

L'OBTENTION D'UNE EAU PHARMACEUTIQUE

I. INTRODUCTION

On retrouve des opérations de séparations :

- ✂ La filtration
- ✂ La permutaton
- ✂ L'osmose inverse
- ✂ La distillation

II. LA FILTRATION

1. Définition

- D'un point de vue chimique : la filtration 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.
- D'un point de vue pharmaceutique : la filtration est une 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

Les particules peuvent être **d'origine externe** et peuvent être présentes soit dans le **solvant**, soit des **particules métalliques ou plastiques** qui proviennent de procédés de fabrication et surtout des **mélangeurs**.

Toutes les formes pharmaceutiques doivent être **filtrées avant conditionnement**. Il faut filtrer, non pas pour éliminer les particules solides en suspension, mais pour les **recueillir**.

3. Mécanismes de rétention

- Criblage ou tamisage :

C'est un phénomène **mécanique** dans lequel le filtre retient les particules dont la **taille est supérieure** à celle des pores du réseau.

Si on a une accumulation de particules dans le filtre, on a un risque de **colmatage** qui va entraîner une **baisse du débit de filtration** ou arrêt d'écoulement du filtrat.

Pour contrer ce phénomène on peut prévoir :

- Soit de faire un **pré-filtrage**
- Soit prévoir une **surface importante** de filtre

- Mécanisme d'adsorption :

C'est un **phénomène physique** avec la rétention à l'intérieur d'un réseau de canaux des particules de **taille inférieure** aux pores. Les particules sont retenues par des **forces électrostatiques**.

- **Adsorption**
- **Variation de pression**
- **Compétition** entre particules adsorbables

- Effet d'inertie :

Des particules peuvent être retenues dans un **recoin de substance poreuse**. C'est un effet dû à la **géométrie** du système filtrant et peut être influencée par le **débit de filtration**.

4. Caractéristiques du réseau

Un **filtre** ou réseau filtrant peut être défini par sa **porosité** et son **débit**.

↪ **Porosité** : diamètre des canalicules ou pores

↪ **Débit** :

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

D Débit en ml/mn

N nombre de canalicules

ΔP différence P° entre entrée/sortie

R rayon des canaux

η Viscosité liquide en mPas

L longueur canalicules /épaisseur

5. Matériaux pas très important mais lisez quand-même

On peut avoir des matériaux naturels, synthétiques, semi-synthétiques :

- **Fibres de cellulose**
- **Plastiques**
- **Bougies**
- **Verre fritté** : association de particules de verre soudé entre elles, bonne inertie chimique donc pas d'interactions

6. Contrôles de la filtration

Pendant la filtration	Après la filtration
Mesure du débit Mesure de la pression amont/aval du filtre ⇒ Une Brusque variation de pression est le signe d'une altération du filtre ++	Point de bulle Absence de particules en suspension dans le filtrat Non adsorption du principe actif sur le filtre On vérifie qu'il n'y a pas d'impuretés solubles apportées par le filtre

III. LA PERMUTATION

1. Permutation simple

La permutation peut être réalisée grâce à des **zéolithes** ou **permutites** qui permettent des échanges entre sodium et calcium. **L'échange ionique est donc réversible**.

Dans les 2 cas d'échanges, par zéolithes ou permutites, il n'y a pas une déminéralisation totale de l'eau mais un **adoucissement**.

Est-ce que la permutation simple permet une déminéralisation totale de l'eau ?

La réponse est **NON**, il y aura un **adoucissement** de l'eau. Une eau riche en calcium qui est dite dure. La dureté est en relation avec la présence de calcium dans la solution.

La permutation simple permet d'éliminer le calcium et de capter le sodium.

2. Bi-permutation

Pour obtenir une eau complètement déminéralisée, on utilise la **bi-permutation**. Cette technique utilise 2 résines :

- ✓ 1 résine **cationique**
- ✓ 1 résine **anionique**

On obtient une **eau parfaitement déminéralisée**.

Il existe des problèmes de développement de micro-organismes (contamination) valables pour la permutation et la bi-permutation. +++

IV. L'OSMOSE INVERSE

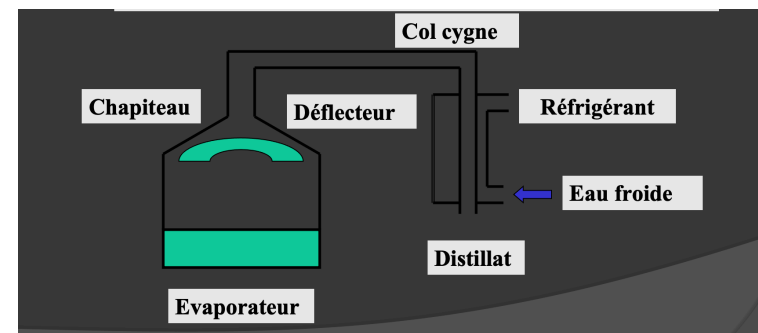
- Phénomène d'osmose : phénomène naturel de **diffusion d'un solvant** au travers d'une membrane semi-perméable, une **pression** pousse le solvant à quitter le **soluté le moins concentré à travers la membrane et à diluer le soluté le plus concentré**.
- Osmose inverse : on applique une **pression** sur le milieu le **plus concentré**. Elle permet d'obtenir une **eau complètement déminéralisée**.

