



# **UE 14**

# **MEDICAMENTS**

# **&**

# **PRODUITS DE SANTÉS**

# OPERATIONS PHARMACEUTIQUES

## I. Poudres

### 1. Mélanges

- a) Mécanismes
- b) Démélange
- c) Caractéristiques  
des poudres

### 2. Granulation

### 3. Dissolution

## II. Liquides

### 1. Filtration

### 2. Permutation

### 3. Osmose Inverse

### 4. Distillation

### 5. Ultrafiltration

## III. Dessiccation

### 1. Par air chaud

### 2. Nébulisation

### 3. Séchoir sous vide

### 4. Lyophilisation

## IV. Stérilisation

### 1. Méthodes

### 2. Témoins

# I. Poudres

Pour les comprimés.

2 mécanismes de fabrication de poudre : MÉLANGE et GRANULATION.

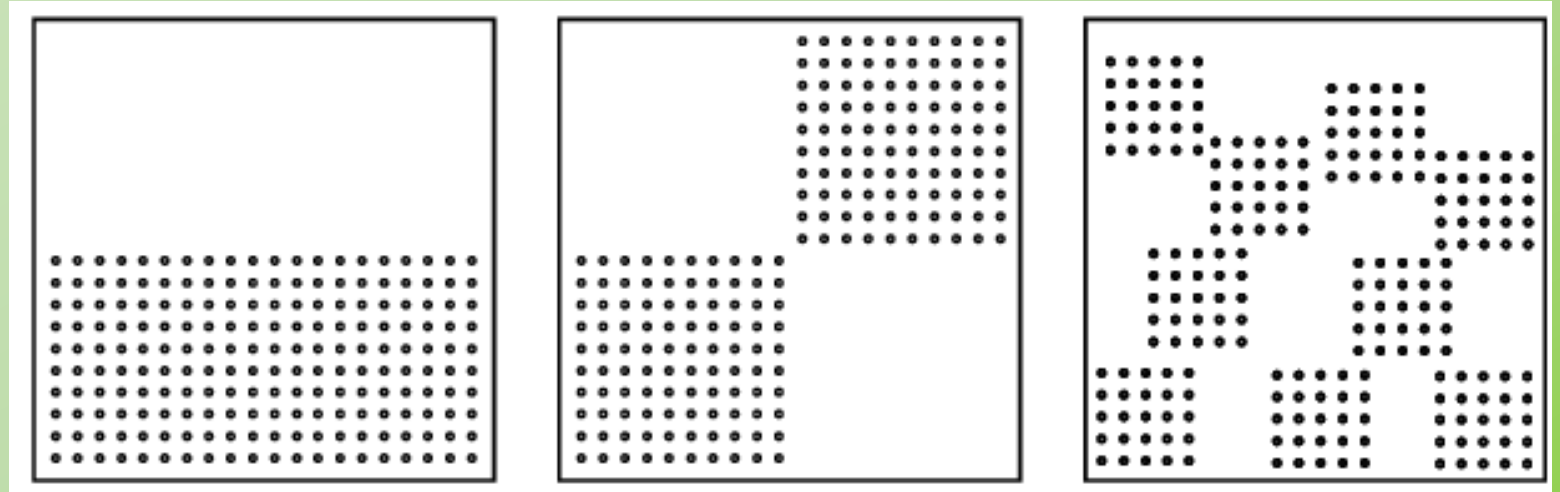
## 1. Mélange

- **Def** : opération de base dans l'industrie pour toutes les formes pharmaceutiques (comprimé, gélule, aérosol)
- **But** : homogénéité max du produit à partir des composés initiaux. on doit pouvoir retrouver les mêmes % des constituants initiaux en tout point du mélange
- **Etapas**:
  1. Pesée
  2. Traitement (tamissage & broyage)
  3. Pré-mélange
  4. Mélange

## a) Mécanismes de mélange

- **Convection**

- Grande échelle
- Mouvement en groupes
- Aug surfaces de contact
- Pales d'agitations

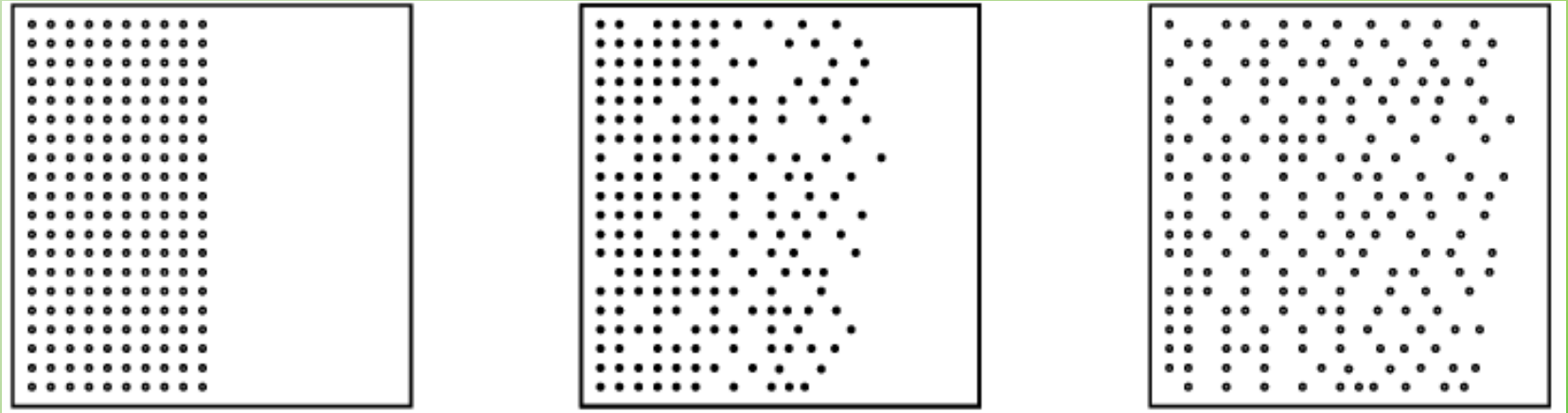


- **Diffusion**

- **Cisaillement**

## a) Mécanismes de mélange

- Convection
- Diffusion
  - Petite échelle
  - Mouvements individuels



- Cisaillement

## a) Mécanismes de mélange

- Convection
- Diffusion
- Cisaillement
  - Glissement des couches de particules les unes sur les autres dans la masse de poudre

**N.B. : Les mélangeurs industriels ont une action qui combine ces différents mouvements avec une prédominance pour un mécanisme.**

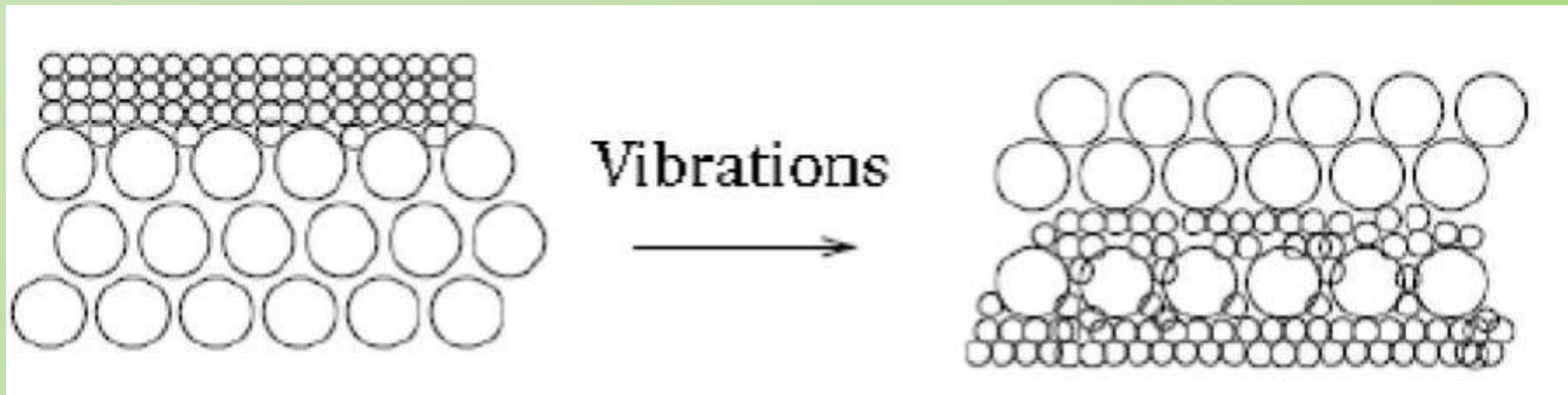
## b) Dé-mélange

Accompagne le processus de mélange. On veut le limiter

Deux mécanismes: PERCOLATION et SEGREGATION

- **Percolation**

- Passage de haut en bas des particules fines à travers une couche de particules plus grosses
- associé aux mouvements de CISAILEMENT et de CONVECTION
- amplifié par les différences de vitesse entre les composants



