

# L'OBTENTION D'UNE EAU PHARMACEUTIQUE

## I. INTRODUCTION

On retrouve des opérations de séparations :

- ✂ La filtration
- ✂ La permutation
- ✂ 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

$\Delta P$  différence P° entre entrée/sortie

R rayon des canaux

$\eta$  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 <b>débit</b> Mesure de la <b>pression amont/aval</b> du filtre ⇒ Une <b>brusque variation de pression</b> est le signe d'une altération du filtre ++	<b>Point de bulle</b> <b>Absence de particules en suspension</b> dans le filtrat <b>Non adsorption</b> du principe actif sur le filtre On vérifie qu'il n'y a pas <b>d'impuretés solubles</b> 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

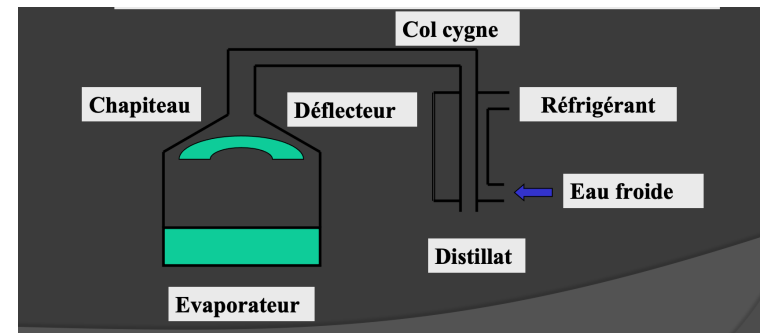
- Phénomène d'osmose : phénomène naturel de **diffusion d'un solvant** au travers d'une membrane semi-perméable, une **pression** pousse le solvant à quitter le **soluté le moins concentré à travers la membrane et à diluer le soluté le plus concentré**.
- Osmose inverse : on applique une **pression** 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** entraînées 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 **CO<sub>2</sub>** ou **NH<sub>3</sub>** 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 **poinds 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
<b>Permutation</b>	NON	NON	NON
<b>Bi-permutation</b>	OUI	NON	NON
<b>Osmose inverse</b>	OUI	NON	NON
<b>Distillation</b>	OUI	OUI	OUI
<b>Ultrafiltration</b>	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**

## VIII. LA DESSICCATION

La dessiccation permet d'éliminer un **corps volatil** contenu dans un **corps non volatil**.

On a plusieurs états de l'eau :

- ✂ Eau de cristallisation : liée chimiquement à la molécule, difficile à éliminer sans dénaturation
- ✂ Eau d'adsorption : paramètre important pour le séchage d'un produit

En relation avec l'humidité relative ambiante, il y a un équilibre entre le corps à dessécher et son humidité relative.

- ✂ Eau libre : imprègne la substance à sécher, la plus facile à éliminer

### 1. Dessiccation par air chaud

La dessiccation peut se faire à **l'air libre** :

- Pour les plantes : la durée sera **longue** et il y aura de nombreux **inconvenients**. Si une humidité persiste dans la plante, on pourra voir des développements microbiens, une hydrolyse, la pollution par d'autres produits.

De plus, cette dessiccation à l'air libre ne tient pas compte de la **fragilité** des produits.

Donc nous allons utiliser des énergies extérieures pour sécher de façon optimale.

Il faut retenir la différence entre deux phénomènes :

- ✓ Séchage par phénomène de convection : les calories sont mobiles et transmises par l'air chaud
- ✓ Séchage par phénomène de conduction : les calories sont immobiles

Exemple : quand on met produit à sécher dans un four, il y aura séchage par conduction (au contact d'un métal chauffé) et convection (via la chaleur tournante).

### a. La nébulisation

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

Il y a transformation instantanée en poudre, la dessiccation se fait en une fraction de **seconde**.

**Le produit nébulisé est appelé nébulisât.**

C'est un procédé qui **augmente** la surface de contact entre l'air et le produit.

L'air de dessiccation est environ à **150°C**, mais le nébulisât subit au maximum une température de **60°C** car les particules de poudre tombent instantanément.

A l'issue de cette opération, on obtient une poudre sous forme de globules poreux et on peut sécher de cette façon les **PA thermolabiles**.

Les phénomènes **d'oxydation** sont peu importants car l'exposition à la température est très courte. Pour les produits encore plus fragiles, il est possible de réaliser cette opération sous **gaz inerte**.

