

# OPÉRATIONS PHARMA CEUTIQUES:

## LA FILTRATION

Présenté par :  
D<sup>r</sup> CHIKH

2014- 2015

# **PLAN DU COURS:**

I. Définition

II. Intérêts

III. Types

IV. Mécanismes de rétention

V. Les filtres

VI. Substances filtrantes

VII. Montage de filtration

VIII. Contrôle de filtration

IX. Assurance de qualité des filtres

# I- DÉFINITION:

✓ « Opération qui a pour but de séparer les contaminants particulaires et/ou microbiens d'un liquide ou d'un gaz à l'aide d'un milieu filtrant poreux.»

✓ Le fluide filtré s'appelle : **Filtrat**

## II- INTERETS :

Opération essentielle en pharmacie qui permet:

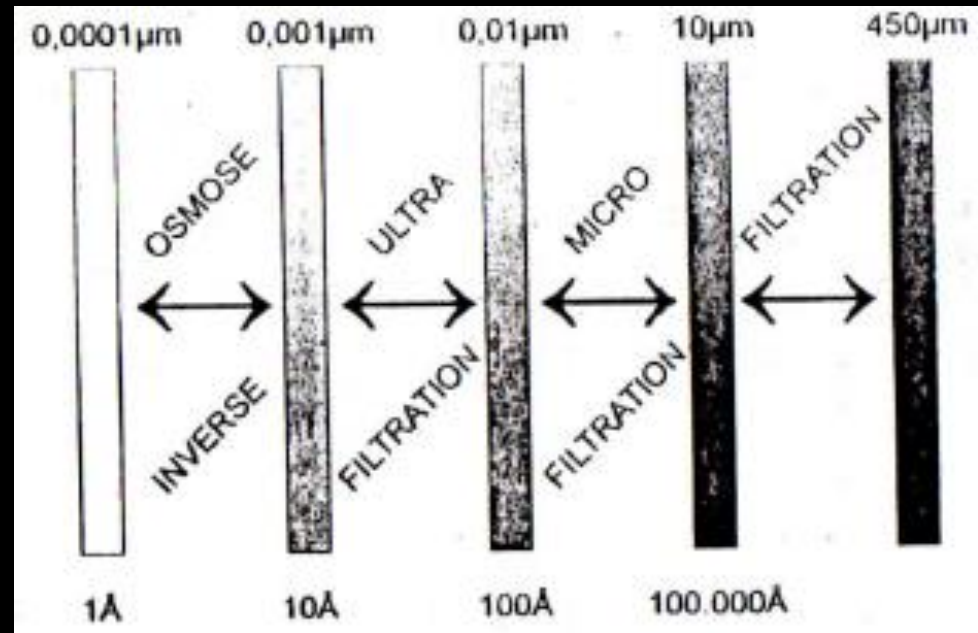
- ✓ Obtenir une solution parfaitement limpide (exempte de particules en suspension) après les dissolutions .
- ✓ Récupérer un précipité par filtration.
- ✓ Vérifier la bonne dissolution du PA en s'assurant de l'absence de particules sur le filtre.
- ✓ Assurer la stérilité de certaines préparations.

### III- TYPES:

#### ■ Selon la taille des particules :

• On distingue :

- La filtration clarifiante
- La microfiltration
- L'ultrafiltration,
- l'osmose inverse

