



# Opérations pharmaceutiques

## I. LES POUDRES

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 (comprimés, gélules, aérosol)**.

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 surface 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 démélange ⇒ 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 démélange 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. Si ce n'est pas le cas nécessité de broyer et/ou tamiser les différentes poudres

#### Densité des poudres :

- Il faut une densité comparable des poudres pour éviter le démélange ou un mélange instable (*les + denses vont au fond*)

### 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** : poudre 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**

Ces propriétés influencent la capacité d'écoulement des mélanges et l'uniformité des masses obtenues par compression (comprimés)

## **B. LA GRANULATION**

### **1. DEFINITIONS**

Opération très fréquente en pharmacie permettant de transformer une **poudre en agglomérats solides plus homogènes appelés granulés (ou grains) → on utilise ces grains pour des suspensions extemporanées (grain tel quel) ou pour fabriquer des comprimés (plus fréquent)**

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 → coalescence des particules**
- **Plasticité/Agitation mécanique/chocs** : **arrondissement grains**
- **Croissance (donc le diamètre)** des grains proportionnelle à la **quantité solution mouillage et à l'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)

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

- **Meilleure homogénéité** *en contrôlant la taille des grains*
- **Écoulement optimal**
- **Meilleure cohésion des comprimés**
- **Réseau réticulé créé peut favoriser la dissolution du produit**
- **Permet d'améliorer biodisponibilité**

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

- Leur **taille**
- La **distribution granulométrique**
- Leur **porosité**
- Leur **résistance mécanique** ⇒ *ça sera ± 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** : extraction par le solvant de certaines parties de la plante (drogue) afin d'extraire 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°**
- Dissolution exothermique

### Le pH :

Paramètres importants lors de la dissolution par ionisation :

- **Degré d'ionisation**
- **Interaction des groupements avec le solvant**
- **Propriétés cristallines**

*Les PA sont souvent des acides : un acide faible en solution acide sera majoritairement non dissocié donc moins soluble et donc plus absorbé*

### Polymorphisme :

Plus la substance est organisée moins elle est soluble

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

Certains PA peuvent **cristalliser dans plusieurs systèmes cristallins différents** (=polymorphes) (en fonction de T°, P°, des conditions de fabrication et de conservation) qui **diffèrent d'un point de vue physique : point de fusion, solubilité, propriétés optiques et électriques**  $\rightarrow$  on parle de polymorphisme

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

- Pendant la cristallisation, de l'eau ou des molécules de solvant se **combinent avec le produit selon des liaisons + ou – stables**  
→ formation d'hydrates, solvates
- Pendant la synthèse, la fabrication et le stockage

La dissolution aqueuse est + rapide à partir d'une forme anhydre (capte + vite l'eau) qu'à partir de la forme hydratée du même PA.

### Adjuvants :

La solubilité varie selon les excipients.

3 mécanismes de solubilisation :

- **Salicylate sodium et benzoate sodium** favorisent dissolution de la caféine
- **Modifie la solubilité → ajout de tensio-actifs** (pas une véritable dissolution car on obtient une pseudo-solution)
- **Modifie la structure → complexation** (s'adapter ou s'insérer dans la structure de l'eau)

*Ex complexation Cyclodextrine : dérive de l'amidon, amphiphile, hydrophobe à l'intérieur et hydrophile à l'extérieur. Permet l'inclusion/encapsulation de substances hydrophobes (ex : progestérone)*

## 2. OPTIMISATION DE LA SOLUBILITE

### Solvants et salification :

- **Mélanges de solvants** : polarité, tension interfaciale, dissociation électrolytes → variation de la constante diélectrique du solvant
- **Salification** : dépend du sel utilisé → meilleure dissolution

### Eutectiques :

**Mélange solide de 2 substances dont le point de fusion est inférieur à celui des deux poudres isolées.** (Deux poudres donnent une solution). Obtenu par cristallisation d'un mélange de 2 substances peu ou pas solubles.

*Ex : Lidocaïne /Prilocaine donne la crème EMLA*

### Solutions solides :

Mélanges solides à T° ambiante, composés d'une **matrice très hydrosoluble** (inactive pharmacologiquement) et d'une **substance peu soluble**. Ces 2 composants vont fondre (fusion) et se mélanger jusqu'à refroidissement total (solidification). Le produit solide est ensuite pulvérisé.

La différence avec les eutectiques est que la taille de la phase dispersée est **réduite à son maximum, la taille moléculaire : un PA à l'état moléculaire va se dissoudre plus rapidement** (la matrice se dissout rapidement) et donc être absorbé plus vite dans l'organisme.

