le sel est le plus soluble; 5) Extraire un des composants dans un solvant non miscible.

Le rapport examine également le cas des systèmes de solvants comportant plus de deux composants. Pour les systèmes à composants multiples ne formant pas d'azéotropes, deux méthodes sont présentées : une série de colonnes de distillation fractionnée continue et l'utilisation de la distillation discontinue quand le nombre de composants est important. Ces séries de colonnes de distillation fractionnée continue doivent comporter habituellement un nombre de colonnes égal au nombre de composants du solvant moins un. Quand les systèmes à composants multiples donnent lieu à la formation d'azéotropes, le problème de séparation peut devenir très complexe et un projet de recherche spécial doit être entrepris si on ne dispose pas déjà d'une technologie éprouvée. Les systèmes utilisés dans ce cas peuvent comporter des combinaisons de distillation continue et discontinue, de décantation, d'extraction à plusieurs étages et de traitement chimique. Par exemple, le système éthanol-acétate d'éthyle-eau comporte trois azéotropes binaires et sa séparation exige une combinaison de distillation fractionnée à plusieurs étages, de distillation binaire et de distillation azéotrope.

L'investissement initial et les coûts d'exploitation d'installations de distillation fractionnée pour la purification des mélanges de solvants sont indiqués. La vapeur représente le poste le plus important des coûts d'exploitation. Le prix installé de ces installations varie d'environ 400 000 dollars pour une colonne d'une capacité de traitement d'environ 1 000 gallons (3 750 l)/h à environ 20 000 dollars pour une colonne d'une capacité de traitement d'environ 10 gallons (37,5 l)/h. Ces chiffres sont donnés en dollars E.-U. de 1975 et comprennent la colonne de distillation fractionnée, les échangeurs de chaleur, les pompes, les tuyauteries et les instruments. Ils sont à multiplier par le nombre de colonnes lorsque plus d'une colonne est nécessaire.

Section IV - Déchets et traitement des eaux usées

Cette section du rapport s'ouvre sur une étude générale des divers types de déchets résultant de la production pharmaceutique. Une gestion prudente des déchets et de saines méthodes de production permettent de réduire les déchets et d'économiser les matières premières. En portant une attention particulière aux solvants organiques résiduels, aux mycéliums de fermentation et aux bouillons de fermentation, on peut souvent leur trouver une nouvelle utilisation ou les recycler de manière à ce qu'ils ne nécessitent pas un traitement coûteux. Les eaux usées de la production pharmaceutique sont différentes selon les types d'opérations : synthèse organique, fermentation, préparation, composition et emballage. On a procédé à un examen de diverses installations de production, notamment des méthodes de traitement, des niveaux de traitement et des concentrations de polluants dans les eaux usées. Dans un contexte similaire, on a brièvement étudié les déchets qui peuvent résulter de la production des 26 médicaments de la liste de l'ONUUDI, sur la base des données schématiques relatives à la production figurant à la section I du présent rapport.

Le volume et la concentration des eaux résiduelles peuvent être réduits substantiellement si l'on se conforme à de saines pratiques de production, consistant notamment à : superviser attentivement chaque étape de la production et établir un système de contrôle des vérifications; bien identifier et contrôler tous les conteneurs, tuyaux, équipements et produits chimiques; s'efforcer en particulier de séparer les antibiotiques des eaux résiduelles; ôter les solides des eaux résiduelles avant leur traitement biologique; pratiquer la "compensation" en tant qu'élément intégrant de la gestion des eaux usées; écarter des eaux usées tout composant qu'il est possible d'écarter, notamment les solvants organiques; extraire les sous-produits des déchets de la fermentation ou trouver un usage à ces déchets très actifs, plutôt que de les rejeter vers un système de traitement biologique des déchets.