Ces membranes semi-perméables ont :

- ☞ Une grande perméabilité à l'eau pure, donc débit important
- ☞ Une grande sélectivité de sels minéraux et matières organiques
- ☞ Une **bonne inertie chimique**
- ☞ Des **propriétés mécaniques**

Avantages : eau déminéralisée, l'eau obtenue n'est **PAS stérile ni apyrogène**

V. LA DISTILLATION



C'est un processus qui consiste à **chauffer de l'eau** jusqu'à évaporation.

Obtention d'une **eau déminéralisée, stérile et apyrogène**.

Ce processus est simple mais possède plusieurs limites :

a. Entartrage :

Précipitation de **sels de calcium**. Il faut traiter les eaux pour les distiller par la suite.

b. Primage :

Ce sont des **impuretés non volatiles** entrainées lors de l'ébullition et polluant le distillat.

Pour remédier à ce primage, on a le choix entre :

- Réguler l'**ébullition**
- Utiliser un **gaz inerte**
- Utiliser de l'**air au fond du récipient**
- Interposer des **obstacles qui récupèrent les impuretés**

c. Impuretés volatiles :

Le **CO₂** ou **NH₃** existent dans l'eau à distiller ou sont apportées par l'atmosphère.

Pour remédier à cet état, on a le choix entre :

- Faire un **dégazage** de l'eau (chauffage)
- **Éliminer la fraction de tête** (1er volume d'eau distillé)
- **Éliminer l'oxygène** par barbotage de l'eau dans l'azote

d. Impuretés cédées par les parois :

Métaux/Verre

Donc pour y remédier, on utilise du **verre neutre**, de l'**acier inoxydable** et de l'**eau PPI** pour les micro-organismes.

VI. L'ULTRAFILTRATION

C'est une méthode de filtration **sous pression** séparant les molécules dissoutes dans l'eau en fonction de leur **taille** ou **poids moléculaire**.

On utilise des **ultrafiltres** caractérisés par 2 paramètres :

- ⇒ Zone de coupure : délimite la gamme des masses moléculaires **retenues partiellement** de 0 à 100%
- ⇒ Seuil de coupure moléculaire : correspond à la plus petite taille de molécules **retenues à 100%**

On n'obtient **pas une eau déminéralisée**, les minéraux ne sont pas retenus car trop petits.

Pour éviter un colmatage on fait une **préfiltration**. On obtient une **eau non déminéralisée, stérile et apyrogène**.

RECAP +++++

	Déminéralisée	Stérile	Apyrogène
Permutation	NON	NON	NON
Bi-permutation	OUI	NON	NON
Osmose inverse	OUI	NON	NON
Distillation	OUI	OUI	OUI
Ultrafiltration	NON	OUI	OUI

VII. LES EAUX PHARMACEUTIQUES

a. Eau purifiée

L'eau purifiée est obtenue à partir d'eau potable par **distillation**. C'est une **eau déminéralisée**.

Elle convient à certaines formes pharmaceutiques mais **PAS pour des formes injectables** directement. Pour la rendre injectable, il faut qu'elle devienne **stérile et apyrogène**.

b. Eau PPI

L'eau PPI devra être conservée à l'abri du développement des **micro-organismes** à une température entre **80 et 90°C** dans des **cuves de stockage**.

L'eau PPI est **déminéralisée, stérilisée** puis conditionnée en **unidose**.

2 contrôles particuliers à réaliser :

- **Stérilité**
- **Absence d'endotoxines bactériennes**

c. Eau pour irrigation

On les rapproche des **préparations parentérales**. Les eaux pour irrigation sont des **préparations aqueuses, stériles et de grand volume (> 500mL)**.

Ces eaux peuvent être utilisés en dissolution avec un ou plusieurs PA, des électrolytes ou des **substances osmotiques** actives dans de l'eau PPI.

Elles ne sont jamais utilisées en injection, seulement destinées à l'irrigation.

On le conditionne en récipients unidose donc utilisation unique : on jette le reste si on utilise que la moitié du flacon.

Contrôles à réaliser :

- **Stérilité**
- **Absence d'endotoxines bactériennes et de pyrogènes**

d. Eau pour hémodialyse

C'est une eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse, avec le même procédé de fabrication que celui de l'eau purifiée. Elle permet **d'épurer le sang des toxines**.

On utilise des **quantités importantes** en traitement (environ 400 litres par dialyse).

L'eau pour hémodialyse peut contenir des minéraux / ions mais présents qu'en quantités limitées. Attention à la concentration **d'Aluminium et de Zinc qui sont toxiques** si elle est trop importante.

Contrôles à réaliser :

- **Dosage des ions**
- **Essais de contamination microbienne et endotoxines bactériennes**