

**Paris 12**

**ECUE SANTE 2 : CONCEPTION, FORMULATION,  
PRODUCTION ET CONTROLE DES MEDICAMENTS**

## **FICHE DE COURS N°1 : DESSICCATION**

**(Thématique traitée dans la séance 4)**

Légende :

★ : Notion tombée une fois au concours depuis 2011

★★ : Notion tombée deux fois au concours depuis 2011

★★★ : Notion tombée trois fois ou plus au concours depuis 2011

# Fiche de cours n° 1 : Dessiccation (séchage)

## Préambule :

- Un **médicament** est constitué d'un (ou de) principe(s) actif(s) associé(s) à des excipients
- La **forme galénique** (ou forme pharmaceutique) correspond à la présentation physique du médicament.
- La **forme galénique** a pour objectif d'apporter le principe actif au site d'administration et à partir de ce site d'administration, le principe actif quitte la forme galénique pour entrer dans l'organisme par un phénomène d'absorption. Le principe actif est ensuite distribué dans l'organisme pour exercer son effet pharmacologique et son activité thérapeutique.
- Les **formes galéniques** sont conçues pour assurer simultanément **l'efficacité et la sécurité du médicament**. Elles doivent contenir une dose définie et reproductible de principe actif, assurer l'entrée du principe actif dans l'organisme par une voie d'administration définie, faciliter l'administration et le confort du patient, permettre une simplification de leur dispensation et de leur mise en œuvre et pouvoir être produites à une échelle industrielle.
- Une **opération pharmaceutique** est l'ensemble de manipulations et des opérations technologiques qui permettent d'obtenir un médicament à partir des diverses matières premières, principes actifs et excipients.

## I. Définition

La **dessiccation** a pour but d'éliminer un corps volatil associé à un corps non volatil par passage du corps volatil à l'état de vapeur.

### Cela permet :

- D'obtenir des formes concentrées (solution plus concentrées par exemple)
- D'obtenir des formes sèches (comme des poudres à partir de solutions par exemple)
- L'amélioration de la stabilité (les principes actifs se conservent mieux à l'état sec qu'à l'état humide)

Le corps volatil vu en cours sera l'eau.

Seule l'eau libre sera éliminée par la dessiccation, c'est-à-dire l'eau qui n'est pas liée par l'intermédiaire de liaisons chimiques au matériau, qui n'est pas associée au matériau, par opposition à l'eau de constitution et l'eau d'adsorption.

## II. Vitesse d'évaporation : cas de l'eau libre

Lors de la dessiccation, l'eau est éliminée par évaporation. La vitesse de dessiccation est donc représentée par la vitesse d'évaporation de l'eau libre. Cette vitesse suit l'équation suivante :

### Avec :

N = Nombre de molécules vaporisées

T = Temps

K = Constante (dépend de l'appareillage utilisé, des conditions opératoires)

S = Surface d'évaporation

Ps = Pression saturante de la vapeur d'eau (dépend de la température)

Pa = Pression partielle de la vapeur d'eau

P = Pression totale ambiante

\*\*\*

$$V_{\text{év.}} = \frac{N}{t} = \frac{K \cdot S \cdot (P_s - P_a)}{P}$$

Le calcul de cette vitesse d'évaporation permet d'étudier l'efficacité relative des différents procédés de fabrication et de les comparer.

Remarque :

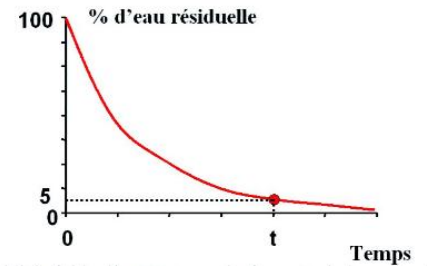
- **Ps** : quantité maximale de vapeur d'eau que peut accepter l'atmosphère (air) à une pression donnée. Ps dépend de la température : plus la température augmente plus Ps augmente
- **Pa** : contribution de la quantité de vapeur d'eau à la pression globale de l'air ; valeur toujours inférieure ou égale à Ps. Pa est égale à Ps quand l'air est saturé en humidité ☹☹.

