

Opérations pharmaceutiques

I. POUDRES

II. LIQUIDES

III. EAUX PHARMACEUTIQUES

IV. STÉRILISATION



OPERATIONS PHARMACEUTIQUES

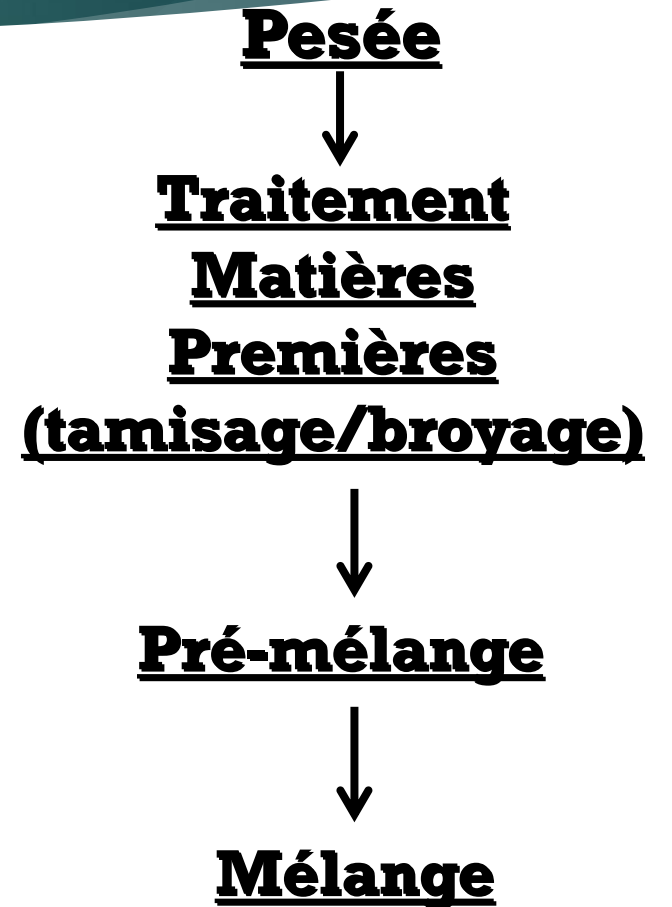
Définition technologique :

Médicament : Forme galénique (PA + excipients) +
Conditionnement

LES POUDRES

Les mélanges

- ▶ Le mélange est une opération de base dans l'**industrie** pharmaceutique, pour toutes les formes pharmaceutiques (capsules, gélule, aérosol)
- ▶ But : obtenir une grande homogénéité du produit final à partir des différents composés initiaux
- ▶ Quel que soit le prélèvement, on doit pouvoir retrouver les mêmes % des constituants initiaux en tout point du mélange



