

UE14s : Les médicaments et autres produits de santé



Programme UE1 4

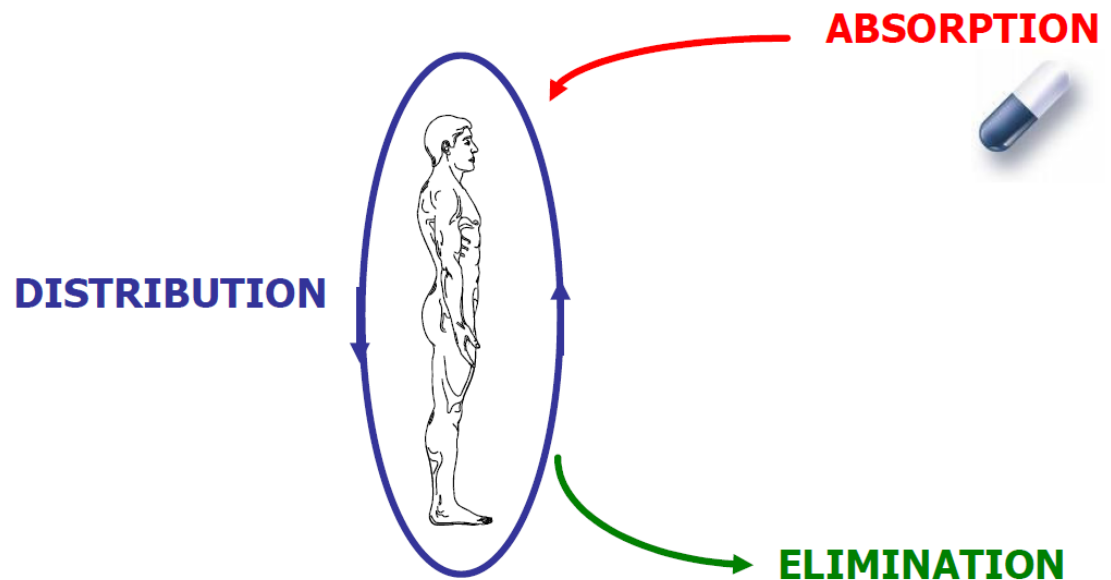
- ▶ Les voies d'administration – Pr Andrieu (6h)
7 QCM au concours 2011–2012
- ▶ **Les opérations pharmaceutiques – Pr Andrieu (6h) 11 QCM au concours 2011–2012**
- ▶ Les métiers du pharmacien – Pr Braguer (3h)
4 QCM au concours 2011–2012

Concours UE1 4

- ▶ 22 QCM en 20 minutes
- ▶ Coef. 2 pour les dentaires
- ▶ Coef. 3 pour les pharma

