



# Opérations pharmaceutiques

## INTRODUCTION

### - Définition technologique :

Médicament = Forme galénique (PA + excipients) + Conditionnement

Un mdc peut être d'origine chimique, biotechnologique ou végétale.

## I. LES POUDRES

Les poudres sont le **plus souvent utilisées pour faire des comprimés**.

Il existe 2 mécanismes de fabrication de poudre : mélange et granulation.

Une fois obtenue, la poudre doit subir une **dissolution afin de l'absorber**.

### A. LES MELANGES

**Opération de base** dans l'industrie pharmaceutique, pour **toutes les formes pharmaceutiques**.

Le but est d'obtenir une **grande homogénéité du produit final** à partir des différents composés initiaux, on doit pouvoir **retrouver les mêmes % des constituants initiaux** en tout point du mélange.

Les 4 étapes du mélange : Pesée → Traitement matières premières (tamisage/broyage) → Prémélange → Mélange

#### 1. LES DIFFERENTS MELANGES

##### Mélange par convection :

**Mélange à grande échelle / Mouvement de groupes de particules au sein de la poudre.**

Par ces mouvements on permet le développement de plus en plus de **contact entre les particules** de principe actif et d'excipient, nécessite souvent une pale d'agitation

##### Mélange par diffusion :

**Mélange à petite échelle / Mouvement individuel de particules**

*Les particules diffusent progressivement*

##### Mélange par cisaillement :

**Déplacement de couches de particules les unes par rapport aux autres.**

Les mélangeurs industriels ont une action qui combine ces différents mouvements avec une prédominance pour un mécanisme.

#### 2. LE DEMELANGE (= SEGREGATION)

Le processus de mélange est généralement accompagné d'un processus qui lui est **opposé**, le démelange ⇒ le **démélange est indésirable**.

Il se traduit par le mécanisme de **percolation (associé aux mouvements de convection et de cisaillement)**, amplifiés par les **vibrations**, qui est le passage de haut en bas de particules fines à travers un lit de particules plus grosses.

Plus la différence de vitesse et de taille entre les particules est grande plus le phénomène de ségrégation a lieu

Si ce démelange est trop important, une façon de le **diminuer** est de **modifier la granulométrie**

Se développe **après le mélange**, lorsque l'on vide la cuve du mélangeur, lorsque l'on stocke le mélange, lorsqu'on le transporte...

#### 3. CARACTERISTIQUE DES POUDRES A MELANGER

##### Granulométrie des particules :

- Si la taille des particules des différents composants est proche, le mélange sera homogène. Nécessité de broyer et/ou tamiser les différentes poudres

### Densité des poudres :

- Il faut une densité comparable des poudres pour éviter le démixage

### Etat de surface :

**Géométrie (forme) et surface** (charges électrostatiques, forces de Van der Waals) de la particule influencent de nombreux paramètres physico-chimiques (**solubilité, mouillabilité, adhérence**)

### Masse volumique réelle

**Masse volumique apparente** : varie en fonction de si elle est tassée ou pas

### Pourcentage des composés :

- Difficulté de mélanger des constituants dont certains constituent une très faible partie du mélange
- Le composé présent en infime quantité doit être reparti dans toute la masse
- On doit commencer par mélanger entre eux les constituants qui sont en + faibles quantités, puis on les incorpore après dans la plus grande quantité.

Donc plus les poudres ont des caractéristiques voisines, plus le mélange sera homogène

Dans certains cas (trop faible quantité de PA par rapport aux excipients) on ne peut obtenir un mélange homogène → Granulation

## **B. LA GRANULATION**

### **1. DEFINITIONS**

Opération très fréquente en pharmacie permettant de transformer une poudre en agglomérats solides plus homogènes appelés granulés (ou grains).

