



UE 14

LES MÉDICAMENTS ET AUTRES PRODUITS DE SANTÉ

TUT' RENTRÉE #2 2016-2017

WATT ET HADDOCK

PRÉSENTATION

UNITÉ D'ENSEIGNEMENT SPÉCIFIQUE :

- DENTAIRE (COEFFICIENT 2)
- PHARMACIE (COEFFICIENT 3)

AU CONCOURS ?

- 22 QCM EN 20 MIN



3 COURS :

- LES MÉTIERS DU PHARMACIEN (3H)
- LES OPÉRATIONS PHARMACEUTIQUES (6H)
- LES FORMES GALÉNIQUES (6H)

COURS RONÉISÉS MAIS PAS DE DIAPO SUR JALON



LES OPÉRATIONS PHARMACEUTIQUES

**TUT' RENTRÉE#2 2016-2017
WATT ET HADDOCK**

PLAN

INTRODUCTION

I. LES POUDRES

A. LES MÉLANGES

B. LA GRANULATION

C. LA DISSOLUTION

II. LES LIQUIDES

A. FILTRATION

B. OSMOSE INVERSE

C. ULTRAFILTRATION

D. PERMUTATION

E. DISTILLATION

F. DESSICCATION

PLAN

III. STÉRILISATION

- A. STÉRILISATION PAR LA CHALEUR
- B. FILTRATION STÉRILISANTE
- C. STÉRILISATION PAR AGENT CHIMIQUE
- D. STÉRILISATION PAR RAYONNEMENT IONISANT

IV. LES TÉMOINS DE STÉRILISATION

- A. TÉMOINS PHYSICO-CHIMIQUES
- B. INDICATEURS BIOLOGIQUES

V. LES SUBSTANCES ACTIVES

- A. MÉCANISMES DE PULVÉRISATION
- B. CHOIX DE L'APPAREIL
- C. APPAREIL DE PULVÉRISATION OU DE BROYAGE

INTRODUCTION

LE MÉDICAMENT

Définition juridique : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical, restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ».

Définition technologique :

Un médicament peut être d'origine chimique, biotechnologique ou végétale.

Médicament = PA + Excipients + Conditionnement
Forme galénique

PLAN

I. LES POUDRES

A. LES MÉLANGES

B. LA GRANULATION

C. LA DISSOLUTION

I. LES POUDRES

Poudres souvent utilisées pour faire des comprimés.

2 mécanismes de fabrication : **mélange** et **granulation**

Après fabrication, la poudre doit subir une **dissolution** afin de pouvoir l'absorber.

I. LES POUDRES

A. LES MÉLANGES



I. LES POUDRES

A. LES MÉLANGES

On mélange le **principe actif** avec les **excipients** dans le but d'obtenir un produit final **homogène** et que les **proportions soient conservées**.

1. LES DIFFÉRENTS MÉLANGES

- **Mélange par convection** : mélange à **grande échelle**, mouvement de **groupes de particules** au sein de la poudre.
- **Mélange par diffusion** : mélange à **petite échelle**, mouvement **individuel de particules**. *Les particules diffusent progressivement.*
- **Mélange par cisaillement** : déplacement de **couches de particules** les unes par rapport aux autres.

I. LES POUDRES

A. LES MÉLANGES

2. LE DÉMÉLANGE

Processus associé au mélange et qui s'y **oppose**.

Il a lieu lors des mélanges par **convection** et par **cisaillement**.

Phénomène plus important si la **différence de taille des particules** est importante.

Pour l'éviter :

- Modification de la vitesse d'agitation
- Modification de la granulométrie des particules

I. LES POUDRES

A. LES MÉLANGES

3. CARACTÉRISTIQUES DU MÉLANGE

- Granulométrie des particules : taille des particules
- Forme des particules : rondes, cristaux...
- État de surface des particules : influence les paramètres physico-chimiques jouant sur la **solubilité** et la **mouillabilité**
- Densité des poudres
- Masse volumique réelle de la poudre : différente de la masse volumique apparente
- Les composés : il faut des **quantités de PA et d'excipients** à peu près **équivalentes** afin de les mélanger correctement et rester homogène.