### III. Humidité résiduelle

La cinétique de dessiccation tend vers 0 sans jamais l'atteindre. Dans la pratique, on se fixe donc une limite de dessiccation qui sera de l'ordre de quelques pourcents.

En général, le temps de dessiccation est calculé de manière à ce qu'il ne reste que quelques pourcents d'eau dans la matière à dessécher. Cette quantité d'eau se nomme l'humidité résiduelle.

L'humidité résiduelle d'un matériau solide est donc le pourcentage d'humidité restante après dessiccation.



$$\text{Humidité Résiduelle (\%)} = \frac{\text{Masse humide} - \text{Masse sèche}}{\text{Masse humide}}$$

La masse humide correspond au matériau qui contient une certaine quantité d'eau et la masse sèche correspond au matériau qui ne contient pas d'eau du tout (obtenue par une technique non présentée ici).

### IV. Les 3 procédés de dessiccation

A la température ambiante (20°C) et à pression atmosphérique (760 mm Hg), l'eau est à l'état liquide. Pour passer à l'état de vapeur, il existe 3 procédés de dessiccation :

#### 1. Dessiccation à la pression atmosphérique (1) :

On élève la température sans modifier la pression pour atteindre une température à laquelle l'eau passe à un état gazeux (= 100°C).

Les principes actifs et les substances **thermolabiles** (sensibles à la chaleur) ne supportent pas bien ce type de dessiccation ☹☹.

#### 2. Dessiccation sous pression atmosphérique réduite (2) :

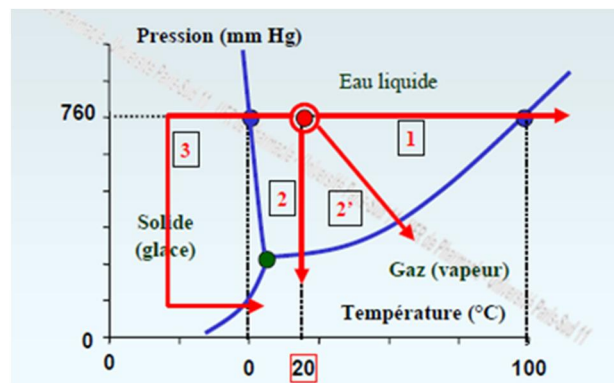
On abaisse la pression sans modifier la température pour permettre le passage de l'eau à l'état gazeux.

On peut augmenter légèrement la température afin de ne pas avoir à baisser excessivement la pression :

c'est le cas du trajet 2' qui est plus facile à effectuer techniquement (car difficile de diminuer la pression, besoin de pompes très puissantes)

#### 3. Lyophilisation = cryodessiccation (3) :

On congèle à la pression atmosphérique l'eau qui passe à l'état solide (glace) et on abaisse la pression. Sous cette pression réduite, on augmente légèrement la température de manière à sublimer la glace à l'état gazeux (vapeur d'eau)



## 1. Dessiccation à pression atmosphérique

Elle se fait au moyen de différents appareillages.