La granulation sert non seulement pour la fabrication mais aussi pour l'utilisation car elle permet la **modification de la texture du mélange** : **densité + élevée, meilleur écoulement, + de porosité** ce qui va favoriser la **dissolution, compression facilitée** (poids uniforme / propriétés mécaniques)

### **2. GRANULATION HUMIDE**

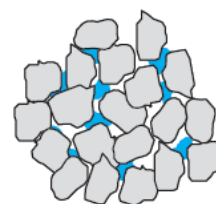
Formation du grain :

- **Liquide de mouillage** (plus souvent de l'eau) va créer des liaisons entre particules : **formation de ponts liquides**
- **Plasticité/Agitation mécanique/chocs** : **arrondissement grains**
- **Croissance (donc le diamètre)** des grains proportionnelle **quantité solution mouillage et agitation mécanique**

**1. Nucléation** : formation du nucléi (noyau) sous l'effet de la répartition du liant et de l'agitation mécanique (on parle d'eau **pendulaire**)

**2. Transition** : croissance contrôlée du grain (eau **funiculaire**)

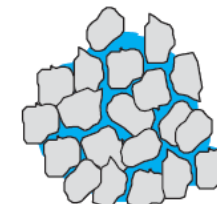
**3. Grossissement** : réunion de plusieurs grains entre eux (eau **capillaire**)



pendulaire



funiculaire



capillaire

Opération longue mais largement utilisée en pharmacie, permet d'obtenir :

- **Meilleure homogénéité**
- **Écoulement optimal**
- **Meilleure cohésion des comprimés**
- **Réseau réticulé créé peut favoriser dissolution du produit**
- **Permet améliorer biodisponibilité**

### 3. PROPRIETES DES GRANULES QUI VONT INFLUER SUR LE MELANGE

- Leur **taille**
- La **distribution granulométrique**
- Leur **porosité**
- Leur **résistance mécanique**  $\Rightarrow$  ça sera  $\pm$  facile à comprimer après
- Leur **solubilité**
- Leur **plasticité = déformabilité**

### C. LA DISSOLUTION

La dissolution consiste à **diviser une substance à l'état moléculaire, dans un liquide** : poudre + solvant (liquide) = **solution homogène**

Si les deux substances ne sont pas suffisamment miscibles il y aura formation de micelles (solution colloïdale)

La solubilité dépend de la nature du corps à dissoudre et du solvant.

Coefficient de solubilité : nombre de partie en volume de solvant nécessaire pour dissoudre une partie en poids de la substance (poudre).

- Les substances riches en groupements hydrophiles sont solubles dans les solvants polaires (eau).
- Les substances riches en groupements hydrophobes sont solubles dans les solvants apolaires.

#### 2 types de dissolution :

- **Dissolution simple ou complète (mise en solution)** : on part de 2 phases (liquide et solide) pour obtenir une seule phase. Pas de résidus après filtration. *Plus les particules de drogue sont fines, plus la surface de contact est grande, plus la vitesse de dissolution est importante.*
- **Dissolution extractive ou partielle** : on fait plusieurs extractions pour obtenir un résidu final. *Utilisée pour les drogues végétales. Solvant  $\neq$  eau (souvent alcool). Extraction par le solvant de certaines parties de la plante (drogue) seulement (1 ou plusieurs PA)*

- Vitesse de dissolution :  $V_d = K \cdot S \cdot (C_s - C_t)$

K : constante dépendant de la température, viscosité, agitation...

S : surface de contact solide-liquide

Cs : concentration de saturation (au-delà de laquelle on ne peut plus dissoudre le produit).

Ct : concentration de la solution à l'instant t

### 1. FACTEURS DE DISSOLUTION

#### Constante diélectrique $\epsilon$ :

Plus elle est élevée, plus le solvant est polaire, plus il peut dissoudre les substances hydrophiles (meilleure solubilité dans l'eau)

#### La température :

En **général** la solubilité **augmente** avec la température sauf :

- **Gaz**  $\Rightarrow$  ils sont + solubles à froid qu'à chaud
- **Electrolytes** selon les formes d'hydratation
- **Le calcium**  $\Rightarrow$  les ions de calcium précipitent à T° élevée  $\Rightarrow$  machine à laver, calcaire
- **Attention aux PA sensibles à la T°**