I. LES POUDRES

B. LA GRANULATION



I. LES POUDRES

B. LA GRANULATION

But : transformer la poudre en **agglomérats solides homogènes** (granulés = grains)

- **Granulation humide** : liquide de mouillage (souvent l'eau) crée des liaisons entre les particules de poudres (**ponts liquides**).

Plus il y a de liquide, plus la taille des grains est importante.

3 étapes :

1. Nucléation : noyau de grain

2. Transition : croissance du grain

3. Grossissement : association de plusieurs grains

I. LES POUDRES

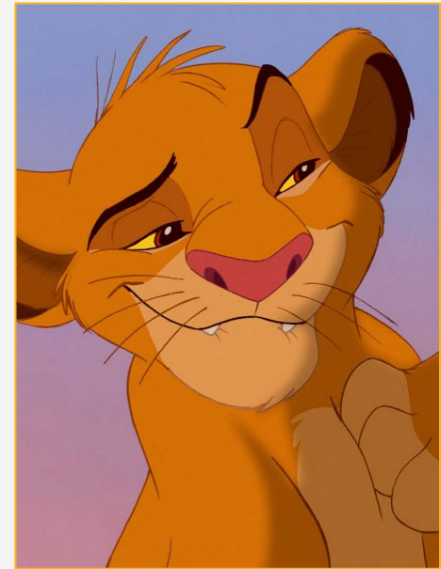
B. LA GRANULATION

La granulation permet :

- Modification de la densité du mélange
- Porosité plus importante
- Meilleure dissolution
- Meilleure biodisponibilité

I. LES POUDRES

C. LA DISSOLUTION



I. LES POUDRES

C. LA DISSOLUTION

- **Dissolution** : diviser une substance à l'état moléculaire dans un liquide (solvant).

Après dissolution on obtient une **solution homogène**.

Poudre + Solvant = Solution

- **Solution colloïdale** : mélange de 2 phases, formation de micelles (micelles directes / micelles indirectes).

Importance de la miscibilité des substances entre elles.

I. LES POUDRES

C. LA 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.* »
- Traduction : *volume de solvant nécessaire pour dissoudre une masse donnée de poudre.*
- Groupements hydrophiles : solvants polaires
- Groupements hydrophobes : solvants apolaires

I. LES POUDRES

C. LA DISSOLUTION

2 types de dissolution :

- **Dissolution simple (complète)** : obtention d'une **seule phase** (*vérification par filtration*).

Plus les particules sont fines, plus la surface de contact est grande, plus la *vitesse de dissolution* est importante.

- **Dissolution extractive (partielle)** : obtention d'un **résidu** après plusieurs extractions selon la solubilité des produits.

I. LES POUDRES

C. LA DISSOLUTION

Vitesse de dissolution :

$$V_d = K \cdot S \cdot (C_s - C_t)$$

K : constante dépendant de la température, viscosité, agitation...

S : surface de contact solide-liquide

C_s : concentration de saturation

C_t : concentration de la solution à l'instant t

I. LES POUDRES

C. LA DISSOLUTION

1. FACTEURS DE DISSOLUTION

- Constante diélectrique (du solvant) : doit être **élevée**
- Température : **augmente la solubilité** sauf pour les exceptions :
 - **réactions exothermiques,**
 - **électrolytes**
 - **calcium**
 - **gaz**
- pH : dissolution par **ionisation**.

I. LES POUDRES

C. LA DISSOLUTION

1. FACTEURS DE DISSOLUTION

- Polymorphisme : substances **amorphes (désorganisées)** plus solubles que les **cristallines (organisées)**
- Hydrates et solvates : L'eau devient **hydrate** au contact du PA. Si solvant \neq eau \rightarrow **solvate**. Poudres **anhydres** solubles ++
- Adjuvants : 3 mécanismes de solubilisation :
 - **Salification**
 - **Tensio-actifs**
 - **Complexation** (cyclodextrines)

On peut ajouter plusieurs excipients pour faciliter la dissolution.

I. LES POUDRES

C. LA DISSOLUTION

2. EUTECTIQUES ET SOLUTIONS SOLIDES

- **Eutectique** : mélange solide de deux poudres dont le point de fusion est inférieur à celui de chacune des deux poudres isolées (liquide à température ambiante).
- **Solution solide** : mélange d'une substance solide peu soluble avec une matrice hydrosoluble inerte, fusion à température ambiante, puis refroidissement et solidification.

