

Opérations pharmaceutiques

I. MELANGE DES POUDRES

Le mélange est une opération de base dans l'industrie pharmaceutique. On veut obtenir une certaine **homogénéité** du produit final à partir des différents composés initiaux.

On doit retrouver les mêmes pourcentages des composés initiaux en tout point du mélange. ++

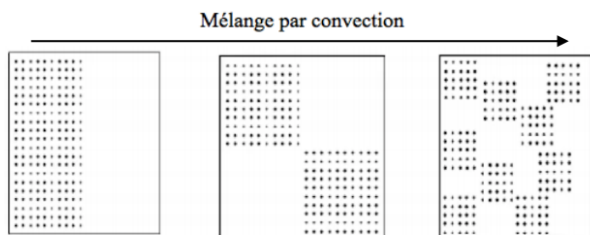
Les différentes étapes du mélange :

- ✓ Pesée des matières premières
- ✓ Traitement
- ✓ Pré-mélange
- ✓ Mélange

1. Mécanismes physiques de mélange

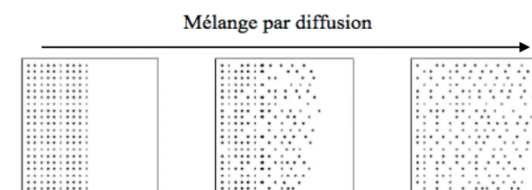
a. Convection

La convection correspond au mouvement **en masse** de groupe de particules au sein d'une poudre. On utilise le phénomène de convection dans l'industrie, pour des mélanges à **grande échelle**.



b. Diffusion

La diffusion correspond au mouvement **individuel** de particules au sein d'une poudre. On utilise le phénomène de diffusion dans les labos, pour des mélanges à **petite échelle**.



c. Cisaillement = glissement

Lors de ce phénomène, on va faire **glisser des couches** de particules les unes sur les autres au sein de la poudre.

Les mélangeurs industriels vont **combiner** ces différents mouvements pour une meilleure efficacité, avec une **prédominance** pour un certain type de mouvement, mécanisme.

2. Action de démixage

Lorsque l'on fait un mélange, il y a souvent un phénomène de **démixage/ségrégation** qui l'accompagne. On le caractérise par le mécanisme de **percolation**.

Le mécanisme de **percolation** consiste à un passage de **haut en bas** des particules fines à travers un « lit » de particules plus grosses. Il est **amplifié** lorsqu'il y a des **vitesse différentes** au sein du mélange.

On l'associe aux phénomènes de :

- + Cisaillement
- + Convection

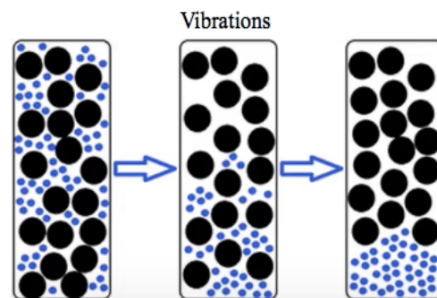
La **ségrégation** se développe lors de la manipulation du produit en **aval** (lors de transferts de contenants par exemple).

Pour éviter au maximum ce phénomène, il va falloir modifier la granulométrie des composants :

- ⌘ **Broyage** des particules trop grosses
- ⌘ **Granulation** des particules trop fines

Le démixage se produit en fonction de la **différence de taille, densité et forme** des particules. Il se produit lorsque les composants sont dans les mélangeurs, à la sortie des mélangeurs, lors du stockage et transport.

Les vibrations entraînent la création d'espaces qui favorisent le glissement des particules denses.

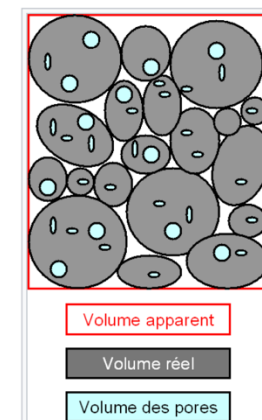


➡ **Plus l'écart de taille entre les particules est grand, plus le phénomène de ségrégation est important +++**

3. Caractéristique des poudres à mélanger

Les poudres à mélanger vont avoir plusieurs caractéristiques :