#### Le pH :

Le pH influe sur la dissolution car il est responsable de **l'ionisation des molécules**

- Un acide faible en solution acide sera majoritairement non dissocié
- Une base faible dans une solution basique sera majoritairement sous forme non-dissociée

#### Polymorphisme :

Plus la substance est organisée moins elle est soluble

- **Forme cristalline** (organisé donc peu soluble)
- **Amorphe** (désorganisé donc soluble)

### Formations d'hydrates (solvant = eau) et solvates (solvant différent de l'eau) :

- Selon le degré d'hydratation d'un PA sous forme de poudre on aura une certaine quantité d'hydrates créés (ou de solvates)
- Cette quantité va également influencer sur la solubilisation du PA

Plus on est anhydre (moins il y a d'eau) et meilleure sera la solubilité

### Adjuvants :

La solubilité varie selon les excipients.

3 mécanismes de solubilisation :

- **Salification** (ajout de sels car plus facile à dissoudre qu'une base)
- **Ajout de tensio-actifs** (modifient les charges de surface, pseudo-solution)
- **Complexation** (cyclodextrines entourent la substance de groupements hydrophiles).

On peut ajouter plusieurs excipients pour faciliter la dissolution.

### 2. EUTECTIQUES

Mélange de solides dont le point de fusion est inférieur à celui des deux poudres isolées. (En général liquide à température ambiante). On forme des eutectiques lorsque l'on veut mélanger 2 substances (poudres) non solubles entre elles.

Ex : Lidocaïne /Prilocaine donne la crème EMLA

### 3. ESTER

La formation d'ester **retarde la solubilisation**, on l'utilise pour les formes retard afin de limiter les prises de mdc

- **Pro-drogue**, le PA n'est pas libéré tant que la liaison ester n'est pas rompue par l'enzyme
- L'estérase correspondante détermine le **lieu d'activation** du mdc

## II. LES LIQUIDES

### A. LA FILTRATION

#### 1. DEFINITION

Chimique :

Consiste à séparer au moyen d'un réseau poreux, une substance solide ou liquide retenue par cette surface d'une autre substance liquide ou gazeuse capable de la traverser

Pharmaceutique :

Filtration est l'opération qui a pour but de séparer les contaminants particuliers ou microbiens d'un liquide ou d'un gaz à l'aide d'un milieu filtrant poreux. Le liquide résultant de cette opération se nomme filtrat.

**L'objectif est de purifier une phase tout en récupérant les particules solides (précipité).**

**Plus une solution est visqueuse moins elle se filtre bien.**

#### 2. LES MECANISMES DE RETENTION

**Criblage/Tamisage : phénomène mécanique**

Le filtre retient particules avec taille > à celle des pores

Si on a une accumulation de particules il y a un phénomène de colmatage, et ainsi une baisse du débit ou un arrêt d'écoulement du filtrat.

Prévoir surface importante, des préfiltres.

**Adsorption : phénomène physique**

Des particules de taille inférieure aux pores sont retenues par forces électrostatiques (particules ionisées). Augmentée si débit faible.

**Compétition entre particules adsorbables.**

**Inertie : endroits où les substances sont + retenues (recoins poreux), non homogène.**

On augmente le débit/pression et/ou on modifie la forme du filtre pour limiter ces phénomènes.

### 3. CONTROLES

#### Pendant filtration :

- Mesure du débit
- Mesure P° amont/aval filtre (colmatage)
- Brusque variation est le signe altération filtre, fissure, déchirure

#### Après filtration :

- Point de bulle
- Absence particules suspension
- Non adsorption PA/filtre
- Impuretés solubles apportées par le filtre

Nous allons voir 5 mécanismes de purification de liquide

### B. OSMOSE INVERSE

**Phénomène osmose :** phénomène naturel de diffusion d'un solvant au travers d'une membrane semi-perméable, séparant 2 solutés.