LES POUDRES

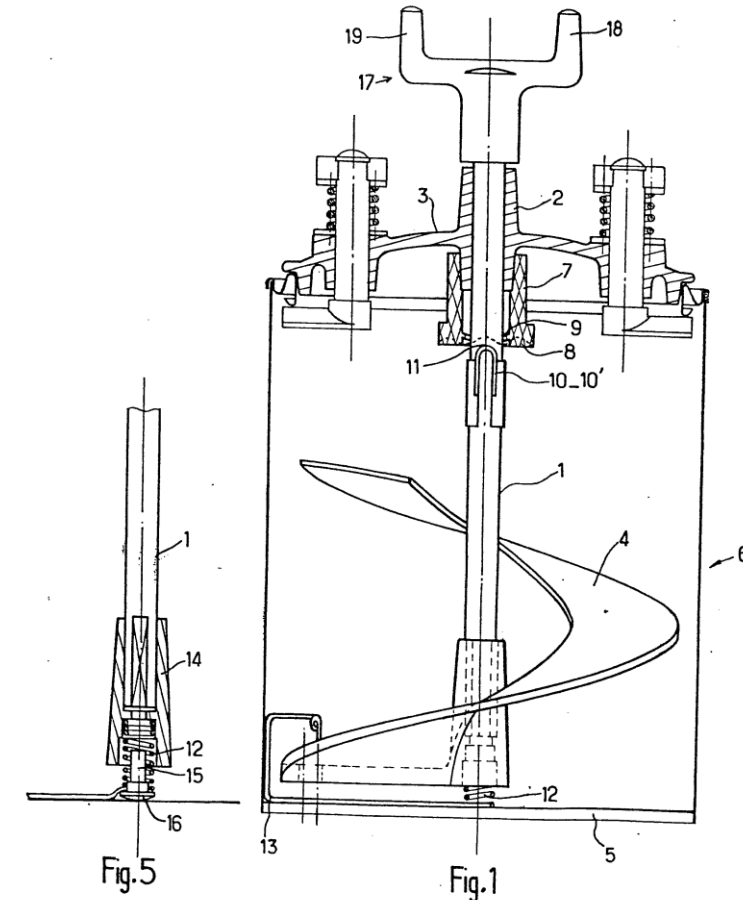
Mélange par convection

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



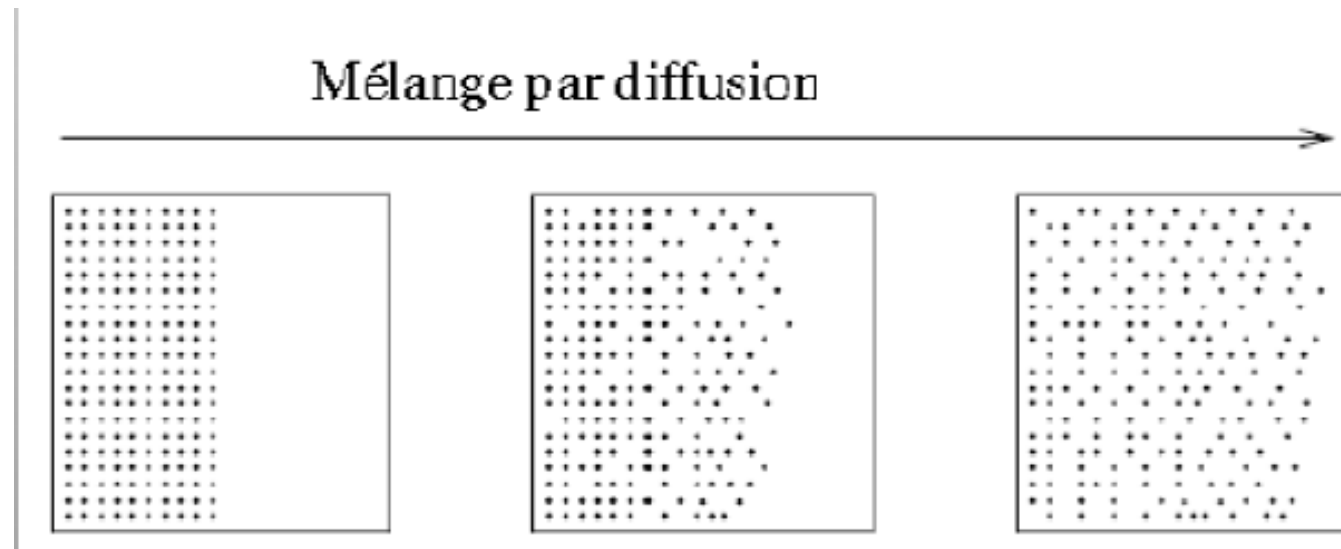
LES POUDRES

Mélange par diffusion

Mélange à petite échelle ++

