

LES OPERATIONS PHARMACEUTIQUES

Pr Diane BRAGUER

PREMIERE ANNEE DES ETUDES DE SANTE

**UE 14s
2017-2018**

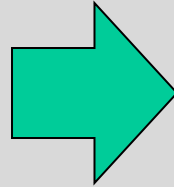


LES OPERATIONS PHARMACEUTIQUES

Les opérations de mélange

L'opération de granulation

L'opération de dissolution



Concernent les poudres

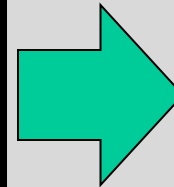
L'opération de filtration

L'opération de permutation

L'opération d'osmose inverse

L'opération distillation

L'opération d'ultrafiltration



Eaux pharmaceutiques

L'opération de dessiccation

L'opération de stérilisation

I. LES MELANGES

- **Introduction**
- **Mécanismes physiques mélange / démélange**
- **Caractéristiques des poudres à mélanger**

I MELANGE DES POUDRES (substance active et excipients)

1.INTRODUCTION

Le mélange est une opération de base dans l'industrie pharmaceutique, pour toutes les formes pharmaceutiques (cp, gélule, aérosol)

But : obtenir une grande 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

Étapes du mélange

Pesée Matières Premières

Traitement Matières Premières

Tamisage-Broyage

Pré-mélange

Mélange

2.MECANISMES DE MELANGE

A.Convection

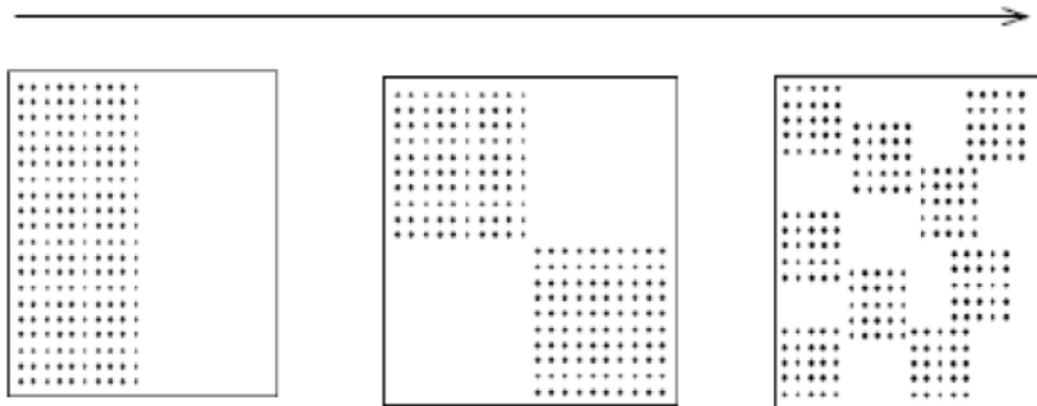
Mouvement en masse de **groupes de particules** au sein de la poudre.

Développement des surfaces de contact entre les divers composants

Mélange à grande échelle.

Nécessite souvent une pale d'agitation

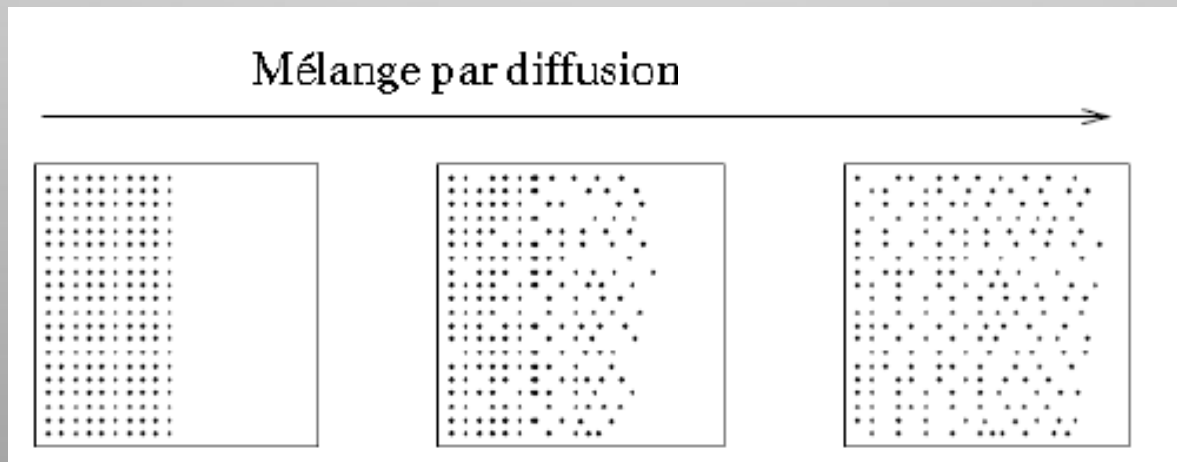
Mélange par convection :



B.Diffusion

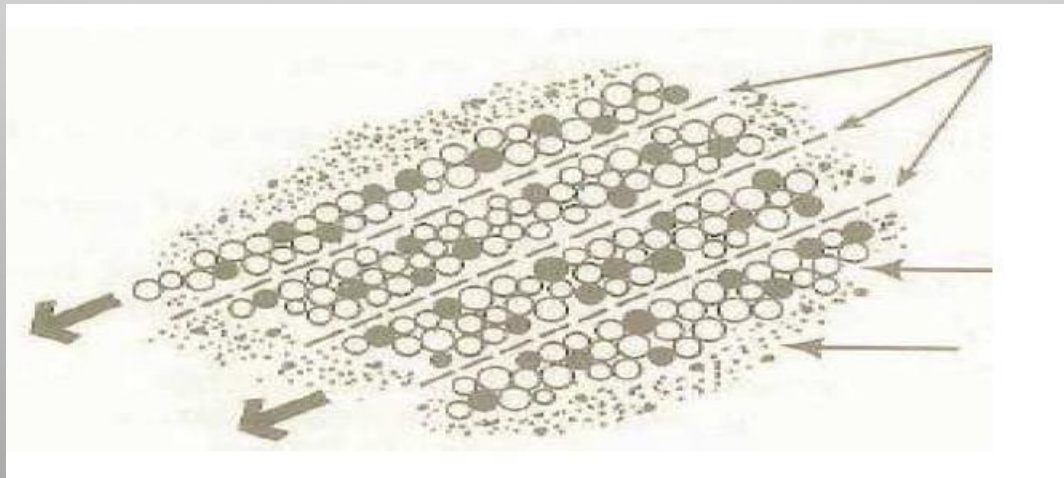
Mouvement individuel de particules.

Mélange à petite échelle



C. Cisaillement (Glissement)

Glissement des couches de particules les unes sur les autres dans la masse de poudre



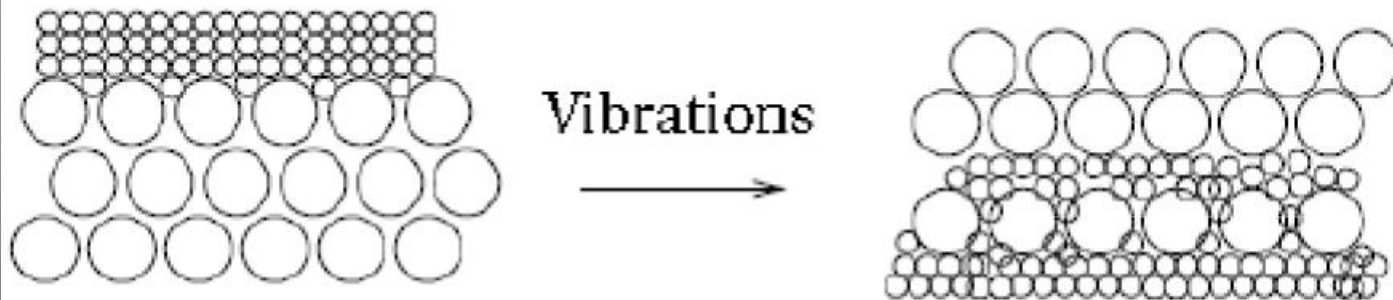
Les mélangeurs industriels ont une action qui combine ces différents mouvements avec une prédominance pour un mécanisme

3.ACTION DE DEMELANGE

Processus de mélange est généralement accompagné d'un processus de **démélange ou ségrégation**.

Mécanisme de percolation : passage de haut en bas des particules fines à travers un lit de particules plus grosses.

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



ACTION DE DEMELANGE

Ségrégation :

Apparition d'espaces interparticulaires pendant le mélange

Favorise l'écoulement des fines particules dans les interstices laissés par les particules de plus grande taille

Plus l'écart de taille entre les particules est grand, plus le phénomène de ségrégation risque de se manifester

La ségrégation se développe pendant la manipulation du produit en aval : vidange, sortie du mélangeur, transfert, stockage, transport.

