

4.4. Caractéristiques du réseau (filtrant)

Un réseau est défini par sa porosité et son débit

Porosité : le diamètre des canalicules ou pores

Débit : approche théorique

D = débit en ml/min

ΔP = différence P° entre entrée/sortie

r = rayon des canaux

μ = viscosité en mPas (milli Pascal * secondes)

L = longueur canalicules/épaisseur

$$D = \frac{\pi r^4 \Delta P}{8 \mu L}$$

Contrôles :

Pendant filtration :

- Mesure du débit
- Mesure P° amont/aval filtre (évolution colmatage)
- Brusque variation est le signe altération filtre, fissure, déchirure

Après filtration :

- Point de bulle (sur le filtre quand on imprime une P° sur le filtre, on va avoir des bulles qui se forment qui vont avoir la forme des pores, qui vont former un train et qui vont être visible. Si ce train de bulle est incohérent, c'est qu'il y a une anomalie au niveau du filtre)
- Absence particules suspension (ça montrera s'il y a un problème au niveau du filtre)
- Non adsorption PA/filtre
- Impuretés solubles apportées par le filtre (le filtre lui-même peut relarguer des substances dans le filtrat)

5. Permutation

- On échange des ions contre d'autres.
- Minéraux classe des zéolithes permettent échanges Na-Ca
$$2\text{Na}^+ + \text{CaSO}_4 \rightarrow \text{Ca}^{2+} + 2\text{Na}^+$$
- On régénère zéolithe en trempant minéral dans solution concentrée en sodium
- L'échange ionique est réversible permettant de capter des ions calcium et de relarguer du sodium.
- Dans le cadre des opérations pharmaceutiques, on utilise des Zéolithes synthétiques : permutites
- Silicoaluminates alcalins hydratés
- Dans les 2 cas il n'y a pas déminéralisation mais adoucissement : élimination des ions calciums pour éviter entartrage.
- Résines échangeuses d'ions : Bipermutation
- En haut on utilise des permutites anioniques :
 - . On échange des calciums contre des protons (H⁺) ou des sodiums contre des protons, ou tous ce qui est positif contre des protons
 - . Tous les ions vont être captés par la résine anionique
 - . Et on va relarguer des ions H⁺ dans le milieu
- En bas on utilise des permutites cationiques :
 - . Tous les ions négatifs sont captés

- . Et on relâche des ions hydroxide
- Les protons et l'hydroxide se combinent pour former de l'eau.
- Conclusion : on échange des ions pour de l'eau
- Dans le cadre de la permutation simple il y a un échange d'ions
- Dans le cadre de la bipermutation, on enlève tous les ions négatifs et tous les ions positifs que l'on remplace par de l'eau pure. Il y a déminéralisation de l'eau

Attention : problème de développement de microorganismes (contamination)

Intérêt :

- Adoucissement de l'eau
- Ttt de l'eau riche en calcium (eau dure). On trouve sulfites et carbonate de calcium
- Sels de calcium + solubles à froid qu'à chaud
- Problèmes d'entartrage avec les distillateurs, radiateurs, chaudières
- Utilisation pour les bioréacteurs et le nettoyage.

6. Osmose inverse

- Phénomène d'osmose : phénomène naturel de diffusion d'un solvant au travers d'une membrane semi-perméable, séparant 2 solutés
- Membranes semi-perméables sont perméables aux solvants, mais peu ou pas aux éléments dissous
- Phénomène osmose correspondant à une pression qui pousse le solvant à quitter le soluté le moins concentré à travers la membrane et à diluer le soluté le plus concentré.
- On va inverser le phénomène : on va appliquer une pression suffisante sur le compartiment contenant la solution la + concentrée, pour faire passer
- Phénomène osmose inverse permet la déminéralisation des eaux salines
- Le débit dépend de la surpression et de la surface membrane (au plus la surface est grande, au plus le phénomène est accentué)

Avantages :

- Eau déminéralisée, prix faible
- On peut la stériliser et la rendre apyrogène
- Pas de particules
- Aux USA, cette eau est utilisée pour les préparations à injection
- Rinçage flacons pour injections avant d'introduire des médicaments stériles

7. Distillation :

- Processus qui consiste à chauffer l'eau jusqu'à évaporation
- La vapeur d'eau est ensuite condensée puis collectée.
- On utilise de l'eau déminéralisée ou peu minéralisée (on ne peut pas faire d'eau distillée) partir d'eau polluée.