Réversible par ajout d'eau. Rapidement absorbé, grande biodisponibilité.

I. LES POUDRES

C. LA DISSOLUTION

3. ESTERS

Formation de liaisons ester retarde la solubilisation.

L'estérase rompt cette liaison et libère le PA.

Le choix de l'estérase détermine le lieu d'activation du mdc.

PLAN

II. LES LIQUIDES

A. FILTRATION

B. OSMOSE INVERSE

C. ULTRAFILTRATION

D. PERMUTATION

E. DISTILLATION

F. DESSICCATION

II. LES LIQUIDES

A. FILTRATION



II. LES LIQUIDES

A. FILTRATION

- **Filtration** : séparer au moyen d'un **réseau poreux** une substance **solide ou liquide**, qui va être retenue à la surface du réseau, et l'autre substance **liquide ou gazeuse** capable de le traverser.

But : la solution doit être **stérile**.

- Caractéristiques du réseau :

- **Porosité**

- **Débit** ($Q = \frac{\Delta P}{R}$ avec $R = \frac{8\eta L}{\pi r^4 n}$)

II. LES LIQUIDES

A. FILTRATION

1. LES MÉCANISMES DE RÉTENTION

Rétention anormale sur le filtre :

- **Criblage** : particules de taille **supérieure** aux pores
(On prend des filtres de grande taille ou pré-filtres)
- **Adsorption** : particules **ionisées** de taille **inférieure** aux pores
(On augmente le débit)
- **Inertie** : rétention **non homogène**
(On augmente le débit)

II. LES LIQUIDES

A. FILTRATION

2. LES CONTRÔLES

- Mesure du débit : trop important ou trop faible
- Mesure de la pression : en amont et en aval du filtre.
- Point de bulle : passage d'air dans le filtre après filtration.
- Contrôle visuel : suspensions.
- Dosages : dosage du PA dans la solution finale.

II. LES LIQUIDES

B. OSMOSE INVERSE



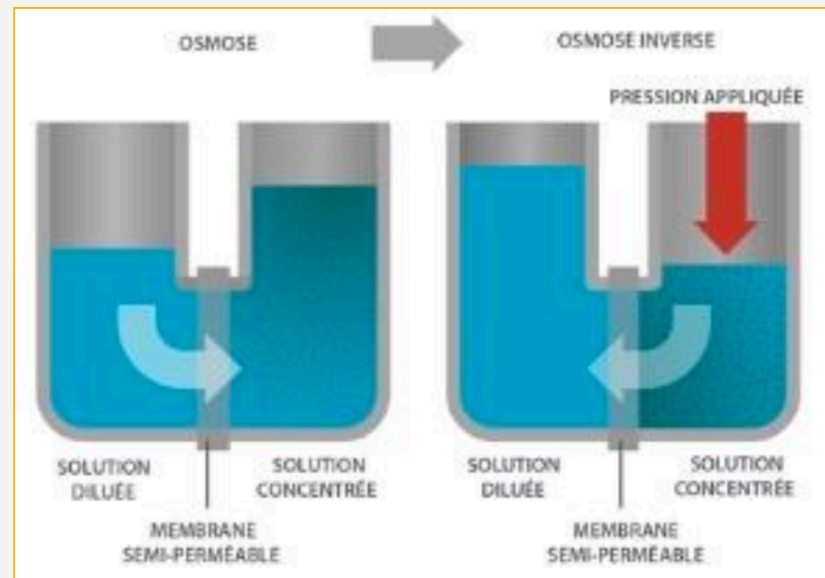
II. LES LIQUIDES

B. OSMOSE INVERSE

- Osmose : diffusion naturelle d'un solvant au travers d'une membrane **semi-perméable**, du milieu le moins concentré **vers le plus concentré**.
- Osmose inverse : pression sur le milieu le plus concentré pour faire passer **vers le milieu le moins concentré**.

Obtention d'une eau :

- déminéralisée
- stérile
- apyrogène



II. LES LIQUIDES

C. ULTRAFILTRATION



II. LES LIQUIDES

C. ULTRAFILTRATION

Membrane de **perméabilité sélective (ultrafiltre)**

- zone de coupure (*fourchette de **masses** retenues de 0 à 100%*)
- seuil de coupure (*plus petite **taille** de molécule retenue à 100%*)

Retient :

- substances pyrogènes
- particules dissoutes
- microorganismes
- virus
- PAS LES SELS MINÉRAUX

Obtention d'une eau :

- **stérile**
- **apyrogène**
- mais **pas déminéralisée**

II. LES LIQUIDES

D. PERMUTATION



II. LES LIQUIDES

D. PERMUTATION

Permutation basée sur un **échange d'ions**. Il en existe 2 types.