Selon l'importance du phénomène, il sera nécessaire de **modifier la granulométrie des composants ou de granuler.**

4.CARACTERISTIQUES DES POUDRES A MELANGER

- Granulométrie (taille)**
- Forme particules**
- Masse volumique réelle**
- Masse volumique apparente
(tassée, non tassée)**

4.CARACTERISTIQUES DES POUDRES A MELANGER

A. Taille des particules des différents composants :

Si taille particules des différents composants est proche, le mélange sera homogène

➔ nécessité de broyer et/ou tamiser les différentes poudres

B. Densité des poudres

Particules les plus denses tendent à se retrouver au fond récipient, les moins denses en haut

Risque : ségrégation des particules, mélange instable

CARACTERISTIQUES DES POUDRES A MELANGER

C. Etat de surface

Géométrie (forme) et surface (charges électrostatiques, forces de Van der Waals) de la particule influencent de nombreux paramètres physico-chimiques

- **Solubilité**
- **Mouillabilité**
- **Adhérence**

D. Pourcentage des composés dans 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**
- **Mélanger entre eux les constituants en faibles %**

CARACTERISTIQUES DES POUDRES A MELANGER

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

Ces propriétés influencent la capacité d'écoulement des mélanges et l'uniformité des masses obtenues par compression (comprimés)

II. LA GRANULATION

- **Définition et objectifs**
- **Les étapes de la granulation humide**
- **Les avantages de la granulation**

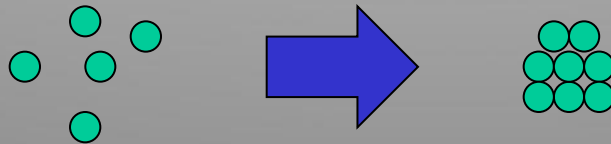
II GRANULATION DES POUDRES

Définition

Opération permettant la transformation d'une poudre difficilement utilisable en agglomérats solides de particules : granulés ou grains

Objectif : Préparation de granulés

- pour suspensions extemporanées
- destinés à fabrication des comprimés



Granulation permet la modification de la texture du mélange grâce :

- **Densité + élevée**
- **Meilleur écoulement**
- **Porosité > favorisant dissolution**
- **Compression facilitée (poids uniforme/propriétés mécaniques)**

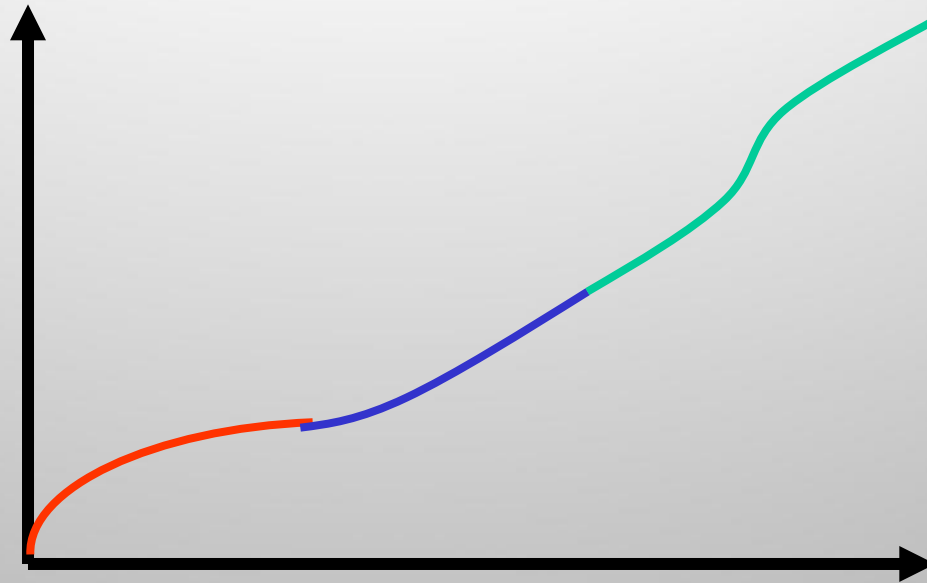
Exemple de la physique de la granulation

Granulation humide

Formation du grain

- **Liquide de mouillage va créer des liaisons entre particules : formation de ponts liquides**
- **Croissance des grains proportionnelle quantité solution mouillage et agitation mécanique**

**Diamètre
grains**

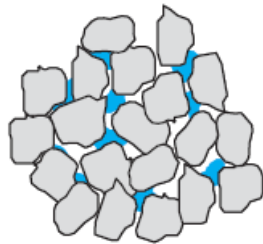


Nucléation : Eau pendulaire

Transition : Eau funiculaire

Grossissement : Eau capillaire

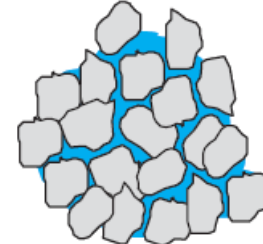
**Quantité liquide
mouillage**



pendulaire



funiculaire



capillaire

(diapo suivante)

Phases granulation humide

- 1. Nucléation** : apparition du nucléi (noyau) sous effet de la répartition du liant et de l'agitation mécanique
- 2. Transition** : phase de croissance contrôlée du grain
- 3. Grossissement** : phase de réunion de plusieurs grains entre eux

Mouillage permet coalescence particules

Liquide se trouvant à la surface \longrightarrow création liaisons entre grains avec déformation plastique à la surface

Plasticité/Agitation mécanique/chocs : arrondissement grains

Granulation humide

Opération longue mais largement utilisée en pharmacie

Permet obtenir :

- Meilleure homogénéité**
- Ecoulement optimal**
- Meilleure cohésion comprimés**
- Réseau réticulé créé peut favoriser dissolution du produit/eau, organisme**
- Permet améliorer biodisponibilité**

PROPRIETES DES GRANULES

- **Ratio de mouillage : masse liq/sol**
- **Vitesse de rotation**
- **Angle inclinaison**
- **Masse de solide**
- **Taille et distribution granulométrique poudre**
- **Propriétés physico-chimiques liant**
- **Présence nuclei**
- **Débit alimentation solide et liant**



Taille ++
Distribution granulométrique ++
Porosité ++
Résistance mécanique ++
Solubilité
Plasticité

III LA DISSOLUTION

L'OPERATION DE DISSOLUTION

Introduction

Facteurs de dissolution

- **Définition solubilité et notion de constante diélectrique**
- **Température**
- **pH**
- **Polymorphe**
- **Hydrates et solvates**
- **Adjuvants**

Optimisation solubilité

- **Solvants et salification**
- **Eutectiques et solutions solides**
- **Esters**
- **Notion de vitesse de dissolution**

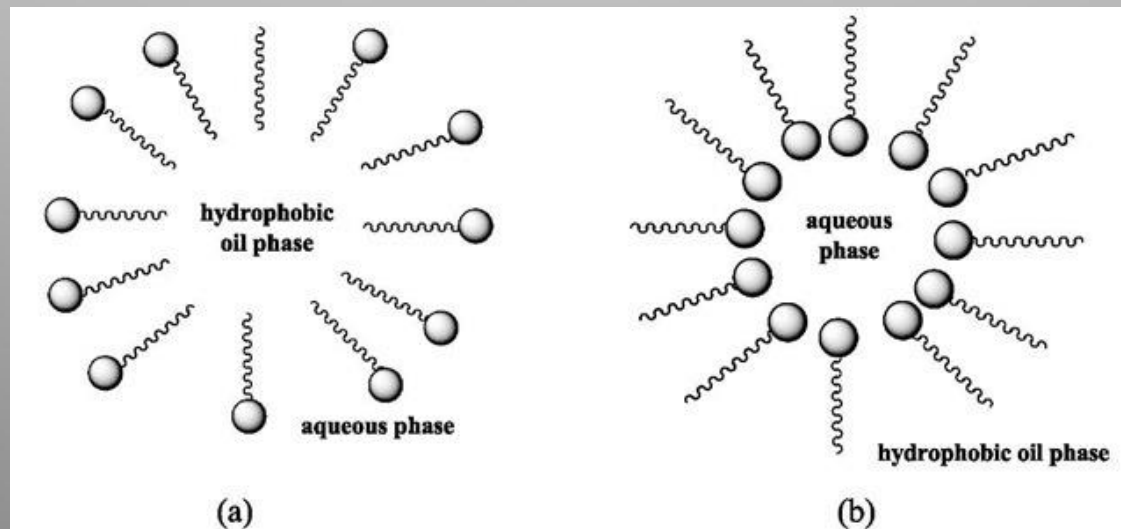
1.Introduction :

Dissolution est une opération consistant à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide (solvant ou véhicule)

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 μm



MICELLE DIRECTE

MICELLE INVERSE

Solubilité :

Dépend de la nature du corps à dissoudre et du solvant

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

Substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent dans les solvants polaires

Substances riches en groupements hydrophobes se dissolvent dans solvants apolaires

2. Facteurs et dissolution

Notion de **constante diélectrique** : Propriété fondamentale des liquides polaires est la valeur élevée de leur constante diélectrique.

Plus elle est importante, plus le solvant est polaire et meilleure sera la solubilité.

Eau : La force d'attraction entre deux ions de signes contraires est donc réduite d'un facteur 78,4 dans l'eau par rapport au vide (pouvoir dissociant).

Solvant	ϵ
Eau	78,4
Formamide	109
Méthanol	33,6
Ethanol	24

a. Température :

Solubilité d'une substance varie avec température

Loi différente selon nature électrolytes (fort, faible ou non électrolyte)

En général, solubilité augmente avec température sauf :

- **Dissolution exothermique**
- **Gaz + soluble à froid**
- **Electrolytes selon les formes d'hydratation**
- **Glycérophosphate calcium/Citrate calcium**

Attention produits sensibles à T°

b.pH

Paramètre important lors de la dissolution par ionisation

- **Degré ionisation**
- **Interactions des groupements avec solvant**
- **Propriétés cristallines**

Cas des Principes Actifs (PA) acides

Relation entre solubilité du PA, le pH et le pka du PA

PA acides comme AINS sont **moins solubles en solutions acides** qu'alcalines car les espèces chimiques **non dissociées prédominantes** ne peuvent avoir les mêmes **interactions avec les molécules d'eau** que les formes ionisées rapidement hydratées

c.Polymorphisme : Structures cristallines / amorphe

Une molécule à l'état solide peut exister :

✓ **A l'état cristallin**

✓ **A l'état amorphe, caractérisée par l'absence d'organisation**

✓ **Substance + soluble à l'état amorphe que cristallin : Pour dissoudre une substance, l'eau doit dissocier les molécules liées entre elles**

✓ **C'est la forme cristalline la – stable qui est la + soluble (à température donnée) pour des raisons thermodynamiques**

Certains PA peuvent cristalliser dans plusieurs systèmes cristallins différents en fonction T° , P° , conditions de fabrication, conservation → notion de polymorphisme

2 polymorphes d'un même composé diffèrent d'un point de vue physique : point de fusion, solubilité, propriétés optiques et électriques

d. Formation d'hydrates et solvates :

Se forment **pendant la synthèse, la fabrication et le stockage** de la forme pharmaceutique

Pendant la cristallisation, eau ou molécules de solvant se combinent avec le produit selon des liaisons + ou – stables
→ formation d'hydrates, solvates

Propriétés différentes/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

e. Adjuvants :

Solubilité d'un produit peut varier en fonction de substances ajoutées.

