

CHAPITRE II. OPERATIONS PHARMACEUTIQUES

II.1. La dessiccation

1. Définition

C'est l'opération qui consiste à éliminer un corps volatil dans un autre corps non volatil. En général le corps volatil est l'eau et la dessiccation aura pour but de débarrasser le corps non volatil de son humidité.

2. Principe

L'eau à éliminer peut être de trois types :

- **Eau de constitution** : Liée chimiquement à la molécule et qu'il est difficile d'éliminer sans dénaturer la substance
- **Eau d'absorption** : Qui est l'humidité atmosphérique absorbée par la substance.
- **Eau libre** : Qui imprègne les substances à sécher.

3. Les procédés de séchage

1) A l'air libre

On utilise ce procédé que pour des médicaments dont les principes actifs sont peu altérables car cette méthode est longue. On peut opérer à l'ombre, au soleil, ou en séchoir.

2) Par la chaleur

a) Par convection

Généralement on utilise de l'air chaud, il transmet ses calories au produit à dessécher. A la fin de l'opération on récupère un air froid et humide.

Pour les solides

- Séchoirs par ventilation à fonctionnement discontinu (étuves), les séchoirs à colonne et séchoirs à fonctionnement continu ou contre-

courant.

Pour les liquides

On utilise la nébulisation ou atomisation. La taille des gouttelettes est de l'ordre de 1 à 10 μm .

b) Par conduction

Les calories sont apportées par des molécules immobiles (résistances, tambour métallique...).

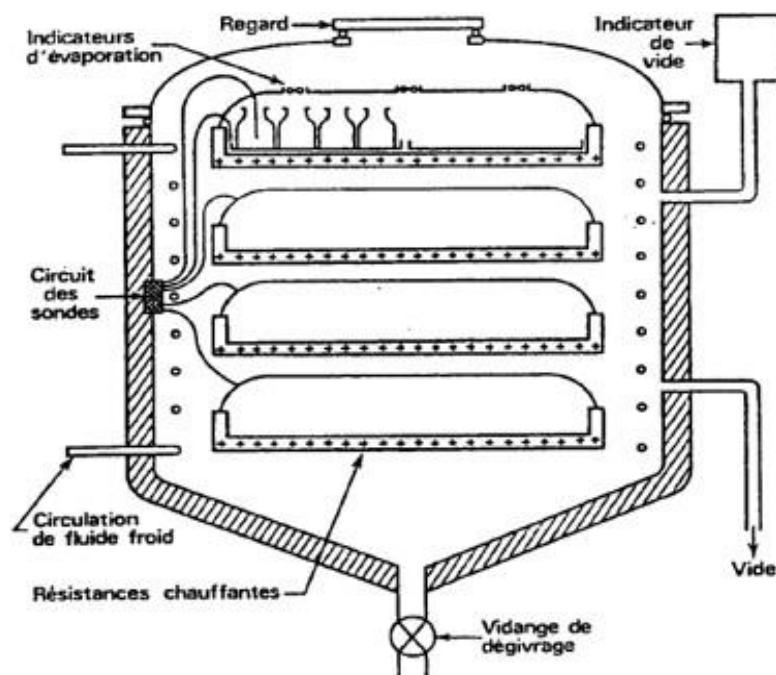
c) Par rayonnement

Les infrarouges et les micro-ondes : ils ont la propriété d'augmenter l'agitation moléculaire y compris au sein du produit. Cela va provoquer un dégagement de chaleur et donc la vaporisation de l'eau.

