

## OBTENTION D'UNE EAU PHARMACEUTIQUE

### INTRODUCTION

*C'est quoi une eau pharmaceutique ?*

C'est une eau/ solution purifiée qui va servir à la formulation de médicaments.

*Comment on fait une eau pharmaceutique ?*

On en obtient par des opérations de séparations comme :

- Filtration
- Permutation
- Osmose inverse
- Distillation

*À quoi ça sert les eaux pharmaceutiques ?*



*Mais à concocter des médicaments pour ces messieurs pardi !*

### I. LA FILTRATION

#### a. Definition de la filtration

- Du point de vue **chimique** : la filtration c'est **séparer** au moyen d'un **réseau poreux** (filtre), 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**. ++

#### b. 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**.

Purifier une solution c'est **éliminer** toutes les particules **solides** qu'elle renferme.

**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**.

#### c. 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** (particules ionisées) qui ont une interaction avec le filtre :
  - § **Adsorption** (diminue avec le débit)
  - § **Variation de pression** (risque de désorption)
  - § **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.

#### d. Caractéristique du réseau

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

- ⊗ **Porosité** : diamètre des canalicules ou pores
- ⊗ **Débit** : calculé par approche théorique donnée par la loi de Poiseuille :

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

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

### Matériaux (à lire mais vous prenez pas la tête)

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

- ⇒ Fibres de cellulose
- ⇒ Plastiques
- ⇒ Bougies
- ⇒ Verre fritté

### f. Contrôles de la filtration

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



La légende raconte que déjà Panoramix utilisait des eaux pharmaceutiques dans sa potion magique !

## II. LA PERMUTATION

### a. Permutation simple

La permutation simple peut être réalisée grâce à des **résines naturelles**, les **zéolithes**, ou synthétiques, les **permutites** qui permettent des échanges entre sodium et calcium.

On respecte le nombre de charges ! C'est à dire que **pour 1 Ca éliminé 2 Na sont captés**.

L'échange ionique est **réversible** (il suffit de tremper le zéolite dans une solution concentrée en ions sodium).

Il n'y a **PAS** une déminéralisation totale de l'eau mais un **adoucissement**.

### b. Bi-permutation

La bi-permutation donne une eau **complètement déminéralisée** ! (contrairement à la permutation simple)

Cette technique utilise **2 résines** :

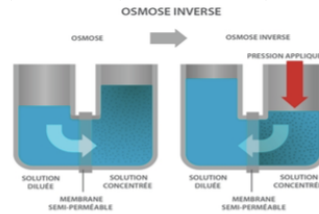
- ✓ 1 résine cationique (échange anions contre ions hydroxyles)
- ✓ 1 résine anionique (capte les cations et libère H+)

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

Ces 2 méthodes servent à éviter l'**entartrage**. Ex. pratique : nettoyage des bioréacteurs.

## III. 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 :

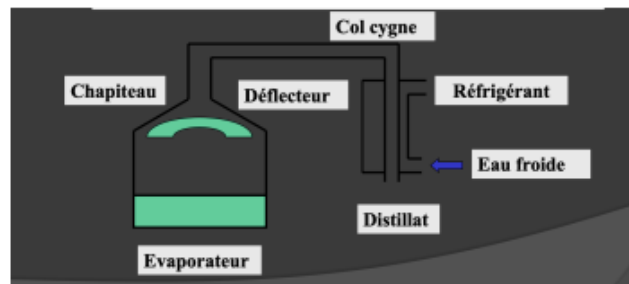
- ✓ Une grande perméabilité à l'eau pure, donc débit important
- ✓ Une grande sélectivité de sels minéraux et matières organiques
- ✓ Une bonne inertie chimique
- ✓ Des propriétés mécaniques

Avantages : eau **déminéralisée**

**MAIS** l'eau obtenue n'est **PAS** stérile ni apyrogène

#### IV. 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 : **déflecteur** en métal, anneau de verre...

##### 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 :

- **verre neutre**
- **acier inoxydable**
- **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 n'obtient pas une eau déminéralisée, les minéraux ne sont pas retenus car trop petits. On obtient une **eau non déminéralisée, stérile et apyrogène**.

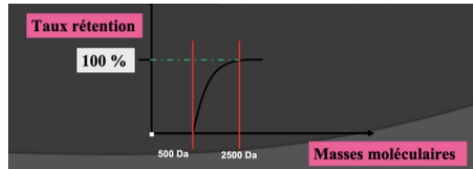
Pour éviter un colmatage on fait une **préfiltration**.

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%

**Exemple** : en abscisse on retrouve les masses moléculaires et en ordonnée le taux de rétention.

Nous voyons que la zone de coupure se trouve entre 500 Da et 2500 Da et le seuil de coupure moléculaire est à 2500 Da.



## 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       |



Alors ce tableau vous me l'apprenez par cœur ça tombe tout le temps!! Bigre, sinon vous êtes des zouaves et je vous envoie Tryphon Tournesol vous botter l'arrière train



Euuuh non pardon professeur ! C'est un malentendu ! prof... AAH

## 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 microorganismes à une température entre 80 et 90°C dans des cuves de stockage. L'eau PPI est déminéralisée, stérilisée puis conditionnée en unidoses.

contrôles 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 utilisées 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

*Et voilà la leçon est finie ! Si ça c'est pas le bonheur.*

*Enfin bon j'avoue avec la larme à l'œil que j'aborde une partie assez émotionnelle pour moi puisque ça fait deux ans ET UN SEMESTRE que j'attends d'en faire une et que c'est ma première... J'adorais les lire aussi perso ça me faisait de chouettes pauses et puis c'est drôle et coloré. Ouïi vous l'aurez deviné... Les DEDICACES bien sûr !!!*

*Tout d'abord dédicace à mes co-tut Marie et Lucas qui font un taff d'enfer ça se voit c'est des gens très passionnés, j'adore mon équipe et j'ai trop hâte de bosser avec vous et tous les forcer à aimer la pharmacie !*

*Dédicace à ma famille qui a été mon pilier pendant ma paces. Papa je sais que tu vas lire cette fiche parce que tu t'es pas encore remis du traumatisme qu'est la paces MERCI POUR TOUT!*

*Maintenant les copains !*

*Dédicace à ma sœur Alessandra que j'aime malgré ses excès de violence et son obsession pour freddy mercury*

*Dédicace à Fantine et Paula avec qui j'ai partagé ma première PACES. Franchement c'était marrant grâce à vous mais Fantine plus jamais t'approches mes cahier ou je vais trouver tes feuilles au crayon gris.*

*Dédicace à Sophie ! Avec qui j'ai partagé ma deuxième PACES. Je suis trop heureuse de t'avoir rencontrée ! D'ailleurs nos ptites study sessions toutes les semaines vont me manquer haha.*

*Dédicace à mon binome de TP : Nicoo !! Tu rends les TPs beaucoup plus drôles(et chaotiques) faut l'avouer*

*Dédicace à Guillaume parce qu'il me l'a demandé (désolé c'est pas l'ue12 mais c'est quand même>> SSH)*

*Dédicace à Clara, Lucie et Manon franchement la prochaine fois essayez de faire vos études encore plus loin être dans le même pays c'est surcoté (c'est faux je vous aime reveneez).*

*Enfin dédicace aux Castleboucois Lilou, Claire, (re)Fan, Céleste + Chloé*