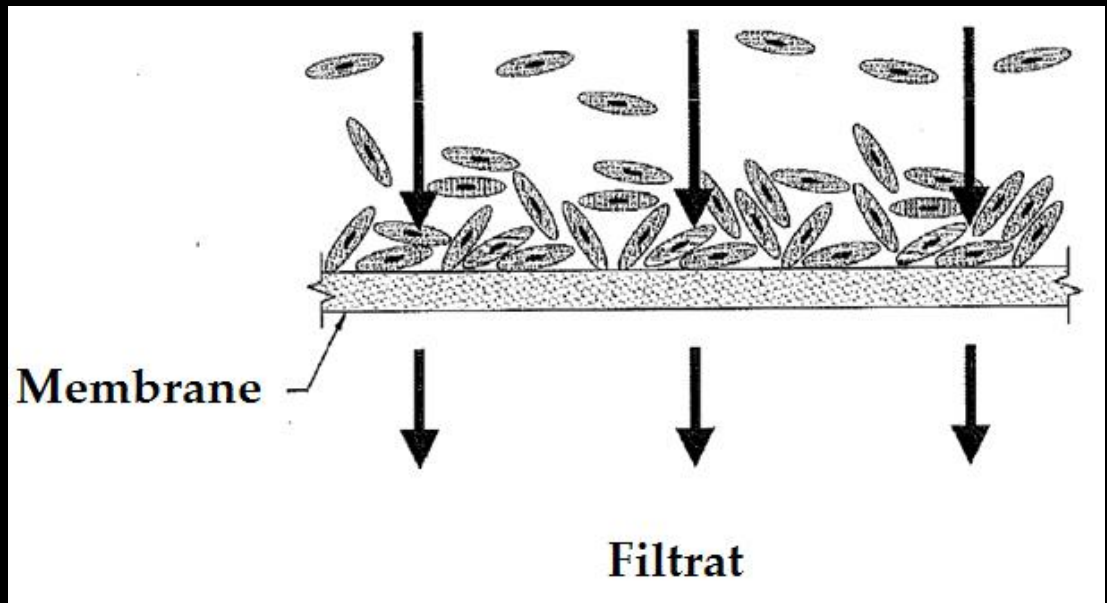


- **Nb** : si l'objectif est l'élimination des micro-organismes  
=> Filtration stérilisante.

## Du point de vue technique : 02 Types

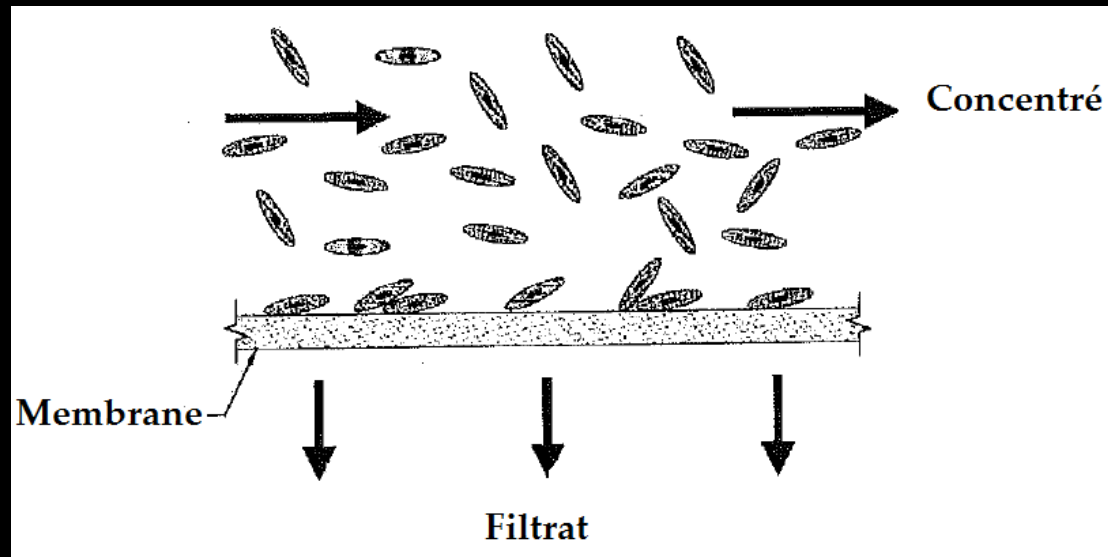
### 1- LA FILTRATION FRONTALE:

- Ensemble du fluide traverse perpendiculairement le milieu filtrant.
- Colmatage rapide .
- Surtout la filtration clarifiante et la microfiltration qui sont mises en œuvre de façon frontale.



