

Les opérations pharmaceutiques sont retrouvées dans d'autres domaines comme la cosmétologie et l'agro-alimentaire.

I/ MELANGE DES POUDRES

Le mélange :

Définition	opération de base dans l'industrie pharmaceutique, pour toutes les formes pharmaceutiques.
But	Obtenir une homogénéité du produit final à partir des ≠ composés initiaux. Quel que soit le prélèvement, on doit retrouver les mêmes % des constituants initiaux en tout point du mélange
Etapes	<ol style="list-style-type: none"> 1) Pesée des matières premières 2) Traitement des matières premières + tamisage-broyage → <i>obtention de granulations de taille identiques</i> 3) Prémélange 4) Mélange

➔ Mécanismes de mélange

CONVECTION	Mouvement en masse de groupes de particules au sein de la poudre Développement des surfaces de contact entre les divers composants Mélange à grande échelle
DIFFUSION	Mouvement de particules individuelles Mélange à petite échelle
CISAILEMENT	Glissement des couches de particules les unes par rapport aux autres dans la masse de poudre.

→ Selon la quantité, le mouvement de particules est différent !

→ Lorsque l'on mélange les poudres, les 3 mécanismes ci-dessus existent avec une **prédominance** pour l'un des 3.

➔ Processus de démixage = ségrégation

Le processus de mélange est souvent accompagné d'un **processus de démixage = ségrégation**

Exemple : soit une recette de cuisine où il est écrit qu'il faut mélanger pendant 10min :

- Si on mélange pendant 5 min : homogénéité non atteinte
- Si on mélange pendant ½ heure : soit cela reste la même homogénéité, soit phénomène de démixage (nouvelle séparation du produit)

Il existe un **temps optimal** pour un mélange ♥

Le démixage ou ségrégation est la séparation des particules les unes par rapport aux autres, en fonction de la différence de **taille**, **densité** et **forme** des particules mais les particules restent dans le même compartiment

Exemple : les particules à densité plus élevée se dirigent vers le fond lors d'un démixage par densité.

Ce phénomène se développe pendant la manipulation du produit **en aval** : vidange, transfert. Exemple : ouvrir la vanne d'une cuve provoque une action de démixage. Selon l'importance du phénomène, il est nécessaire de modifier la granulométrie des composants ou de les granuler.

Problèmes du démixage pouvant se produire lors de différentes étapes:

- Dans les mélangeurs (temps optimal non respecté)
- Lors de la sortie des mélangeurs
- Mauvais stockage
- Transport (vibrations entraînent la création d'espaces et de glissements des particules denses)

Démixage par percolation (à ne pas confondre avec un démixage selon la densité ☹)

= passage de haut en bas des particules fines à travers un lit de particules plus grosses. On obtient des **particules très fines en bas et plus grosses au-dessus**.

Ce mécanisme est associé aux mouvements de **cisaillage** et de **convection**.

Elle est amplifiée par les différences de vitesse entre les composants.

➔ Caractéristiques des poudres à mélanger

Caractéristiques des poudres influençant sur l'**homogénéité** du produit final :

Taille	+ la taille des ≠ particules est proche, plus le mélange sera homogène. Donc parfois nécessité de broyer et/ou tamiser les produits
Densité	Les particules les plus denses ont tendance à aller au fond. La densité est une caractéristique dépendant de la matière première (difficilement modulable) <i>Si on a des densités très éloignées : risque de ségrégation des particules !</i>
Etat de surface	La géométrie (sphère, cristaux...) et la surface de la particule influencent 3 paramètres : <ul style="list-style-type: none"> ▪ La solubilité : qui est en relation avec la biodisponibilité ▪ La mouillabilité = interaction de la poudre avec son solvant. Plus elle est élevée, meilleure est l'interaction avec le solvant. ▪ L'adhérence : les particules sphériques ne vont pas avoir tendance à se coller contrairement à des particules plates.