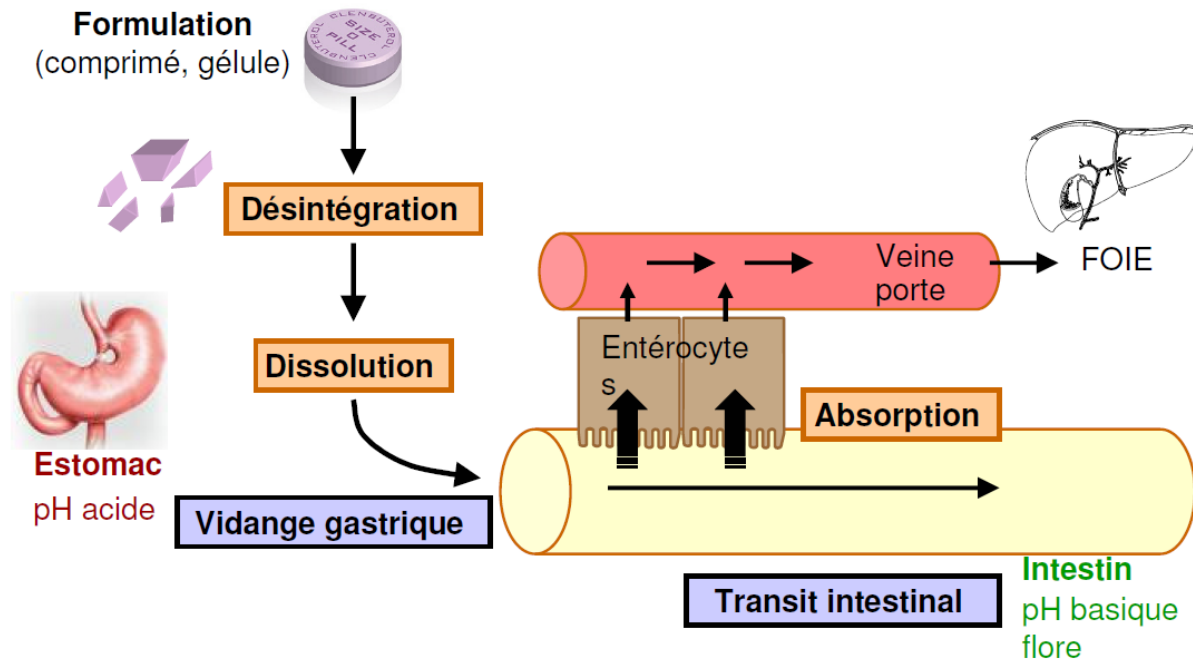
Point pharmacocinétique

- ▶ Absorption
- ▶ Distribution
- ▶ Métabolisme
- ▶ Elimination



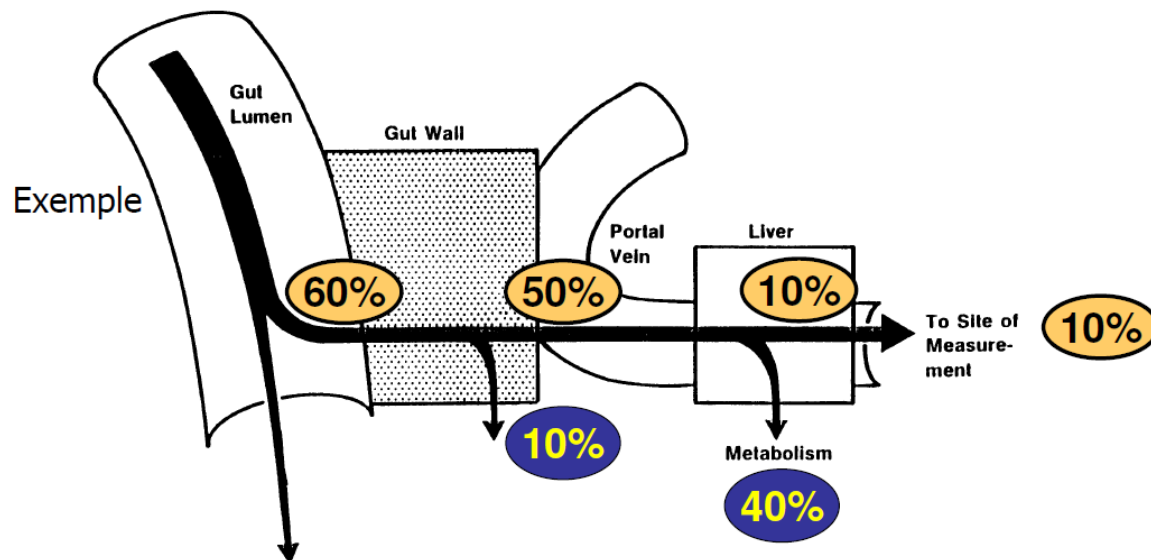
Absorption

- ▶ Mesure le passage des médicaments dans le sang
- ▶ Passage du PA de son site d'administration à la circulation sanguine



Biodisponibilité

- La **biodisponibilité** correspond à la **fraction** de la dose administrée qui va être **absorbée** par une voie d'administration donnée : à 0% le médicament est non absorbé, à 100% il l'est entièrement.



$$F = f_{\text{abs}} \times F_G \times F_H = 0.6 \times 0.83 \times 0.2 = 0.1$$

Les opérations pharmaceutiques

- ▶ Mélange
- ▶ Granulation
- ▶ Dissolution
- ▶ Filtration
- ▶ Permutation
- ▶ Osmose inverse
- ▶ Distillation
- ▶ Ultrafiltration



Mélange

- ▶ Opération **de base**, utilisée pour toutes les formes pharmaceutiques
- ▶ But : obtenir une **homogénéité** du produit initial à partir des différents composés initiaux
- ▶ Mêmes proportions de chaque constituant au début et à la fin
- ▶ 4 étapes principales : pesée, traitement + tamisage–broyage, prémélange, mélange

Mécanismes de mélange

Convection

- Mvmt de groupes de particules
- Mélange à grande échelle

Diffusion

- Mvmt de particules individuelles
- Mélange à petite échelle

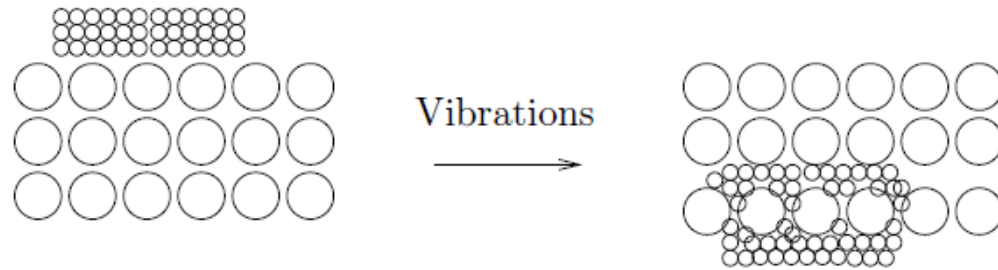
Cisaillement

- Glissement des particules les unes par rapport aux autres

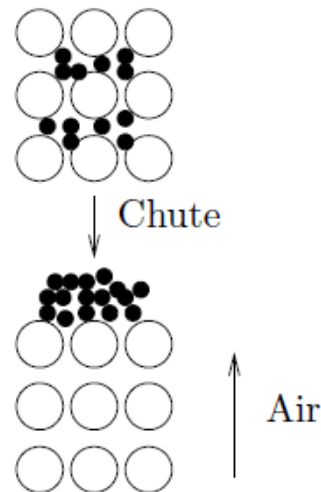
Démélange = ségrégation

- ▶ Accompagne souvent le processus de mélange
- ▶ Temps optimal de mélange
- ▶ Dans les \neq étapes en aval

Types de démélanges



Ségrégation par percolation des fines



Ségrégation par densité

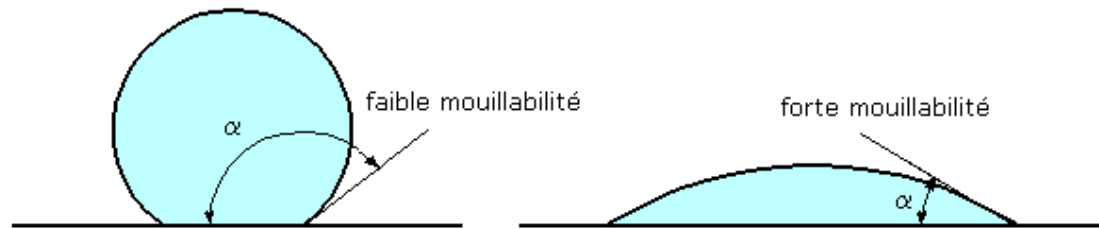
FIG. 1.2 – Schémas des différents mécanismes de ségrégation.

