

Date & heures : 17/03

Auteur : Professeur Piccerelle

Nombre de pages : 18

# PHARMACIE

**Intitulé du cours : Operation pharmaceutique 1**

**Rédacteur : So'fibrose**

**Relu par : Anis**

**Ronéo n° : 1**

*Partenaires*



Coucou les loulous, petite ronéo de pharmacie, c'est un cours qui tombe pas mal, donc apprenez le bien <3  
Petite présentation de, je m'appelle Sophie Fabre et je suis en 2ème année de médecine, année durant laquelle on travaille autant qu'on fait la fête, et ça c'est cool :)

Les opérations pharmaceutiques sont des **opérations de base mais nécessaires et fondamentales**. Ce sont des opérations que l'on va retrouver dans d'autres domaines notamment l'agro-alimentaire, la cosmétique, les compléments alimentaires ...

Parmi les opérations pharmaceutiques actuelles nous allons étudier plus particulièrement 3 types: -la Stratégie de solubilisation d'un principe actif (à partir d'une molécule naturelle ou de synthèse, il est important de pouvoir la solubiliser pour obtenir ensuite un médicament), - l'obtention d'une eau de qualité pharmaceutique et -les opérations de stérilisations (importantes dans le milieu pharmaceutique).

## A. La stratégie de solubilisation d'un principe actif (PA)

A partir d'une molécule naturelle ou de synthèse, il est important de pouvoir la solubiliser et en obtenir un médicament.

### 1. Opération de dissolution

Elle permet de dissoudre des molécules actives pour en faire des médicaments.

#### 1. Introduction

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

La dissolution conduit à une préparation homogène: **la solution**.

En général, on obtient une solution moléculaire (solution vraie) mais il existe aussi des solutions colloïdales (lorsque les molécules sont très petites allant de 0,1 à 0,001 $\mu\text{m}$ ),  $\rightarrow$  c'est le cas des micelles qui ont des tailles allant de 4 à 6/10nm (micelles = petites molécules qui restent associées entre elles)

Que sont les micelles ? Ce sont des **associations de molécules de tensioactifs (TA)**.

Normalement une molécule de TA est sous-forme de monomère (unique) mais elle peut s'associer de façon sphérique ce qui nous permet d'obtenir ce qu'on appelle les micelles. On peut les retrouver avec un centre plutôt hydrophobe et une périphérie hydrophile car les têtes sont polaires et les queues sont apolaires : micelles directes.

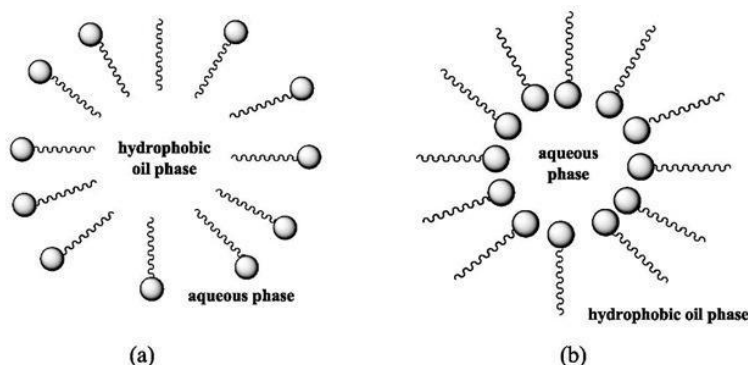


Image a = micelle directe  
Image b (non décrite mais c'est l'inverse donc un centre hydrophile et une périphérie hydrophobe et on les appelle les micelles inverses).

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. ++++

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

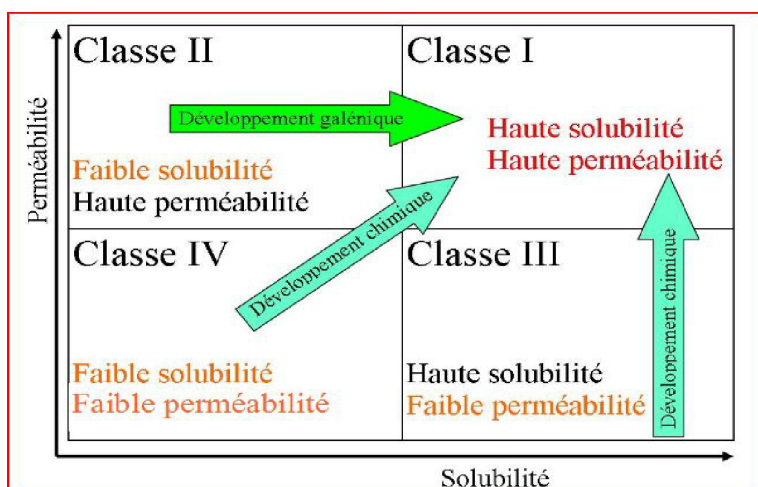
- Les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent dans les solvants polaires.
- Les substances riches en groupements hydrophobes se dissolvent dans les solvants apolaires.