## 2- LA FILTRATION TANGENTIELLE:

- Consiste à faire passer le fluide tangentielllement à la surface du filtre.
  - C'est la pression du fluide qui permet à celui-ci de traverser le filtre.
  - Le colmatage s'effectue ainsi beaucoup moins vite.
- Réservée surtout à l'ultrafiltration et l'osmose inverse.



## IV- MÉCANISMES DE RÉTENTION:

### 1- LE CRIBLAGE : PROCESSUS MÉCANIQUE:

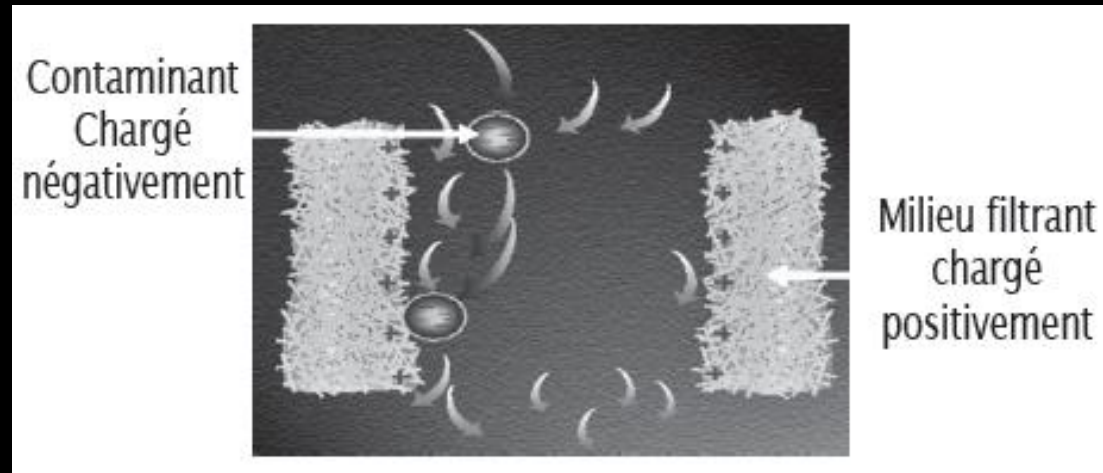
- Le filtre retient les particules dont la taille  $>$  à celles des pores des réseaux.
  - Risque de colmatage du filtre  $\Rightarrow$  réduire la vitesse de filtration voire l'arrêter.
- $\Rightarrow$  prévoir une grande surface de filtration ou avoir recours à des préfiltres.





## 2-L'ADSORPTION : PHÉNOMÈNE PHYSIQUE:

- Rétention à l'intérieur des canaux de particules de taille  $<$  à celle des pores, par **interaction physique** entre les particules et le matériau constituant le filtre.
- Elle dépend du débit et de la pression.
- Risques de compétition entre divers matériaux adsorbables.



### 3- IMPACT INERTIEL :

Les particules quittent le flux du fluide en raison de leur inertie, et sont retenues dans les recoins de la substance poreuse.



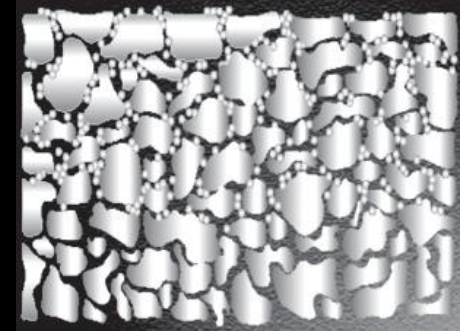
## V- LES FILTRES :

- Filtres : composés du milieu filtrant poreux + support
- Ont plusieurs formes: Mb, feuille, plaques, cartouche, ..

### □ Types de filtres:

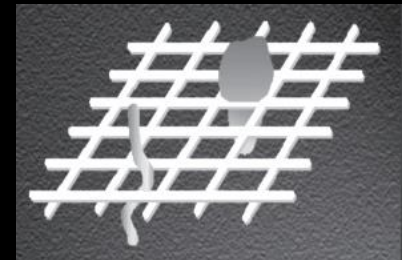
#### 1-Filtre en profondeur:

- Épaisseur  $>$  mm
- Obtenu par compactage du matériaux fibreux ou pulvérulents.
- Rétention se fait principalement par adsorption.



