

Les opérations pharmaceutiques.

Professeur P. Piccerelle

Les opérations pharmaceutiques sont des opérations que l'on va retrouver aussi dans d'autres domaines, notamment dans la cosmétologie, l'agro-alimentaire. Ce sont des domaines colex (?)

Broyage, pulvérisation, tamisage, mélange

Granulation, compression

Dissolution, dispersion : éléments importants lorsque l'on veut formuler un médicament ou un produit cosmétique, il faut tenir compte des problèmes de solubilité

Filtration : il en existe différents types

Dessiccation : c'est une opération de séchage

Stérilisation : important pour ne pas contaminer le patient

Opérations essentiels à la fabrication de certains médicaments.

Aujourd'hui on va se focaliser sur les mélanges de poudres.

1. Mélange des poudres

1.1. Introduction

Le mélange est une opération de base dans industrie pharmaceutique, pour toutes les formes pharmaceutiques

But du mélange est d'obtenir une 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. Ceci est très important. Il y a longtemps, on a eu un problème avec un mélange de talc pour bébé. On avait introduit dans le talk pour bébé un produit conservateur et après le mélange mal fait, ces conservateurs se retrouvaient dans des concentrations élevées dans certaines boîtes.

A partir de cette opération, il y a différents étapes.

Etapes du mélange :

- a. Pesée Matières premières
- b. TTT matières premières + tamisage-Broyage (pour obtenir des granulations de taille identiques.)
- c. Pré mélange (on mélange différents éléments entre eux)
- d. Mélange (on mélange différents pré mélanges)

1.2. Mécanismes de mélange (à retenir +++)

A. 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

B. Diffusion

Mouvement individuel de particules

Mélange à petite échelle

/!\ : bien retenir que convection -> groupes de particules / diffusion -> particules individuelles. Selon la quantité, le mouvement de particules est différent ! On peut avoir des mélanges qui n'ont pas la même qualité quand on passe de 500g de produit à 3 tonnes.

C. Cisaillement = glissement

Glissement des couches de particules les unes par rapport aux autres dans la masse de poudre
Les mélangeurs industriels ont une action qui combine ces différents mouvements avec une prédominance pour un mécanisme.

Lorsque l'on mélange des poudres, les 3 mécanismes ci deux coexistent avec une prédominance pour l'un ou l'autre.

1.3. Action de mélange

Processus de mélange est généralement accompagné d'un processus de démêlage ou ségrégation (= séparation des particules les unes par rapport aux autres).

Par exemple, dans les recettes de cuisines, quand il y a écrit qu'il faut mélanger 10 min, si on mélange 5min le mélange ne sera plus homogène et si on mélange une demie heure, soit ça reste la même homogénéité et donc on fournit un effort inutile, soit on assiste à un démêlage, c'est-à-dire une nouvelle séparation du produit. Le temps fixé est donc important. C'est le temps optimal.

Mécanisme de percolation : passage de haut en bas des particules fines à travers un lit de particules plus grosses. On a des particules de taille différentes. On obtient des particules très fines en bas et plus grosses au-dessus. Ceci pose un problème quand par exemple le produit actif est très fin.

Ce mécanisme de percolation est associé aux mouvements de cisaillement et de convection. Elle est amplifiée par les différences de vitesse entre les composants. Concurrence entre les 2 phénomènes.

Action de démêlage : La ségrégation se développe pendant la manipulation du produit en aval : vidange, transfert. *Ex : on a une cuve d'une tonne de poudre que l'on doit vider afin de créer des comprimés. Le simple fait d'ouvrir la vanne provoque une action de démêlage.* Selon l'importance du phénomène, il sera nécessaire de modifier la granulométrie des composants ou de les granuler.

Problèmes de démêlage :

En fonction de la différence de taille, densité et de formes des particules. /!\ : dans le phénomène de percolation, c'est les petites particules qui vont au fond. Lorsqu'on a un problème de densité, c'est les particules plus denses qui vont au fond. *Bien faire la nuance !*

La forme des particules est aussi importante. Si on mélange des particules qui ont des formes de sphère ou d'aiguilles, on n'aura pas le même résultat !