Le système de classification biopharmaceutique est un système qui **permet de différencier les médicaments en fonction de leur solubilité et de leur perméabilité**.

C'est un système de prédiction qui utilise la solubilité et la perméabilité intestinale d'une molécule médicamenteuse et qui permet donc d'estimer la disponibilité, c'est-à-dire le devenir du médicament dans l'organisme.

On les trie en différentes classes:

<u>BCS classe I</u>	<b>Solubilité élevée, perméabilité élevée</b> : ces composés sont très bien absorbés.
<u>BCS classe II</u>	<b>Faible solubilité, perméabilité élevée</b> : ces composés présentent en général une absorption dépendant du <b>taux de dissolution</b> du médicament dans le tractus gastro-intestinal.
<u>BCS classe III</u>	<b>Solubilité élevée, perméabilité faible</b> : ces composés présentent en général une absorption dépendant du <b>taux de perméabilité</b> . → Pour ces composés, on essaie de modifier légèrement la structure chimique.
<u>BCS classe IV</u>	<b>Faible solubilité et faible perméabilité</b> . Ces composés posent le plus de problèmes.



Pour obtenir des propriétés de haute solubilité et haute perméabilité, lorsque l'on a à faire à des molécules de la **classe II**, un **développement galénique** sera **nécessaire** (changement de forme) pour augmenter la solubilité.

Pour la **classe III et IV**, il faudra faire un **développement chimique** (variation des groupements chimiques) pour optimiser la solubilité + la perméabilité.

- Les **facteurs de dissolution** sont: la solubilité et la constante diélectrique, la température, le pH, le polymorphisme, les hydrates et solvates, et les adjuvants.
- Pour optimiser la solubilité on peut utiliser: les solvants et la salification, les eutectiques et les solutions solides, les esters et les vitesses de dissolution.

**Les facteurs de dissolution peuvent se confondre avec l'optimisation de la solubilité car pour optimiser une solubilité on peut agir sur sur les facteurs de dissolution.**

## 2. Facteur et dissolution

- Le premier facteur à prendre en compte est le facteur de solvant qui est relié à la constante diélectrique.

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

**La constante diélectrique est la force d'attraction entre deux ions de signes contraires.**

**La force d'attraction entre deux ions de signes contraires sera donc réduite d'un facteur 78,4 dans l'eau par rapport au vide (pouvoir dissociant).**

Solvant	$\epsilon$
Eau	78,4
Formamide	109
Méthanol	33,6
Ethanol	24

La classification de ce tableau montre que l'eau possède une constante diélectrique élevée tout comme le formamide, en revanche le méthanol et l'éthanol auront des constantes beaucoup plus faibles.

Ex: si on prend du chlorure de sodium (NaCl) que l'on met dans de l'eau, la force d'attraction sera réduite d'un facteur 78,4 par rapport au vide et si vous prenez ce même NaCl dans du méthanol, elle sera réduite de 33,6. Donc, l'eau est un meilleur solvant que le méthanol.

### a) Température

-Le deuxième facteur à prendre en compte est la 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 sont plus solubles à froid qu'à chaud +++**
- La **méthylcellulose, le citrate de calcium et le glycérophosphate de calcium** (lors de l'examen il parlera du calcium et on sait que le calcium chauffé précipite (calcaire) et la méthylcellulose est un gel qui se forme à chaud)
- Dissolution exothermique
- Électrolytes selon les formes d'hydrations

**Il faut surtout retenir que : la méthylcellulose, le citrate de calcium et le glycérophosphate de calcium sont plus solubles à froid qu'à chaud. +++**

### b) pH

Le potentiel hydrogène est important pour les dissolutions avec ionisation du PA. Le pH intervient en fonction:

- Du degré d'ionisation (ça dépend du pka du PA, puisque le pka dans un milieu avec un pH donné va nous donner le pourcentage d'espèces dissociées et non dissociées).
- Des interactions avec les groupements du solvant.
- Propriétés cristallines (l'état cristallin du PA que l'on va dissoudre dans le solvant)

Cas des Principes Actifs (P.A.) acides (à retenir) :

**Il existe une relation entre solubilité du PA, le pH et le pka du PA.**

- **Les PA acides comme A.I.N.S. sont moins solubles en 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.

### c) Polymorphisme

Ce facteur est très connu dans le domaine de la synthèse des PA et veut dire « plusieurs formes ». En effet, une molécule active peut se présenter sous différentes formes :

- Soit une structure **crystalline** (très organisée)
- Soit une structure **amorphe** (pas organisée)

**Certains PA peuvent cristalliser dans plusieurs systèmes cristallins différents** et la formation de polymorphes (systèmes cristallins différents) est dépendante de :