Mouvement individuel de particules ++

Les particules diffusent progressivement

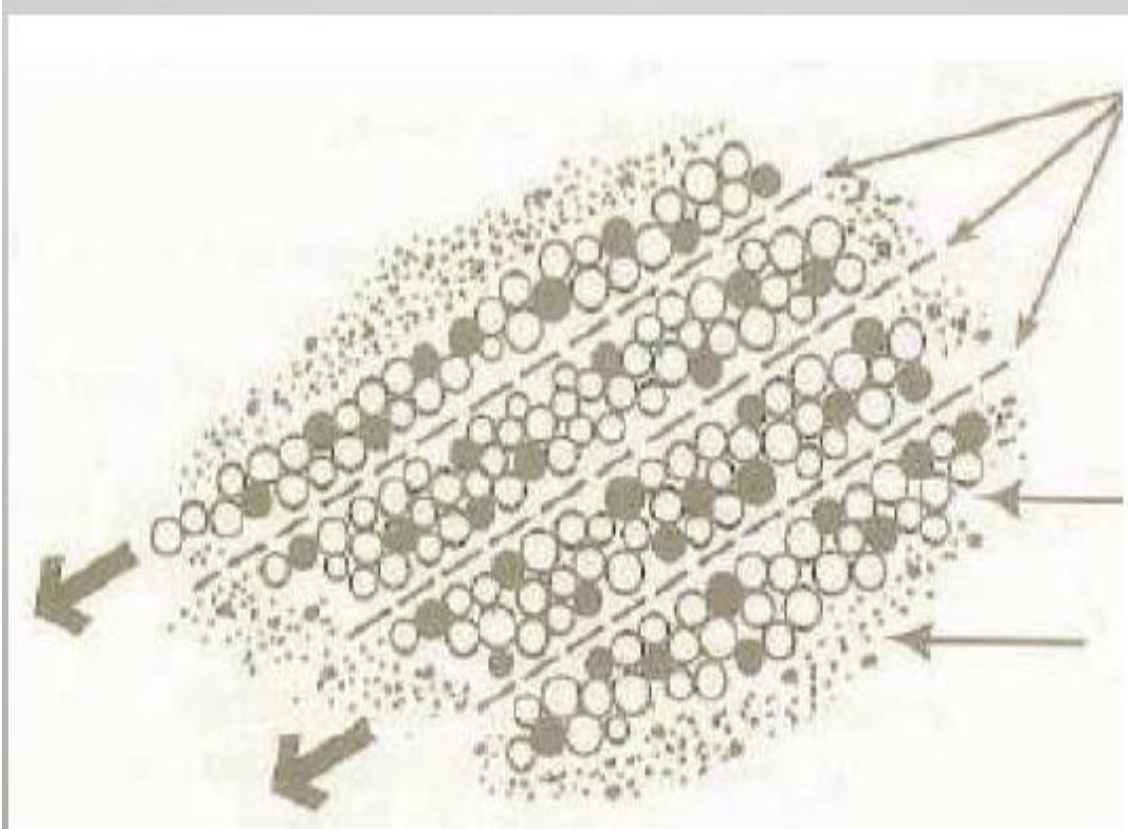


LES POUDRES

Mélange par cisaillement

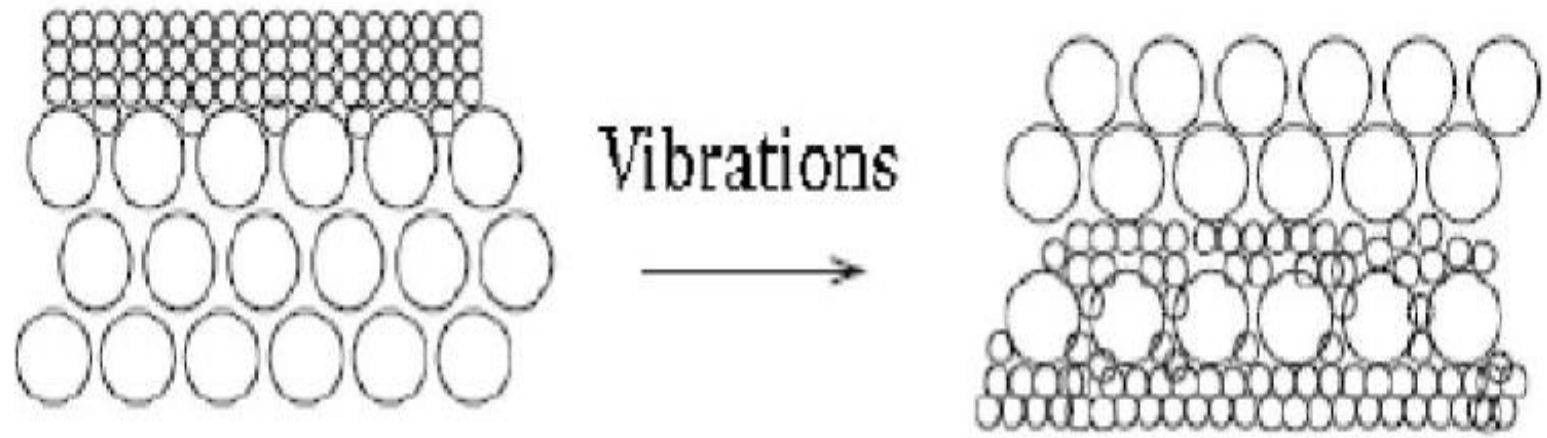
Déplacement de couches de particules
les unes par rapport aux autres ++

