

# L'OBTENTION D'UNE EAU PHARMACEUTIQUE

## I. INTRODUCTION

On retrouve des opérations de séparations :

- ✂ La filtration
- ✂ La permutation
- ✂ L'osmose inverse
- ✂ La distillation

## II. LA FILTRATION

### 1. Définition

- D'un point de vue **chimique** : la filtration 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.
- 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**.

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**.

- **Adsorption**
- **Variation de pression**
- **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**

$$D = \frac{N \cdot \Delta P \cdot R^4}{8 \cdot \eta \cdot L}$$

D Débit en ml/mn

N nombre de canalicules

$\Delta P$  différence P° entre entrée/sortie

R rayon des canaux

$\eta$  Viscosité liquide en mPas

L longueur canalicules /épaisseur

#### 5. Matériaux pas très important mais lisez quand-même

On peut avoir des matériaux naturels, synthétiques, semi-synthétiques :

- **Fibres de cellulose**
- **Plastiques**
- **Bougies**
- **Verre fritté** : association de particules de verre soudé entre elles, bonne inertie chimique donc pas d'interactions

#### 6. Contrôles de la filtration

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

### III. LA PERMUTATION

#### 1. Permutation simple

La permutation peut être réalisée grâce à des **zéolithes** ou **permutites** qui permettent des échanges entre sodium et calcium. **L'échange ionique est donc réversible**.

Dans les 2 cas d'échanges, par zéolithes ou permutites, il n'y a pas une déminéralisation totale de l'eau mais un **adoucissement**.

Est-ce que la permutation simple permet une déminéralisation totale de l'eau ?

La réponse est **NON**, il y aura un **adoucissement** de l'eau. Une eau riche en calcium qui est dite dure. La dureté est en relation avec la présence de calcium dans la solution.

**La permutation simple permet d'éliminer le calcium et de capter le sodium.**

## 2. Bi-permutation

Pour obtenir une eau complètement déminéralisée, on utilise la **bi-permutation**. Cette technique utilise 2 résines :

- ✓ 1 résine **cationique**
- ✓ 1 résine **anionique**

On obtient une **eau parfaitement déminéralisée**.

**Il existe des problèmes de développement de micro-organismes (contamination) valables pour la permutation et la bi-permutation. +++**

## IV. L'OSMOSE INVERSE

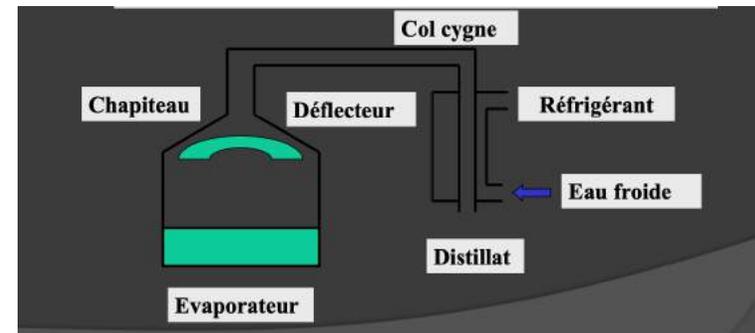
- Phénomène d'osmose : phénomène naturel de **diffusion d'un solvant** au travers d'une membrane semi-perméable, une **pression** pousse le solvant à quitter le **soluté le moins concentré** à travers la membrane et à **diluer le soluté le plus concentré**.
- Osmose inverse : on applique une **pression** 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, l'eau obtenue n'est **PAS 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 :

#### a. Entartrage :

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

#### b. 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**

#### c. Impuretés volatiles :

Le **CO<sub>2</sub>** ou **NH<sub>3</sub>** 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

#### d. Impuretés cédées par les parois :

**Métaux/Verre**

Donc pour y remédier, on utilise du **verre neutre**, de l'**acier inoxydable** et de l'**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 **poinds moléculaire**.

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%**

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

Pour éviter un colmatage on fait une **préfiltration**. On obtient une **eau non déminéralisée, stérile et apyrogène**.

## RECAP +++++

	Déminéralisée	Stérile	Apyrogène
<b>Permutation</b>	NON	NON	NON
<b>Bi-permutation</b>	OUI	NON	NON
<b>Osmose inverse</b>	OUI	NON	NON
<b>Distillation</b>	OUI	OUI	OUI
<b>Ultrafiltration</b>	NON	OUI	OUI

## VII. LES EAUX PHARMACEUTIQUES

### a. Eau purifiée

L'eau purifiée est obtenue à partir d'eau potable par **distillation**. 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**.

### b. Eau PPI

L'eau PPI devra être conservée à l'abri du développement des **micro-organismes** à une température entre **80 et 90°C** dans des **cuves de stockage**.

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

2 contrôles particuliers à réaliser :

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

### c. 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 utilisés 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 et de pyrogènes**

### d. 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**
- Essais de **contamination microbienne et endotoxines bactériennes**