- **Salicylate sodium et benzoate sodium** favorisent dissolution de la caféine

- **Modification solubilité** d'une molécule par **ajout de tensio-actif (TA)**. Pas véritable dissolution, car obtention de **pseudosolutions** (substances hydrophobes + TA)

- **Modification de la structure** apparentée d'une molécule : **Complexation** pour s'adapter ou s'insérer dans la structure de l'eau (ex cyclodextrine, diapo suivante)

Exemple : Agents complexants riches en groupements hydrophiles

Cyclodextrines

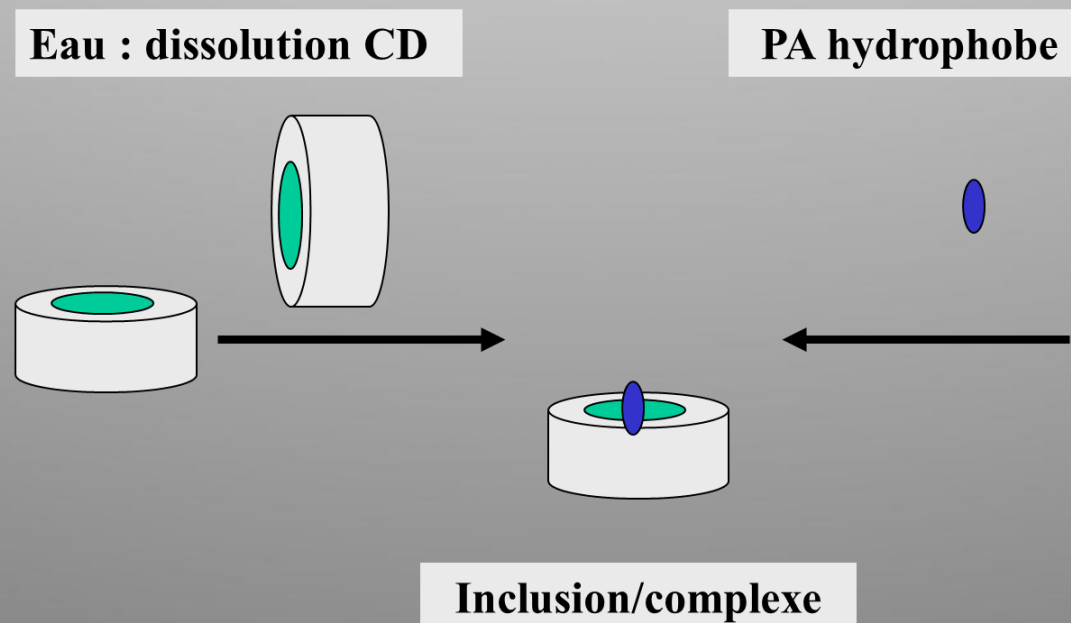
Les cyclodextrines sont des dérivés de l'amidon obtenus par hydrolyse enzymatique composées de 6, 7 ou 8 unités glucose liées en 1-4.

Il existe β , λ , γ cyclodextrines, la β utilisée

Molécule « cage » à caractère amphiphile très riche en groupements hydrophobes à l'intérieur de la cavité et en groupements hydroxyles à l'extérieur. Permet l'inclusion (encapsulation) de substances hydrophobes.

Cyclodextrines

•2-hydroxypropyl β cyclodextrine comme agent de solubilisation, augmente la solubilité de la progestérone très fortement (88 fois dans solution à 1,5%)



3.Optimisation de la solubilité :

a. Solvants et salification

•Utilisation de mélanges de solvants : polarité, tension interfaciale, dissociation électrolytes → variation de la constante diélectrique du solvant

•Salification : dépend du sel utilisé

Exemple tétracycline, solubilité/eau :

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

b. Formation d'eutectiques ou solutions solides

Eutectique :

mélange solide de 2 substances, mélange dont le point de fusion est généralement inférieur aux points de fusion des substances isolées

Obtenu par cristallisation d'un mélange de 2 substances peu ou pas solubles, l'une dans l'autre

Lidocaïne/prilocaine crème EMLA

c. Solutions solides

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 des 2 composants jusqu'à refroidissement total (solidification). Le produit solide est **pulvérisé**.

Comme pour les mélanges eutectiques, les solutions solides correspondent à un mélange solide de deux composants à la différence près que la taille de la **phase dispersée** est, dans le cas des solutions solides, **réduite à son maximum, la taille moléculaire**

➔ Libération PA à l'état moléculaire ➔ Augmentation vitesse dissolution (la matrice se dissout rapidement), donc de la vitesse d'absorption dans l'organisme

Cas particulier

Formation d'esters = estérification

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

- **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

4. Les opérations de dissolution

a. Vitesse de dissolution :

Donnée par la loi de Noyes et Whithney

$$**V_d = K S (C_s - C_t)**$$

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 dont

T° , viscosité, degré agitation, diffusion

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

b. Dissolution complète :

C'est une mise en solution

Dissolution complète quand 2 phases distinctes en contact n'en donnent plus qu'une = Une seule phase à la fin de l'opération et pas de résidu à la filtration

On obtient un mélange des molécules des deux corps mis en présence

En général, le PA est d'abord divisé sous forme de poudre pour présenter une + grande surface de contact avec le solvant

(Augmentation de la vitesse de dissolution)

c. Dissolution extractive :

Extraction par le solvant de certaines parties de la plante (drogue) seulement

Le solvant réalise une dissolution extractive

Dans drogue, des substances nécessaires à la vie de la plante (sucres, lipides, protéines, sels minéraux, eau, pigments, enzymes)

Parmi celles-ci, certaines seulement utilisées en thérapeutique (Principes actifs)

**Dissolution extractive, extraire 1 ou plusieurs PA d'une drogue.
Exemple opium :**

Morphine (analgésique), codeïne (antitussif), papavérine (vasodilatateur)

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant la granulation des poudres ?

- A) C'est une opération pharmaceutique destinée à la fabrication des comprimés**
- B) C'est une opération pharmaceutique très employée**
- C) Elle permet d'améliorer la biodisponibilité en favorisant la dissolution de la substance active**
- D) Dans la granulation liquide, la taille des grains est inversement proportionnelle à la quantité de liquide**
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses**

Fin des poudres

Purification eau et solutions

Opérations de séparation

Filtration

Permutation

Osmose inverse

Distillation

Ultrafiltration

Les eaux pharmaceutiques

IV LA FILTRATION

Filtration :

1.Définition

Chimique

Consiste à séparer au moyen d'un **réseau poreux**, une **substance solide ou liquide** retenue par cette surface d'une **autre substance** liquide ou gazeuse capable de la traverser

Pharmaceutique

Filtration est l'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 résultant de cette opération se nomme filtrat

2.Objectifs de la filtration :

•**Purification d'une solution**, d'un milieu liquide en Gn, en éliminant toutes les particules solides qu'il renferme (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)

•Filtrer, non pas pour éliminer les **particules solides** en suspension, mais pour les **recueillir (précipité)**

•Intérêt pour les 2 phases : solides (PA) et solvant

3.Mécanismes de rétention

Criblage ou tamisage

Phénomène mécanique. Le filtre retient particules **avec taille > celles pores réseau**

Accumulation particules : **phénomène colmatage**, baisse du débit ou arrêt écoulement filtrat.

Prévoir surface importante

Préfiltres

3. Mécanismes de rétention

Adsorption

Phénomène physique avec **rétention** à l'intérieur d'un réseau de canaux des particules dont la **taille < taille pores**

Particules ionisées, forces électrostatiques

Adsorption influencée par débit

Variation P° peut entraîner désorption

Compétition entre particules adsorbables

Effet d'inertie

Sont retenues **dans un recoin substance poreuse**

Influencée par débit

3. Caractéristiques du réseau

Un réseau est défini par sa porosité et son débit

Porosité :

Le diamètre des canalicules ou pores

Débit

Approche théorique donnée par loi de Poiseuille

$$D = \frac{N \Delta P r^4}{8 \eta L}$$

D = Débit en ml/mn

N = nombre de canalicules

ΔP = différence P° entre entrée/sortie

R = rayon des canaux L = longueur canalicules /épaisseur

η = viscosité liquide en mPas

Contrôles :

Pendant filtration :

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

Après filtration :

- **Point de bulle**
- **Absence particules suspension**
- **Non adsorption PA/filtre**
- **Impuretés solubles apportées par le filtre**

Point de bulle : mesure de la pression d'air nécessaire pour forcer le liquide à travers le plus grand pore mouillé d'une membrane.

La valeur du point de bulle est définie quand le pore le plus grand laisse passer une bulle ; plus le pore est grand, moins la pression nécessaire pour former la bulle est élevée. Elle est exprimée en bar (ou en psi) pour les membranes.