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



LES POUDRES

Le démélangé (=ségrégation)



- ▶ Le processus de mélange est généralement accompagné d'un processus qui lui est **opposé**, le démélangé \Rightarrow le démélangé est **indésirable**.
- ▶ Il se traduit par le mécanisme de percolation (associé aux mouvements de convection et de cisaillement), **amplifiés par les vibrations** :

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 +++**
- ▶ Se développe **après le mélange**, lorsque l'on vide la cuve du mélangeur, lorsque l'on stocke le mélange, lorsqu'on le transporte...
- ▶ Si ce démélangé est trop important, une façon de le diminuer est de **modifier la granulométrie**

LES POUDRES

Caractéristiques du mélanges

Granulométrie des particules :

- ▶ Si taille 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 **démélange**

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**)

LES POUDRES

Caractéristiques du mélange

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.

LES POUDRES

Caractéristiques du mélange

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

LES POUDRES

Granulation

Définition :

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

Objectif : Préparation de granules :

- ▶ Pour suspensions extemporanées
- ▶ Destines a fabrication des comprimés

LES POUDRES

Granulation humide

Formation du **grain**

Liquide de mouillage (plus souvent de l'eau) va créer des liaisons entre particules : formation de ponts liquides

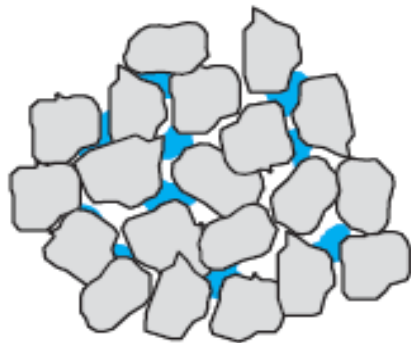
Plasticité/Agitation mécanique/chocs : arrondissement grains ++

Croissance (donc le diamètre) des grains proportionnelle quantité solution mouillage et agitation mécanique +++

LES POUDRES

Granulation humide

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

LES POUDRES

Granulation humide

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

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

LES POUDRES

Dissolution

- ▶ La dissolution consiste à diviser une substance à l'état moléculaire, dans un liquide
- ▶ Ainsi : poudre + solvant (liquide) = solution homogène
- ▶ *Si les deux substances ne sont pas suffisamment miscibles il y aura formation de micelles (solution colloïdale)*

LES POUDRES

Dissolution

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.**

LES POUDRES

Dissolution

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)

LES POUDRES

Facteurs de dissolution

Constante diélectrique ϵ :

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

LES POUDRES

Facteurs de dissolution

La température :

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

- ▶ **Gaz ++** \Rightarrow ils sont + solubles a froid qu'a chaud
- ▶ **Electrolytes** selon les formes d'hydratation
- ▶ **Le calcium ++** \Rightarrow les ions de calcium précipitent a T° élevée \Rightarrow bouilloire
- ▶ **Attention aux PA sensibles a la T°**

LES POUDRES

Facteurs de dissolution

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

LES POUDRES

Facteurs de dissolution

Polymorphisme :

Plus la substance est organisée moins elle est soluble

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

LES POUDRES

Facteurs de dissolution

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 +++

LES POUDRES

Facteurs de dissolution

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.

LES POUDRES

Cas particulier

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**

LES LIQUIDES

Filtration

Définition : Filtration est l'opération qui a pour but de **séparer** les contaminants particulaires 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.

LES LIQUIDES

Les mécanismes de rétention

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

LES LIQUIDES

Les mécanismes de rétention

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.**

LES LIQUIDES

Les mécanismes de rétention

Inertie

- Endroits où les substances sont + retenues (recoins poreux)

