

Paris 12

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

**FICHE DE COURS N°3 :
MELANGE**

(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° 3 : Mélange

I. Définition

Un mélange est constitué par une association homogène de plusieurs constituants.

L'homogénéité du mélange final dépend de l'échelle d'observation.

On détermine plusieurs types de mélanges selon la nature des constituants :

1. Solide + Solide = 2 poudres mélangées ensemble
2. Liquide + Liquide = miscibles entre eux ou non miscibles entre eux (formes dispersées)
3. Liquide + Solide insoluble = obtention de formes dispersées

Terminologie: Le terme « mélange » désigne à la fois l'opération et le résultat :

→ Par une opération de mélange, on obtient un mélange.

II. Mélange des poudres (Solide + Solide)

L'objectif est d'assurer l'**homogénéité** des mélanges de poudres lors de la fabrication des formes unitaires.

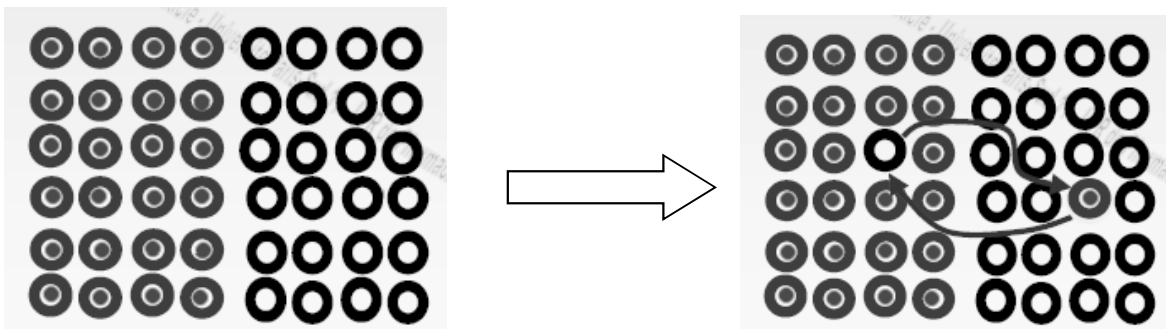
L'intérêt est :

1. De permettre la **répartition volumétrique** des poudres lors de la préparation des formes galéniques solides unitaires.
2. D'assurer un **dosage reproductible** du principe actif (PA) (sécurité, efficacité et reproductibilité de l'action).
3. D'associer à la forme galénique des excipients ayant un rôle particulier à jouer.

Exemple : dans les gélules, le principe actif est fréquemment dilué dans un excipient diluant. Il faut alors que toutes les gélules aient la même quantité de principe actif, et le mélange de départ doit donc être homogène.

1. Principe du mélange des poudres

Le principe est de créer des mouvements relatifs des particules les unes par rapport aux autres.



2. Facteurs du mélange des poudres

- Etat de surface des particules
- Forme des particules
- Taille des particules (granulométrie)
- Masse volumique des particules
- Teneur en eau (par ex. : phénomène de collage des particules entre elles)
- Proportion relative des constituants :
 - 2 cas :
 - **cas des faibles dilutions** (ex : 50/50) : relativement facile d'obtenir un mélange homogène lorsque les proportions des poudres à mélanger sont relativement équivalentes ☹
 - **cas des grandes dilutions** (ex : 1/99) : nécessitent une technique de mélange particulière (car problème d'homogénéité) : des mélanges successifs sont nécessaires, dits « mélanges par parties égales ». Ce cas est fréquent car souvent, le principe actif est en petite quantité par rapport aux excipients.

Il existe 2 grands types de mélange :

2.1. Mélange au hasard (randomisé)

Les particules sont mélangées au hasard. Dans cet exemple, le mélange est comme suit :

- 50% de particules A et 50% de particules B
- Les particules ont la **même granulométrie**
- Il n'y a **pas de forces interparticulaires** (pas d'interactions entre les particules)

Pour mesurer le degré d'homogénéité de ce mélange randomisé, des prélèvements successifs d'échantillons sont effectués et les pourcentages de particules de chaque type obtenu sont mesurés ☹. Puis la **moyenne** et **l'écart-type** sur cette série d'échantillons sont calculés ☹.

