



## INTRODUCTION

- Définition technologique :

**Médicament** = **Forme galénique (PA + excipients) + Conditionnement**

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

## I. LES POUDRES

Les poudres sont le plus souvent utilisées pour faire des comprimés.

Il existe 2 mécanismes de fabrication de poudre : **mélange** et **granulation**.

Une fois obtenue, la poudre doit subir une **dissolution** afin de l'absorber.

### 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** : c'est un mélange à **grande échelle**, mouvement de **groupes de particules** au sein de la poudre.  
*Par ces mouvements on permet le développement de plus en plus de contact entre les particules de principe actif et d'excipient.*
- × **Mélange par diffusion** : c'est un 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.

#### 2. Le démélange

Le **démélange (ségrégation)** est processus associé et **opposé** au mélange. Il se combine aux mélanges par **convection** et par **cisaillement**.  
*Les particules les plus petites vont passer de haut en bas à travers les plus grosses. Des espaces se créent ainsi entre les particules.*

Plus la **différence de taille entre les particules** est importante plus ce phénomène a lieu.

On devra alors modifier la **vitesse d'agitation** ou modifier la **granulométrie des particules** pour obtenir une poudre plus **homogène**.

#### 3. Caractéristiques du mélange

- × Granulométrie des particules : taille des particules, plus elles sont proches plus le mélange est **homogène**.
- × 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 : il faut une densité comparable des poudres pour éviter le **démélange**.
- × Masse volumique réelle de la poudre : différente de la masse volumique apparente qui dépend de la façon dont on tasse la poudre.
- × Les composés : il faut des **quantités de PA et d'excipients** à peu près **équivalentes** afin de les mélanger correctement et rester homogène.

*Dans certains cas (trop faible quantité de PA par rapport aux excipients) on ne peut obtenir un mélange homogène, on passe alors par la **granulation**.*

## B. La granulation

Le but est de transformer une poudre en **agglomérats solides** plus **homogènes** appelés **granulés (ou grains)**. *Étape longue mais très utilisée.*

**Granulation humide** : avec **liquide de mouillage** (souvent eau), créant des liaisons entre les particules de poudre (**ponts liquides**).

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

Les étapes de la granulation :

1. **Nucléation** : formation d'un noyau de grain avec un peu d'eau.
2. **Transition** : croissance du grain avec l'ajout d'eau.
3. **Grossissement** : association de plusieurs grains entre eux.

On obtient ainsi des grains ronds en modifiant leur forme (**plasticité**).

La granulation permet de modifier la **densité du mélange** et d'avoir une **porosité plus importante** grâce au **réseau réticulé (ponts liquides)**. Cela permet une **meilleure dissolution** dans l'eau et donne ainsi une meilleure **biodisponibilité** (quantité de PA libérée pouvant agir sur les récepteurs).

## C. La dissolution

La **dissolution** consiste à diviser une **substance à l'état moléculaire**, dans un **liquide**. Ainsi : **poudre + solvant (liquide) = solution homogène**.

*Si les deux substances ne sont pas suffisamment miscibles il y aura formation de micelles (solution colloïdale).*

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 (poudre).

- Les substances riches en **groupements hydrophiles** sont solubles dans les **solvants polaires** (eau).
- Les substances riches en **groupements hydrophobes** sont solubles dans les **solvants apolaires**.

Il existe 2 types de dissolution :

**Dissolution simple ou complète** : on part de 2 phases liquide et solide pour obtenir **une seule phase**. On vérifie en filtrant s'il n'y a pas de résidus.

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

**Dissolution extractive ou partielle** : on fait plusieurs **extractions** pour obtenir un **résidu final**.

*Utilisée pour les drogues animales et végétales. On élimine les substances qui ne sont pas solubles dans le solvant final (principe de la morphine).*

**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<sub>s</sub>** : concentration de saturation (au-delà de laquelle on ne peut plus dissoudre le produit). Le chauffage permet d'augmenter le C<sub>s</sub>.

**C<sub>t</sub>** : concentration de la solution à l'instant t

### 1. Facteurs de dissolution

- × **Constante diélectrique** : plus elle est **élevée**, plus le solvant est **polaire**, plus il peut dissoudre les substances hydrophiles (**meilleure solubilité dans l'eau**). *Pour l'eau elle est très élevée, la plupart des substances hydrophiles sont donc solubles dans l'eau.*
- × **Température** : la **solubilité augmente avec la température**.
- × **Exception des réactions exothermiques, électrolytes** (selon leur hydratation), **calcium et gaz** (plus solubles à froid).
- × **pH** : dissolution par **ionisation**
- × **Polymorphisme** : substance **amorphe (désorganisée)** plus soluble que les **cristallines (organisées)** car moins de cohésion entre les molécules. *2 polymorphes diffèrent par leur caractéristiques physiques (fusion...).*

