

Obtention d'une eau de qualité pharmaceutique


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

On l'obtient par des **opérations de séparations** comme :


- **Filtration**
- **Distillation**
- **Permutation**
- **Osmose inverse**
- **Ultrafiltration**

I- La filtration

1. Définition

 D'un point de vue **chimique** :

La filtration consiste à 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 de séparation 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 être des particules métalliques ou plastiques qui proviennent de procédés de fabrication (mélangeurs). On purifie une solution en recueillant toutes les particules solides qu'elle renferme (en poussières véhiculées par l'air)

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

On peut filtrer, non pas pour **éliminer** les particules **solides** en suspension, mais pour les recueillir

-  On peut filtrer pr recueillir les particules solides en suspension, on élimine le solvant et on recueille un précipité de molécules qui peuvent avoir un intérêt thérapeutique (recueil d'une phase)
-  On peut également filtrer pour recueillir les deux phases, on retient donc le solvant d'un côté (qui sera recyclé et à nouveau utilisé) et les principes actifs de l'autre côté

3. Mécanismes de rétention

Ce sont les mécanismes physiques qui sont à l'origine de la filtration

♥ Criblage ou tamisage :

- ➡ Phénomène **mécanique** : le **filtre** retient les particules dont la taille est **supérieure** à celles des pores du réseau
- ➡ Inconvénient : accumulation de particules -> phénomène de **colmatage** -> **baisse** du **débit** ou **arrêt** de l'écoulement du filtrat
 - Solutions :
 - ★ faire un **pré-filtrage** (recueillir les particules les plus importantes)
 - ★ prévoir une **surface importante de filtre**

♥ Adsorption :

- ➡ Phénomène **physique** : rétention à l'intérieur d'un réseau de **canaux** des particules de taille **inférieure** à la taille des pores
- Les particules sont retenues par des **forces électrostatiques** (particules ionisées) qui vont avoir une interaction avec le filtre
- ★ **Adsorption** influencée par le **débit** (adsorption ↘ lorsque débit ↗)
 - ★ **Variation de pression** (risque de désorption)
 - ★ **Compétition** entre particules absorbables en fonction de leur affinité pour le filtre

♥ Effet d'inertie :

- ➡ Les particules sont retenues dans un **recoin** de la substance poreuse
- C'est un effet dû à la **géométrie** du système filtrant et peut être **influencé** 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 une approche théorique donnée par la loi de Poiseuille

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

D : débit en mL/min

N : nombre de canalicules (c.-à-d. nb de pores)

ΔP : différence P° entre l'entrée et la sortie du filtre

r : rayon des canaux

η = viscosité liquide en mPas

L : longueur canalicules / épaisseur

5. Matériaux

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

- **Fibre de cellulose** (utilisée dans la vie quotidienne pour la filtration du café)
- **Plastiques** (intéressant car certains sont stérilisables)
- **Bougies** : constituées de porcelaine avec une matière minérale (le kaolin) et elles sont utilisées pour la filtration stérilisante (vapeur d'eau, chaleur sèche)
- **Verre fritté** : association de particules de verres soudées entre elles avec des points de fusion différents. Possède une bonne inertie chimique donc pas d'interaction entre le produit que l'on veut filtrer et le filtre lui-même (en verre)
- Membranes organique, esters de cellulose, très poreux, débit élevé (80% de porosité), stérilisables avec la chaleur humide, pour la filtration stérilisante, pas pour les liquides organiques

6. Contrôles de la filtration

Pendant la filtration	Après la filtration
<ul style="list-style-type: none">- Mesure du débit- Mesure de la pression amont/aval du filtre (évolution d'un colmatage)- Une brusque variation de pression est le signe d'une altération du filtre, fissure, déchirure	<ul style="list-style-type: none">- Point de bulle : en faisant passer de l'eau à travers le filtre. L'eau va passer avec une pression d'air ce qui entraîne une formation de bulle- Absence de particules en suspension dans le filtrat- Non adsorption du principe actif sur le filtre- Impuretés solubles apportés par le filtre