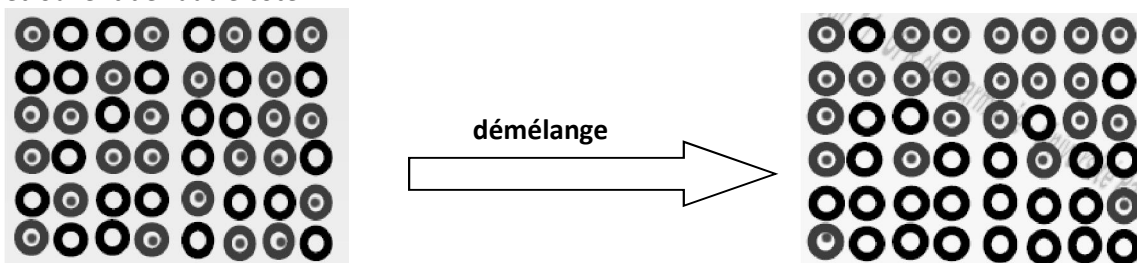
La moyenne réalisée sur tous les échantillons tend vers 50% ± écart-type.

L'écart-type renseigne sur l'homogénéité du mélange : **plus l'écart-type est faible, plus le mélange est homogène** ☹.

Cette mesure subit un effet de la taille de l'échantillon : c'est-à-dire que plus les échantillons prélevés sont grands, plus faible sera l'écart-type : il y a une perte de la sensibilité de la méthode de la mesure de l'homogénéité du mélange.

Une analyse statistique est donc nécessaire pour mettre au point les conditions de la méthode de mesure afin d'ajuster la taille de l'échantillon à la taille du lot de poudre à tester.

Une différence de masse volumique ou de taille des particules peut entraîner un **démélange** ☹ (= la ségrégation des particules) : Toutes les particules A se retrouvent d'un côté et toutes les particules B se retrouvent de l'autre côté.

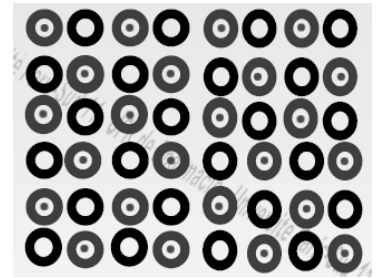


2.2. Mélange ordonné (structuré)

Ces mélanges ont **une très grande homogénéité** ☼ : il existe des **forces d'interactions** entre les particules qui permettent d'ordonner le mélange et d'éviter la ségrégation des particules (évite le démélange).

Dans cet exemple, le mélange est comme suit :

- 50% de particules A et 50% de particules B
- Les particules ont la même granulométrie
- Il existe des **forces interparticulaires** (liaisons entre les particules, qui sont responsables de la parfaite régularité dans l'espace de ce mélange)



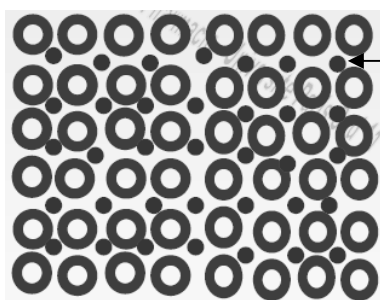
Un mélange ordonné est un **mélange idéal** ☼ (l'écart-type = 0)

Cet état ne peut pas être atteint en pratique sauf s'il existe des **forces interparticulaires** ☼☼.

Cas du mélange de deux poudres de granulométrie différente :

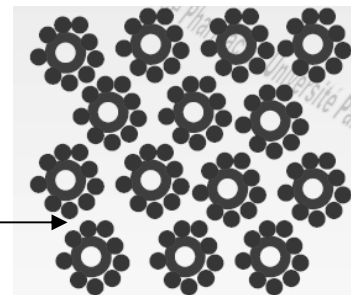
Il est aussi possible d'obtenir des mélanges ordonnés (structurés) sans avoir de forces interparticulaires. C'est le cas quand les deux poudres ont des **granulométries différentes**.

- Soit les **petites particules s'intercalent dans les espaces laissées par les grosses particules** (schéma A).
- Soit les **petites particules entourent les grosses particules** (mais il faut alors des **forces interparticulaires** : les petites particules adhèrent, se fixent à la surface des grosses particules via des liaisons relativement faibles) (schéma B).



(A)

Les petites
particules
s'intercalent



(B)

Les petites
particules
adhèrent

Conclusion : Les mélanges ordonnés (structurés) sont très stables (absence de démélange).

Application des mélanges ordonnés :

Réalisation de mélanges dans lesquels le principe actif doit être fortement dilué, quand il y a un **faible dosage unitaire** ☼☼ (dose unitaire de PA = dose de PA dans une unité de prise).

→ Exemples : Contraceptifs oraux, Poudres inhalées, etc..

