

Opérations pharmaceutiques

Elles ont pour objectif de :

-transformer les matières premières : opération de transformation

La poudre granulée verra ses propriétés rhéologiques et poudrabilité améliorées

Transformation PA en sel ou sulfate → amélioration des propriétés de solubilité qui facilitera la mise en forme galénique

-élaborer les médicaments : opération de mise en forme

ex : compression → comprimés

lyophilisation → lyophilisats

∃ des opérations nécessaires qui vont faciliter la mise en place d'autres opérations ; cas de l'opération de mélange

Mélange des solides pulvérulents

Intro :

Mélange = masse de matière dans laquelle se répartissent des composants de composition ou de texture ≠

=opération à partir de laquelle on associe des matières premières ≠ dans une combinaison (en pratique : mélange = produit qui résulte de l'opération ;

opération de mélangeage

en pharmacie, le mélange des poudres est très important car est la base de la formulation

mélangeage = associer au moins 2 matières premières préalablement dosées et les répartir uniformément

mélange est caractérisé par une homogénéité qui se tiendra au cours du temps (→ stabilité des mélanges)

1- intérêt pharmaceutique

1) faciliter l'administration de médicaments

ex : mélange édulcorant (saccharose) ou aromatisant → facilite l'administration de principes actifs amers ou de très mauvais goût

2) intérêt pharmacologique

ex : mélange au sein d'un même comprimé de 2 principes actifs dont l'un potentialise l'autre : caféine / aspirine ⇒ association dans Aspor - Axel®

3) Intérêt pharmacologique

Ex : comprimé excipient : désintégrant qui permet la désintégration ultérieure du principe actif dans l'estomac

Ajout d'un lubrifiant à l'état de poudre au désintégrant + principe actif facilite l'opération de compression

Ex : comprimés très faiblement dosés (psychotropes, neuroleptiques → 0.5 à 2 mg/cp) ;

On ajoute et mélange au principe actif une grande quantité d'excipients qui appartiennent souvent à la famille des diluants (ex : lactose) → comprimés qui auront une masse de 200 à 300 mg

II Mélange de particules solides

1 définition

◆ état de mélange :

opération de mélangeage : but est d'obtenir une distribution parfaite des particules d'un composant au sein des autres composants de la formulation

cette propriété de distribution parfaite intègre une notion statistique de probabilité

si on parvient à intégrer cette prop → mélange parfaitement régulier

en pratique, proba nulle : ∄ pas de mélange parfait

⇒ but de mélangeage : atteindre une proba identique de trouver une particule d'un constituant (PA) en tout pt de la masse de matière = mélange parfaitement en désordre

autour de cet état, on retrouve des états ≠ ts : les mélanges aléatoires = ds lesquels les particules pourront réagir chimiquement

les mélanges ségrégatifs : où ∃ une accumulation de particules d'un même cposant ds une zone (def du mélangeur de l'équipement

◆ homogénéité

définit la qualité du mélange

repose sur la mesure de la variation de teneur en un PA au sein de la masse à un instant donné

en pratique, s'exprime ssf d'un écart type σ ,

ou d'une variance σ^2

ou pour une coefficient de variation = σ / m

2 mesures :

• homogénéité min $\sigma^2_0 = C_a \times C_b$

• max $\sigma^2_f = C_a \times C_b \times 1/N_p$

avec N_p : nb théorique de particules sur lesquelles sera distribué l'élément essentiel du mélange au sein d'un ech

vs ces 2 lim se définissent les courbes d'homogénéisation exprimant l'évolution de σ en fct° du tps de l'opération



état initial

mel complet

$$\sigma^2_0 = C_a C_b$$

variance mesurée



état final

$$\sigma^2_f = C_a C_b 1/N_p$$



(états intermédiaire caractérisé par courbes d'homogénéisation et par variances mesurées)

ex : mesure variances : dosage d'un PA et calcul σ mes à partir σ obt sur les ≠ dosages ou suivi de l'homogénéité par un traceur tel que colorant qu'on incorpore ds poudre

2) méca de l'homogénéisation

◆ convection

ds un mélangeur ,elle se traduit par un déplacement de paquets de particules d'un endroit à un autre
circulation globale des composants qui permet une homogénéisation à gde échelle