Les usines pharmaceutiques qui ne pratiquent que la préparation, la composition et l'emballage ne produisent en général que peu de déchets, facilement traitables, la plupart étant les déchets sanitaires des employés. Les opérations de synthèse chimique produisent en général les eaux résiduelles les plus difficiles à traiter et celles-ci sont souvent diluées avec d'autres eaux résiduelles ou avec des eaux usées ménagères avant d'être traitées. Les bouillons de fermentation usés sont des eaux résiduelles très actives; souvent, on peut réduire les coûts de traitement en transformant le bouillon en un sous-produit, notamment des aliments pour animaux. Dans une étude relative au

traitement des déchets dans trois usines pharmaceutiques, on a noté que le coût du traitement était d'environ 1 à 2,50 dollars pour 1 000 gallons E.-U., la réduction de la DBO s'établissant entre 87 et 92 % et la réduction de la DCO entre 36 et 91 %. Dans une étude similaire portant sur quatre usines de synthèse chimique (dont certaines préparaient également des produits pharmaceutiques), le coût du traitement était d'environ 0,40 à 9,50 dollars pour 1 000 gallons, la réduction de la DBO s'établissant entre 39 et 95 % et la réduction de la DCO entre 13 et 86 %.

La production de la plupart des 26 médicaments figurant sur la liste de l'ONUUDI entraîne la formation de déchets solides et, dans pratiquement tous les cas, il y a des solvants à récupérer. Un tiers environ de ces médicaments étant produits par fermentation, il en résulte des déchets de fermentation.

On a étudié en détail divers types de techniques de traitement des eaux usées, notamment les traitements primaires et secondaires, les traitements biologiques, les méthodes de traitement tertiaire et d'autres méthodes telles que l'élimination par épandage, la filtration anaérobie et les bassins d'oxydation. On a également étudié le traitement et l'évacuation des boues biologiques. On a notamment examiné en détail les procédés de traitement des boues activées et l'on a indiqué pour ces procédés l'ordre de grandeur d'importants paramètres. Sont également inclus dans la présente étude les filtres bactériens, les bassins et étangs de décantation et les contacteurs biologiques rotatifs, ainsi que deux importantes méthodes de traitement tertiaire, l'adsorption sur charbon actif et la dénitrification.

Dans les méthodes classiques de traitement des boues actives, on utilise d'abord des récipients d'aération, puis des récipients de décantation dans lesquels la boue biologique (c'est-à-dire la masse des microorganismes actifs) est séparée de l'eau résiduelle traitée. Une partie des boues biologiques séparées est recyclée vers la première étape du traitement, où elle est mélangée avec les arrivées d'eaux usées et d'oxygène (d'air en général). La boue biologique recyclée et l'air oxydent une partie des composés organiques des eaux usées pour former du CO_2 et du H_2O et en incorporent une autre partie à la nouvelle masse cellulaire. Cette méthode permet de retirer de l'eau les matières organiques solubles et en suspension. Les récipients d'aération et de décantation sont reliés par un tuyau par lequel une partie des boues décantées est recyclée vers le récipient d'aération. La boue décantée mais non recyclée est rejetée en tant que déchet. Le rendement de cette boue résiduelle se situe en général entre 0,3 et 0,9 masse de solides séchés par masse de DBO retirée

de l'eau résiduelle. Souvent, de 25 à 50 % des solides volatils contenus dans cette boue sont biologiquement inactifs. La méthode des boues activées comprend plusieurs variantes; on peut notamment substituer un réservoir cylindrique agité mécaniquement au long réservoir d'aération rectangulaire, plus usuel. Un réservoir agité résiste mieux à la charge par à-coups en raison de l'effet de dilution. Parmi les autres variantes, on notera la "stabilisation par contact", l'"aération répartie" et les méthodes recourant à l'oxygène pur au lieu de l'air. Le volume nominal nécessaire pour la méthode des boues activées se situe entre 0,02 et 0,04 livre de DBO/pied carré/jour. Les coefficients d'élimination se situent entre 85 et 95 % de la DBO.