- ❖ Une masse volumique **réelle**
- ❖ Une masse volumique **apparente**



- ❖ La **densité** des poudres : les plus denses se retrouvent en bas tandis que les moins denses sont au-dessus
- ❖ La **granulométrie (=taille)** : il faut que les particules aient des tailles proches pour obtenir un mélange homogène
- ❖ **Distribution granulométrique (=taille exprimée en diamètre)** :
 - > $D_v(10) = x$: diamètre en dessous duquel se retrouve 10% du volume des particules, 10% des particules auront un diamètre inférieur à x
 - > $D_v[4,3]$: diamètre moyen en volume compris entre 3-4
- ❖ **État de surface** : la géométrie et la surface de la particule influence la solubilité, la mouillabilité et l'adhérence
- ❖ **Pourcentage** des composés dans le mélange : il faut d'abord mélanger entre eux les constituants de faible pourcentage car le composé présent en infime quantité doit être présent dans toute la masse

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

Plus les poudres à mélanger ont des propriétés voisines, plus le produit final sera homogène.

II. LA GRANULATION

La granulation est une opération qui permet de transformer une poudre difficilement utilisable en agglomérats solides : **granulés** ou **grains**.

On utilise la granulation pour préparer de **suspensions extemporanées** ou des **comprimés**. Avec cette méthode, on va pouvoir modifier la texture du mélange :

- **Densité** plus élevée
- Meilleur **écoulement**
- Meilleure **porosité**
- **Compression** facilitée

1. Granulation humide

On va utiliser un solvant pour agglomérer les particules entre elles. Le solvant que l'on utilise est un **liquide de mouillage (=liant)** qui va créer des **ponts liquides inter-particulaires**.

La croissance des grains est **proportionnelle** à la quantité de liquide de mouillage et à l'agitation mécanique.

On retrouve 3 phases de granulation humide :

- ☞ **Nucléation** : apparition du noyau sous l'effet du liquide de mouillage et de l'agitation mécanique
- ☞ **Transition** : croissance contrôlée du grain
- ☞ **Grossissement** : réunion de plusieurs grains entre eux

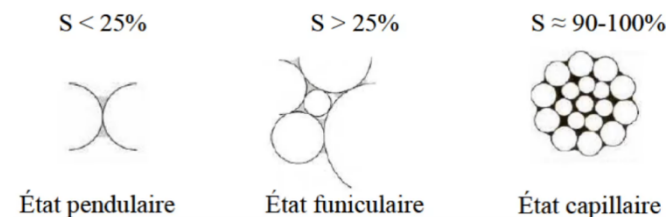
Le mouillage permet la coalescence des particules entre elles ++

Il faut que les grains soient **sphériques/arrondis** pour obtenir un granulé optimal. L'arrondissement du grain dépend de :

- > **La nature du grain** = plasticité
- > **L'agitation mécanique**
- > **Les chocs**

$$\text{Taux de saturation} = \frac{\text{Volume du liquide de mouillage}}{\text{Volume total des pores interparticulaires}}$$

On va avoir plusieurs états de saturation :



S < 25% : État pendulaire : correspond à la phase de **nucléation**.
S > 25% : État funiculaire : correspond à la phase de **transition**.
S = 90-100% : État capillaire : correspond à la phase de **grossissement**.
 ↳ C'est l'état de saturation optimale

État pendulaire : faible quantité de liquide et saturation < 25%.

État sous la dépendance de mécanismes physiques qui sont la tension superficielle et la pression hydrostatique qui retiennent les particules entre-elles.

État funiculaire : entraîne la coalescence partielle des ponts liquides avec une saturation comprise entre 25 et 80%.

État capillaire : saturation > 80%, généralement entre 90 et 100% d'eau. La pression moyenne dans ces grains est multipliée par 3 par rapport à l'état pendulaire ce qui signifie qu'il y a 3 fois plus de ponts liquides. C'est l'état de granulation humide optimal.

État de gouttelette : le taux de saturation est élevé et dépasse S > 100%. Les granulés sont en suspension dans le liquide de mouillage. L'état est dit de **surmouillage** et n'est pas un bon résultat dans la granulation.

Les ponts liquides permettent l'agglomération et la cohésion du grain.

Après séchage, l'eau s'évapore donc ces ponts liquides vont devenir des ponts solides responsables de la **résistance à la rupture** et à l'**écrasement**.

