

# OPÉRATIONS PHARMACEUTIQUES 1 ET 2 PRÉSENTIEL

*Coucou les loulous, j'espère que ça va ! on se retrouve pour un récap du cours opérations pharmaceutiques qui a eu lieu en présentiel mardi 31 avril ! Pas des changements majeurs, on est sauvé, on a de la chance ! Dans ce cours vous retrouverez tous ce que le prof en plus / nouvelle formulation et je vous mets aussi des petits trucs de ma fiche. En gros big récap du présentiel + ma fiche.*

*Les parties nouvelles importante je les mets dans cette couleur.*

*Si vous avez des questions je suis là pour y répondre.*

*Attendez mais je ne vous ai pas dit. Le prof a raccourci la partie sur la stérilisation !!!!! C'est la fête !!! stérilisation par rayonnements ionisants + gaz plasma = hors programme !!!!*

*De plus, le prof a en sa possession les annales + tous les QCM des EB, ST, DM de cette année et il a dit que c'était représentatif !!!!! Vous avez tout pour réussir !!!!!*

*Donc GOOOOOO !! On ne lâche rien !!! Vous en êtes capable !!!*

*Le prof commence à se présenter et son métier.*

*Il commence par une petite introduction :*

Opération pharmaceutique = étapes /traitements qui transforment le PA pour qu'il puisse devenir médicament.

Les opérations pharmaceutiques rentrent dans le domaine de la galénique (= science qui s'intéresse à comment on va transformer un PA en médicament administrable au patient).

Différence entre PA et produit fini :

Un PA ça va être par exemple le paracétamol obtenu par synthèse chimique que l'on va transformer en poudre blanche que l'on retrouvera dans un sachet qui sera administrable au patient par exemple.

Le paracétamol va être mélangé avec des excipients pour donner le produit fini = par exemple au comprimé de paracétamol qui sera prêt à l'emploi. Le fait que le médicament soit sous la forme de produit final permet de garantir sa stabilité.

⇒ **Le but des opérations pharmaceutiques : avoir un médicament stable, efficace et administrable au patient.**

*Exemple de l'insuline = traitement pour le diabète : À la fin de synthèse, on va avoir une solution d'insuline.*

*Problème : cette solution n'est pas ajustée à la dose, elle n'est pas stable.*

*Par conséquent, la pharmacie galénique va chercher à transformer l'insuline (molécule) vers un produit stable, injectable prêt à être administré au patient.*

Ça ne change pas : On se focalise sur 2 notions importantes (= opérations de bases) :

### 1. SOLUBILITÉ du PA

- ⇒ Comment on va dissoudre un PA ?
- ⇒ Quelles sont les stratégies pour la dissolution d'un PA ?

### 2. STÉRILISATION

- ⇒ Dans le cadre des produits injectables
- ⇒ Comment un produit injectable doit être stérile ?

Ensuite le prof vous dit que si vous choisissez LA MEILLEURE FILIÈRE, vous verrez d'autres opérations pharmaceutiques :

Comprimé => compression

Poudre => mélange

Grains => granulations

Petit fun fact, il ne vous ment absolument pas c'est la vraie vérité on l'a vu cette année en P2.

## 1) La stratégie de solubilisation d'un PA

**DISSOLUTION** = opération qui consiste à **diviser** une substance à **l'ÉTAT MOLÉCULAIRE** au sein d'un **liquide**.

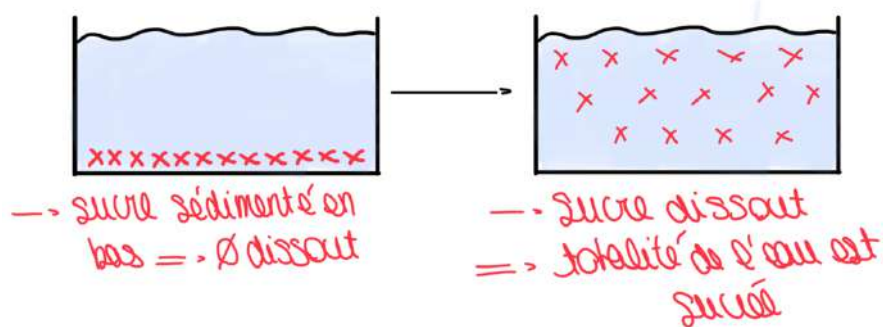
Exemple de dissolution :

⇒ *Sucre dans eau*

⇒ *Sel dans eau*

*Si on prend du sucre, qu'on le met dans l'eau mais qu'il ne se dissout pas, il sédimente en bas, l'eau qui sera en eau ne sera pas sucrée alors que lorsque le sucre est dissout, la totalité de l'eau est sucrée.*

Petit schéma pour vous expliquer :

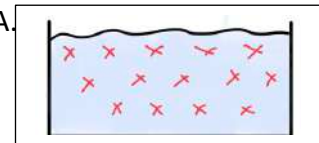


C'est le même principe pour un PA : si on le voit, on ne parle pas de solution mais de suspension. Pour faire une dissolution, on veut que notre substance à l'état moléculaire se divise au sein du liquide.

Exemple de dissolution : NaCl = sel d'un acide fort avec une base forte.  
Quand on dissout dans l'eau, on doit arriver à l'état moléculaire. On doit diviser les grains de NaCl jusqu'à obtenir son état moléculaire. On va retrouver dans l'eau des ions Na<sup>+</sup> et Cl<sup>-</sup> : ces ions sont à l'état moléculaire, ils ne sont pas assemblés, ils sont dispersés de façon **HOMOGÈNE** de partout.

Cette opération va mener à une **préparation HOMOGÈNE** (⚠ ≠ hétérogène) = la **SOLUTION**.

**+++++UNE SOLUTION EST HOMOGÈNE PAR DÉFINITION +++++**  
si on fait un prélèvement, dans n'importe quel point, on trouvera du PA.  
**IL N'Y A PAS DE SOLUTION PAS HOMOGÈNE.**



Quand on a obtenue notre solution, elle ne peut pas sédimenter, se démixer.

En général, on obtient une **solution moléculaire** (= **solution vraie**) mais il peut exister des solutions **colloïdales**.

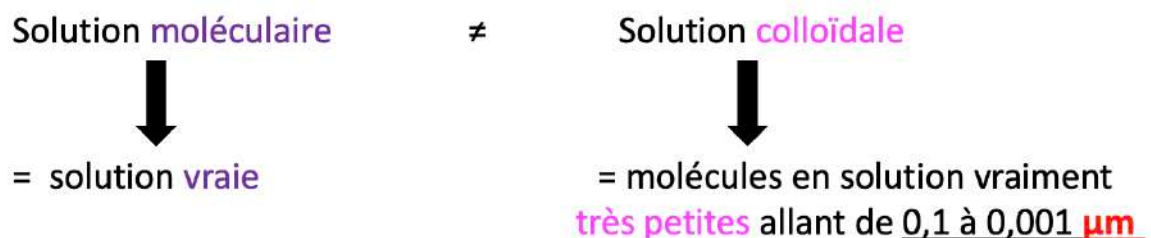
On parle de solution colloïdale quand les molécules de tensioactifs restent associées sous forme de micelles qui forment une couronne autour du principe actif insoluble.

Un tensio actif (TA) par définition, c'est un produit composé de deux parties :

- Une partie POLAIRE
- Une partie APOLAIRE

*On peut retrouver des TA dans des savons. Les tensio actifs par leur côté hydrophile et hydrophobe peut agir sur des interfaces.*

Dans le cadre des solutions colloïdales, on est très proche de l'état moléculaire mais le PA n'est pas forcément divisé à 100% dans le liquide. On a solubilisé le PA à l'aide de tensio-actifs.



0,001 um = 1nm : on est très proche de l'état atomique

C'est le cas de ce qu'on appelle les **micelles** (= petites molécules qui restent associées entre elles).

Elles sont très petites avec des tailles allant de 4 à 6/10 nm.

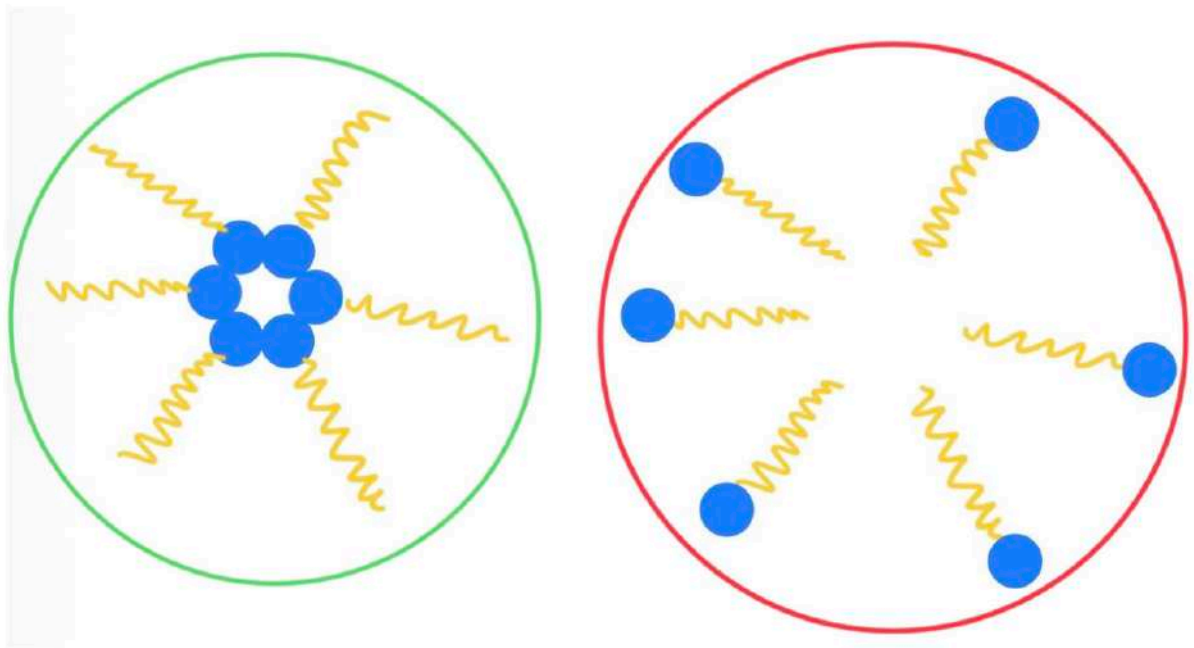
Quand on met des TA dans de l'eau, ils vont former des micelles.

