



## Fiche UE 14 Tut rentrée 2014/2015

### I) Définitions de base :

Médicament : toute substance ou composition possédant des propriétés curatives, préventives ou diagnostic à l'égard des maladies humaines ou animales. (*résumé de la définition juridique*)

Définition technologique :

Médicament = SA + excipients + conditionnement

Forme galénique : forme physique du médicament (ex : comprimé effervescent, gélule, etc)

### II) La dissolution :

Dissolution : Opération consistant à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide.

Solution colloïdale : Les molécules sont associées sous forme de micelle.

Il existe 2 types de micelles :

- les micelles directe (la phase aqueuse est généralement majoritaire, elle est donc en périphérie, les queues hydrophobes sont dirigées vers le centre et les têtes hydrophiles en périphérie)
- les micelles indirectes (inverse des micelles directes)

#### a) La solubilité :

Elle dépend de la nature du corps à dissoudre et du solvant.

*Elle est définie par le coefficient de solubilité : nombre de partie en volume de solvant nécessaire pour dissoudre une partie en poids de la substance*

On distingue 2 types de solvants :

- Les solvants polaires permettent de dissoudre des substances riches en groupements hydrophiles
- Les solvants apolaires permettent de dissoudre des substances riches en solvant hydrophobes

## b) Les facteurs de dissolution :

### 1) La constante diélectrique :

- Plus elle est importante, plus le solvant est polaire → le solvant pourra dissoudre les substances hydrophiles
- Classement de solvant en fonction de leur constante diélectrique : Formamide > Eau > Méthanol > Ethanol
- *Le formamide n'est pas utilisé car toxique, l'eau sera donc le meilleur solvant polaire pour les médicaments*

### 2) La température :

- En général, elle augmente la solubilité sauf :
  - ✖ Dissolution exothermique
  - ✖ Gaz (+ soluble à froid)
  - ✖ Electrolytes (selon les formes d'hydratation)
  - ✖ Le glycérophosphate de calcium, le citrate de calcium et le méthylcellulose

*Les exceptions sont à chaque fois importantes à connaître.*

### 3) Le pH est important lors de la dissolution par ionisation, il a une influence sur :

- Le degré d'ionisation
- La taille des molécules
- Les interactions des groupements avec le solvant
- La cristallisation des structures

### 4) Les différentes formes du Principe Actif (=polymorphisme). Il peut exister 2 formes pour un même PA :

- Amorphe (=désorganisée), il est plus facile à détruire et donc plus soluble
- Cristalline (=organisée), il est plus résistant et donc moins soluble

5) Formations d'hydrates et solvates : C'est la combinaison de molécules de solvant avec le produit au sein même de sa structure. (*on nomme les solvates hydrates lorsque le solvant est l'eau*) Ils se forment pendant la synthèse, la fabrication et le stockage de la forme pharmaceutique.

En général, la dissolution est plus rapide pour les formes anhydre sauf :

- La fluorocortisone
- Les corticoïdes
- La tétracycline (=antibiotique)

### 6) Les adjuvants : leur solubilité peut varier en fonction des substances ajoutées :

- Le **salicylate de sodium** et le **benzoate de sodium** favorisent la dissolution de la caféine
- L'ajout de Tensio-Actif → Obtention d'une pseudo-solution avec des micelles (*solution colloïdale*)

- Ils peuvent entraîner la modification de la structure d'une molécule par le phénomène de complexation (ex : EDTA, cyclodextrines)
- Il existe 3 types de cyclodextrine :  $\beta$ ,  $\lambda$  et  $\gamma$ . La forme  $\beta$  est la plus utilisée, et la mieux tolérée

### c) Optimisation de la solubilité :

On a plusieurs manières de modifier la solubilité des médicaments et l'adapter aux besoins :