- **Ségrégation**



## b) Dé-mélange

Accompagne le processus de mélange. On veut le limiter

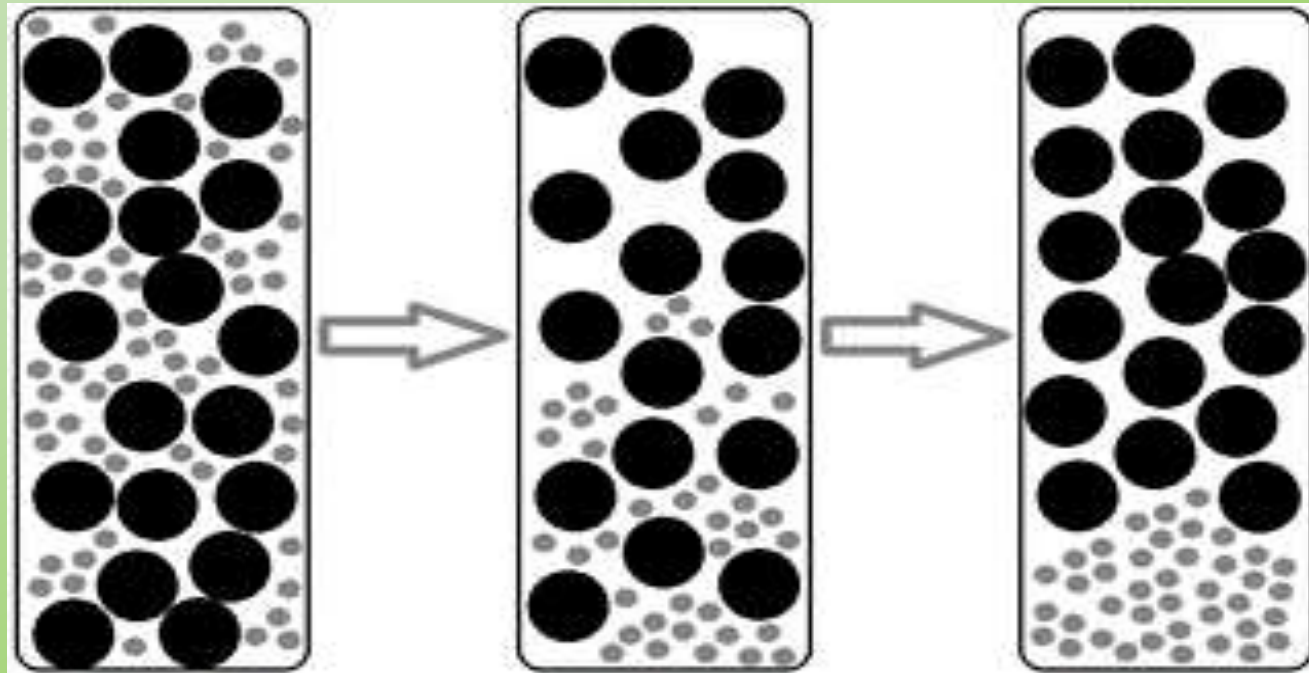
Deux mécanismes: PERCOLATION et SEGREGATION

- **Percolation**

- **Ségrégation**

- écoulement des petites particules dans les espaces laissés entre les particules de plus grande taille.

- se développe pendant la manipulation du produit en aval (transfert, stockage, transport)





## b) Caractéristiques des poudres

- Granulométrie (taille des particules)
- Densité
- Forme
- Masse Volumique réelle (comprends le vide entre les particules)
- Masse Volumique apparente (tassée, non tassée)
- Pourcentage des composés

+ les pptés des particules sont proches  
+ l'homogénéité est bonne

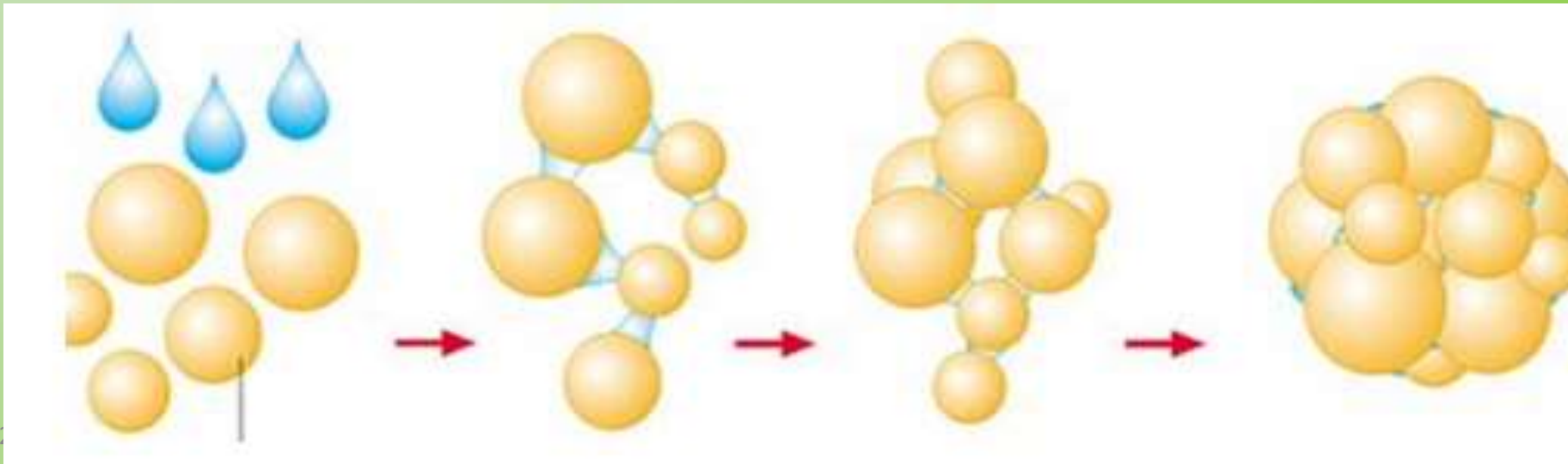
## 2. Granulation

- **Def :** agglomération de particules solides en granulés ou grains
- **modification de la texture :**
  - Densité + élevée
  - Meilleur écoulement
  - Meilleure porosité → meilleure dissolution
  - Compression facilitée
- **Granulation Humide**