Ces micelles sont des associations de molécules appelées des **tensioactifs** (TA).

⇒ Normalement, une molécule tensioactive est sous forme de monomère (unique), mais elle peut s'associer de façon sphérique, ce qui permet d'obtenir ce que l'on appelle les **micelles**.

Les micelles possèdent une tête hydrophile et une queue hydrophobe.

On distingue deux types de micelles : les **micelles inverses** et les **micelles directes**



Pour les micelles **INVERSE** :

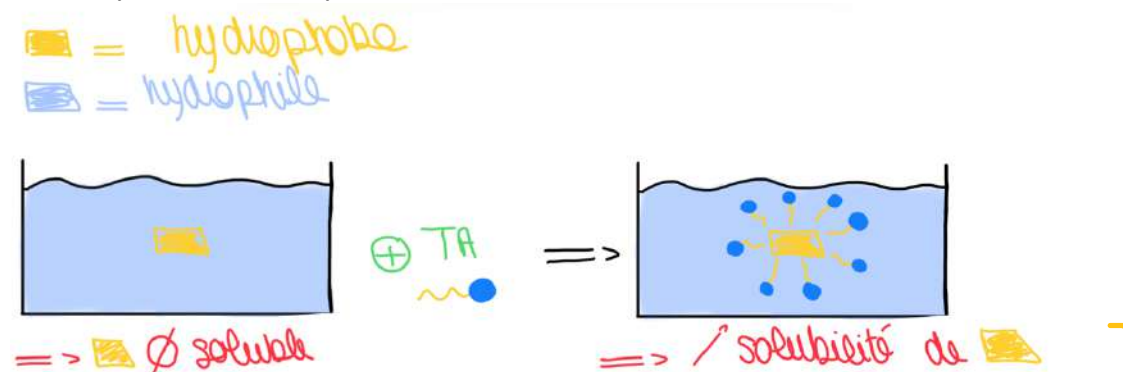
- **CENTRE** : hydrophile
- **PÉRIPHÉRIE** : hydrophobe

Pour les micelles **DIRECTES** :

- **CENTRE** : hydrophobe
- **PÉRIPHÉRIE** : HYDROPHILE

L'intérêt des TA c'est quand dans une solution colloïdale, quand on est en phase aqueuse, si on doit dissoudre un PA très hydrophobe, on va ajouter des TA qui vont permettre à notre PA de se solubiliser.

Schéma pour mieux comprendre :



Dissolution = solide qui est dissout dans un liquide => formation d'un état moléculaire  
Solubilisation = on ajoute des produits pour solubiliser le PA

*Maintenant on passe à la solubilité.*

**La solubilité dépend du corps à dissoudre et du solvant+++.**

*Exemple: on peut très bien dissoudre un sucre dans l'eau pas forcément dans l'éthanol.  
On peut dissoudre le sucre dans l'eau et pas forcément le phosphate de calcium dans l'eau.*

**⚠ Définition très importante +++ : LE COEFFICIENT DE SOLUBILITÉ ⚠**

**COEFFICIENT DE SOLUBILITÉ = NOMBRE DE PARTIES EN VOLUME DE SOLVANT NÉCESSAIRE  
POUR DISSOUDRE UNE PARTIE EN POIDS DE LA SUBSTANCE.**

Le prof dit aussi que :

Coefficient de solubilité = nombre de partie de solvant nécessaire pour dissoudre une partie du PA. (il ne précise pas forcément partie en volume et partie en poinds).

*Dans la pharmacopée, on peut nous dire que 1g notre substance se dissout dans 10 g de solvant. Si on dépasse on sera à l'état de saturation : on aura une partie dissoute et une partie précipitée.*

Ce coefficient dépend de plusieurs facteurs, car la **solubilité dépend notamment de la nature du corps à dissoudre un solvant**. En fonction de la polarité du solvant, de la nature hydrophile ou hydrophobe de la molécule à dissoudre, on aura une solubilité plus ou moins optimisée :

-Les substances riches en groupements **HYDROPHILES** se **dissolvent** dans un solvant **POLAIRE. +++**

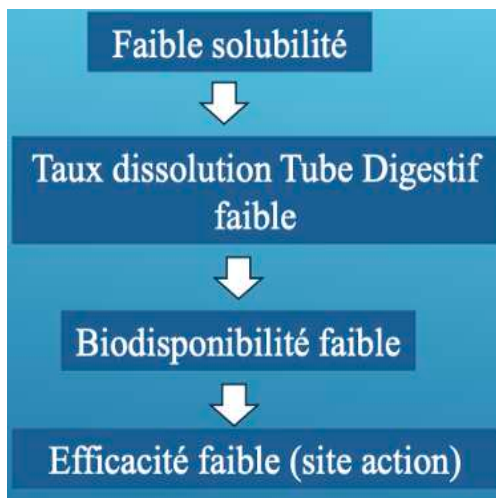
-Les substances riches en groupements **HYDROPHOBES** se **dissolvent** dans un solvant **APOLAIRE. +++**

*Petit mémo : PHOBE ça fait peur et quand on a peur on crit : AAAAAAAH et apolaire ça commence par un A.*

*Donc : les substances riches en groupements hydro**PHOBES** se dissolvent dans un solvant **A**polaire.*

*Si ça vous aide on garde sinon c'est pas grave. Je ne me vexerai pas ne vous en fait pas.*

⇒ Quelle est l'importance de la solubilité ?



Quand on prend un comprimé :

1<sup>o</sup> étape : il sera désagrégé

2<sup>o</sup> étape : le PA doit se dissoudre pour arriver à l'état moléculaire pour être absorbé par l'intestin.

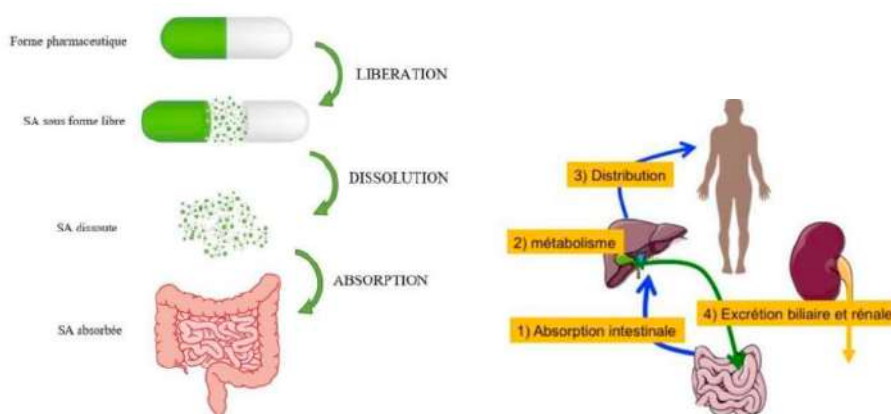
Si le PA n'est pas à l'état moléculaire, il ne sera pas absorbé.

⇒ Si on a une faible solubilité, on aura un taux de dissolution dans le tube digestif très faible et par conséquent, on aura une biodisponibilité assez faible.

Cela signifie que lorsqu'on va avaler le produit, on

aura une partie dissoute, absorbée qui va passer dans la circulation sanguine et une partie insoluble qui sera éliminée => efficacité faible.

**BIODISPONIBILITÉ** = fraction d'une substance ou d'un médicament qui atteint la circulation sanguine (circulation systémique).



C'est le chemin du PA lors de la phase biopharmaceutique.

Le PA est sous sa forme pharmaceutique, il va être libéré de cette forme. Il sera alors sous sa forme libre. Il pourra alors se dissoudre et être absorbé au niveau du foie puis métabolisé dans le foie pour rejoindre la circulation systémique.

**LE PA DOIT ÊTRE À L'ÉTAT MOLÉCULAIRE POUR ÊTRE ABSORBÉ+++++**

*ATTENTION c'est super important car le prof le répète beaucoup.*

Avec cette opération pharmaceutique, on va classer les PA.

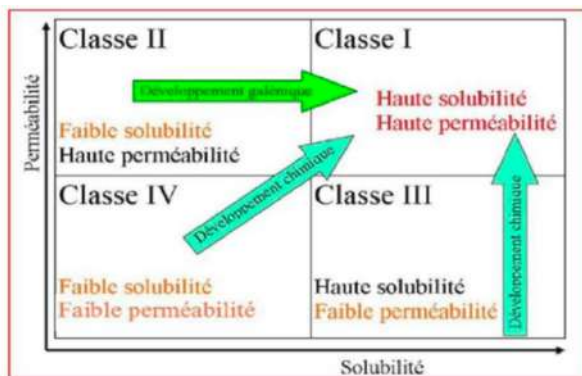
On utilise le **SYSTÈME DE CLASSIFICATION BIOPHARMACEUTIQUE**, qui est un système permettant de **différencier les MOLÉCULES MÉDICAMENTEUSES** en fonction de leur

**SOLUBILITÉ+++** et de leur **PERMÉABILITÉ INTESTINALE+++**. C'est un système de **prédiction** qui permet donc d'estimer La **biodisponibilité = devenir du médicament dans l'organisme**.

On les trie en différentes classes : **+++**

<b>BCS Classe 1</b>	<b>Perméabilité élevée, solubilité élevée : composés très bien absorbés</b>
<b>BCS Classe 2</b>	<b>Perméabilité élevée, solubilité faible</b> : généralement, l'absorption de ces composés dépend du taux de dissolution du médicament dans le tractus gastro-intestinal. - <b>Nécessite un développement GALÉNIQUE</b>
<b>BCS Classe 3</b>	<b>Perméabilité faible, solubilité élevée</b> : généralement, l'absorption dépend du taux de perméabilité. - <b>Nécessite un développement CHIMIQUE</b>
<b>BCS Classe 4</b>	<b>Perméabilité faible, solubilité faible</b> : ces composés posent le plus de problèmes. - <b>Nécessite un développement CHIMIQUE</b>

On considère que les BCS classe I ont une efficacité biopharmaceutique importante.



- Pour obtenir des propriétés de **haute solubilité** et **haute perméabilité**, lorsque l'on a à faire à des molécules de la **classe II**, un **développement galénique sera nécessaire** (changement de forme) pour augmenter la solubilité.

- Pour la **classe III et IV**, il faudra faire un **développement chimique** (variation des groupements chimiques) pour optimiser la solubilité + la perméabilité.

*Le prof dit qu'il ne vous demandera pas de savoir pour cette année par exemple : est-ce que un BCS classe 1 possède une faible solubilité ? Je vous conseille quand même de relire une ou deux fois le tableau on ne sait jamais car il a quand même passé du temps à vous l'expliquer.*

⇒ **Quelle est la différence entre pharmacie galénique et domaine biopharmaceutique ?**

Pharmacie galénique = science qui s'intéresse à transformer le PA vers une forme galénique administrable.

Domaine biopharmaceutique = science qui s'intéresse à la libération du PA de sa forme galénique jusqu'à arriver à la circulation sanguine.

Quand le PA est dans la **circulation sanguine**, c'est la **pharmacocinétique** est mise en jeu.

Quand le PA arrive sur son **récepteur** sur lequel il doit agir, on parle de **pharmacodynamie**.

*Mémo : pharmacoCinétique = CIRCULATION sanguine*

En général, tous les solides ionisés sont plus solubles dans les solvants polaires. L'eau est un des solvants les plus polaires.

## LES FACTEURS DE DISSOLUTION

⇒ CONSTANTE DIÉLECTRIQUE

La constante diélectrique est une notion importante +++, c'est une notion physique.  
La constante diélectrique est une propriété fondamentale des liquides polaires.

La CONSTANTE DIÉLECTRIQUE est la force **d'attraction** (≠ répulsion) entre deux ions de signes contraires.

Attention petit mémo : pour me rappeler de la définition de la constante diélectrique, je me disais que dans une relation constante on est deux (=di) personnes et ces deux personnes sont des opposés et comme dit le proverbe : les opposés s'attirent. de plus, attirer me faisait attraction car Attirer commence par A comme Attraction.

SOLVANT	$\epsilon$
FORMAMIDE	109
EAU	78,4
MÉTHANOL	33,6
ÉTHANOL	24

POLARITÉ



Ici, les valeurs ce n'est pas la première chose à retenir mais si vous pouvez c'est mieux. Pour m'aider j'avais retenu les solvants du + au - polaire avec le mémo FEME. J'avais pris les initiales de

chaque solvant et je m'étais dit que les femmes étaient attirées par le positif donc le +. de plus, pour ne pas confondre que l'eau ça vient avant l'éthanol, je regardais la deuxième lettre :

- eAu

- éThanol

Le A vient avant le T donc l'eau est plus polaire que l'éthanol.

À prendre ou à laisser !

**ATTENTION, ON NE CONFOND PAS LE FORMAMIDE ICI ET LE FORMALDÉHIDE QUE L'ON VERRA PLUS LOIN**

On continue !

Le prof écrit au tableau les formules chimiques de l'eau, du méthanol et de l'éthanol pour vous expliquer pourquoi ils sont plus ou moins polaires :



La partie de ces molécules qui donne la polarité = OH

⇒ Eau très polaire

Si on ajoute le CH<sub>3</sub>, on diminue la polarité

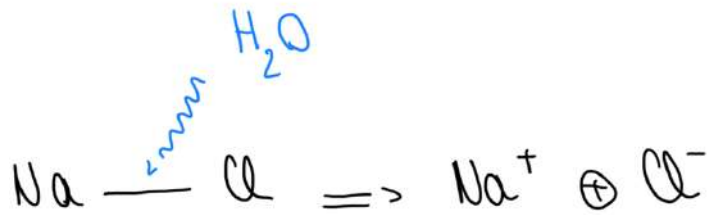
⇒ Méthanol moins polaire que l'eau

Et on ajoutant encore un CH<sub>3</sub>

⇒ Éthanol moins polaire que méthanol

La constante diélectrique, c'est la force du solvant qui va séparer notre molécule pour qu'elle soit l'état moléculaire.

Schéma explicatif :



Les PA ont des polarités différentes => ils ne vont pas tous aimer l'eau.

⇒ **Chaque PA a une CONSTANTE DIÉLECTRIQUE QUI LUI EST PROPRE**

Parfois, on peut aussi utiliser le propylèneglycole comme solvant.

*Ces phrases expliquent les tableaux précédents. Elles ont été données par le professeur l'année dernière. Si vous avez compris comment se lit le tableau, ce n'est pas le peine de les apprendre par cœur.* La force d'attraction entre deux ions de signes contraires sera donc réduite d'un facteur 78,4 dans l'eau par rapport au vide (pouvoir dissociant).

La classification de ce tableau montre que l'eau possède une constante diélectrique élevée tout comme le formamide, en revanche le méthanol et l'éthanol auront des constantes beaucoup plus faibles.

*Exemple : Si l'on prend du chlorure de sodium (NaCl) que l'on met dans de l'eau, la force d'attraction sera réduite d'un facteur 78,4 par rapport au vide et si vous prenez ce même NaCl dans du méthanol, elle sera réduite de 33,6.*

*Donc l'eau est un meilleur solvant que le méthanol.*

⇒ TEMPÉRATURE

Ensuite, on s'intéresse à la température, avec laquelle la solubilité d'une solution varie.

En **GÉNÉRAL** (PAS TOUJOURS) , la **SOLUBILITÉ AUGMENTE AVEC LA TEMPÉRATURE**, mais il existe des exceptions :

- les **gaz +++**
- le **méthylcellulose** (molécule assez grosse qui quand on la chauffe va se gélifier),

le **citrate de calcium**, et le **glycérophosphate de calcium +++**

- certains **électrolytes**, selon les formes d'hydratation

sont **plus solubles à froid qu'à chaud**

- **DISSOLUTION EXOTHERMIQUE** (= dissolution qui libère de la chaleur)

⇒ **pH**

Le **pH** (Potentiel Hydrogène) est important pour les dissolutions avec ionisation du PA. Le pH va intervenir en fonction :

- du **degré d'ionisation** (qui dépend du pKa, et des proportions d'espèces chimiques dissociées ou non)
- des **interactions avec les groupements du solvant**
- des **propriétés cristallines de PA dissout**

*Le pH est l'un des facteurs les plus simples à modifier.*

*Si on a un changement de pH, cela va entraîner un changement de solubilité et donc un changement d'absorption de la molécule (attention nutrition).*

Il existe une **relation** entre solubilité du **PA**, le **pH** et le **pKa** du PA (= *Principe Actif*). On peut dire que les **PA acides**, comme les **AINS** sont **moins solubles en solutions acides qu'alcalines** (= *basiques*) **car les espèces chimiques non dissociées prédominantes ne peuvent avoir les mêmes interactions avec les molécules d'eau que les formes ionisées rapidement hydratées.**

Dans le cadre de ce cours, on s'intéresse à la solubilité en fonction du pH car c'est une notion très importante. Le pH dans le tube digestif change : dans l'estomac on a un pH très acide alors que dans l'intestin, au début on a un pH autour de 5 puis autour de 7 vers la fin. Donc si on connaît la solubilité du PA en fonction du pH, on va pouvoir savoir à quel moment le PA est dissout et par conséquent à quel moment il sera absorbé. Si le PA se dissout dans l'estomac, on aura une absorption très rapide.

⇒ **POLYMORPHISME**

Ce facteur est très connu dans le domaine de la **synthèse des PA** et veut dire « **plusieurs formes** ».

En effet, une molécule active peut se présenter sous différentes formes :

- Soit une structure **CRISTALLINE** (**très organisée** => **très stable**).
- Soit une structure **AMORPHE** (**pas organisée** => **peu stable**).

*État amorphe = absence de l'état de l'état cristallin : on n'a pas d'organisation / pas d'assemblage spécifique des molécules ensemble*

*⇒ Comme les molécules ne sont pas organisées, ça sera plus simple de faire passer des molécules de solvant entre les molécules pas organisées*

*État cristallin = organisation des molécules entre elles*

*⇒ Si les molécules sont bien organisées entre elles, elles vont être difficiles à dissoudre*

### Exemple : le diamant

Le diamant qui est un en fait un carbone peut être :

- « Diamant » car il a un certain état cristallin qui lui permet d'être transparent
- « Graffite » car il aura une autre forme cristalline

Mémo : pour retenir je me disais qu'Amorphe, il y avait la A or quand on met le préfixe A c'est plutôt négatif donc quand on a une structure amorphe, elle est PEU organisée et PEU stable. Si ce premier mémo ne vous aide pas j'en ai un deuxième : quand on me disait structure cristalline, je pensais au cristal, or qu'est ce qui ressemble à du cristal ? : un glaçon. Donc j'imaginai un glaçon bien carré. Comme il est carré, ça veut dire qu'il est organisé et dans la vie si tu es organisé, tu es stable.

Voilà... si ça vous aide on garde sinon next, on continue.

★ Une substance est **PLUS SOLUBLE** à l'**ÉTAT AMORPHE** que **CRISTALLIN** (puisque l'état amorphe est désorganisé donc plus facile à dissoudre).**+++**

★ C'est la forme **CRISTALLINE** la **MOINS STABLE** qui est **LA PLUS SOLUBLE** à une température donnée pour des raisons thermodynamiques. **+++**

Certains PA peuvent cristalliser dans plusieurs systèmes cristallins différents et la formation de polymorphes (systèmes cristallins différents) est dépendante de :

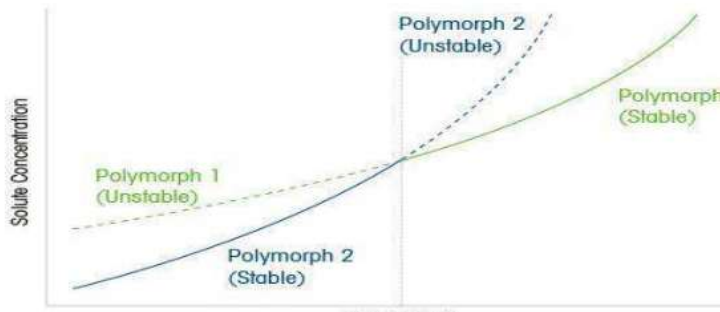
- ★ La température
- ★ La pression
- ★ La conservation
- ★ Les conditions de fabrication

⚠ Quand on regarde deux polymorphes, d'un point de vue **CHIMIQUE** ce seront les **MÊMES MOLÉCULES** mais d'un point de vue **PHYSIQUE**, il y aura des **VARIATIONS** concernant le **point de fusion**, la **solubilité**, les **propriétés optiques** et **électriques**. ⚠ **+++**

Récap :

- ⇒ Point de vue **CHIMIQUE** => **MÊME** molécule
  - (même composition, même formule chimique)
- ⇒ Point de vue **PHYSIQUE** => **VARIATIONS**

La détermination d'un polymorphe est importante car il est possible de penser manipuler une forme alors qu'on en manipule une autre et cela entraînera des conséquences importantes sur la fabrication.



on voit deux polymorphes qui, en fonction de la température, vont être plus ou moins stables. C'est la même entité chimique mais avec un polymorphisme avéré et on remarque que l'on a une température où on a les mêmes caractéristiques. Au-delà et en dessous, la stabilité du polymorphe.

⇒ Opérations pouvant entraîner un polymorphisme (les loulous dans ce tableau on essaie de tout retenir bien sur mais ce qui est dans cette **police** c'est +++, c'est déjà tombé en annales)

<b>TRAITEMENT MÉCANIQUE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>BROYAGE</b></li> <li>- Trituration</li> <li>- <b>COMPRESSION</b></li> <li>- <b>COMPACTAGE</b></li> </ul>
<b>INTERVENTION DE L'EAU OU D'UN SOLVANT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>FORMULATION DE SUSPENSIONS</b></li> <li>- <b>ÉTAPE DE FABRICATION D'UNE FORME SÈCHE (GRANULATION, ENROBAGE)</b></li> <li>- Tests de dissolution ou de libération</li> <li>- Essais de stabilité en atmosphère contrôlée</li> <li>- Stockage</li> </ul>
<b>DÉSHYDRATATION OU DÉSOLVATATION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>NÉBULISATION</b></li> <li>- <b>LYOPHILISATION</b></li> <li>- <b>PRÉPARATION D'ABSORBAT</b></li> </ul>

Les loulous retenez aussi les opérations dans cette **POLICE** ar le prof les site à l'oral donc on ne sait jamais.

Point définitions : les loulous, ces définitions c'est moi qui vous les donne, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas à apprendre. C'est seulement pour votre compréhension si ça peut vous aider.

*SUSPENSION* = dispersion d'un solide dans un liquide dans lequel il n'y a pas de solubilité

*NÉBULISATION = procédé qui transforme un médicament LIQUIDE en AÉROSOL (fine brume de gouttelettes), permettant son inhalation par le patient.*

*LYOPHILISATION = technique de séchage qui consiste à :*

*Congeler un produit*

*Puis à sublimer la glace (passage de l'état solide à gazeux sans passer par l'état liquide sous vide).*

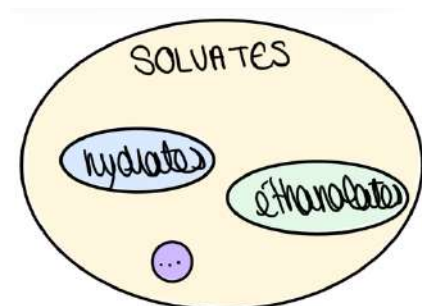
*Enfin, à sécher les résidus restants pour obtenir un produit sec très stable.*

*C'est une méthode très utilisée pour stabiliser des médicaments thermosensibles ou instables en solution.*

*GOOO les loulous plus que deux facteurs de dissolutions et on fait une petite pause !*

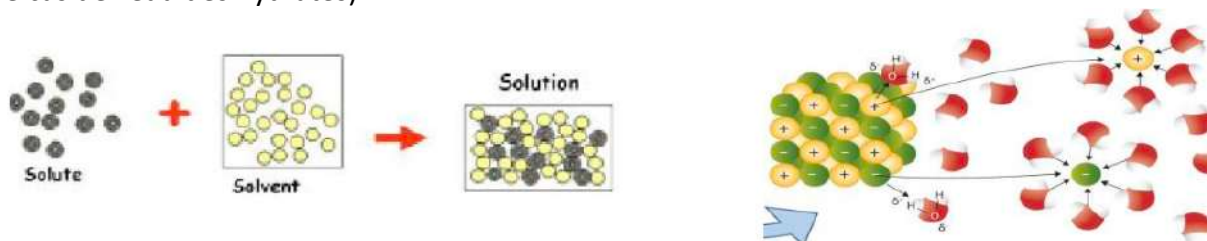
### ⇒ FORMATION D'HYDRATES ET DE SOLVATES

Les **solvates**, qui peuvent être des **hydrates** (proviennent de l'eau), des éthanolates (proviennent de l'éthanol), etc..., se forment **pendant la synthèse**, la **fabrication** et le **stockage** de la **forme pharmaceutique**.



*Pour retenir que les hydrates sont des solvates, on imagine que les solvates correspondent à une grande famille dans laquelle on retrouve les hydrates, les éthanolates et d'autres.*

Pendant la **crystallisation**, les **molécules de solvant** se **combinaient** avec le **produit** pour **former des liaisons plus ou moins stables** et cela permet la **formation de solvates** (ou dans le cas de l'eau des hydrates).



Si on veut se **débarrasser des molécules d'eau** (solvant) présentes **dans les solvates** il va falloir **augmenter la température** vers des **valeurs très importantes** qui vont **détruire complètement la molécule** (et donc **ses liaisons**) car les **solvates** sont des **molécules très stables**.

On a finalement affaire à un **nouveau type de molécule** qui contient, dans sa **structure**, des

molécules de solvants.

On va avoir des **propriétés différentes** par rapport à la **forme anhydre de départ** :

En général, la **dissolution aqueuse** est **plus rapide** à partir d'une **forme anhydre** qu'à partir de la **forme hydratée du même PA**.

Pourquoi ?

- ⇒ Si mon principe actif contient déjà des molécules d'eau (forme hydratée), ça va être compliqué de diviser notre PA en lui ajoutant de nouvelles molécules d'eau
- C'est pour cela qu'on dit la dissolution aqueuse est plus rapide à partir d'une forme anhydre qu'à partir de la forme hydratée du même PA

Il existe des **exceptions** : phénomène que l'on retrouve pour :

- ★ Les **corticoïdes** (anti-inflammatoire)
- ★ La **tétracycline** (antibiotique)

*Exemple : Pour la fluorocortisone (corticoïde) les solvates préparés à partir de solvants organiques se dissolvent plus rapidement que pour la forme non solvatée. Essayer de retenir cet exemple car il est surligné par le prof dans le diapo + le prof en présentiel le site à l'oral.*

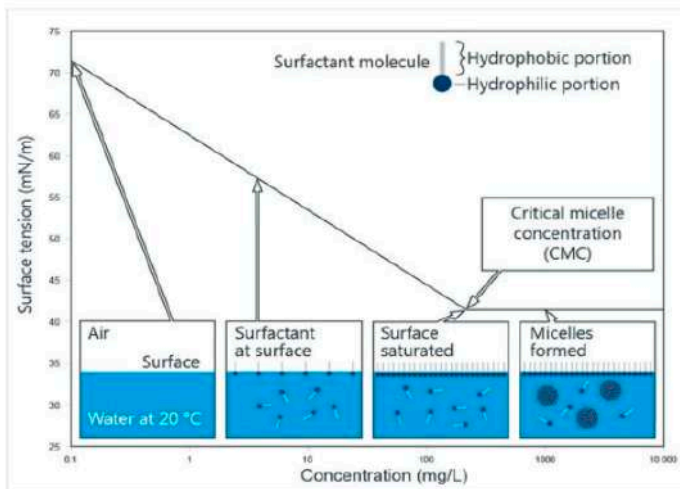
Le **solvate** est une molécule qui contient dans sa **structure des molécules de solvant** et qui vont **la faire différer** par rapport aux **molécules anhydres de départ**.

⇒ **ADJUVANTS**

En fonction des **substances ajoutées**, la **solubilité** de la **molécule de départ** va varier.

- ★ On peut utiliser le **SALICYLATE DE SODIUM** et le **BENZOATE DE SODIUM** (des conservateurs antimicrobiens) pour **favoriser la dissolution de la caféine** (qui est un lipolytique en thérapeutique). **+++**
- ★ On peut **modifier directement la solubilité d'une molécule** → **AJOUT D'UN TENSIOACTIF (TA)** qui va se **positionner autour d'une molécule pas très soluble dans l'eau** pour former une **PSEUDO-SOLUTION** (substances hydrophobes + tensio-actif => solution colloïdale). **+++**
- ★ On peut **modifier la structure apparentée d'une molécule** → **Complexation** d'une molécule avec **une autre molécule peu soluble** pour **s'adapter** ou **s'insérer** dans la **structure de l'eau**. **+++**

⇒ Ajout d'un tensio-actif :



LA FORMATION DES MICELLES :

En fonction de la **concentration** des molécules de **tensio-actifs (=TA)**, ces dernières vont s'associer pour former une **structure sphérique** : LA **MICELLE**.

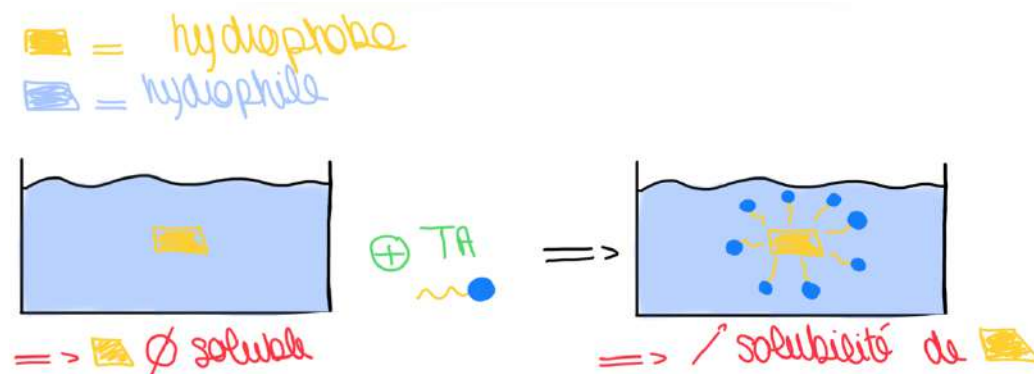
En fonction de la quantité de TA que l'on va rajouter, on va arriver à un moment donné à un **plateau** qui est la **CONCENTRATION MICELLAIRE CRITIQUE**

( = concentration de TA à une température donnée qui va permettre la formation de micelles). **+++**

Une fois formées, les **micelles** vont **s'associer avec le PA** (principe actif) pour le **solubiliser**.

Un **TA** peut permettre la **solubilisation d'un actif** qui est **peu** ou **pas soluble dans un solvant donné**. **+++**

On a le PA, en ajoutant des TA, il va y avoir la formation de micelles et notre PA va aller se mettre à l'intérieur des micelles.



⇒ Détails sur l'ajout d'agents complexant :

Les **agents complexants riches** en **groupements hydrophiles** vont **se complexer** avec la **molécule** qui est **peu ou pas soluble dans l'eau**.

★ **L'EDTA**, utilisé dans les laboratoires d'analyses médicales, pour **empêcher le sang de coaguler** en se liant au calcium.

LES LOULOUS DÉJÀ LE PROF DE L'ANNÉE DERNIÈRE AIMÉ BIEN LES CYCLODEXTRINES ET J'ESPÈRE QUE LE NOUVEAU AUSSI ALORS ESSAYER DE BIEN RETENIR CETTE PARTIE.

## JE SITE LE PROF : « NOUS CE QUI NOUS INTERESSE VRAIMENT BEAUCOUP EN PHARMA C'EST LA CYCLODEXTRINE »

★ Les **CYCLODEXTRINES** qui sont des sucres cyclisés dérivés de l'amidon obtenus par hydrolyse enzymatique. On retrouve 6, 7 ou 8 unités de glucose liées en 1-4.

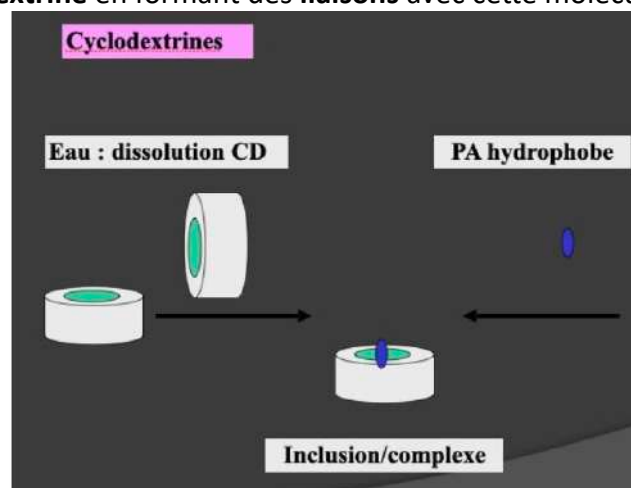
Il en existe **3** ( $\beta$ ,  $\lambda$ ,  $\gamma$ ).

C'est la forme  **$\beta$**  la plus utilisée car elle a peu de toxicité et est très riche en groupements hydroxyles (très polaires).

La cyclodextrine **MODIFIÉE** (à laquelle on a substitué des fonctions hydroxyles) est la cyclodextrine **UTILISÉE** comme **agent complexant** (donc elle qui réalise des inclusions).

La molécule peut ainsi former des **INCLUSIONS** avec une molécule hôte, c'est-à-dire la molécule qui est peu ou pas soluble dans l'eau.

La partie **blanche** est la partie de la cyclodextrine qui est **HYDROPHILE** et en son centre une **CAVITÉ HYDROPHOBE**. Le **PA peu soluble** ou **pas soluble** va s'insérer à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine en formant des **liaisons** avec cette molécule.



La molécule de cyclodextrine va complètement s'insérer dans l'eau et va donner une **PSEUDO-SOLUTION** avec une **augmentation de la solubilité du PA**.

Les cyclodextrines **NATURELLES** sont **très peu solubles dans l'eau** donc on va **substituer** des **fonctions hydroxyles** ce qui permet **d'augmenter leur solubilité**.

**LES CYCLODEXTRINES NE SONT PAS ABSORBÉES DANS LE TRACTUS GASTRO-INTESTINAL MAIS SONT DÉGRADÉES DANS LE COLON +++**

*Les loulous on retient bien cette phrase+++ attention je vous aurais prévenu.*

L'encapsulation de molécules **au sein des cyclodextrines** permet une **protection des molécules actives fragiles** ou une **libération contrôlée des PA** pour une **efficacité augmentée**.

- ⇒ Les cyclodextrines **AUGMENTENT** la **disponibilité biologique des molécules peu solubles** (BCS classe II) en augmentant leur solubilité, leur dissolution, et/ou leur perméabilité.
- ⇒ Elles **AUGMENTENT** la **perméabilité des molécules insolubles et hydrophobes** en rendant la molécule disponible sur la surface de la barrière biologique (pénètrent dans la membrane sans perturber ses couches lipidiques).
- ⇒ Elles **AMÉLIORENT** aussi la **biodisponibilité** en stabilisant les molécules labiles (molécules fragiles) par augmentation du temps de contact entre celles-ci et le site d'absorption (tube digestif).

*Exemple pharmaceutique : La 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine a été utilisée comme agent de solubilisation pour **augmenter la solubilité** de la progestérone qui est insoluble dans l'eau → une solution à 1,5% de 2-hydroxypropyl-β- cyclodextrine a **augmenté la solubilité** de la progestérone **de 88 fois**.*

**Encadré 1 – Applications potentielles des cyclodextrines**

- Agents de solubilisation
- Excipients
- Stabilisateurs de substances volatiles
- Stabilisateurs de substances sensibles à la lumière ou à l'oxygène
- Extracteurs de goût ou d'odeurs indésirables, masquage d'effets
- Agents de vectorisation, « véhicules intelligents »
- Promoteurs d'effets : diminution de la toxicité de pesticides
- Principes actifs
- Catalyseurs
- Inducteurs chiraux, complexants chiraux, séparateurs de substances ou d'énantiomères
- Enzymes artificielles
- Agents complexant, adsorbant, floculant

} = stabilisateur de PA

→ = agent complexant pour solubiliser ou stériliser le PA

*Le prof dit à l'oral ce qui est écrit en jaune*

Il faut garder en tête les cyclodextrines car elles améliorent la solubilité d'un PA qui est très peu soluble, elles peuvent aider à la stabilité + perméabilité + peuvent transformer un PA qui est sous forme liquide en forme cristalline

## OPTIMISATION DE LA SOLUBILITÉ

### ⇒ SOLVANT ET SALIFICATION

Le **CHOIX DU SOLVANT** peut être intéressant pour solubiliser une molécule. On va utiliser un **mélange de solvants** avec une **polarité**, une **dissociation électrolytique différente** en tenant compte de la **constante diélectrique du solvant**. Des fois, on peut parler de CO-SOLVANT.

La deuxième possibilité correspond à la **SALIFICATION** : En formant un **sel** de la molécule de départ, on va **AUGMENTER la solubilité**.

*Dans le tableau qui suit, les chiffres ne sont pas forcément à retenir mais il faut connaître la solubilité des uns par rapport aux autres.*

*Pour retenir du moins soluble au plus soluble j'avais pris les premières lettres et je m'étais dis : Trop Cool Patrick*

- Trop = Tétracycline
- Cool = Chlorhydrate
- Patrick = Phosphate

*Mémo un peu douteux en effet mais si ça vous aide on garde sinon next ! c'est reparti.*

Composé	Solubilité/eau (mg/cm <sup>3</sup> )
Tétracycline	1,7
Chlorhydrate TTC	10,9
Phosphate TTC	15,9

La **TÉTACYCLINE** est **TRÈS PEU SOLUBLE DANS L'EAU**, si on la transforme en **chlorhydrate de tétracycline** on **AUGMENTE** la **SOLUBILITÉ** et enfin, le composé **LE PLUS SOLUBLE** est le **phosphate de tétracycline**.

⚠ **TÉTACYCLINE < CHLORURE DE TÉTACYCLINE < PHOSPHATE DE TÉTACYCLINE** ⚠

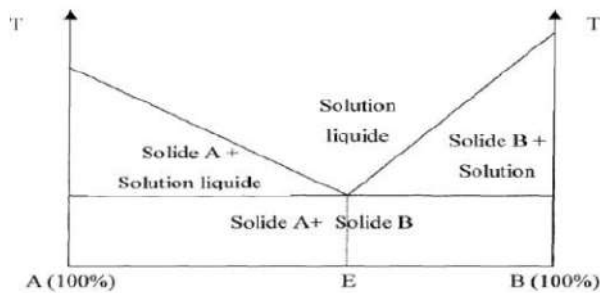
+++++++

**LA SALIFICATION PERMET UNE AUGMENTATION DE LA SOLUBILITÉ MAIS LES SELS ONT UNE SOLUBILITÉ DIFFÉRENTE DE LA MOLÉCULE DE DÉPART. +++**

### ⇒ FORMATION D'EUTECTIQUES

On peut **optimiser la solubilisation d'un PA peu ou pas soluble** par la **FORMATION D'EUTECTIQUES** ou de **SOLUTION SOLIDE**.