Caractéristiques des poudres (1)

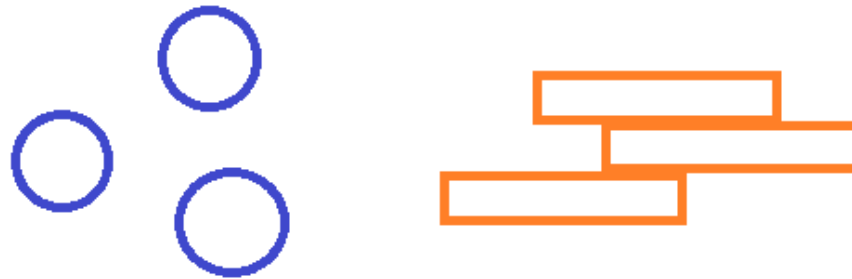
- ▶ **Taille** : + homogène si elles sont proches
- ▶ **Densité** : + homogène si elles sont proches
- ▶ **Pourcentage de chaque composé** : difficulté si l'un est en très faible c°

Caractéristiques des poudres (2)

- Etat de surface : géométrie
 - Solubilité : en relation avec la biodisponibilité
 - Mouillabilité



- Adhérence



En bref, le mélange

- ▶ 3 mécanismes de mélange
- ▶ Démélange : par percolation, par densité
- ▶ Influence des caractéristiques des poudres sur l'homogénéité finale

Granulation

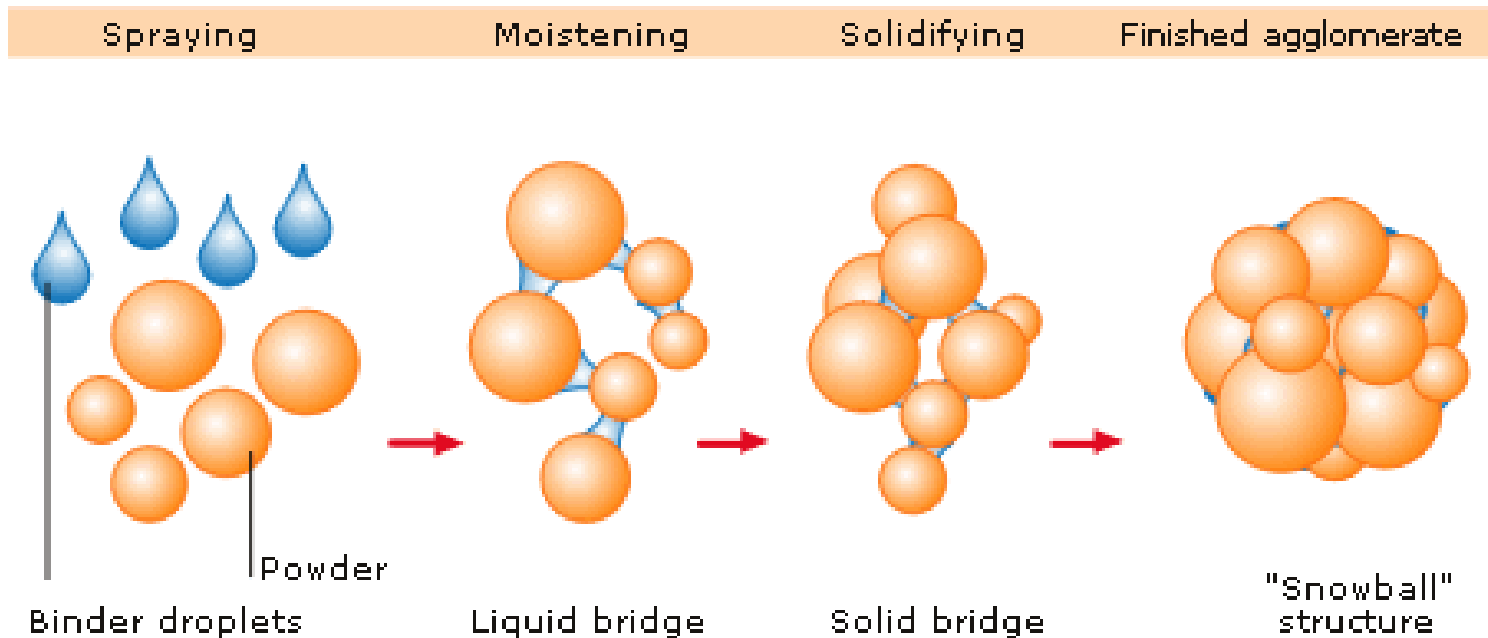


- ▶ Opération permettant la transformation de poudre difficilement utilisable en agglomérats solides de particules : **granulés** ou **grains**.
- ▶ Modification de la texture grâce à :
 - Densité + élevée
 - Meilleur écoulement
 - Porosité supérieure
 - Compression facilitée

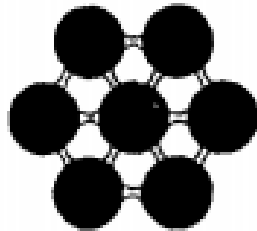
Granulation humide

- ▶ Très utilisée
- ▶ Création de **ponts liquides** pour lier les particules
- ▶ La croissance des grains est proportionnelle à la **quantité de solution de mouillage** et à l'agitation mécanique