La méthode du filtre bactérien est un procédé de traitement biologique dans lequel les éléments microbiens actifs sont déposés en couche sur un matériau solide, tel que graviers, pierres, scories ou matière plastique, dans un lit cylindrique profond. La couche biologique absorbe les déchets organiques des eaux résiduelles qui passent à travers le filtre dans des conditions aérobies. Un écrémage constant de la pellicule biologique permet d'obtenir une boue décantable dont une partie au moins est rejetée en tant que déchet. Le plan de déroulement des opérations est similaire à celui de la méthode des boues activées, en ce sens que le traitement biologique est précédé d'un décantage primaire en amont et suivi d'un décantage secondaire en aval. La capacité des filtres bactériologiques est de 10 à 150 millions de gallons/acre/jour et de 5 à 100 litres de DBO/pied cube/jour. Les coefficients d'élimination se situent entre 70 et 90 % de la DBO.

Les bassins et étangs à l'air libre permettent parfois un traitement adéquat par un décantage simultané et une certaine oxydation biologique. On peut envisager d'y recourir lorsque les terrains sont bon marché et abondants, lorsque les opérations à effectuer sont simples, qu'il ne gèle pas et que de nouveaux bassins peuvent être créés pour remplacer ceux qui sont comblés par les solides accumulés. Les méthodes anaérobies de traitement des eaux usées, telles que la filtration poussée, sont rarement utilisées, mais, dans certains cas, elles permettent d'éviter des problèmes d'odeurs et d'obtenir des sous-produits à pouvoir calorifique, tels que le méthane produit durant le traitement. Une élimination par épandage des eaux usées sur les terres agricoles peut donner des bons résultats, mais est fonction du climat, du terrain, de la nature des cultures et de la composition et de la toxicité des eaux résiduaires. Le traitement tertiaire désigne les procédés supplémentaires utilisés pour éliminer les matières polluantes des eaux usées, non éliminées lors de la décantation primaire et de l'oxydation biologique secondaire. Les deux méthodes

tertiaires les plus courantes sont l'adsorption des composants dissous des eaux résiduelles sur des lits de charbon actifs et la dénitrification, qui transforme le nitrate des eaux usées en de l'azote inoffensif au moyen d'un agent réducteur organique.

Les boues résiduelles du traitement biologique posent un sérieux problème d'élimination. Parmi les solutions les plus souvent retenues, on notera l'élimination dans des remblais répondant aux conditions de sûreté voulues, l'épandage, si ces boues ne contiennent aucun solvant ni toute autre matière dangereuse, le compostage ou l'incinération. Avant l'élimination, il est courant de réduire le volume des boues par digestion aérobie ou anaérobie, par centrifugation ou par filtration sous vide.

On a examiné dans le présent rapport plusieurs installations de traitement des déchets de l'industrie pharmaceutique. Il s'agit des installations de la société Hoffman-Laroche à Belvidere, New Jersey (Etats-Unis), des Abbott Laboratories, Chicago, Illinois (Etats-Unis) et de la Merck Sharpe and Dohme Company, West Point, Pennsylvanie (Etats-Unis). Sont présentés, pour chacune de ces installations, les différentes opérations, les unités de traitement, les débits, les dimensions et les types des équipements. Parmi ces équipements on notera les grilles, les préclarificateurs, les bassins d'égalisation, les agitateurs, les bassins d'aération, les clarificateurs-floculateurs, les clarificateurs secondaires, les bassins d'oxydation, les chlorateurs, les épaisseurs de boues, les neutraliseurs, les chambres de dégazage, les centrifugeuses de boues, les unités de pasteurisation, les évaporateurs, les broyeurs et les filtres à sable.

Dans une sous-section relative aux aspects économiques du traitement des eaux usées, on a examiné le coût général du traitement pour l'industrie pharmaceutique, ainsi que les hypothèses sur lesquelles sont fondées les estimations des coûts. Des tableaux et figures indiquent les dépenses d'investissement et dépenses d'exploitation relatives aux diverses phases du traitement des eaux usées. Ces données ont ensuite été appliquées à titre d'exemple, à l'usine de traitement des eaux usées des Abbott Laboratories, mentionnée ci-dessus. Il apparaît que le coût général estimé du traitement correspond approximativement, dans les limites des hypothèses retenues, aux coûts effectivement enregistrés dans cette installation. Le coût total estimé du traitement se répartit comme suit : dépenses d'investissement, 0,58 dollar par millier de gallons; coût d'exploitation et d'entretien, 0,26 dollar par millier de gallons; et coût de l'élimination des boues, 1,99 dollar par millier de gallons,

soit au total 2,33 dollars par millier de gallons, en dollars E.-U. de 1979.
Le coût effectif du traitement dans cette société pharmaceutique était de
4,5 dollars par millier de gallons, en dollars E.-U. de 1978.