V LA PERMUTATION

Permutation = échange d'ions

Minéraux classe des zéolithes permettent échanges Na-Ca



On régénère zéolithe en trempant minéral dans solution concentrée en ions Na⁺ (NaCl)

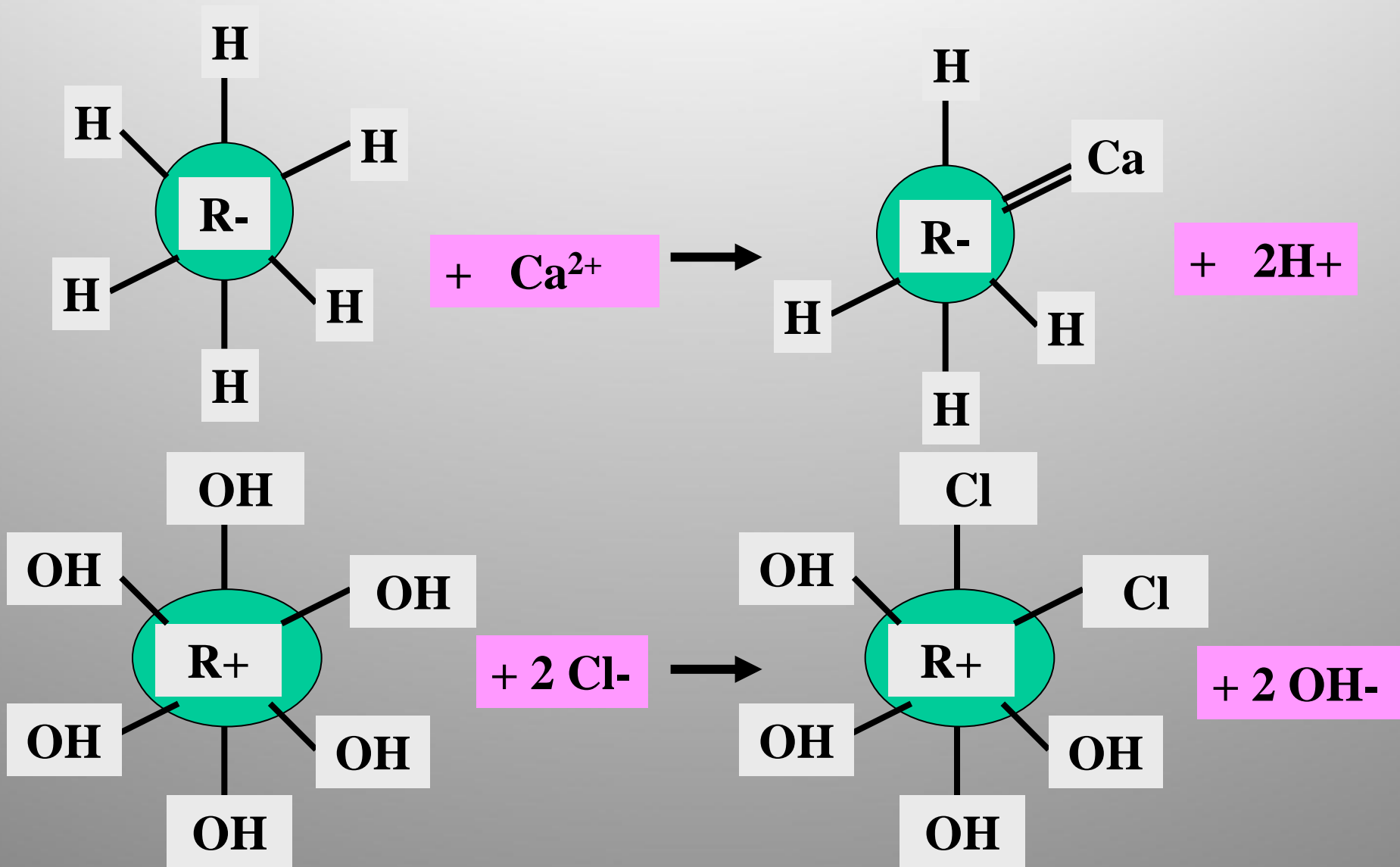
L'échange ionique est réversible

Zéolithes synthétiques : Permutites

Silicoaluminates alcalins hydratés

Dans ces 2 cas il n'y a pas déminéralisation mais adoucissement : élimination des ions calcium pour éviter entartrage

Résines échangeuse d'ions : Bipermutation



1/ échange de cations par des protons avec la résine anionique

2/ échange d'anions en OH avec la résine cationique : bilan on élimine les sels (cations et anions) que l'on remplace par de l'eau

Régénération résines par passage sur eau acidulée (acide sulfurique ou chlorhydrique 1 %), puis solution alcalines

Colonnes dans lesquelles les 2 types de résines sont mélangés : échangeurs à lits mélangés

Obtention d'une eau parfaitement déminéralisée par la Bipermutation

Avantages :

- Eau très pure
- Grand débit
- Très bon marché
- Eau non stérile ni apyrogène, Attention développement de microorganismes dans les résines (contamination)

Intérêt

Adoucissement

Traitement de l'eau riche en calcium (eau dure) (sulfites et carbonate de calcium)

Sels de calcium + solubles à froid qu'à chaud

Problème d'entartrage avec les distillateurs, radiateurs, chaudières

Utilisation pour les bioréacteurs et le nettoyage

VI L'OSMOSE INVERSE

Osmose inverse

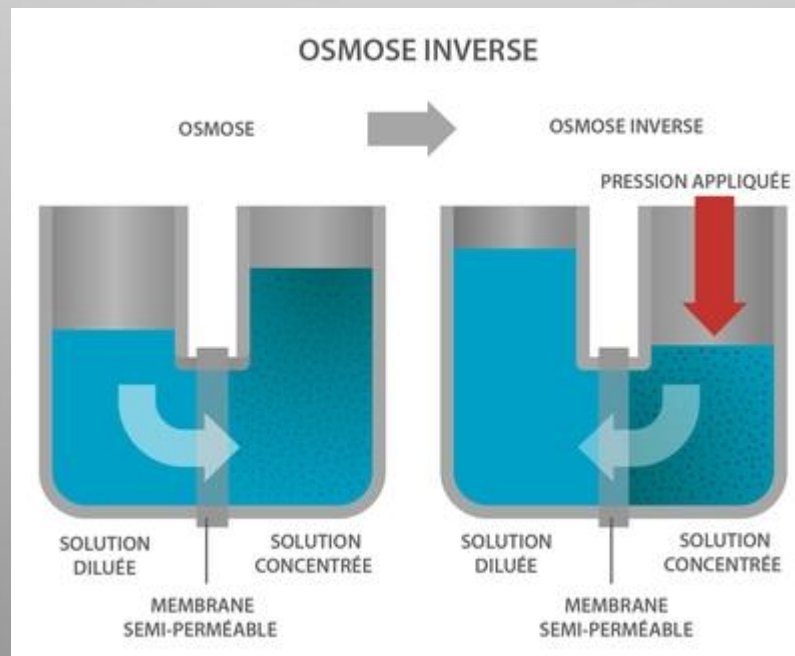
Phénomène osmose : phénomène naturel de diffusion d'un solvant au travers d'une membrane semi-perméable, séparant 2 solutés

Membranes semi-perméables sont perméables aux solvants, mais peu ou pas aux éléments dissous

Phénomène osmose correspond 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**

Inverser le phénomène = osmose inverse

Appliquer une Pression suffisante sur le compartiment contenant la solution la + concentrée



Avantages :