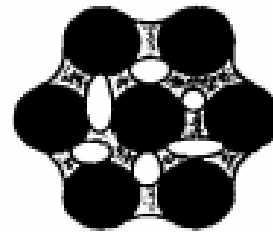
Granulation humide



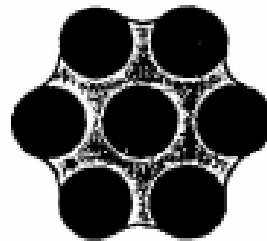
Différentes phases



(a) pendulaire



(b) funiculaire



(c) capillaire

Différentes phases

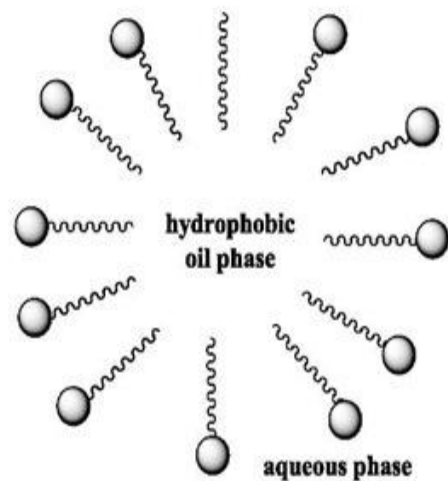
- ▶ Nucléation : eau pendulaire
- ▶ Transition : eau funiculaire
- ▶ Grossissement : eau capillaire

Avantages de la granulation humide

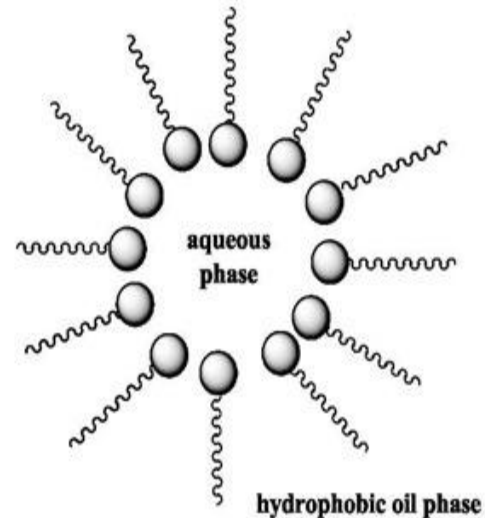
- ▶ Meilleure homogénéité
- ▶ Ecoulement optimal
- ▶ **Meilleure cohésion** du comprimé
- ▶ Création d'un réseau réticulé favorisant la dissolution
- ▶ **Amélioration de la biodisponibilité**

Dissolution

- Opération consistant à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide.
- Solution colloïdale : associée sous forme de micelles (= molécules amphiphiles)



direct



reverse

Solubilité et coefficient de solubilité

- **Coefficient de solubilité** : nombre de parties en volume de solvant nécessaire pour dissoudre une partie en poids de la substance.
 - C'est donc le rapport entre la quantité de corps à dissoudre et la quantité de solvant pur.
 - Par exemple, le coefficient de solubilité du benzoate de sodium dans la glycérine est de 3,5 parties.
 - Donc il faudra 3,5 fois plus de solvant que de PA.
 - On dira d'une solution qu'elle est saturée quand pour la préparer on atteint le coefficient de solubilité.

Facteurs de dissolution

- **Constante diélectrique ϵ** : elle définit la capacité d'un solvant à séparer les charges. Plus elle est importante, plus le solvant est polaire.

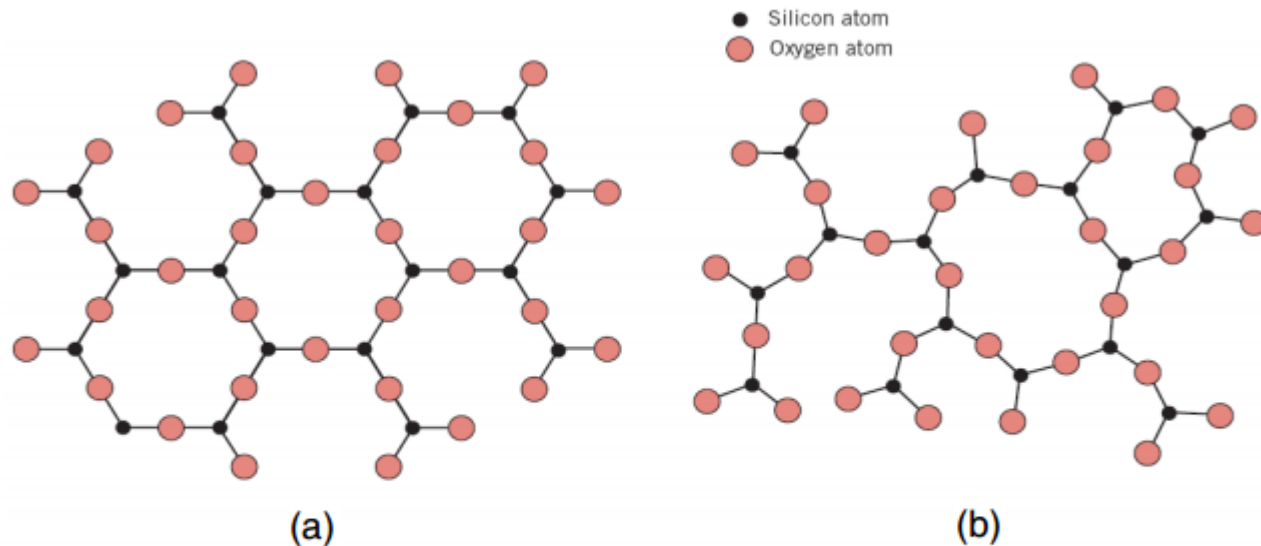
Solvant	Constante diélectrique
Eau	78,4
Formamide	109
Méthanol	33,6
Ethanol	24

Température, pH

- ▶ En général la solubilité augmente avec la **température** sauf :
 - Dissolution exothermique
 - Gaz
 - Electrolytes
 - **Glycérophosphate de calcium, citrate de calcium et méthylcellulose**
- ▶ Le **pH** intervient dans les dissolutions par ionisation.

Polymorphisme

- Le PA peut se présenter sous forme amorphe ou cristalline.



Schémas bidimensionnel : (a) SiO_2 cristallin, (b) SiO_2 amorphe

Polymorphisme et solubilité

- La forme cristalline peut être multiple, c'est le polymorphisme : \neq propriétés physiques.