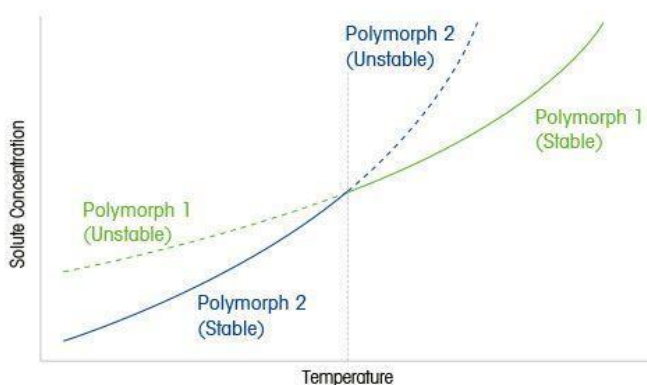
- La température
- La pression
- La conservation
- Les conditions de fabrication

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.

point de vue chimique	même molécule
point de vue physique	molécule différente

La détermination d'un polymorphe est importante car il est possible de penser manipuler une forme alors qu'on en manipule une autre et cela entraînera des conséquences importantes sur la fabrication.

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



ents

On voit deux polymorphes qui, en fonction de la température, vont être plus ou moins stable. C'est la même entité chimique mais avec un polymorphisme avéré et on remarque que l'on a une température où on a les mêmes caractéristiques. Au-delà et en dessous, la stabilité du polymorphe est inversée.

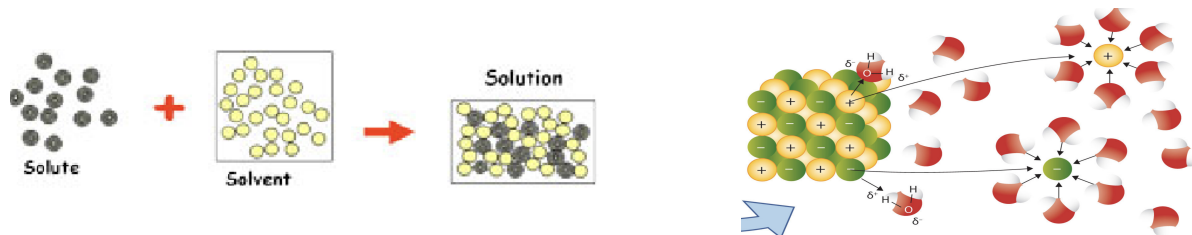
Opérations pouvant entraîner un polymorphisme: (il lit toutes les infos du tableau)

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 désolvatation	Nébulisation Lyophilisation Préparation d'adsorbats

d) Formation d'hydrates et solvates

Les solvates, qui peuvent être des hydrates (proviennent de l'eau), des éthanolates (proviennent de l'éthanol), etc..., se forment pendant la **synthèse**, la **fabrication** et le **stockage** de la forme pharmaceutique. ( petit mémo: si on prend la première lettre de chaque étape ca fait SFS →et ses fesses)

- 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 ( ou dans le cas de l'eau des hydrates) .



- Si on veut se débarrasser des molécules d'eau ( solvant) présentes dans les solvates il va falloir augmenter la température vers des valeurs très importantes qui vont détruire complètement la molécule( et donc ses liaisons) car les solvates sont des molécules très stables.
- On a finalement affaire à un nouveau type de molécule qui contient, dans sa structure, des molécules de solvants.

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

**En général, la dissolution aqueuse est + rapide à partir d'une forme anhydre qu'à partir de la forme hydratée du même PA.**

Il existe des exceptions (*comme toujours..*) : phénomène que l'on retrouve pour:

- **les corticoïdes** (anti-inflammatoire)
- **la tétracycline** ( antibiotique)

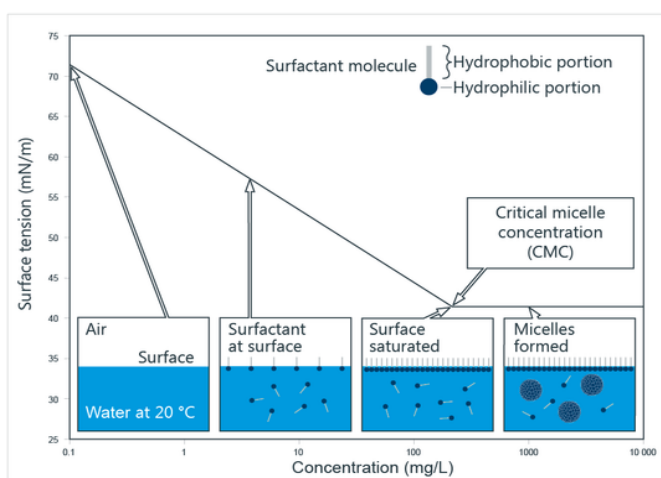
**Pour la fluorocortisone (corticoïde) les solvates préparés à partir de solvants organiques se dissolvent + rapidement que pour la forme non solvatée +**

Donc vous voyez bien que le solvate est une molécule qui contient dans sa structure des molécules de solvant et qui vont la faire différer par rapport aux molécules anhydres de départ.

e) Les adjuvants

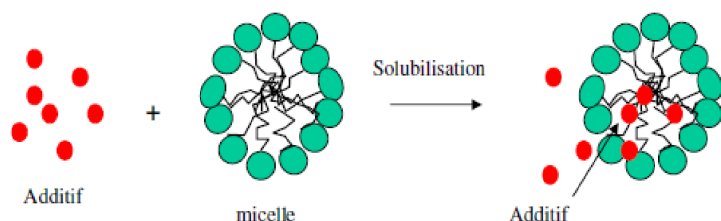
En fonction des substances ajoutées, la solubilité de la molécule de départ va varier.