#### 2-Filtres écrans (membrane)

- Très faible épaisseur ( de 100 à 150  $\mu\text{m}$ )
- Rétention par criblage , très peu par adsorption
- Caractérisés par une grande porosité.



# ❑ Caractéristiques physiques des filtres :

## 1. Capacité de rétention

Correspond au diamètre de la plus grande particule solide qui passe à travers le filtre.

pour le criblage) -> Diamètre moyen des pores

pour l'adsorption -> Seuil de rétention

### ❖ Diamètre moyen des pores

La porosité est déterminée par la mesure d'une pression, selon la formule suivante :

$$d = K \frac{4 \alpha}{p}$$

d, diamètre des pores

k, c<sup>te</sup> des conditions opératoires

$\alpha$ , tension superficielle du liquide.

p, pression

### ❖ Seuil de rétention

C'est le diamètre de la plus grande particule sphérique solide qui passe à travers du filtre dans des conditions données.

## 2. Débit:

▪ En théorie le débit peut être exprimé par la **loi de Poiseuille** :

$$D = N.r^4\Delta P / 8\eta L$$

N : nombre de canaux

L : résistance du filtre exprimée par la longueur des tubes capillaires

r : rayon moyen des pores

$\eta$  : viscosité du fluide

$\Delta P$  : différence de pression entre les 2 faces du filtre.

▪ En pratique le débit est déterminé en mesurant le temps que met un volume de liquide pour traverser le filtre.

Il s'exprime en ml/min ou en m<sup>3</sup>/h.

## VI- SUBSTANCES FILTRANTES:

### 1-Fibres de cellulose :

- les plus utilisées.
  - Retirées du coton, des déchets textiles, de divers tissus végétaux.
  - Ont plusieurs présentations : fibres de coton, tissus de coton, plaques, disques et papiers filtrants de toutes formes et épaisseurs.
  - Utilisés secs ou imprégnés d'eau:
- Les filtres de cellulose sont stérilisables par la vapeur d'eau.

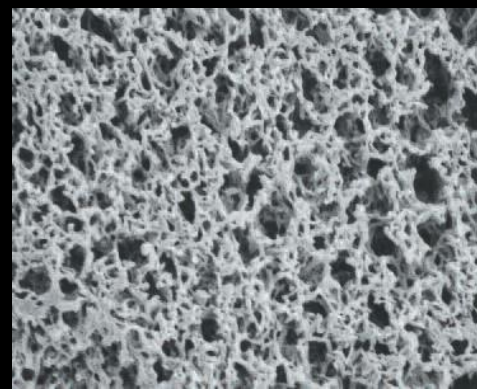
## 2- Fibres de laine :

- Constituent des réseaux moins serrés, qui permettent des filtrations à grand débit.

## 3- Filtres de matière plastique :

- il s'agit de polyamides, polyuréthanes, polyesters..
- Très résistantes, faciles à confectionner
- Cèdent peu de fibres par entraînement.
- Certains d'entre eux sont stérilisables.
- Lorsque les matières plastiques sont jointes à la cellulose, on obtient des papiers enduits.

nylon



## 4- Membranes organiques :

- Constituées par des dérivés de la cellulose : essentiellement **l'esters de cellulose.**

- Très utilisées pour la filtration stérilisante et pour la filtration clarifiante.

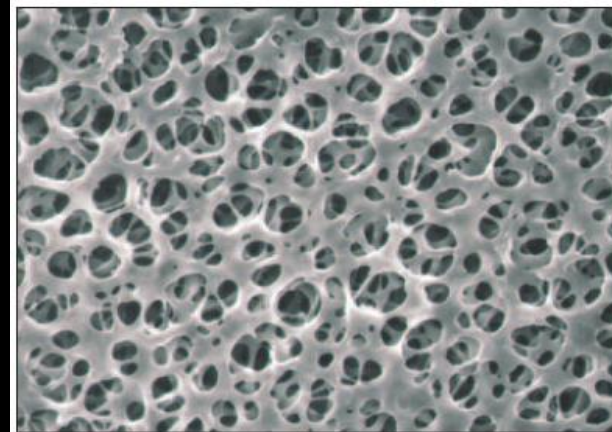
- Diamètre des pores bien défini

- Assurent un débit très élevé (porosité peut atteindre 80 %.)