**EUTECTIQUE : UN MÉLANGE SOLIDE DE 2 SUBSTANCES DONT LE POINT DE FUSION EST GÉNÉRALEMENT INFÉRIEUR AUX POINTS DE FUSION DES SUBSTANCES ISOLÉES. +++**



*Exemple : crème EMLA (analgésique) : utilisée pour anesthésier localement lors d'un vaccin d'un nouveau-né ou pour des opérations locales/ locorégionales. C'est un mélange de lidocaïne/prilocaine qui va former cet eutectique. Les propriétés sont illustrées sur ce schéma avec les pourcentages des substances A et B, le point eutectique et les températures*

*de fusion permettant un mélange eutectique de la solution A et la solution B qui vont nous donner un point de fusion qui est le plus bas obtenu.*

- ⇒ La stratégie est de trouver ces concentrations précises par des méthodologies de recherche expérimentale (complexité de l'opération).
- ⇒ **Au point eutectique, les 2 composants cristallisent simultanément** lors du refroidissement → on forme des cristaux très fins, miscibles) permettant l'optimisation de la solubilité.
- ⇒ Pour les autres compositions, on retrouve un composé qui cristallise avant l'autre.

Les eutectiques sont obtenus par cristallisation d'un mélange de 2 substances peu ou pas solubles l'une dans l'autre.

### ⇒ SOLUTION SOLIDE

Les **solutions solides** sont un **mélange solide à température ambiante**, composé d'une **matrice très hydrosoluble** (excipient, inactive du point de vue pharmacologique) et d'une **substance peu soluble** (PA qui agit sur le patient).

**Le produit solide est pulvérisé à l'état moléculaire dans cette matrice hydrosoluble.**

Au contact de l'eau ou d'un liquide biologique, la matrice se dissout rapidement libérant le PA à l'état moléculaire qui permet une augmentation de la vitesse de dissolution donc de la vitesse d'absorption.

Les solutions solides peuvent agir comme inhibiteur de la cristallisation ce qui permet le maintien de l'état amorphe.

### Cas particulier : Les esters

Ce sont des cas particuliers car il n'y a **pas une augmentation de la solubilité** mais ils permettent de traiter les patients tout en ne donnant **qu'une dose** qui va **se prolonger dans le temps** : formation d'esters.

- ⇒ On va modifier la solubilité et la vitesse de dissolution de certains PA en retardant la dissolution.
- ⇒ On évite la dégradation du PA au niveau gastrique (pro-Drug, on estérifie le PA qui devient inactif en milieu gastrique car il y aura une insolubilité et lorsqu'il arrive dans le milieu intestinal, grâce aux estérases, il va y avoir une hydrolyse et une libération du PA).

**L'ESTÉRIFICATION N'EST PAS UNE AUGMENTATION DE LA SOLUBILITÉ MAIS, AU CONTRAIRE, UNE BAISSÉ DE LA SOLUBILITÉ POUR RETARDER OU PROLONGER L'ACTION DE CERTAINS PA DANS L'ORGANISME. +++**

$$Vd = KS (Cs - Ct)$$

= ÉQUATION DE NOYES ET WHITHNEY

Cette équation nous parle de la vitesse de dissolution.

→ À quelle vitesse on va obtenir notre solution.

Cette équation ne parle pas de la solubilité. On parle de la vitesse de dissolution.

Il faut savoir que la vitesse dépend de plusieurs paramètres :

- Surface de contact solide/liquide :  $S$  → plus on a broyé notre PA finement plus on aura une surface de contact importante => augmentation de la vitesse de dissolution (pas d'augmentation de la solubilité)
- Différence entre :
  - Concentration à saturation du produit à dissoudre :  $Cs$  → solubilité
  - Concentration de solution à un instant  $t$
- Constante qui dépend de :
  - Température (généralement plus on augmente la température, plus on accélère la dissolution)
  - Degré d'agitation
  - Diffusion

→  $K$

## 2) Opération de stérilisation

**Stérilisation** permet de produire / préparer des produits **exempts (=sans) de micro-organismes**.

*Par exemple, avant d'injecter un produit dans l'organisme ou de traiter une plaie, il faut que l'objet : médicament soit stérilisé.*

Il ne faut pas confondre produit propre et produit stérile.

Un produit propre peut être bien nettoyé, désinfecté, bien propre mais ne sera jamais stérile si on ne fait pas une action de stérilisation.

*Exemple quand on se lave les mains : on se lave bien les mains, on tue certains micro-organismes pour autant elles ne seront pas stériles.*

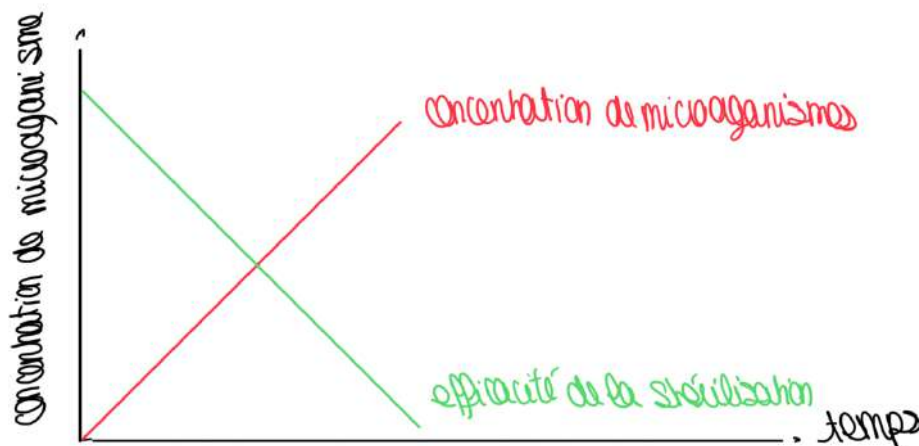
### ⚠ STÉRILISATION ⚠

**OPÉRATION QUI CONSISTE À PRIVER UN OBJET OU UN PRODUIT DE MICRO-ORGANISMES QUI LE SOUILLE (=ENLEVER LES BACTÉRIES)**

La méthode de stérilisation doit être **adaptée au produit** (il faut prendre en compte l'état du produit : liquide, solide, gazeux, sensibilité aux rayonnements, à la température...).

**La stérilisation se fait à l'intérieur du conditionnement final si c'est possible ( ⚠ PAS TOUJOURS).**

L'efficacité de la stérilisation dépend du **degré initial de contamination microbienne** : plus la matière sera contaminée au départ et moins la stérilisation sera efficace. On **entame** donc la stérilisation par la **matière la moins contaminée possible**. Les opérations de stérilisation se font dans des **zones à atmosphère contrôlée** pour ne **pas être polluées par notre atmosphère**.



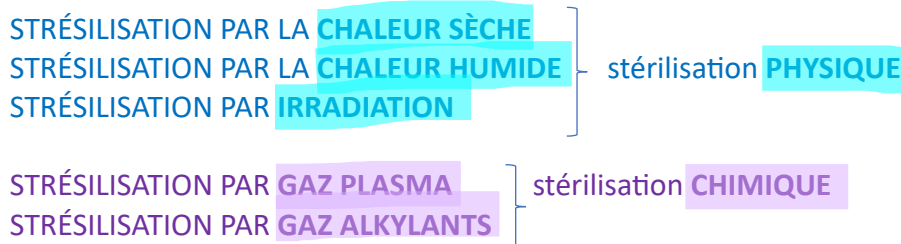
Quand on a une grande quantité de produit par exemple d'eau, on ne peut pas dire que l'eau potable est stérile car on ne peut pas appliquer une opération de stérilisation sur un produit en vrac (en très grandes quantités).

Cependant si on prend de l'eau que l'on met dans des bouteilles puis qu'on stérilise, là ça va marcher, l'eau sera stérile. On aura appliqué la stérilisation de l'eau dans son conditionnement (= bouteille).

De façon générale, c'est plus facile de stériliser un produit propre plutôt qu'un produit sale.

Le but de la stérilisation est de réduire le nombre de bactéries pour arriver à 0.

### ➤ Méthodes de stérilisation



**FILTRATION STÉRILISANTE** → stérilisation **MÉCANIQUE**

Le but de la stérilisation est d'obtenir une **probabilité** de non-stérilité de  $10^{-6}$ , soit une unité non stérile sur 1 million d'unités stérilisées. Cela se traduit par une réduction de 6 Log de la contamination microbienne.

Il n'existe pas de stérilité absolue, c'est un **niveau d'assurance de stérilité =  $10^{-6}$** .

### ➤ Témoins de stérilisation

Ils permettent de **vérifier, d'affirmer l'efficacité de la stérilisation** (vérifier la température et la durée).

Pour garantir qu'on est en train de stériliser dans les bonnes conditions, on va mettre des thermomètres dans l'eau de stérilisation pour garantir que la stérilisation se fait à la bonne température. On ajoute une certaine garantie à la stérilisation.

⇒ **Témoins PHYSICO-CHIMIQUES**

Les indicateurs de passage sont des indicateurs physico-chimiques de stérilisation qui sont placés sur chaque emballage de matériel à stériliser et qui peuvent être lus immédiatement après la stérilisation.