- 1) Mélange de solvants : on peut mélanger plusieurs solvants de manière à modifier leurs propriétés physiques pour faciliter la dissolution du PA (*ex : variation de la constante diélectrique du solvant pour les molécules non polaires*)
- 2) Salification des molécules : On peut salifier certaines molécules pour les rendre plus soluble :
  - *Solubilité TTC (tétracycline) < Solubilité Chlorhydrate TTC < solubilité Phosphate TTC*
- 3) Formation d'eutectiques : c'est le mélange solide de 2 substances et dont le point de fusion est généralement inférieur au point de fusion des substances isolées. Il est obtenu par cristallisation d'un mélange de 2 substances peu ou pas solubles, l'une dans l'autre.
- 4) Solution solide (à T°C ambiante) : C'est la fusion et le mélange d'une matrice très hydrosoluble (inactive pharmacologiquement) et d'une substance peu soluble. Cette solution est ensuite refroidie jusqu'à solidification. Le produit est ensuite pulvérisé (*réduit en poudre*). Au contact de l'eau ou d'un liquide biologique, la matrice se dissolva et libèrera le PA à l'état moléculaire.
- 5) Formation d'esters [Alcool + acide  $\leftrightarrow$  eau + ester]. La formation d'esters retarde la dissolution des PA. On les utilise pour ne pas que les médicaments soient dégradés au niveau gastrique mais plus tard, au niveau intestinal par l'action des estérases. Le but est de retarder ou prolonger l'action de certains PA.

### d) Opérations de dissolution :

- La vitesse de dissolution est donnée par la loi de Noyes et Whitney :  $V_d = K.S.(C_s - C_t)$ 
  - $V_d$  : vitesse de dissolution
  - $K$  : constante qui dépend de nombreux facteurs (T°, viscosité, ...)
  - $S$  : Surface de contact solide / liquide
  - $C_s$  : concentration à saturation du produit à dissoudre (augmente avec la température)
  - $C_t$  : concentration en solution à l'instant t
- Dissolution complète : c'est la mise en solution complète où les deux corps ne donnent qu'une seule phase. Elle ne donne **pas de résidu à la filtration**

- Dissolution extractive : Le solvant extrait le PA par une différence de solubilité des éléments pour ne garder que la partie nous intéressant.
  - Ex : on peut grâce à différents solvants extraire la morphine (analgésique), la codéine (antitussif) ou la papavérine (vasodilatateur) depuis l'opium.

### III) Purification de l'eau / Opération de séparation :

#### a) Filtration :

##### 1) Définitions :

Définition chimique : séparation au moyen d'un réseau poreux (= filtre), d'une substance solide ou liquide retenue par cette surface d'une autre substance liquide ou gazeuse capable de la traverser

Définition pharmacologique : on dit que la filtration sépare les contaminants particuliers ou microbiens d'un liquide ou gaz.

Le liquide résultant de la filtration est appelé filtrat.

##### 2) Les objectifs de la filtration :

- Purifier, enlever les particules solides (poussières issues de l'air)
- Toutes les formes pharmaco d'eutectiques liquides doivent être filtrées avant conditionnement.
- On peut aussi faire une filtration pour récupérer le substrat en suspension et non pas pour l'éliminer
- Les médicaments *solides ne pourront pas être filtrés.*

##### 3) Les mécanismes de la filtration :

- Le criblage :

C'est un phénomène mécanique ou filtre retient les particules dont la taille est supérieure à celle des pores du réseau.

Le problème souvent rencontré lors du criblage est le colmatage. Les particules les plus grosses bouchent les pores et occasionnent une baisse du débit.

Pour limiter le colmatage, il faut prévoir une surface importante de fuite et faire une préfiltration

- L'adsorption

C'est un phénomène physique où le filtre retient les particules dont la taille est inférieure à celle des pores du réseau. Les particules sont ionisées et vont être retenues par des forces électrostatiques.

Mais cette adsorption est influencée :

- par le débit. Si le débit est trop fort, les particules n'ont pas le temps de créer de liaisons.
- par des variations de pression qui peuvent entraîner une désorption (les particules se décrochent)

Si la pression ou le débit est trop important, le filtre peut casser

Il y a souvent une compétition entre les particules adsorbables.