◆ diffusion

entre les amas de particules se trouvent des zones de fracture (=vide interparticulaire) qui permet des mouvements individuels de particules qui créent le phéno de la diffusion créant lui-même une homogénéisation à petite échelle

◆ cisaillement

caractériser par un glissement de couches de particules les uns sur les autres
compromis vs convection et diffusion

ces méca permettent de choisir un mélangeur

∃ équipement qui fonctionne par convection ,par cisaillement

ds la pratique ,un mélangeur polyvalent associe fréquemment les 3 méca d'homogénéisation

3) Notion de ségrégation (démélange)

Processus négatif du mélangeage dû à des déplacements aléatoires de certaines particules durant l'opération de mélangeage

Ex : au cours du mélangeage ,grosses particules ont tendance à remonter alors que les fines ont tendance à sédimenter ds le bas du mélangeur

Au cours d'une opération ∃ en permanence concurrence vs homogénéisation et ségrégation

Si homogénéisation l'emporte →mélange correct

Si ségrégation l'emporte→ démélange

⇒il faut lutter vs la ségrégation qui amène à l'échec de l'opération

III Elaboration du mélange

1/ caractéristiques des poudres à mélanger

◆ taille des particules

un mélange sera d'autant +homogène que le rapport de taille des particules sera proche de 1 :
pour réussir au max un mélange ,mélanger prod qui ont ~même granulométrie

◆ morphologie des particules

particules de forme allongée (aiguilles) →il est très diff d'obtenir des mel homogène
l'idéal est de mélanger des particules qui présentent une morphologie sphérique

◆ masse volumique des particules (densité)

pour qu'un mel soit homogène ,mel part de MV identiques

◆ caractéristiques d'écoulement

les poudres doivent bien s'écouler sinon elles se mélangent mal

2/ Proportion des composants

qd proportion très ≠ tes ,mélanges de + en + diff à élaborer
ex : mdt faiblement dosés (proportion très faible de PA)
→ds les opération du mel ,on intègre la notion de pré-mélange

proportion très ≠ tes :

A PA 1%

B excipient 1 80%

C excipient 2 19%

→pré-mélange :mélange A + la moitié de B →mdt 1

mdt 1 + ½ B + C =mdt final

II Equipements

1- choix d'un mélangeur

choix d'équipement qui auront encombrement min et facilité de nettoyage
il faut considéré la polyvalence d'utilisation

2- Appareils de laboratoire

Mortier + pilon :permet opération à petite échelle

En porcelaine ,métal ou agate→inerte vis-à-vis de ts les matériaux

Mélangeur permet mvmt ds les 3D

Permet mel qtité de 500g à 2- 3 kg

3- Equipement industriels

En milieu indus ,2 gdes catégories de mélangeurs :

-à cuve fixe :à l'int duquel ∃ une pale de mélange (ou mobile d'agitation)

-à cuve mobile

ensemble d'appareil permettant de gérer procédés de mélange

V Notion de contrôle

1- validation du procédé

en indus ; ds dossier d'AMM

-∃pas mélange idéal →notion de pba : pour valider le procédé on met en place un plan d'expérience statistique=validation du taux de remplissage de la cuve ,de la vitesse d'agitation de la pale ,du tps d'agitation

→réponse =vérifier l'homogénéité du mel statistiquement

notion collée à celle de qualification d'équipement :correspond-il aux besoins

notion de validation et de qualification intègrent concept de BPF (bonne pratiques de fabrication

2- contrôle du mélange

•dosage des PA

•tests pharmacotechnique

-contrôle de l'homogénéité de la distrib granulométrique
prélèvement ech en haut ,au milieu et en bas cuve d'ech→test de tamisage
-valeurs de MV :même densité partout

Mélange des liquides

Introduction

Mélange peut être

-liq -liq

-liq -solide

-liq -gaz

-gaz -gaz

l'opération = agitation

intéresse états de la matière \neq et permet réaliser préparation liquide et pâteuses

→ obtention de solution, de dispersion (émulsion et suspension), de pommades

qd on réalise agitation, on veut un prod fini homogène

prop principale rech : homogénéité

mel liq A et B → 2 cas : miscibles entre eux (1)

non miscibles (2)

mel solide liquide : solide soluble ds liq (3)

insoluble (4)

