



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**.

Le mélange se fait en 4 étapes :

Pesée → **Traitement** matières premières (**tamissage/broyage**) → **pré-mélange** → **mélange**

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**.

*Phénomène qui se développe **après** le mélange, lorsque l'on vide la cuve du mélangeur, lorsque l'on stocke, transporte...*

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

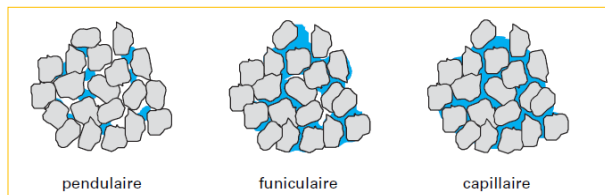
Le but est de transformer une poudre en **agglomérats solides** plus **homogènes** appelés **granulés (ou grains)**. *Étape longue mais très utilisée.*

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 du nucléi (noyau) sous l'effet de la répartition du liant et de l'agitation mécanique (on parle d'**eau pendulaire**)
2. **Transition** : croissance contrôlée du grain (**eau funiculaire**)
3. **Grossissement** : réunion de plusieurs grains entre eux (**eau capillaire**)



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)**.

On obtient donc une **meilleure homogénéité**, **écoulement optimal**, **meilleure cohésion du comprimé**.

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 de drogue 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 végétales. Solvant ≠ eau (souvent alcool).

On élimine les substances qui ne sont pas solubles dans le solvant final.

Vitesse de dissolution : $Vd = K \cdot S \cdot (Cs - Ct)$

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

S : surface de contact solide-liquide

Cs : concentration de saturation (au-delà de laquelle on ne peut plus dissoudre le produit).

Ct : 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** (acides faibles + solubles dans les bases)
- × 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

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.

Ex : Lidocaïne /Prilocaine donne la **crème EMLA**

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**.

On augmente le débit/pression et/ou on modifie la forme du filtre pour limiter ces phénomènes.

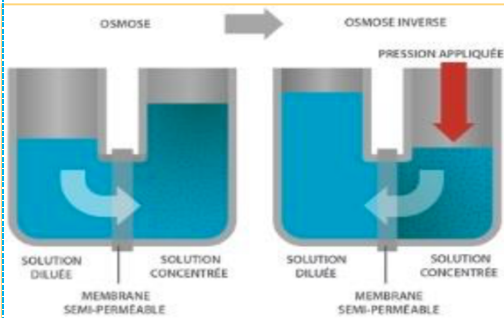
2. Les contrôles

- × 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).

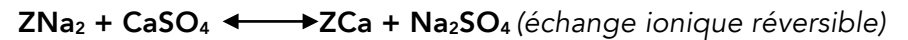
Ainsi l'eau obtenue est **apyrogène, stérile** mais **pas déminéralisée**.

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 Na⁺ ils permettent des échanges Na⁺/Ca²⁺ quand ils sont trempés dans une solution de CaSO₄.



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

2. Bi-permutation (+ utilisée)

Echange d'ions **Ca²⁺** et **Cl⁻**. On utilise aussi des **résines échangeuses d'ions synthétiques** (=permutites). 2 étapes distinctes ou combinées :

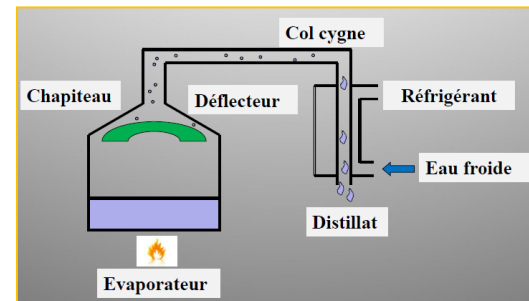
- **Ca²⁺** se fixe sur **résine anionique** qui libère du **H⁺**
- **Cl⁻** se fixe sur **résine cationique** qui libère du **OH⁻**

} Formation d'H₂O

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 est **apyrogène, stérile, et déminéralisée**.

Ce processus est simple mais possède plusieurs limites :

Entartrage : on utilise l'eau déminéralisée pour éviter le dépôt de Ca²⁺.

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**

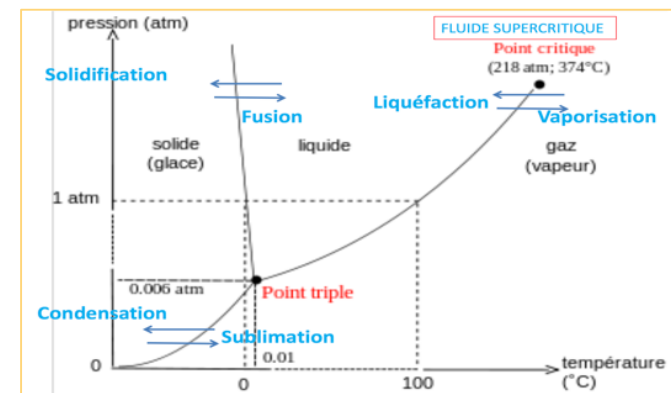
En diminuant P on peut évaporer l'eau à température ambiante (+ rapide).

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).