ETUDE DE CAS - La Compagnie pharmaceutique Gedeon Richter, Hongrie

La Compagnie Gedeon Richter fabrique des produits pharmaceutiques par des procédés de synthèse chimique de produits organiques, par fermentation et à partir de matières premières biologiques.

Les produits pharmaceutiques sont préparés, entre autres, sous la forme de comprimés, de pommades et de produits injectables. Gedeon Richter produit un grand nombre de médicaments figurant sur la liste indicative de l'ONUUDI, parmi lesquels 3.Mebendazole (appellation commerciale : Vermon), 19.Reserpine, 22.Ethinyllostradiol et levonorgestrel, et 25.Hydroxocobalamine.

À l'usine de Dorog, Gedeon Richter fabrique des produits pharmaceutiques par synthèse de substances organiques fines et par fermentation (25.Hydroxocobalamine, Vitamine B-12).

L'usine dispose de deux sources d'approvisionnement en eau. L'une de ces eaux est potable et elle est utilisée pour la production des médicaments. L'autre est constituée par de l'eau du Danube partiellement épurée qui est réservée aux utilisations ne comportant aucun contact avec les produits pharmaceutiques.

L'usine de Dorog possède une unité de distillation pour la récupération des solvants. Celle-ci permet la récupération de solvants coûteux et, simultanément, de réduire la pollution entraînée par le rejet de solvants. La boue de fermentation résultant de la production de vitamines B-12 est récupérée et vendue comme additif vitaminé pour l'alimentation du bétail.

L'usine possède trois réseaux distincts d'égout pour les eaux résiduaires vannes, eaux pluviales, eaux industrielles. Le rejet des effluents est l'objet de réglementations gouvernementales :

- a) Restrictions applicables aux rejets d'effluents dans les égouts municipaux, distinguant deux catégories de polluants : i) polluants ordinaires et ii) polluants toxiques.
- b) Restrictions applicables aux rejets dans les eaux naturelles. Les rejets autorisés varient en fonction de la catégorie de qualité dans laquelle sont classées les eaux concernées.

Les eaux industrielles de l'usine Gedeon Richter de Dorog font l'objet d'une épuration primaire et secondaire (biologique) destinée à mettre ces effluents en conformité avec les restrictions prévues par la loi hongroise. L'usine d'épuration assure une élimination d'environ 90 % des polluants organiques et d'environ 99 % des solides en suspension.

Un laboratoire situé à l'usine effectue des analyses quotidiennes des effluents avant et après traitement. Une installation de coagulation chimique est prévue pour améliorer encore l'efficacité du traitement secondaire des effluents. Les boues sont mises en décharge.

L'eau du service municipal de distribution d'eau est utilisée comme eau de fabrication à la principale usine de Gedeon Richter à Budapest. Cette eau subit une première épuration consistant en une filtration au moyen de filtres à sable suivie d'un échange d'ions. Des colonnes de distillation sont utilisées pour une purification supplémentaire de l'eau servant à la préparation de médicaments injectables ou administrables par voie orale. La conductivité de l'eau à l'entrée est surveillée en permanence. Des échantillons sont prélevés à la sortie et envoyés au Laboratoire central d'hygiène pour des analyses bactériologiques. Après distillation, l'eau est stockée à 90°C dans un réservoir. Le temps maximum de séjour de l'eau dans ce réservoir est de 24 heures. Un échangeur thermique à la sortie du réservoir permet de ramener la température de celle-ci à 30°C. Des procédures soigneuses de contrôle de qualité permettent d'assurer l'absence de substances pyrogènes dans les produits injectables. Les tests destinés à détecter la présence de celles-ci dans les produits pharmaceutiques sont effectués par le Laboratoire central de contrôle de l'Union de l'industrie pharmaceutique hongroise. Les tests microbiologiques des produits pharmaceutiques finaux sont également effectués par ce laboratoire.

