

Obtention d'une eau pharmaceutique

I. Introduction

Une eau pharmaceutique est une **eau/ solution purifiée** qui va servir à la formation de médicaments.

On en obtient par des **opérations de séparations** comme :

§ **Filtration** § **Permutation** § **Ultrafiltration**

§ **Distillation** § **Osmose inverse**

II. La filtration

1. Définition de la filtration

→ D'un point de vue **chimique** :

La filtration c'est **séparer** au moyen d'un **réseau poreux** (filtre), une substance solide ou liquide retenue par cette surface, d'une autre substance liquide ou gazeuse capable de la traverser.

→ D'un point de vue **pharmaceutique** :

La filtration est une 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**. ++

2. Objectifs de la filtration

Les particules peuvent être d'origine **externe** et peuvent être présentes soit dans le **solvant**, soit des particules métalliques ou plastiques qui proviennent de procédés de fabrication et surtout des **mélangeurs**.

Purifier une solution c'est **éliminer** toutes les particules **solides** qu'elle renferme.

Toutes les formes pharmaceutiques doivent être **filtrées avant conditionnement**.

Il faut filtrer, non pas pour éliminer les particules solides en suspension, **mais pour les recueillir**. +++

3. Mécanismes de rétention

→ **Criblage ou tamisage**++

C'est un phénomène **mécanique** dans lequel le **filtre** retient les particules dont la **taille est supérieure** à celle des pores du réseau. Si on a une accumulation de particules dans le filtre, on a un risque de **colmatage** qui va entraîner une **baisse du débit** de filtration ou arrêt d'écoulement du filtrat.

Pour contrer ce phénomène on peut prévoir :

§ Soit de faire un **pré-filtrage**

§ Soit prévoir une **surface importante de filtre**

→ **Mécanisme d'adsorption**++

C'est un phénomène **physique** avec la rétention à l'intérieur d'un réseau de **canaux** des particules de **taille inférieure** aux pores. Les particules sont retenues par des **forces électrostatiques** (particules ionisées) qui ont une interaction avec le filtre :

§ **Adsorption** (diminue avec le débit)

§ **Variation de pression** (risque de désorption)

§ **Compétition** entre particules adsorbables



→ Effet d’inertie++

Des particules peuvent être retenues dans un **recoin** de substance poreuse.
C’est un effet dû à la **géométrie** du système filtrant et peut être influencée par le débit de filtration.

4. Caractéristiques du réseau

Un filtre ou réseau filtrant peut être défini par sa **porosité** et son **débit**.

- **Porosité** : diamètre des canalicules ou pores
- **Débit** : calculé par approche théorique donnée par la loi de Poiseuille :

$$D = \frac{N \cdot \Delta P \cdot R}{8 \cdot \eta \cdot L}$$

D : Débit en ml/mn
N : Nombre de canalicules
ΔP : Différence de pression entre entrée/sortie
R : Rayon des canaux
η : Viscosité liquide en mPas
L : Longueur des canalicules/épaisseur

Pas de stress avec la formule les bebs, reprenez qu’un filtre est défini par sa porosité et son débit

Il y a **différents matériaux** : *Lisez-le mais ne vous prenez pas trop la tête*
On peut avoir des matériaux naturels, synthétiques, semi-synthétiques :

- § Fibres de cellulose
- § Bougies
- § Verre fritté
- § Plastiques

5. Contrôle de la filtration+++

<u>Pendant la filtration</u>	<u>Après la filtration</u>
→ Mesure du débit → Mesure de la pression amont/aval du filtre : § Une brusque variation de pression est le signe d’une altération du filtre ++	→ Point de bulle → Absence de particules en suspension dans le filtrat → Non adsorption du principe actif sur le filtre → On vérifie qu’il n’y a pas d’impuretés solubles apportés par le filtre

Il faut bien faire la différence entre les contrôles à faire pendant et après la filtration

III. La permutaton

Ces 2 méthodes suivantes servent à éviter **l’entartrage**. Exemple pratique : nettoyage des bioréacteurs.
Il existe des problèmes de **développements de micro-organismes (contamination)** valables pour la permutaton et la bi-permutaton. +++

1. Permutaton simple

La permutaton simple peut être réalisée grâce à des **résines naturelles**, les **zéolithes**, ou **synthétiques**, les **permutites** qui permettent des échanges entre sodium et calcium.