2 gdes catégories de prod

- solution : liq miscibles ou solide soluble ds liq

opération d'agitation = dissolution

- dispersion :

agitation de 2 liq non miscibles → émulsion (huile + eau)

solide insoluble ds liq → suspension

I Facteurs à considérer

1- connaissance du milieu à agiter

mel liq : il faut connaître le comportement rhéologique ds leur viscosité

$\mu = \tau / D$

μ : viscosité (Pa/s ou Porse)

τ : contrainte de cisaillement du fluide

D : gradient de vitesse de l'agitation

Viscosité conduit à 2 gdes catégories de fluide

- Newtonien : liq pour lequel μ ne dpd pas de D

au cours d'une opération d'agitation, μ cste

- non Newtonien : μ dpd directement de D

mais la majorité des prod ont des comportement intermédiaires = comportements pseudo-plastiques (ex : polymères) : $\mu \downarrow$ avec D mais indpdment du tps d'agitation

- fluides thixotropes

non newtoniens : μ fct° à la fois de D et du tps d'agitation ($\mu \downarrow$ qd agitation \uparrow)

- fluides rhéopectes

qd on \uparrow agitation et tps d'agitation, $\mu \uparrow$

2- Connaissance de l'opération à réaliser

3 mécas :

- ◆ pompage :correspond ds le mélangeur à des mvmtd de gde amplitude ds tt le mélangeur ut pour mélange liq miscibles vs eux
- ◆ turbulence :ds l'équipement ,on génère des mvmts d'agitation de très faible amplitude mvmt réalisés à vitesse très rapide
ex : liq non miscibles entre eux
- ◆ cisaillement :mélangeur fonctionne avec mvmts rapides ayant pour objectif de casser particules
ex : solide ds liq

III Equipement et procédés

1- choix du mélangeur

cf poudres

2- appareil de laboratoire

- mortier + pilon :svt ut mortier haut : »à loch »
- agitateurs :ss lesquels un bécher magnétique
- agitateur oscillants

3- équipement industriel

agitateurs →cuves tjrs fixes et mobile d'agitation mobile ,mobile à rotor...

IV Notion de Contrôle

1) validation du procédé

qualification de l'équipement ds le respect des BPF

2) contrôles en cours

- visuels :suivi visuel de l'évolution du mélange
absence de grumeaux ,bonne répartition d'un colorant
- physico chimique :évolution de la viscosité ,de la densité (MV)

3) contrôle du produit fini

- dosage PA
- viscosité
- autres (fct° du prod) -solution
-émulsion
-suspension

pharmacopée européenne→méthode

ds certains cas ,opération d'agitation des liq reliée à celles de dissolution

Opération unitaire de dissolution

I définition ,terminologie

Division à l'état m^a d'une substance (Sol ,liq ou gaz) ds une phase intermédiaire liquide

-solution =résultat de l'opération

-soluté =substance dissoute

-solvant =liq de dispersion

-dissolution simple (complète) division à l'état m^a du soluté en totalité

-dissolution extractive (résidu) incomplète se laisse tjrs sur résidu

ex : macération ,infusion ,décoction

l'opération de dissolution conduit à 2 gdes catégories de prod finis

-solution vraies (particule <10⁻³ μm)

-solution colloïdale (particules :10⁻¹ à 10⁻³ μm)

solution caractérisée par leur homogénéité et limpidité

II facteurs intervenants ds la dissolution

1/ solubilité

=vol de liq nécessaire pour dissoudre une qtité donnée de soluté ds des cdt° fixées

1) influence du solvant

ex : ionisable ou pas :ionisation ,polarité

2) influence du soluté (substce à dissoudre) notamment sa struct chimique

(minérale ,organique ,amorphe ,cristalline)

2/ vitesse de dissolution

1) loi phénoménologique de Fick

$$dC/dt = A K (C_s - C_t)$$

dC/dt=vitesse de disool

A =surf (aire) du solide au contact du liq (cste caractéristique du soluté)