- Effet d'inertie

On observe une rétention géométrique due à la forme du filtre : les particules sont retenues au niveau des coins du réseau

Pour éviter que les particules aillent dans les coins, on augmente la pression et le débit

#### 4) Caractéristiques du réseau filtrant :

Un réseau est défini par sa porosité et son débit :

- Porosité : le diamètre des canalicules
- Débit : s'exprime en mL/min

D : Débit

$\Delta P$  : différence de pression entre l'entrée et la sortie du filtre

R : Rayon des canaux

$\mu$  : viscosité en mPa (millipascal x seconde)

L : longueur canalicules/épaisseur.

$$D = \frac{\Delta P (Nr^4)}{8\mu L}$$

#### 5) Contrôle de la qualité de la filtration :

La qualité de la filtration est contrôlée à deux moments :

- Pendant la filtration :
  - Mesure du débit : s'il est constant c'est bon
  - Mesure de la pression en amont et en aval du filtre
  - Brusque variation du débit → altération du filtre (déchirure)
- Après la filtration :
  - Point bulle : Vous filtrez un liquide en mettant de la pression. Comme vous mettez de la pression sous forme d'air comprimé, vous formez de petites bulles constituant un train de bulle. Si il est régulier, le filtre marche bien. Si les bulles sont irrégulières il y a un problème dans le filtre.
  - Absence de particule en suspension : vérifiée visuellement ou au microscope
  - On vérifie la non adsorption du PA sur le filtre
  - Impuretés solubles apportées par le filtre (très rare)

## b) La permutation :

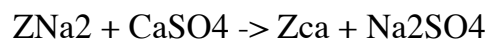
### 1) Permutation simple :

La permutation simple utilise des zéolithes pour adoucir l'eau (diminuer la concentration en calcium pour éviter l'entartrage). Mais elle ne fait que l'adoucir et ne la déminéralise pas.

Les zéolithes sont des minéraux qui permettent des échanges ioniques réversibles entre sodium et calcium.

Les zéolithes synthétiques, que l'on utilise dans les opérations pharmaceutiques, sont appelées permutites : silicoaluminates alcalin hydratés.

L'échange s'effectue selon cette réaction :



### 2) Bipermutation :

Lors de la bipermutation, il y a utilisation de 2 résines différentes :

- Résine anionique hydrogénée : La résine est anionique (négative) pour être neutre elle a donc besoin d'un proton. On dit donc qu'elle est hydrogénée. Lors de la bipermutation, elle va échanger son proton contre un ion positif.
- Résine cationique hydroxylée : la résine est cationique (positive) elle a donc besoin d'un hydroxyle (OH-) pour être neutre. Elle va lors de la bipermutation échanger son proton contre un ion négatif.

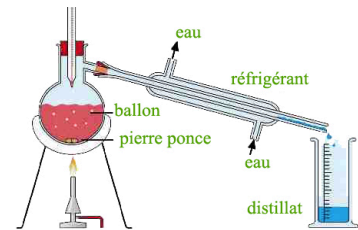
Les H<sup>+</sup> et OH<sup>-</sup> libérés par les résines vont former de l'eau

La bipermutation permet d'obtenir de l'eau déminéralisée, contrairement à la permutation simple.

Problème : les résines sont des nids à microbes, il faut régulièrement les désinfecter.

### c) La distillation :

- Principe : On chauffe, l'eau qui s'évapore dans l'évaporateur, puis on refroidit *les vapeurs qui sont concentrées et que l'on récolte (=distillat)*.
- Un défecteur permet de retenir les substances qui ne doivent pas passer dans la vapeur
- L'eau distillée est la seule eau utilisée pour la préparation des solutions injectables



#### Précautions :

- Il faut adoucir l'eau (retirer les ions calciums) pour ne pas entartrer le système
- Phénomène de primage : Substances non volatiles qui peuvent être entraînées par la vapeur obtenue par distillation lors d'un chauffage. Il peut y avoir des petites gouttelettes de liquide non distillé qui peuvent être véhiculées par la vapeur et venir polluer le distillat.
- Pour éviter le primage on régule l'ébullition.
- Le primage peut être dû à des poches d'air => on met un gaz inerte ou de l'air au fond du récipient pour chasser les poches. On peut aussi utiliser un obstacle comme un anneau de ver ou un déflecteur en métal qui arrête les gouttelettes lors de l'ébullition
- présence d'impuretés volatiles :  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{O}_2$  (qui peuvent déjà être dans l'eau ou apportées par l'atmosphère)
- Si présence de  $\text{CO}_2$  dans l'eau  $\rightarrow$  Formation de  $\text{COH} \rightarrow$  Acidification du pH de l'eau  $\rightarrow$  modification des caractéristiques
- Plus il y a d' $\text{O}_2$  plus le médicament peut s'oxyder, pour éviter l'oxydation on va faire un barbotage à l'azote
- *Pour éviter la présence de gaz on élimine la fraction de tête.* Quand vous distillez, les premières vapeurs qui se vaporisent vont contenir le  $\text{CO}_2$  et le  $\text{NH}_3$ , on élimine donc les premiers ml. (= la fraction de tête)