Pourcentage de chaque composé	Il est difficile de mélanger des constituants dont l'un est en très faible concentration. Le composé présent en infime quantité doit être réparti dans toute la masse. Nécessité de constituer un prémélange (on mélange d'abord les deux constituants en plus faible %) qu'on associe après au reste du mélange.
--------------------------------------	---

Ces 4 propriétés influencent la capacité d'écoulement des mélanges et l'uniformité des masses obtenues par compression.

On peut avoir un effet sur l'efficacité/toxicité finale du comprimé sur le patient.

II/ LA GRANULATION

= opération permettant la transformation de poudre difficilement utilisable en agglomérats solides de particules : **granulés ou grains** (agglomérat de poudre compactée)

Objectif : préparation de grains ou de granulés (à la base non solubilisable) pour des suspensions extemporanées. *Ex : la farine dans de l'eau forme un agrégat, dans un entonnoir, ça se tasse rapidement. Pas possible d'en faire rentrer dans des comprimés, il faudra donc utiliser le procédé de granulation, transformant les particules très fines de farines en multiples agglomérats*

La modification de la texture du mélange lors de la granulation est due à :

- Une densité plus élevée
- Un meilleur écoulement
- Une porosité supérieure qui favorise la dissolution/solubilisation
- Une compression facilitée (poids uniforme/propriétés mécaniques)

Exemple physique : la Granulation Humide

Opération longue / très utilisée

C'est la formation d'un grain, à l'aide d'une poudre que l'on mouille avec un solvant.

Le liquide de mouillage va créer des liaisons entre les particules : formation de **ponts liquides**.

→ La croissance des grains est proportionnelle à la quantité de solution de mouillage et à l'agitation mécanique.

≠ phases :

Nucléation	= apparition du nucléi sous l'effet de la répartition du liant (ex : cellulose) et de l'agitation mécanique → Eau pendulaire
Transition	Phase de croissance contrôlée du grain → Eau funiculaire

Grossissement	Phase de réunion de plusieurs grains entre eux → eau capillaire
----------------------	---

L'arrondissement des grains (sphériques) est permise par 3 éléments : Plasticité – Agitation mécanique – Choc

Avantages :

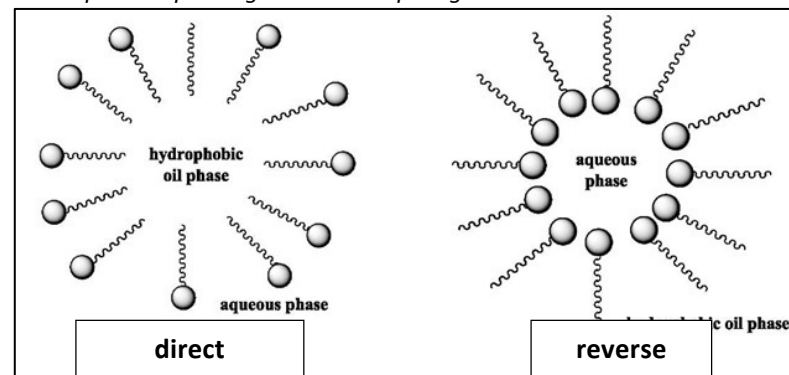
- Meilleure homogénéité
- Ecoulement optimal
- Meilleure cohésion du comprimé
- Réseau réticulé créé (avec des pores) pouvant favoriser dissolution
- Amélioration de la biodisponibilité

III/ LA DISSOLUTION

= opération consistant à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Elle conduit à une préparation homogène = **une solution**.

Solution colloïdale = les molécules sont associées sous forme de micelles (0,1 à 0,001µm).

Une micelle = molécule amphiphile (tête polaire et queue apolaire). *La partie centrale permet de récupérer la partie grasse du maquillage solubilisé.*



→ Facteurs et dissolution

La Solubilité

Dépend de la nature du corps à dissoudre et du solvant.