Les installations d'épuration des eaux et des effluents pour l'industrie pharmaceutique hongroise sont conçues par le Centre technique des industries pharmaceutiques hongroises.

Chemokomplex, une compagnie commerciale hongroise, s'occupe de l'exportation des plans d'installations complètes d'usines pharmaceutiques (ou autres) et de leur réalisation, et ceci vaut également pour les installations d'épuration des eaux et des effluents.

ETUDE DE CAS - Produits pharmaceutiques Janssen, Beerse, Belgique

L'usine pharmaceutique Janssen à Beerse, Belgique, est un important complexe de recherche et de fabrication pour une gamme étendue de produits pharmaceutiques faisant appel à la synthèse de substances organiques. Elle fabrique en particulier le mebendazole, médicament anti-infectieux qui porte le No 3 dans la liste indicative de 26 médicaments de l'ONUDI. Elle fabrique également divers médicaments injectables requérant l'utilisation d'eau apyrogène.

Une eau conforme aux normes de qualité "eau potable" de l'OMS est utilisée pour toutes les opérations de fabrication de produits pharmaceutiques de synthèse. L'usine emploie exclusivement de l'eau souterraine. Celle-ci, avant son utilisation dans les opérations de synthèse, subit un traitement destiné à élever le pH et à éliminer le fer. Aucune désinfection n'est nécessaire en raison de la très faible teneur en bactéries de cette eau. Des analyses hebdomadaires de l'eau avant et après traitement sont effectuées chez Janssen. De plus, un laboratoire gouvernemental effectue mensuellement une analyse de l'eau traitée dont il rend compte au gouvernement provincial.

Les opérations d'encapsulation, de granulage, de fabrication de comprimés et de préparation des produits injectables sont effectuées dans l'usine de préparation. La fabrication des produits injectables exige l'utilisation d'eau apyrogène. Cette eau est obtenue au moyen d'un traitement spécial. L'eau de la qualité "eau potable" est d'abord adoucie par passage à travers des colonnes d'échange d'ions. La conductivité de l'eau distillée est mesurée en permanence pour contrôler sa qualité. Après distillation, l'eau est stockée à 90°C dans un système à circulation continue. Elle est habituellement utilisée au fur et à mesure de sa production, mais elle peut demeurer stockée jusqu'à sept jours. Des tests sont effectués par le département de contrôle de qualité de Janssen pour vérifier que l'eau et les produits finaux sont exempts de substances pyrogènes.

Janssen utilise une grande variété de solvants dans de nombreuses synthèses. Beaucoup de ces solvants sont coûteux; de plus, ils peuvent provoquer des surcharges brutales de l'installation d'épuration des eaux résiduelles. Chaque fois donc qu'un solvant est utilisé isolément dans une synthèse chimique, celui-ci est récupéré et recyclé, si possible. On estime que 60 % des solvants utilisés chez Janssen sont recyclés de cette manière. Les solvants résiduels qui ne peuvent pas être récupérés sont rejetés dans un système d'égout distinct de celui qui reçoit les eaux résiduaires. Ils sont ensuite recueillis et détruits par incinération.

Toutes les eaux résiduaires de l'usine Janssen sont envoyées dans une usine d'épuration qui est l'une des plus modernes et des plus efficaces d'Europe. Les eaux résiduaires des différents départements, comme par exemple ceux de la recherche, de la fabrication de produits chimiques et de la fabrication de produits pharmaceutiques, y sont traitées en même temps que les déchets sanitaires et les eaux pluviales de ruissellement.

Les eaux résiduaires pénètrent dans un bassin de compensation où elles sont soumises à une aération mécanique destinée à démarrer le processus de décomposition aérobie. Après neutralisation, les eaux usées pénètrent dans un bassin de décantation primaire. Elles passent ensuite à travers un lit bactérien rapide dont le matériau est constitué par du chlorure de polyvinyle ondulé, et qui permet d'éliminer environ 50-70 % de la pollution organique restante. On procède ensuite à une activation des boues comportant une aération forcée à l'air comprimé, et l'effluent subit enfin une dernière clarification. L'installation de boues activées élimine environ 90 % des 30-40 % de pollution organique résiduelle de l'effluent à la sortie du lit bactérien. L'effluent quittant l'installation de boues activées fait l'objet d'une décantation finale. Il peut alors être rejeté.