- On peut utiliser le **Salicylate de sodium et le Benzoate de sodium** (des conservateurs antimicrobiens) pour favoriser la dissolution de la caféine (qui est un lipolytique en thérapeutique)
- On peut modifier directement la solubilité d'une molécule → ajout d'un Tensioactif (TA) qui va se positionner autour d'une molécule pas très soluble dans l'eau **pour former une pseudo-solution** (substances hydrophobes + tensio-actif)
- On peut modifier la structure apparentée d'une molécule → Complexation d'une molécule avec une autre molécule peu soluble pour s'adapter ou s'insérer dans la structure de l'eau

- **Ajout d'un tensio actif:****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**.

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)



Une fois formées, les micelles vont s'associer avec le PA pour le solubiliser. Au centre, 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.

Un TA peut permettre la solubilisation d'un actif qui est peu ou pas soluble dans un solvant donné. ++

**Concentration micellaire critique ( CMC)= concentration de tensio actif à une température donnée qui va permettre la formation de micelles**

- **Ajout d'agents complexants:**

Les agents complexants riches en groupements hydrophiles vont se complexer avec la molécule qui est peu ou pas soluble dans l'eau.

→ **L'EDTA**, utilisé dans les laboratoires d'analyses médicales, pour empêcher le sang de coaguler en se liant au calcium.

→ **Les cyclodextrines** qui sont des sucres cyclisés dérivés de l'amidon. Il en existe 3 ( $\beta, \lambda, \gamma$ ).

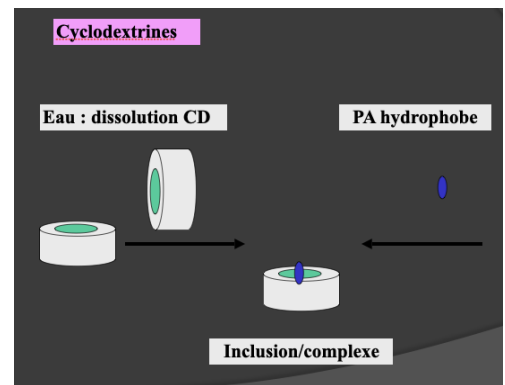
**C'est la forme  $\beta$  la plus utilisée** car elle a peu de toxicité et est très riche en groupements hydroxyles (très polaires).

**La cyclodextrine modifiée (à laquelle on a substitué des fonctions hydroxyles) est la cyclodextrine utilisée comme agent complexant (donc elle qui réalise des inclusions).**

La molécule peut ainsi former des inclusions avec une molécule hôte, c'est-à-dire la molécule qui est peu ou pas soluble dans l'eau.

La partie blanche est la partie de la cyclodextrine qui est hydrophile et en son centre une cavité hydrophobe. Le PA peu soluble ou pas soluble va s'insérer à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine en formant des liaisons avec cette molécule.

La molécule de cyclodextrine va complètement s'insérer dans l'eau et va donner une pseudo solution 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.** Elles ne sont pas absorbées dans le tractus gastro intestinal mais sont dégradées dans le côlon.

L'encapsulation de molécules 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 **disponibilité biologique des molécules peu solubles** (BCS classe II) en augmentant leur solubilité, leur dissolution, et/ou leur perméabilité.
- Elles augmentent la **perméabilité des molécules insolubles et hydrophobes** en rendant la molécule disponible sur la surface de la barrière biologique (pénètrent dans la membrane sans perturber ses couches lipidiques). cf schéma ci dessus
- **Elles améliorent aussi la biodisponibilité en stabilisant les molécules labiles** (molécules fragiles) par augmentation du temps de contact entre celles-ci et le site d'absorption (tube digestif).

Exemple pharmaceutique:

La **2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine** a été utilisée comme agent de solubilisation pour augmenter la solubilité de la progestérone qui est insoluble dans l'eau → une solution à 1,5% de

2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine **a augmenté la solubilité de la progestérone de 88 fois**. donc ca marche super bien :)

### 3. Optimisation de la solubilité

On peut jouer sur les facteurs de solubilité pour augmenter ou optimiser la solubilité d'un PA mais on peut également jouer sur d'autres facteurs.

#### 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.

La deuxième possibilité correspond à la salification: En formant un sel de la molécule de départ, on va augmenter la solubilité. Dans le tableau qui suit, les chiffres ne sont pas à retenir mais il faut connaître la solubilité des uns par rapport aux autres.

Composé	Solubilité/eau (mg/cm <sup>3</sup> )
Tétracycline	1,7
Chlorhydrate TTC	10,9
Phosphate TTC	15,9

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.