### e) L'osmose inverse :

#### 1) Osmose simple :

- *Phénomène naturel lié à une membrane hémi perméable séparant deux solutés.* La membrane est perméable au solvant mais peu ou pas aux éléments dissous. C'est un phénomène de pression qui va pousser le solvant à quitter le soluté le moins concentré pour aller diluer le soluté le plus concentré.
- Elle permet de modifier la concentration des solution mais elle ne déminéralise pas l'eau

## 2) Osmose inverse :

- On prend une solution d'eau pure et la solution à déminéraliser.
- On pousse sur l'eau concentrée, on fait partir l'eau minéralisée vers le côté eau pure. On observe une augmentation de la concentration de l'eau minéralisée.

### Avantage de l'osmose inverse :

- Déminéralisation
- Pas de particules
- rinçage des flacons pour injections avant d'introduire des médicaments stériles.
- On peut stériliser cette eau et la rendre apyrogène

## f) L'ultrafiltration :

- C'est une méthode de filtration sous pression, on sépare les molécules dissoutes dans l'eau en fonction de leurs tailles et de leurs poids moléculaires. On utilise des membranes à perméabilité sélective ce sont des ultra filtres.
- Un ultra filtre est caractérisé par sa zone de coupure et son seuil de coupure.
  - Zone de coupure : elle délimite la gamme des masses moléculaires retenues partiellement.
  - Seuil de coupure : C'est la plus petite taille de molécule retenue à 100%, à partir de cette taille de particules, toutes les molécules sont retenues dans le filtre.
- Spécificités :
  - pas d'élimination des sels minéraux
  - retient les molécules organiques à partir d'une certaine taille comme les substances pyrogènes (débris de bactérie), particules non dissoutes, microorganismes et virus.
  - Il faut faire une pré filtration pour éviter le colmatage.

## IV) Méthodes de séchages (dessiccation):

### a) Généralités sur la dessiccation :

La dessiccation est une opération de séchage, *elle a pour but d'éliminer un corps volatile contenu dans un autre corps non volatile*. Le plus souvent on va vouloir récupérer le solvant.



Il existe 3 états de l'eau :

- eau de cristallisation ou de structure : Elle est liée chimiquement à la molécule et elle est difficile à éliminer sans dénaturer la molécule.
- eau d'adsorption : Lorsque l'on met une substance dans l'atmosphère, elle en pompe l'humidité. Cette connaissance de l'eau d'adsorption permet de donner les conditions optimales de dessiccation.
- eau libre : elle imprègne la substance à sécher, c'est celle qu'on va éliminer en premier.

On peut sécher avec de l'air chaud ou froid=lyophilisation.

2 grands types de séchages :

- Séchage par convection : Les calories (la chaleur) sont mobiles, l'air se déplace et sèche.
- Séchage par conduction : Les calories sont immobiles

On peut utiliser :

- des étuves avec des plateaux recevant les produits à sécher. Dans ces étuves on a de l'air chaud brassé qui se charge en humidité (convection). C'est utilisé pour la dessiccation de poudres et de comprimés.
- des séchoirs à lit d'air fluidisé : C'est un récipient perforé où l'air passe de bas en haut et sèche la poudre en suspension.

## b) La nébulisation :

Elle est très utilisée en industrie. Et elle nous permet d'obtenir le **nébulisa**.

*On a une solution (soluté dissous) ou une suspension (dispersion d'un soluble dans un liquide, le soluble n'étant pas miscible au solvant). Le but est de la sécher pour éliminer le solvant et récupérer le soluble.*

La solution ou suspension est dispersée sous forme de gouttelettes dans un courant d'air chaud ; il y a transformation instantanée en poudre. Ce procédé augmente considérablement la surface de contact entre l'air et le produit (nombreuses gouttelettes).