3. Réalisation pratique des mélanges de poudre

Afin de réaliser des mélanges, il faut fixer les conditions techniques de ce mélange :

- Le matériel utilisé
- La durée de l'opération de mélange
- La vitesse d'agitation
- La notion de démélange (usure, attrition particulaire, puis démélange)

- Appareillages d'officine : Mortier/Pilon

- Appareillages industriels

1. **Mélangeurs à cuve mobile**

- ✓ Mélangeur cubique (à chute libre) : mélange des poudres. Il s'agit d'une grosse boîte cubique métallique dans laquelle sont placées les poudres à mélanger. Le cube est alors mis en mouvement sur lui, ce qui permet de mélanger les poudres

2. **Mélangeurs à cuve fixe avec système d'agitation mobile**

- ✓ Mélangeurs planétaires : mélange des poudres et mouillage des poudres (granulation humide)
- ✓ Mélangeurs à cuve fixe : mélange des poudres et mouillage des poudres (granulation humide)
- ✓ Mélangeur-granulateur-sécheur : appareil qui est capable de réaliser plusieurs opérations : mélange des poudres, mouillage des poudres par des liquides, formation des grains (granulation humide) et séchage de ces grains (dessiccation)

4. Obtention de mélange homogène par mélange ordonné (structuré) en cas de dilution importante

4.1. Technique de mélange par parties égales :

Pour obtenir un mélange homogène dans les cas de fortes dilutions, quand la **dose unitaire est petite voire très petite**, il faut réaliser un **mélange par parties égales**.

Exemple : PA : 1 partie
 Excipient : 99 parties

1^{er} mélange : 1 partie PA + 1 partie excipient = 2 parties (reste 98 parties d'excipient)

2^{ème} mélange : 2 parties 1^{er} mélange + 2 parties excipient = 4 parties (reste 96 parties d'excipient)

3^{ème} mélange : 4 parties 2^{ème} mélange + 4 parties excipient = 8 parties (reste 92 parties d'excipient)

4^{ème} mélange : 8 parties 3^{ème} mélange + 8 parties excipient = 16 parties (reste 84 parties d'excipient)

5^{ème} mélange : 16 parties 4^{ème} mélange + 16 parties excipient = 32 parties (reste 68 parties d'excipient)

6^{ème} mélange : 32 parties 5^{ème} mélange + 32 parties excipient = 64 parties (reste 36 parties d'excipient)

7^{ème} mélange : 64 parties 6^{ème} mélange + 36 parties excipient = 100 parties (reste 0 parties d'excipient)

Remarque : le dernier mélange n'est pas forcément à 50% de chacun des composés.

4.2. Cas du mélange de plusieurs poudres :

On opère des mélanges successifs en commençant par mélanger **deux à deux les plus petites quantités en commençant forcément avec un PA**.

Exemple : Principe actif A : 10 parties
 Principe actif B : 5 parties
 Excipient 1 : 20 parties
 Excipient 2 : 5 parties
 Excipient 3 : 60 parties

1^{er} mélange : PA (B) + excipient 2 = 5 + 5 = 10 parties

2^{ème} mélange : mélange 1 + PA(A) = 10 + 10 = 20 parties

3^{ème} mélange : mélange 2 + excipient 1 = 20 + 20 = 40 parties

4^{ème} mélange : mélange 3 et excipient 3 = 40 + 60 = 100 parties

Remarque : A nouveau, le dernier mélange n'est pas forcément à 50% de chacun des composés.

Donc l'ordre d'addition des composants de cette poudre est : **B + 2 + A + 1 + 3**

5. Contrôle du mélange des poudres

Il consiste essentiellement à contrôler l'homogénéité du mélange.

- Ce contrôle était visuel autrefois avec utilisation d'un traceur coloré (ex. : poudre de digitaline au 1/100^{ième} préparations officinales)

- De nos jours, des **prélèvements au hasard de plusieurs échantillons du mélange sont réalisés** 🌀. Le dosage du principe actif est effectué sur ces échantillons. **La moyenne et l'écart-type** 🌀 est déterminée sur cette série d'échantillons. **Ecart-type qui sera d'autant plus faible que l'homogénéité est grande** 🌀.

Remarque : pour toute opération pharmaceutique, il est indispensable de vérifier, de contrôler que l'opération s'est bien déroulée comme attendu.

Annales classées corrigées :

Conception, formulation, production et contrôle des médicaments : Broyage

2014 :

QCM 23 : à propos des mélanges de poudres.