A retenir : **Tétracycline < chlorhydrate de tétracycline < phosphate de tétracycline +++ PAS LES CHIFFRES**

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

#### b) Formation d'eutectiques ou solutions solides

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

**Eutectique : un mélange solide de 2 substances dont le point de fusion est généralement inférieur aux points de fusion des substances isolées**

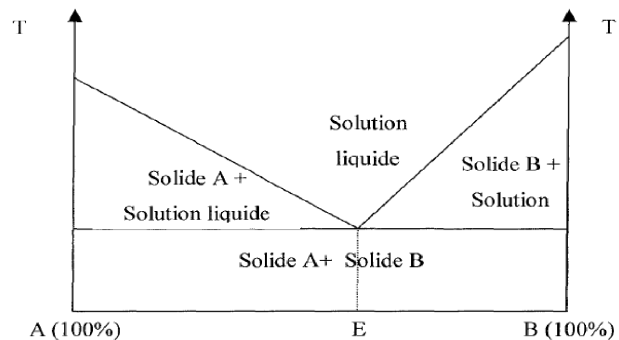
Dans des conditions spécifiques, on va obtenir, par exemple à partir de solutions solides à température ambiante, un mélange qui soit liquide à température ambiante.

**Cet eutectique est obtenu par cristallisation d'un mélange de 2 substances peu ou pas solubles l'une dans l'autre.**

Exemple: crème EMLA (analgésique) : utilisée pour anesthésier localement lors d'un vaccin d'un nouveau-né ou pour des opérations locales/ locorégionales.

C'est un mélange de lidocaïne/prilocaine qui va former cet eutectique.

Les propriétés sont illustrées sur ce schéma avec les pourcentages des substances A et B, le point eutectique et les températures de fusion permettant un mélange eutectique de la solution A et la solution B qui vont nous donner un point de fusion qui est le plus bas obtenu.



### Un mélange eutectique n'est pas simple à obtenir.

**Un eutectique est la fusion du mélange de 2 composants à concentrations précises puis refroidissement rapide.**

- 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) permettant l'optimisation de la solubilisation
- Pour les autres compositions, on retrouve un composé qui cristallise avant l'autre. *La détermination des pourcentages d'une substance et de l'autre substance sont vraiment la complexité de l'opération.*

### c) Solutions solides

Les solutions solides sont un mélange solide à température ambiante, composé d'une matrice très hydrosoluble (excipient, inactive du point de vue pharmacologique) et d'une substance peu soluble (PA qui agit sur le patient).

**Le produit solide est pulvérisé à l'état moléculaire dans cette matrice hydrosoluble.**

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.

### Cas particulier : Les 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 modifier la solubilité et la vitesse de dissolution de certains PA en retardant la dissolution.
- On évite la dégradation du PA au niveau gastrique (pro-Drug, on estérifie le PA qui devient inactif en milieu gastrique car il y aura une insolubilité et lorsqu'il arrive dans le milieu intestinal, grâce aux estérases, il va y avoir une hydrolyse et une libération du PA).

**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. ++**

*Courage les loulous, vous en êtes à la moitié <3*

#### 4. Les opérations de dissolution

##### a) Vitesse de dissolution

**La vitesse de dissolution est donnée par la loi de Noyes et Whithney :** ( il faut savoir les facteurs proportionnels les uns aux autres)

$$Vd : KS (Cs - Ct)$$

S = surface de contact solide/liquide

Cs = Concentration à saturation du produit à dissoudre

Ct = Concentration en solution à l'instant t

K = Constante qui dépend de nombreux facteurs dont

- T°, viscosité, degré agitation, diffusion

**On peut augmenter la température pour accélérer la dissolution (Cs augmente avec la température)**

##### 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. En général, la drogue ( actif) est divisée sous forme de poudre pour présenter une plus grande surface de contact avec le solvant.

##### c) Dissolution extractive

On parle de l'extraction par le solvant de certaines parties de la drogue ( plante) . C'est le solvant qui réalise une dissolution extractive et on va laisser de côté certaines substances qui ne nous intéressent pas( sucres, lipides, protéines nécessaires à la vie de la plante mais inutiles pharmacologiquement).

On va choisir seulement les **actifs qui ont des intérêts thérapeutiques**.

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

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

Les conditions de dissolution vont varier pour pouvoir extraire ces 3 molécules d'intérêt thérapeutique.

#### **B. Obtention d'une eau pharmaceutique**

Nous allons parler de la purification des eaux et des solutions obtenues qui nous permettront de formuler des médicaments. Ce sont des **opérations de séparations** et voici les 4 principales:

→La filtration

→La permutaton

→L'osmose inverse

→La distillation

## I. La filtration

### a) Définition

- D'un point de vue chimique : la filtration consiste à **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 de séparation qui a pour but de retenir/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 être des particules métalliques ou plastiques qui proviennent de procédés de fabrication et surtout des mélangeurs. On purifie une solution en recueillant toutes les particules solides qu'elle renferme en (poussières véhiculées par l'air).