Les problèmes de démêlage peuvent se produire :

- Dans les mélangeurs (si on n'a pas respecté le temps)
- Lors de la sortie des mélangeurs
- Stockage : si mauvais stockage
- Transport : les vibrations entraînent la création d'espaces et de glissements des particules denses.

1.4. Caractéristiques des poudres à mélanger

Quand les poudres à mélanger ont des propriétés voisines, l'homogénéité du produit final sera maximale

A. Taille des particules des différents composants :

Plus les tailles des différentes particules sont proche, plus le mélange sera homogène.
Donc il y a nécessité quelques fois de broyer et/ou tamiser les différents produits afin d'obtenir un produit homogène.

B. Densité des poudres

Les particules dont la densité est importante tendent à se retrouver au fond du récipient
Inversement pour les particules peu denses qui tendent à se retrouver dessus.
La densité est une caractéristique difficilement changeable car dépend de la matière première.
Si on a des densités qui sont très éloignées, on a un risque non négligeable de ségrégation des particules, et donc un mélange instable.

C. Etat de surface (es ce que la particule est sous forme de sphère, cristaux, aiguille...

Géométrie et surface de la particule influencent de nombreux paramètres physico-chimiques.
Cet état de surface va avoir une influence énorme sur trois éléments :

Solubilité : pour une même particule pour une géométrie différente, on aura une solubilité différente. De plus, la solubilité va avoir une relation avec la biodisponibilité (= le devenir de la molécule active dans le corps)

Mouillabilité : c'est la caractéristique qui fait qu'une poudre va avoir une grande interaction avec son solvant. On met une poudre dans un solvant, soit elle se mouille complètement avec des tensions de surface qui sont très faible soit on va avoir une mauvaise mouillabilité et on va avoir un produit qui n'est pas très « copain » avec le solvant.

Adhérence : Si on a des particules sphériques elles ne vont pas avoir tendance à se coller tandis que si on a des particules plates avec des grandes surfaces, elles vont avoir tendance à se coller.

D. Pourcentage des composés dans le mélange

Difficulté de mélanger des constituants dont certains constituent une très faible partie du mélange

Le composé présent en infime quantité doit être réparti dans toute la masse

On va mélanger entre eux les constituants des faibles % et on obtient un pré mélange et ensuite on peut le mélanger à une partie plus importante du mélange.

Ces 4 propriétés influencent la capacité d'écoulement des mélanges et l'uniformité des masses obtenues par compression (comprimés). On peut avoir un effet sur l'efficacité finale du patient et sur la toxicité et donc la dangerosité de ce genre de traitement.

2. La granulation

Définition : opération permettant la transformation de poudre difficilement utilisable en agglomérats solides de particules : granulés ou grains.

Objectifs : préparation de granulés ou granules pour suspensions extemporanées (=poudre qui est dans un sachet que l'on ne peut pas solubiliser et que l'on disperse dans l'eau de façon instantané. Granulés destinés à fabrication des comprimés. *Imaginez que l'on veuille faire un comprimé à partir d'une poudre et que l'on utilise par exemple de la farine : bon courage ! La farine est très fine, ça s'écoule mal... Si on*

met de la farine dans un entonnoir, ça se tasse. On cherche donc à transformer des particules très petites et qui s'écoulent mal en particules utilisables.

A quoi ça sert ? La granulation permet la modification texture du mélange grâce à :