On respecte le nombre de charges !
 C’est à dire que pour **1 Ca éliminé 2 Na sont captés**.
 L’échange ionique est **réversible** (il suffit de tremper le zéolite dans une solution concentrée en ions sodium).
 Il n’y a **PAS** une déminéralisation totale de l’eau mais un **adoucissement**.



2. Bi-permutation

La bi-permutation donne une eau **complètement déminéralisée** ! (contrairement à la permutation simple)

Cette technique utilise **2 résines** :

- 1 résine **cationique** (échange anions contre ions hydroxyles)
- 1 résine **anionique** (capte les cations et libère H⁺)

IV. L'osmose inverse

1. Osmose

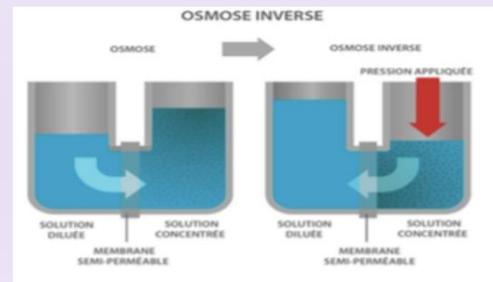
Phénomène naturel de **diffusion** d'un solvant au travers d'une **membrane semi-perméable**, une pression pousse le solvant à quitter le soluté le moins concentré à travers la membrane et à diluer le soluté le plus concentré.

2. Osmose inverse

On applique une **pression** sur le milieu le plus concentré. Elle permet d'obtenir une eau **complètement déminéralisée**.

Ces membranes semi-perméables ont :

- § Une **grande perméabilité à l'eau pure**, donc débit important
- § Une **grande sélectivité de sels minéraux et matières organiques**
- § Une **bonne inertie chimique**
- § Des **propriétés mécaniques**



Avantages : Eau **déminéralisée** mais elle n'est **ni stérile ni apyrogène**...

V. La distillation

C'est un processus qui consiste à chauffer de l'eau jusqu'à évaporation. Obtention d'une eau **déminéralisée, stérile et apyrogène**.

Ce processus est simple mais possède plusieurs limites :

1. Entartage++

Précipitation de **sels de calcium**. Il faut traiter les eaux pour les distiller par la suite.

2. Primage++

Ce sont des **impuretés non volatiles** entraînées lors de l'ébullition et polluant le distillat. Pour remédier à ce primage, on a le choix entre :

- § Réguler l'**ébullition**
- § Utiliser un **gaz inerte**
- § Utiliser de l'**air au fond du récipient**
- § Interposer des **obstacles** qui récupèrent les impuretés : **défecteur en métal**, anneau de verre...



3. Impuretés volatiles++

Le **CO2** ou **NH3** existent dans l’eau à distiller ou sont apportées par l’atmosphère.

Pour remédier à cet état, on a le choix entre :

- § Faire un **dégazage** de l’eau (chauffage)
- § **Éliminer la fraction de tête** (1er volume d’eau distillé)
- § **Éliminer l’oxygène** par barbotage de l’eau dans l’azote

4. Impuretés cédées par les parois++

Métaux/Verre, donc pour y remédier, on utilise :

- § **Verre neutre**
- § **Acier inoxydable**
- § **Eau PPI pour les micro-organismes**

VI. L’ultrafiltration

C’est une méthode de filtration **sous pression** séparant les molécules dissoutes dans l’eau en fonction de leur **taille** ou **poids moléculaire**.