La température de l'air de dessiccation est de 150°. La dessiccation est faite en une fraction de secondes. Le nébulisa à une température de 60°.

À la fin de la nébulisation, on obtient des globules poreux. On a donc une dissolution accélérée. Le fait d'être complètement anhydre rend la matière plus avide d'attirer l'eau.

La nébulisation permet de traiter des produits thermosensibles car l'opération est très rapide, le PA n'a pas le temps d'être dégradé.

Les phénomènes d'oxydation liés à la température sont peu importants. Dans certains cas, si on a vraiment des produits très sensibles à l'oxydation, on peut remplacer l'air par des gaz inertes.

Facteurs influençant la nébulisation :

- Le système de dispersion : plus la taille des gouttelettes sera faible, plus la poudre sera fine. La taille des particules est liée au système de dispersion du système.
- La concentration du PA dans le liquide : Une concentration faible facilite le séchage.
- Les tensio actifs : ils baissent la tension entre deux interfaces, donc réduisent la taille des particules.
- La température de l'air : elle est de 150°

Intérêt de la nébulisation :

- facile à remettre en solution, la poudre se disperse facilement.
- intéressant pour les produits thermo sensibles
- intéressante pour les substances sensibles à l'oxygénation, à l'hydrolyse.

c) Séchage sous vide :

Le séchage sous vide permet de baisser le point d'ébullition des liquides. *Ces séchoirs sont donc intéressants pour des produits fragiles.*

On a différents type d'appareillage :

- des armoires vides où on chauffe les plateaux par conduction
- des rayons IR
- des appareils de séchages rotatifs cylindriques qui en tournant va renouveler la matière, l'air chaud va sécher

La vitesse d'évaporation se calcule grâce à l'équation suivante :

$$V = \frac{KS (F - f)}{P}$$

Elle dépend de :

- La constante K qui dépend de la nature physico chimique du matériel à sécher.
- S = surface à sécher
- P = la pression.
- F = tension de vapeur saturante à température donnée. Quand on évapore un matériau, il faut une certaine force pour que l'eau se détache du produit et s'évapore. Plus vous augmentez la température, plus F augmente, plus vous augmentez la vitesse d'évaporation.
- f = pression partielle de vapeur niveau air ambiant. D'après la formule, pour augmenter la vitesse, il faut baisser f. Quand vous voulez évaporer l'eau, à la surface de votre produit vous avez de la vapeur qui est formée et elle reste là :

- Elle va exercer une pression sur le produit, et elle va empêcher l'eau qui reste dans le produit de continuer à s'évaporer. Donc pour diminuer f, on va ventiler afin d'éliminer cette vapeur.

#### d) Cryodessiccation (lyophilisation) :

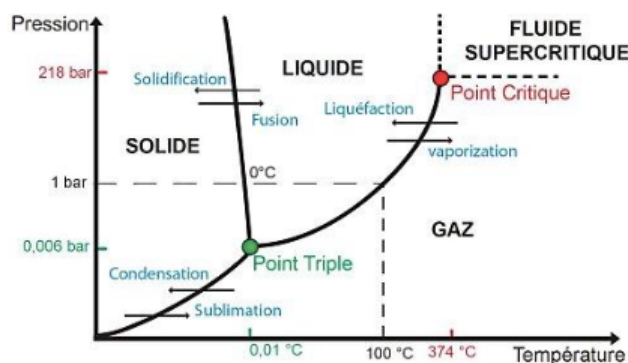
La lyophilisation est une méthode de dessiccation sous vide à basse température. Le produit lyophilisé est appelé lyophilisat. Le lyophilisat aura une forte affinité pour le solvant et se dissoudra très facilement.

##### Principe:

1. congélation
2. sublimation (solide => gaz)

C'est un mécanisme rapide, et on n'a pas le temps d'avoir un phénomène d'hydrolyse qui pourrait dégrader le produit.

Le point triple est la frontière entre les états solide, liquide et gazeux. Il est situé à une pression et à une température très basse : 6 mmbars et 0°C



Lors de la lyophilisation, on a 2 enceintes :

##### L'évaporateur :

- On y met le produit à lyophiliser.
- La congélation et l'évaporation ont lieu dans l'évaporateur.
- La température de congélation est de - 40°C
- A cette température, la sublimation se réalise à une pression < ou = à 0,1 mmHg (pompe à vide, la pression est quasi nulle)

##### Le condenseur :

- Le condenseur permet de recueillir la vapeur d'eau. On la piège pour ensuite l'éliminer.
- La température et la tension vapeur sont inférieures à celles de l'évaporateur.
- La pression partielle (f) des molécules d'eau dans l'atmosphère environnante est inférieure à la tension vapeur de la glace sur le produit.