Le coefficient de solubilité = nombre de partie en volume de solvant nécessaire pour dissoudre une partie en poids de la substance. C'est le rapport entre la quantité du corps à dissoudre et la quantité de solvant pur.

Solvants polaires	Pour dissoudre des substances riches en groupements hydrophiles
Solvants apolaires	Pour dissoudre des substances riches en solvant hydrophobes

a) Facteurs de dissolution :

☞ Constante diélectrique (ϵ) :

Plus elle est importante, plus le solvant est polaire et meilleure sera la solubilité dans l'eau.

→ La valeur élevée de la constante diélectrique est due à une importante polarisabilité dipolaire.

Solvant	Constante diélectrique
Eau	78,4
Foramide (non utilisé)	109
Méthanol	33,6
Ethanol	24

→ Les deux solvants les plus utilisés en pharmacie sont l'eau et l'éthanol.

☞ La Température

La solubilité varie avec la température.

Il existe des lois différentes selon la nature de l'électrolyte (fort, faible ou non électrolyte)

En général la solubilité augmente avec la température sauf :

- Dissolution exothermique
- Gaz
- Electrolytes selon formes d'hydratation
- Le Glycérophosphate calcium, le citrate calcium et le méthylcellulose ♥

☞ Le pH

Important lors de la **dissolution par ionisation**

Le pH a une influence sur 4 paramètres déterminant la solubilité :

- Le degré d'ionisation
- La taille des molécules
- L'interaction des groupements avec le solvant
- Les propriétés cristallines : état amorphe ou cristallin

☞ Les différentes formes du PA

Distinction du PA selon sa forme :

cristalline	Structure organisée Certains PA peuvent cristalliser dans plusieurs systèmes cristallins ≠ en fonction : de la T°, de la P°, des conditions de conservation et de fabrication → notion de polymorphisme du PA La forme cristalline la moins stable est la plus soluble
amorphe	Désorganisée Plus soluble qu'à l'état cristallin

Le polymorphisme entre deux composés engendre des différences d'un point de vue physique : **Point de fusion, Solubilité, propriétés optiques et électriques.**

☞ Formations d'hydrates et solvates

Ils se forment pendant la synthèse, la fabrication et le stockage de la forme pharmaceutique.

Durant la cristallisation, l'eau et la molécule de solvant se combinent avec le produit, selon des liaisons +/- stables donnant :

- **Formation d'hydrates** : l'eau devient hydrate au contact du PA
- **Formation de solvates** : le solvant devient solvates au contact du PA

En général, la dissolution aqueuse est + rapide à partir d'une forme anhydre qu'à partir d'une forme hydratée du même PA sauf exceptions ♥ :

- **La fluorocortisone** : les solvants préparés à partir de solvants organiques se dissolvent plus rapidement que pour la forme non solvatée
- **Les corticoïdes**
- **La tétracycline** (= antibiotique)

☞ Les Adjuvants

La solubilité peut varier en fonction des substances ajoutées :

- Le **salicylate sodium** et le **benzoate sodium** favorisent la dissolution de la caféine.
- **Ajout de Tensio-Actif** : modification solubilité → obtention d'une **pseudo-solution** (substances hydrophobes non solubles + tensio-actif)
- **Les cyclodextrines** : ce sont des agents riches en groupements hydrophiles

Il existe **3 types** de cyclodextrine : β , λ et γ . La forme β est la plus utilisée, tolérée.

Molécule ayant des groupements hydroxydes, avec un orifice où elle peut « cacher » une molécule hydrophobe de l'eau, permettant de modifier la structure apparentée à la molécule qu'elle transporte par le phénomène de **complexation** (*augmente artificiellement la solubilité de la molécule complexée*)

→ la cyclodextrine cache le goût de l'ibuprofène

b) Optimisation de la solubilité

☞ Solvants et salification

Utilisation de mélanges de solvants (modifiant polarité, tension interfaciale, dissociation électrolytes) : variation de la constante diélectrique du solvant

La salification : dépend du sel utilisé. Ex : l'acide carbonique n'est pas très soluble mais si on le salifie (carbonate de calcium) il devient très soluble !