Eau déminéralisée, prix faible

Stérile apyrogène

Pas de particules

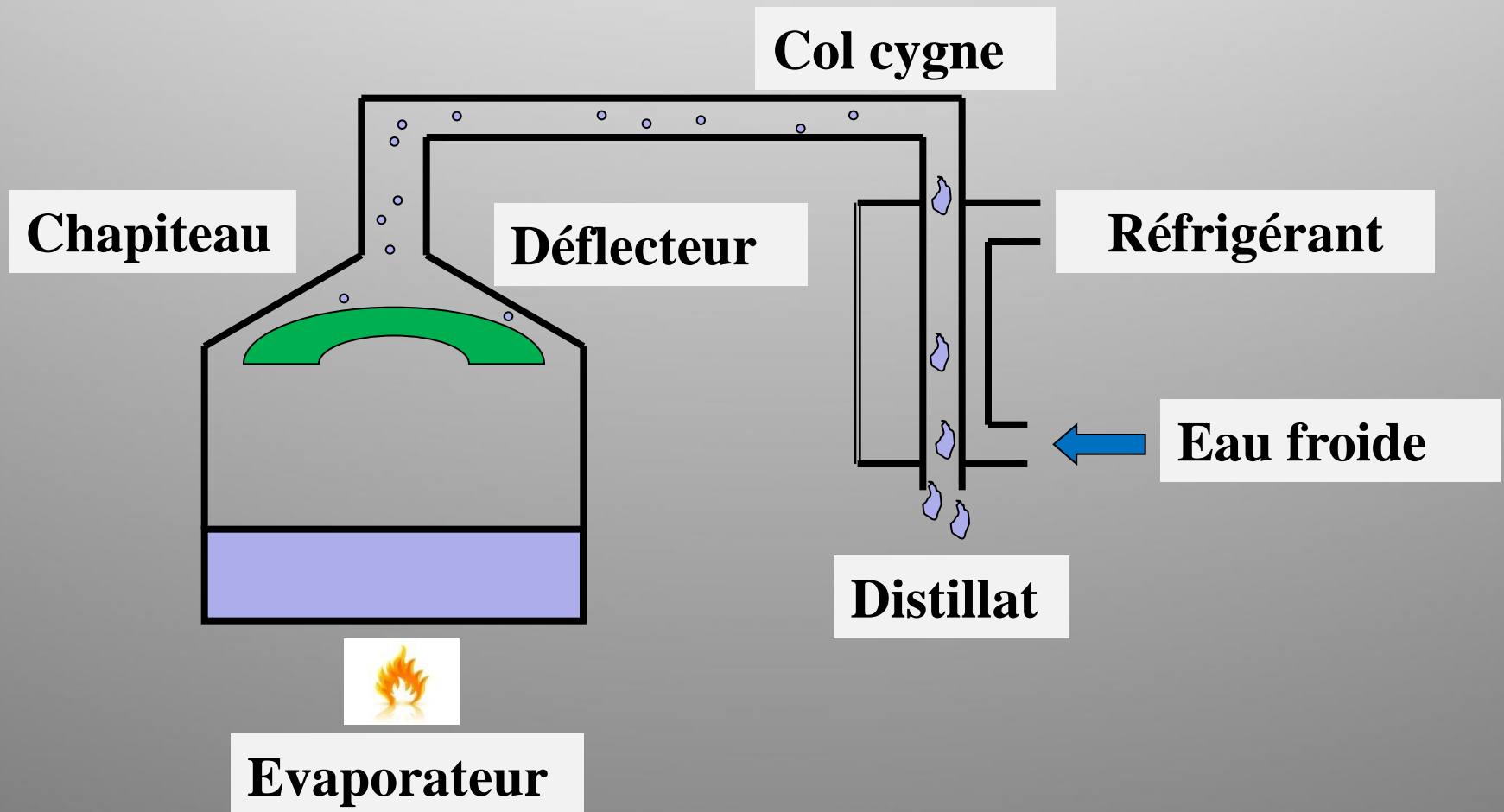
Rinçage flacons pour injections

VII LA DISTILLATION

Distillation

Processus qui consiste à chauffer l'eau jusqu'à évaporation

La vapeur d'eau est ensuite condensée puis collectée



Appareillage : Distillateur

Evaporateur + condensateur acier inoxydable

Chauffage de l'eau par canalisation avec vapeur d'eau surchauffée

Défecteur pour éviter le primage (impuretés)

Evaporateur alimenté constamment par eau déminéralisée

Précautions :

Attention à l'**entartrage** : formation de sels de calcium. Eaux dures, présence de calcium en grandes quantités, donc attention à la qualité de l'eau à distiller

Problème de **primage** : substances non volatiles peuvent être entraînées par la vapeur obtenue par distillation

Lors d'un chauffage et ébullition chaotique

Éviter en régularisant ébullition, gaz inerte ou air au fond récipient

Interposer obstacles qui récupèrent impuretés :

- Anneaux de verre
- Déflecteurs en métal
- Création de chicanes récupérant impuretés

Impuretés volatiles :

CO₂, NH₃

existent dans l'eau à distiller ou apportées par atmosphère

→ Faire subir à l'eau un dégazage

→ Élimination fraction de tête

→ Élimination de l'oxygène (problème oxydation) par barbotage de l'eau dans azote

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 et eau p.p.i. contre les microorganismes (stérilité)

VIII ULTRAFILTRATION

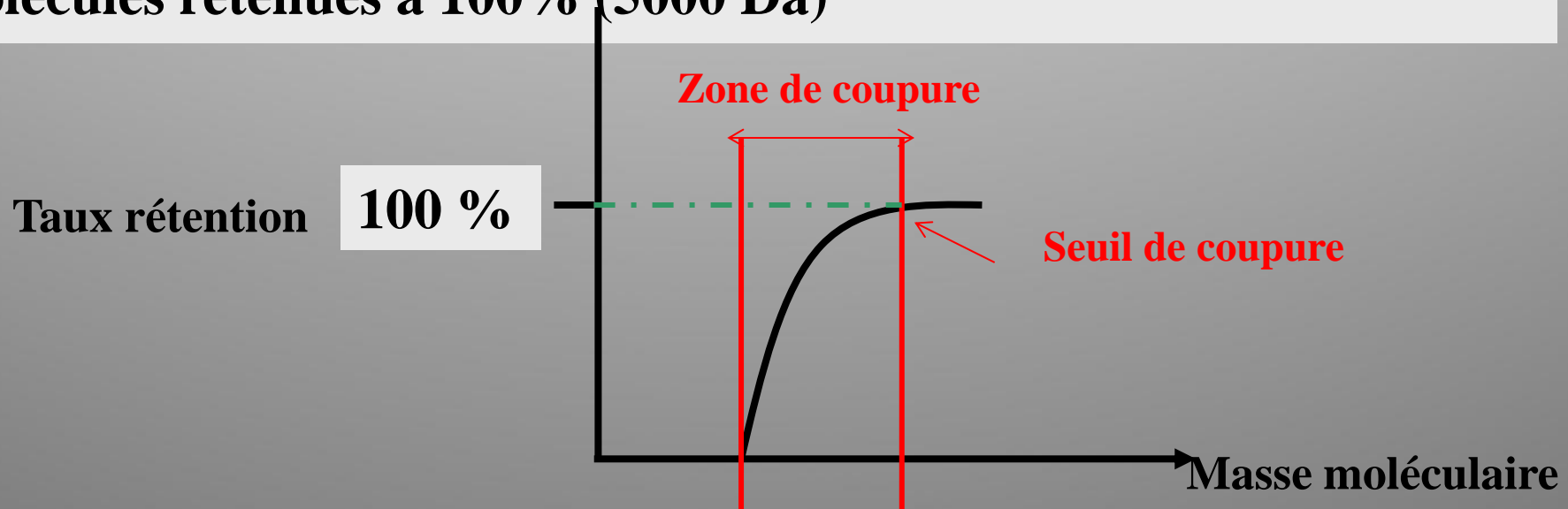
Méthode de filtration **sous pression**

Séparer les molécules dissoutes dans eau en **fonction de leur taille ou poids moléculaire**

Utilisation d'une membrane de perméabilité sélective (Ultrafiltre) caractérisés par 2 paramètres :

- **Zone de coupure** : délimite la gamme des masses moléculaires retenues partiellement (0-100%) (ex: 2000-5000Da)

- **Seuil de coupure moléculaire** : correspond à la + petite taille de molécules retenues à 100% (5000 Da)



Ultrafiltration :

Pas d'élimination des sels minéraux (pas pour l'obtention d'eau déminéralisée)

Retiennent les molécules organiques à partir d'une certaine taille (donc les substances pyrogènes)

Retiennent les particules non dissoutes, les microorganismes et les virus

Pré filtration pour éviter le colmatage

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant la solubilisation d'un principe actif ?

- A) Les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent dans les solvants apolaires**
- B) Le plus souvent, la solubilité augmente avec la température**
- C) L'ajout d'un tensio-actif augmente la solubilité**
- D) L'estérification d'un principe actif augmente sa solubilité**
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses**

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant la filtration ?

- A) Le criblage est un mécanisme de rétention des particules dont la taille est inférieure à celle des pores du filtre**
- B) L'adsorption est un mécanisme de rétention des particules dont la taille est inférieure à celle des pores du filtre**
- C) L'effet d'inertie est un mécanisme de rétention**
- D) La mesure du point de bulle permet de vérifier l'état d'un filtre avant son utilisation**
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses**

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant l'eau déminéralisée ?

- A) La bipermutation permet d'éliminer les cations en les échangeant avec des protons**
- B) La bipermutation permet l'obtention d'eau stérile**
- C) L'osmose inverse nécessite qu'une forte pression soit appliquée dans le compartiment contenant la solution riche en sel**
- D) L'osmose inverse permet l'obtention d'eau stérile**
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses**

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant la distillation ?

- A) Le primage est causé par la présence de calcium dans l'eau**
- B) Le primage peut être évité en plaçant un déflecteur dans l'évaporateur**
- C) L'appareillage est en acier inoxydable pour éviter la contamination par des microorganismes**
- D) On évite la présence des impuretés volatiles dans l'eau comme le dioxyde de carbone en utilisant de l'eau déminéralisée**
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses**

EAUX PHARMACEUTIQUES

Eau purifiée :

Préparation à partir d'eau potable par distillation, échangeur d'ions, ou autres procédés. C'est une eau déminéralisée

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

Liquide limpide, incolore, inodore, insipide

Eau p.p.i. vrac :

Essais identiques à ceux eau purifiée

Conservation à l'abri d'un risque de développement de microorganismes

Donc éviter la formation de substances pyrogènes

T° entre 80 et 90° C

Cuve stockage

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

Stérilité et endotoxines bactériennes (essais)

Préparations pour irrigation :

On les rapproche des préparations parentérales

Préparations aqueuses, stériles de grand volume

Irrigation cavités, lésions, surfaces corporelles (intervention chirurgicale)

Dissolution 1 ou plusieurs PA, des électrolytes ou des substances osmotiquement actives dans eau p.p.i.

Ajustées en général à l'isotonie du sang (290-300 mosm/l)

Récipients unidoses

Essais stérilisation, endotoxines bactériennes, pyrogènes

Etiquette : utilisation en 1 seule fois et jamais en injection

Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse :

Comme pour eau purifiée (fabrication)

Quantités importantes utilisées en traitement (400 l/dialyse)

Certains ions ne sont présents qu'en quantités limitées

Exemple : Aluminium, zinc ++ peuvent être toxiques si quantité apportée est importante

Essais / ions

Essais contamination microbienne et endotoxines bactériennes

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant les eaux pharmaceutiques ?

A) L'eau purifiée est une eau déminéralisée utilisable pour les préparations injectables

B) L'eau pour préparations injectables (PPI) en ampoules doit être stérile et dépourvue d'endotoxines bactériennes

C) Les préparations pour irrigation sont utilisables en injection

D) L'eau pour hémodialyse est pauvre en aluminium
Les propositions A, B, C et D sont fausses

DESSICCATION

Définition :

Dessiccation ou séchage, a pour but éliminer un corps volatil contenu dans un autre corps non volatil.