C_s =conc à saturation

C_t =conc à l'instant t

2) loi phénoménologique de Noyes et Whitney

$$C = n p 4\pi r^2 / V$$

n= nbre de particules de soluté

p=MV du soluté

r=rayon des particules

V=vol de liq

3) expression pratique

•la vitesse de dissolution croit avec le degré de division d'un soluté solide

•l' ↑ de la viscosité du milieu ↓ la vitesse de dissol

•l'agitation accélère la dissolution

III Notion de coefficient de solubilité

=proportion de soluté capable de se dissoudre dans 1 unité de volume de liq et à une T° donnée

fc^o de T° c

∃ limite à la dissol ds cdt° données

IV Notion de concentration

Conc d'un soluté ds un milieu liq =rapport vs qité de soluté dissout et qité de solution

Aspects procédés et notion de contrôle de l'opération

1/ Procédés et équipement

- 1- procédés =opération d'agitation
- 2- équipement (cf agitateurs)

2/ Notion de contrôle

solution =liq homogène et monophasique
=tjrs caractérisé par sa limpidité

pharmacopée donne ensemble des méthodes et résultats pour prouver qu'un liq est homogène et limpide (tests)

lorsque test de limpidité ne répond pas aux critères de limpidité de la pharmacopée →
opération supplémentaires

3/ Filtration

but : obtention de l'état de limpidité

sur papier filtre ,sur coton

industrie :filtres constitués de fibres de cellulose

filtration peut être fine (retient grosses particules)

peut aller jusqu'à l'ultrafiltration

Application pharmaceutique de la dissolution

Solution médicamenteuse : forme galénique de présentation qui assure la biodispo la + rapide des PA

Solution :biodispo immédiate des PA

Application à ttes les voies d'admin (solution nasales ,buccales...)

Voie d'excellence = voie IV :en médecine d'urgence ,la majorité des mdt sont admin par voie IV ssf de solution

Opération de dessiccation (séchage)

Généralités :

Elim par vaporisation d'un corps liq volatil contenu ds un autre corps non volatil

En général en pharmacie :

liq = eau ou alcool

corps à sécher = solide divisés (poudres ,granulés)

◆ Les états de l'eau :

l'eau peut se rencontrer ds les solides ss 3 états :

• eau de constitution = eau de cristallisation : chimiquement liée à la substance considérée → difficile à élim sans dénaturer certaines substances

ex : lactose ou sucre de lait : excipient fonctionnel , diluant

∃ 2 variétés : lactose anhydre et lactose monohydraté (même prod + 1 m* d'eau de cristallisation)

• eau d'absorption :

tte substance placée ds une ambiance à humidité relative déterminée va acquérir une certaine humidité en eq avec l'ambiance ds laquelle elle se trouve : de l'eau va s'adsorber en surf des particules de solides et chaque substance possède un pouvoir d'adsorption propre en fct° du tps d'exposition , on définit des isothermes d'adsorption caractéristiques des solides : chaque poudre à sa courbe d'isotherme d'adsorption

• eau libre :

eau exogène à la substance , lui est apportée extérieurement

ex : granulation par voie humide : on agglomère les particules de solide en leur apportant de l'eau qu'elles n'avaient pas puis on se sépare de cette eau

la dessiccation aura pour fonction :

- 1) élim de l'eau libre
 - 2) élim de l'eau d'adsorption en partie ou totalement
- ne touche jms à l'eau de constitution

les opérations de séchage auront pour objectif de stabiliser les solides stables chimiquement et physiquement

Principe de séchage

Pour les procédés conventionnels de séchage , ds lesquels le séchage des substance se fait par apport d'air chaud , le principe de l'opération repose sur des ech de transfert thermique (chaleur) qui vont engendrer des transfert massifs (de masse)

Transport de chaleur

GAZ	T	T > θ	θ et π solide
	P	P < π	

Liq présent ds particules exerce sur celui-ci une P° de vapeur π qui dpd de la substance considérée et de la T° d'état ss laquelle se trouve la particule

Si substance mise en contact avec un gaz (air) dont la $P^\circ < P^\circ$ partielle de vap du liq : P , le solide va perdre son humidité , au cours du tps et par évaporation , jusqu'à ce que les P° s'équilibrent

Pdt l'opération de séchage , la T° T du gaz apporté est $>$ à la T° du solide θ

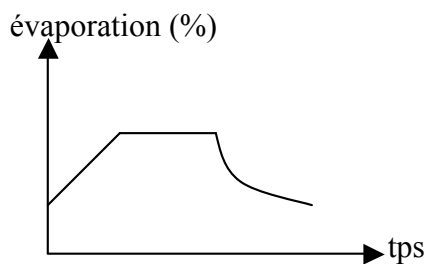
On envoie ds l'équipement de l'air chaud \rightarrow facilite le départ de l'humidité du solide $\rightarrow \exists$ transfert de masse dc perte de masse du solide jusqu'à obtention d'un eq