- Si  $F=f$  la vitesse d'évaporation est nulle. Il faut que  $f < F$  pour que la vitesse d'évaporation soit non nulle. C'est ce déséquilibre de température et de pression qui permet le déplacement de la vapeur de l'évaporateur vers le condenseur.
- Comme la température est plus basse dans le condenseur que dans l'évaporateur, la vapeur se congèle dans le condenseur au contact des parois.
- Congélation=> sublimation => condensation

### Etapes de la lyophilisation :

#### 1) La congélation :

- La transformation de l'eau en glace entraîne une expansion de volume importante qui risque de léser les tissus à congeler. En effet, les cellules sont constituées à 80% d'eau.
- Quand on congèle on cristallise. Les cristaux formés vont grossir de plus en plus c'est ce qui induit une expansion de volume

#### Pour limiter les phénomènes d'altération:

- La vitesse de congélation doit être très rapide
- Les sels dans les tissus peuvent diminuer la  $T^\circ$  de congélation
- Présence d'eutectiques: la  $T^\circ$  de congélation varie.
- Pour congeler plus rapidement (et donc avoir des cristaux plus petits) on utilise de la neige carbonique ( $-80^\circ$ ) et de l'azote liquide ++ ( $-196^\circ\text{C}$ ).

#### 2) La sublimation :

- La sublimation est une réaction endothermique:
- On a une absorption très importante de calories
- Cette absorption des calories induit un refroidissement au niveau de l'évaporateur cela induit un ralentissement de la réaction.
- Il faut donc maintenir la température de  $-40^\circ\text{C}$  au niveau de l'évaporateur via un petit chauffage.
- A la fin de la réaction, le produit à lyophiliser est plus concentré.
- Cette concentration plus importante des sels dans l'eau fait baisser la température de congélation.
- Il est donc plus difficile à la fin de la réaction, de sublimer les dernières fractions.
- Pour avoir une bonne lyophilisation, il est nécessaire, à la fin de la réaction, de faire un vide poussé et de chauffer légèrement le produit à lyophiliser.

### 3) La condensation :

- C'est le contraire, on a de la vapeur transformée en glace.
- C'est un phénomène exothermique.
- On maintient la T° pour piéger l'eau sur le condenseur et l'éliminer.
- La surface de congélation (surface accueillant la vapeur) doit être la plus importante possible pour piéger.
- La surface de glace, si elle est trop épaisse, réduit les échanges thermiques.

#### Conditions pour une bonne lyophilisation :

- Source de vide: une pression la plus proche de 0 possible
- Bon paramétrage de la T° et de la P°
- Un cycle complet dure longtemps : 24-48h
- Des appareils de contrôle suivent les cycles de congélation: température, pression, durée
- Lyophilisation directement dans l'emballage

## V) La stérilisation :

### a) Généralités sur la stérilisation :

- La stérilisation a pour but de priver un objet ou un produit des microorganismes qui le souillent. *(Elle doit être la plus adaptée au produit, on réalise la stérilisation à l'intérieur du conditionnement.)*
- L'efficacité de la stérilisation dépend du degré initial de contamination microbienne : selon une loi de décroissance logarithmique
- On peut associer différentes techniques de stérilisation si une ne suffit pas

On utilise des témoins de stérilisation pour vérifier son efficacité. Il en existe deux types :

- Les témoins physico-chimiques (changement de couleur, indicateurs colorés, etc). Ce sont des substances qui témoignent que la stérilisation a été faite.
- Les témoins biologiques (témoins possédant une population dénombrée d'un germe connu) Ils permettent de vérifier la réduction de 6 log soit  $10^6$  germes de la population bactérienne.

Cette réduction de 6 log s'appelle assurance de stérilisation

On doit connaître  $N_0$  (nb de germes initiaux) et  $D_T$  (durée de stérilisation) de chaque indicateur.