Appareillage :

- Distillateur
- Evaporation + condensateur acier inoxydable
- Chauffage de l'eau par canalisation avec vapeur d'eau surchauffé
- Déflecteur (piève mécanique) pour éviter le phénomène de primage
- Evaporateur
- Phénomène de primage

Précautions :

- Attention à l'entartrage : formation de sels de calcium.
- Eaux dures, présence de calcium en grande quantités, donc attention à la qualité de l'eau à distiller
- Problème de primage : substances non volatiles qui peuvent être entraînées par la vapeur obtenue par distillation lors d'un chauffage et ébullition chaotique
 - . Eviter en régularisant ébullition en ajoutant gaz inerte (ex azote) ou air au fond récipient
- Interposer obstacles qui récupèrent impuretés :
 - . Anneaux de verre (empêche les particules d'aller sur le déflecteur lors d'une ébullition chaotique)
 - . Déflecteurs en métal
 - . Création chicanes récupérant impuretés
- L'eau distillée est la seule utilisée pour la préparation de solutions injectables

Impuretés volatiles : CO₂, NH₃

- Soit existant dans l'eau à distiller
- Soit apportés par atmosphère
- Faire subir à l'eau un dégazage pour s'en débarrasser
- Elimination fraction de tête (= premiers millilitres de la distillation, où se trouvent le CO₂ et NH₃)
- Elimination de l'oxygène (problème d'oxydation) par barbotage de l'eau dans azote qui va chasser les bulles.

Impuretés cédées par parois des récipients et distillateurs :

Métaux :

- Cuivre
- Fer
- Zinc

Verre :

- Silicates
- Borates
- Soude

Actuellement, on utilise du verre neutre et de l'acier inoxydable.

8. Ultrafiltration

- Méthode de filtration sous pression
- On sépare les molécules dissoutes dans eau fonction de leur taille ou poids moléculaire
- Utilisation membrane de perméabilité sélective (=ultrafiltres)
- Ultrafiltres caractérisés par 2 paramètres :
 - Zone de coupure : délimite la gamme des masses moléculaires retenues partiellement (0-100%)

Seuil de coupure moléculaire : correspond à la plus petite taille de molécules retenues à 100%

- Pas d'élimination des sels minéraux
- Retiennent les molécules organiques à partir d'une certaine taille (donc les substances pyrogènes, c'est-à-dire qui provoque une légère augmentation de la température corporelle)
- Retiennent les particules non dissoutes, les microorganismes et les virus
- Pré filtration pour éviter le colmatage

Ex : le graphique : en ordonnée, taux de rétention et en abscisses, masse moléculaires.

Imaginons les traits rouges soit 5000 Dalton et 15000, donc la zone de coupure moléculaire, c'est la gamme des masses moléculaires obtenues partiellement. Ça veut dire que l'ultrafiltre utilisé sélectionne entre 5000 et 15000 Daltons. Et imaginez qu'à 100 % correspond ça corresponde à 15000 Daltons

Zone de coupure entre 5000 et 15000 Daltons

Seuil de coupure moléculaire à 15000 Daltons

Eaux pharmaceutiques - Définitions

1. Eau purifiée :

- Préparation par distillation, échangeurs d'ions, soit autres procédé (ex : osmose inverse) et ceci à partir d'eau potable
- C'est une eau déminéralisée
- Convient à certaines formes pharmaceutiques, pas pour formes injectables
- Liquide limpide, incolore, inodore, insipide

2. Eau p.p.i :

- Essais identiques à ceux eau purifiée
- Conservation à l'abri de développement de microorganismes
- Donc éviter la formation de substances pyrogènes
- On conserve l'eau p.p.i en cuve de stockage avec T° entre 80 et 90°C pour pas qu'il y ait de gaz soluble dans l'eau. Si on a formation de gaz carbonique dans l'eau, le pH peut changer
- Eau stérilisée p.p.i
- Deux paramètres principaux : il faut que cette eau soit stérile et qu'il n'y ait pas d'endotoxines bactériennes (essais)

3. Préparation pour irrigation :

- On les rapproche des préparations parentérales (=voies injectable)
- Préparations aqueuses, stériles de grand volume (++++)
- Irrigation cavités (bouche, vagin, toute cavité naturelle), lésions, surfaces corporelles (intervention chirurgicale)
- Dissolution de un ou plusieurs PA, des électrolytes ou des substances osmotiquement actives dans eau p.p.i
- Ajustées en général à l'isotonie du sang (ce qui permet aux hématies de ne pas éclater)
- Récipients unidoses (ce type de récipients n'est pas réutilisable !)
- Essais de stérilisation sur endotoxines bactériennes et pyrogènes
- Etiquette : utilisation en 1 seule fois et jamais en injection.

4. Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse

- Remplace le rein endommagé et sert à évacuer du corps les substances toxiques
- Comme pour eau purifiée (fabrication)
- Quantités importantes utilisées en ttt (400L/séance) car la dialyse dure plusieurs heures

- Essais sur ions car vu qu'on a une très grande quantité de liquide, même à faible concentration, on peut se retrouver au final avec une grande quantité d'ions et donc intoxiquer le patient ! Les deux ions principaux auxquels il faut faire attention sont l'aluminium et le zinc.
- Essais contamination microbienne et endotoxines bactériennes.

Dessiccation

1. Définition :

- Dessiccation ou séchage, a pour but d'éliminer un corps volatil contenu dans un autre corps non volatil.
- Les 3 Etats de l'eau :
 - . Eau cristallisation ou structure : liée chimiquement, molécule, difficile à éliminer sans dénaturation. Si on touche à ce type d'eau on va déstructurer la molécule.
 - . Eau d'adsorption : substance dans une atmosphère humide relative déterminée acquiert humidité en équilibre avec humidité atmosphérique. Spécificité pour chaque produit Permet de fixer les conditions optimales de séchage d'un produit
 - . Eau libre : imprègne la substance à sécher
- Donc, quand on sèche, on va d'abord éliminer l'eau libre, puis l'eau d'adsorption et on ne touchera pas à l'eau de cristallisation.

2. Dessiccation par air chaud

Au départ, dessiccation peut se faire à l'air libre

- Utilisé pour les plantes
- Il faut endroits aérés
- Durée opération importante
- Possibilité hydrolyse
- Humidité non contrôlée

Séchage par phénomène convection : les calories sont mobiles et transmises par l'air chaud

Séchage par phénomène de conduction : calories immobiles (plateau d'étuves)

Etuves, plateau recevant les produits à sécher :

- Air chaud brassé, se charge en humidité et s'évacue
- Dessiccation de poudres et comprimés

Séchoirs à lit d'air fluidisé :

- Récipient à fond perforé, traversé de bas en haut par air chaud

3. Nébulisation (à retenir ++)

- Cas particulier, phénomène par convection
- La solution ou la suspension à sécher est dispersée sous forme de fines gouttelettes dans un courant d'air très chaud
- Il y a transformation instantanée en poudre

- Procédé qui augmente considérablement la surface de contact entre l'air et le produit et ainsi l'efficacité
- L'air de dessiccation : 150°C (à retenir ++)
- Dessiccation en une fraction de seconde
- Nébulisat T° 60°C (à retenir ++)
- On peut considérer que la nébulisation permet le traitement de produit thermo labile bien que la température de l'enceinte soit élevée au départ. Mais vu que ça ne dure qu'une fraction de seconde, on ne modifie pas la structure.
- La surface en contact avec poudre est importante, les gouttes ont une taille d'environ 100 µm
- Obtention de globules poreux
- On peut sécher de cette façon les PA thermolabiles
- Phénomène oxydation sont peu importants
- Possibilité de réaliser opération sous gaz inerte (surtout avec azote)
- Obtention d'un nébulisat
- Appareillage : (ne pas retenir)
 - . Système dispersion du liquide
 - . Chambre de séchage
 - . Cyclone de séparation

4. Facteurs influençant la nébulisation :

- Système dispersion : + taille des gouttes est faible, + la poudre est fine
- Concentration dans le liquide : dilution
- Tension superficielle : action sur la taille poudre
- Avec Tensioactif, on va baisser la tension entre le solide et le liquide et obtenir une poudre + fine
- T° de l'air : 150-200°C (si on change la température on va changer aussi la nébulisation)

5. Intérêt de la nébulisation

- Facile à remettre en solution
- Utilisable pour substances thermosensibles
- On peut traiter des substances sensibles à l'oxydation et/ou à l'hydrolyse
- Ex : Lait pour nourrissons
- Ex : Poudres enzymatiques
- Ex : Extraits plantes
- Ex : Excipients

6. (la partie séchoir sous vide ne sera pas traitée aujourd'hui, peut être une prochaine fois...)