Dessiccation des liquides			
<b>Séchoir à cylindre</b>	Séchage continu	Liquides visqueux (pour coller à la surface des cylindres)	- Cylindres concentriques tournant en sens opposés et surchauffée par de la vapeur d'eau à 140°C - Récupération du produit par grattage - Problème de stabilité des principes actifs (car chauffage à 140°C)
<b>Nébulisateur</b> (Nébulisation) = <b>atomiseur</b> (atomisation)	Séchage discontinu	Liquides peu visqueux	- Pulvériser le liquide à sécher dans une colonne en métal au moyen d'une buse située en haut de l'appareil - Introduction d'air chaud qui contient peu d'humidité par le bas de l'appareil et en remontant dans l'appareil, l'air se charge en humidité - Evaporation rapide car augmentation de la surface de séchage ☼☼☼ (liquide divisé en petites gouttelettes)
Dessiccation des solides			
<b>Armoire ventilée</b>	Séchage discontinu	Solides humides	- Armoire contenant des plateaux où est déposé le solide à sécher en fine couche - Introduction à la base de l'appareil d'un air sec (différence Ps-Pa élevée) et en circulant entre les plateaux, l'air se charge en humidité (différence Ps-Pa faible à la sortie de l'appareil) - Séchage non homogène
Séchoir à tunnel			<i>Non vu en détail</i>
<b>Séchage à lit d'air fluidisé</b> (fluidisation)	Séchage discontinu	Solides humides	- Appareil métallique conique - Introduction d'une poudre à sécher sous forme de grains humides : augmentation de la surface de séchage - Introduction à la base de l'appareil d'un air sec (différence Ps-Pa élevée) et l'air va brasser les grains humides et se charger en humidité (différence Ps-Pa faible) - Largement employé (bonne condition d'homogénéité du séchage)

Pour un principe actif **thermolabile**, la dessiccation par chauffage entrainerait la destruction partielle ou totale de ce principe actif. ☼☼

La méthode de dessiccation recommandée est alors la **lyophilisation** (= **cryodessiccation**). ☼☼☼

## 2. Lyophilisation :

La lyophilisation est également appelée **cryodessiccation** ☼

Le principe est de sécher un produit (ou une solution) par sublimation de l'eau solide qu'il contient en vapeur d'eau.

Il y a donc deux étapes :

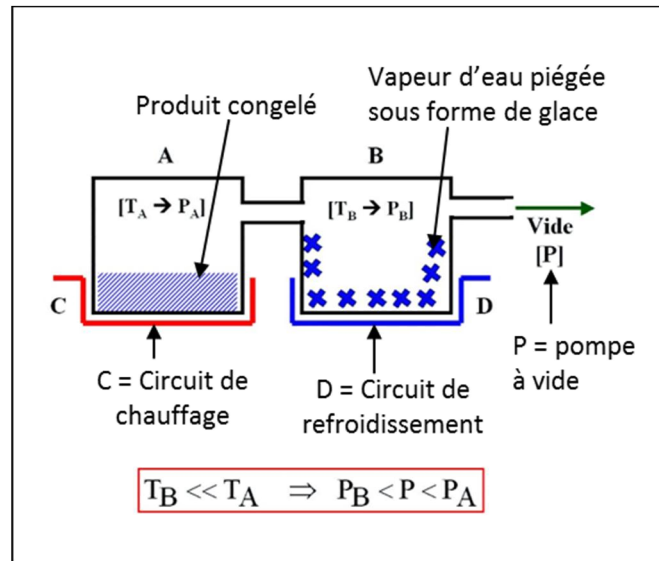
1. Une étape de **congélation** de l'eau contenue dans ce produit ☼☼
2. Une étape de **sublimation** de la glace en vapeur d'eau ☼☼

Ce procédé est d'un grand intérêt pour la pharmacie car il est caractérisé par :

- l'absence de passage de l'eau à l'état liquide : Cela permet d'augmenter la stabilité des principes actifs et d'éviter leur dégradation (cas des principes actifs sensibles à l'hydrolyse, à la présence d'eau par exemple).
- l'obtention d'un produit particulièrement sec, caractérisé par une texture poreuse, friable et très avide d'eau (= **lyophile**) : Ce qui permet en présence de liquides de revenir très facilement à des solutions.