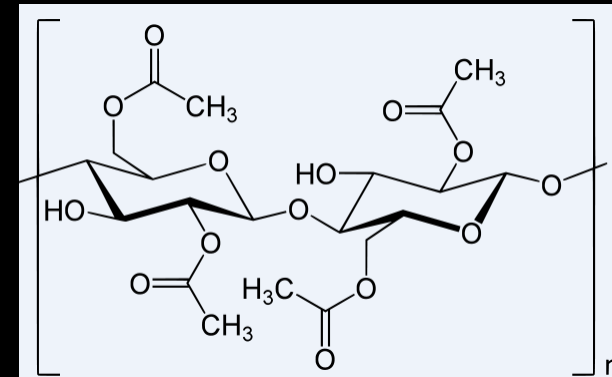
- La rétention essentiellement par criblage

- Stérilisables par la chaleur humide à 120°C.

- Assez minces, assez fragiles, et nécessitent un support rigide pour la filtration.



Cellulose Acetate





## 5- Bougies:

### ❖ La bougie type Chamberland :

- Constitué par une matière céramique poreuse.
- Obtenue par calcination d'une suspension de kaolin dans l'eau, en présence de matières organiques volatilisables.

### ❖ Filtres Berkefeld et Mandler :

- Constitués par une masse poreuse de silice.
- Obtenus par calcination d'une suspension d'eau, d'amiante, de matières organiques et de terre d'infusoire.

Stérilisables à la vapeur d'eau et à la chaleur sèche.

- ✓ Utilisés pour la filtration clarifiante et stérilisante.

## 6- Verre fritté:

- Très employés en filtration, du fait de leur inertie chimique.
- Réseau rigide, poreux, de charge électrique négative,
- Constitué par soudure entre elles de particules de verre dont le calibre conditionne la porosité.

## ■ Préparation:

- Pulvérisation du verre neutre.
- Calibrage de la poudre par tamisage ou sédimentation.
- Tassage de la poudre dans des moules en inox.
- Chauffage dans un four à  $t^\circ$  légèrement  $< t_f$  du verre.
- Les particules se soudent les unes aux autres par fusion partielle laissant des espaces de dimension déterminée.

## 7- Les adjuvants de la filtration (poudres filtrantes)

- Les filtres fibreux ou rigides peuvent être surmontés par une couche poreuse de poudre qui :

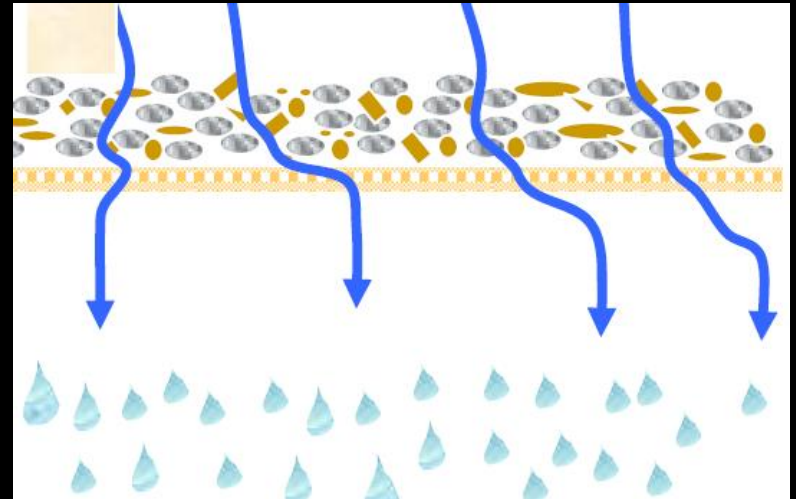
- ✓ facilite le dépôt des impuretés ;
- ✓ évite le colmatage des fibres ;

### - Exemples:

- la poudre de charbon ;
- le kaolin ;
- les fibres de verre ;
- la terre d'infusoire ;

### - Inconvénient:

Risques de rétention des PA dissous



# VII- MONTAGE DE FILTRATION:

## 1-Filtration par gravité :

- Passage du liquide à travers le filtre par simple gravité.
- Filtration classique sur papier dans un entonnoir
- La pression est due à la hauteur du liquide qui surmonte le filtre.