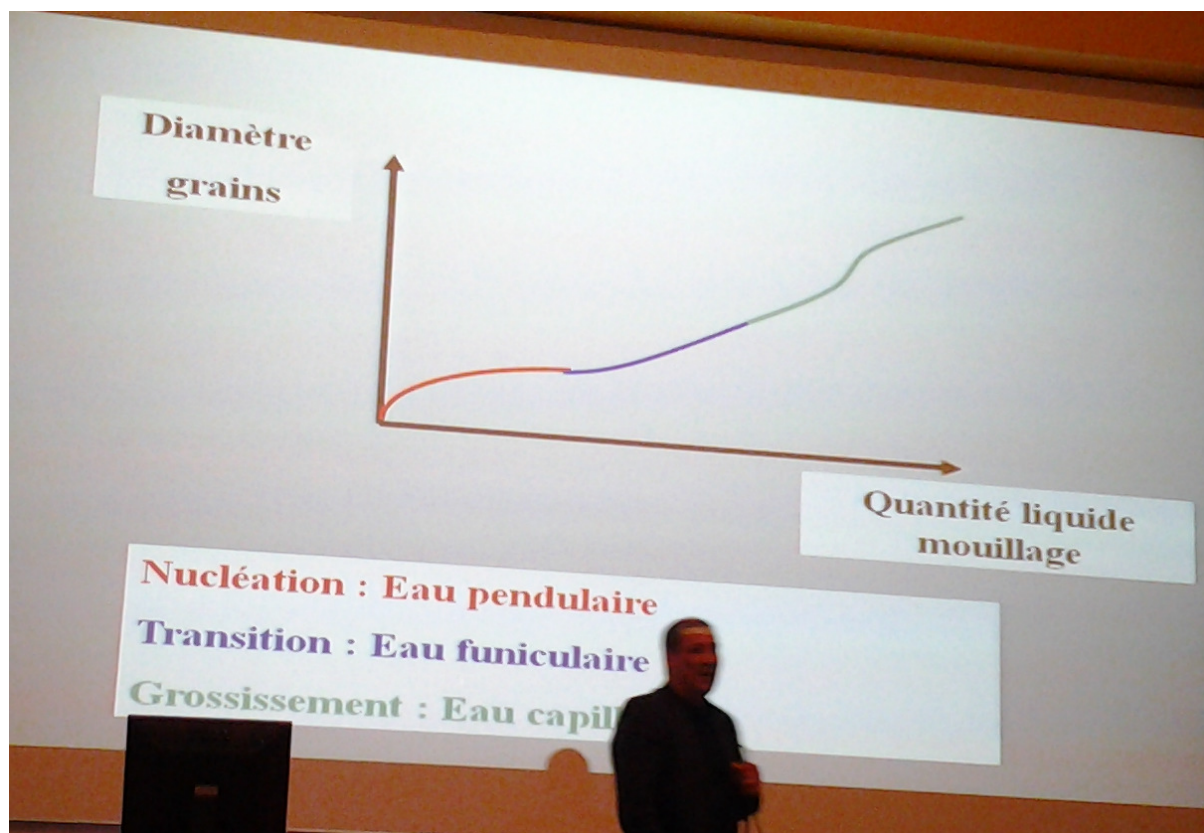
- Une densité + élevée
- Un meilleur écoulement
- La porosité supérieure favorise la dissolution : lorsque l'on associe des particules de poudre ensemble, il va y avoir des espaces qui vont se créer. Le fait que ce soit très poreux permet une meilleure entrée dans le granule pour favoriser la solubilisation.
- Une compression facilitée (poids uniforme/propriétés mécaniques)

Exemple physique de la granulation : granulation humide

- Formation du grain
- On prend une poudre que l'on mouille avec un solvant et on obtient la formation de grain
- Liquide de mouillage va créer des liaisons entre particules : formation de ponts liquides
- Croissance des grains proportionnelle à la quantité de solution de mouillage et à l'agitation mécanique (selon la vitesse que l'on va imprimer au mélange, on va avoir un grain qui est plus ou moins important).

Graphique : diamètre grains / quantité liquide mouillage

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



Phases de granulation humide

- A. **Nucléation** : apparition du nucléi sous effet de la répartition du liant (produit à base de cellulose par exemple pour augmenter la liaison entre les particules) et de l'agitation mécanique. (eau pendiculaire).
- B. **Transition** : phase de croissance contrôlée du grain (eau funiculaire)
- C. **Grossissement** : phase de réunion de plusieurs grands entre eux (eau capillaire)

Liquide se trouvant à la surface -> création liaisons entre grains avec déformation plastique à la surface
Plasticité/ agitation mécanique/choc : ces 3 éléments permettent l'arrondissement des grains (=sphériques)