Les différents témoins physico-chimiques :

- Chaleur humide : bande thermosensible (*changement de couleur au contact de la vapeur d'eau*)
- Chaleur sèche : bande thermosensible (*changement de couleur au point de fusion*)
- Par rayonnement : pastilles PVC imprégnées d'un indicateur coloré qui va se fixer sur le chlore
- Par gaz plasma : changement de couleur en présence de peroxyde d'hydrogène

Les différents témoins biologiques :

- Chaleur sèche : *Bacillus subtilus*
- Chaleur humide : *Bacillus stearothermophilus*
- Par oxyde d'éthylène : *Bacillus Subtilus* var. *Niger*
- Par rayonnement : *Bacillus Pumilus*
- Par plasma : *Bacillus Circulans*

## b) Stérilisation par la chaleur:

C'est la méthode de choix si le produit la supporte, c'est la plus efficace.

- Le nombre de germe survivants est fonction inverse de la durée de traitement :

$$\text{Loi de décroissance : } \log (N / N_0) = -kt$$

La sensibilité des microorganismes à la chaleur dépend:

- L'espèce microbienne : on utilise des espèces très résistantes comme témoins, si elles sont éliminées, tous les microorganismes le sont.
- La forme (végétative ou sporulée) : comme les spores sont plus résistants, on utilise la forme sporulée comme témoin
- De la durée du traitement
- Du nombre de germes avant traitement
- De la T°
- Du milieu de développement des germes

Il existe différentes valeurs qui permettent de connaître l'efficacité des stérilisation les unes par rapport aux autres

### 1) La chaleur humide :

Elle est utilisée pour stériliser les médicaments :

- On a une innocuité du procédé (la vapeur d'eau n'est pas toxique)
- Les températures sont plus basses que pour la stérilisation par chaleur sèche (120° – 140°) de ce fait il n'y a pas altération du PA

Lors de cette stérilisation, plusieurs contrôles de l'eau qui va être transformée en vapeur sont nécessaires :

- La qualité de l'eau : *Ni impuretés ni entartrage (utilisation d'eau traitée : permuter, distillée)*

- La qualité de la vapeur : *Le système doit être purgé pour éviter les poches d'air qui conduit mal la chaleur*
- Titre de vapeur saturée : *99% de l'eau doit être sous forme gazeuse.*
- Pureté chimique de l'eau : *Il faut éviter la présence de graisses, et particules métalliques*

Un cycle de stérilisation par chaleur humide est composé de 2 phases :

- Une phase de vide pour éliminer l'air
- Une phase plateau :
  - ✦ 121°C pendant 15min
  - ✦ Ou 134°C pendant 10 min

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facilité d'utilisation du matériel</li> <li>• Innocuité de l'agent stérilisant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objets thermosensibles</li> <li>• Objets sensibles à l'oxydation</li> </ul>

## 2) La chaleur sèche :

- C'est de la convection: On chauffe de l'air à pression atmosphérique à 180° pendant 30min
- On ne peut pas utiliser cette technique pour les médicaments car elle est trop longue et la température est trop élevée. Cela est dû à la faible conductivité thermique de l'air
- On l'utilise pour la stérilisation des instruments métalliques et des récipients en verre.
- A 220°C on a la dépyrogénisation (destruction des éléments causant la fièvre)
- Elle s'applique aux gaz (utilisée pour stériliser l'air des locaux) et aux liquides monophasiques.
- Elle est utilisée pour les solutions ayant un principe actif thermolabile  
*Thermolabile = qui se dégrade rapidement avec la chaleur*
- On utilise des filtres à pores de diamètre 0,22 µm
- Les mécanismes en sont:
  - le criblage,
  - l'impact inertiel
  - l'adsorption

## c) Stérilisation par agents chimiques :

2 types :

- Formaldéhyde = formol (CHO)
- Oxyde d'éthylène

### 1) Le formaldéhyde :

- On utilise le formaldéhyde sous forme de monomère gazeux (polymère moins efficace) mais il a tendance à polymériser
- Il est utilisé pour les locaux
- Sa pénétration est lente et faible
- Il agit par alkylation et dénaturation des protéines
- Il n'agit qu'en présence de vapeur d'eau (50°C)
- Son prix est faible
- Les fuites de gaz ont une odeur → pas de système de détection de gaz