1. PERMUTATION SIMPLE

Utilisation de **zéolithes** (*naturels*) ou **permutittes** (*synthétiques*).

Chargés en Na^+ permettent **échange sodium/calcium** quand plongés dans **solution de CaSO_4** .

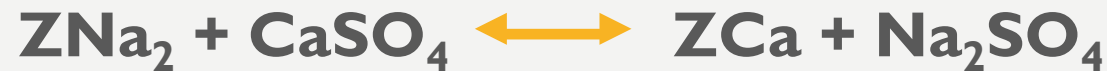
Réaction réversible.

Zéolithe régénéré dans une solution de NaCl .

II. LES LIQUIDES

D. PERMUTATION

1. PERMUTATION SIMPLE



Échange de sodium et de calcium entre le zéolithe et la solution de sulfate de calcium.

Obtention d'une eau :

- **seulement adoucie**
- **pas de déminéralisation**
- **ni stérile**
- **ni apyrogène**

II. LES LIQUIDES

D. PERMUTATION

2. BI-PERMUTATION

Utilisation de **permutittes** = résines échangeuses d'ions.

2 étapes distinctes ou combinées :

1. Libération de H^+ par fixation du Ca^{2+} sur **résine anionique**
 2. Libération de OH^- par fixation de Cl^- sur **résine cationique**
- } H_2O

Echanges réversibles.

Résines régénérées dans l'eau acidulée.

II. LES LIQUIDES

D. PERMUTATION

2. BI-PERMUTATION

Obtention d'une eau :

- **pure déminéralisée**
- mais **pas stérile**
- **ni apyrogène**

Différences entre permutation simple et bi-permutation :

- *Nature des résines échangeuses d'ions*
- *Nombre d'étapes*
- *Déminéralisation*

II. LES LIQUIDES

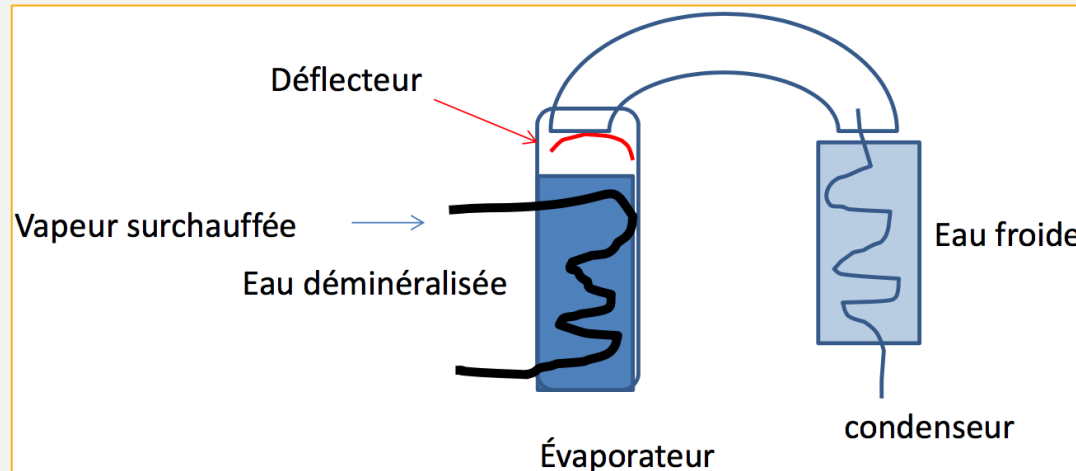
E. DISTILLATION



II. LES LIQUIDES

E. DISTILLATION

Chauffage de l'eau, évaporation, condensation et récupération du distillat.



Obtention d'une eau :

- non stérile

II. LES LIQUIDES

E. DISTILLATION

Possède plusieurs inconvénients :

- Entartrage : utilisation d'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.