## 2. Granulation

- **Granulation Humide :**

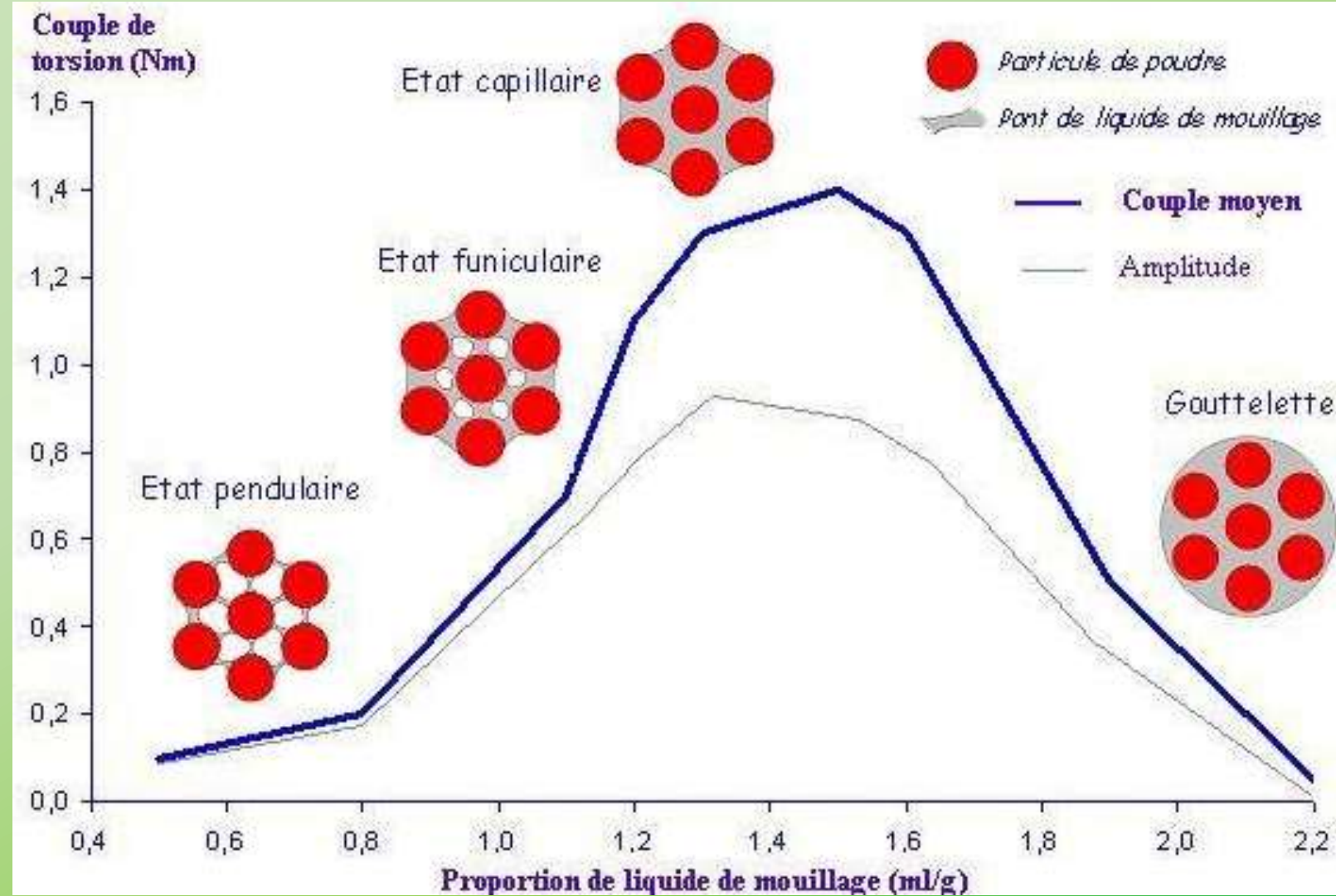
- Le LIQUIDE DE MOUILLAGE va créer des liaisons entre les particules : PONTS LIQUIDES.
- La croissance des grains est proportionnelle à la quantité de liquide de mouillage et à l'agitation mécanique
- Le grain est d'autant plus gros que l'on a plus de liquide
- Toujours réalisée sous agitation mécanique ce qui va créer des chocs et arrondir les grains
- Opération longue
- Meilleure homogénéité, cohésion, écoulement, absorption, disponibilité



## 2. Granulation

### Granulation Humide : 3 étapes

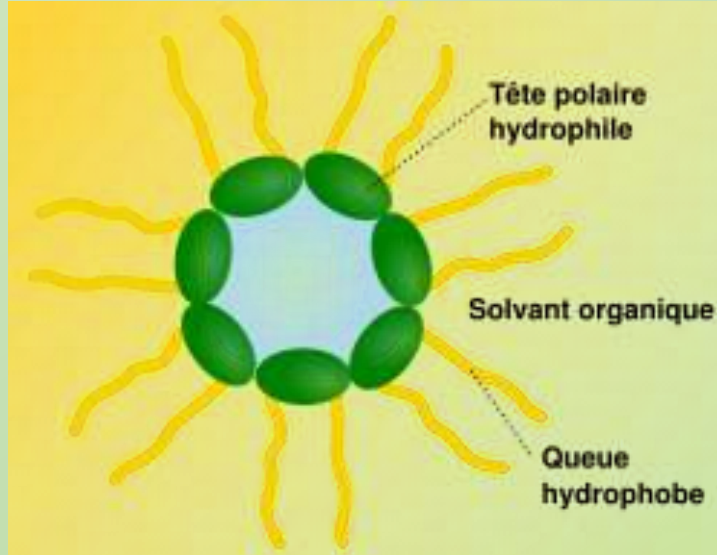
- **Nucléation/Pendulaire** : apparition du nucléi (noyau)
- **Transition/Funiculaire** : croissance contrôlée du grain (on peut ajuster la taille du grain en fonction de la quantité de liquide)
- **Grossissement/Capillaire** : réunion de plusieurs grains entre eux



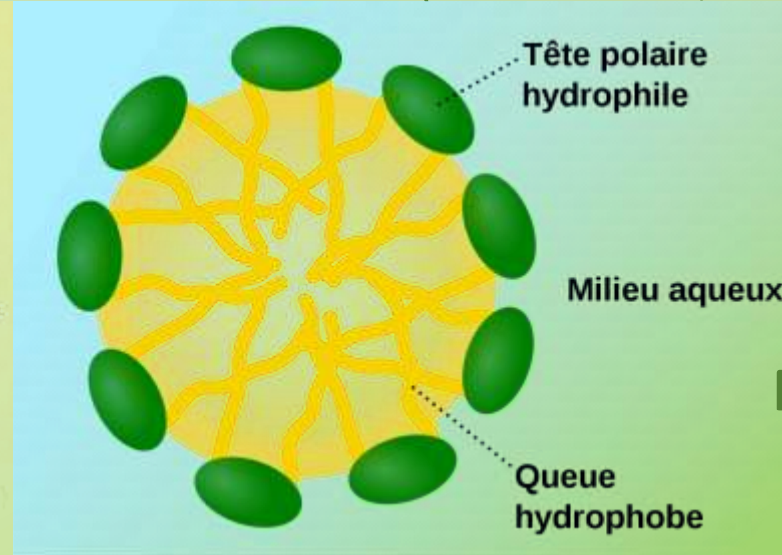
### 3. Dissolution

- **Def** : passage de l'état moléculaire à l'état de solution → colloïdale (micelles de 0,1 à 0,001 $\mu$ m)

Micelle inverse



Micelle directe



- La solubilité dépend de la nature du corps à dissoudre et du solvant
- Substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent dans les solvants polaires
- Substances riches en groupements hydrophobes se dissolvent dans solvants apolaires
- Le coefficient de solubilité est le nombre de parties en volume de solvant nécessaire pour dissoudre une partie en poids de la substance

- **Facteurs de dissolution**
- **Optimisation de la solubilité**
- **Opérations de dissolution**