7. Vitesse d'évaporation

$$V = K \cdot S \cdot (F - f) / P$$

V = vitesse d'évaporation (g d'eau évaporée par unité de tps)

S = surface à sécher (en étalant, on augmente la vitesse, comme quand on fait sécher le linge, c'est-à-dire étalé et pas en boule)

K = coefficient produit (nature, porosité), constante dépendante du produit

$P = P^\circ$ ambiante

F = tension de vapeur saturante T° donnée

f = pression de vapeur niveau air ambiant

Comment on peut augmenter la vitesse d'évaporation ? (QCM +++++)

- On peut augmenter la surface
- En baissant la pression ATM, en faisant le vide par exemple
- En augmentant la température donc F
- En balayant la surface avec de l'air et donc diminuer f

8. Lyophilisation

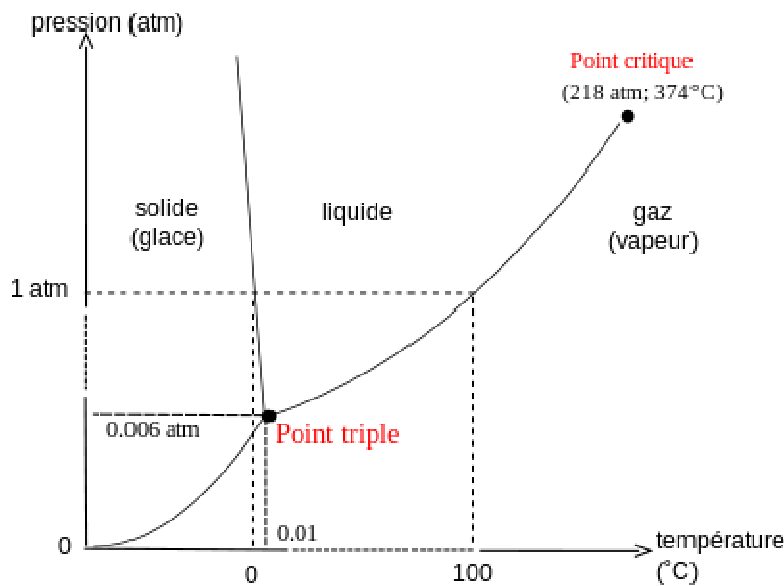
C'est le seul procédé de dessiccation à froid

8.1. Définition

- Méthode de dessiccation sous vide et à basse température
- Produit lyophilisé = lyophilisat
- Produit ayant une réelle affinité pr les solvants
- Se dissout très facilement
- On préfère le terme de cryodessiccation (= séchage par le froid)
- En général, en pharmacie, les produits à lyophiliser sont en solution aqueuse.

8.2. Principe

- Une étape de congélation
- Une étape de sublimation
- Sublimation : il y a donc passage de la forme solide (glace) à la forme gaz (vapeur) sans passer par le liquide pr ne pas altérer les produits qui sont sensibles à l'eau.
- Le point triple de l'eau se situe à une T° de 0°C et à une pression de 6 millibars. C'est la frontière entre tous les états.



SCHEMA

- Relation P° , T° , état physique eau
- Pression normale : 760 mmHg
- <0°C on a la forme congelée
- >0°C on a la forme liquide
- >100°C on a la forme gazeuse

Pour 4,58 mmHg à 0°C, les 3 phases sont en équilibre (6 millibars) : point triple de l'eau

<0°C et <6 millibars, par une légère augmentation température ou par baisse pression : on entraîne une sublimation

Evaporateur :

- Enceinte refroidie à T° permettant congélation produit (-40°C)
- A cette température, le phénomène de sublimation de la glace se réalise à une pression < ou = à 0,1 mmHg (pompe à vide)

Condenseur :

- Système réfrigérant avec $T^\circ < T^\circ$ enceinte A (650°C)
- $T_b < T_a$ $F_b < F_a$ (tension de vapeur)
- Pression partielle molécule d'eau dans atmosphère environnante < tension de vapeur glace sur produit
- C'est ce déséquilibre (de P° et de T°) qui permet le déplacement vapeur : évaporateurs vers condenseur : piège à vapeur
- Vapeur formée évaporateur refroidie dans condenseur
- Se congèle à nouveau au contact paroi condenseur : piège à vapeur
- Phénomène de sublimation est accéléré dans évaporateur, car élimination de vapeur au fur et à mesure de sa formation
- Attention, évaporation en A provoque la baisse de température dans enceinte évaporateur, donc ralentissement du phénomène de sublimation
- Il faut apporter les calories nécessaires dans évaporateur pour que l'échange puisse continuer
- Glace → vapeur (650 cal/g)

- $E_{\text{cal T}^\circ} / \text{cal sublim}$: produit doit tjs rester congelé.