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

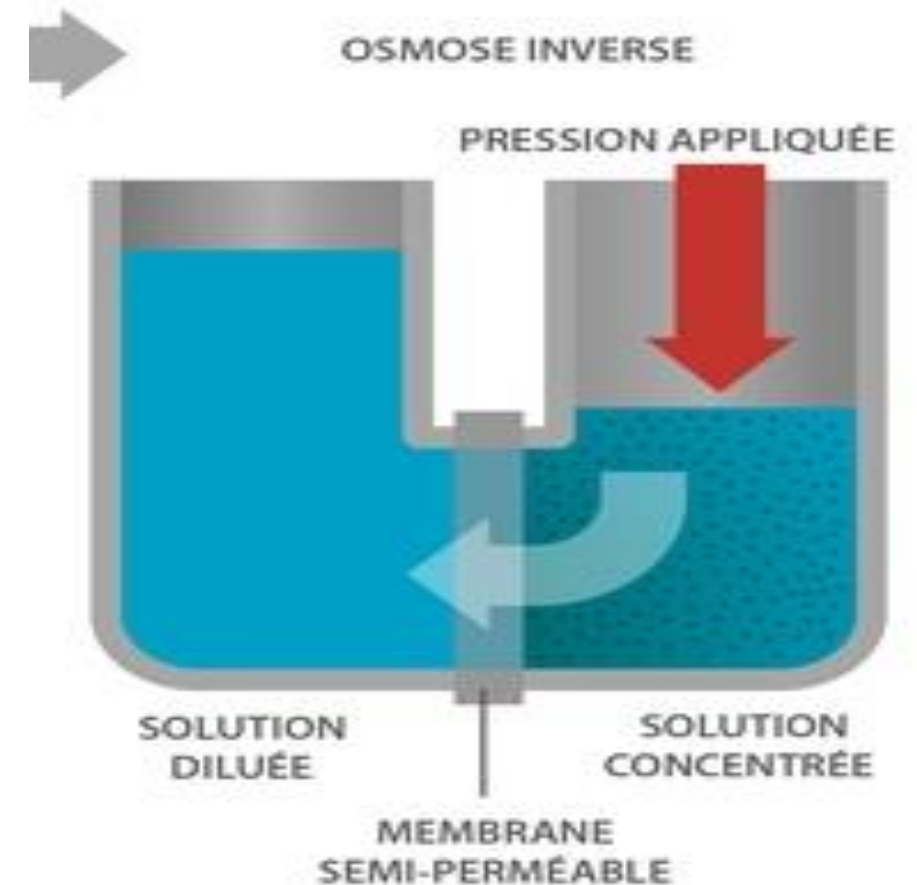
LES LIQUIDES

Mécanismes de purification de liquides

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***



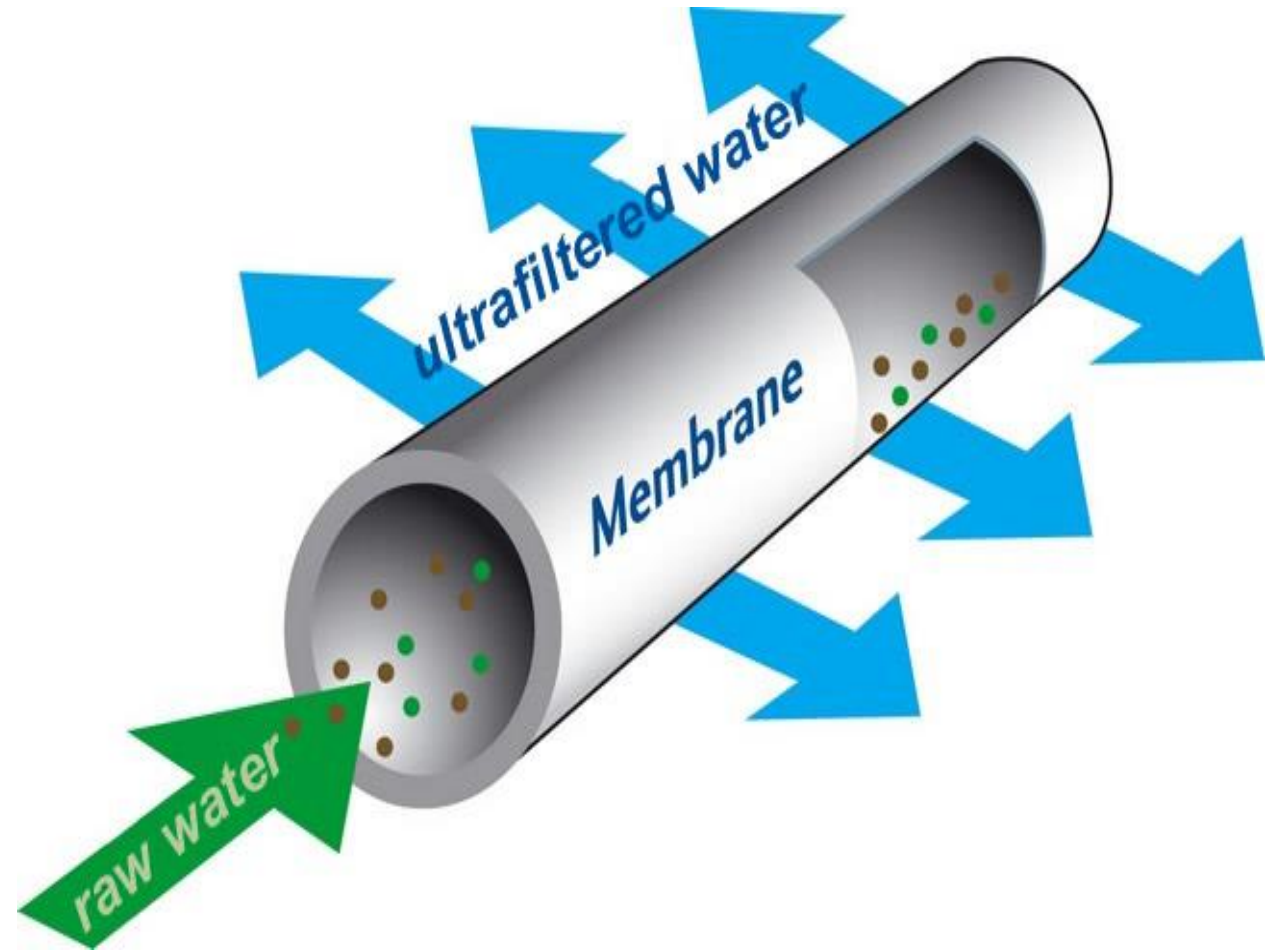
LES LIQUIDES

Mécanismes de purification de liquides

ULTRAFILTRATION

On utilise une **membrane de perméabilité sélective (ultrafiltre)**

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



LES LIQUIDES

Mécanismes de purification de liquides

PERMUTATION SIMPLE

- ▶ On utilise des zéolithes (minéraux naturels ou synthétiques = permutites). Chargés en Na^+ ils permettent des échanges $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.
- ▶ On élimine le Calcium pour éviter l'entartrage :



- ▶ Zéolithe régénérée dans une solution de NaCl .
- ▶ Pas de déminéralisation mais un simple adoucissement de l'eau, ni stérile ni apyrogène.