Il existe également un système tertiaire d'épuration, pouvant traiter une quantité maximum de 75 m³/h d'effluent de l'installation de boues activées (environ un tiers du flux moyen par temps sec). Ce système tertiaire d'épuration consiste en une filtration utilisant des filtres à sable et à charbon activé, et une désinfection aux rayons ultraviolets. Janssen est en mesure d'utiliser la totalité de l'effluent de ce traitement tertiaire. Cette eau sert aux travaux de nettoyage et d'entretien, en particulier au nettoyage des installations pour animaux du département de recherches vétérinaires. Elle pourrait également, en principe, être utilisée pour des opérations de refroidissement sans contact avec les matières et les produits traités.

L'effluent final est analysé deux fois par jour par le personnel de Janssen. Une analyse mensuelle est effectuée par un laboratoire du gouvernement provincial. Cette analyse est prévue par la loi en vertu du décret royal sur les normes applicables aux matières de traitement des eaux résiduelles de l'industrie pharmaceutique.

Les boues produites par ces trois phases d'épuration sont rassemblées et recueillies dans deux épaisseurs. Après adjonction de chaux et de chlorure ferrique, elles passent dans un filtre-pressé. Les gâteaux de boues sont ensuite évacués dans une décharge contrôlée.

Le prix de revient de l'installation (amortissement plus totalité des frais d'exploitation) est de 10,8 FB/m³ d'effluents traités, soit environ 0,20 dollar/m³ (dollars E.-U. de 1982).

Une usine aussi perfectionnée nécessite un personnel très qualifié. Trois techniciens à plein temps assurent son fonctionnement et effectuent des analyses dans le cadre d'une journée normale de travail de huit heures. Ils ont tous suivi un cours de six mois sur l'épuration des eaux résiduaires. En dehors des heures de travail, l'usine est vérifiée toutes les heures par un inspecteur, qui alerte le responsable en cas d'anomalie.

RECOMMANDATIONS

A. Aux fabricants de produits pharmaceutiques

1. Les fabricants de produits pharmaceutiques devraient contrôler de la manière la plus stricte la qualité des diverses eaux utilisées pour la fabrication, la préparation et le conditionnement.

2. La conception de l'usine devrait comporter des systèmes d'égouts distincts pour les résidus sanitaires, l'écoulement des eaux pluviales et les effluents de fabrication, et un système distinct de collecte des solvants résiduels qui ne sont pas récupérés. Ainsi sera-t-il possible de développer au maximum les possibilités de recyclage et de réutilisation, et de réduire autant que possible le coût du traitement des déchets et le volume des rejets.

3. Dans les régions semi-arides, toutes les possibilités de réutilisation de l'eau devraient être étudiées. Par exemple, a) les eaux de refroidissement devraient être recyclées, b) le recyclage de la vapeur pour la production d'eau d'alimentation de chaudière devrait être de règle, c) les eaux de traitement résiduelles devraient faire l'objet, au moins, d'un traitement secondaire accompagné d'une désinfection pour pouvoir servir à certains usages ne comportant pas de contact avec les produits (nettoyage des installations pour animaux, par exemple), d) l'eau pluviale de ruissellement devrait être stockée pour réutilisation.

4. La généralisation dans l'usine de procédures correctes permettra d'assurer un bon contrôle des matières premières et des produits, d'éviter les pertes par écoulement, les rejets fortuits et la contamination des lots. Le volume des déchets et, par voie de conséquence, le coût de leur traitement pourront ainsi être réduits d'une manière appréciable. a) Chaque étape importante de la fabrication : sélection, pesage et mesurage des composants, addition d'ingrédients, pesage et mesurage en cours de fabrication et détermination du rendement final, devrait être assurée par une personne compétente et responsable et vérifiée par une deuxième personne compétente et responsable. b) Tous les récipients, conduites et équipements utilisés pendant la production d'un lot de médicaments devraient être identifiés en permanence de manière appropriée de telle sorte qu'il soit possible de connaître de manière précise et complète leur contenu et, si nécessaire, le stade de traitement du lot.