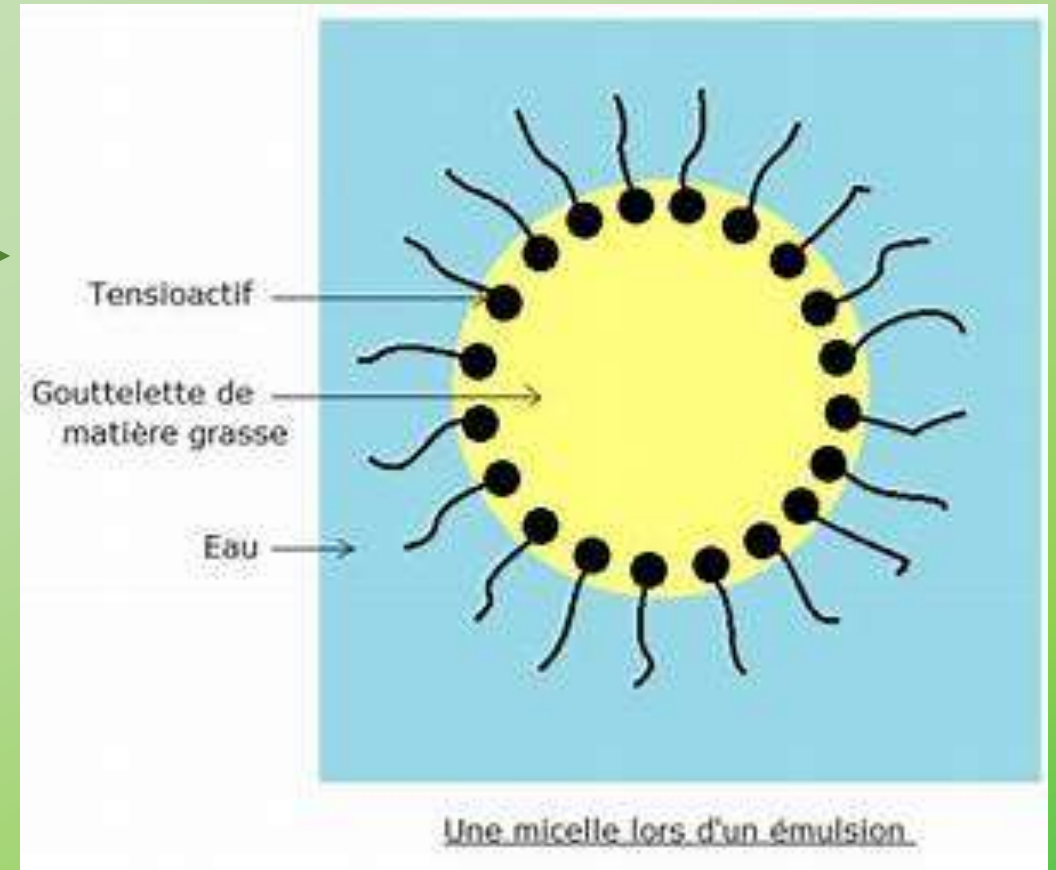
# 3. Dissolution

- **Def :** passage de l'état moléculaire à l'état de solution → colloïdale (micelles de 0,1 à 0,001µm)
- **Facteurs de dissolution**
  - Constante diélectrique: + la constante est importante meilleure sera la solubilité
  - Température: En général, la solubilité augmente avec la température  
(dissolution exothermique, gazs, certains electrolytes, Calcium, PA thermosensibles)
  - pH: selon degré d'ionisation, interactions avec solvant, propriétés cristallines
  - Polymorphisme: substance est + soluble à l'état amorphe que cristallin, forme cristalline la – stable qui est la + soluble
  - Formation d'hydrates et solvates: dissolution est + rapide à partir d'une forme anhydre qu'à partir de la forme hydratée du même PA
  - Adjuvants: solubilité varie en fonction de substances ajoutées
- **Optimisation de la solubilité**
- **Opérations de dissolution**

### 3. Dissolution

- Exemples d'adjuvants:

- **Salicylate sodium** et **benzoate sodium** favorisent dissolution de la **caféine**
- ajout de **tensio-actif (TA)**: pseudosolutions de substances **hydrophobes**
- Complexation: Modification de la structure apparentée d'une molécule (**cytodextrine**)





# 3. Dissolution

- **Def :** passage de l'état moléculaire à l'état de solution → colloïdale (micelles de 0,1 à 0,001 $\mu$ m)
- **Facteurs de dissolution**
- **Optimisation de la solubilité**
  - Mélange de solvants
  - Ajout de sels
  - Eutectique (mélange solide/cristallisation d'un mélange de deux substances peu solubles)
  - Solutions solides (mélange solide d'une substance très hydrosoluble et d'une peu hydrosoluble, fusion, solidification, pulvérisation)
  - Estérifications → ralentit dissolution (retarder dégradation gastrique & action PA)
- **Opérations de dissolution**

# 3. Dissolution

- **Def :** passage de l'état moléculaire à l'état de solution → colloïdale (micelles de 0,1 à 0,001 $\mu$ m)
- **Facteurs de dissolution**
- **Optimisation de la solubilité**
- **Opérations de dissolution**
  - Dissolution complète: une seule phase à la fin de l'opération et pas de résidu à la filtration
  - Dissolution extractive: extraction par solvant; courant avec les plantes; les broyer et les faire macérer soit avec de l'eau ou avec un solvant

# II. Liquides

## 1. Filtration

- **Def :**
  - **Chimique** : séparation avec un réseau poreux d'une substance et d'une autre substance capable de la traverser
  - **Pharmaceutique** : séparation des contaminants particuliers ou microbiens et d'un liquide ou d'un gaz à l'aide d'un milieu filtrant poreux.
- **But :**
  - Purification d'une solution
  - Recueil d'un précipité
- **Etapes:**
  1. Pesée
  2. Traitement (tamissage & broyage)
  3. Pré-mélange
  4. Mélange

## a) Mécanismes de rétention

- **Criblage/Tamisage**

- phénomène mécanique
- Problème: Colmatage (accumulation de particules. Il cause une baisse du débit ou un arrêt de l'écoulement)
- particules > pores

- **Adsorption**

- Phénomène physique
- particules < pores
- + débit grand = - de rétention
- $\nearrow$  Pression =  $\nearrow$  débit

- **Effet d'Inertie**

Particules sont retenues dans un recoin de la substance poreuse

## b) Caractéristiques du Réseau/Filtre

- **Porosité**

Diamètre des pores

- **Débit**

Défini par la Loi de Poiseuille

- **Types de Filtres**

- Colonne à travers lequel passe le liquide
- Filtre en papier plissé : augmente la surface du filtre (filtre à café)
- Filtre plat sur un support

## c) Contrôles

- **PENDANT filtration**

- Mesure du débit
- Mesure Pression en amont et en aval du filtre ( si supérieure en amont → colmatage)

- **APRES filtration**

- **POINT DE BULLE** : pression d'air nécessaire pour que le liquide passe à travers le plus grand pore d'une membrane (plus le pore est grand, plus la pression est faible)
- Absence particules suspension
- Non adsorption du PA par le filtre
- Impuretés solubles apportées par le filtre