2 facteurs régissent les procédés conventionnels de séchage :

1) vitesse de l'évaporation d'eau au niveau de la surf du solide

2) vitesse de migration de l'eau de l'int de la particule vers l'ext : se fait par capillarité

courbes de séchage : % d'évaporation en fct° du tps



3 phases :

◆ Mise en charge (ou mise en régime) :

montée en T° de l'air de séchage qui se traduit par une évaporation en % très rapide au cours du tps

◆ évaporation constante

équilibre vs évaporation de surf et migration de l'eau

on observe que la T° du solide à dessécher demeure cste

si on continue l'évaporation , la T° du solide \uparrow

Procédés de séchage

I Procédés utilisant l'air chaud

2 gds types d'équipement :

1/ étuves (fours) = armoire à séchage

enceinte hermétiquement fermée , ventilée , fct°ne à l'électricité

séchage par air chaud amené par résistances électriques

au labo ou en indus : \exists de gds plateaux sur lesquels on dépose le prod à dessécher ; au cours du tps , il perd son eau libre voir son eau d'adsorption

procédé statique : le prod ne bouge pas \rightarrow séchage long

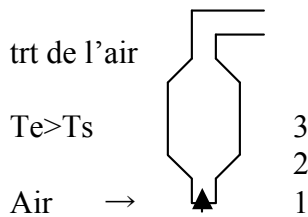
2/ séchoir à lit fluidisé = LAF (lit air fluidisé)

enceinte constituée de 3 plateau :

- au bas de l'appareil , une partie ds laquelle on envoie un courant d'air chaud et sec

- une partie qui a en son fond une perforation = cuve produit , on y met le prod à dessécher

- zone d'expansion d'air : on y rencontre des syst de filtration avec des filtres à manche qui retiennent particules
- dernière partie qui permet à l'air de sortir



A l'air un ventilateur envoie air chaud et sec sur prod humide

Sep / P° atm → prod se met en mvmt ds la cuve prod : il se met en fluidisation ou sustentation

Filtres maintient le prod à sécher ds la cuve

Expulsion d'air humide après trt

T° entrée air $>$ T° sortie

Au cours du séchage, \exists ech jusqu'à ce que $T_e \sim T_s$

Le prod n'a plus d'humidité a rendre dc il est sec

Intérêt de cette technique : prod à sécher est en mvmt dès le début de l'opération → séchage dynamique

1) tps de séchage ↓ ↓ ↓ / procédé statique (→ ↑ productivité en indus)

II Procédé par rayonnement

Ut effet calorifique de rayonnement IR

Rayonnement IR très pénétrant et a une certaine capacité de chauffer leur prod en profondeur et de les dessécher

En pharmacie : très ut pour végétaux (feuilles , racines , écorces → broyage → poudres)

III Procédés par micro ondes

Prod placés ds un champ électrique caractérisé par une fqce (Hz) très élevée

Nrj de séchage provoquée par le mvmt de particules polarisées du prod (m^* d'eau)

IV Procédé sous vide

En général , ut pour substances thermosensibles

Ds une étuve sous vide ds laquelle on abaisse la P° → on travail à $T^\circ \sim T^\circ$ ambiante et avec une pompe à vide , on extirpe l'eau du prod

Atomisation

I Définition

(nébulisat)

=procédé de séchage particulaire

l'atomisation permet de transformer des prod liquides et pâteux en prod secs → atomisats

ceci est obtenu par dispersion de fines gouttelettes ds un courant d'air très chaud

leur transformation est quasi instantanée ce qui fait que le prod n'a pas le tps de s'échauffer