Il a des cependant des limites :

- Faible pénétration, maîtrise difficile des paramètres de stérilisation
- Polymérisation des gaz : baisse efficacité
- Corrosion du matériel à stériliser
- Irritant pour la peau et les muqueuses respiratoires

### 2) L'oxyde d'éthylène :

- C'est un gaz très réactif et inflammable (explosif si  $3\% < C < 83\%$ )
- Il est inodore → Nécessité d'alarmes
- Il agit par alkylation
- Il a une très bonne diffusibilité
- Il nécessite une certaine humidité
- Application au :
  - matériel à usage unique sensible à la chaleur
  - aux médicaments si pas d'autres méthodes possibles
  - au matériel médico-chirurgical

Les paramètres qui influent sur la stérilisation sont :

- Concentration en OE
- Température supérieure à 37°C
- Humidité relative (permet la diffusion à travers la membrane des germes et transforme les formes végétatives en formes sporulées)
- Durée de contact

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bonne diffusibilité</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Toxicité</li><li>• Désorption lente, adsorption/matériaux</li><li>• Mise en phase de désorption</li><li>• Polyéthylènes, relargage rapide</li><li>• H<sub>2</sub>O et Cl<sup>-</sup> transformés en dérivés toxiques : éthylène chlorhydrine et éthylène glycol</li><li>• Difficulté de maîtrise de l'humidité</li><li>• Seuil olfactif haut (explose avant repérage)</li><li>• Matériel sensible à la chaleur</li></ul>



#### d) Stérilisation par rayonnements ionisants :

- On a formation de radicaux libres instables :
  - Oxydation des membranes bactériennes
  - Radiolyse de l'eau contenue dans les microorganismes
- L'action est cumulative et proportionnelle à la dose
- On a 2 sources : le  $^{60}\text{Co}$  et le  $^{137}\text{Cs}$  qui produisent les rayons gamma

La dose absorbée dépend :

- De l'activité et configuration de la source
- De la distance de la source au produit
- De temps d'exposition
- Du nombre de passage devant la source
- Du produit (nature, composition, densité, conditionnement)
- Des rayons gamma (ils sont plus pénétrant que les rayons beta mais on utilise parfois les beta)

L'énergie apportée doit être inférieure à 5 MeV pour ne pas créer de radioactivité induite

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pénétration importante : stérilisation dans l'emballage étanche commercialisé</li><li>• Procédé fiable et reproductible</li><li>• Stérilisation à froid</li><li>• Procédé maîtrisé</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Modification possible des propriétés physico-chimique des médicaments ou matériaux (changement de couleur, odeur, viscosité, ...)</li></ul>

- Les contrôles :
  - Répartition des RI
  - Intensité des RI

Cela grâce à des dosimètres : les témoins sont des bandes de plexiglas qui s'assombrissent en fonction des RI reçus

On les applique :

- Médicaments avec radiostérilisation
- Antibiotiques à risque d'hydrolyse
- Sel ou ester moins sensible que l'acide libre à la radiolyse
- Médicaments solides ou milieux non aqueux plus stables aux RI
- Eventuellement au matériel médico-chirurgical, greffons osseux dans certaines greffes

#### e) Stérilisation par gaz plasma :

C'est une méthode de stérilisation à basse température en 5 phases:

- Vide
- Injection de peroxyde d'oxygène
- Diffusion du peroxyde d'oxygène
- Plasma
- Retour à la pression atmosphérique

Dans le plasma on retrouve :

- Atomes d'oxygène et d'hydrogène
- De l'oxygène dans son état excité
- Des radicaux libres OH°

Ces espèces ont une durée de vie de quelques ms et le tout est transporté en flux continu vers la chambre de stérilisation pendant toute la phase plasma.

Le gaz n'a pas d'effet sporicide tant qu'il n'est pas activé par une décharge électrique

Caractéristiques par rapport aux autres méthodes:

- Durée < stérilisation sèche ou humide
- Température < oxyde d'éthylène (55°C)
- Possibilité de traiter la plus grande gamme d'objet possible
- Absence de risque pour opérateurs, patients, matériel

Intérêt : matériel thermosensible (plastique, fibres optiques : fibroscopes)