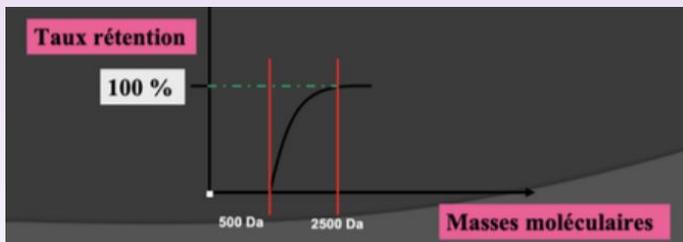
On n’obtient pas une eau déminéralisée, les minéraux ne sont pas retenus car trop petits.

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

Pour éviter un **colmatage** on fait une **préfiltration**.

On utilise des ultrafiltres caractérisés par **2 paramètres** :

- **Zone de coupure** : délimite la gamme des masses moléculaires retenues partiellement de 0 à 100%
- **Seuil de coupure moléculaire** : correspond à la plus petite taille de molécules retenues à 100%



Exemple : En abscisse on retrouve les masses moléculaires et en ordonné le taux de rétention.

Nous voyons que la **zone de coupure** se trouve entre 500 Da et 2500 Da et le **seuil de coupure moléculaire** est à 2500 Da.

VII. +++Récap+++

	Déminéralisée	Stérile	Apyrogène
Permutation	NON	NON	NON
Bi-permutation	OUI	NON	NON
Osmose	NON	NON	NON
Osmose inverse	OUI	NON	NON
Distillation	OUI	OUI	OUI
Ultrafiltration	NON	OUI	OUI

Ce tableau est MEGA important, je veux que vous le connaissiez sur le bout des doigts 😊 !!!



VIII. Les eaux pharmaceutiques

1. Eau purifiée++

L'eau purifiée est obtenue à partir d'eau potable par **distillation**, **échangeurs d'ions** (permutation) ou d'autres procédés.

C'est une **eau déminéralisée**. Elle convient à certaines formes pharmaceutiques mais **PAS pour des formes injectables directement**.

Pour la rendre injectable, il faut qu'elle devienne stérile et apyrogène. *Raccourci du prof n'en tenez pas trop compte 😊*

2. Eau PPI++

L'eau PPI (eau pour préparation injectable) devra être conservée à l'abri du développement des microorganismes à une température entre 80 et 90°C dans des cuves de stockage.

L'eau PPI est **déminéralisée, stérilisée** puis conditionnée en **unidose**.

L'eau PPI est la seule eau injectable

Contrôles à réaliser :

- **Stérilité**
- **Absence d'endotoxines bactériennes**

3. Eau pour irrigation

On les rapproche des préparations parentérales. Les eaux pour irrigation sont des préparations aqueuses, **stériles** et de **grand volume** (> 500mL). Ces eaux peuvent être utilisées en dissolution avec un ou **plusieurs PA**, des **électrolytes** ou des **substances osmotiques actives dans de l'eau PPI**.

Elles ne sont jamais utilisées en injection, seulement destinées à **l'irrigation**.

On le conditionne en récipients **unidose** donc **utilisation unique** : on jette le reste si on utilise que la moitié du flacon.

Contrôles à réaliser :

- **Stérilité**
- **Absence d'endotoxines bactériennes**
- **Absence de pyrogènes**

4. Eau pour hémodialyse

C'est une eau pour dilution des solutions concentrées pour **hémodialyse**, avec le même procédé de fabrication que celui de **l'eau purifiée**. Elle permet d'épurer le sang des toxines. On utilise des quantités importantes en traitement (environ 400 litres par dialyse).

L'eau pour hémodialyse peut contenir des **minéraux / ions** mais présents qu'en **quantités limitées**.

Attention à la concentration **d'Aluminium** et de **Zinc** qui sont **toxiques** si elle est trop importante.

Contrôles à réaliser :

- **Dosage des ions**
- **Absence d'endotoxines bactériennes**
- **Essais de contamination microbienne**