Etats de l'eau :

•**Eau de cristallisation** ou de structure : liée chimiquement à la molécule, difficile à éliminer sans dénaturation de la molécule

•**Eau d'adsorption** : substance dans une atmosphère humide relative déterminée acquiert humidité en équilibre avec humidité atmosphérique. Spécifique pour chaque produit

Permet de fixer les conditions optimales de séchage d'un produit

Eau libre : imprègne la substance à sécher

DESSICCATION

- **Principe de la dessiccation**
- **Nébulisation**
- **Séchoir sous vide**
- **Lyophilisation**

DESSICCATION PAR AIR CHAUD

Introduction :

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

Utilisé pour les plantes

Il faut endroits aérés

Durée opération importante

Possibilité hydrolyse

Pollution par d'autres produits

Ne tient pas compte fragilité produits

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

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

Étuves, 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

Brassage masse humide jusqu'à dessiccation

+ rapide qu'en étuves

NEBULISATION

Définition :

La solution ou la suspension à sécher est dispersée sous forme de fines gouttelettes dans un courant d'air très chaud (convection)

Procédé qui augmente considérablement la surface de contact entre l'air et le produit

L'air de dessiccation : 150° C, Nébulisat avec T° 60° C

Dessiccation en une fraction de seconde : Il y a transformation instantanée en poudre

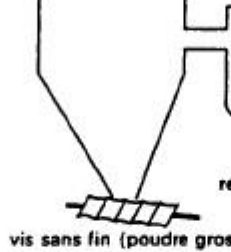
La surface en contact avec poudre est importante, les gouttes ont une taille d'environ $100\ \mu\text{m}$

Obtention de globules poreux

On peut sécher de cette façon les PA therm

Phénomènes oxydation sont peu important

Possibilité de réaliser opération sous gaz in



- Schéma d'un n...

Ce procédé permet donc la dessiccation de substances... l'hydrolyse. Il est utilisé dans l'industrie alimentaire (cat... extraits de plantes, extraits d'organes, préparation de cer... forme de poudres très légères qui se remettent facilement

1.3.6 – Lyophilisation ou cryodessiccation

La lyophilisation est une technique de dessiccation par su... de tissus animaux ou végétaux, etc ... préalablement soli... préalablement transformée en glace est vaporisée directer

La lyophilisation permet de résoudre des problèmes techn

- pour assurer la conservation d'un produit qui se
- pour dessécher sans les faire fondre les produ
- pour avoir un produit solide en petites doses... liquide qu'un solide en poudre. La répartition... flacons ou des ampoules et est suivie d'une ly
- pour faciliter l'obtention de produits pulvérule... stériliser un principe actif solide par la chaleur... sans inconvénients. La lyophilisation menée a... partant d'une solution stérilisée au préalable so
- enfin, application récente, pour la fabrication d... des comprimés et qui ont l'avantage de se diss

Première étape : la congélation

Doit être réalisée rapidement, de manière à éviter toute dé

Intérêt nébulisation :

- **Facile à remettre en solution**
- **Substances thermosensibles**
- **Substances sensibles oxydation/hydrolyse**
- **Lait nourrissons**
- **Poudres enzymatiques**
- **Extraits plantes**
- **Excipients**

SECHOIR SOUS VIDE

Dessiccation sous vide : pour baisser point ébullition liquides

Donc **chaleur de vaporisation est basse**

On va donc apporter – de calories pour l'évaporation qu'à pression ambiante

Intéressant pour les produits fragiles

•Armoires à vide : chauffage des plateaux par conduction ou I.R. le solvant évaporé est éliminé par réfrigérant, condensation vapeur et élimination

•Appareil de séchage rotatif : cylindre + pales rotatives soulevant produit pendant dessiccation, air chaud dans doubles parois des enceintes.

VITESSE EVAPORATION

$$V = \frac{KS (F - f)}{P}$$

P

K dépend nature produit à sécher

S : surface à sécher

F tension vapeur saturante (fonction de la température)

f : pression partielle de vapeur : exercée par la vapeur sur le produit

P : Pression

Comment augmenter la vitesse d'évaporation ?

- Augmenter la surface
- Diminuer la pression, en faisant le vide par exemple
- Augmenter la température donc F va augmenter
- Diminuer f : en balayant la surface avec de l'air (ventilation)

LYOPHILISATION

Définition :

Méthode de dessiccation **sous vide** et **basse température** =
cryodessiccation

Produit lyophilisé : lyophilisat

En général, en Pharmacie, les produits à lyophiliser sont en solution
aqueuse



Lyophilisat = poudre



Solvant = eau PPI

Principe :

Une étape de congélation

Une étape de sublimation

Une étape de condensation

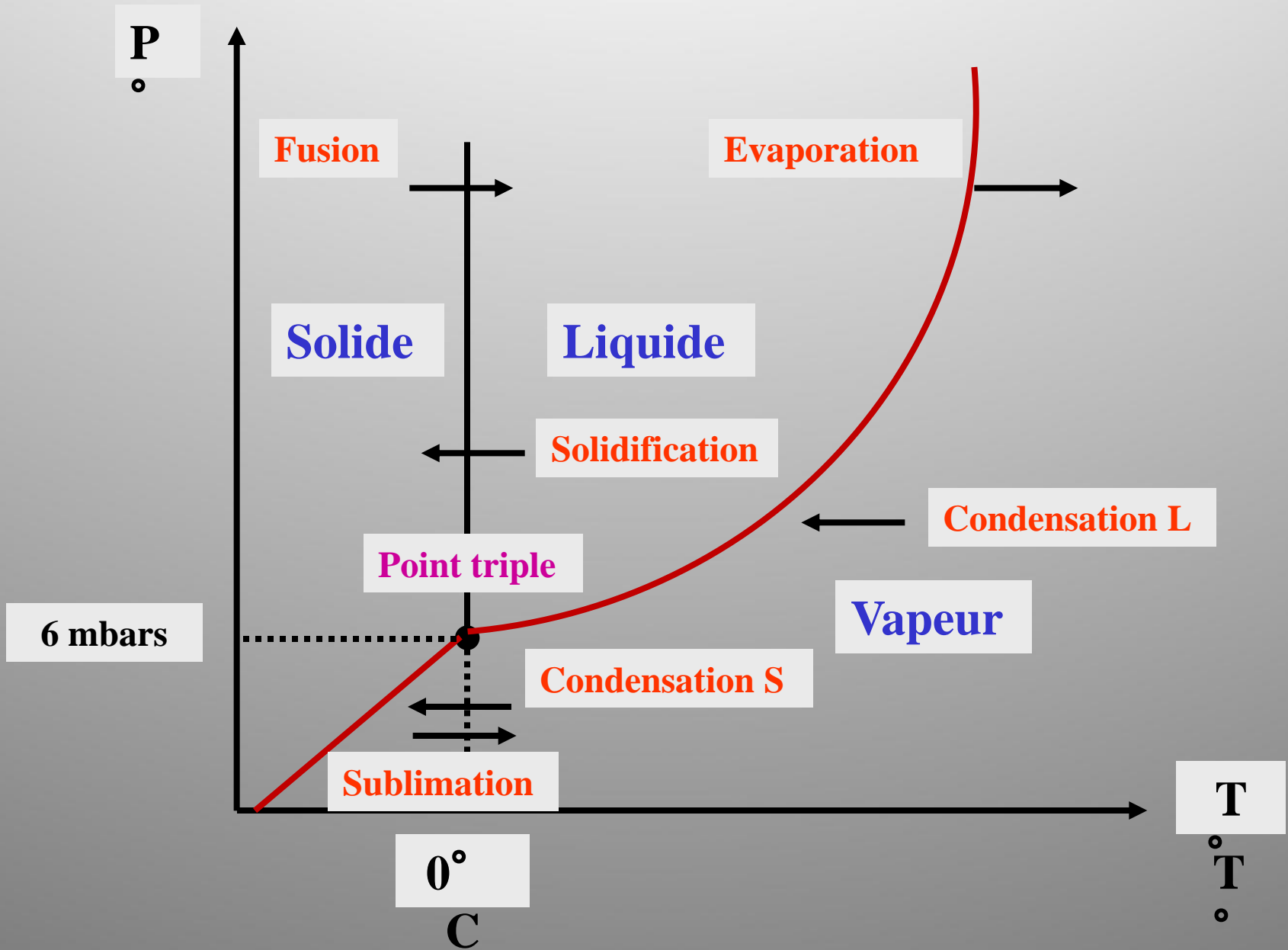
Sublimation : passage de la forme solide (glace) à la forme gaz (vapeur) sans passer par la forme liquide

Permet de ne pas altérer les produits sensibles à l'eau (transition du produit de l'état congelé à l'état déshydraté, en l'absence d'une forte proportion d'eau liquide)

Avantage technologique majeur : la capacité du produit lyophilisé à se réhydrater instantanément.