Exemple de la tétracycline (TTC) :

Solubilité TTC < solubilité Chlorhydrate-TTC < solubilité Phosphate-TTC

🔧 Formation d'eutectiques

Eutectique = mélange solide de 2 substances et dont le point de fusion est **inférieur** au point de fusion des substances isolées. Il est obtenu par cristallisation d'un mélange de 2 substances peu ou pas solubles, l'une dans l'autre.

Ex : *Lidocaïne /Prilocaine donne la crème EMLA. Ces substances séparées sont solides, mais quand on les mélange dans des conditions contrôlées, le point de fusion général est très inférieur au point de fusion de départ de chacun des composants.*

🔧 Solution solide (à T°C ambiante)

= fusion et mélange d'une **matrice très hydrosoluble** (inactive pharmacologiquement) et d'une **substance peu soluble**, jusqu'à refroidissement total (= solidification)
Le produit solide est pulvérisé : le PA est à l'état moléculaire.

Au contact de l'eau ou d'un liquide biologique, la matrice se dissout rapidement : libération du PA à l'état moléculaire. (↑ vitesse dissolution = ↑ vitesse absorption dans l'organisme)

Cas particulier : formation d'esters [**alcool + acide ↔ eau + ester**]

Il y a une modification de la solubilité et de la vitesse de dissolution des PA (en général retardé ++).

On l'utilise pour **retarder la dégradation du PA au niveau gastrique**, sa libération se fera dans l'intestin via l'hydrolyse par les estérases par activation de la pro-drug.

But : retarder ou prolonger l'action de certains PA.

Vitesse de dissolution :

Loi de Noyes et Whitney $V_d = K \cdot S \cdot (C_s - C_t)$

S : surface de contact solide/liquide

C_s : c° à saturation du produit à dissoudre (↑ avec la T°)

C_t : concentration en solution à l'instant t

K : constante qui dépend de nombreux facteurs (T°, viscosité, degré d'agitation, diffusion)

PURIFICATION D'EAU ET SOLUTIONS – OPERATIONS DE SEPARATION :

IV/ FILTRATION

➡ Définitions :

Chimique	= séparation au moyen d'un réseau poreux (=filtre), d'une substance solide ou liquide retenue par cette surface d'une autre substance liquide ou gazeuse capable de la traverser.
Pharmaceutique	= 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 la filtration est le **filtrat**, la partie solide retenue le **résidu**.

➡ Objectifs

= **purification d'une solution**, d'un milieu liquide en général, en éliminant toutes les particules solides qu'il renferme :

- poussières véhiculées par l'air
- impureté présente dans le solvant
- particules métalliques ou plastiques (parois des mélangeurs)

Toutes les formes pharmaceutiques doivent être filtrées avant conditionnement.

Le résidu obtenu, n'est pas là pour éliminer les particules mais pour les recueillir (précipité) car il contient le PA (phase solide). Le solvant, lui, est purifié (double intérêt).

➡ Mécanisme de rétention

Criblage ou Tamisage	Phénomène mécanique. Le filtre retient les particules avec une taille > de celles des pores du réseau. Il y a une accumulation de particules (phénomène de colmatage) : baisse débit, arrêt écoulement du filtrat), pour cela il faut prévoir une grande surface de filtre + préfiltres.
Adsorption	Phénomène physique. = rétention à l'intérieur du réseau canaux des particules de taille inférieure à la taille des pores. Dépend de : <ul style="list-style-type: none">▪ Particules ionisées (force électrostatique)▪ Du débit▪ Variation protéique (peut entraîner un désorption)▪ Compétition des particules adsorbables
Effet d'inertie	Les particules sont retenues dans un recoin de la substance poreuse. Influencé par le débit

➡ Caractéristiques du réseau filtrant

Un réseau est défini par sa porosité et son débit.