Forme
cristalline la
plus organisée

Forme cristalline
moins stable

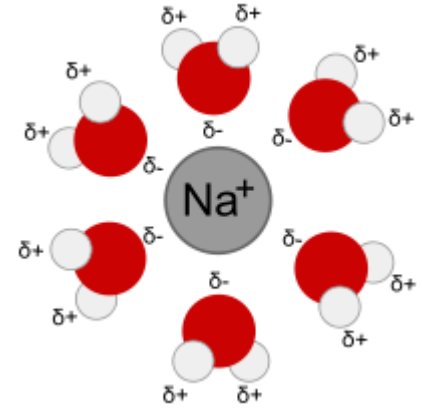
Forme
amorphe



Solubilité

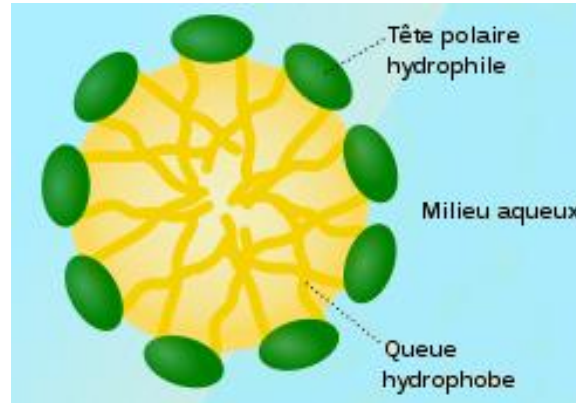
Formation de solvates

- ▶ Durant la cristallisation, formation d'hydrates et de solvates selon des liaisons \pm stables.
- ▶ En général dissolution plus rapide à partir d'une forme anhydre qu'une forme hydratée du PA sauf : fluorocortisone et corticoïdes, tétracycline



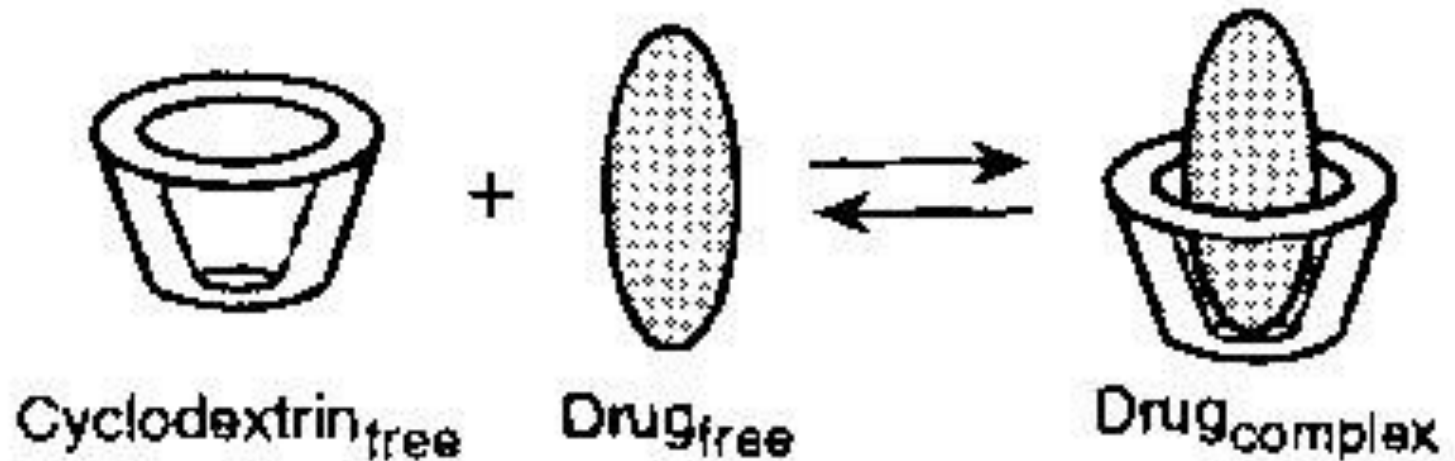
Adjuvants

- Substances faisant varier la solubilité :
 - Salicylate sodium, benzoate sodium
 - Ajout de tensio-actif : pseudo-solution



- Cyclodextrine : riches en groupements hydroxydes. 3 types, forme β la plus utilisée.

Phénomène de complexation

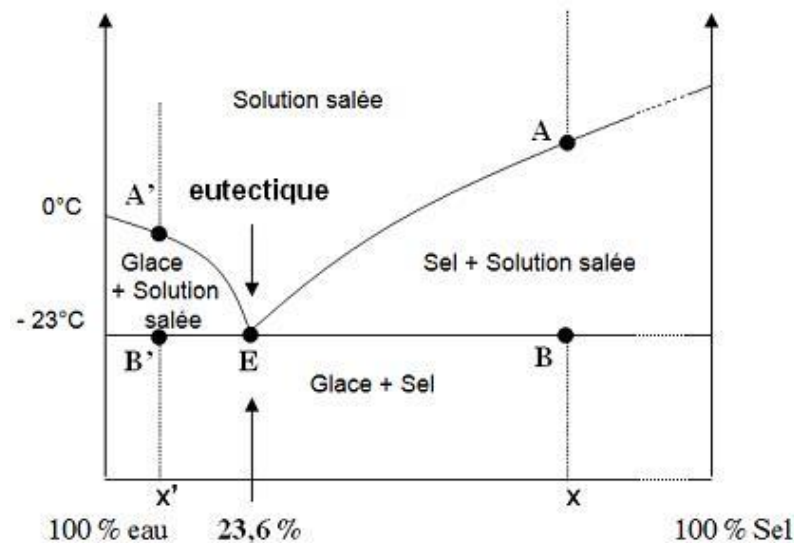


Optimisation de la solubilité (1)

- ▶ Utilisation de mélange de solvants pour faire varier ϵ
- ▶ Salification, phosphorylation : Solubilité TTC < solubilité Chlorhydrate-TTC < solubilité Phosphate-TTC

Optimisation de la solubilité (2)

- Utilisation d'**eutectiques** : mélange solide de 2 substances, dont le **point de fusion** est **inférieur** au point de fusion des substances isolées.