Exemple : ATB + eau PPI

Diagramme point triple eau



Relation P° , T° , état physique

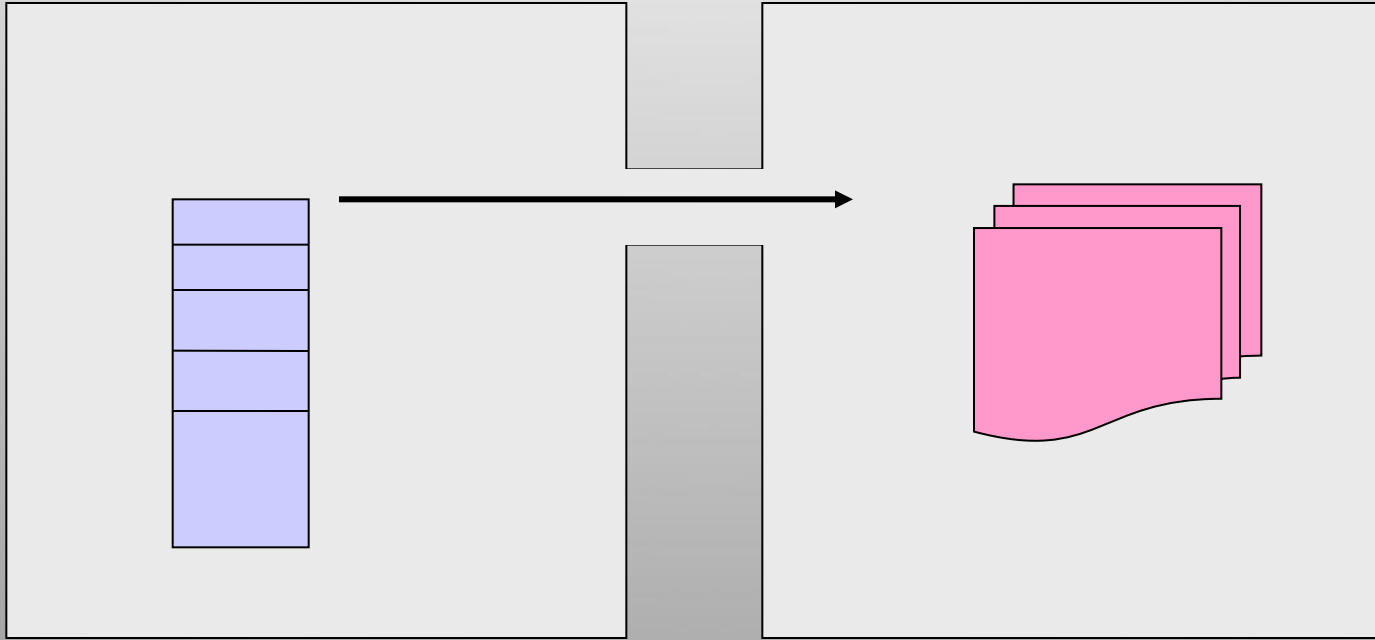
Eau :

Pression normale : 760 mmHg

- $< 0^\circ \text{ C}$: glace
- $> 0^\circ \text{ C}$: liquide
- $> 100^\circ \text{ C}$: gaz

Point triple : Pour 4,58 mmHg à $0,0076^\circ \text{ C}$, les 3 phases sont en équilibre (6 mbars)

condensation à $< 0^\circ \text{ C}$ et $< 4,58 \text{ mmHg}$, par une **légère augmentation température** ou par **baisse pression** → sublimation



Evaporateur

Condenseur

Evaporateur (a) :

Enceinte refroidie à T° permettant **congélation** produit (-40° C)

A cette T° , phénomène sublimation de la glace du produit se réalise si $P^\circ < \text{ou} = 0,1 \text{ mmHg}$ (**pompe à vide**)

Condenseur (b) :

Systeme réfrigérant avec $T^\circ < T^\circ$ enceinte A (-50° C)

Tension de vapeur de condenseur b $<$ Tension de vapeur de l'évaporateur a $F_b < F_a$ (tension de vapeur saturante)

C'est ce déséquilibre qui permet le déplacement de la vapeur : évaporateur vers condenseur : **piège à vapeur**

Vapeur formée évaporateur refroidie dans le condenseur

Se congèle à nouveau au contact paroi condenseur : **piège à vapeur**

Phénomène de sublimation est accéléré dans évaporateur, car élimination de la vapeur au fur et à mesure de sa formation

Attention, évaporation en A provoque **la baisse de la température dans enceinte évaporateur**, donc ralentissement du phénomène de sublimation

Il faut **apporter les calories nécessaires** dans évaporateur pour que échange puisse continuer

Glace \longrightarrow vapeur (650 cal/g)

Eq cal T° /cal sublim : produit doit toujours rester congelé

Mécanisme de lyophilisation :

Congélation

Sublimation

Condensation

Congélation :

Lors transformation eau/glace eau augmente volume, risque de léser les tissus à congeler

Limiter les phénomènes d'altération :

Congélation rapide, glace sous forme de petits cristaux

Congélation lente : centres de cristallisation

En fait, différents sels dans les tissus : T° congélation très < eau

Atteindre le + rapidement T° < aux différents eutectiques de la préparation

Utilisation neige carbonique (-80° C) ou azote liquide (-196° C)

Sublimation :

Réaction endothermique

Absorbe des calories et provoque refroidissement produit à lyophiliser et ralentissement de la réaction

Maintien T° cte par chauffage

Fin de réaction, élimination fractions difficiles à sublimer, nécessité de faire un vide poussé et chauffer légèrement produit à lyophiliser

Condensation :

Phénomène exothermique

Maintien T°

Surface de condensation doit être importante pour piégeage

Attention, si surface de glace trop épaisse, réduction des échanges thermiques

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant la dessiccation ?

- A) La nébulisation peut être utilisée pour traiter des produits sensibles à la chaleur**
- B) La nébulisation permet de transformer un liquide en poudre très rapidement**
- C) Le vide permet d'augmenter la vitesse d'évaporation**
- D) La température de l'air de dessiccation influence la nébulisation**
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses**

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant la lyophilisation ?

- A) La lyophilisation est une méthode de dessiccation sous vide à haute température**
- B) La congélation est la dernière étape de la lyophilisation**
- C) La sublimation est le passage de l'état solide à l'état gazeux sans passer par l'état liquide**
- D) La lyophilisation est utilisée pour les poudres injectables**
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses**

OPERATION DE STERILISATION

1.Introduction

2.Méthodes de stérilisation

3.Stérilisation par la chaleur

- **Sensibilité des microorganismes**
- **Définition des paramètres de la stérilisation**
- **Stérilisation chaleur humide**
- **Stérilisation chaleur sèche**

4.Filtration stérilisante

5.Stérilisation par le formaldéhyde

6.Stérilisation par oxyde éthylène

7.Stérilisation par rayonnements ionisants

8.Stérilisation par plasma

9.Conditionnement aseptique

10.Les témoins de la stérilisation

Introduction : La stérilisation

***A pour but de priver un objet ou un produit des microorganismes qui les souillent**

***Méthode est adaptée au produit**

***Réaliser la stérilisation à l'intérieur du conditionnement**

Efficacité stérilisation dépend degré initial de contamination microbienne

•Matière la – contaminée possible

•Zone atmosphère contrôlée

•Possibilité associer différentes méthodes

Méthodes de stérilisation :

- **Stérilisation par chaleur humide**
- **Stérilisation par chaleur sèche**
- **Stérilisation par gaz alkylants**
- **Stérilisation par irradiation**
- **Filtration stérilisante**
- **Stérilisation gaz plasma**

Stérilisation par la chaleur

Méthode de choix si le produit supporte

Sensibilité des microorganismes à la chaleur dépend :

- **Espèce microbienne**
- **Forme végétative ou sporulée**
- **Durée traitement**
- **Nombre de germes avant traitement**
- **Température**
- **Milieu de développement des germes**

Espèces microbiennes :

- **Sensibilité selon espèce considérée**
- **On apprécie méthode par utilisation d'espèces très résistantes à température**

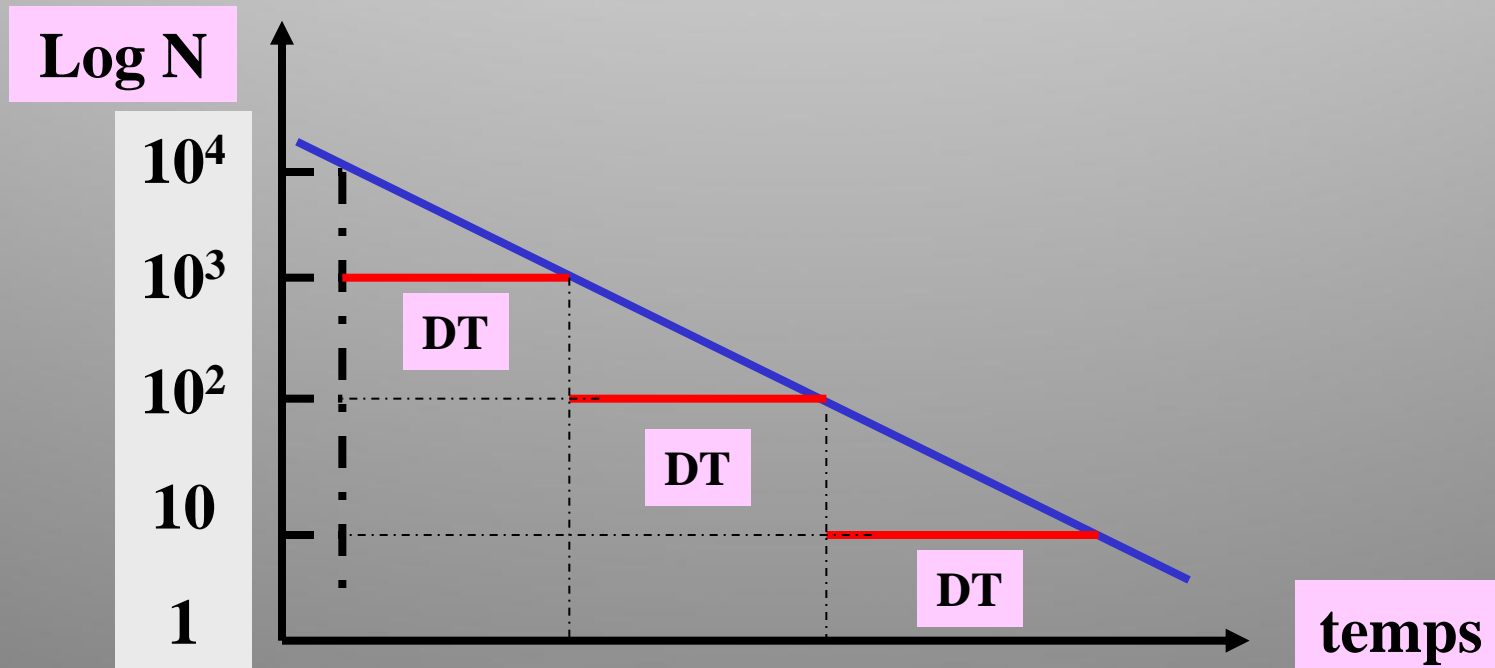
Bacillus subtilis/Bacillus stearothermophilus