## 2. Permutation

### a) Permutation simple

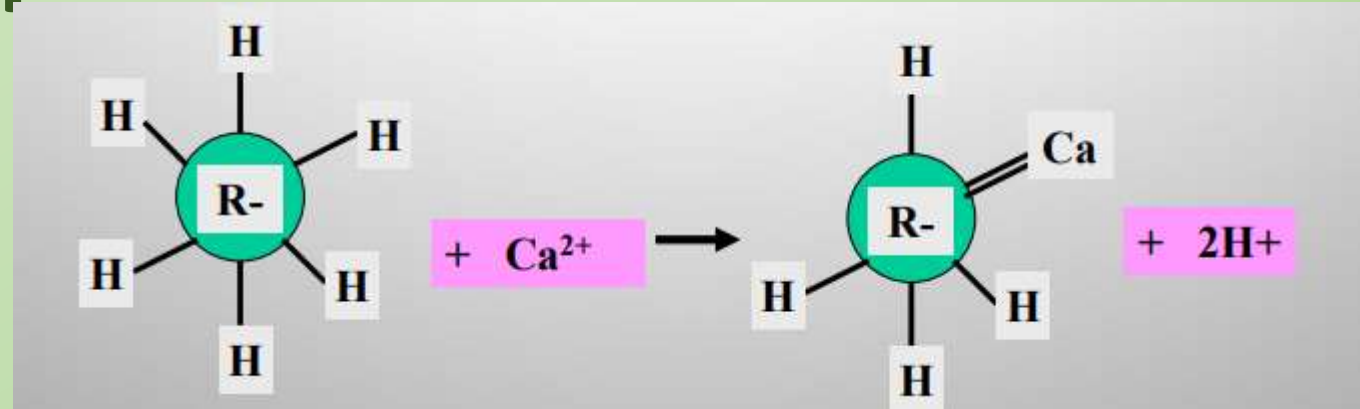
- Résines zéolithes (minéraux naturels ou synthétiques = permutites) chargés en  $\text{Na}^+$  qui permettent des échanges  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  → élimine le Calcium pour éviter l'entartrage (- solubles à chaud).



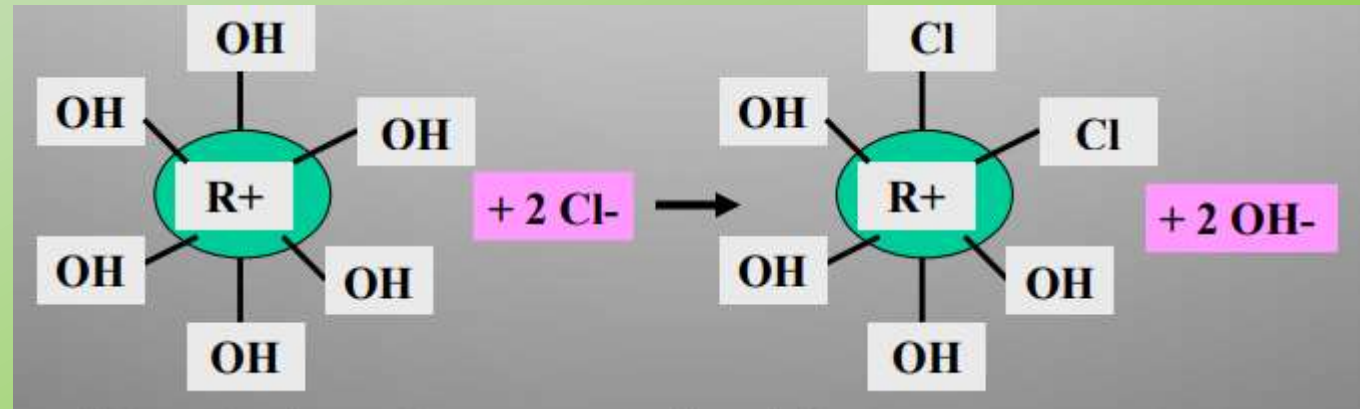


# 2. Permutation

## b) Bipermutation



- On fait passer notre solution à travers une résine anionique avec des H<sup>+</sup> à sa surface → échanges entre Ca<sup>2+</sup> et H<sup>+</sup> : on libère des H<sup>+</sup> au fur et à mesure que le Ca<sup>2+</sup> est piégée sur la résine anionique



- ON fait passer notre solution à travers une résine cationique avec hydroxydes autour qui vont s'échanger avec les ions chlorure (se piègent à la surface) = on libère OH-

# 2. Permutation

## b) Bipermutation

- On élimine les sels (cations et anions) que l'on remplace par de l'eau  
→ eau parfaitement déminéralisée (pure), non stérile
- **Avantages :**
  - Eau très pure
  - Grand débit
  - Très bon marché
  - Traitement de l'eau riche en calcium (eau dure = concentrée) et en sulfites
- **Attention développement de microorganismes dans les résines (contamination)**  
à nécessité d'un bon entretien

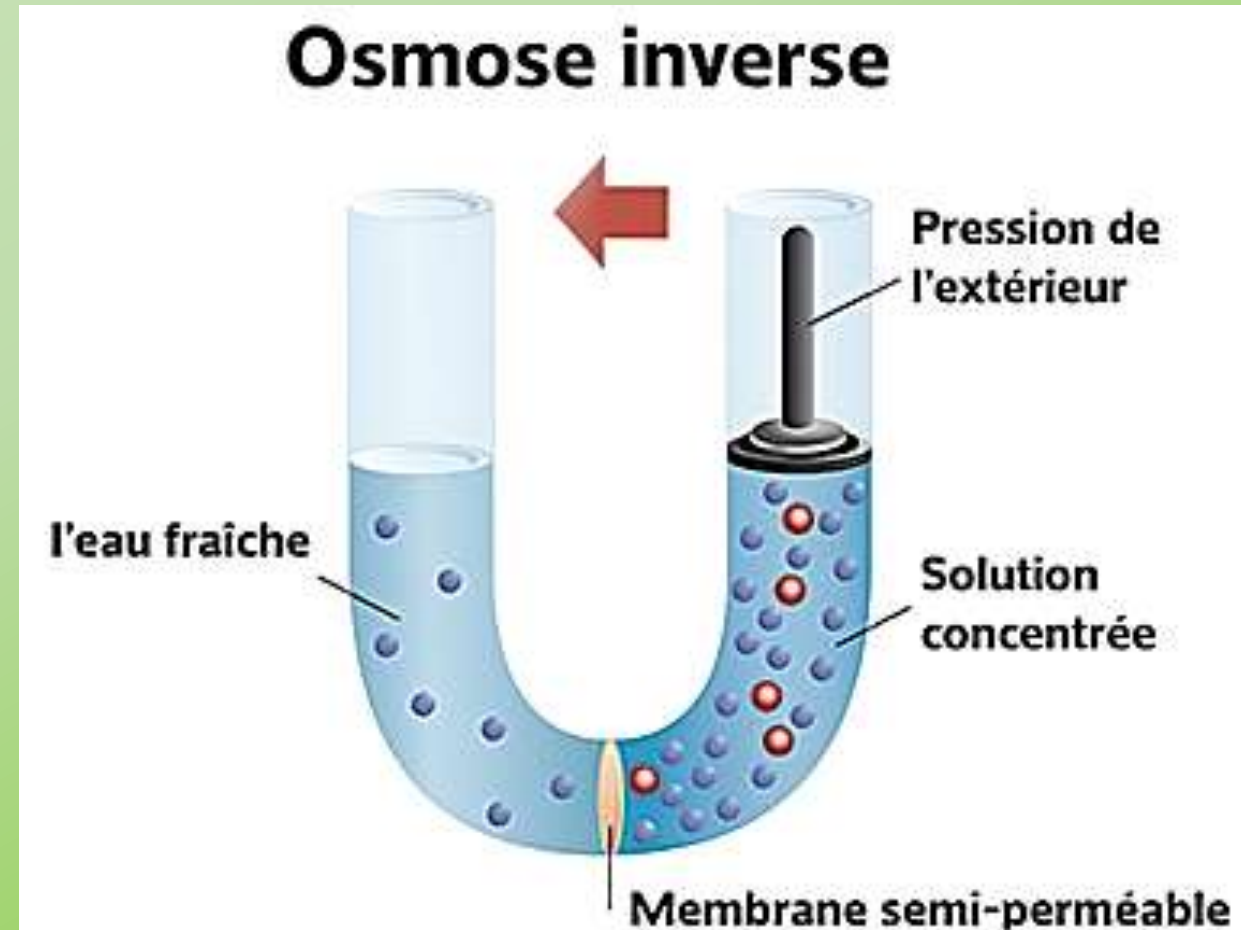
# 3. Osmose Inverse

- **Def:** diffusion d'un solvant au travers d'une membrane semi-perméable, perméables aux solvants, mais peu ou pas aux éléments dissous → pression qui pousse le solvant à quitter le cpt le moins concentré à travers la membrane et à diluer le cpt le plus concentré