Porosité	Diamètre des canalicules ou pores
Débit	Approche théorique, loi de Poiseuille $D = \pi r^4 \frac{\Delta P}{8 \mu L}$ <p>D = débit (ml/min) ΔP = différence pression (entrée, sortie) R = rayon des canaux μ = viscosité (mPa x s) L = longueur des canalicules = épaisseur</p>

Les contrôles à effectuer :

Pendant la filtration	Mesure du débit Mesure Pression amont/aval du filtre (évolution colmatage) <i>Une brusque variation est le signe d'altération du filtre, de fissure ou de déchirure.</i>
Après la filtration	Point de bulle (on imprime une pression sur le filtre = crée un réseau de bulle ayant la forme des pores → s'il est incohérent, irrégulier = problème au niveau du filtre) Absence de particules en suspension Non adsorption du PA par le filtre Impuretés solubles apportées par le filtre

V/ PERMUTATION

= échange d'ions contre d'autres.

➔ Permutation Simple

= Adoucissement de l'eau.

Utilisation de minéraux de la classe des **Zéolithes (Z)** permettant échanges $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$



On régénère la zéolithe en trempant le minéral dans une solution concentrée en sodium (NaCl).

L'échange ionique est **réversible** (permettant de capter des ions calcium et de relarguer du sodium).

Les Zéolithes synthétiques, que l'on utilise dans les opérations pharmaceutiques, sont appelées **Permutittes** : silicoaluminates alcalin hydratés.

→ Avec cette permutation simple, il n'y a **pas déminéralisation**, mais **adoucissement** (élimination des ions Ca^{2+} pour éviter l'entartrage).

➔ Bipermutation

= formation d'eau pure déminéralisée

Utilisation de résines échangeuses d'ions :

Résine (permutittes) anionique hydrogénée	Echange possible d'un cation (Ca^+ , Na^+ , K^+) contre un H^+ sur la résine. Donne des H^+ dans l'eau (les cations sont captés dans la résine)
Résine (permutittes) cationique hydroxylée	Echange possible d'un anion (Cl^- , Br^- , SO_4^{2-}) contre un OH^- sur la résine.

→ Tous les ions sont échangés contre des H^+ ou des OH^- , qui forment de l'eau en se combinant.

→ *Problème de développement de microorganismes en cas de contamination des résines.*

➔ Intérêts

Permet le traitement d'eaux riches en Calcium (=eau dure), où l'on trouve des sulfites et des carbonates de calcium.

Les sels de calcium sont plus solubles à froid qu'à chaud. Donc cela engendre des problèmes d'entartrage avec les distillateurs, les radiateurs et les chaudières.

→ Utilisation pour les bioréacteurs et le nettoyage

VI/ OSMOSE INVERSE

➔ Définitions

Phénomène d'osmose	Phénomène naturel de diffusion d'un solvant au travers d'une membrane semi-perméable (perméable au solvant mais pas aux substances dissoutes), séparant 2 solutés. Cela correspond à une pression qui pousse le solvant à quitter le soluté le moins concentré vers le soluté le plus concentré à travers la membrane.
Phénomène d'osmose inverse	On va appliquer une pression suffisante sur le compartiment contenant la solution la plus concentrée pour faire passer les ions vers la solution la plus concentrée. Elle permet la déminéralisation des eaux salines. Le débit dépend de : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Surpression ▪ Surface membranaire (↑ avec la surface)

➔ Les avantages de l'osmose inverse

- Obtention d'une eau déminéralisée à prix faible
- Possibilité de stérilisation et de rendre l'eau apyrogène
- Ø particule
- Aux USA, cette eau est utilisée pour les préparations à injection
- Rinçage des flacons pour injections avant d'introduire des médicaments stériles

VII/ DISTILLATION

= processus qui consiste à chauffer l'eau jusqu'à évaporation du composé le plus volatil. La vapeur d'eau est ensuite condensée puis collectée, on obtient le distillat.