L'appareillage est constitué de :

- ⇒ **Système de dispersion du liquide**
- ⇒ **Chambre de séchage**
- ⇒ **Cyclone de séparation pour récolter la poudre**

Facteurs influençant la nébulisation :

- ☞ Le système de dispersion : plus la taille des gouttes est faible et plus la poudre est fine
- ☞ La concentration dans le liquide : les produits seront très dilués pour avoir une bonne nébulisation
- ☞ La tension superficielle : la poudre sera plus fine avec un TA
- ☞ La température de l'air : on peut la faire varier entre 150 et 200°C

L'intérêt de la nébulisation :

- Facile à remettre en **solution** ou **suspension**
- Utilisée pour les substances **thermosensibles**
- Utilisée pour les substances sensibles à l'**oxydation** ou à l'**hydrolyse**

## b. Le séchage sous vide

La dessiccation sous vide permet de **baiss**er le point d'ébullition des liquides, donc la chaleur de vaporisation est plus basse.

On va apporter moins de calories pour l'évaporation qu'à pression ambiante. **C'est une opération intéressante pour les produits fragiles.**

Il existe différents dispositifs :

- **Armoire à vide** : chauffage de plateaux par conduction ou I.R, le solvant évaporé est éliminé par le réfrigérant.
- **Appareil de séchage rotatif** : cylindre avec des pales rotatives soulevant de grandes quantités de produit pendant la dessiccation, avec de l'air chaud dans les doubles parois des enceintes.

Vitesse d'évaporation :

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

K : dépend de la nature du produit à sécher

S : surface à sécher

F : tension de la vapeur saturante (fonction de la température)

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

P : pression

- ↪ Plus on **augmente la température**, et plus la **vitesse d'évaporation augmente**.
- ↪ Plus la **pression sera faible**, et plus la **vitesse d'évaporation sera élevée**.
- ↪ La **pression partielle f** traduit la quantité de vapeur qui stagne dans l'appareil de séchage.

Si cette vapeur stagne autour du produit, elle empêchera la suite de l'évaporation et donc la freinera. **Il est nécessaire d'évacuer cette vapeur.**

## 2. La lyophilisation

C'est une méthode de dessiccation **sous-vide** et à **basse température**, aussi appelée **cryodessiccation**.

**Le produit lyophilisé est appelé lyophilisat.**

Lorsqu'il est formé, le lyophilisat a une réelle affinité pour les solvants et se dissout donc très facilement. C'est pour cela qu'il faut le protéger de l'humidité relative.

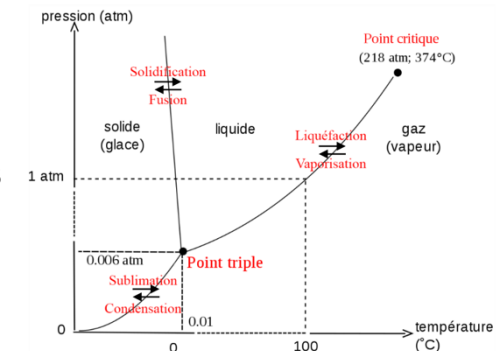
En général, les produits à lyophiliser sont en solution aqueuse.

### a. Principe

- ✕ Une étape de **congélation**
- ✕ Une étape de **sublimation** : passage de la forme solide à la forme gaz sans passer par la forme liquide. Cette sublimation permet de ne pas altérer les produits sensibles à l'eau.
- ✕ Une étape de **condensation**

Diagramme du point triple :

Pour 4,58mmHg à 0,0076 °C, les 3 phases sont en équilibre (6mbar).



## b. Fonctionnement

Voir la ronéo pour l'appareillage +

Il y a un déséquilibre de **température** et de **tension de vapeur** entre l'évaporateur et le condenseur qui permet le déplacement de la vapeur de l'évaporateur vers le condenseur.

La vapeur formée dans l'évaporateur est **refroidie** dans le condenseur et elle congèle à nouveau au contact de la paroi du condenseur. Le phénomène de **sublimation est accéléré dans l'évaporateur** car on a une élimination de la vapeur au fur et à mesure de sa formation.

**! Attention !** L'évaporation dans l'évaporateur provoque la baisse de la température dans l'évaporateur, et donc le **ralentissement** du phénomène de sublimation.

*Ça se contredit un peu, j'essaierai d'en parler avec le prof mais c'est ce qui est écrit dans la ronéo*

## c. Mécanisme

### ↳ Congélation

Lors de la transformation eau en glace, on a une augmentation de volume, et donc un risque de léser les tissus à congeler.