→ Inversion du phénomène: on applique une pression sur le compartiment contenant la solution la + concentrée

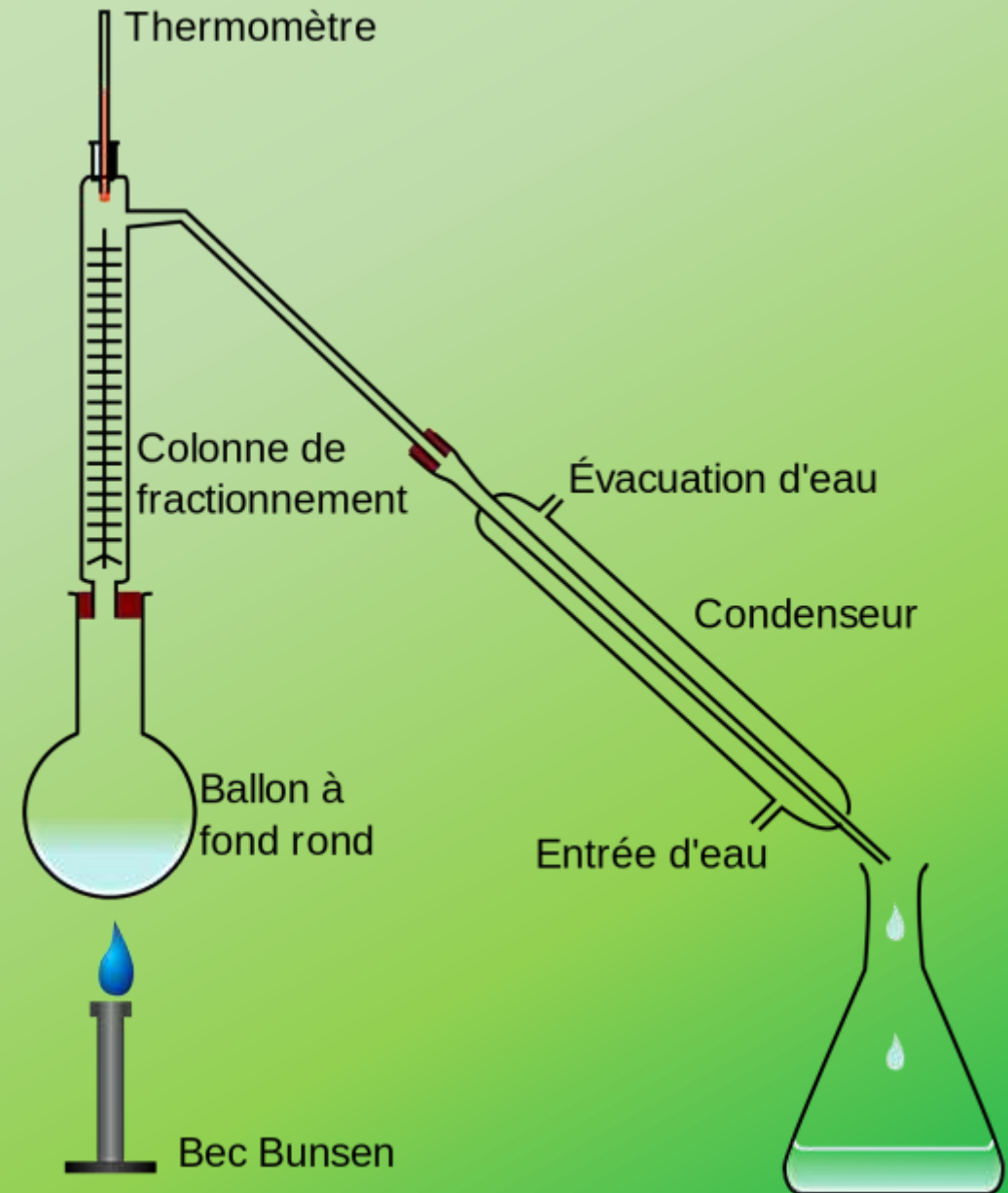
- **Avantages :**

- eau déminéralisée (moins d'ions qu'au départ), stérile (membrane arrête les germes), apyrogène, pas de particules
- Bon marché
- Rinçage flacons pour injections



# 4. Distillation

- **Def:** chauffage d'eau jusqu'à ébullition → vapeur d'eau condensée (grâce au réfrigérant) puis collectée
- **Précautions:**
  - **Entartrage** : à la chaleur le calcium précipite, on a formation de sels de calcium → utilise de l'eau déminéralisée
  - **Primage** : des substances non volatiles/impuretés peuvent être entraînées par la vapeur → éviter d'avoir une ébullition trop anormale (des gouttes de vapeur de plusieurs taille, grosses gouttes seront plus susceptible d'emporter des impuretés non volatiles avec elle)
  - Utilisation d'un **défecteur** pour qu'il retienne les possibles impuretés non volatiles qui seraient entraînées dans l'évaporation



# 5. Ultrafiltration

- **Filtration sous pression** → séparer les molécules qui sont dissoutes dans l'eau en fonction de leur taille ou poids moléculaire
- **Paramètres du filtre:**
  - **Zone de coupure** : délimite les masses moléculaires retenues partiellement
  - **Seuil de coupure moléculaire** : correspond à la plus petite taille de molécule retenue
- **Permet de:** retenir les substances organiques, les particules non dissoutes, microorganismes et virus, → eau stérile/apyrogène
- **Toujours faire une PRÉ-FILTRATION avant toute ultrafiltration pour éviter le COLMATAGE des grosses particules**

# III. Dessication

Éliminer un corps volatil (le plus souvent de l'eau) contenu dans un autre corps non volatil.

- **Etats de l'eau:**

- **Eau de cristallisation ou de structure** : Elle est liée chimiquement à la molécule, difficile à éliminer sans dénaturation → on ne l'enlève jamais
- **Eau d'adsorption** : acquiert de l'humidité avec l'humidité atmosphérique. Spécifique pour chaque produit ( on l'enlève )
- **Eau libre** : celle qui imprègne la substance à sécher ( la plus facile à enlever )



# 1. Dessiccation par air chaud

- Au départ c'était de la dessiccation à l'air libre → trop long, possibilité d'hydrolyse
- Deux phénomènes:
  - Phénomène de **CONVECTION** : calories sont **MOBILES** et transmises par l'air
  - Phénomène de **CONDUCTION** : calories **IMMOBILES** et transmises par le plateau d'étuves
- L'air chaud qui est brassé va absorber l'humidité et s'évacue