**Il faut filtrer, non pas pour éliminer les particules solides en suspension, mais pour les RECUEILLIR:**

- On peut filtrer pour RECUEILLIR les particules solides en suspension, on élimine le solvant et on recueille un précipité de molécules qui peuvent avoir un intérêt thérapeutique. (recueil d'1 phase)
- On peut également filtrer pour RECUEILLIR les 2 phases, on retient donc le solvant d'un côté (qui sera recyclé et à nouveau utilisé) et les principes actifs de l'autre côté.

**Toutes les formes pharmaceutiques doivent être filtrées avant conditionnement.**

### c) Caractéristiques 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 une approche théorique donnée par la loi de Poiseuille :

$$D = \frac{N P r^4}{8 L}$$

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

d) Mécanismes de rétention= à l'origine de la filtration

Criblage et tamisage	<p>→ fonctionnement: <b>Phénomène mécanique.</b>  <b>Le filtre retient les particules dont la <u>taille est supérieure</u> à celles des pores du réseau.</b></p> <p>→ problèmes: accumulation particules : phénomène de colmatage, baisse du débit ou arrêt d'écoulement du filtrat.</p> <p>→ solution: faire un <u>pré-filtrage</u> (recueillir les particules les plus importantes) ou soit prévoir une <u>surface + importante.</u></p>
Adsorption	<p>→fonctionnement: <b>Phénomène physique</b>  <b>Rétention à l'intérieur d'un réseau de canaux des particules de <u>taille inférieure</u> à la taille des pores.</b></p> <p>Les particules sont retenues par des <b>forces électrostatiques</b> (particules ionisées) qui vont avoir une interaction avec le filtre : Adsorption influencée par le débit, <b>on diminue l'adsorption en augmentant le débit.</b></p> <p>→problème: La variation de pression peut entraîner la désorption et la compétition existe entre particules adsorbables en fonction de leur affinité pour le filtre</p>
Effet d'inertie	<p>→ <b>Les particules sont retenues dans un recoin de la substance poreuse.</b>  C'est un effet dû à la <u>géométrie du système filtrant</u> et peut être <b>influencé par le débit de filtration.</b></p>

e) Matériaux

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

→Fibres de cellulose ( utilisées dans la vie quotidienne pour la filtration du café )

→Plastiques ( intéressant car certains sont stérilisables)

→Bougies: constituées de porcelaine avec une matière minérale (le kaolin) est elles sont utilisées pour la **filtration stérilisante** ( vapeur d'eau, chaleur sèche)

→ Verre fritté : association de particules de verre soudées entre elles avec des points de fusion différents , **bonne inertie chimique donc pas d'interactions** entre le produit que l'on veut filtrer et le filtre lui-même ( en verre).

f) Contrôle de la filtration

Pendant la filtration	Après la filtration
<b>Mesure du débit</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Mesure de la pression</b> amont/aval du filtre (évolution du colmatage) Une brusque variation de la pression = altération du filtre +</li> </ul>	Vérification de l'état du filtre, <ul style="list-style-type: none"> <li>● En faisant passer de l'eau à travers ce dernier. Cette eau va passer avec une pression d'air ce qui entraîne la formation de bulle = <b>point de bulle</b></li> <li>● <b>Absence de particule en suspension</b></li> <li>● <b>Non adsorption du principe actif sur le filtre</b></li> <li>● <b>Pas d'impuretés solubles apportées par le filtre</b></li> </ul>

**II. La permutation**a) Permutation simple

La permutation peut être réalisée grâce à des résines naturelles, ce sont des métaux de la classe des zéolithes qui permettent des échanges entre sodium et calcium. Il y a un **respect du nombre de charges** donc 1 ion  $\text{Ca}^{2+}$  sera échangé contre 2 ions  $\text{Na}^+$ . Pour régénérer la zéolithe, on trempe le minéral dans une solution concentrée en ions sodiums. **L'échange ionique est donc réversible.**

Au niveau industriel on utilise des zéolithes synthétiques : permutites (=Silicoaluminates alcalins hydratés).

Dans les 2 cas d'échanges, par zéolithes ou permutites, **il n'y a pas une déminéralisation totale de l'eau mais un adoucissement** : une élimination des ions Ca pour éviter l'entartrage mais un relargage des ions Na.

La permutation simple permet-elle une déminéralisation totale de l'eau ? **ABSOLUMENT PAS** il y aura seulement 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. *Faites gaffe aux nuances les loulous..*

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

b) Bi-permutation

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

- 1 résine cationique qui va échanger des anions contre des ions hydroxyles  $\text{OH}^-$
- 1 résine anionique qui va capter tous les cations ( $\text{Na}^{2+}$ ) et libérer du  $\text{H}^+$

La régénération des résines est possible par passage par une eau acidulée puis par une solution alcaline.