3) Par le froid

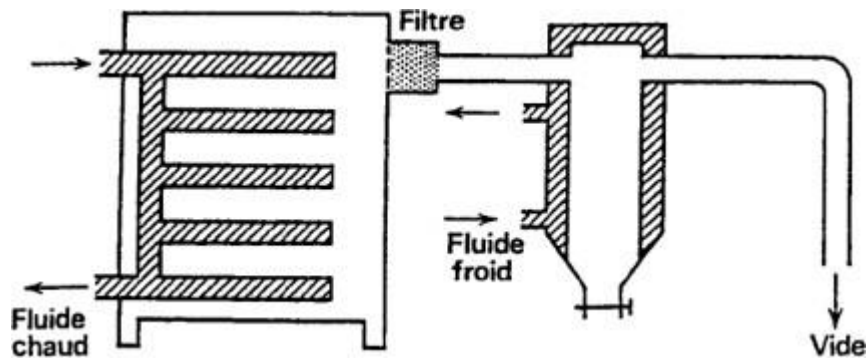
On utilise la lyophilisation ou cryodessiccation. Ceci consiste à congeler l'eau que contient une substance puis à sublimer la glace formée. Cette méthode est utilisée pour des substances médicamenteuses fragiles (plasma et sérum), ou pour la conservation des substances vivantes (levures et vaccins).

Appareil à lyophiliser pour flacons ou ampoules



4) Sous vide

Le plus souvent ce procédé est combiné à une autre méthode de dessiccation pour en améliorer le rendement.



Armoire de séchage sous vide

5) Utilisation des déshydratants

Ils assurent la stabilité des substances peu riches en eau ainsi que les extraits de végétaux secs. Le plus efficace est l'anhydride phosphorique ou le gel de silice.

II.2. La pulvérisation

1. Définition

Les méthodes de pulvérisation ont pour but d'amener les substances médicamenteuses végétales ou animales ainsi que les substances chimiques à un degré de ténuité (finesse) suffisant pour assurer leur homogénéité et faciliter leur utilisation.

2. Intérêts

La pulvérisation permet :

- la préparation de nombreuses formes galéniques
- une vitesse de dissolution ou d'extraction plus rapide car la surface de contact est augmentée.

- une amélioration de la stabilité des suspensions.

3. Méthodes et matériels

1) Mécanisme de la pulvérisation

La division mécanique peut se faire par compression, percussion, abrasion, cisaillement ou arrachement.

2) Facteurs intervenants dans le choix d'un appareil de pulvérisation

Il faudra tenir compte des propriétés de la substance à pulvériser : sa dureté ou friabilité, la taille des particules, la forme des particules à obtenir, de la quantité à traiter.

3) Les appareils de pulvérisation

a) Le matériel utilisé en officine

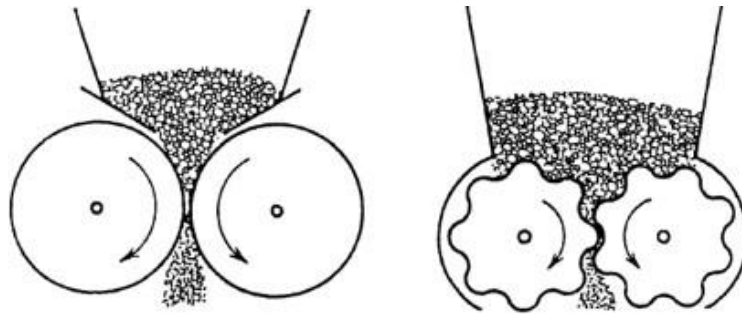
- Le mortier et le pilon : Le plus souvent en porcelaine ou en verre, ce sont les plus utilisés pour les petites quantités.
- Le porphyre : Plaque en verre dépolie, en marbre, ou en porphyre sur laquelle on frotte une sorte de pilon avec une surface intérieure plane en verre, marbre ou porphyre permettant d'obtenir des poudres très fines
- Le broyeur à hélices ou à couteaux : L'exemple type est le mixer, le broyage est effectué par percussion et cisaillement.
- Les tamis : Utilisés pour des substances très friables que l'on frotte dessus.

b) Le matériel utilisé en industrie

- Les broyeurs à écrasement

Les broyeurs à meule : C'est le principe des moulins à blé ou une roue en pierre écrase la substance en tournant sur un support également en pierre.

Les broyeurs à cylindres : La substance est écrasée entre deux cylindres qui tournent en sens inverse.