## 2.1. Principe de la lyophilisation :

Le lyophilisateur est constitué de deux enceintes différentes : A et B



Dans le compartiment A :

- Le matériel est congelé ( $T_A = -30\text{ °C}$  ou  $-40\text{ °C}$ )
- La pression est abaissée par la pompe à vide (P) :
- la pression P devient inférieure à  $P_A$  : il y a **sublimation**
- Il y a dégagement de vapeur d'eau s'échappant de l'enceinte A vers le piège (enceinte B)
- Ce compartiment est réchauffé (circuit de chauffage C) car la sublimation est endothermique (☼) (abaissement de la température et arrêt de la sublimation si pas de circuit de chauffage). Le circuit de chauffage C permet donc de maintenir  $T_A > T_B$  et d'entretenir la sublimation.

Dans le compartiment B = piège ☼ :

- On abaisse très fortement la température ( $T_B = -70\text{ °C}$ ) via un circuit de refroidissement (☼) (D).
- La vapeur d'eau se condense à l'état de glace et se dépose dans le piège car  $T_B \ll T_A$  ☼ et  $P_B < P$
- Ce compartiment est refroidi car la condensation de la vapeur d'eau en glace est exothermique (augmentation de la température et arrêt de la condensation si pas de circuit de refroidissement)
- Le circuit de refroidissement D permet de maintenir  $T_B$  très basse, ce qui permet la condensation

## 2.2. Réalisation pratique de la lyophilisation :

Il faut prendre un certain nombre de précautions :

1. Il faut assurer une congélation rapide et totale des échantillons

✓ rapide :

- pour éviter la formation de gros cristaux de glace = « mûrissement » des cristaux de glace
- pour former des petits cristaux (augmenter le rapport Surface/Masse)

✓ totale :

- pour éviter les risques liés à la vaporisation de l'eau liquide par abaissement de la pression (augmentation de la déstructuration du lyophilisat et donc risque d'explosions).

2. La sublimation (*pas de commentaires sur cette étape*)

## 2.3. Structure d'un lyophilisat (résultat de la lyophilisation)

C'est une structure poreuse et très avide d'eau ☼.

## **2.4. Avantages et inconvénients de la lyophilisation :**

### Avantages :

- Le lyophilisat présente une texture poreuse et lyophile : permet de fabriquer des solutions très rapidement à partir de ces poudres ☼ (par ex. *remettre en solution une poudre de principes actifs instables au moment de l'administration au patient*)
- La température basse favorise la stabilité des principes actifs thermolabiles (sensible à la chaleur).
- L'absence de phase liquide (eau) favorise la stabilité (éviter réaction d'hydrolyse)
- Le procédé est réalisé en présence d'une faible teneur en oxygène (vide poussé : protège les PA sensibles à l'oxydation)
- Pratiquement la seule technique qui permet une dessiccation poussée (Humidité résiduelle faible – de quelques pourcents : 1-2%).

### Seul inconvénient :

- Coûteux

## **2.5. Applications :**

- Technologies pharmaceutiques
  - Conservation des principes actifs hydrolysables
  - Obtention de produits poreux, très faciles à remettre en solution
  - Lyophilisats pour la voie orale (lyocs®)
  - Obtention de poudres (stériles) à partir d'une solution (stérile ☼) d'un principe actif
- Conservation de substances fragiles (protéines, ...)
- Conservation de matière vivante (bactéries, ...)
- Conservation de greffons (os, ligaments, ...)
- Autres applications : agroalimentaire

# Annales classées corrigées :

## Conception, formulation, production et contrôle des médicaments : Dessiccation

### 2014 :

#### QCM 21 :

La dessiccation de 1 litre d'eau contenu dans un récipient cylindrique ayant 10 cm de diamètre nécessite 10 heures. Quelle sera la durée de l'opération de dessiccation si ce même volume d'eau est dispersé sous forme de gouttelettes sphériques dont le rayon (R) est égal à la valeur  $0,01/\pi$  exprimée en mm ? Pour rappel : volume de la sphère =  $4/3.\pi.R^3$  ; surface de la sphère =  $4.\pi.R^2$ .