- A. L'homogénéité d'un mélange de poudres destiné à la fabrication des formes unitaires solides (comprimés, capsules dures) est une caractéristique essentielle du mélange puisque la reproductibilité du dosage unitaire de ces formes galéniques au cours de leur fabrication en dépend
- B. Les mélanges ordonnés (« structurés ») de poudres sont généralement plus homogènes que les mélanges randomisés (« au hasard »)
- C. Un des moyens de constituer un mélange ordonné (« structuré ») de deux poudres est d'établir des liaisons faibles entre les deux types de particules qui le constituent
- D. Les mélanges de poudres randomisées (« au hasard ») peuvent faire l'objet d'un phénomène de démixtion après leur préparation
- E. Il est plus facile d'obtenir l'homogénéité d'un mélange de deux poudres lorsqu'elles sont en proportions équivalentes dans le mélange

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 19 : On désire préparer une poudre qui sera ensuite dispensée en unités de dose au moyen d'un inhalateur à poudre sèche. Pour cela on choisit de mélanger une certaine quantité de poudre d'un principe actif **A** avec un excipient diluant selon la formule suivante :

Principe actif A :	1 partie
Excipient diluant :	999 parties

NB : on considérera que le mot "partie" désigne une certaine quantité de matière exprimée en masse.

- A. L'examen de cette formule suggère que la dose unitaire délivrée par l'inhalateur à poudre sera petite ou très petite
- B. Afin d'obtenir un mélange homogène, on s'efforcera de préparer un mélange au hasard (randomisé)
- C. Afin d'obtenir un mélange homogène, on s'efforcera de préparer un mélange structuré
- D. On contrôlera le degré d'homogénéité du mélange en prélevant plusieurs échantillons de poudre, en dosant la quantité de principe actif qu'ils contiennent, en déterminant la quantité moyenne de principe actif contenu dans les prélèvements, ainsi que l'écart-type à la moyenne
- E. Un écart-type à la moyenne important est le signe d'une bonne homogénéité du mélange

QCM 21 (Q21-ParisVI ; Q21-Paris XII) : On désire préparer une poudre composée répondant à la formule suivante :

Principe actif A :	10 parties
Principe actif B :	5 parties
Excipient 1 :	20 parties
Excipient 2 :	5 parties
Excipient 3 :	60 parties

On dispose pour cela d'un mélangeur cubique (par retournement). La meilleure façon d'obtenir un mélange homogène consiste à :

- A.** Réaliser un mélange unique des principes actifs **A** et **B**, des excipients **1**, **2** et **3**
(Item à P11 : réaliser un mélange unique des cinq constituants)
- B.** Réaliser quatre mélanges successifs dans l'ordre suivant :
1^{er} mélange: principe actif **B** et excipient **2**
2^{ème} mélange: mélange 1 et principe actif **A**
3^{ème} mélange: mélange 2 et excipient **1**
4^{ème} mélange: mélange 3 et excipient **3**
- C.** Réaliser quatre mélanges successifs dans l'ordre suivant :
1^{er} mélange: principe actif **A** et principe actif **B**
2^{ème} mélange: mélange 1 et excipient **1**
3^{ème} mélange: mélange 2 et excipient **2**
4^{ème} mélange: mélange 3 et excipient **3**
- D.** Réaliser quatre mélanges successifs dans l'ordre suivant :
1^{er} mélange: principe actif **A** et excipient **1**
2^{ème} mélange: mélange 1 et principe actif **B**
3^{ème} mélange: mélange 2 et excipient **2**
4^{ème} mélange: mélange 3 et excipient **3**
- E.** Réaliser trois mélanges successifs dans l'ordre suivant :
1^{er} mélange: principe actif **A** et principe actif **B**
2^{ème} mélange: excipients **1**, **2** et **3**
3^{ème} mélange: mélange 1 et mélange 2

2011 :

QCM 13 (Q22-ParisVI ;Q21-ParisXI ;Q29-ParisXII) : En vue de préparer des comprimés par compression directe, un laboratoire pharmaceutique désire réaliser par mélanges successifs une poudre composée correspondant à la formule unitaire suivante :

Principe Actif A :	60 mg
Excipient B :	240 mg
Excipient C :	0,06 g
Excipient D :	qsp 1 comprimé de 480 mg

Quel sera l'ordre d'addition des composants de cette poudre lors de sa fabrication ?

- A. C, A, D, B
- B. C, A, B, D
- C. A, B, C, D
- D. A, C, D, B
- E. D, C, B, A

QCM 14 (Q23-ParisVI ;Q30-ParisXII) : On désire mélanger par parties égales deux poudres dans les proportions suivantes :

Principe Actif A :	1 partie
Excipient :	63 parties

Combien de mélanges successifs seront nécessaires pour épuiser l'excipient ?

- A. Un
- B. Six
- C. Sept
- D. Trois
- E. Cinq

Correction : (items vrais)

2014	2013	2011
Q23 : A, B, C, D, E	Q19 : A, C, D	Q13 : D
	Q21 : B	Q14 : B