II- La permutation

Les deux méthodes suivantes servent à traiter les eaux riches en calcium (eau dure) et à éviter l'**entartrage** (des distillateurs, radiateurs, chaudières)
exemple : nettoyage des bioréacteurs

Il existe des problèmes de **développements des micro-organismes (contamination)** valables pour la permutation et la bi-permutaion

Avantages :

- Eau très pure
- Grand débit
- Très bon marché

1. Permutation simple

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

respect du nombre de charge :
c'est-à-dire que pour 1 Ca éliminé 2 Na sont captés

L'échange ionique est **réversible** (il suffit de tremper le zéolithe dans une solution concentrée en ions sodiums)

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 hydroxydes)
- ★ 1 résine **anionique** (capture les cations et libère H⁺)

III- L'osmose inverse

1. Osmose

Phénomène naturel de la **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**

Le débit dépend de la surpression de la surface de la membrane

La membrane peut être faite avec différents matériaux :

- Acétate de cellulose
- Nylon
- Polyamide

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 particulières** (peuvent soutenir des pressions importantes sans fissure de la membrane)
 - Faible épaisseur
 - Maximum de surface

Avantages : eau **déminéralisée** mais elle n'est **ni stérile ni apyrogène**, pas de particules, utilisée pour rincer les flacons pour injection

IV- La distillation

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

Ce processus est simple mais possède plusieurs limites :

1. Entartrage

C'est la précipitation (=formation) 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 ce primage, on a le choix entre différentes stratégies :



★ 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, création de chicanes récupérant des impuretés

3. Impuretés volatiles

Le **CO₂** ou le **NH₃** existent dans l'eau à distiller ou sont apportés 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 (1^{er} volume de mL d'eau distillée)

Éliminer l'oxygène par barbotage de l'eau dans l'azote

4. Impuretés cédées par les parois

Cela peut être des métaux (cuivre, fer, zinc) ou du verre (silicates, borates, soude)

Pour y remédier, on utilise :



Verre neutre

Acier inoxydable

Eau PPI pour les micro-organismes

V- L'ultrafiltration

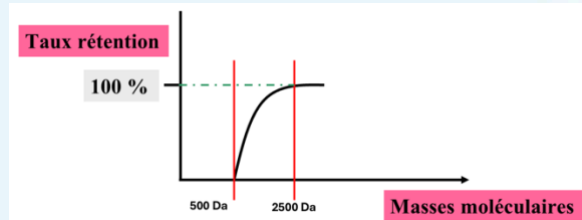
C'est une méthode de filtration **sous pression** séparant les molécules dissoutes dans l'eau en fonction de leur **taille** ou **poids moléculaire**

On n'obtient pas une eau déminéralisée, les minéraux ne sont pas retenus car trop petit
On obtient une eau **non déminéralisée, stérile et apyrogène**

Pour éviter un **colmatage**, on fait une **pré-filtration**

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
 Le seuil de coupure moléculaire est de 2500 Da

VI- Recap ++++

	Déminéralisée	Sterile	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

VII- Les eaux pharmaceutiques

A. Eau purifiée

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

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

Pour la rendre injectable, il faut la traiter par d'autres procédés pour qu'elle devienne stérile et apyrogène

Elle est limpide, incolore, inodore et insipide

B. Eau PPI

L'eau PPI (eau pour préparation injectable) devra être conservée à l'abri du développement des micro-organismes à une température en 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**

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 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**. Elles sont ajustées à l'isotonie du sang (290 – 300 mOsm/L)

On le conditionne en récipient **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**

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 **quantité 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**

Dédi à miss Doli ma partenaire de flo 🌸

Dédi aux copains de marseille qui ont regardé mes vidéos de TTR

Dédi à Mathilde ma co-tut, je pouvais pas tomber sur une meilleure personne 🐱

Dédi à mes fillots, mes stars vous allez réussir ✨

Dédi aux TP de pharma >>>