- × Hydrates et solvates : L'**eau** devient **hydrate** au contact du PA, si le solvant n'est pas l'eau on parle de **solvate**. Poudre **anhydre** soluble ++
- × Adjuvants : la solubilité varie selon les excipients. 3 mécanismes de solubilisation : **Salification** (ajout de sels) / Ajout de **tensio-actifs** (modifient les charges de surface, pseudo-solution) / **Complexation** (cyclodextrines entourent la substance de groupements hydrophiles).  
*On peut ajouter plusieurs excipients pour faciliter la dissolution.*

## 2. Eutectiques et solutions solides

**Eutectique** : mélange solide dont le point de fusion est inférieur à celui des deux poudres isolées. (En général liquide à température ambiante).

On forme des eutectiques lorsque l'on veut mélanger 2 substances (poudres) non solubles entre elles.

**Solutions solides** : fusion et mélange d'une **matrice hydrosoluble** (inactive) et d'une **substance peu soluble**, jusqu'à refroidissement total (solidificat°).

On parle de solution solide car cristallise avec l'abaissement de température. Au contact de l'eau la matrice se dissout et libère le PA. On a ainsi une **absorption rapide** et une **grande biodisponibilité**.

## 3. Esters

La formation d'ester **retarde la solubilisation**, on l'utilise pour les formes retard afin de limiter les prises de mdc. C'est une pro-drogue, **le PA n'est pas libéré tant que la liaison ester n'est pas rompue** par l'enzyme (l'estérase correspondante détermine le lieu d'activation du mdc).

# II. LES LIQUIDES

## A. Filtration

La filtration sépare avec un **réseau poreux**, une **substance solide ou liquide** (retenue à la surface du réseau), d'une autre **substance liquide ou gazeuse** qui traverse le filtre. Son but : éliminer particules et bactéries de la solution.

Le réseau doit être **poreux** (diamètre des pores variable). Le **débit** (Loi de Poiseuille) fait intervenir le nombre de pores, leur rayon, la pression et la viscosité de la solution. Les solutions les plus visqueuses se filtrent mal.

## 1. Les mécanismes de rétention

Certaines contraintes causent une rétention anormale sur le filtre.

- × **Criblage** : particules de taille **supérieure** aux pores sont retenues.
- × **Adsorption** : particules de taille **inférieure** aux pores sont retenues par forces électrostatiques (particules ionisées). Augmentée si **débit faible**.
- × **Inertie** : endroits où les substances sont + retenues, **non homogène**.

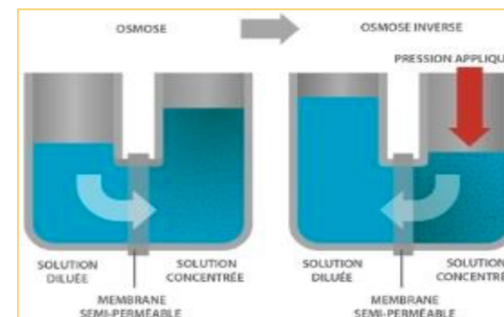
## 2. Les contrôles

- × Mesure du débit : trop important : trous / trop faible : rétention.
- × 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.

Nous allons voir 5 mécanismes de purification de liquide (notamment l'eau) :

## B. Osmose inverse (c'est une filtration)

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



Ainsi on obtient : une eau avec toutes les particules dissoutes et une **eau déminéralisée, stérile et apyrogène**.

On peut l'utiliser pour les préparations médicales.

### C. Ultrafiltration (c'est une filtration)

On utilise une membrane de **perméabilité sélective** (ultrafiltre) caractérisée par : une **zone de coupure** (fourchette de masses moléculaires retenues de 0 à 100%) et un **seuil de coupure** (plus petite taille de molécules retenues à 100%).

L'ultrafiltre retient : les substances pyrogènes (bactériennes), particules non dissoutes, microorganismes mais pas les sels minéraux (trop petits).

Ainsi l'eau obtenue est **apyrogène, stérile** mais **pas déminéralisée**.

### D. Permutation

La permutation est basée sur un échange d'ions. Il en existe 2 types.

#### 1. Permutation simple

C'est un **adoucissement de l'eau**. On utilise des **zéolithes** (minéraux naturels ou synthétiques = permutites). Chargés en  $\text{Na}^+$  ils permettent des échanges  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  quand ils sont trempés dans une solution de  $\text{CaSO}_4$ .



Zéolithe régénéré dans une solution de  $\text{NaCl}$ . Ici, **pas de déminéralisation** mais un simple **adoucissement de l'eau, ni stérile ni apyrogène**.