II. LES LIQUIDES

E. DISTILLATION

Existence d'autres impuretés :

- **Impuretés volatiles**

Dégazage de l'eau, élimination de la fraction de tête, ajout d'azote

- **Impuretés cédées par les parois (métaux, verres...)**

II. LES LIQUIDES

F. DESSICCATION



II. LES LIQUIDES

F. DESSICCATION

La **dessiccation (séchage)** a pour but d'éliminer un **corps volatil contenu dans un autre corps non volatil**.

Le liquide volatil est souvent l'eau.

3 types d'eau :

- **L'eau de cristallisation (de structure)** : liaisons chimiques avec les molécules
- **L'eau d'adsorption** : spécifique à chaque produit, détermine les conditions optimales de séchage du produit.
- **L'eau libre** : imprègne la substance à sécher

II. LES LIQUIDES

F. DESSICCATION

1. DESSICCATION PAR AIR CHAUD

- Séchage par conduction : plateau d'étuve transmet la chaleur, **calories immobiles**.
- Séchage par convection : air chaud circule et transmet des **calories mobiles** (2 types : étuves et plateaux ou séchoirs à lit d'air fluidisé).

II. LES LIQUIDES

F. DESSICCATION

1. DESSICCATION PAR AIR CHAUD

Vitesse d'évaporation :

$$V = \frac{K \cdot S \cdot (F - f)}{P}$$

S : surface à sécher

K : coefficient dépendant du produit (nature, porosité)

P : pression atmosphérique ambiante

F : tension de vapeur saturante à T donnée

f : pression de vapeur de l'air ambiant

II. LES LIQUIDES

F. DESSICCATION

1. DESSICCATION PAR AIR CHAUD

- Comment augmenter la vitesse d'évaporation ?

$$V = \frac{K \cdot S \cdot (F - f)}{P}$$

- Augmenter la **surface**
- diminuer la **pression atmosphérique**
- augmenter la **température** donc **F** augmente
- diminuer **f** en balayant la surface avec de l'air (ventilation).

II. LES LIQUIDES

F. DESSICCATION

1. DESSICCATION PAR AIR CHAUD

- CAS PARTICULIER : LA NÉBULISATION (*phénomène de convection*)

Dispersion de la solution en **gouttelettes** dans un **courant d'air** à **150°C** (augmente S).

Obtention d'un **nébulisat de 60°C**.

Permet de sécher les produits thermolabiles sans dégrader leur structure.

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.*

II. LES LIQUIDES

F. DESSICCATION

1. DESSICCATION PAR AIR CHAUD

- CAS PARTICULIER : LA DESSICCATION SOUS VIDE

En diminuant P on peut évaporer l'eau à température ambiante (+ rapide).

II. LES LIQUIDES

F. DESSICCATION

2. DESSICCATION PAR AIR FROID

= *lyophilisation* = *cyrodessiccation*

Dessiccation sous vide à basse température.

S'effectue stérilement ou non.

Intérêt pour les produits thermosensibles et les produits sensibles à l'hydrolyse.

II. LES LIQUIDES

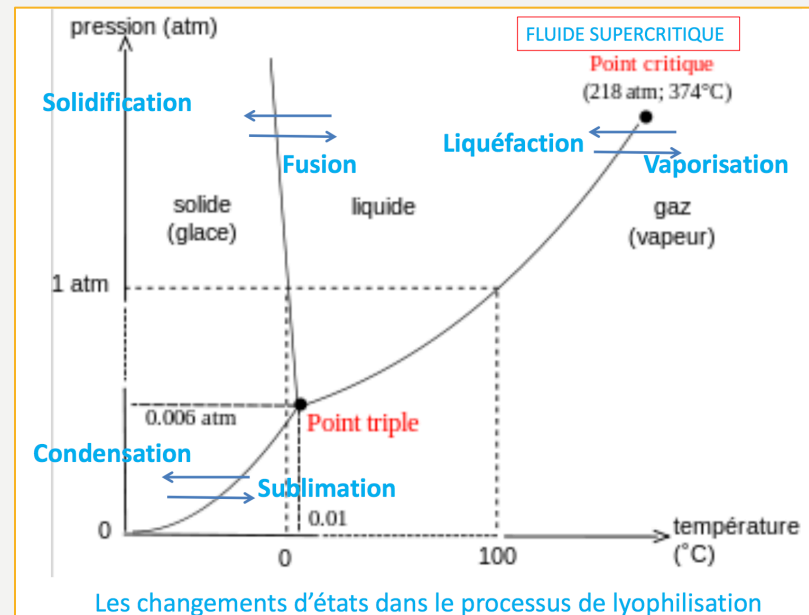
F. DESSICCATION

2. DESSICCATION PAR AIR FROID

3 étapes :