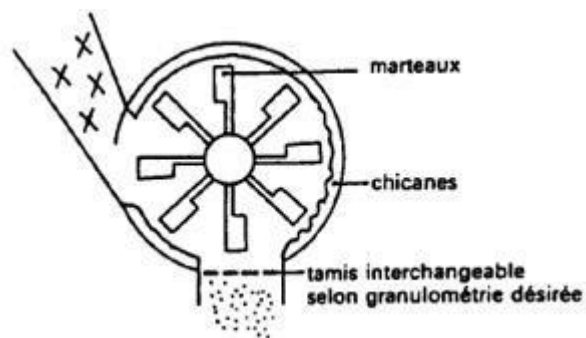
Broyeurs à cylindres

- Les broyeurs à cisaillement

Les broyeurs à couteaux : On observe une partie mobile (rotor) qui est sous la forme de couteaux et une partie fixe dentelée (stator).

- Les broyeurs à percussion

Les broyeurs à marteaux : Les substances sont pulvérisées grâce à la percussion violente des marteaux qui tournent à grande vitesse.

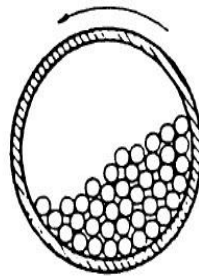


Broyeur à marteaux

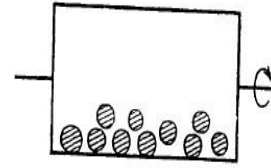
- Les broyeurs à boulet

La substance subit des chocs par percussion au contact de boulets en acier inox ou en porcelaine qui tournent dans des cylindres. Il existe une variante qui est le broyeur vibrant où la vibration permet d'améliorer l'efficacité.

Les broyeurs à boulets



- Schéma d'un broyeur à boulets



— Broyeur à boulets.

4. Contrôle granulométrique des poudres

Les tests les plus fréquemment utilisés sont : Le tamisage et le comptage (Au microscope, compteur de particules...).

II.3. Mélange, agitation et dispersion

1. Définition

Le mélange est une opération qui intervient dans la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques. La finalité du mélange est d'obtenir une association homogène de constituants qui est indispensable pour assurer un dosage constant en principe actif dans chaque unité de prise.

2. Mélange de poudres

Plusieurs facteurs entre en jeu : La ténuité (dimension) des composants, la densité et la proportion des composants

i. Agitation

On appelle agitation le mélange d'un produit dans un liquide ou un gaz dans lequel il est soluble.

ii. Les dispersions

On appelle dispersion le mélange d'un produit dans un liquide ou un gaz dans lequel il est insoluble.

On peut obtenir ainsi :

- **Une émulsion** : formée par un système de 2 phases liquides non miscibles dont l'une est finement divisée en gouttelettes dans l'autre (3 types : hydrophile (L/H), lipophile (H/L) ou multi phase (H/L/H)).

- **Une suspension** : formée d'un système de deux phases constituées de fines particules solides dispersées dans un liquide appelé véhicule et dans lequel elles sont insolubles.
- **Une mousse** : qui résulte de la dispersion d'un volume important de gaz dans une préparation liquide.
- **Un aérosol** : qui résulte de la dispersion d'un solide ou d'un liquide dans un gaz.
- **Une solution micellaire ou colloïdale** : dans laquelle le solide n'est pas divisé à l'état moléculaire mais on retrouve plusieurs agrégats de molécules de dimension allant de 0,1 à 0,001 μm .

4. Le matériel utilisé

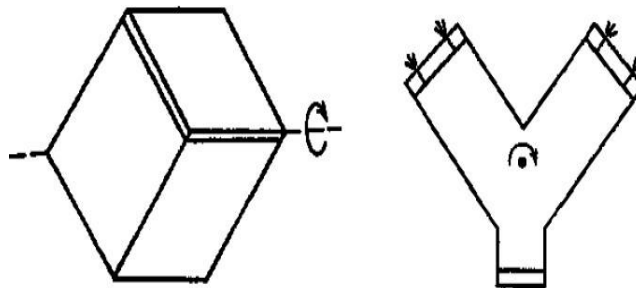
1) Le matériel utilisé en officine

Le mélangeur le plus utilisé est le mortier classique ou de forme haute conique.