Lorsque l'on fabrique un grain à partir du poudre, on a à chaque étape l'eau qui se lie pour soit commencer à former les particules, soit augmenter la taille du grain

Conclusion : Granulation humide

Opération longue mais largement utilisée en pharmacie

Permet d'obtenir :

- Meilleure homogénéité
- Ecoulement optimal (une bille s'écoule plus facilement qu'une particule plate)
- Meilleure cohésion comprimés (le comprimé s'effritera moins)
- Réseau réticulé créé (avec les pores) peut favoriser dissolution de produit/eau, organisme
- Permet améliorer biodisponibilité (= disponible pour se propager dans le corps. C'est le devenir du PA dans l'organisme.

3. La dissolution

3.1. Intro

La dissolution est une opération consistant à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide.

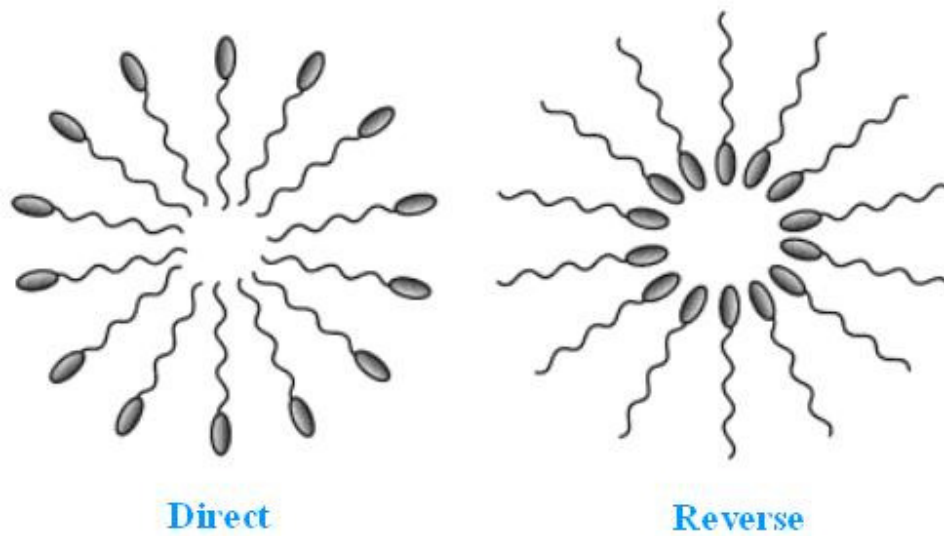
Conduit à une préparation homogène : la solution

On parle de solution colloïdale quand les molécules restent associées sous forme de micelles

Dimensions : 0,1 à 0,001 micron

Les micelles :

Une solution micellaire est l'association de différents monomères, sachant que les micelles sont composées de molécules dites amphiphiles (avec une partie polaire et une partir apolaire). La tête est polaire et la queue apolaire. La partie centrale permet de récupérer la partie grasse du maquillage et de la solubilisé.



NB : Micelle Reverse = Inverse

3.2. Facteurs et dissolution

A. Solubilité

Dépend de la nature du corps à dissoudre et du solvant

Le coefficient de solubilité est nombre de parties en **volume de solvant** nécessaire pour dissoudre une partie en **pooids de la substance**

Substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent dans les solvants polaires

Substances riches en solvants hydrophobes se dissolvent dans les solvants apolaires.

B. Facteurs et dissolution

Notion de constante diélectrique est importante (retenir à peu près les chiffres !) Plus la constante diélectrique est élevée, plus on a un solvant qui est polaires et on aura une bonne solubilité dans l'eau.

Propriété fondamentale des liquides polaires et de la valeur élevée de leur constante diélectrique

Valeur élevée epsilon due importante polarisabilité dipolaire.