→ On utilise de l'eau déminéralisée ou peu minéralisée, on ne peut pas faire d'eau distillée à partir d'eau polluée.

➔ Appareillage

- Distillateur
- Evaporation + condensateur acier inoxydable
- Chauffage de l'eau par canalisation avec vapeur d'eau surchauffée
- Déflecteur (piège mécanique) pour éviter le phénomène de primage
- Evaporateur

➔ Précautions à prendre lors d'une distillation

- /!\ à l'**entartrage** (formation sels de calcium) dépendant de la qualité de l'eau utilisée (notamment les eaux dures, présence de calcium en grande quantité)
- **Problème de Primage** : substances non volatiles qui peuvent être entraînées par la vapeur obtenue par distillation lors d'un chauffage et ébullition chaotique.
→ Nécessiter de régulariser l'ébullition en ajoutant un gaz inerte (*ex : azote*) ou de l'air au fond du récipient.
- **Interposer des obstacles** qui récupèrent les impuretés : anneaux de verre (empêchent les particules d'aller sur le déflecteur), déflecteurs en métal, création de chicanes
- **Eau distillée** uniquement pour la préparation de solutions injectables

➔ Impuretés

Impuretés volatiles (CO_2 , NH_3)

Soit existant dans l'eau à distiller, soit apportées par l'atmosphère.

On fait subir à l'eau un dégazage pour s'en débarrasser :

- **Elimination de la fraction de tête** (= premiers mL de la distillation) où se trouvent le CO_2 et le NH_3
- **Elimination de l'oxygène** (*problème d'oxydation*) par barbotage de l'eau dans l'azote qui va chasser les bulles.

Impuretés cédés par les parois des récipients et distillateurs :

Métaux	Cuivre, fer, zinc
Verre	Silicates, borates, soude

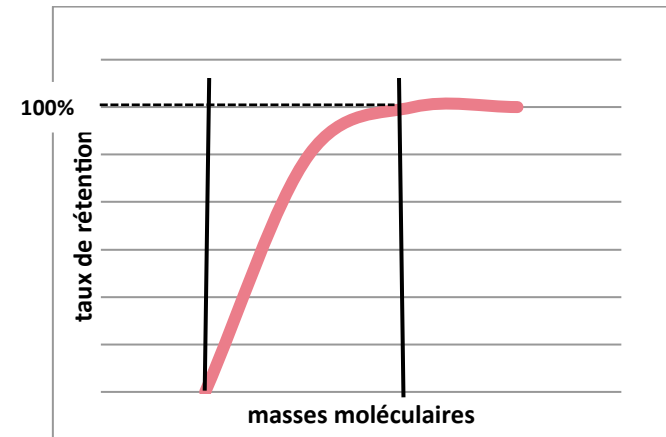
→ Actuellement, on utilise du verre neutre et de l'acier inoxydable pour éviter la libération de ces impuretés.

VIII/ ULTRAFILTRATION

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

On utilise une membrane de perméabilité sélective = **Ultrafiltre**. Elle est caractérisée par :

- **Zone de coupure** : délimite la gamme des masses moléculaires retenues partiellement (0-100%) (*avant la zone de coupure, on n'a pas de rétention*)
- **Seuil de coupure moléculaire** : correspond à la plus petite taille de molécules retenues à 100%.



L'ultra filtre retient :

- Les molécules organiques à partir d'une certaine taille (dont les substances pyrogènes)
- Les particules non dissoutes
- Les microorganismes
- Les virus

Ne retient pas les sels minéraux ! Donc cette technique **ne permet pas l'obtention d'eau déminéralisée !**

→ On peut donc faire une *préfiltration* pour éviter le colmatage.