Spores + résistantes que formes végétatives pour même espèce

Durée et nombre de germes :

Loi de décroissance du nombre de microorganismes en fonction du temps à t° C constante

Nombre de germes survivant est une fonction inverse durée traitement



Selon loi décroissance logarithmique

$$\text{Log } N/N_0 = - kt$$

N_0 : nombre initial de germes

N : nombre de germes à l'instant t

$t = \text{cte}$ et $N_0 = 10^6$

Définition temps réduction décimale D_T

A température donnée, D_T correspond au temps nécessaire pour réduire la population de microorganismes d'un facteur 10

Pour *Bacillus stearothermophilus* $D_T = 1\text{mn } 30$ à 2 mn à 121° C

Valeur inactivation thermique Z:

Elevation de T° C nécessaire pour réduire la valeur de DT d'un facteur 10

+ T° C traitement élevée, - DT élevé

Pour Bacillus stearothermophilus Z = 10° C

Valeur stérilisatrice F_T

Temps équivalent qu'il aurait fallu appliquer au produit si la température de stérilisation de référence (121°C et $Z = 10^\circ \text{C}$)

Valeur stérilisatrice est **notée F_0** (chaleur humide)

Permet de comparer l'efficacité thermique de traitements différents en rapportant tout aux conditions de référence



Valeur stérilisatrice F_{2_T} :

•Somme des effets stérilisants sur l'ensemble du cycle de stérilisation. Correspond au temps qu'aurait duré le traitement de stérilisation pour parvenir au même résultat si celui-ci s'était entièrement déroulé à la température de référence

dans la pratique, un traitement de stérilisation ne se passe pas à une température uniforme. La valeur stérilisatrice permet de mesurer l'efficacité du procédé de stérilisation

Stérilisation :

But de la stérilisation est d'obtenir une probabilité de non stérilité de 10^{-6} , soit une unité non stérile sur 1 million unités stérilisées

Niveau assurance stérilité de 10^{-6}

Cela se traduit donc par une réduction de 6 Log de la contamination microbienne

Stérilisation chaleur humide

Mode de stérilisation le plus répandu

- Production de vapeur d'eau par chauffage sous pression : vapeur saturante = gaz stérilisant**
- Dénaturation** des macromolécules bactériennes (noyau et parois) sous l'action de la chaleur
- hydrolyse** partielle des chaînes peptidiques
- Pour les récipients contenant des solutions à stériliser, l'effet stérilisant est réalisé par l'eau de la solution**
- Pour la stérilisation terminale : le conditionnement doit être perméable à la vapeur d'eau**

Stérilisation chaleur humide

Efficacité

Innocuité procédé

Températures relativement basses (120-140° C)

Maîtrise moyens contrôle

Qualité eau : traitée pour éviter impuretés et entartrage, filtration eau

Qualité vapeur : purger le système pour éviter poches d'air (baisse efficacité stérilisation)

Le titre de vapeur saturée doit être de 99% (poids vapeur/poids eau liquide) Vapeur doit rester état gazeux/stérilisation

Pureté chimique eau : graisses, particules métalliques

Cycle stérilisation :

Phase de vide : éliminer air (purge)

Phase plateau : 121° C pendant 15 mn

134° C pendant 10 mn

Refroidissement

Séchage

Avantages :

Facilité utilisation matériel

Innocuité agent stérilisant

Inconvénient :

Attention objets thermosensibles

Attention objets sensibles à l'oxydation

Applications :

Médicaments

Matériel médico-chirurgical acier inoxydable, verre, latex



Autoclave

Stérilisation Chaleur sèche :

L'agent stérilisant : O₂ de l'air porté à une température élevée

→ oxydation des protéines bactériennes

Se pratique en étuve : inventeur, le Dr POUPINEL

P° atmosphérique

180° C pendant 30 mn Pour stérilisation des contenants en verre dans le cadre des procédés de fabrication aseptique

A 220° C, permet la dépyrogénisation des contenants en verre (ampoules, flacons p.p.i.)

Attention, air a une faible conductivité thermique → Temps pour atteindre T° stérilisation est long

Pour objets métalliques et récipients verre p.p.i.

Filtration stérilisante :

**Application aux fluides : gaz (air des ambiances stériles),
liquides monophasiques (solution avec PA thermolabiles)**

Choix du Filtre :

- **Compatibilité avec PA dissous**
- **Faible taux rétention du PA**
- **Diamètre (jusqu'à $0,1 \mu\text{m}$), $0,22 \mu\text{m}$ pour stérilisation**

Mécanismes : Criblage, impact inertiel, adsorption



Formaldéhyde :

**Evaporation formaldéhyde liquide *ss forme monomères*
gazeux**

Alkylation et dénaturation protéines

***Pénétration lente et faible : stérilisation de surface (locaux,
matériaux)***

Risque de corrosion du matériel

N'agit qu'en présence de *vapeur d'eau (50° C)*,

Maitrise des paramètres difficile à contrôler

Prix de revient faible

**Pas de système détection gaz, irritant, toxique (odeur
caractéristique dès 0,2 ppm)**

Oxyde d'éthylène

Gaz très réactif, inflammable

Explosif 3 % < C < 83 %

Inodore

Mélangé avec N₂ ou CO₂ pour baisser les risques d'explosion

Agit par alkylation de molécules (amines, hydroxyles)
impliquées dans le métabolisme microbien (bactéricide)

Réaction nécessitant certaine humidité (H₂O pour alkylation)

Excellente diffusibilité, pénétration au sein solides poreux
(polyethylene PVC)

Paramètres efficacité Stérilisation OE :

- **Concentration en OE** 600 à 1700 mg/l, dépend, T° C, nature objet, temps contact
- **Température**, 37 à 60° C
- **Humidité relative**, permet diffusion OE à travers Mb germes, favorise réaction alkylation et transformation spores/formes végétatives (40-60 %)
- **Durée d'exposition**, dépend concentration en OE et T° C, 30 mn à 10h selon les systèmes, détermine qualité stérilisation

Avantages/inconvénients stérilisation OE :

• Désorption lente, adsorption/matériaux

**Mise en phase de désorption : Polyéthylènes relargage rapide,
Latex, lent**

Toxicité

**+ H₂O et Cl⁻ transformation en dérivés toxiques : éthylène
chlorhydrine, éthylène glycol**

Difficulté maîtrise humidité

Seuil olfactif haut (explose avant repérage)

Pour Matériel sensible chaleur : Matériel médico-chirurgical,

Matériel à usage unique (traverse emballage)

Stérilisation rayonnements ionisants :

- **Formation de radicaux libres (RL)**
- **Mécanisme de radiolyse de l'eau contenue dans les microorganismes, germicide**

Formations de RL instables

Recombinaisons : peroxydes

- **Action cumulative et proportionnelle dose**

Sources : ^{60}Co et ^{137}Cs

Dose absorbée depend :

- **Activité et configuration source**
- **Distance produit-source**
- **Temps et nb passages/source**
- **Produit, composition, densité, conditionnement**

Rayonnements γ les + pénétrants

Energie apportée < 5 Mev, donc pas de radioactivité induite

Avantages – Inconvénients :

- **Rayonnement avec pouvoir pénétrant important, stérilisation dans l'emballage étanche commercialisé**

- **Procédé fiable et reproductible**

- **Stérilisation à froid**

- **Procédé maîtrisé**

Attention modification propriétés physico-chimiques / médicaments et matériaux

Changement couleur, odeur, viscosité pour certains produits

Contrôles :

- **Répartition et intensité**
- **Les dosimètres sont des intégrateurs**

Bandes de plexiglas qui s'assombrissent selon les effets rayonnements

Variation de densité optique, proportionnelle dose absorbée

Applications :

Médicaments avec radiostérilisation agréés en Europe

Decapeptyl

Tetracycline

Neomycine pommade ophtalmique

Intéressant pour les antibiotiques qui ne peuvent pas être stérilisés par chaleur humide : risque hydrolyse

Un sel ou un ester – sensible que acide libre au phénomène de radiolyse

Médicaments solides ou milieu non aqueux plus stables aux rayonnements ionisants

Matériel médico-chirurgical

Greffons osseux

Témoins stérilisation :

Témoins physico-chimiques

Témoins biologiques

Témoins physico-chimiques :

•Substances qui témoignent du passage par phase stérilisation

Ex: Changement couleur/point fusion

Acide benzoïque Tf : 121 ° C

Indicateur coloré : éosine passant du rose pale au orangé

Stérilisation chaleur humide :

Bande thermosensible, changement couleur contact vapeur eau

Stérilisation chaleur sèche :

Bande thermosensible, changement couleur au point de fusion

Stérilisation par rayonnement :

Pastilles PVC imprégnées indicateur coloré

Stérilisation par plasma :

Changement couleur avec peroxyde hydrogène

Indicateurs biologiques :

Témoins avec population dénombrée d'un germe connu

Les indicateurs permettent de vérifier la réduction de 6 Log de cette population après traitement stérilisant

Pour chaque indicateur, connaissance N_0 et D_T

Chaleur sèche : *Bacillus subtilis*

Chaleur humide : *Bacillus stéarothermophilus*

Oxyde ethylène : *Bacillus subtilis var. niger*

Stérilisation rayonnement : *Bacillus pumilus*

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant la stérilisation ?

- A) A une température donnée, le nombre de germes survivants est inversement proportionnel à la durée de la stérilisation**
- B) La stérilisation par la chaleur humide est le procédé de stérilisation le plus répandu**
- C) Un filtre dont les pores ont un diamètre de $0,22\mu\text{m}$ permet la stérilisation d'une solution sensible à la chaleur**
- D) La filtration stérilisante peut être utilisée pour des gaz**
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses**