

# UE 14 : Médicaments et autres produits de santé

1

Les professeurs :

Braguer

Les tuteurs :

Denis (Solaire)

Raphaël (Raphix)



# Généralités sur les cours

2

22 QCM en 20 minutes

Coeff 2 pour les dentaires (40 points)

Coeff 3 pour les pharma (60 points)

- Les opérations pharmaceutiques (6h)
- Les formes galéniques et le contrôle des médicaments (6h)
- Les métiers du pharmacien (2h)

# Définitions de base

3

★ **Médicament** : toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives, préventives ou diagnostic à l'égard des maladies humaines ou animales. (Résumé définition juridique)

Définition pratique :

**Médicament = SA + excipients + conditionnement**

Forme galénique : forme physique du médicament.

# Les différentes opérations pharmaceutiques

4

## ★ Dissolution

## ★ Purification d'eau et solutions

- Filtration
- Permutation
- Distillation
- Osmose inverse
- Ultrafiltration

## ★ Dessiccation (séchage)

- Dessiccation par air chaud
- Lyophilisation (=cryodessiccation)

## ★ Stérilisation

- Stérilisation par la chaleur
- Filtration stérilisante
- Stérilisation par agents chimiques
- Stérilisation par rayonnements ionisants
- Stérilisation par plasma
- Conditionnement aseptique

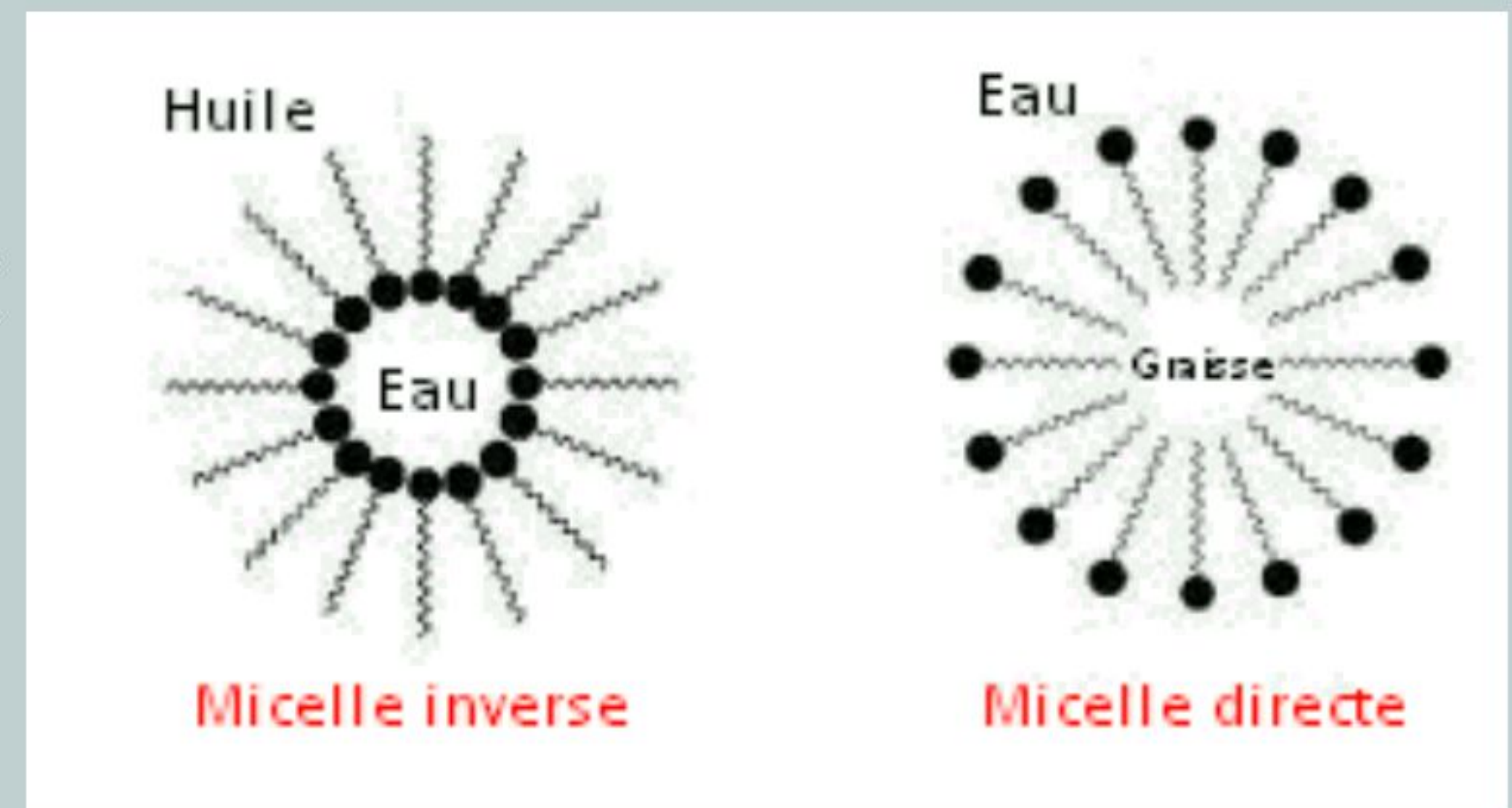
# La dissolution

5

**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 :



# La solubilité

6

- 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.
- 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.

# Les facteurs de dissolution

7

## ● Constante diélectrique

- Plus elle est importante, plus le solvant est polaire le solvant pourra dissoudre les substances hydrophiles.
- En fonction de la constante diélectrique : **Formamide** > Eau (78.4) > Méthanol > Ethanol
- *Le formamide n'est pas utilisé car toxique, l'eau sera donc le meilleur solvant polaire pour les médicaments.*

## ● 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 facteurs de dissolution

8

## ● Le pH

○ Il 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

## ● 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.

# Les facteurs de dissolution

9

## ● 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 aqueuse est plus rapide pour les formes anhydre qu'à partir d'une forme hydratée du même PA, SAUF EXCEPTIONS :



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

# Les facteurs de dissolution

10

## ● Les adjuvants

- La 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.

# Optimisation de la solubilité

11

## ● 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.*

## ● Salification des molécules

- On peut salifier certaines molécules pour les rendre plus soluble :
  - *Solubilité TTC (tétracycline) < Solubilité Chlorhydrate TTC < solubilité Phosphate TTC*

# Optimisation de la solubilité

12

## ● Formation d'eutectiques

- Eutectique = 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.

## ● 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 dissolvera et libèrera le PA à l'état moléculaire.

# Optimisation de la solubilité

13

- Formation d'esters [Alcool + acide  $\leftrightarrow$  eau + ester]
  - Il y a une modification de la solubilité et de la vitesse de dissolution des PA qui est en général retardée.
  - On l'utilise pour retarder la dégradation du PA au niveau gastrique.
  - Ex : les pro-drugs sont rendues insolubles en milieu gastrique et sont activées en milieu intestinal par hydrolyse grâce aux estérases libérant le PA.
  - But : Retarder ou prolonger l'action de certains PA.

# Opérations de dissolution

14

- La vitesse de dissolution est donnée par la loi de Noyes et Whitney :  $V_d = K \cdot S \cdot (C_s - C_t)$ 
  - $V_d$  : vitesse de dissolution
  - $K$  : constante qui dépend de nombreux facteurs ( $T^\circ$ , 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  $t$

# Opérations de dissolution

15

## ● Dissolution complète

- Mise en solution complète ou 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 : *L'opium est composé de morphine (analgésique), codéine (antitussifs), papavérine (vasodilatateur).*

# Purification de l'eau / Opération de séparation

16

★ 5 opérations sont à connaître : *la filtration, la permutation, l'osmose inverse, la distillation et l'ultra filtration*

## La filtration : 2 définitions

- 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.
- Pharmacologique = on dit que la filtration sépare les contaminants particuliers ou microbiens d'un liquide ou gaz.

# La Filtration

17

Dans la filtration stérilisante , le filtre retiens les bactéries en fonction de leurs tailles.

Le liquide résultant de la filtration est appelé **filtrat**.

## 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.

# Mécanismes de la filtration

18

★ Il y en a 3 à retenir

1) • Le criblage = tamisage

- ◆ Le filtre retient les particules dont la taille est **supérieure** à celle des pores du réseau.
- ◆ C'est un phénomène **mécanique**.
- ◆ Lors du criblage on rencontre un problème de **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 **pré filtration**.

# Mécanismes de la filtration

19

## 2) • L'adsorption

- ◆ C'est un **phénomène physique**.
- ◆ La taille des particules retenues est **inférieure** à celle du réseau.
- ◆ Les particules sont **ionisées** et vont être retenues par des forces électrostatiques.
- ◆ L'adsorption est influencée par le **débit** : *si le débit est trop fort, les particules n'auront pas le temps de créer de liaisons.*
- ◆ Une variation de pression peut 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.

# Mécanismes de la filtration

20

## 3 ) • L'effet d'inertie

- ◆ On observe une **rétenction 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.**

# Caractéristiques du réseau filtrant

21

- Un réseau est défini par sa porosité et son débit.
- Porosité : le diamètre des canalicules influencera la filtration.
- Débit : s'exprime en **ml/min**, et est fonction de :

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

# Paramètres pour calculer le débit

22

- ◆  $N$  = nombre de canalicules
- ◆  $\Delta P$  = différence de pression entre l'entrée et la sortie du filtre
- ◆  $R$  = rayon des canaux
- ◆  $n$  = viscosité en mPa (millipascal x seconde )
- ◆  $L$  = longueur canalicules/épaisseur

# Contrôle de la qualité de la filtration

23

## 1) • Pendant la filtration

- ◆ Mesure du débit : *Si il est constant c'est bon. Si il augmente ou diminue => problème.*
- ◆ Mesure de la pression en **amont** et en **aval** du filtre.
- ◆ Brusque variation du débit => altération du filtre (déchirure).

# Contrôle de la qualité de filtration (2)

24

## 2) • Après la filtration

- ◆ **Point de 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. S'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)

# La Permutation

25

## 1) • La permutation simple

- ◆ Les **zéolithes** sont des minéraux qui permettent des échanges entre sodium et calcium.
- ◆ On obtient une **permutation simple**.
- ◆ L'échange ionique permet de capter des ions Ca et de relarguer du sodium, **on adoucit l'eau** et on évite l'entartrage.
- ◆ Utilisée pour les bioréacteurs et le nettoyage.

# La Permutation

26

- Zéolithes synthétiques = **permutites**
- L'échange s'effectue selon cette réaction :  
$$ZNa_2 + CaSO_4 \rightarrow ZCa + Na_2SO_4$$
- Attention on ne fait **qu'adoucir l'eau** (enlever du Ca) mais on ne **déminéralise pas** l'eau.

# Bi Permutation

27

## 2) • La Bi Permutation

- ◆ Dans le cadre des opérations pharmaceutiques on utilise des zéolithes synthétiques = permuttites = résines échangeuses d'ions.
- ◆ On obtient **une bi permutation.**
- ◆ Dans les résines anioniques, il y a des protons  $H^+$  qui vont être libérés et échangés contre des cations. Tous les ions positifs vont être captés par la résine.
- ◆ Dans les permutittes cationiques : on a un groupement hydroxyle ( $OH^-$ ) qui va être échangé contre des anions.
- ◆ **La permutation simple ne permet pas d'obtenir de l'eau déminéralisée contrairement à la bi permutation.**
- ◆ *Pb : Les résines sont des nids à microbes, il faut régulièrement les désinfecter.*

# La distillation

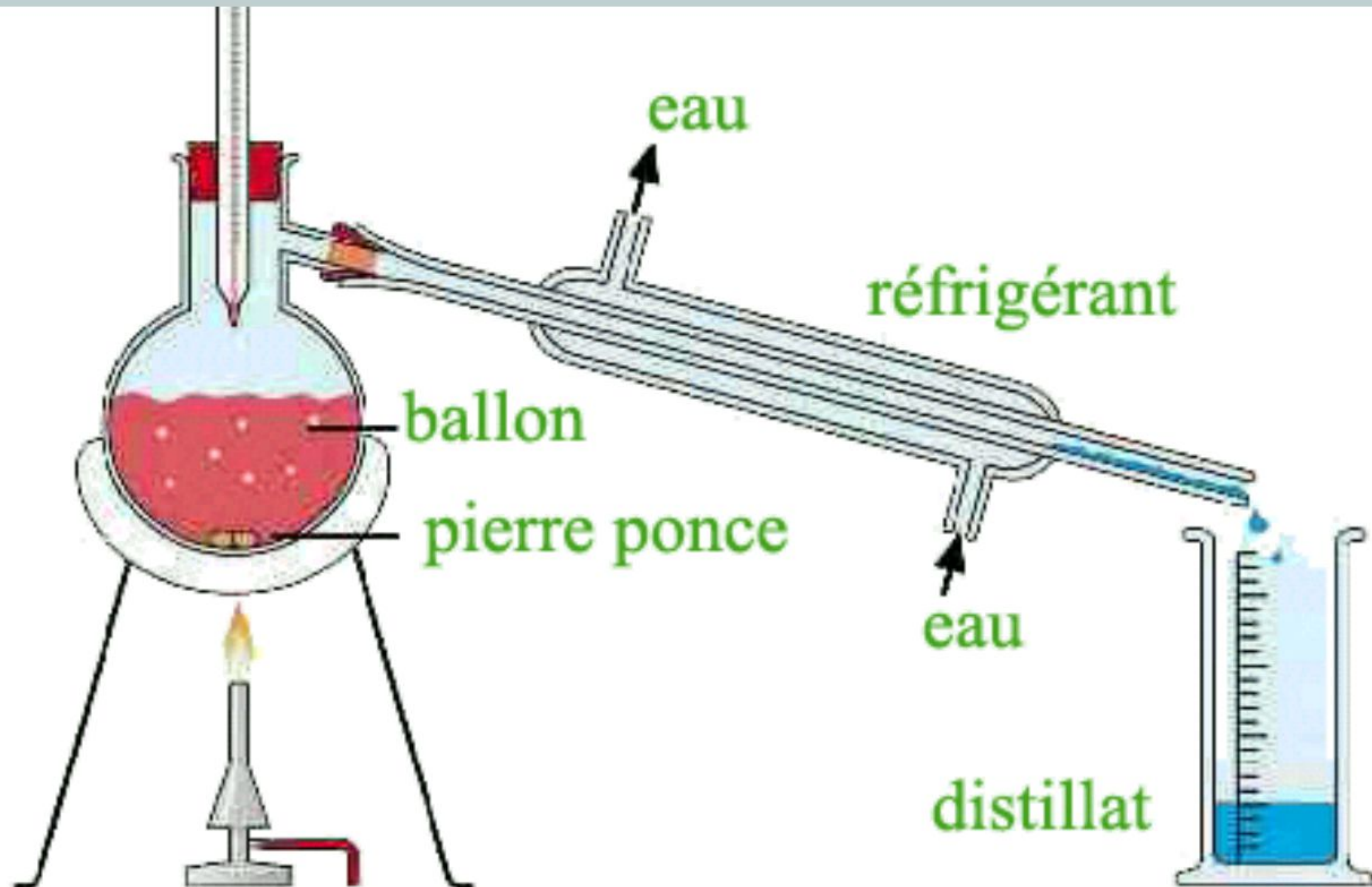
28

## Le principe :

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

# Distillation

29



# Précautions

30

- - Quand on chauffe les ions calciums contenus dans l'eau peuvent entartre le système => l'eau doit être traitée au préalable.
- - 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 verre ou un déflecteur en métal qui arrête les gouttelettes lors de l'ébullition.

# Précautions (2)

31

- Présence d'impuretés volatiles :  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{O}_2$   
Celles ci existent déjà dans l'eau ou sont apportées par l'atmosphère.
- Problèmes :
- - Si  $\text{CO}_2$  dans l'eau  $\Rightarrow$  formation de  $\text{COH}$   $\Rightarrow$  acidification du PH de l'eau  $\Rightarrow$  **modification des caractéristiques**.
- - Plus il y a d' $\text{O}_2$  dans l'eau plus vous avez la possibilité d'**oxyder** le médicament.
- - Si on a un médicament très sensible à 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)

# Osmose inverse

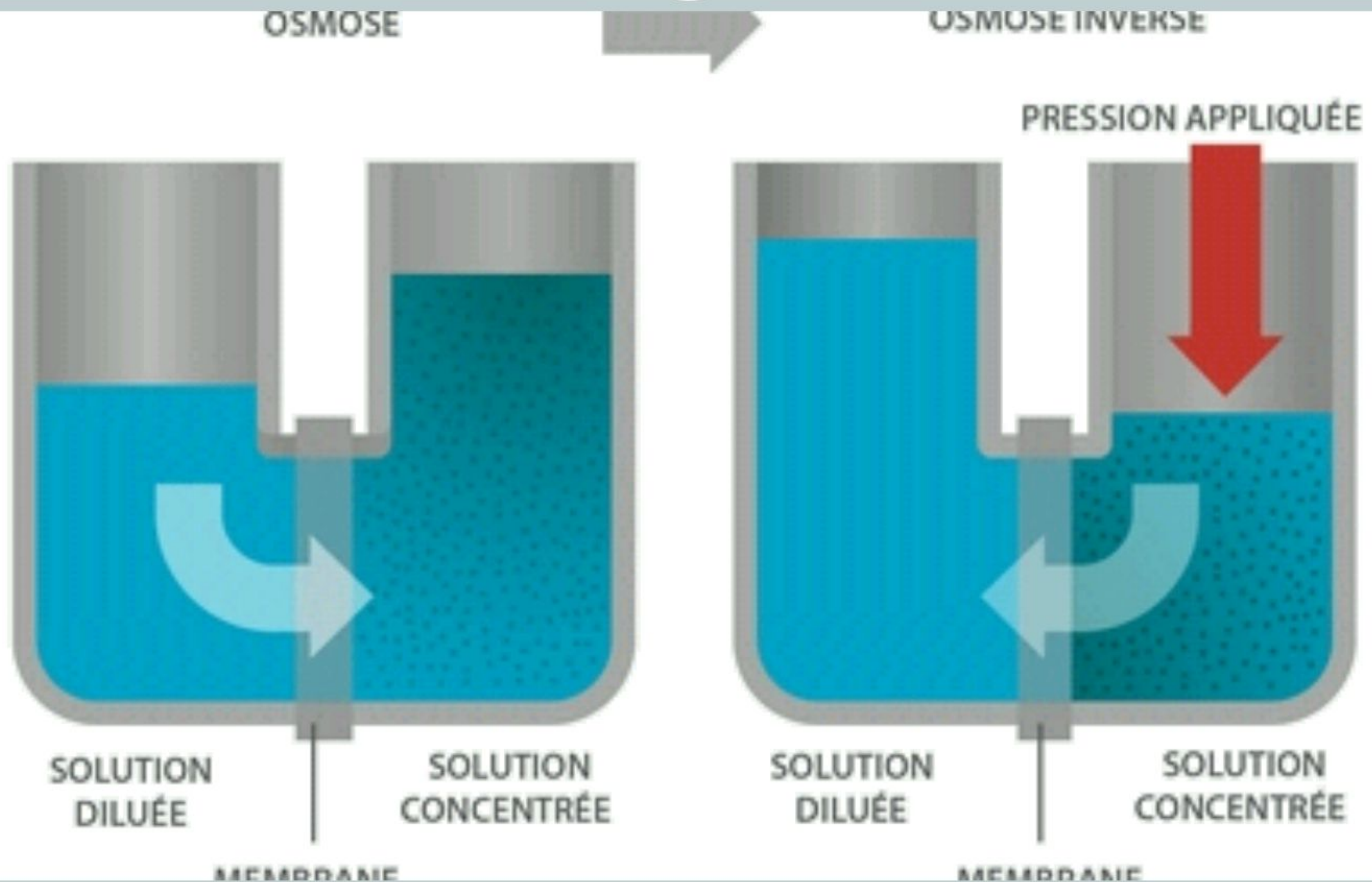
32

## 1) • Osmose simple

- ◆ Phénomène naturel lié à une membrane hémiperméable 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.
- ◆ Grace aux mouvements d'eau, on modifie la concentration des solutions mais on ne **déminéralise pas** l'eau.

# Principe de l'osmose inverse

33



# Principe de l'Osmose inverse

34

2) • Osmose inverse : *On prend une solution d'eau pure et la solution à déminéraliser.*

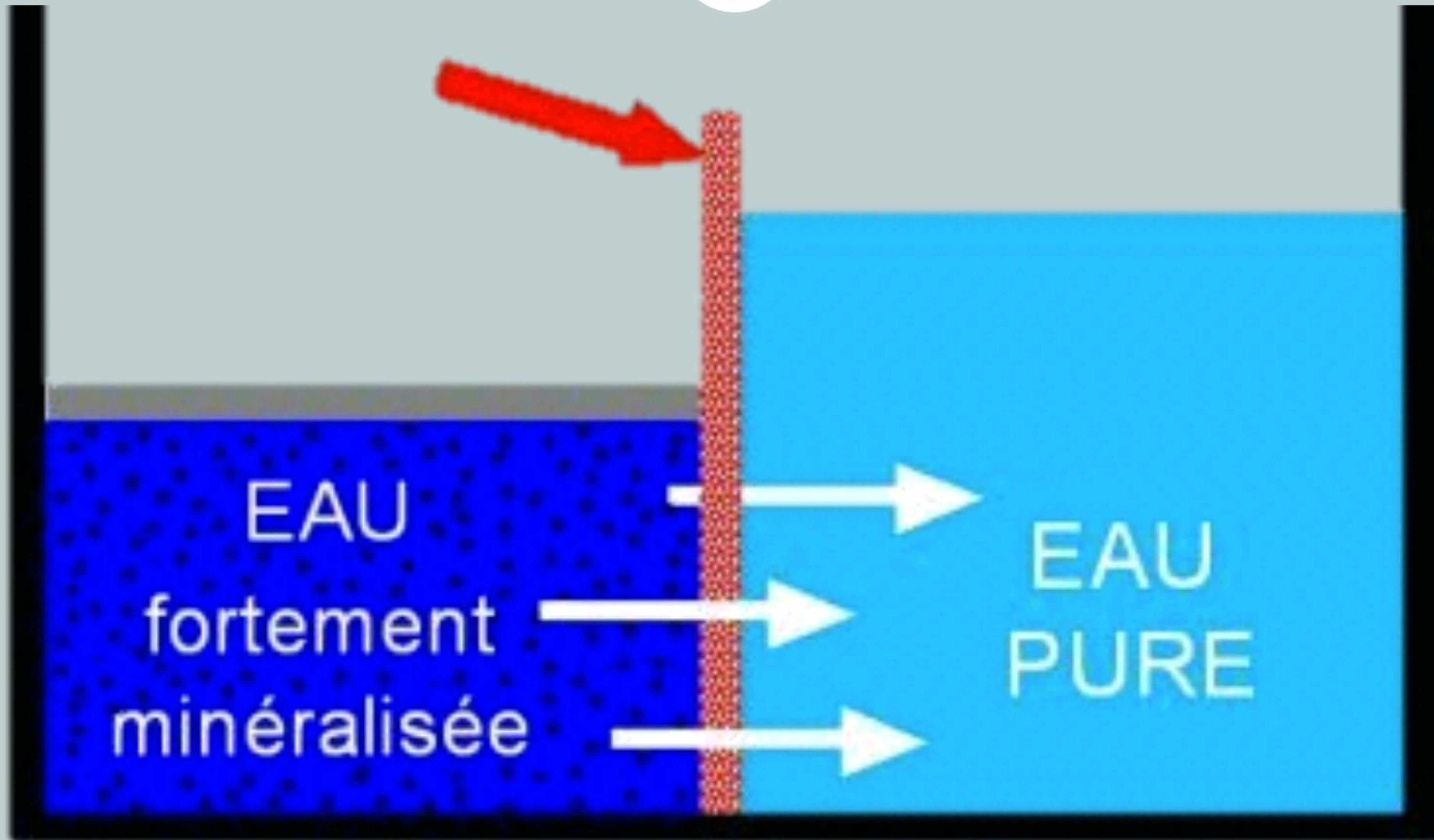
◆ On pousse sur l'eau concentrée, on fait partir l'eau minéralisée vers le côté eau pure. On observe une augmentation de la concentration de l'eau minéralisée.

➤ 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.

# Principe osmose inverse

35



# L'Ultrafiltration

36

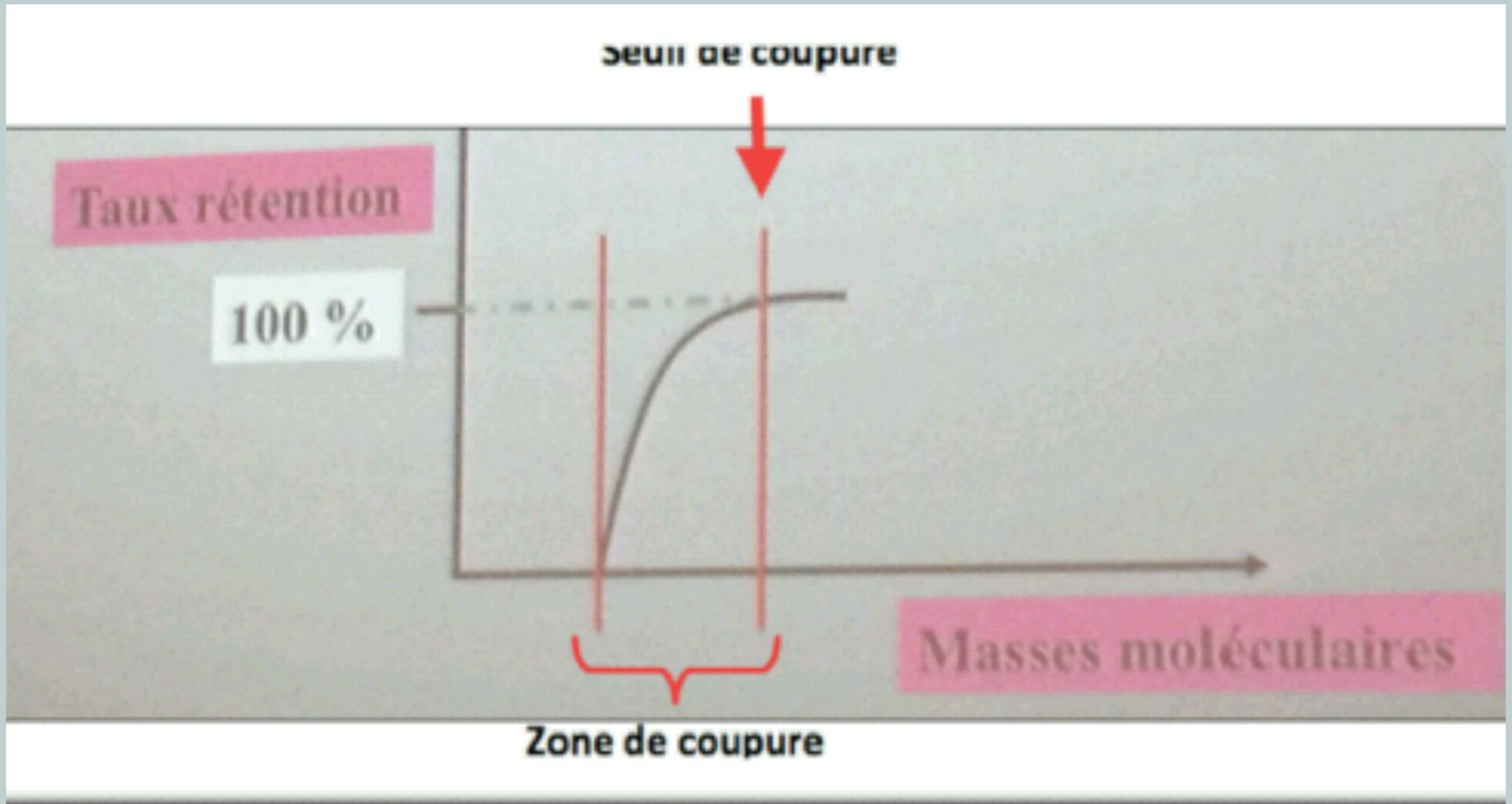
C'est une méthode de filtration **sous pression**, on sépare les molécules dissoutes dans l'eau en fonction de leurs **tailles et de leurs poids moléculaires**.

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.

# Ultrafiltration (2)

37



# Ultrafiltration (3)

38

## Caractéristiques :

- ◆ **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.

# Méthodes de séchages

39

## ★ 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**.

### ➤ 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 sèche avec de l'air chaud ou froid (= lyophilisation).

# Dessiccation par air chaud

40

- 2 grands types de séchages :
  - - Séchage par **convection** : Les calories sont **mobiles**, l'air se déplace et sèche.
  - - Séchage par **conduction** : Les calories sont **immobiles** (*ex : le plateau chaud dans le four qui va chauffer la viande*).
  
- 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.*

# Nébulisation

41

## 1) • La Nébulisation

- ◆ Très utilisée en industrie.
- ◆ *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.
- ◆ C'est un procédé qui **augmente** considérablement la surface de contact entre l'air et le produit (nombreuse gouttelettes).
- ◆ On obtient un **nébulisa**.
- ◆ La température de l'air de dessiccation est de **150°**. La dessiccation est faite en une fraction de secondes. Le nébulisa obtenu est à une température de **60°**.
- ◆ La nébulisation permet de traiter des produits thermosensibles car l'opération est très rapide, le PA n'a pas le temps d'être dégradé.

# Nébulisation (2)

42

- On obtient des globules **poreux**, donc dissolution accélérée. Le fait d'être complètement anhydre rend la matière plus avide d'attirer l'eau.
- Les phénomènes d'oxydation liés à la température sont peu importants. Dans certain cas, si on a vraiment des produits très sensibles à l'oxydation, on peut remplacer l'air par des **gaz inertes**.

# Facteurs de variations

43

## ➤ 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°**

# Interet en pratique

44

## ➤ Intérêt de la nébulisation :

- Facile à remettre en solution, la poudre se disperse facilement.
- Intéressant pour les **produits thermo sensibles.**
- Intéressante pour les substances sensible à **l'oxygénation, à l'hydrolyse.**

# Vitesse d'évaporation

46

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

Elle dépend de :

- ◆ La constante  $K$  qui dépend de la nature physico chimique du matériel à sécher.
- ◆  $S$  = surface à sécher
- ◆  $P$  = la pression

# Vitesse d'évaporation (2)

47

- ◆  $F =$  **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.

# Lyophilisation / Cryodessiccation

48

## 2) • 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.*

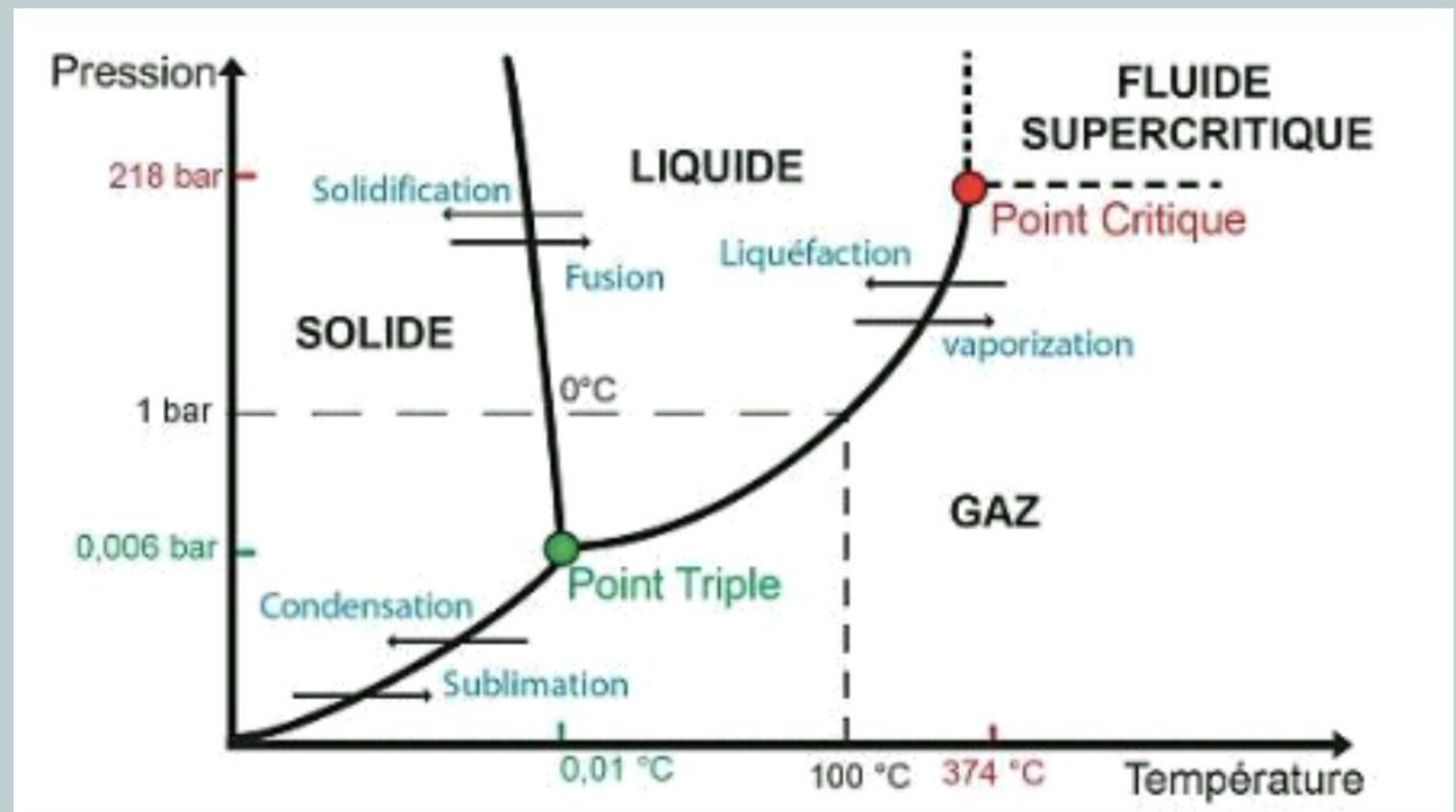
### ➤ Principe :

- 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.

# Point triple de l'eau

49

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



# Matériel

50

➤ On a 2 enceintes :

## L'évaporateur : Enceinte A

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

# Materiel (2)

51

## Le condensateur : Enceinte B

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 environnant 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

52

## 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.**

# Etapes de la lyophilisation (2)

53

- 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** ++ ( $-196^{\circ}\text{C}$ ).

# Etapes de la lyophilisation (3)

54

## 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.

# Etapes de la lyophilisation (4)

55

- 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 **sublimier 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.

# Etapes de la lyophilisation (5)

56

## 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 optimales

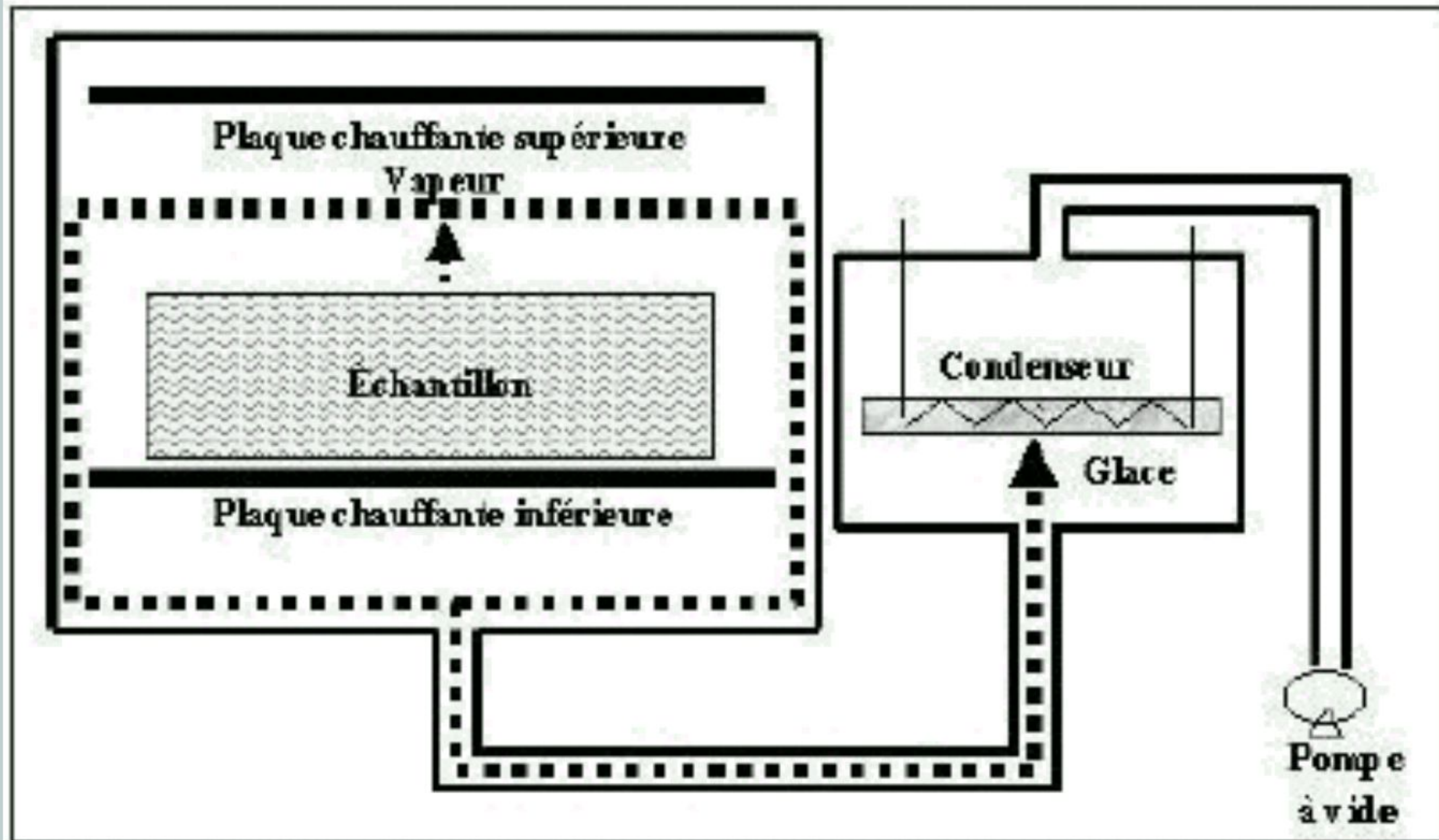
57

- Conditions pour une bonne lyophilisation :
  - **Source de vide:** une pression la plus proche de 0 possible.
  - Bon paramétrage de la  $T^{\circ}$  et de la  $P^{\circ}$
  - Un cycle complet dure longtemps : **24-48h**
  - Des appareils de contrôle suivent les cycles de congélation: température, pression, durée.
  - Lyophilisation directement dans l'emballage.

# Lyophilisateur

58

Figure 1. Descriptif d'un lyophilisateur}



# La stérilisation

59

- La stérilisation a pour but de priver un objet ou un produit des microorganismes qui les souillent (éliminer les microbes).
  - Il n'y a pas de méthode globale de stérilisation, la méthode est la plus adaptée au produit.
  - On réalise la stérilisation à l'intérieur du conditionnement si on le peut .
  - Tout cela est fait dans une zone d'atmosphère contrôlée.
- Son efficacité 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.

# Les différentes méthodes de stérilisation

60

- ◆ Par chaleur humide
- ◆ Par chaleur sèche
- ◆ Par gaz alkylants
- ◆ Par irradiations
- ◆ Par filtration stérilisante (*application de la filtration*)
- ◆ Gaz plasma

# Les témoins de la stérilisation

61

- Ils permettent de vérifier l'efficacité de la stérilisation. Il en existe 2 grands types :
  - Les **témoins physico-chimiques** (changement de couleur, indicateurs colorés, etc) C'est une substance qui témoigne 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  $D_T$  de chaque indicateur.

# Les témoins de stérilisation physico-chimiques

62

- **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 témoins de stérilisation biologiques

63

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

# Stérilisation par la chaleur

64

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

# Stérilisation à la chaleur humide

65

- 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.

# Les contrôles sur l'eau

66

- 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.

# Cycle de stérilisation

67

- On a deux phases lors d'un cycle de stérilisation :
  - Une phase de vide pour éliminer l'air.
  - Une phase plateau.
    - 121°C pendant 15min
    - Ou 134°C pendant 10 min

## Avantages

- Facilité d'utilisation du matériel
- Innocuité de l'agent stérilisant

## Inconvénients

- Objets thermosensibles
- Objets sensibles à l'oxydation

# Stérilisation à la chaleur sèche

68

- 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 dépyrogénéisation (destruction des éléments causant la fièvre).

# Filtration stérilisante

69

- 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  $\mu\text{m}$ .
- Les mécanismes en sont:
  - le criblage,
  - l'impact inertiel,
  - l'adsorption

# Stérilisation par agents chimiques

70

- 2 types :
  - Formaldéhyde = formol (CHO)
  - Oxyde d'éthylène

# Le formaldéhyde

71

- ◆ 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.
- ◆ **Agit par alkylation et dénaturation des protéines.**
- ◆ N'agit qu'en présence de vapeur d'eau (50°C).
- ◆ Le prix faible.
- ◆ Les fuites de gaz ont une odeur pas de système de détection de gaz.

# Les limites de l'utilisation du formaldéhyde

72

- ◆ 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.

# Oxyde d'éthylène

73

**/!\** Gaz très réactif et **inflammable** (explosif si  $3\% < C < 83\%$ )

- ◆ Inodore    Nécessité d'alarmes
  - ◆ Action par alkylation
  - ◆ Très bonne diffusibilité
  - ◆ Nécessite une certaine humidité
- 
- Applications au :
    - matériel à usage unique sensible à la chaleur.
    - aux médicaments si pas d'autres méthodes possibles.
    - au matériel médico-chirurgical.

# Paramètres d'efficacité

74

- 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 végétative en formes sporulées)
  - Durée de contact

# Avantages / inconvénients

75

## Avantages

- Bonne diffusibilité

## Inconvénients

- Toxicité
- Désorption lente, adsorption/matériaux
- Mise en phase de désorption
- Polyéthylènes, relargage rapide
- H<sub>2</sub>O et Cl<sup>-</sup> transformés en dérivés toxiques : éthylène chlorhydrine et éthylène glycol
- Difficulté de maîtrise de l'humidité
- Seuil olfactif haut (explose avant repérage)
- Matériel sensible à la chaleur

# Stérilisation par rayonnements ionisants

76

- 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 irradiantes : le  $^{60}\text{Co}$  et le  $^{137}\text{Cs}$  qui produisent les rayons gamma.

# La dose absorbée

77

- **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.**

# Stérilisation par rayonnements ionisants

78

## Avantages

- Pénétration importante : stérilisation dans l'emballage étanche commercialisé
- Procédé fiable et reproductible
- Stérilisation à froid
- Procédé maîtrisé

## Inconvénients

- Modification possible des propriétés physico-chimique des médicaments ou matériaux (changement de couleur, odeur, viscosité, ...)

# Stérilisation par rayonnements ionisants

79

- 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.

# Application des rayonnements stérilisants

80

- 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 :
  - Matériel médico-chirurgical, greffons osseux dans certaines greffes.

# Stérilisation par gaz plasma

81

- 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

# Stérilisation par gaz plasma

82

- Dans le plasma on retrouve :
  - Atomes d'oxygène et d'hydrogène
  - De l'oxygène dans son état excité
  - Des radicaux libres  $\text{OH}^\circ$ 
    - Ces espèces ont une durée de vie de quelques ms
- 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.

# Stérilisation plasma

83

- **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).**

Bon courage !