C'est une opération longue mais largement utilisée en pharmacie, et permet d'obtenir :

- + Meilleure **homogénéité**
- + **Écoulement** optimal
- + Meilleure **cohésion** des comprimés
- + Meilleure **absorption**
- + **Biodisponibilité** améliorée

Récap des étapes de granulation humide :

1. Humidification ou mouillage
2. Granulation
3. Séchage
4. Calibrage

Certains facteurs sont responsables des caractéristiques des granulés :

Facteurs	Caractéristiques du granulé
<ul style="list-style-type: none"> - Ratio de mouillage: masse liquide / solide - Vitesse de rotation / angle d'inclinaison / masse de solide (paramètres de l'appareillage) - Taille et distribution granulométrique de la poudre - Propriétés physico-chimiques du liant - Présence de nucléi - Débit d'alimentation de solide et liant 	<ul style="list-style-type: none"> - Taille ++ - Distribution granulométrique (taille unique ou différentes populations de tailles de particules) ++ - Porosité ++ - Résistance mécanique ++ - Solubilité - Plasticité

III. L'OPERATION DE DISSOLUTION

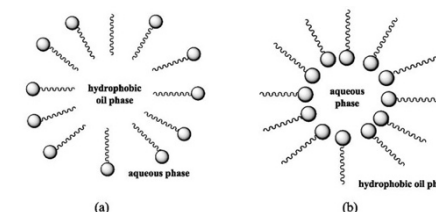
La **dissolution** est une opération qui consiste à diviser une substance à l'**état moléculaire** au sein d'un liquide.

On retrouve :

- > Une solution moléculaire (solution vraie)
- > Une solution colloïdale (lorsque les molécules sont très petites, allant de 0,1 à 0,001µm)

Les micelles sont des associations de molécules de **tensioactifs** (TA) qui s'organisent de façon sphérique.

On peut les retrouver avec un centre hydrophobe et une périphérie hydrophile car les têtes sont polaires et les queues sont apolaires : cas des **micelles directes**.



DÉFINITION : La **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**.
++++ (à retenir tel quel)

Donc en fonction de la **polarité** du solvant, de la nature **hydrophile** ou **hydrophobe** du solvant on aura une solubilité plus ou moins optimisée.

2. Facteurs de dissolution

d. Notion de constante diélectrique

La **constante diélectrique** est une propriété fondamentale des **liquides polaires** et en fonction de sa valeur on aura des produits plutôt polaires, plutôt apolaires.

La constante diélectrique est la force d'attraction entre deux ions de signes contraires qui sera donc réduite d'un facteur 78,4 dans l'eau par rapport au vide : c'est ce qu'on appelle **le pouvoir dissociant**.

Ordre de grandeur des constantes diélectriques :

Eau > Méthanol > Éthanol

L'eau est un meilleur solvant que le méthanol++

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

e. Température

La solubilité d'une substance va varier avec la température. D'une façon générale, la **solubilité augmente avec la température** mais il y a quelques exceptions :

- + Les gaz, la méthylcellulose, le citrate de calcium et le glycérophosphate de calcium qui sont plus solubles à froid qu'à chaud ++

f. pH

Le potentiel hydrogène est important pour les dissolutions avec **ionisation** du PA.

Le pH dépend :

- + Du **degré d'ionisation**, ça dépend de la valeur du pka du PA
- + De l'**interaction** avec les groupements du solvant
- + Des **propriétés microcristallines**

Exemple (à retenir !) : cas des **PA acides** : il y a une relation entre la **solubilité**, le **pH** et le **pka** et on peut dire que les PA acides (comme les AINS) sont moins solubles dans les 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.

g. Polymorphes

Une molécule active peut se présenter sous **différentes formes** :

- ☞ Soit une structure **cristalline** (très organisée)
- ☞ Soit une structure **amorphe** (pas organisée)

Certains PA peuvent **former des polymorphes** (systèmes cristallins différents) est ces derniers sont dépendant de :

- La **température**
- La **pression**
- La **conservation**
- Les **conditions de fabrication**

Quand on regarde deux polymorphes, d'un point de vue chimique ce seront les mêmes molécules mais d'un point de vue physique, il y aura des variations concernant le **point de fusion**, la **solubilité**, les **propriétés optiques** et **électriques**.

Une substance est **plus soluble à l'état amorphe que cristallin** (puisque l'état amorphe est désorganisé donc plus facile à dissoudre) et c'est la **forme cristalline la moins stable** qui est la plus soluble à une température donnée pour des raisons thermodynamiques.

Ce polymorphisme provient du traitement de la molécule initiale (les traitements peuvent modifier la molécule choisie) :

Traitement mécanique	Broyage, trituration Compression, compactage
Intervention de l'eau ou d'un solvant	Formulation de suspensions Etape de fabrication d'une forme sèche (granulation, enrobage) Tests de dissolution ou de libération Essais de stabilité en atmosphère contrôlée, stockage
Déshydratation ou désolvation	Nébulisation Lyophilisation Préparation d'adsorbats

h. Hydrates et solvates

Les **solvates** se forment pendant la **synthèse**, la **fabrication** et le **stockage** de la forme pharmaceutique.