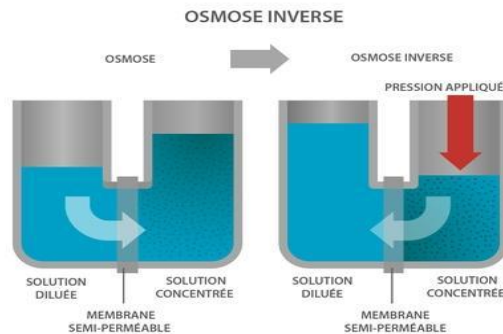
**On obtient une eau parfaitement déminéralisée, donc très pure et en grande quantité** (grand débit).

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

L'intérêt de ces deux méthodes est un adoucissement de l'eau avec élimination de calcium pour éviter l'entartrage ( qui rappelons-le est plus soluble à froid). On l'utilise pour le nettoyage des bioréacteurs et elle est très bon marché.

### III. L'osmose inverse

- Phénomène d'osmose : **phénomène naturel de diffusion d'un solvant au travers d'une membrane hémiperméable, séparant 2 solutés.** Ces membranes sont perméables aux solvants, mais pas ou peu aux éléments dissous. Ce phénomène correspond à une pression qui 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 (contenant les ions à éliminer, à droite) pour **faire passer uniquement l'eau vers le milieu le moins concentré.** Elle permet d'obtenir une **eau complètement déminéralisée.**



**Le débit dépend de la surpression et de la qualité de la surface de membrane.**

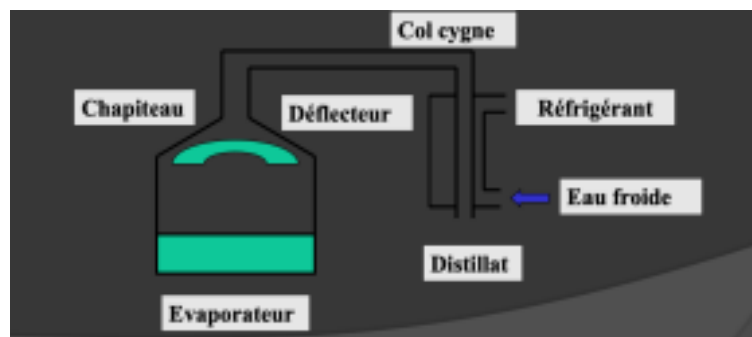
Les membranes sont composées de dérivés synthétiques: acétate de cellulose, nylon ou polyamide.

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 qui permettent de supporter les surpressions exercées par la pompe grâce à leur faible épaisseur et maximum de surface.

**Avantages** : eau déminéralisée, **prix faible**, l'eau obtenue n'est **PAS** stérile ni apyrogène mais on peut ensuite la transformer pour qu'elle le soit, pas de particules et elle est utilisée pour le rinçage de flacons d'injection.

### IV. La distillation



C'est un processus qui consiste à chauffer de l'eau jusqu'à évaporation et on récupère cette vapeur d'eau débarrassée des minéraux par condensation puis récupération du distillat.

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

- **Évaporateur + condenseur = acier inoxydable** afin d'éviter les problèmes d'impuretés relarguées
- L'évaporateur contient une eau avec des minéraux ( eau à traiter) et il est alimenté constamment par une eau déminéralisée ( ou le moins minéralisé possible) .
- Le déflecteur joue un rôle de bouclier afin d'éviter le primage
- Tandis que le réfrigérant permet le refroidissement de la vapeur afin de récupérer l'eau exempte de minéraux

#### Précautions :

**L'entartrage : Précipitation/formation de sels de calcium.** Il faut traiter les eaux pour les distiller par la suite.

**Le primage :** Ce sont des **impuretés non volatiles**( gouttelettes) entraînées lors de l'ébullition et polluant le distillat. Le primage se déroule lors d'un chauffage ou d'ébullition chaotique.

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 : anneau de verre, déflecteur en métal

**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 distillée)
- ✓ Éliminer l'oxygène par barbotage de l'eau dans l'azote

#### **Impuretés cédées par les parois :**

Métaux : Cuivre, Fer, Zinc

Verre : Silicates, Borates, Soude

Donc pour y remédier, dans l'industrie pharmaceutique, on utilise du verre neutre, de l'acier inoxydable et de l'eau PPI pour les micro-organismes → pour limiter les impuretés citées ci-dessus

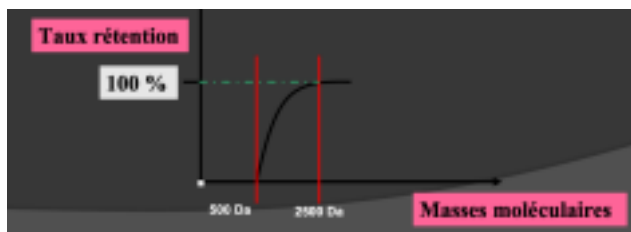
## **IV. L'ultrafiltration**

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 : délimitation de la gamme des masses moléculaires retenues partiellement (0-100%)**

→ **Seuil de coupure moléculaire : correspond à la + petite taille de molécules retenues à 100%**



Lecture graphique : en abscisse on retrouve les masses moléculaires et en ordonné 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.