Phénomène osmose correspond à une pression qui pousse le solvant à quitter le soluté le moins concentré à travers la membrane et à diluer le soluté le plus concentré.

On peut l'utiliser pour les préparations médicales.

**Osmose inverse :** on applique une pression sur le milieu le plus concentré pour faire passer vers le milieu le moins concentré.

On obtient une eau déminéralisée, stérile et apyrogène.  
**C'EST UNE FILTRATION**

### C. ULTRAFILTRATION

On utilise une **membrane de perméabilité sélective (ultrafiltre)** caractérisée par : une **zone de coupure** (fourchette de masses moléculaires retenues de 0 à 100%) et un **seuil de coupure** (c'est la plus petite taille de molécules retenues à 100%). Les minéraux ne sont pas retenus car trop petits

L'eau obtenue est apyrogène, stérile mais pas déminéralisée.  
**C'EST UNE FILTRATION**

### D. PERMUTATION

#### 1. PERMUTATION SIMPLE

On utilise des zéolithes (minéraux naturels ou synthétiques = permutites). Chargés en Na<sup>+</sup> ils permettent des échanges Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>.

On élimine le Calcium pour éviter l'entartrage.

$\text{ZNa}_2 + \text{CaSO}_4 \rightarrow \text{ZCa} + \text{Na}_2\text{SO}_4$  (échange ionique réversible)

Zéolithe régénérée dans une solution de NaCl.

Ici, pas de déminéralisation mais un simple adoucissement de l'eau, ni stérile ni apyrogène.

#### 2. BI-PERMUTATION

Echange d'ions Ca<sup>2+</sup> et Cl<sup>-</sup>. On utilise aussi des résines échangeuses d'ions synthétiques (=permutites). 2 étapes distinctes ou combinées :

- Ca<sup>2+</sup> se fixe sur résine anionique qui libère du H<sup>+</sup>
- Cl<sup>-</sup> se fixe sur résine cationique qui libère du OH<sup>-</sup>

Formation H<sub>2</sub>O

Echange réversible. Résines régénérées dans l'eau acidulée.

On obtient de l'eau pure déminéralisée mais pas stérile ni apyrogène.

### E. DISTILLATION

Chauffage de l'eau, évaporation, condensation et récupération du distillat.

Ce processus est simple mais possède plusieurs limites :

**Entartrage :** on utilise l'eau déminéralisée pour éviter le dépôt de  $\text{Ca}^{2+}$ .

**Ebullition chaotique :** gouttes de vapeurs non identiques. Ajout d'un gaz inerte (azote) ou de l'air au fond pour régulariser l'ébullition.

**Primage :** impuretés non volatiles entraînées lors de l'ébullition. On interpose des obstacles (déflecteurs, chicanes...) pour les piéger.

*Il existe aussi des impuretés volatiles (pour les éviter : dégazage de l'eau, élimination de la fraction de tête, ajout d'azote) et des impuretés cédées par les parois (métaux, verres...).*

L'eau obtenue est apyrogène, stérile, et déminéralisée.

## F. DESSICCATION

La dessiccation (séchage) a pour but d'éliminer un corps volatil contenu dans un autre corps non volatil. Le liquide volatil est souvent l'eau.

Il y a 3 types d'eau :

**Eau de cristallisation ou de structure :** liée chimiquement à la molécule, difficile à éliminer sans dénaturation de la molécule

**L'eau d'adsorption :** spécifique à chaque produit, elle détermine les conditions optimales de séchage du produit.

**L'eau libre :** imprègne la substance à sécher, la plus facile à éliminer.

### 1. DESSICCATION PAR AIR CHAUD

La dessiccation peut se faire à l'air libre, il faut endroits aérés, une durée d'opération importante, ne tient pas compte de la fragilité des produits.

- **Séchage par conduction :** un plateau d'étuve transmet la chaleur, calories immobiles.

- **Séchage par convection :** de l'air chaud circule et transmet des calories mobiles (2 types : étuves et plateaux ou séchoirs à lit d'air fluidisé).