Ces sont des substances qui **témoignent du passage par la phase de stérilisation** :

Mode de stérilisation	Indicateur	Caractéristiques
Chaleur humide	Bande thermosensible 3M-1222	Changement de couleur lors du contact avec la vapeur d'eau
Chaleur sèche	Bande thermosensible 3M-1226	Changement de couleur dès atteinte du point de fusion
Rayonnement	Pastille PVC imprégnée d'indicateur coloré	-
Plasma	Bande adhésive	Changement de couleur lors du contact avec le peroxyde d'hydrogène

Le prof lit ce tableau donc essayez de le retenir. Si vous avez vraiment du mal essayez de retenir ce qui est surligné.

**Pour chaque méthode de stérilisation, on aura un indicateur SPÉCIFIQUE de la méthode**

Parfois, on retrouve des indicateurs **multi paramètres** qui vont prendre en compte plusieurs agents stérilisants ( quand on va combiner plusieurs méthodes de stérilisation) ou sinon on peut aussi utiliser des indicateur qui vont nous donner une idée sur **l'efficacité** du prétraitement dans les autoclaves à vapeur d'eau.

On ne mélange jamais un produit stérile avec un produit non stérile.

⇒ **Témoins BIOLOGIQUES**

Ce sont des témoins possédant une **population dénombrée d'un germe connu** : les indicateurs permettent de vérifier la **▲ RÉDUCTION DE 6LOG10 (10<sup>6</sup>) ▲** de cette population **après traitement stérilisant**.

Pour chaque indicateur, il faut connaître le **N0** (nombre initial de germes présents) et le **DT**.

♥ Chaleur **SÈCHE** : Bacillus subtilus

♥ Chaleur **HUMIDE** : Bacillus stearothermophilus le prof le note maintenant **Géobacillus stearothermophilus**. Je pense que c'est la même chose car plus le loin, le prof dit juste bacillus.

♥ Par **OXYDE D'ÉTHYLÈNE** : Bacillus subtilus var. Niger

♥ Par **RAYONNEMENT** : Bacillus pumilus

♥ **FILTRATION STÉRILISANTE** : Pseudomonas diminuta (diamètre de **0,3 micromètres**) ▲ des fois vous allez voir écrit **>0,22 micromètre** et c'est à compter vrai ! ▲

*Mais comment on retient ça... ne vous inquiétez pas j'ai des mémos*

*Alors : ♥ Chaleur **SÈCHE** : Bacillus subtilus => ça commence par la même lettre*

*♥ Chaleur **HUMIDE** : Bacillus stearothermophilus => thermos ça me faisait penser à la chaleur et il reste que la chaleur humide donc stearo**thermophilus** pour la chaleur humide*

*♥ Par **OXYDE D'ÉTHYLÈNE** : Bacillus subtilus var. Niger => ici oxyde d'éthylène ça me faisait penser à de l'alcool et je me disais qu'au Niger on boit de l'alcool*

*♥ Par **RAYONNEMENT** : Bacillus pumilus => pumilus ça me faisait penser au poumon et je me disais qu'on fait des radiographies des poumons avec des rayonnements*

*♥ **FILTRATION STÉRILISANTE** : Pseudomonas diminuta => pour celui-ci je n'ai pas de mémo donc il faut l'apprendre mais en vrai c'est le seul qu'il reste donc ça va.*

*Si ça vous embrouille ne les utilisez pas, trouvez les vôtres et si ça vous aide foncez !!!*

Ces souches n'ont **pas été choisies au hasard**, ce sont les souches les **plus résistantes pour le traitement donné**.

## STÉRILISATION PAR LA CHALEUR

C'est une méthode de **choix / référence** si le **produit la supporte** car c'est la méthode la **plus efficace** et la **plus sûre**.

La sensibilité des micro-organismes à la chaleur dépend :

- ♥ De l'**espèce microbienne**
- ♥ De la **forme** (végétative ou sporulée = encapsulée)
- ♥ De la **durée du traitement**
- ♥ Du **nombre de germes avant le traitement (=N0)**
- ♥ De la **température**
- ♥ Du **milieu de développement des germes**

➤ *Les espèces microbiennes*

Leur **sensibilité à la chaleur** dépend de l'**espèce considérée**. On apprécie cette méthode par l'utilisation **d'espèces très résistantes à la température** (voir les différentes souches dans les témoins biologiques).

**⚠ LES SPORES SONT BEAUCOUP PLUS RÉSISTANTS QUE LES FORMES VÉGÉTATIVES POUR UNE MÊME ESPÈCE ⚠**

Donc le moyen de stérilisation utilisé devra non seulement **détruire** les formes **végétatives** mais aussi les **spores**.

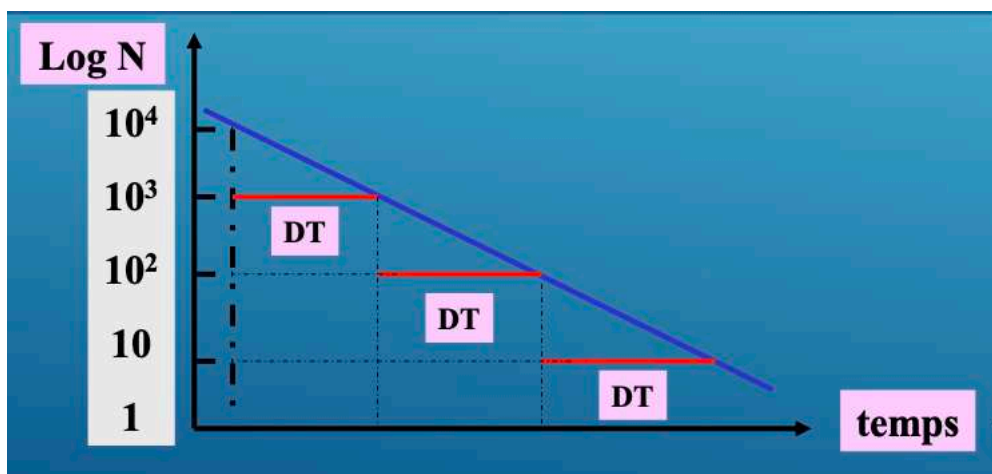
➤ *Durée et nombre de germes*

⚠ **LA STÉRILISATION SUIT UNE LOI DÉCROISSANTE DU NOMBRE DE MICROORGANISMES EN FONCTION DU TEMPS À TEMPÉRATURE CONSTANTE** ⚠

Le nombre de germes survivants est inverse à la durée du traitement.  
On peut prendre en compte la formule suivante :

$$\log\left(\frac{N}{N_0}\right) = -kt$$

avec  $N_0$  : nombre initial de germes présents (vaut  $10^6$ )  
 $N$  : nombre de germes à l'instant  $t$   
 $kt$  : constante



Pour comprendre et étudier la durée et le nombre de germes, on utilise plusieurs métriques :

→ **TEMPS DE RÉDUCTION DÉCIMAL = DT**

⚠ À une **température donnée**, **DT** correspond au **TEMPS nécessaire** (⚠ **PAS LA DURÉE**) pour **RÉDUIRE** la population de micro-organismes d'un **facteur de 10 soit 1log10**

Donc, après un temps **DT**, on a 10 fois moins de bactéries qu'au départ.

Le **DT** est constant pour une souche donnée.

Exemple : Pour *Bacillus stearothermophilus*, **DT = 1min30–2min**.

⚠ POUR UNE **STÉRILISATION EFFICACE**, IL FAUT UNE **DÉCROISSANCE D'UN FACTEUR  $10^6$**  COMPARÉ À LA POPULATION INITIALE, SOIT **6log10**

Exemple : Pour *Bacillus* ou *géobacillus stearothermophilus* :  $6 \times DT = 2\text{min} \times 6 = 12\text{min}$ , on rajoute une **marge de sécurité** de 3 min

Cela donne, pour la **stérilisation à la chaleur humide**, une **durée de 15 minutes à 121°C**

→ VALEUR D'INACTIVATION THERMIQUE Z

**Z = INACTIVATION THERMIQUE CORRESPOND À L'ÉLEVATION DE TEMPÉRATURE NÉCESSAIRE POUR RÉDUIRE LA VALEUR DE  $D_T$  D'UN FACTEUR 10**

**PLUS LA TEMPÉRATURE DU TRAITEMENT EST ÉLEVÉE, PLUS LE  $D_T$  DIMINUE**

Exemple : Pour *Bacillus stearothermophilus*,  $Z = 10^\circ\text{C}$ . Donc pour une élévation de  $10^\circ\text{C}$  ( $131^\circ\text{C}$  dans l'enceinte), le  $D_T$  est divisé par 10 et ne vaut plus que 0,2min soit 12sec (*ceci est bien sûr théorique*).

→ LE TEMPS ÉQUIVALENT  $F_T$

**$F_T$  = TEMPS ÉQUIVALENT CORRESPOND AU TEMPS NÉCESSAIRE POUR OBTENIR LE MÊME EFFET QU'UN TEMPS DÉFINI À UNE TEMPÉRATURE DE RÉFÉRENCE**

Ce paramètre permet de **comparer** des **traitements thermiques différents**.

Exemple : **Par exemple, 1 min à  $121^\circ\text{C}$  équivaut à 2min à  $118^\circ\text{C}$ .**

Cela veut dire que si l'appareil varie simplement de quelques degrés, on va doubler ou tripler le temps nécessaire pour avoir le même résultat de stérilisation.

→ LA VALEUR STÉRILISATRICE  $F_{2T}$

**$F_{2T}$  = VALEUR DE STÉRILISATION QUI CORRESPOND À LA SOMME DES EFFETS STÉRILISANTS SUR L'ENSEMBLE DU CYCLE DE STÉRILISATION.**

Elle permet de **vérifier** si la **stérilisation** à la **chaleur humide** a été **efficace ou non** (dans notre cas de figure).

A retenir :

Quand  $Z = 10^\circ\text{C}$  et que la  $T = 121^\circ\text{C}$ , la **valeur stérilisatrice** est notée  **$F_0$**  (que pour la **chaleur humide**) et permet la **comparaison** de l'**efficacité** de **traitements différents**.