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

**Mais la membrane retient les molécules organiques** (substances pyrogènes:protéines ou résidus de bactéries détruites → matériel faisant réagir le système immunitaire ) **et les particules non dissoutes** (micro-organismes et virus). Pour éviter un colmatage des molécules, on fait une préfiltration.

**On obtient donc une eau non déminéralisée, stérile et apyrogène.**

Récap des différentes opérations de séparation:

	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

Récap des différents facteurs de dissolution:

<b>Solubilité</b>	<b>Constante diélectrique</b>	<b>pH</b>	<b>Température</b>	<b>Polymorphisme</b>	<b>Solvates et hydrates</b>	<b>Adjuvants</b>
-------------------	-------------------------------	-----------	--------------------	----------------------	-----------------------------	------------------

Récap des différents moyens d’optimisation de dissolution:

<b>Solvant</b>	<b>Salification</b>	<b>Eutectiques</b>	<b>Solutions solides</b>	<b>Vitesses de dissolution</b>
----------------	---------------------	--------------------	--------------------------	--------------------------------

## II. Les eaux pharmaceutiques

Eau purifiée	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Préparation par distillation, échangeur d'ions, ou autres procédés et ceci à partir d'eau potable</b></li> <li>● C'est une <b>eau déminéralisée</b> (distillation, bi-permutation, osmose inverse).</li> <li>● Elle convient à certaines formes pharmaceutiques mais <b>PAS pour des formes injectables</b> directement ! Il faut d'abord la rendre stérile et apyrogène.</li> <li>● L'eau purifiée est liquide limpide, incolore, inodore, insipide.</li> </ul>
Eau PPI (pour préparation injectable)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Essais identiques à ceux effectués sur une eau purifiée</li> <li>● <b>Conservation à l'abri du développement des micro-organismes</b> (éviter la formation de substances pyrogènes).</li> <li>● <b>T° entre 80 et 90°C dans des cuves de stockage</b></li> <li>● L'eau PPI est <b>déminéralisée, stérilisée puis conditionnée en unidose</b>.</li> <li>● 2 contrôles particuliers à réaliser, en plus des contrôles classiques de l'eau purifiée : la stérilité + l'absence d'endotoxines bactériennes</li> </ul>
Eau pour irrigation	<ul style="list-style-type: none"> <li>● On les rapproche des préparations parentérales (=injectables), elles doivent avoir des caractéristiques identiques et/ou proches des eaux injectables.</li> <li>● <b>Préparation aqueuse, stérile, + grand volume (&gt; 500mL)</b></li> <li>● <b>Utilisées pour l'irrigation, le drainage des cavités, les lésions et surfaces corporelles (interventions chirurgicales).</b></li> <li>● Utilisées en dissolution avec un ou plusieurs PA, des électrolytes ou des substances osmotiques actives dans de l'eau PPI.</li> <li>● Elles sont ajustées en général à l'isotonie du sang (290-300 mosm/L)</li> <li>● Conditionnées en récipients unidose donc <b>utilisation unique</b> : on jette le reste si on utilise que la moitié du flacon( car non stérile).</li> <li>● Jamais utilisées en injection (que pour l'irrigation).</li> <li>● 2 contrôles à réaliser : la stérilité + absence d'endotoxines bactériennes, pyrogènes</li> <li>● <b>Étiquette : utilisation en 1 seule fois et jamais en injection ++</b></li> </ul>
Eau pour hémodialyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Même procédé de fabrication que celui de l'eau purifiée. Elle permet d'épurer le sang des toxines.</li> <li>● <b>Quantités importantes utilisées en traitement (400 L/dialyse),</b></li> <li>● L'eau pour hémodialyse peut contenir des minéraux / ions mais présents qu'en quantités limitées.</li> <li>● <b>Attention à la concentration d'Aluminium et de Zinc qui sont toxiques si elles sont trop importantes.</b></li> <li>● Contrôle à réaliser : dosage des ions + essais de contaminations microbiennes, et d'endotoxines bactériennes.</li> </ul>

- *Dédicace à vous les loulous, vous pouvez être fiers d'avoir tenu jusqu'ici. Vous avez su vous accrocher malgré les pleurs, la rage et tous les moments difficiles que vous avez traversés. L'élite comme on dit!*
- *C'est bientôt les vacances, le soleil, les potes, la mer, le cauchemar de la p1 touche à sa fin. mais malgré tout, l'année de ma p1 a été une des meilleures de ma vie et j'espère qu'avec du recul ca sera votre cas aussi.*
- *Surtout ne baissez pas les bras, vous êtes incroyables et vous serez d'excellents médecins, dentistes, kinés, pharmaciens, maïeuticiens et si vous ne le devenez pas vous serez de merveilleux professionnels.*
- *Coeur sur vous, coeur sur la P1, et coeur sur la pharmacie ( non je rigole...)*