- A. 2 min, en supposant inchangées les autres conditions de l'opération
- B. 2 heures, en supposant inchangées les autres conditions de l'opération
- C. 0,2 min, en supposant inchangées les autres conditions de l'opération
- D. 10 heures, en supposant inchangées les autres conditions de l'opération
- E. 0,1 min lorsque la différence entre la pression saturante de la vapeur d'eau et la pression partielle de vapeur d'eau est doublée, les autres conditions restant inchangées par ailleurs

#### QCM 22 : à propos de la dessiccation.

- A. Les termes cryodessiccation et lyophilisation sont synonymes
- B. La lyophilisation est un procédé de dessiccation qui consiste à congeler l'eau contenue dans un produit que l'on souhaite dessécher puis à sublimer la glace formée lors de la première étape
- C. Un lyophilisat est un matériau (ou une poudre) très avide d'eau, facile à remettre en solution (ou en suspension)
- D. L'opération de lyophilisation permet d'obtenir directement des produits stériles
- E. On souhaite dessécher une poudre humide en la plaçant dans une étuve. La dessiccation est impossible lorsque la pression partielle de la vapeur d'eau est égale à la pression saturante

## **2013 :**

**Remarque :** Les QCM sont pour la plupart communs à plusieurs facultés du groupe B (PVI, PXI et PXII). Cependant, l'ordre des QCM ou l'ordre des items peut avoir été modifié entre les différentes facultés. Ainsi, l'ordre des QCM ou l'ordre des items donné ci-dessous n'est donc pas forcément celui de votre faculté mais les numéros des QCM sont indiqués entre parenthèse pour les différentes facultés et les items sont bien identiques.

**QCM 24 :** On souhaite réaliser la dessiccation de 1 litre d'une solution d'un principe actif **G** au moyen d'un nébuliseur fonctionnant à la pression atmosphérique et à la température ambiante. Quelles que soient les conditions expérimentales adoptées, la pression saturante de la vapeur d'eau est supposée inchangée. Par ailleurs, la buse de l'appareil produit des gouttelettes dont le diamètre est de 0,1 mm. Pour rappel : volume de la sphère =  $\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot R^3$  ; surface de la sphère =  $4 \cdot \pi \cdot R^2$ , R étant le rayon de la sphère.

- A. Si la pression partielle de vapeur d'eau dans l'appareil est égale à la pression saturante de la vapeur d'eau, alors la vitesse d'évaporation sera nulle
- B. Si la buse produit des gouttelettes dont le diamètre est de 0,01 mm, la vitesse d'évaporation des gouttelettes sera 10 fois plus rapide
- C. Si la buse produit des gouttelettes dont le diamètre est de 0,01 mm, la vitesse d'évaporation des gouttelettes sera 100 fois plus rapide
- D. Si la buse produit des gouttelettes dont le diamètre est de 0,01 mm, la vitesse d'évaporation des gouttelettes sera 100 fois plus lente
- E. Si la pression ambiante diminue, la vitesse de dessiccation va diminuer

**QCM 25 :** A propos de la technique de lyophilisation :

- A. Le procédé de lyophilisation est une méthode de stérilisation fréquemment mise en œuvre lorsque le principe actif est thermolabile
- B. La lyophilisation nécessite une congélation préalable de l'eau liquide contenue dans l'échantillon à dessécher
- C. Au cours de l'opération de lyophilisation, l'eau contenue dans l'échantillon subit un phénomène de sublimation
- D. Au cours de l'opération de lyophilisation, il est nécessaire de réchauffer progressivement l'échantillon car la sublimation est un phénomène endothermique qui aboutirait à une diminution importante de la température de l'échantillon et à l'arrêt du processus
- E. Pour assurer le bon fonctionnement du lyophilisateur, il est indispensable de piéger l'eau issue de la sublimation et de la recueillir dans un piège. Ce piège fonctionne efficacement à condition que la température régnant dans le piège soit plus basse que celle régnant dans la chambre de lyophilisation



## 2012 :

**Remarque :** Les QCM sont pour la plupart communs à plusieurs facultés du groupe B (PVI, PXI et PXII). Cependant, l'ordre des QCM ou l'ordre des items peut avoir été modifié entre les différentes facultés. Ainsi, l'ordre des QCM ou l'ordre des items donné ci-dessous n'est donc pas forcément celui de votre faculté mais les numéros des QCM sont indiqués entre parenthèse pour les différentes facultés et les items sont bien identiques.