SOLVANT	ϵ
Eau	78,4
Foramide (non utilisé car toxique !!)	109
Méthanol (« pas très cool pr la santé »)	33,6
Ethanol	24

Ainsi, les deux solvants les plus utilisés en pharmacie sont l'eau et l'éthanol.

a. Température :

- Solubilité d'une substance varie avec la température
- Lois différente selon la nature des électrolytes (fort, faible ou non électrolyte)
- En général augmente avec température sauf :
 - . Dissolution exothermique

- . Gaz + soluble à froid
- . Electrolytes selon les formes d'hydratation
- . Les 3 substances pouvant être dans un QCM : Glycérophosphate calcium/citrate calcium/methylcellulose

Methylcellulose : polymère, si on met de l'eau froide et qu'on agite, on a une bonne solubilité.

Maintenant, si on chauffe vers 45°C, le produit prend masse !

- . Attention produits sensibles à T°
- . Pourquoi on a des sels avec du calcium ici ? Le calcium à froid est soluble. Dès que l'on chauffe, on obtient des dépôts de tartre.

b. pH

- Paramètre important dans cas dissolution par ionisation
- Le pH intervient dans 4 cas particuliers : la solubilité en fonction du pH permet de connaître l'influence sur :
 - . Le Degré d'ionisation
 - . La Taille des molécules
 - . L'Interactions des groupements avec le solvant
 - . Les Propriétés cristallines

c. Polymorphisme :

- Il faut distinguer chez un produit actif : ses structures cristallines(=organisé)/amorphe(=désorganisé)
- Certains PA peuvent cristalliser dans plusieurs systèmes cristallins différents en fonction T°, P°, conditions de fabrication, conservation (d'où polymorphisme !)
- 2 polymorphes d'un même composé différent d'un point de vue physique : point de fusion, solubilité, propriétés optiques et électriques
- Substance + soluble à l'état amorphe que cristallin
- Pour dissoudre une substance, eau doit dissocier les molécules liées entre elles
- C'est la forme cristalline la – stable qui est la + soluble (à T° donnée) pour des raisons thermodynamiques.

Ex : On a une substance sous forme amorphe, sous forme cristalline 1, sous forme cristalline 2.

Le plus facile à solubiliser : la forme amorphe > forme cristalline la moins stable > forme cristalline la plus stable.

d. Formations d'hydrates et solvates :

- Se forment pendant synthèse et fabrication et stockage de la forme pharmaceutique
- Pendant cristallisation, eau et molécules de solvant se combinent avec produit, liaison + ou – stables, formation d'hydrates (l'eau devient hydrate au contact du produit actif), solvates (le solvant devient solvate au contact du produit actif) les hydrates et solvates ont des molécules d'eau au sein de leur structure, ce qui les rend moins soluble !
- Propriétés des hydrates et solvates différents des formes anhydres
- En général, la dissolution aqueuse est + rapide à partir d'une forme anhydre qu'à partir de la forme hydratée du même PA mais exceptions (à retenir !):
 - . Pour la fluorocortisone les solvates préparés à partir de solvants organiques se dissolvent + rapidement que pour la forme non solvatée
 - . Phénomènes observés avec les corticoïdes, la tétracycline (=ATB).