2) Le matériel utilisé en industrie

a) Les mélangeurs à cuves mobiles

Ce sont des tambours mélangeurs de forme conique, cubique ou en V tournant autour d'un axe horizontal. La cuve en tournant sur elle-même va mélanger les différentes substances.

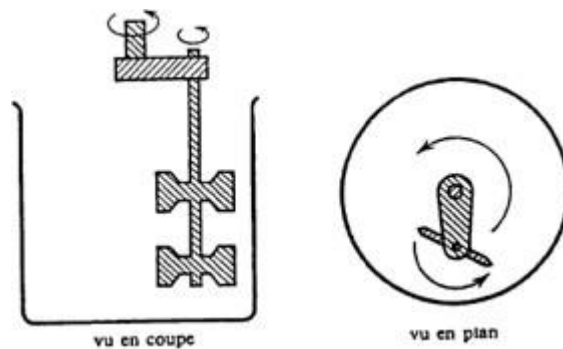


Mélangeurs cubique et en V

3) Les mélangeurs à cuves fixes

Avec système d'agitation vertical

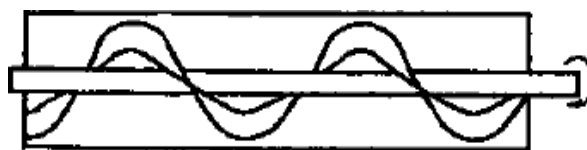
- Les mélangeurs planétaires à bras : le bras tourne à l'intérieur de la cuve et sur lui-même.
- Les mélangeurs planétaires à vis hélicoïdale : constitués d'une cuve conique et d'une vis qui tourne le long de la paroi.



Mélangeur planétaire

Avec système d'agitation horizontal

- Les mélangeurs à ruban ou vis hélicoïdale : vis horizontale
- Les mélangeurs à bras type pétrin : substances pâteuses



- Mélangeur à vis hélicoïdale.

5. Contrôle de l'homogénéité

1) A l'officine

Le contrôle est visuel, on va ajouter un colorant au moment du mélange. On tasse la poudre obtenue dans une boîte rigide et les parties de granulométrie différente vont se séparer.

2) Dans l'industrie

On va vérifier l'homogénéité du mélange en faisant 3 prélèvements d'échantillons à 3 niveaux de la poudre : en bas, en haut, à mi-hauteur. On va alors doser le principe actif dans chacun des 9 prélèvements. Pour obtenir la reproductibilité du procédé, cette opération et les vérifications seront répétées au moins deux autres fois. On pourra également observer les autres caractéristiques du mélange à savoir : les caractères organoleptiques, la granulométrie et la densité. Le résultat sera considéré comme satisfaisant si les doses trouvées dans chaque échantillon se trouvent dans les limites préalablement établies.

II.4. La granulation

1. Définition

Opération permettant la transformation de poudre difficilement utilisable en agglomérats solides de particules : granulés ou grains.

2. Objectifs

Préparation de granulés ou granules pour suspensions extemporanées (poudre qui est dans un sachet que l'on ne peut pas solubiliser et que l'on disperse dans l'eau de façon instantanée). Granulés destinés à fabrication des comprimés (On cherche donc à transformer des particules très petites et qui s'écoulent mal en particules utilisables ; compressibles).

La granulation permet d'obtenir :

- Une densité plus élevée
- Un meilleur écoulement
- Une porosité supérieure qui favorise la dissolution : lorsque l'on associe des particules de poudre ensemble, il va y avoir des espaces qui vont se créer. Le fait que ce soit très poreux permet une meilleure entrée dans le granule pour favoriser la solubilisation.
- Une compression facilitée (poids uniforme)

Exemple de granulation : Granulation humide

- Formation du grain
- On prend une poudre que l'on mouille avec un solvant et on obtient la formation de grain
- Liquide de mouillage va créer des liaisons entre particules : formation de ponts

liquides

- Croissance des grains proportionnelle à la quantité de solution de mouillage et à l'agitation mécanique (selon la vitesse que l'on va imprimer au mélange, on va avoir un grain qui est plus ou moins important).