=intérêt n°1 de cette méthode

l'atomisation est adaptée par le séchage des prod thermosensibles

II équipement

- 1) syst d'alim
- 2) syst de dispersion
- 3) syst de séchage
- 4) syst de sep

réservoir de liq avec pompe qui amène le liq jusqu'à un syst de dispersion (base de dispersion)

cette buse va pénétrer ds une enceinte de séchage =tour d'atomisation ou de séchage de forme conique ,de Ø cst, chauffée à $\theta > 100^\circ$ → atomisation

après la tour, ∃ syst de sep =cyclone qui permet après l'atomisation ,de séparer les fines particules d'atomisation de l'air d'atomisation

les gouttelettes se transforment en poudre ,les + fines particules sont récupérées par le cyclone au fond de l'atomiseur

→ très ut en indus pharm et agro alim

ex : café en poudre « lyophilisé » → faux car svt obtenu par atomisation

Paramètres du procédés :

◆ Paramètres technologiques

• T° → maîtrise T° ↔ maîtrise procédé

$T_e > 100^\circ\text{c}$ en général

T_x → paramètre essentiel pour l'obtention de l'atomisa

La valeur de T_s conditionne le taux d'humidité résiduel de l'atomisat (but :le + bas

poss)

Pour cela ,il faut jouer sur ΔT :le différentiel de T°

$$\Delta T = T_e - T_s$$

Pour cdt° idéales :

$$-\Delta T > 50^\circ\text{c}$$

$$-\Delta T < T_s$$

$$\Delta T = T_s - T_e/2$$

◆ Paramètre de formulation

▪ conc en matière active présente ds le liquide que l'on veut atomiser
+ conc matière active élevée ,+ prod visqueux , + il sera difficile à atomiser
- les gouttelettes seront en liquide ,+ l'atomisation sera dense

▪ nature de la substance

ex : les prod sucrés ,acides sont en général difficile à atomiser

qd on atomise matières sucrées → faible rendement de prod

on fait de la formulation

sucres + adjuvants - ↓ collage

- ↑ rendement

adjuvants :

silice colloïdale (aérosil®)

maltodextrine

III Application en pharmacie

1/ fab extraits végétaux secs

on part de suspension de plantes ds eau ou alcool que l'on atomise → composés Arkopharma

2/ excipients fonctionnels

excipients pour compression directe

→ la majorité de ces produits sont obtenus par atomisation

3/ atomes

→ procédé le + retenu

arômes très thermosensibles

4/ PA (antibio ,vit ,enzymes ...)

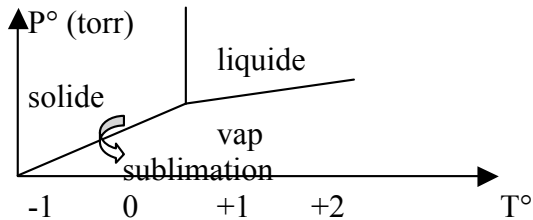
5/ laits pour nourrissons

6/...

Lyophilisation

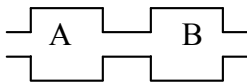
I définition

Technique de séchage qui repose sur la sublimation de la glace = technique de cryoséchage



à 0° et à 4.58 torr, il est possible de faire passer de l'eau à l'état solide sans passer par l'état liquide ⇒ lyophilisation

II équipement



2 enceintes reliées par une grosse tubulure

A = enceinte de sublimation ou de lyophilisation

On y place le produit à sécher

B = enceinte de condensation

L'enceinte A est amenée à T_a qui permet la congélation des produits de l'enceinte

$T_b < T_a$

$P_b < P_a$

→ déplacement de vapeur d'eau de A vers B

celle-ci se transforme en glace et ce jusqu'à ce que toute la vapeur d'eau de A soit amenée dans B
dans A il demeure un résidu totalement sec

1/ cuve de lyophilisation → enceinte A

travail à P° très basse → parois très épaisses

2/ condenseur → enceinte B

3/ syst de production de froid

4/ pompe à vide

III application en pharmacie

→ Forte consommation → coût

→ très adaptée à la production de produits thermosensibles

- 1) séchage des produits à haute valeur ajoutée
- 2) fabrication de vaccins
industriels des souches vaccinales → produits chers
- 3) fabrication de souches bactériennes, d'agents parasitaires
- 4) fabrication d'antibiotiques (biotechnologies)

5) fab des lyocs® (=lyophilisat oral)

ex : spasfon lyoc®

ce ne sont pas des comprimés

blister (alvéoles) remplies par suspensions médicamenteuses puis on réalise

lyophilisation directement sur blister

lyophile = prod avide d'eau ,qui recapte l'eau