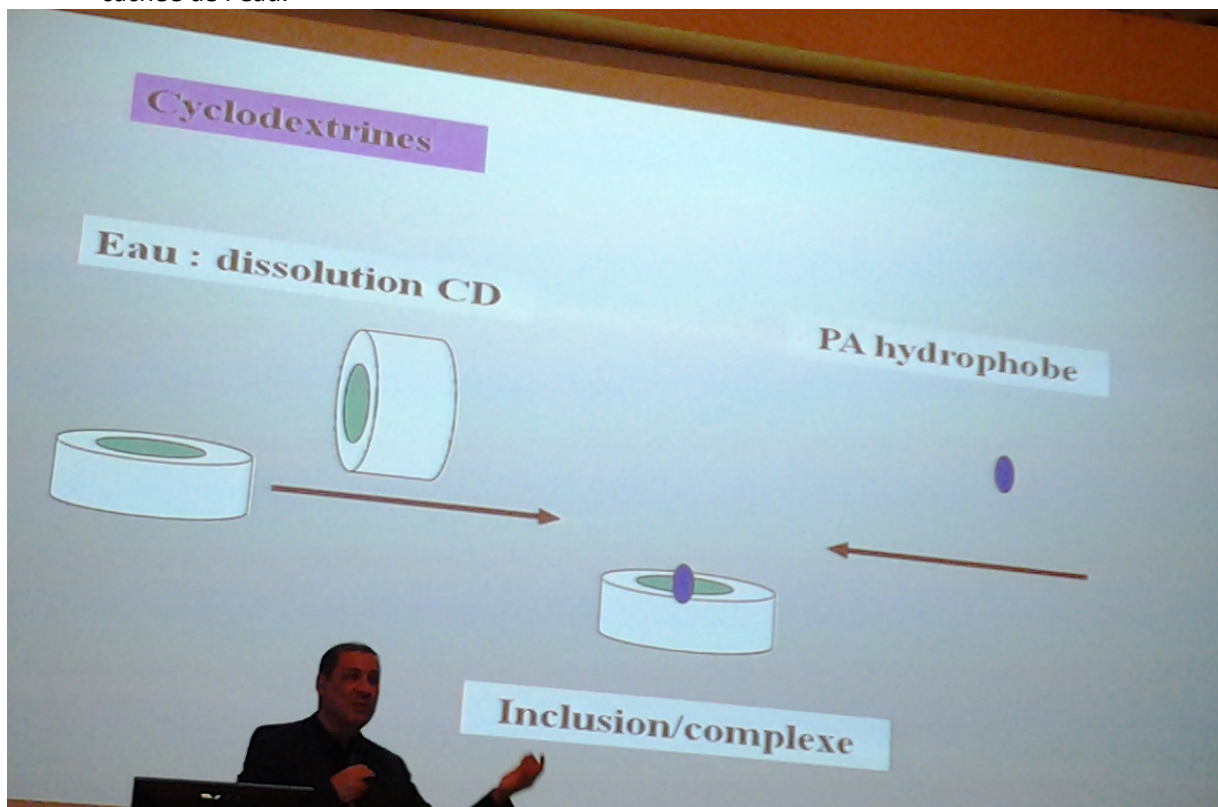
e. Adjuvants :

- Solubilité produit peut varier en fonction de substances ajoutées.
- Salicylate sodium et benzoate sodium favorisent dissolution caféine
- Modification solubilité d'une molécule par ajout de Tensio-Actif. Pas véritable dissolution, car obtention de pseudosolutions (=substances hydrophobes non soluble + TA)
- Modification structure apparentée d'une molécule : complexation pour s'adapter ou s'insérer dans structure de l'eau.
- On va avoir une molécule très soluble qui cache une molécule peu soluble
- Utilisation de cyclodextrines

Exemple : agents complexants riches en groupements hydrophiles :

Cyclodextrine :

- Les cyclodextrines sont des dérivés de l'amidon obtenus par hydrolyse enzymatique 6, 7 ou 8 unités de glucose liées en 1-4 (à ne pas retenir)
- Il faut absolument retenir qu'il y a 3 types de cyclodextrine : beta, lambda et gamma.
- La cyclodextrine beta est la plus utilisée, car la mieux tolérée.
- Molécules très riches en groupements hydroxydes
- Dans la molécule il y a un orifice, avec à l'intérieur une molécule très hydrophobe. Elle va être cachée de l'eau.



- Cette cyclodextrine permet aussi de cacher le goût de l'ibuprofène en la mettant dans sa cachette.

f. Optimisation de la solubilité :

f.1. Solvants et salification

- Utilisation de mélanges de solvants (polarité, tension interfaciale, dissociation électrolytes : variations constante diélectrique du solvant
- Salification : dépend du sel utilisé (par ex : l'acide carbonique est pas très soluble. On le salifie : carbonate de calcium est très soluble)
- Exemple tétracycline, solubilité/eau :

	Solubilité/eau en mg/cm ³
Tétracycline	1,7
Chlorhydrate TTC	10,9
Phosphate TTC	15,9

Ne pas retenir les chiffres, uniquement retenir que le Phosphate tétracycline est le plus soluble !