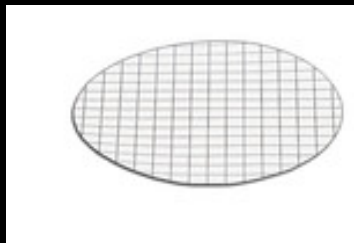
## 2- Filtration sous pression:

- faire arriver le liquide sous pression
- Augmenter la pression au dessus du filtre à l'aide d'air ou de gaz inerte comprimé.

### ❑ Les filtres cartouche:



### ❑ Les filtres membrane:

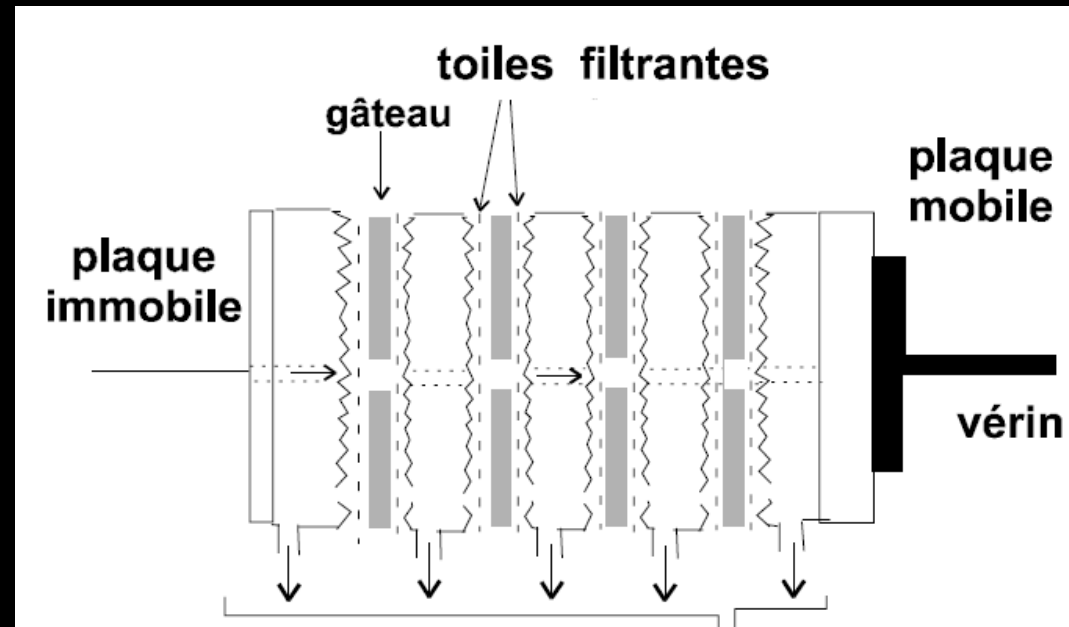


### ❑ Lesessoreuses:

Action d'une force centrifuge pour accélérer l'opération

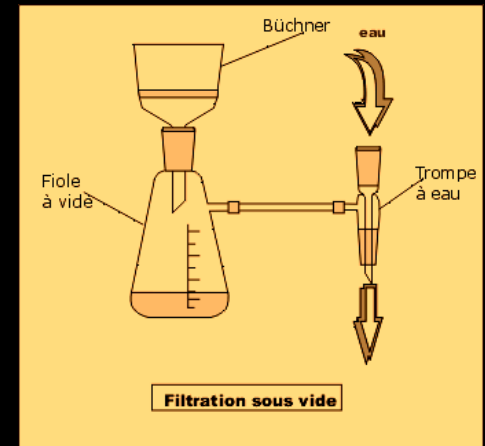
## ❑ Les filtres presses:

- Surtout utilisés en industrie
- Ont une grande surface filtrante => trt de grand volume
- Constitués par la juxtaposition de plateaux et de réseaux filtrants maintenus par un système de serrage :



### 3- Par dépression:(Sous vide) :

#### Filtre de type *Büchner* :



- ✓ En porcelaine, de forme cylindrique avec un tamis à gros trous, on place dessus un filtre circulaire en papier, suffisamment grand pour couvrir la totalité du tamis.
- ✓ Faire le vide en aval du filtre de sorte que le liquide soit aspiré.

#### Filtre en verre fritté.

Il s'agit d'un entonnoir en verre qui contient un disque en verre fritté, de porosité fixée.

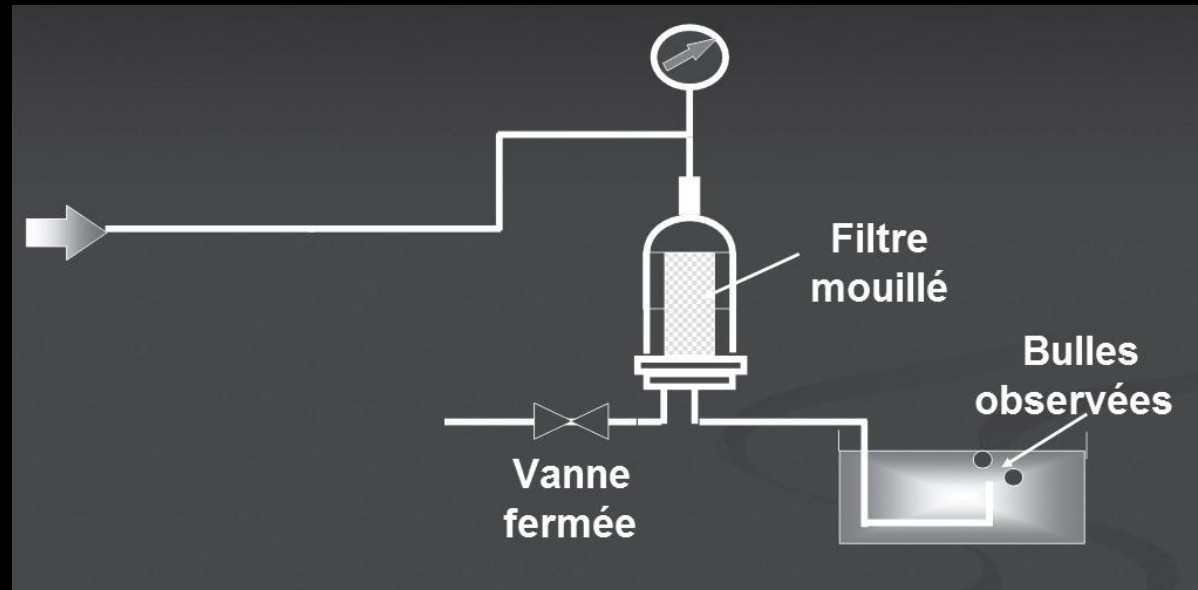


# VIII- CONTRÔLE DE LA FILTRATION:

## 1- Avant la filtration: Essais d'intégrité des filtres

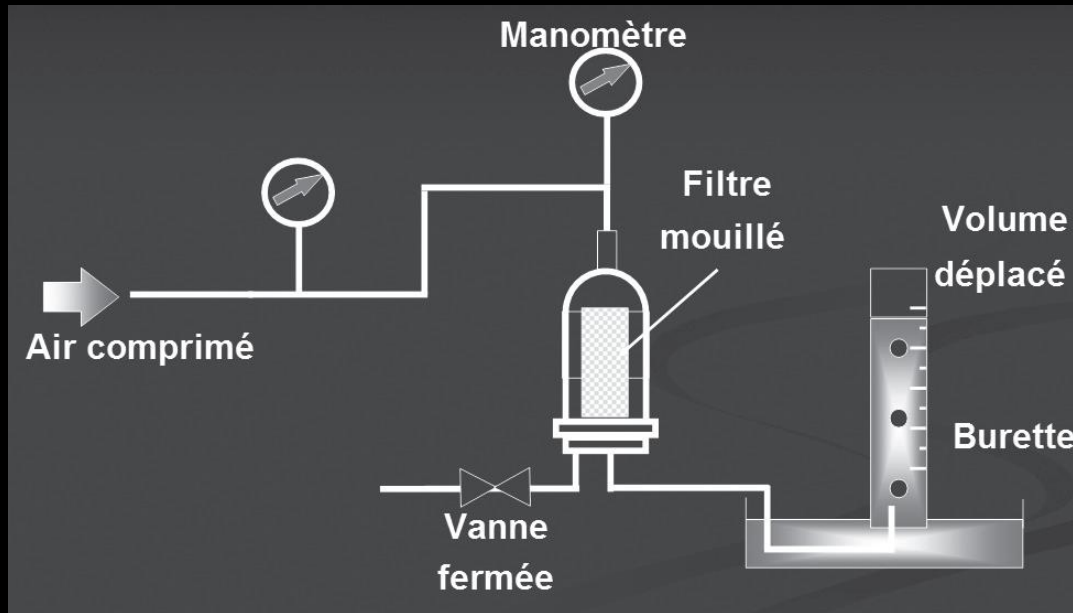
### ❖ Point de bulle:

- Pression d'air qui permet l'expulsion du liquide des pores les plus gros d'un filtre préalablement mouillé.
- Dans la pratique, il se traduit par l'apparition d'un « train de bulles »



## ❖ Test de diffusion:

- Appliquer une pression c<sup>te</sup> ( $P < \text{point de bulle}$ ) sur le filtre mouillé
- Mesure du débit d'air.



- Cette mesure du débit est basée sur la loi de Fick:

$$Q = \frac{D \cdot \Delta P \cdot K \cdot S}{LH}$$

D: Diffusivité de du gaz dans le liquide de mouillage

$\Delta P$ : pression différentielle entre l'amont et l'aval de la mb

K: facteur de tortuosité

L: épaisseur de la mb

S: surface du filtre

H : Coef de Henry

En figeant les paramètre, D,  $\Delta P$ , S:

$Q \propto \frac{K}{L}$  -> géométrie des pores

$L$  -> épaisseur de la mb

Ce sont les paramètres clés d'une mb de filtration microporeuse

## 2- Pendant la filtration:

- Mesure du débit
- Vérification de la pression en amont et en aval du filtre:

Permet de visualiser:

- le colmatage ( augmentation de  $\Delta P$  )
- l'altération du filtre (chute de P)

### 3- Après la filtration:

- Vérification du point de bulle
- Absence de particules en suspension
- Non adsorption du PA par le filtre (dosage)
- Recherche des impuretés solubles pouvant être apportées par les filtres.

## IX- ASSURANCE DE QUALITÉ DES FILTRES:

- Collaboration fournisseur – client lors du choix des filtres .
- **Validation des filtres** par le client dans les conditions réelles de production , elle concerne les points suivants:
  - ❖ rétention bactérienne.
  - ❖ Test d'intégrité
  - ❖ Extractibles
  - ❖ Conditions opératoires
  - ❖ Procédures de stérilisation
  - ❖ Relargage de particules et endotoxines.
  - ❖ Matériaux de construction
  - ❖ Numérotation des lots
  - ❖ Innocuité biologique

- Après la validation, **le fournisseur** doit s'engager à:
  - Livrer des filtre de même qualité que ceux utilisés lors de la validation
  - À prévenir son client en cas de changement des conditions de fabrication ou de contrôle.
  - le fabricant des filtres doit avoir un système d'assurance de qualité.
- **Le client** doit:
  - effectuer des audits chez le fabricant.
  - Enregistrer le numéro du filtre utilisé dans le dossier de lot du médicaments (traçabilité).

Merci de votre attention