#### 2. Bi-permutation (+ utilisée)

Echange d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Cl}^-$ . On utilise aussi des **résines échangeuses d'ions synthétiques** (=permutites). 2 étapes distinctes ou combinées :

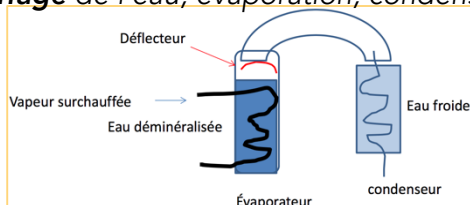
1.  $\text{Ca}^{2+}$  se fixe sur **résine anionique** qui libère du  $\text{H}^+$
2.  $\text{Cl}^-$  se fixe sur **résine cationique** qui libère du  $\text{OH}^-$

Echange réversible. Résines régénérées dans l'eau acidulée.

On obtient de **l'eau pure déminéralisée** mais **pas stérile ni apyrogène**.

### E. Distillation

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



L'eau obtenue n'est **pas stérile**.  
Processus simple mais possède plusieurs limites :

Watt

Le tutorat est gratuit. Tout vente ou reproduction est interdite.

- × **Entartrage** : on utilise l'eau déminéralisée pour éviter le dépôt de  $\text{Ca}^{2+}$ .
- × **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.

Il existe aussi : des **impuretés volatiles** (pour les éviter : dégazage de l'eau, élimination de la fraction de tête, ajout d'azote) et des **impuretés cédées par les parois** (métaux, verres...).

### 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.

Il y a 3 types d'eau :

- × **L'eau de cristallisation (de structure)** : liaisons chimiques avec les molécules, difficile à éliminer (il faut dénaturer la molécule).
- × **L'eau d'adsorption** : spécifique à chaque produit, elle détermine les conditions optimales de séchage du produit.
- × **L'eau libre** : imprègne la substance à sécher, la plus facile à éliminer.

#### 1. Dessiccation par air chaud

- **Séchage par conduction** : un plateau d'étuve transmet la chaleur, **calories immobiles**.

- **Séchage par convection** : de l'air chaud circule et transmet des **calories mobiles** (2 types : étuves et plateaux ou séchoirs à lit d'air fluidisé).

$$\text{Vitesse d'évaporation : } V = \frac{K \cdot S \cdot (F - f)}{P}$$

S : surface à sécher

K : coefficient dépendant du produit (nature, porosité)

P : pression atmosphérique ambiante

F : tension de vapeur saturante à T donnée = force pour évaporer l'eau

f : pression de vapeur de l'air ambiant

- Comment augmenter la vitesse d'évaporation ?

Augmenter **S** / diminuer la **P** / augmenter la **température** donc **F** augmente / diminuer **f** en balayant la surface avec de l'air (ventilation).

× Cas particulier : la nébulisation (phénomène de convection)

On disperse la solution en **gouttelettes** dans un **courant d'air à 150°C** (ce qui augmente S). On obtient un **nébulisat (nuage de poudre) 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.

× Cas particulier : la dessiccation sous vide

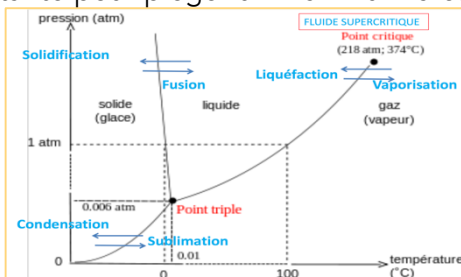
En diminuant P on peut évaporer l'eau à température ambiante (+ rapide).

## 2. Dessiccation par air froid = lyophilisation = cryodessiccation

Dessiccation sous vide à basse température. S'effectue stérilement ou non, elle s'utilise pour les produits thermosensibles et sensibles à l'hydrolyse.

S'effectue en 3 étapes :

1. **Congélation** : le plus rapidement possible pour avoir les **cristaux de glace les plus petits** (si lente : gros cristaux, augmentation du volume, déstructuration). Neige carbonique à -80°C ou Azote liquide à -196°C.
2. **Sublimation** : réaction **endothermique** (apport de **650 cal par g de vapeur produite**), ralenti la réaction et refroidi le produit.
3. **Condensation** : réaction **exothermique**. La surface de condensation doit être importante pour piéger un maximum d'eau (si trop épaisse : réduit les échanges).



Watt

Le tutorat est gratuit. Tout vente ou reproduction est interdite.

## III. LA STÉRILISATION

### A. Stérilisation par la chaleur

#### 1. Chaleur humide

#### 2. Chaleur sèche

### B. Filtration stérilisante

### C. Stérilisation par agent chimique

#### 1. Formaldéhyde

#### 2. Oxyde d'éthylène

### 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