Optimisation de la solubilité (3)

- ▶ Solution solide : fusion et mélange d'une **matrice très hydrosoluble** et **substance peu soluble**. Augmente la vitesse d'absorption du PA.
- ▶ Estérification : retarde la dégradation du PA au niveau gastrique, **n'optimise** donc **pas** la solubilité !
- ▶ Loi de Noyes et Whitney :
$$Vd = K . S . (Cs - Ct)$$

En bref, la dissolution

- ▶ Différents facteurs de dissolution
- ▶ Comment optimiser la dissolution
- ▶ Fonctionnement des adjuvants, cyclodextrine ++



Purification d'eau et solutions – Opérations de séparation

Filtration

- Chimique
- Pharmaceutique

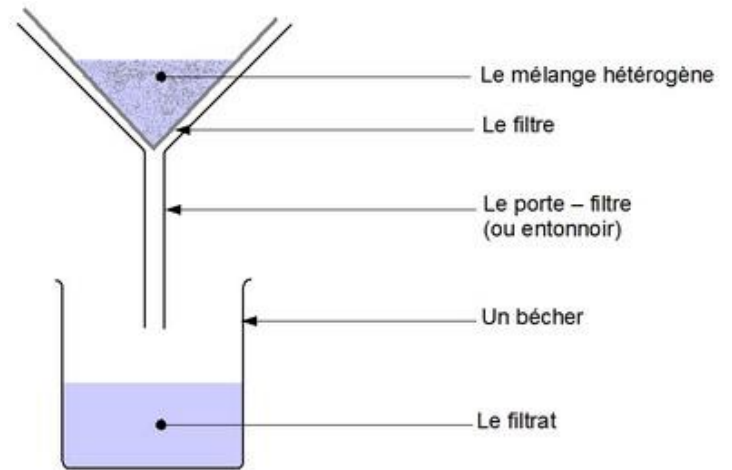


Schéma d'un montage de filtration

- Objectifs : purification d'une solution, et utilisation du résidu obtenu qui contient le PA.

Mécanisme de rétention

Criblage – Tamisage

- Phénomène mécanique
- Accumulation de particules
- Phénomène de colmatage

Adsorption

- Phénomène physique
- Rétention à l'intérieur du réseau des particules de taille $<$ à celle des pores

Effet d'inertie

- Particules retenues dans un recoin
- Influencé par le débit

Caractéristiques du réseau filtrant

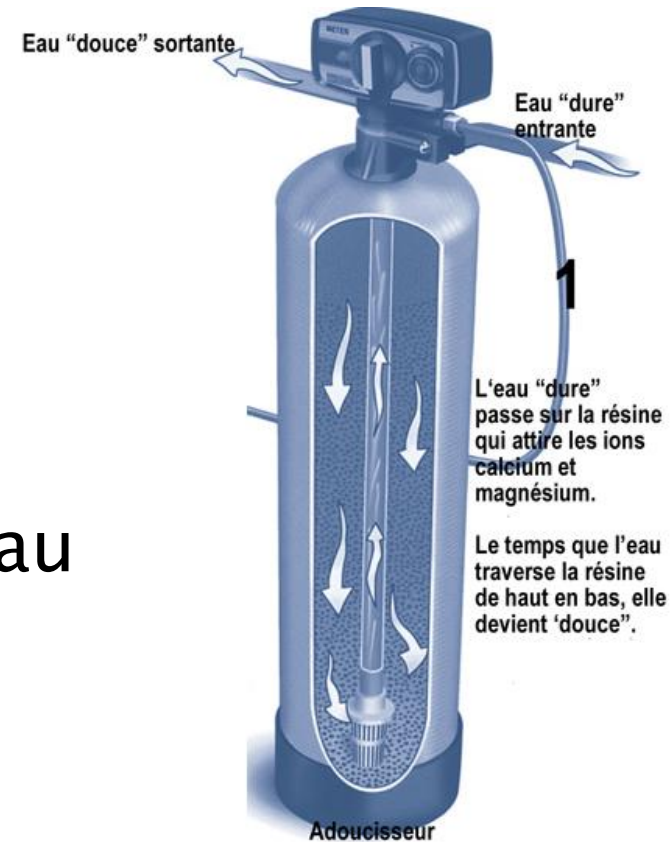
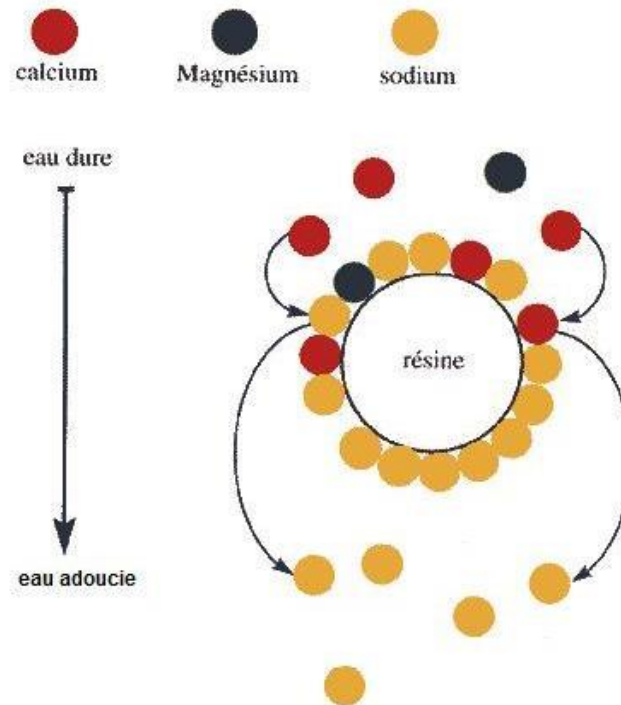
- ▶ Porosité
- ▶ Débit : $D = \frac{\pi r^4 \Delta P}{8\mu L}$
- ▶ Contrôles pendant la filtration : mesure du débit, mesure pression amont/aval du filtre
- ▶ Après la filtration : **point de bulle**, absence de particules en suspension, non adsorption du PA