Pour limiter les phénomènes **d'altération**, la congélation doit être **rapide** pour former des cristaux de glace les plus fins possibles.

À cause de la présence de différents sels dans les tissus, leur température de congélation est très inférieure à celle de l'eau.

Il faut atteindre le plus rapidement une température inférieure aux différents eutectiques de la préparation. Pour cela, on utilise de la neige carbonique (-80°C) ou de l'azote liquide (-196°C).

### ↳ Sublimation

**C'est une réaction endothermique.**

Il est donc nécessaire de maintenir une **température constante** par un léger chauffage au niveau de l'évaporateur.

### ↳ Condensation

**C'est une réaction exothermique** mais le maintien de la température est toujours nécessaire.

La surface de condensation doit être importante pour piéger les vapeurs.

**! Attention !** Si la surface de glace est trop épaisse, on aura formation d'une couche d'isolation et donc **réduction** des échanges thermiques.

### ↳ Bonne lyophilisation :

- Une source de vide
- Un bon paramétrage de la température et de la pression
- Un cycle complet peut durer 24 à 48h
- Des appareils de contrôle permettent le suivi des cycles
- Les produits lyophilisés sont conditionnés en flacon ou en sachets

La lyophilisation s'effectue stérilement ou non. Les flacons sont fermés grâce à des bouchons avec crans. On retrouve les lyophilisats surtout en en doses et en flacon.

## d. Critères nécessaires à la formulation des produits à lyophiliser

Les excipients sont utilisables pour la **protection** des molécules à lyophiliser pendant la **congélation**, pendant la **déshydratation**, pendant le **stockage**. Ce sont des excipients qui **diminuent la tension de surface**, qui **évitent l'oxydation**, ou qui **évitent l'agrégation**.

Il faut **2% minimum de matière sèche** dans la solution de départ sinon la lyophilisation ne se fera pas.

**2 à 10% de cette matière sèche** doit constituer le principe actif.

Le type et la nature des bouchons est important.

Le verre peut interagir avec la formulation si le pH est élevé.

Les bouchons sont fonction de la matière à traiter

Il y a des excipients **cryo-protecteurs** qui protègent lors de la congélation comme :

- Les polymères
- Les sucres, AA

On parle de **lyo-protecteurs** quand la protection se fait tout au long de la lyophilisation :

- Sucres
- Polymères : stabilisent les protéines en solution, réduisent l'agrégation au stockage, ont des propriétés lyo-protectrices ou peuvent déstabiliser les protéines
- Polyalcool
- Acides aminés

Les **tensio-actifs** : abaissent la tension de surface, action sur l'agrégation

Les **tampons** : maintiennent un pH optimal pour l'activité des protéines

Les **antioxydants** : limitent l'oxydation des protéines

Les **sels** : permettent l'isotonie de la formulation

Les **agents structurants** : améliorent les propriétés mécaniques quand on a moins de 2% de matière sèche

### 3. La zéodratation

C'est une technique de **déshydratation** qui utilise des zéolithes. Elle met en œuvre une évaporation sous vide à température modérée ou une sublimation avec des zéolithes qui vont capter les molécules d'eau.

Il y aura **adsorption** de la vapeur d'eau émise par le produit lors de l'évaporation.

Un cycle de zéodratation est composé de **3 phases** :

- ☞ L'adsorption
- ☞ La régénération du zéolithe
- ☞ Le refroidissement

Lors de l'**adsorption**, la surface polaire des pores des zéolithes favorise l'interaction avec les molécules d'eau.

La température du produit est comprise entre **-20°C et 60°C**, ce qui permet de ne pas dégrader le produit.

Grâce à cette technique, on va réduire les altérations organoleptiques : les arômes, couleurs, vitamines anti-oxydantes ne seront pas piégés par les zéolithes de par leur taille.

### 4. Comparaison des méthodes de séchage

Technique de déshydratation	Prétraitement	Température de l'enceinte	Durée de l'opération (h)	Humidité finale du produit (%)
Four à l'air chaud	Aucun	Maintenu à + 65 °C	24	17,3
Lyophilisation	Surgélation à - 18 °C et maintien à - 18 °C pendant 16 h	de - 25 à + 40 °C	48	9,9
Zéodratation	Aucun	de + 15 à + 65 °C	8	4