LES LIQUIDES

Mécanismes de purification de liquides

BI-PERMUTATION

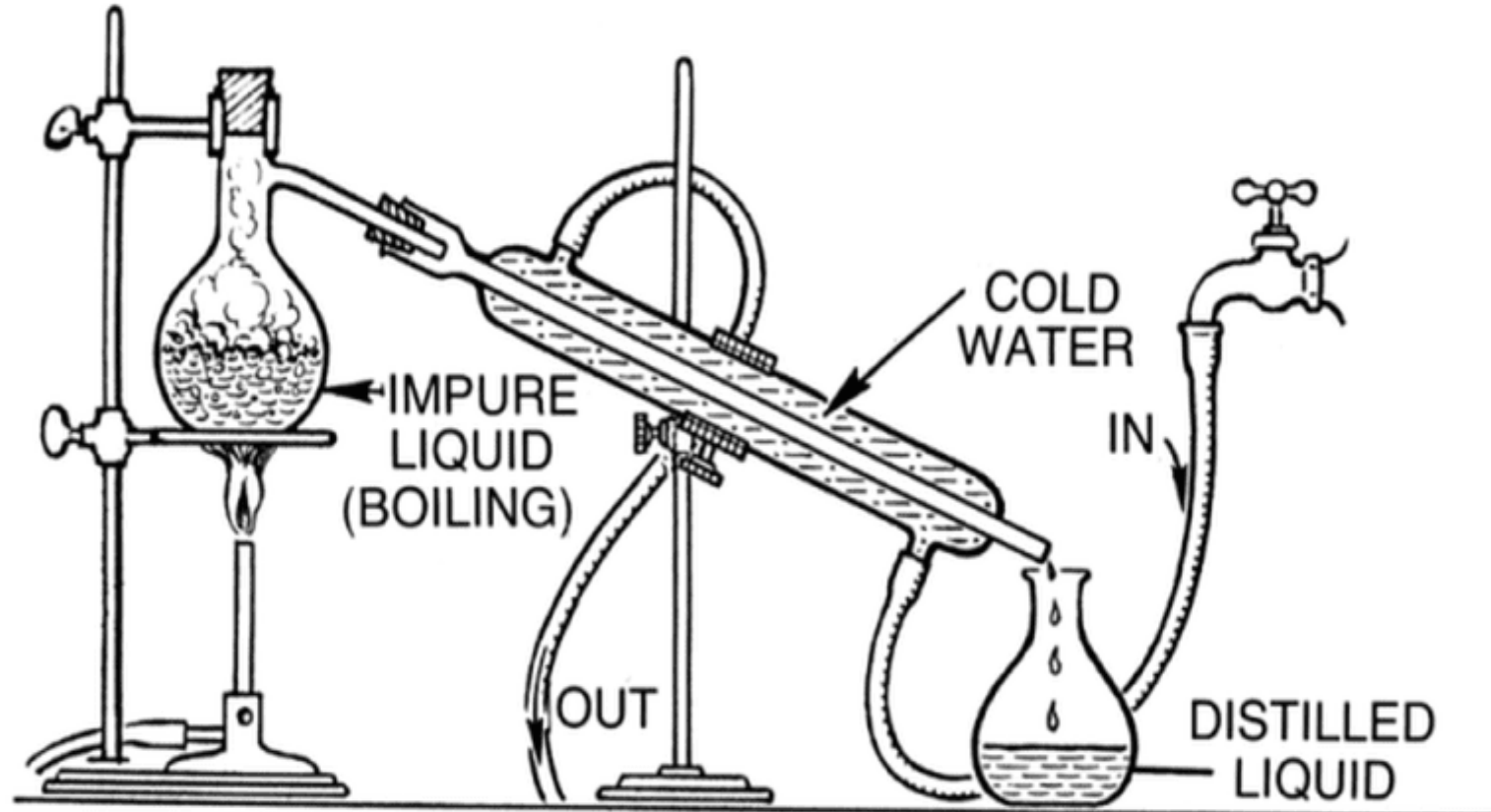
- ▶ Echange d'ions Ca^{2+} et Cl^- . On utilise aussi des résines échangeuses d'ions synthétiques (=permutites).
- ▶ *Echange réversible. Résines régénérées dans l'eau acidulée.*
- ▶ On obtient de l'eau pure déminéralisée mais pas stérile ni apyrogène.

LES LIQUIDES

Mécanismes de purification de liquides

DISTILLATION

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



LES LIQUIDES

Mécanismes de purification de liquides

LIMITES DE LA DISTILLATION

- ▶ **Entartrage** : on utilise l'eau déminéralisée pour éviter le dépôt de 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.*
- ▶ **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...).

LES LIQUIDES

Mécanismes de purification de liquides

DESSICATION (séchage)

A pour but d'éliminer un corps volatil contenu dans un autre corps non volatile.

LES LIQUIDES

Mécanismes de purification de liquides

DESSICATION PAR AIR CHAUD

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*).

LES LIQUIDES

Mécanismes de purification de liquides

Cas particulier de dessiccation : NEBULLISATION

- ▶ 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.

LES LIQUIDES

Mécanismes de purification de liquides

Cas particulier de dessiccation : NEBULLISATION

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.**

LES LIQUIDES

Mécanismes de purification de liquides

CRYODESSICATION = LYOPHILISATION

Dessiccation sous vide à basse température.

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

LES LIQUIDES

Mécanismes de purification de liquides

CRYODESSICATION = LYOPHILISATION

- ▶ **1. Congélation : le plus rapidement possible** pour avoir les cristaux de glace les plus petits (si lente : gros cristaux, augmentation du volume, déstructuration).
- ▶ **2. Sublimation : réaction endothermique**, 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).

EAUX PHARMACEUTIQUES

EAU PURIFIEE

- ▶ 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.

EAUX PHARMACEUTIQUES

EAU PPI VRAC

- ▶ **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.**

EAUX PHARMACEUTIQUES

EAU PPI FLACON OU AMPOULE

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

EAUX PHARMACEUTIQUES

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

EAUX PHARMACEUTIQUES

EAU POUR HEMODIALYSE

- ▶ 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.