Permutation

- ▶ Echange d'ions contre d'autres
- ▶ Simple : adoucissement de l'eau
- ▶ Bipermutation : formation d'eau déminéralisée

Permutation simple

- Utilisation de minéraux
Zéolithes
- Echange ionique réversible
- On élimine les ions Ca^+ de l'eau

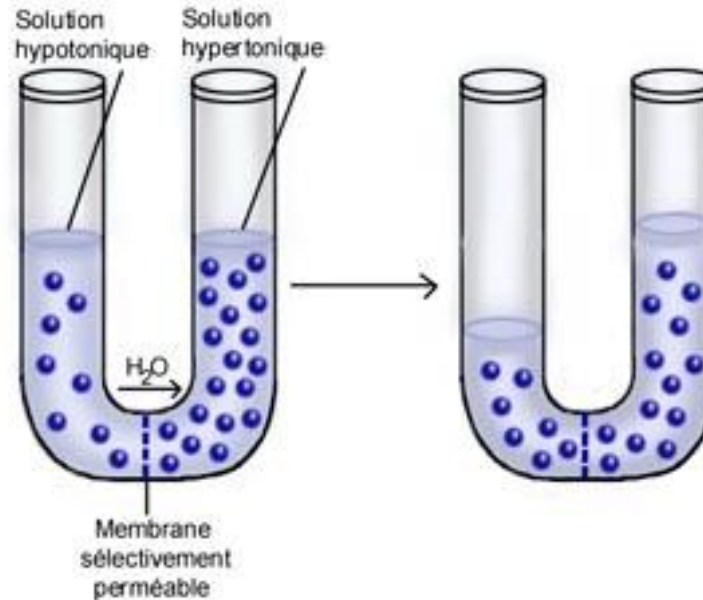


Bipermutation

- ▶ Utilisation de résines échangeuses d'ions : tous les ions sont échangés contre des H^+ ou des OH^- , qui forment de l'eau
- ▶ Obtention d'une eau déminéralisée

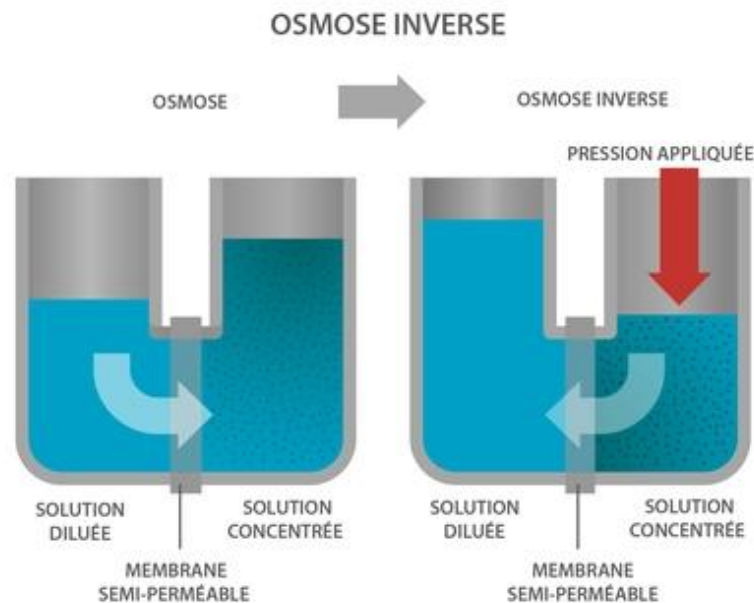
Osmose

- Osmose : phénomène naturel de diffusion au travers d'une membrane semi-perméable



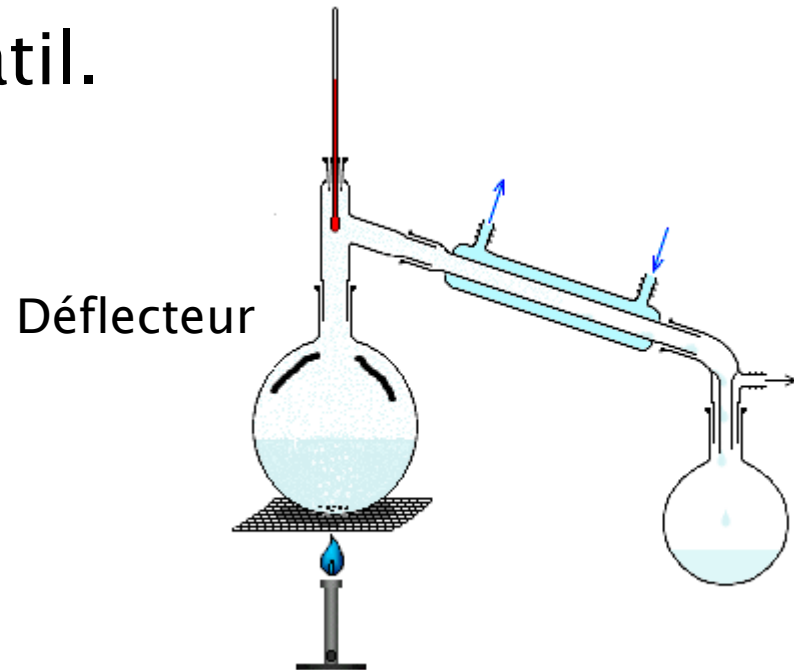
Osmose inverse

- Osmose inverse : pression sur le compartiment contenant la solution la plus concentrée pour faire venir les ions dans ce même compartiment
- Obtention d'une **eau déminéralisée**, ne contenant aucune particule, qu'on peut rendre stérile et apyrogène.