f.2. Formation d'eutectiques

- Eutectique : mélange solide de 2 substances, mélange dont le point de fusion est inférieur au point de fusion des substances isolées.
- Obtenu par cristallisation d'un mélange de 2 substances peu ou pas solubles, l'une dans l'autre
- Lidocaïne/prilocaïne donne crème EMLA : ces substances séparées sont solides, mais lorsqu'on les mélange dans des conditions contrôlées, le point de fusion général devient très inférieur au point de fusion de départ de chacun des composants. On obtient un eutectique.

f.3. Solution solide :

- Mélanges solides à T° ambiante, composés d'une matrice très hydrosoluble, inactive du point de vue pharmacologique et d'une substance peu soluble
- Fusion et mélange de ces 2 composants jusqu'à refroidissement total (solidification). Le produit solide est pulvérisé. PA à l'état moléculaire. Au contact eau ou liquide biologique, matrice se dissout rapidement.
- Libération PA à l'état moléculaire. Augmentation vitesse dissolution, donc de la vitesse absorption dans l'organisme.

Cas particulier :

- Formation d'esters : alcool + acide \rightleftharpoons eau + ester
- Modification solubilité et vitesse de dissolution des PA
- En général, il retarde la dissolution
- Eviter la dégradation PA au niveau gastrique, exemple de pro-drug : produit qui va être inactif en milieu gastrique en raison de son insolubilité, mais dès qu'il arrive dans l'intestin, il va y avoir hydrolyse de la molécule et donc activation de la pro-drug
- Inactif en milieu gastrique en raison de son insolubilité
- Activé en milieu intestinal par hydrolyse grâce aux estérases libérant PA
- Retarder ou prolonger action de certains PA.

Vitesse de dissolution :

→ Donnée par la loi de Noyes et Hixson : $V_d = K S (C_s - C_t)$

S = surface de contact solide/liquide

C_s = concentration à saturation du produit à dissoudre

C_t = concentration en solution à l'instant t

K = constante qui dépend de nombreux facteurs donc T°, viscosité, degré agitation, diffusion

On peut augmenter la T° pour accélérer la dissolution (C_s augmente avec la température)

Aucune équation ne sera donnée en QCM au concours, CEPENDANT il faut toutes les connaître car il peut demander ce qui se passe pour la vitesse de dissolution si il augmente/baisse une des variables !! Bref, apprenez vos équations.

Purification eau et solutions

Opérations de séparation

Dans cette partie on va voir :

- Filtration
- Permutation
- Osmose inverse
- Distillation
- Ultrat filtration

4. Filtration

4.1. Définition

Chimique :

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

Pharmaceutique :

Filtration est 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 qui résulte de cette opération se nomme filtrat.

4.2. Objectifs de la filtration :

- Purification d'une solution, d'un milieu liquide en général, en éliminant toutes les particules solides qu'il refferme (poussières véhiculées par l'air) toutes les formes pharmaceutiques doivent être filtrées avant conditionnement.
- Les particules peuvent également provenir d'impuretés présentes dans les solvants, de particules métalliques ou plastiques (parois des mélangeurs)
- Filtrat, non pas pour éliminer les particules solides en suspension, mais pour recueillir (précipité)
- Intérêt pr les 2 phases : solide (PA) et solvant

4.3. Mécanismes de rétention

Il y en a 3 : criblage, adsorption, effet d'inertie.

Criblage ou tamisage

- Phénomène mécanique. Le filtre retient particules avec taille > celles pores réseau
- Accumulation particules : phénomènes colmatage, baisse du débit ou arrêt écoulement filtrat

- Prévoir surface importante pour filtrer et faire des préfiltres.

Adsorption

- Phénomène physique avec rétention à l'intérieur du réseaux canaux particules taille < taille pores
- Particules ionisées, forces électrostatiques
- Adsorption influencée par débit
- Variation p^0 peut entraîner désorption
- Compétition entre particules adsorbables

Effet d'inertie

- Sont retenues dans un recoin de la substance poreuse
- Influencée par débit

Voilà pour la première partie ! Merci à Nachabe pour les diapos, merci à tous !