I. **Congélation** : le plus rapidement possible pour avoir les **cristaux de glace les plus petits**.

*Neige carbonique à -80°C
ou Azote liquide à -196°C .*



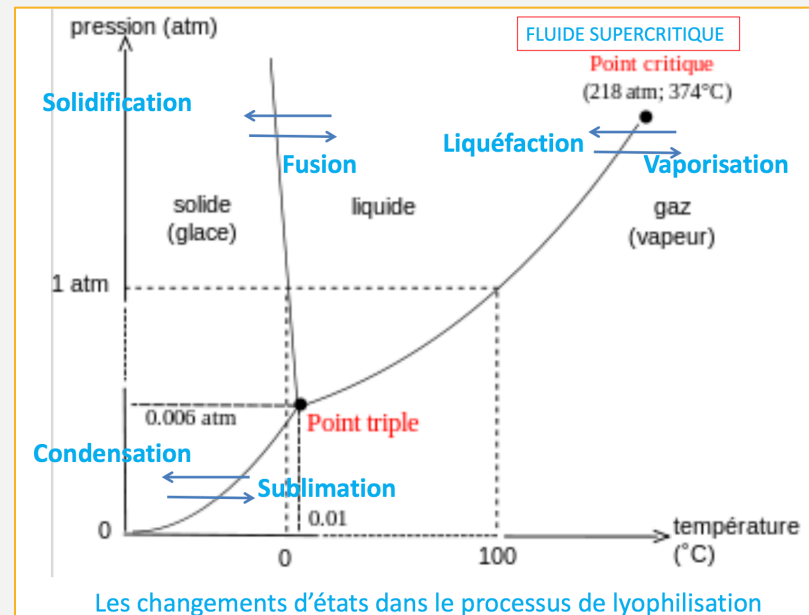
II. LES LIQUIDES

F. DESSICCATION

2. DESSICCATION PAR AIR FROID

3 étapes :

2. Sublimation : réaction **endothermique** (apport de **650 cal par g de vapeur produite**), ralenti la réaction et refroidi le produit.



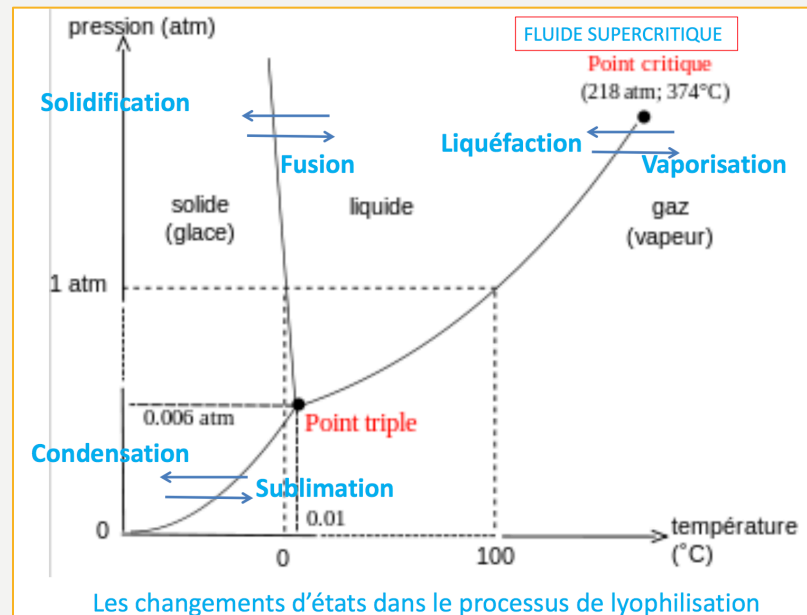
II. LES LIQUIDES

F. DESSICCATION

2. DESSICCATION PAR AIR FROID

3 étapes :

3. Condensation : réaction **exothermique**. La surface de condensation doit être importante pour piéger un maximum d'eau.





FIN

TUT' RENTRÉE #2 2016-2017
WATT ET HADDOCK