Distillation

- Processus qui consiste à chauffer l'eau jusqu'à évaporation du composé le plus volatil.

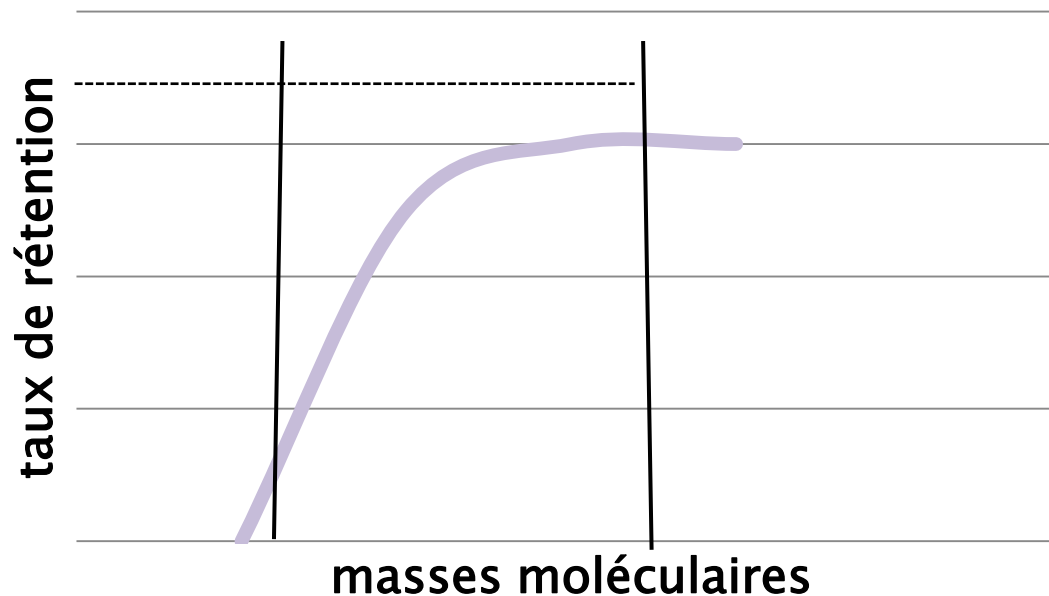


Précautions à prendre

- ▶ **Entartrage** : selon la qualité de l'eau utilisée
 - ▶ **Primage** : substances non volatiles entraînées dans la vapeur, ébullition chaotique.
 - ▶ Nécessité d'interposer des obstacles pour les impuretés :
 - Volatiles (CO_2 , NH_3) : élimination de la fraction de tête, élimination de l'oxygène
 - Cédées par les parois des récipients et distillateurs
- Obtention d'une eau distillée, voire déminéralisée

Ultrafiltration

- ▶ Méthode de filtration sous pression, en fonction de la taille ou du poids moléculaire des substances.
- ▶ Utilisation d'un ultrafiltre



- ▶ **Zone de coupure** : gamme des masses moléculaires retenues partiellement
- ▶ **Seuil de coupure moléculaire** : correspond à la plus petite taille de molécules retenues à 100%
- ▶ Ultrafiltre retient les molécules organiques, particules non dissoutes, microorganismes, mais pas les sels minéraux → on n'obtient pas d'eau déminéralisée

Fin du cours ...

- ▶ Dessiccation
- ▶ Stérilisation

QCMs d'illustration

- ▶ Quelles techniques permettent l'obtention d'une eau déminéralisée ?
 - A) La filtration pharmaceutique
 - B) La permutation simple
 - C) La distillation
 - D) L'osmose
 - E) Aucune de ces réponses n'est exacte.

QCMs d'illustration

- ▶ Quelles techniques permettent l'obtention d'une eau déminéralisée ?
 - A) La filtration pharmaceutique
 - B) La permutation simple
 - **C) La distillation**
 - D) L'osmose
 - E) Aucune de ces réponses n'est exacte.
- Réponse C !

QCMs d'illustration

- ▶ A propos des facteurs de dissolution :
 - A) En général, la dissolution augmente avec la température
 - B) Entre deux formes cristallines d'un même PA, c'est la forme la plus stable qui sera la plus soluble
 - C) La dissolution est toujours plus rapide à partir de la forme anhydre d'un PA
 - D) La cyclodextrine permet le phénomène de complexation
 - E) Aucune de ces réponses n'est exacte

QCMs d'illustration

- ▶ A propos des facteurs de dissolution :
 - A) En général, la dissolution augmente avec la température
 - B) Entre deux formes cristallines d'un même PA, c'est la forme la plus stable qui sera la plus soluble
 - C) La dissolution est toujours plus rapide à partir de la forme anhydre d'un PA
 - D) La cyclodextrine permet le phénomène de complexation
 - E) Aucune de ces réponses n'est exacte

- Réponses A, D
 - B) La forme la moins stable sera la plus soluble
 - C) Pas toujours, les exceptions sont la fluorocortisone, les corticoïdes et la tétracycline.

Références

- ▶ Cours du Pr. Andrieu du 17/04/12
- ▶ http://perso.mines-albi.fr/~demeyre/contrib/rapport_biblio.pdf
- ▶ http://www.scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCDPHA_T_2003_GAUTHIER_XAVIER.pdf
- ▶ Pharmacie galénique BP : cahiers du préparateurs
<http://books.google.fr/books?id=p9G7SVbP4EwC&printsec=frontcover&hl=fr#v=onepage&q&f=false>
- ▶ Wikipédia ☺

**Merci de votre attention et
... bon courage 😊**