Phases de granulation humide

A. Nucléation : apparition du nucléi sous effet de la répartition du liant (produit à base decellulose par exemple pour augmenter la liaison entre les particules) et de l'agitation mécanique.

B. Transition : phase de croissance contrôlée du grain

C. Grossissement : phase de réunion de plusieurs grands entre eux

Liquide se trouvant à la surface -----> création liaisons entre grains avec déformation plastique à la surface. Lorsque l'on fabrique un grain à partir de poudre, on a à chaque étape l'eau qui se lie pour soit commencer à former les particules, soit augmenter la taille du grain

Conclusion : La granulation humide est une opération longue mais largement utilisée en pharmacie.

II.5. La compression

Il est nécessaire de préparer la substance à comprimer pour lui donner les caractéristiques d'écoulement et de compressibilité tel que les comprimés (Cp) obtenus soient réguliers, ce que l'on obtient par l'utilisation d'adjuvants de compression et par la granulation. La fabrication des Cp comprend donc trois étapes essentielles :

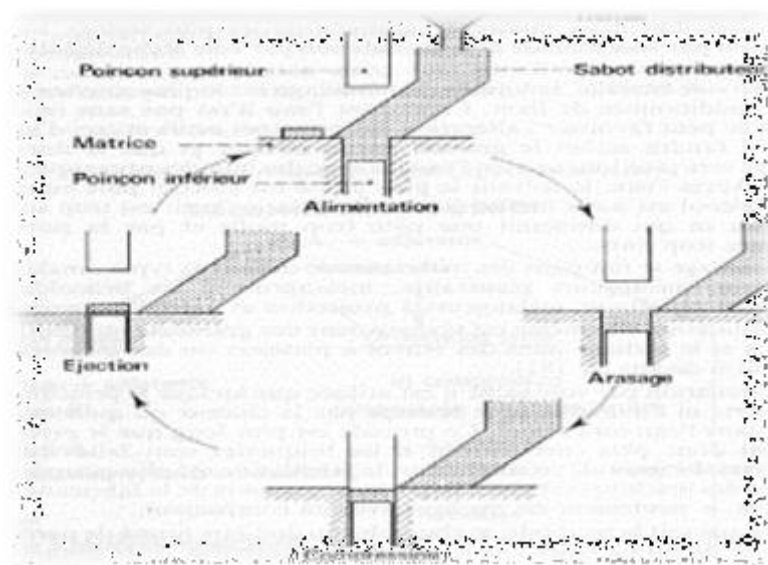
- la préparation de la poudre à comprimer,
- la préparation du grain ou granulation,
- la compression proprement dite.

i. La compression alternative et rotative

La compression consiste à obtenir un Cp soit directement à partir d'un mélange de poudre (compression directe), soit à partir d'un grain obtenu par

granulation sèche ou humide.

Le principe de la compression est le suivant : une matrice, dans laquelle coulisse un poinçon inférieur, crée un volume (chambre de dosage) dans lequel on introduit du mélange de poudre ou du granulé. Un poinçon supérieur vient fermer ce volume et, avec le poinçon inférieur, comprime le mélange de poudre ou le granulé jusqu'à obtenir un Cp. Le poinçon supérieur se retire, le poinçon inférieur remonte et éjecte le Cp.



Les différentes phases de la compression sur une machine alternative

ii. Opérations annexes à la fabrication

- **Dépoussiérage** : A la sortie des machines de compression alternatives et rotatives, les Cp non enrobés sont en général poussiéreux. Il faut les débarrasser de la poudre qui les accompagne par passage dans des systèmes à brosses ou sur des tamis vibrants ou encore par aspiration.