**QCM 20 (Q20-ParisVI ; Q15-Paris XI ; Q22-Paris12) :** La dessiccation de 1 litre d'eau contenue dans un récipient cubique ayant 10 cm de côté nécessite 15 heures. En supposant inchangées les autres conditions de l'opération, quelle sera la durée de l'opération de dessiccation si ce même volume d'eau est dispersé sous forme de gouttelettes sphériques ayant 0,1 mm de rayon ? Pour rappel : pour une sphère de rayon R, volume de la sphère =  $\frac{4}{3}.\pi.R^3$  ; surface de la sphère =  $4.\pi.R^2$

- A. 6 min
- B. 3 min
- C. 0,3
- D. 0,3 min
- E. 3

## 2011 :

**Remarque :** Les QCM sont pour la plupart communs à plusieurs facultés du groupe B (PVI, PXI et PXII). Cependant, l'ordre des QCM ou l'ordre des items peut avoir été modifié entre les différentes facultés. Ainsi, l'ordre des QCM ou l'ordre des items donné ci-dessous n'est donc pas forcément celui de votre faculté mais les numéros des QCM sont indiqués entre parenthèse pour les différentes facultés et les items sont bien identiques.

**QCM 1 (Q14-ParisVI ;Q16-ParisXI ;Q19-ParisXII) :** On dispose de 100 litres d'une solution aqueuse d'un principe actif E, très soluble dans l'eau et non volatil. La concentration en principe actif de la solution est égale 1,0 g/L. On souhaite récupérer ce principe actif à l'état solide. Pour cela, on envisage tout d'abord de réaliser une opération de dessiccation en chauffant à ébullition cette solution dans une cuve ouverte, de forme cylindrique, dont le fond est plat et la surface égale à 1 m<sup>2</sup>. Quelle sera la hauteur de liquide restant dans le récipient lorsque la solution aura diminué de moitié ?

- A. 50 cm
- B. 25 cm
- C. 5 cm
- D. 0,2 m
- E. 25

**QCM 2 (Q15-ParisVI ;Q17-ParisXI ;Q20-ParisXII) :** A ce stade de l'opération, on décide de mesurer, par une méthode de dosage appropriée la concentration en principe actif E dans la solution restante. La concentration de cette solution est égale à 0,20 g/L. Quelle caractéristique du produit peut expliquer cette diminution ?

- A. la couleur du principe actif
- B. son caractère thermolabile
- C. son état cristallin
- D. sa tension de vapeur
- E. sa faible solubilité dans l'eau

**QCM 3 (Q16-ParisVI ;Q18-ParisXI) :** Dans un second temps, on décide de changer de procédé de dessiccation. Quel est le procédé le plus adapté à ce principe actif ?

- A. Dessiccation sous pression réduite
- B. Nébulisation
- C. Lyophilisation
- D. Evaporation
- E. Dessiccation au moyen d'un séchoir tunnel

**QCM 7 (Q24-ParisXII) :** On désire procéder à la dessiccation d'une solution aqueuse contenant un principe actif thermolabile. Quelle(s) sera(ont) la (les) méthode(s) de dessiccation la (les) plus adaptée(s) ?

- A. Lyophilisation
- B. Cryodessiccation
- C. Nébulisation
- D. Dessiccation sous pression réduite
- E. Dessiccation à pression ambiante

## Correction : (items vrais)

2014	2013	2012	2011
Q21 : Aucun item vrai	Q24 : A, B	Q20 : D	Q1 : C
Q22 : A, B, C, E	Q25 : B, C, D, E		Q2 : B
			Q3 : C
			Q7 : A, B