Etuve Industrielle



PACES 2019/2020



Etuve de laboratoire

UE14



# 1. Dessiccation par air chaud

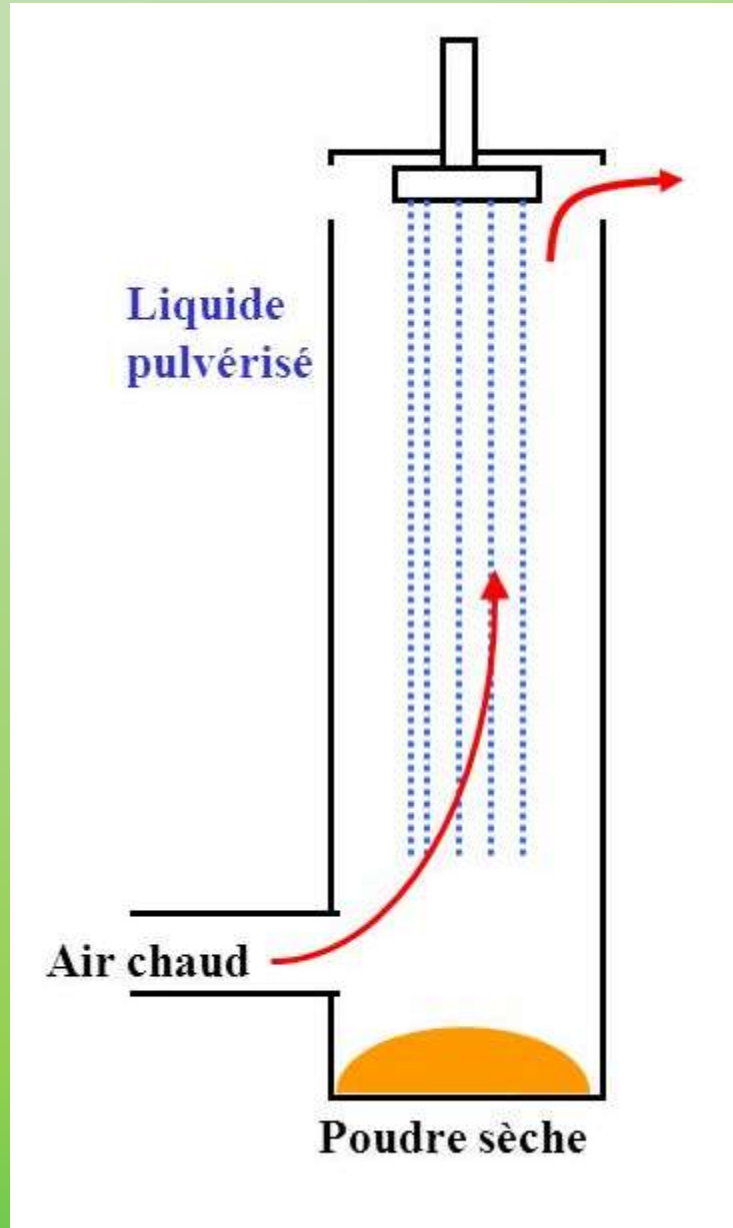
- Séchoir à lit d'air fluidisé (plus performant que l'étuve)

récipient troué, traversé de bas en haut par l'air chaud



## 2. Nébulisation

- **Solution ou suspension à sécher est dispersée sous formes de fines gouttelettes dans un courant d'air très chaud (convection).**  
→ augmente considérablement la surface de contact entre l'air et le produit.
- **L'air de dessiccation est à 150°, le nébulisât chauffera jusqu'à 60° maximum:** temps très court → transformation instantanée en poudre
- **Intérêts:**
  - Facile à remettre en solution
  - Substances thermosensible
  - Substances sensibles à l'oxydation (on utilisera un gaz inerte à la place de l'air) et
  - Substances sensibles à l'hydrolyse (lait en poudre -> les protéines ne sont pas détruites)
  - Poudres enzymatiques
  - Extraits de plantes
  - Excipients
  - Gain de volume



# 3. Séchoir sous vide

- **But : moins chauffer** → Sous vide la température d'ébullition des liquides est plus basse
- **Produits Thermosensibles** → grâce a la diminution de pression on peut vaporiser a température ambiante
- **Vitesse d'évaporation diminue si on**  
↗ P et on ↘ T



# 4. Lyophilisation

- Dessiccation sous vide et à basse température
- Le produit lyophilisé (solution aqueuse) est appelé lyophilisat
- Capacité du produit lyophilisé à se réhydrater instantanément
- On joue sur la  $P^\circ$ , la  $T^\circ$  et l'état physique  
point triple  $\rightarrow$  équilibre entre les 3 phases pour 4,58 mmHg = 6 mbars à 0,0076°C

# 4. Lyophilisation

- 3 étapes

- **Congélation:** liquide  $\rightarrow$  solide

- Risque de congélation des tissus

- Neige carbonique ( $-80^{\circ}\text{C}$ ) ou Azote Liquide  $-196^{\circ}\text{C}$

- **Sublimation:** solide  $\rightarrow$  gaz

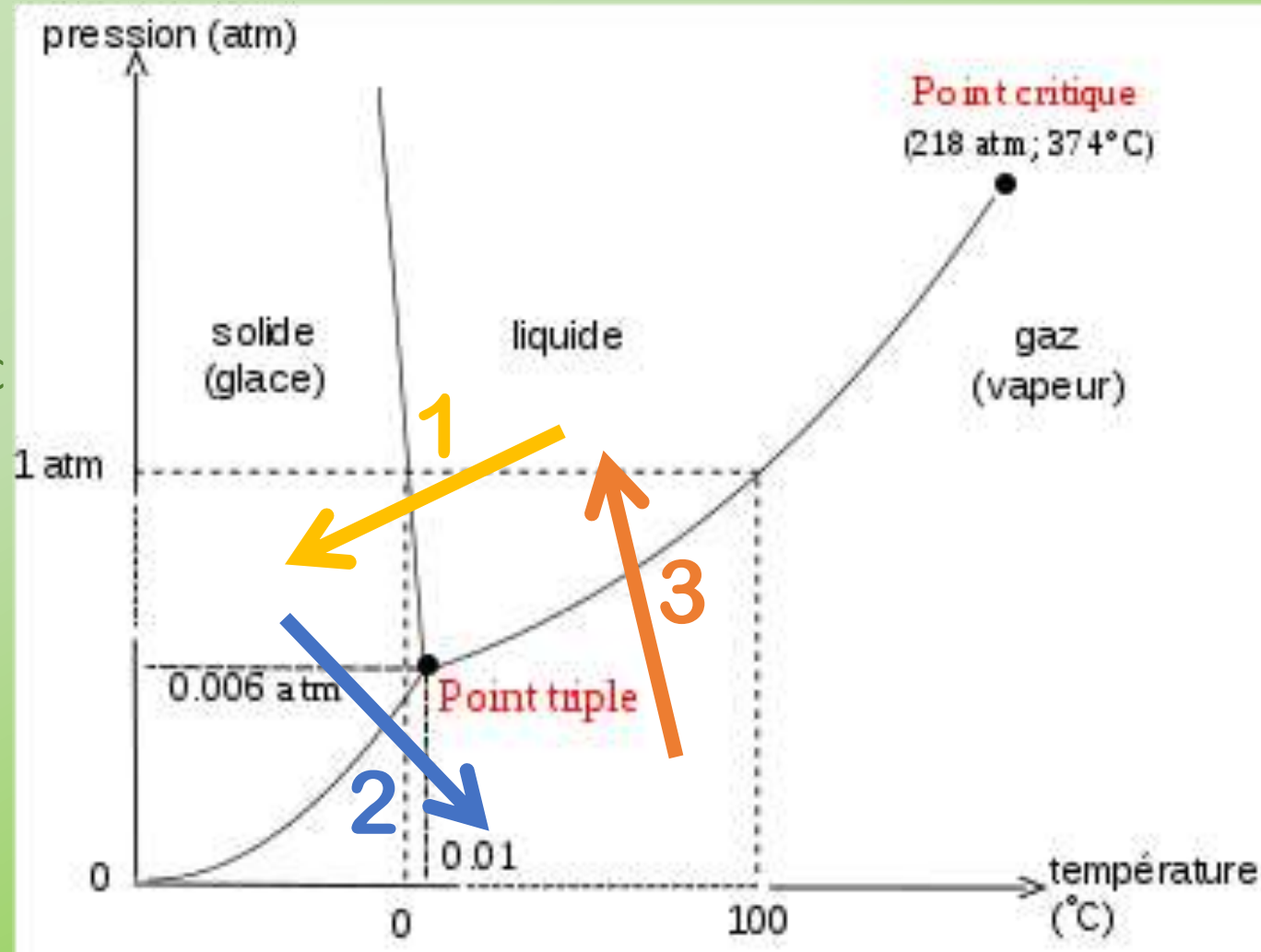
- Réaction endothermique

- T constante

- Vide poussé

- **Condensation:** gaz  $\rightarrow$  liquide

- Réaction exothermique





# 4. Lyophilisation

- **Evaporateur**

- Élimination glace
- Enceinte à  $-40^{\circ}\text{C}$   $\rightarrow$  congélation
- Pompe à vide  $\rightarrow$  sublimation