5. Récupération des solvants :

- a) Pour des raisons d'économie aussi bien que de protection de l'environnement, la récupération et la réutilisation des solvants devraient être pratiquées systématiquement dans la fabrication de tous les médicaments pour lesquels des solvants sont utilisés (la quasi-totalité des 26 médicaments de la liste indicative de l'ONUDI). Ainsi est-il possible de réduire les sorties de devises nécessaires pour l'achat de nouveaux solvants.
- b) Les solvants résiduels irrécupérables ne devraient jamais être rejetés dans les eaux résiduelles de traitement.
- c) Les déchets de récupération de solvants et les solvants résiduels irrécupérables devraient être proprement incinérés. Les possibilités d'utilisation de l'énergie produite par cette opération devraient être étudiées.

6. Rejet des effluents :

- a) Les eaux résiduelles de fabrication de produits pharmaceutiques destinées à être rejetées dans une voie d'eau publique devraient subir un traitement minimum consistant en une sédimentation primaire suivie soit d'un lagunage quand le prix du terrain et l'espace disponible le permettent, soit d'une autre épuration secondaire faisant appel par exemple à un lit bactérien.
- b) Dans le cas où les eaux résiduelles d'une usine pharmaceutique doivent être rejetées dans un système d'égout pour traitement dans une usine d'épuration municipale, l'usine devrait effectuer préalablement, au minimum, une homogénéisation, une neutralisation (si nécessaire) et une décantation primaire.

7. Déchets de fermentation :

- a) La récupération des produits contenus dans le bouillon épuisé devrait être étudiée, par exemple par évaporation, en vue d'obtenir une mélasse utilisable pour l'alimentation animale.
- b) En l'absence de sous-produits récupérables, on devrait envisager un traitement anaérobique bien conçu en raison des possibilités ainsi offertes de récupération d'énergie et de réduction considérable de la quantité de boue produite.

8. Les déchets solides non recyclables devraient être évacués dans une décharge présentant les garanties nécessaires contre la contamination par infiltration dans l'eau souterraine ou superficielle.

9. Certains catalyseurs métalliques comme le nickel de Raney devraient être régénérés chaque fois que possible. Lorsque la chose est impossible, le produit devrait être séparé sous forme de déchets solides et on ne devrait pas le laisser se mélanger aux eaux résiduaires.

B. Aux gouvernements

1. Les gouvernements devraient veiller au respect des normes les plus strictes de contrôle de la qualité de l'eau de fabrication par a) des inspections et des prélèvements d'échantillons périodiques et b) la mise à la disposition de l'industrie de services d'analyse d'appui.

2. Le gouvernement devrait être spécifiquement informé de tout projet de rejet d'effluent de la part d'une usine pharmaceutique.

3. Le gouvernement devrait définir et faire appliquer des normes en matière d'effluents adaptées à la situation.

C. Formation

1. Les programmes de formation dans le domaine de l'industrie pharmaceutique devraient toujours comprendre un enseignement des méthodes de contrôle de la qualité de l'eau et de protection de l'environnement. Par exemple, un voyage d'étude sur l'industrie pharmaceutique de responsables de pays en développement devrait toujours comprendre des visites d'installations de purification de l'eau, de récupération de solvants, d'épuration des eaux résiduaires et de recyclage de l'eau accompagnées des exposés techniques nécessaires.

2. Les programmes de formation de l'ONUDI relatifs à la protection de l'environnement devraient comprendre une visite à une usine pharmaceutique de telle sorte que les responsables de l'environnement du gouvernement et de l'industrie puissent voir par eux-mêmes de bons exemples d'utilisation de l'eau et de traitement des effluents dans l'industrie. (Cette visite fait partie du programme de formation de l'ONUDI sur l'impact sur l'environnement et le contrôle de la pollution industrielle de l'air et de l'eau organisé chaque année à l'Université d'Etat de Gand.)