III. LES EAUX PHARMACEUTIQUES

A. Eau purifiée

Préparation à partir d'eau potable par distillation, échangeurs d'ions (permutation) ou autres procédés. C'est une eau **déminéralisée**, elle est **stérile ou non** selon le procédé utilisé.

Convient à certaines formes pharmaceutiques, mais **pas pour les formes injectables**.

Liquide limpide, incolore, inodore, insipide.

B. Eau pour préparation injectable (ppi)

1. Eau p.p.i vrac

Essais identiques à l'eau purifiée.

Grand volume, conservé à l'abri d'un risque de développement de microorganismes (développement de substances pyrogènes), à température élevée (80-90°C), dans des cuves de stockage. **Stérile**.

2. Eau p.p.i en ampoule ou flacon

Elle est **stérilisée** à l'intérieur de son conditionnement. Petit volume. On assure ainsi la stérilité et l'absence d'endotoxines bactériennes.

C. Eau pour irrigation

Préparation aqueuse de grand volume. **Stérile**, dépourvue d'endotoxines bactériennes et de pyrogènes.

Utilisée pour irriguer les cavités, lésions, surfaces corporelles (intervention chirurgicale).

Elle est réalisée par la dissolution de PA, électrolytes ou substances osmotiquement actives dans une eau ppi.

Elle est isotonique au sang, conservée dans des récipients unidoses, et **jamais utilisée pour les injections**.

D. Eau pour hémodialyse

Même procédé de fabrication que l'eau purifiée. Peut contenir des minéraux mais faible teneur en Aluminium et Zinc (toxique si quantité importante).

Grandes quantités pour le traitement, stérile. Elle épure le sang des toxines.

IV. LES METHODES DE STERILISATION

But : Priver une substance des micro-organismes qui la souille (bactéries, virus, spores). La méthode de stérilisation dépend du produit à stériliser (on ne stérilise pas une table comme on stérilise un médicament).

But stérilisation : diminuer de 6log la contamination microbienne de départ. Il existe une probabilité de non-stérilité (risque de 10^{-6})
L'efficacité de la stérilisation dépend **du degré de contamination initial** → intérêt de contrôler **l'environnement** de la stérilisation (air filtré...)

/!\ La stérilisation se fait à l'intérieur du conditionnement

/!\ En milieu hospitalier, utilisation préférentiel de chaleur humide, éthylène glycol et filtration stérilisante

Rq : les solutions sucrées favorisent le faible développement de germes. Un sirop à concentration de saccharose **>65% masse/masse** n'a pas besoin de conservateur

Méthodes abordées :

- *Chaleur humide
- *chaleur sèche
- *les gaz
- *l'irradiation
- *la filtration stérilisante

A. Stérilisation par la chaleur

Meilleure méthode de stérilisation de médicaments mais contre indiquée pour les substances thermosensibles.

Cette méthode permet la **destruction de spores** qui sont souvent responsables de la résistance de micro-organismes à la stérilisation.

Le nombre de germes survivants est inversement proportionnel à la durée de traitement (Dt) à température constante.

Ceci est caractérisé par la loi **logarithmique** de décroissance suivante :

$$\text{Log (N/N0)} = - \text{Dt}$$

Cette loi logarithmique dépend du nombre initial de germes (N/N0). La définition standard de N0 étant $N0=10^6$

Amélioration de la stérilisation avec une modification du **temps** de stérilisation et de la **température** de stérilisation, déterminés par des **constantes** :

- ❖ **Temps de réduction décimale DT** à une température donnée : Le DT étant le temps nécessaire pour réduire la population de micro-organisme d'un facteur 10.
- ❖ **Valeur d'inactivation thermique Z** : élévation de température nécessaire pour diminuer la valeur de DT d'un facteur 10
- ❖ **Valeur stérilisatrice(N0)** : **Temps équivalent** qu'il aurait fallu appliquer si on était resté à la température de référence en comparaison avec la température augmentée, pour avoir la même efficacité. Moyen de comparaison avec des valeurs fixes. On calcule le gain de temps en fonction de la température

1. Stérilisation par chaleur humide (processus le plus répandu)

Mécanisme : utilisation de vapeur d'eau comme gaz de stérilisation ($T \geq 121^\circ\text{C}$). Hydrolyse des chaînes peptidiques CONH, noyau et paroi des microorganismes et **spores**.

Utilisé pour la stérilisation de produits dans ampoule (utilisation de l'eau de la solution)

Cycle de stérilisation : hétérogène, on alterne entre

- Phase de vide : commence avec une phase de purge pour éliminer l'air
- Phase de plateau : augmentation de la température jusqu'à température donnée (de référence)

▪ **Avantages :**

- très efficace et répandu
- non toxique** (utilisé pour les médicaments)
- températures **basses**, entre 120° et 140°
- bien métrisée**, normes de stérilisation connus.

▪ **Inconvénients :**

- Ne fonctionne pas pour les produits thermosensibles
- Ne fonctionne pas pour les produits sensibles à l'oxydation (métaux...)