Industrie

- **Condenseur**

- Récupérer la vapeur liquide
- Tension de vapeur du condenseur  $<$  évaporateur
- Déséquilibre = piège à vapeur



Paillasse

# IV. Stérilisation

- **But:**

- Eliminer un objet ou un produit des microorganismes
- Méthode adaptée au produit
- stérilisation à l'intérieur du conditionnement
- L'efficacité de la stérilisation dépend du degré initial de contamination microbienne:
  - ↘ Contamination = ↗ Efficacité de stérilisation
- Zone atmosphère contrôlée



# 1. Méthodes de Stérilisation

## a) Par chaleur

- Méthode la + utilisée → la sensibilité à la chaleur varie selon l'espèce considérée
- Décroissance du nombre de microorganismes en fonction du temps à température constante → le nombre de germes survivant est une fonction inverse à la durée du traitement.

Selon une loi de décroissance logarithmique :  $\text{Log } N/N_0 = - kt$

$N_0$ : nombre initial de germes

$N$  : nombre de germes à l'instant  $t$

# 1. Méthodes de Stérilisation

## a) Par chaleur

- **Optimisation de processus de stérilisation, à partir de ces constantes :**
  - **DT = temps réduction décimale** (à température donnée): DT correspond au temps nécessaire pour réduire la population de microorganismes d'un facteur 10 (=1log)  
ex : *Bacillus stearothermophilus* → DT = 1 min 30 à 2 mn à 121 °C
  - **Valeur d'inactivation thermique Z:** Elévation de température nécessaire pour réduire la valeur de DT d'un facteur 10 → plus il y a de micro-organisme, plus il faut une température élevée  
ex: *Bacillus stearothermophilus* Z = 10°C
  - **Valeur stérilisatrice FT :** Temps équivalent qu'il aurait fallu appliquer au produit si on était resté à la température de stérilisation de référence F0, en comparaison avec la température augmentée, pour avoir la même efficacité → comparer l'efficacité thermique de traitements différents

# 1. Méthodes de Stérilisation

## a) Par chaleur

- **Chaleur Humide:**

- Vapeur d'eau par chauffage sous pression = gaz stérilisant (dans une autoclave)
- Dénaturation des macromolécules bactériennes
- Hydrolyse partielle des chaînes peptidiques
- Récipients contenant des solutions à stériliser: l'effet stérilisant est réalisé par l'eau de la solution  
→ conditionnement perméable à la vapeur d'eau
- Efficacité
- Innocuité
- Températures relativement basses (120-140°C)
- Eau traitée pour éviter impuretés et entartrage (Calcium)
- Purger le système pour éviter des poches d'air (baisse efficacité stérilisation)

# 1. Méthodes de Stérilisation

## a) Par chaleur

- **Chaleur Humide: Etapes du Cycle de Stérilisation**

- Vide → élimination air
- Plateau → 121°C pendant 15 mn et 134°C pendant 10 mn
- Refroidissement
- Séchage

# 1. Méthodes de Stérilisation

## a) Par chaleur

- **Chaleur Humide: Avantages**

- Facilité
- Innocuité (aucun risques)

- **Chaleur Humide: Inconvénients**

- Incompatibilités aux substances thermosensibles & sensibles à l'oxydation

- **Chaleur Humide: Applications**

- Médicaments thermorésistants
- Matériel Médico-chirurgical

# 1. Méthodes de Stérilisation

## a) Par chaleur

- Chaleur Sèche

- O<sub>2</sub> de l'air porté à une température élevée → oxydation des protéines bactériennes
- Etuve sèche à P atm
- Applications: objets métalliques et récipients verre de solutions injectables
- 180°C pendant 30 mn : Pour stérilisation des contenants en verre
- 220°C : permet la dépyrogénisation des contenants en verre (ampoules, flacons p.p.i.)



# 1. Méthodes de Stérilisation

## b) Filtration Stérilisante

- Fluides Monophasiques
- **Filtre:** Compatibilité avec PA dissous; Faible taux rétention du PA; Diamètre inférieur ou égal à  $0,22\text{ }\mu\text{m}$
- **Mécanismes :** Criblage, impact inertiel (on ne récupère pas à la sortie du filtre tout le volume), adsorption

# 1. Méthodes de Stérilisation

## c) Agents Chimiques

- **Formaldéhyde/Formol:**

- Evaporation de formaldéhyde liquide qui va former des monomères gazeux : alkylation et dénaturation des protéines.
- Risque de corrosion
- N'agit qu'en présence de **vapeur d'eau (50°C)**
- paramètres difficile à contrôler
- Prix de revient faible
- Toxique
- Applications: **Surfaces (locaux, matériaux)**

# 1. Méthodes de Stérilisation

## c) Agents Chimiques

- **Oxyde d'Ethylène:**

- Très Réactif et Inflammable
- Explosif à concentration entre 3 % et 83 %
- Inodore
- Mélangé avec N<sub>2</sub> ou CO<sub>2</sub> pour baisser les risques d'explosion
- Alkylation de molécules du métabolisme microbien
- Certaine humidité (H<sub>2</sub>O pour alkylation)
- Très bonne diffusibilité/pénétration
- Utilisation : petit matériel médico-chirurgical (sensible à la chaleur) et matériel à usage unique

# 1. Méthodes de Stérilisation

## d) Rayonnements Ionisants

- **Cobalte et Césium:**

- Formation de radicaux libres (RL) instable
- Radiolyse de l'eau
- Action proportionnelle dose
- Rayonnements  $\gamma \rightarrow$  les + pénétrants - Energie apportée  $< 5$  MeV (faible) donc pas de radioactivité induite
- Activité et configuration source dépend de : Distance produit-source; Temps et nb passages; composition; densité; conditionnement

# 1. Méthodes de Stérilisation

## d) Rayonnements Ionisants

- **Avantages:**

- Rayonnement avec pouvoir pénétrant important = stérilisation dans l'emballage étanche commercialisé
- Procédé fiable et reproductible
- Stérilisation à froid
- Procédé maîtrisé

# 1. Méthodes de Stérilisation

## d) Rayonnements Ionisants

- Inconvénients:

- Modification propriétés physico-chimique
- Changement couleur, odeur, viscosité pour certains produits



# 1. Méthodes de Stérilisation

## d) Rayonnements Ionisants

- **Applications:**

- Médicaments (quand on ne peut pas utiliser la chaleur humide)
- ATB (chaleur humide = risque hydrolyse )
- Sels ou un esters
- Matériel médico-chirurgical
- Greffons osseux (tissus vivants)

# 2. Témoins

## a) Physico-Chimiques

- **Chaleur Humide:** bande thermosensible, changement couleur contact vapeur eau
- **Chaleur Sèche:** Bande thermosensible, changement couleur au point de fusion
- **Rayonnements Ionisants:** Pastilles PVC imprégnées indicateur coloré
- **Plasma:** Changement couleur avec peroxyde hydrogène

# 2. Témoins

## b) Biologiques

- vérifier la réduction de 6 Log de cette population après traitement stérilisant
- chaque indicateur, connaissance N0 et DT
- Chaleur sèche : *Bacillus subtilis*
- Chaleur humide : *Bacillus stéarothermophilus*
- Oxyde éthylène : *Bacillus subtilis* var. niger
- Stérilisation rayonnement : *Bacillus pumilus*