Pendant la cristallisation, les molécules de solvant se combinent avec le produit pour former des **liaisons** plus ou moins stables et cela permet la formation de solvates.

On va avoir des propriétés différentes par rapport à la forme anhydre de départ :

- En général, la **dissolution aqueuse** est **plus rapide** à partir d'une **forme anhydre** qu'à partir de la forme hydratée du même PA
- Il existe des exceptions pour les **corticoïdes** et la **tétracycline**.

Par exemple, pour la **fluorocortisone** les solvates préparés à partir de **solvants organiques** se dissolvent **plus rapidement** que pour la forme non-solvatée.

i. Adjuvants

En fonction des substances ajoutées, la **solubilité** de la molécule de départ va varier :

- On peut utiliser des **conservateurs antimicrobiens** pour favoriser la dissolution de la caféine :
 - ☞ **Salicylate de sodium**
 - ☞ **Benzoate de sodium**
- Ajout d'un **TA** qui va se positionner autour d'une molécule pas très soluble dans l'eau pour former une **pseudosolution** (*exemple 2*)
- **Complexation** d'une molécule avec une autre peu soluble pour s'adapter à la structure de l'eau (*exemple 1*)

Exemple 1 d'agents complexant riches en groupements hydrophiles :

→ **L'EDTA**

→ **Les cyclodextrines** qui sont des sucres cyclisés dérivés de l'amidon.

Il en existe 3 (β , λ , γ) et c'est la forme β la plus utilisée car elle a peu de toxicité et est très riche en groupements hydroxyles (très polaires). La molécule peut ainsi former des **inclusions** avec une molécule hôte.

Le PA peu soluble va s'insérer à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine en formant des liaisons. Et du coup, ce complexe va complètement s'insérer dans l'eau et va donner une **pseudosolution** avec une augmentation de la solubilité du PA.

Les cyclodextrines naturelles sont **très peu solubles** dans l'eau donc on va substituer des fonctions **hydroxyles** ce qui permet d'augmenter leur solubilité.

L'encapsulation au sein des cyclodextrines permet une **protection** des molécules actives fragiles ou une **libération contrôlée** des PA pour une efficacité augmentée.

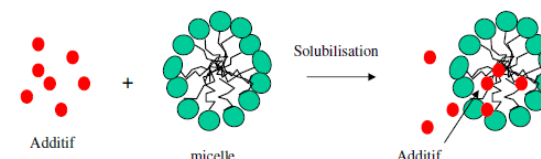
- ☞ Les cyclodextrines augmentent la **solubilité**, la **dissolution**, la **perméabilité**
- ☞ Elles augmentent la **perméabilité** des molécules **insolubles et hydrophobes**
- ☞ Elles améliorent aussi la **biodisponibilité** en stabilisant les molécules labiles par augmentation du temps de contact entre celle-ci et le site d'absorption (tube digestif)

📖 **2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine** a été utilisée comme agent de solubilisation pour augmenter la solubilité de la **progestérone**.

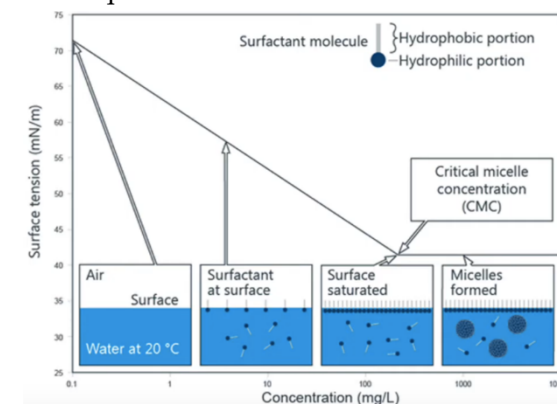
Exemple 2 solubilisation micellaire par l'ajout de TA :

La formation des micelles : En fonction de la concentration des molécules de **TA**, ces dernières vont **s'associer** pour former une **structure sphérique** : la **micelle**. Une fois formées, ces micelles vont s'associer avec le PA pour le **solubiliser**.

Au centre, la **partie hydrophobe** qui va accueillir le PA peu ou pas soluble dans l'eau et autour les **têtes polaires** qui vont s'insérer dans l'eau.



En fonction de la quantité de TA que l'on va rajouter, on va arriver à un moment donné à un plateau qui est la **concentration micellaire critique** (concentration de TA à une température donnée qui va permettre la formation de micelles).