### Estérification :

La formation d'ester **retarde la dissolution** (modifie vitesse de dissolution et solubilité)

- **Pro-drogue**, le PA n'est pas libéré tant que la liaison ester n'est pas rompue par l'enzyme
- **Permet de retarder ou prolonger** l'action de certains PA

## 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 peut être de purifier une phase (récupère le filtrat) ou bien de récupérer les particules solides (précipité) ou encore les deux.**

Un réseau (=filtre) est défini par :

- Sa **porosité** : diamètre des canalicules ou pores
- Son **débit** : approche théorique donnée par loi de Poiseuille

#### 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 et donc si P° faible. **Compétition entre particules adsorbables.**

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

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 si P° trop élevée en amont)
- Une brusque variation est le signe altération filtre, fissure, déchirure

##### Après filtration :

- Point de bulle : *définie quand le pore le plus grand laisse passer une bulle, plus le pore est grand, moins la pression nécessaire pour former la bulle est élevée. Si la P° mesurée est trop faible on saura que le filtre est déchiré ou troué.*
- Absence particules suspension
- Non adsorption PA par le 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.

Prix faible, pas de particules, utilisé pour rincer les flacons pour injection.

**On obtient une eau déminéralisée, stérile et apyrogène.**

## C. ULTRAFILTRATION

Méthode de filtration sous pression séparant les molécules en fonction de leur taille ou de leur poids moléculaire.

On utilise une **membrane de perméabilité sélective (ultrafiltre)** caractérisée par :

Une **zone de coupure** = gamme de masses moléculaires retenues de 0 à 100%

Un **seuil de coupure** = plus petite taille de molécules retenues à 100%

Les minéraux ne sont pas retenus car trop petits.

Toujours faire une préfiltration avant pour éviter le colmatage.

L'eau obtenue est apyrogène, stérile mais pas déminéralisée.

## D. PERMUTATION

Intérêts : Adoucissement, traitement de l'eau riche en calcium.

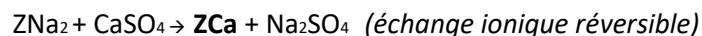
Utilisation dans les bioréacteurs et pour le nettoyage

### 1. PERMUTATION SIMPLE

On utilise des zéolithes (minéraux naturels ou synthétiques = permutites).

Chargés en  $\text{Na}^+$  ils permettent des échanges  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ .

On élimine le Calcium pour éviter l'entartrage.



Zéolithe régénérée dans une solution de  $\text{NaCl}$ .

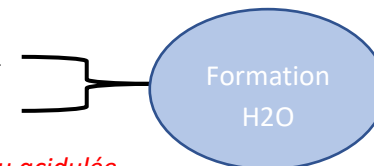
Ici, pas de déminéralisation mais un simple adoucissement de l'eau, ni stérile ni apyrogène.

## 2. BI-PERMUTATION

Echange d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Cl}^-$ . On utilise aussi des résines échangeuses d'ions synthétiques (=permutites).

2 étapes distinctes ou combinées :

- $\text{Ca}^{2+}$  se fixe sur résine anionique qui libère du  $\text{H}^+$
- $\text{Cl}^-$  se fixe sur résine cationique qui libère du  $\text{OH}^-$



Echange réversible. Résines régénérées dans l'eau acidulée.

On obtient de l'eau pure déminéralisée mais pas stérile ni apyrogène (dvpt de microorganismes dans les résines si mauvais entretiens).

Très bon marché et grand débit.

## 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  $\text{Ca}^{2+}$ .

**Primage** : impuretés non volatiles entraînées lors de l'ébullition.

- **Interpose des obstacles** (déflecteurs, chicanes...) pour les piéger.
- **Controler l'ébullition chaotique** : ajout d'un gaz inerte (azote) ou de l'air au fond pour régulariser l'ébullition.

**Impuretés volatiles** : pour les éviter dégazage de l'eau, élimination de la fraction de tête ++, ajout d'azote

**Impuretés cédées par les parois** (métaux, verres...) utiliser du verre neutre et de l'acier inoxydable.

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 volatile 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 convection** : de l'air chaud circule et transmet des calories mobiles

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

2 types : étuves et plateaux ou séchoirs à lit d'air fluidisé (+rapide)

#### 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 partielle de vapeur) 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°C.

On obtient un nébulisat (nuage de poudre) de 60°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
- Pour le lait des nourrissons (protéines du lait en poudre pas détruites)
- Poudres enzymatiques
- Extraits de plantes
- Excipients

#### 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 (armoire à vide ou appareil de séchage rotatif).

Intéressant pour les produits fragiles

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

Dessiccation sous vide à basse température.

Le produit lyophilisé = lyophilisat (poudre) qui vont souvent être réhydratés instantanément (mises en solution) pour préparation injectable.

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

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  $-80^{\circ}\text{C}$  ou Azote liquide à  $-196^{\circ}\text{C}$ .

**2. Sublimation :** réaction endothermique, ralenti la réaction et refroidi le produit. Maintenir la  $T^{\circ}$  constante par chauffage et en fin de réaction vide poussé + léger chauffage.

**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.**

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 ( $80-90^{\circ}\text{C}$ ), 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*

*Bon je vous épargne la photo de cochon ça vous fera économiser de l'encre, mais aimez-les, en bacon, ribs et surtout parce que c'est beau un cochon.*