Précautions à prendre :

- qualité et pureté de l'eau
- qualité de la vapeur : le système doit être purgé pour éviter les poches d'air. Une absence d'homogénéité de la vapeur ne permet pas une stérilisation optimale dans toutes les zones du produit.
- contrôle du titre de la vapeur saturée (% d'eau transformée en vapeur)

Applications :

- Stérilisation de médicaments et solutions injectables
- Stérilisation de matériel médico-chirurgical (acier inoxydable, verre, latex)

2. Stérilisation par chaleur sèche

Mécanisme : utilisation de l'oxygène de l'air pour entraîner une oxydation des protéines bactériennes. On utilise la convection de l'air dans l'étuve. Cette méthode prend plus de temps que la méthode par chaleur humide.

Dans étuves sèches à pression atmosphérique :

1. Chauffage à 180°C
2. Chauffage à 220°C pour dépyrogéniser

Application

- Récipients et objets métalliques qui ne supportent pas l'humidité
- N'est pas utilisé pour les médicaments ++

B. La filtration stérilisante (utilisation ++)

S'applique pour les **gaz** et liquides monophasiques. Plus compliqué que la chaleur humide via autoclave

Mécanisme : filtration du produit avec rétention des agents souillants.

Les pores du filtre doivent avoir un diamètre **inférieur ou égal** à **0,22 µm**.

/! Le diamètre des pores doit être compatible avec le PA. S'il y a une rétention du PA, les concentrations du produit final ne seront pas exactes.

C. Stérilisation par agents chimiques

1. Le formaldéhyde (utilisation --)

-**dénature les protéines par alkylation**

-se vaporise

-pénétration **lente** et **faible** dans le produit ou lieux à stériliser

-**corrosif et irritant** (n'est pas utilisé pour matériaux fragiles)

-coût **très faible** !

Application : uniquement pour les **locaux** (JAMAIS pour les médicaments)

2. L'oxyde d'éthylène (OE)

- gaz **très réactif**, inflammable et toxique ainsi qu'**explosif** et **inodore** (dangereux)

- mélangé à des gaz inerte (azote et gaz carbonique) pour abaisser le risque d'explosion

- **dénature les protéines par alkylation**. Nécessite une certaine **humidité** pour alkyler.

- **diffusible ++++**, traverse solides poreux

Application :

Très utilisé en hôpitaux et industries ainsi que pour le **matériel médico-chirurgical à usage unique** (diffuse à travers le plastique) et pour les **plastiques thermosensibles**.

Paramètres importants :

- Concentration en OE dépendant de la température (entre 37° et 60°C), de l'objet et du temps de contact.

- L'humidité relative : permet alkylation et diffusion

- Temps d'exposition

- Temps de désorption : **très long +++**, gros désavantage.

■ Inconvénients

-Polyéthylène relâche l'OE rapidement, le latex lentement

-Toxicité

-Désorption lente

-H₂O et CL⁻ transformés en dérivés toxique : éthylène glycol et éthylène chlorhydrine

-Humidité difficile à maîtriser

-Seuil olfactif haut (seuil d'explosion inférieur au seuil olfactif)

-OE est sensible à la chaleur

D. Sterilisation par rayonnements ionisants

Issus principalement du **radium** et **cobalt**. On utilise des rayons gamma (plus pénétrants). L'énergie est faible (<5 MeV), il n'y a pas de risque de radioactivité.

Mécanisme : RI → radiolyse de l'eau → peroxydation lipidique
L'action est **cumulative, proportionnelle** à la dose.

La dose absorbée dépend de :

- L'activité recherchée et de la source
- La distance substance-source de RI
- Le temps d'exposition et le nombre de passages devant la source
- La nature du produit, sa composition, sa densité et son conditionnement

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Pénétration importante (stérilisation dans emballages étanche) ❖ Procédé fiable et reproductible ❖ Stérilisation à froid ❖ Procédé maîtrisé 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Modification possible des propriétés physico-chimique des médicaments ou matériaux

Précautions à prendre :

- répartition homogène des rayons et intensité contrôlée des rayons (utilisation d'un dosimètre)
- Attention au **plexiglas** qui s'assombrit avec les rayons

Applications

- Certains médicaments thermosensibles
- ATB (conservateurs antibactérien) non stérilisables par chaleur humide
- Sels ou esters
- Matériaux chirurgicaux +++
- Tissus vivants (greffons osseux...)

Watt & Haddock

V. LES TÉMOINS DE STÉRILISATION

A. Temoins physico-chimiques

Substance qui témoigne du passage par la phase de stérilisation (bande thermosensible changeant de couleur en contact avec **vapeur d'eau pour la chaleur humide** ou lorsque $T^{\circ}=T^{\circ}\text{fusion}$ pour la chaleur sèche)

B. Indicateurs biologiques

Témoins qui permettent de vérifier **la quantité de germes réduite**. Une population dénombrée d'un germe connu doit voir sa population diminuer de **6Log**.

Ces témoins appartiennent souvent à la famille des **bacillus** (ex : **Bacillus Thermophilus** comme témoin de stérilisation par chaleur humide).

On utilise des espèces microbiennes très **résistantes**, souvent sous forme de **spore** (car plus résistant) comme gage de qualité de la stérilisation.