3. Optimisation solubilité

a. Solvants et salification

Le **choix du solvant** peut être intéressant pour **solubiliser** une molécule, on va utiliser un mélange de solvants avec une **polarité**, une **dissociation électrolytique** différente en tenant compte de la **constante diélectrique** du solvant.

En formant un **sel** de la molécule de départ, on va augmenter la solubilité. La **tétracycline** est très peu soluble dans l'eau, si on la transforme en chlorhydrate de tétracycline on augmente la solubilité et enfin, le composé le plus soluble est le phosphate de tétracycline.

✓ ORDRE CROISSANT (moins soluble au plus soluble) :

Tétracycline < chlorhydrate de tétracycline < phosphate de tétracycline +++

La salification permet une augmentation de la solubilité mais des sels différents ont une solubilité différente de la molécule de départ. +++

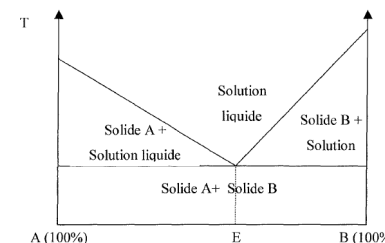
b. Eutectiques et solutions solides

On peut optimiser la solubilisation d'un PA peu ou pas soluble par la formation d'**eutectiques** ou de **solutions solides**.

⊙ Un **eutectique** est un mélange solide de 2 substances dont le **point de fusion** est généralement **inférieur** aux points de fusion des substances isolées.

Exemple crème EMLA (analgésique) : utilisée pour anesthésier localement lors d'un vaccin d'un nouveau-né. C'est un mélange de lidocaïne/prilocaine qui va former cet eutectique.

Le mélange eutectique de la solution A et la solution B qui vont nous donner un **point de fusion qui est le plus bas**.



Pour obtenir un **eutectique**, la stratégie est de trouver ces concentrations précises par des méthodologies de recherche expérimentale (complexité de l'opération). Au **point eutectique**, les 2 composants cristallisent simultanément lors du refroidissement (on forme des **cristaux très fins, miscibles**).

⊙ Les **solutions solides** sont un mélange, **solide à température ambiante**, composé d'une **matrice très hydrosoluble** et d'une **substance peu soluble**.

Au contact de l'eau ou d'un liquide biologique, la matrice se dissout rapidement libérant le PA à l'état moléculaire qui permet une **augmentation de la vitesse de dissolution** donc de la **vitesse d'absorption**.

c. Esters

Ce sont des cas particuliers car il n'y a pas une augmentation de la solubilité mais ils permettent de traiter les patients tout en ne donnant **qu'une dose** qui va se **prolonger** dans le temps : **formation d'esters**.

On va l'utiliser pour éviter la dégradation du principe au niveau gastrique (pro-drug). Il sera **inactif** en milieu gastrique en raison de son **insolubilité**, et activé en milieu intestinal par hydrolyse des liaisons ester grâce aux estérases, libérant le principe actif.

On va modifier la **solubilité** et la **vitesse de dissolution** de certains PA en retardant la dissolution. **L'estérification** n'est pas une augmentation de la solubilité mais, au contraire, **une baisse de la solubilité pour retarder ou prolonger l'action de certains PA** dans l'organisme.

4. Les opérations de dissolution

a. Notion de vitesse de dissolution

La vitesse de dissolution est donnée par la loi de Noyes et Whitney :

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

S = surface de contact solide/liquide

C_s = Concentration à saturation du produit à dissoudre, c'est la solubilité du PA, en relation avec la température

C_t = Concentration en solution à l'instant t

K = Constante qui dépend de nombreux facteurs dont la température, la viscosité, le degré d'agitation (péristaltisme), la diffusion

b. Dissolution complète

La **mise en solution** est un cas de dissolution complète, le PA est à l'**état moléculaire** en solution et à la fin, nous n'avons **qu'une seule phase**.

c. Dissolution extractive

On parle de l'extraction par le solvant de certaines parties de la drogue. C'est le **solvant** qui réalise une **dissolution extractive** et on va laisser de côté certaines substances qui ne nous intéressent pas. On va choisir seulement les actifs qui ont des **intérêts thérapeutiques**.

Exemple de dissolution extractive de l'opium : à partir d'une plante (le pavot), on va extraire différents PA :

- **Morphine** (analgésique)
- **Codeïne** (antitussif)
- **Papavérine** (vasodilatateur)