- **Conditionnement** : Les Cp non enrobés sont couramment conditionnés dans des boîtes, des tubes ou des flacons en verre, en métal ou en matière plastique. Ils y sont mobilisés par un tampon de coton ou un ressort en matière plastique pour éviter qu'ils s'entrechoquent et s'effritent au cours des transports. Dans

certain cas, il y a intérêt à les protéger de l'humidité (conditionnement étanche et cartouche de déshydratant) ou de la lumière (conditionnement opaque).

Cependant, la tendance actuelle pour les Cp non enrobés est au conditionnement unitaire dans des emballages unitaires en plastique transparent alvéolaire appelés blisters ou dans des bandes de complexes en aluminium ou en papier plastifié. Cette présentation assure la protection individuelle de chaque Cp et permet son identification jusqu'au moment de l'administration.

II.6. La dissolution

II.6.1. Introduction

La dissolution est une opération consistant à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Conduit à une préparation homogène : **la solution.**

On parle de solution colloïdale quand les molécules restent associées sous forme de micelles, la dimension de ces dernières (molécules) est de 0,001 à 0,1 micron.

Une solution micellaire est l'association de différents monomères, sachant que les micelles sont composées de molécules dites amphiphiles (avec une partie polaire et une partie apolaire).

II.6.2. Facteurs intervenant lors de la dissolution

a) 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. **NB** : Les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent dans les solvants polaires (eau). Les substances riches en solvants hydrophobes se dissolvent dans les solvants

apolaires(Huiles).

b) Température

La solubilité d'une substance varie avec la température. En général, la dissolution augmente avec l'augmentation de la température.

Exemple de cas particulier : Methycellulose : c'est un polymère, si on met de l'eau froide et qu'on agite, on a une bonne solubilité. Mais, si on chauffe vers 45°C, le produit prend une masse.

c) pH

C'est un paramètre important dans le cas de dissolution par ionisation. La solubilité en fonction du pH permet de connaître l'influence sur :

- . Le Degré d'ionisation
- . La taille des molécules
- . L'interaction des groupements avec le solvant
- . Les propriétés cristallines

d) Polymorphisme

- Il faut distinguer chez un principe actif : ses structures cristallines (dites organisées) ou amorphes (dites désorganisées). Certains PA peuvent cristalliser dans plusieurs systèmes cristallins différents en fonction de la température, pression, conditions de fabrication, conservation (cette cristallisation est le polymorphisme).

Deux polymorphes d'un même composé sont différents d'un point de vue physique : point de fusion, solubilité, propriétés optiques et électriques...

NB : Une substance est plus soluble à l'état amorphe que cristallin

Exemple : Pour une substance sous formes : amorphe, cristalline 1 et cristalline 2.

Le plus facile à solubiliser est : la forme amorphe, puis la forme cristalline la moins

stable et en dernier la forme cristalline la plus stable.

e) Formations d'hydrates (eau) et solvates (solvant)

Les hydrates et solvates se forment pendant la synthèse et/ou fabrication et/ou stockage de la forme pharmaceutique. Les hydrates et solvates ont des molécules d'eau au sein de leur structure, ce qui les rend moins soluble. En général, la dissolution aqueuse est plus rapide à partir d'une forme anhydre qu'à partir de la forme hydratée du même PA.

f) Adjuvants

- Solubilité produit peut varier en fonction de substances ajoutées.
- Salicylate sodium et benzoate sodium favorisent dissolution de la caféine par exemple.
- Modification solubilité d'une molécule par ajout de Tensio-Actif (ex : tween 80). Dans ce cas on n'a pas de véritable dissolution, car obtention de pseudo solutions.
- Modification structure apparentée d'une molécule (Pegylation)
- Utilisation de molécules encapsulantes (cyclodextrines)

II.6.3. Vitesse de dissolution

La vitesse de dissolution est généralement donnée par la loi de Noyes :

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

Où ; S = surface de contact solide/liquide

C_s = concentration à saturation du produit à dissoudre

C_t = concentration en solution à l'instant t

K = constante qui dépend de nombreux facteurs (T° , viscosité, degré agitation, diffusion...).

On peut augmenter la température pour accélérer la dissolution (C_s augmente avec la température).