### Comment augmenter la vitesse d'évaporation ?

- Augmenter  $S$  (surface à sécher)
- Diminuer la  $P$  (pression atmosphérique ambiante)
- Augmenter la température, donc  $F$  (tension de vapeur saturante à  $T$  donnée) augmente
- Diminuer  $f$  (pression de vapeur de l'air ambiant) en balayant la surface avec de l'air (ventilation).

### CAS PARTICULIER : NEBULISATION (phénomène de convection)

On disperse la solution en gouttelettes dans un courant d'air à  $150^{\circ}\text{C}$ .

On obtient un **nébulisat (nuage de poudre)** de  $60^{\circ}\text{C}$ .

Ce procédé augmente la surface de contact entre l'air et le produit et donne une transformation instantanée en poudre.

Intérêts de la nébulisation :

- poudre obtenue facile à remettre en solution
- utilisable pour produits thermosensibles
- utilisable pour les produits sensibles à l'oxydation et à l'hydrolyse.

### CAS PARTICULIER : SECHOIR SOUS VIDE

Diminue la pression pour baisser le point d'ébullition des liquides.

On va donc apporter – de calories pour l'évaporation qu'à pression ambiante

Intéressant pour les produits fragiles

### 2. LYOPHYLISATION = DESSICCATION PAR AIR FROID = CRYODESSICCATION

Dessiccation sous vide à basse température.

S'effectue stérilement ou non, elle s'utilise pour les produits thermosensibles et sensibles à l'eau (hydrolysable).

Utilisable pour les poudres injectables !

S'effectue en 3 étapes :

**1. Congélation :** le plus rapidement possible pour **avoir les cristaux de glace les plus petits** (si lente : gros cristaux, augmentation du volume, déstructuration). *Neige carbonique à -80°C ou Azote liquide à -196°C.*

**2. Sublimation :** réaction **endothermique** (apport de 650 cal par g de vapeur produite), ralenti la réaction et refroidi le produit.

**3. Condensation :** réaction **exothermique**. La surface de condensation doit être importante pour piéger un maximum d'eau (si trop épaisse : réduit les échanges).

### III. LES EAUX PHARMACEUTIQUES

#### A. EAU PURIFIEE

Préparation à partir d'eau potable par distillation, échangeurs d'ions (permutation) ou autres procédés.

**C'est une eau déminéralisée, elle est stérile ou non selon le procédé utilisé.**

Convient à certaines formes pharmaceutiques, mais **pas pour les formes injectables**.

Liquide limpide, incolore, inodore, insipide.

#### B. EAU POUR PREPARATION INJECTABLE (PPI)

##### 1. EAU PPI VRAC

Essais identiques à l'eau purifiée.

**Grand volume**, conservé à l'abri d'un risque de développement de microorganismes (développement de substances pyrogènes), à température élevée (80-90°C), dans des cuves de stockage.

**Stérile.**

##### 2. EAU PPI EN AMPOULE OU FLACON

**Petit volume. Elle est stérilisée à l'intérieur de son conditionnement. On assure ainsi la stérilité et l'absence d'endotoxines bactériennes.**

#### C. EAU POUR IRRIGATION

Préparation aqueuse de **grand volume. Stérile, dépourvue d'endotoxines bactériennes et de pyrogènes.**

**Utilisée pour irriguer les cavités, lésions, surfaces corporelles** (intervention chirurgicale).

Elle est réalisée par la **dissolution de PA, électrolytes ou substances osmotiquement actives dans une eau ppi.**

Elle est **isotonique au sang, conservée dans des récipients unidoses, et jamais utilisée pour les injections.**

#### D. EAU POUR HEMODIALYSE

Même procédé de fabrication que l'eau purifiée. Peut contenir des minéraux mais **faible teneur en Aluminium et Zinc** (toxique si quantité importante).

**Grandes quantités pour le traitement, stérile.** Elle épure le sang des toxines.

*Petite dédi à Haddock, Watt, et O'shun ainsi qu'à toi potentiel futur tuteur d'UE14, je crois en toi <3*