**$F_0$  doit être au minimum de 8 min pour que la stérilisation à chaleur humide soit dite efficace.**

C'est l'**équivalent** d'une stérilisation pour laquelle il y aurait eu une **décroissance** de  **$8 \log_{10}$**  donc de  **$10^8$**  pour des spores très résistants.

Par exemple, on peut dire qu'une stérilisation où  $F_0 = 35\text{min}$  est acceptable mais on ne peut pas dire qu'elle est acceptable si  $F_0 = 4\text{min}$ .

Le but de la **stérilisation** est d'obtenir une **probabilité de non-stérilité de  $10^{-6}$** , soit **une unité non stérile sur 1 million d'unités stérilisées**.

Le niveau **d'assurance stérilité minimale** de  $10^{-6}$  (= réduction d'un facteur  $10^{-6}$ , c'est des maths, soit on multiplie par  $10^{-6}$  soit on divise par  $10^6$ ). Cela se traduit donc par une **réduction de 6 log de la contamination microbienne**.

## **Stérilisation par LA CHALEUR HUMIDE**

C'est une **méthode de choix** si le produit la **supporte**, par **son efficacité, l'innocuité (= non nuisible)**, de son **procédé** (ce n'est que de l'eau transformée en vapeur), ses **températures relativement basses (120 - 140°C)** et la **maîtrise des moyens de contrôle**.

Il faut vérifier la qualité avant et lors de la stérilisation :

✓ **Qualité de l'eau** : **traitée** pour **éviter** les **impuretés** et **l'entartrage** (= déminéralisée), **filtration de l'eau**.

✓ **Qualité de la vapeur** : purger le système pour éviter les poches d'air (qui diminuent l'efficacité de la stérilisation).

✓ **Le titre de vapeur saturée** doit être de **99%** (poids vapeur/poids eau liquide), cela veut dire que la **vapeur doit rester à l'état gazeux pour assurer la stérilisation**.

✓ **Pureté chimique de l'eau** : pas de traces de graisses, de particules métalliques.

Il faut aussi noter que la stérilisation humide utilise un autoclave ≠ de stérilisation par chaleur sèche ou on utilise une étuve

Un **cycle de stérilisation** à la **CHALEUR HUMIDE** est composé de **4 phases** distinctes (VPRS) :

- 1) **PHASE DE VIDE** = élimination de l'air
- 2) **PHASE DE PLATEAU** = **121°C pendant 15 min puis 134°C pendant 10 min**
- 3) **REFROIDISSEMENT**
- 4) **SÉCHAGE**

*On ne s'inquiète pas j'ai un mémo ! on retient les initiales : **VPRS** = **V**ide – **P**lateau – **R**efroidissement – **S**échage*

*Si ça vous aide, on garde sinon on laisse ce n'est pas grave !*

*Allez on continue ! C'EST REPARTIIIIII*

Les **AVANTAGES** :

- FACILITÉ D'UTILISATION DU MATÉRIEL
- INNOCUITÉ (= *ce qui n'est pas nuisible*) DE L'AGENT STÉRILISANT : **on injecte peut de vapeur / produit donc il y aura peu d'oxydation**

Les **INCONVÉNIENTS** :

- FAIRE ATTENTION AUX OBJETS THERMOSENSIBLES
- FAIRE ATTENTION AUX OBJETS SENSIBLES À L'OXYDATION

Les **APPLICATIONS** :

- POUR LES MÉDICAMENTS (méthode de référence) +++
- MATÉRIEL MÉDICO CHIRURGICAL
- ACIER INOXYDABLE
- VERRE
- LATEX

DIFFÉRENCE CHALEUR HUMIDE ET CHALEUR SÈCHE :

⇒ CHALEUR HUMIDE = CHALEUR + VAPEUR D'EAU

⇒ CHALEUR SÈCHE = CHALEUR

## **Stérilisation par LA CHALEUR SÈCHE**

Cette technique utilise de **l'air chaud à pression atmosphérique**, dans une **étuve** qui ne contient pas de vapeur.

On aura besoin de plus de chaleur car dans l'environnement, il y a de l'air alors que pour la stérilisation à la chaleur humide il y a de l'eau sous forme de vapeur.

Or l'air est un moins bon conducteur que l'eau (l'eau est un meilleur conducteur thermique que l'air) donc pour la stérilisation à la chaleur sèche on a besoin de plus de chaleur.

- A **180°C pendant 2h**+++++++ pour la stérilisation des contenants en **verre** dans le cadre des procédés de **fabrication aseptique** -> **excellente méthode +++**

- À **220°C** ou plus pour la **dépyrogénéation des contenants en verre** (ampoules, flacon ppi).

Dépyrogénéation = enlever les pyrogènes. Les pyrogènes correspondent à des composants de la membrane des bactéries.

Si on ne fait pas la dépyrogénéation, ces pyrogènes vont persister et une fois injectés au patient, ils donneront de la fièvre.

Les **INCONVÉNIENTS** :

- le **temps** pour atteindre la **température de stérilisation** est **beaucoup plus long** à cause de la **faible conductivité thermique de l'air**.

Il faudra donc une **température plus élevée** et un **temps plus long** pour stériliser les objets.

Les **APPLICATIONS** : pour **objets métalliques** et **réipients verre p.p.i**, **mais jamais pour les médicaments !!!**

## FILTRATION STÉRILISANTE

Cette technique s'applique aux **fluides** : gaz, liquides monophasiques.

Cette technique est utilisée pour les solutions ayant un **principe actif thermolabile** (= sensible à la température).

Le PA doit être soluble++++.

Si on est face à une suspension/émulsion, on va filtrer et on retiendra les microorganismes mais aussi le PA.

Pour le **choix du filtre** :

- Il doit être **COMPATIBLE** avec le **PA dissous**
- Il doit avoir un **faible taux de rétention du PA**

- ! Le diamètre des pores doit être de **0,22µm** pour assurer la stérilisation +++ !

Avec ce filtre on peut retenir les bactéries mais **PAS LES VIRUS** (car ils sont trop petits).

- Les mécanismes : **criblage, impact inertiel, absorption**

Les **paramètres importants** :

- La **nature du filtre** : cellulose, nylon, polypropylène
- Sa **porosité** (= Absence de délimitation claire entre deux domaines, deux lieux)
- Son **seuil de rétention**
- La **perte de charge**

L'efficacité de la filtration est confirmée avec une **suspension de micro-organismes vivants de petite taille** qui sera elle aussi filtrée.

Le témoin biologique de référence est **PSEUDOMONAS DIMINUTA = 0,3µm**. Le **filtrat** ne doit **PAS donner le développement microbien dans un milieu approprié** sinon cela veut dire que le filtre est endommagé.

## FORMALDÉHYDE

- **LE FORMALDÉHYDE (FORMAL) = évaporation sous forme de monomères gazeux. ++++**

La pénétration de ces monomères est **lente** et **faible** ce qui crée une **alkylation** et une **dénaturation** des protéines.

Cette technique peut poser **problème** car les **monomères** peuvent se **polymériser** et donc **diminuer l'efficacité de la stérilisation**.

Son **prix de revient** est **faible**.

**⚠ Le formaldéhyde n'agit qu'en présence de vapeur d'eau et à 50°C. ⚠**

**ATTENTION** : il n'existe **pas de système de détection du gaz** car une fuite serait directement détectable du fait de son odeur caractéristique.

Les **INCONVÉNIENTS** :

- **faible pénétration**
- maîtrise difficile des paramètres de stérilisation,
- **polymérisation des monomères : baisse efficacité**
- corrosion du matériel
- **irritant pour la peau et l'appareil respiratoire**

**⚠ C'EST UNE MOLÉCULE AGRESSIVE !! ⚠**

Les **APPLICATIONS** :

- stérilisation des surfaces, mais **absolument pas pour les médicaments !!!**

## OXYDE D'ÉTHYLÈNE

- **OXYDE D'ÉTHYLÈNE = gaz inodore, très réactif, inflammable et explosif si la température est entre 3% et 83%.**

*petite explication par rapport à l'oxyde d'éthylène. ce gaz est très explosif entre 3% et 83% de plus pour être explosif se gaz doit être en contact avec de l'oxygène. en fait ces pourcentages correspondent à des concentrations d'OE. à une température donnée si OE<3%, la quantité de gaz est trop faible donc l'OE ne sera pas explosif. à une température donnée si OE>83%, la quantité d'oxygène dans l'air est trop faible donc l'OE ne sera pas explosif. Donc pour être explosif l'OE doit être entre 3% et 83%.*

Pour **réduire le risque d'explosion**, on le **mélange** avec un **gaz inerte (N2 ou CO2)**. Ce gaz agit également par **alkylation** et intervient donc dans le **métabolisme microbien**. Il nécessite une **certaine humidité pour pouvoir agir**.

Les **AVANTAGES** :

- excellente diffusibilité et bonne pénétration au sein des solides poreux

Les **INCONVÉNIENTS** :

- réactivité
- inflammabilité
- explosivité

=>dangerosité du gaz.

PARAMÈTRES D'EFFICACITÉ À RETENIR : ++++

-**concentration en Oxyde d'éthylène** qui dépend :

- > de la température,
- > de la nature de l'objet,
- > du temps de contact.

-**Température : entre 37°C et 60°C ++++++ (CE N'EST DONC PAS À TEMPÉRATURE AMBIANTE)**

-**Humidité relative** : elle permet la **diffusion** de l'**oxyde d'éthylène** à travers les membranes des germes, favorise l'**alkylation** et la **transformation** des **formes sporulées** en **formes végétatives**.

-**Durée d'exposition** : dépend de la **concentration en OE** et de la **température**, détermine la **qualité de stérilisation**, 30 min à 10h selon les systèmes.

Les **AVANTAGES** :

- bonne diffusibilité

Les **INCONVÉNIENTS** :

- la toxicité
- la désorption lente sauf pour les polyéthylènes qui ont un relargage rapide
- formation de dérivés toxiques si ajout H<sub>2</sub>O ou Cl<sup>-</sup> (éthylène chlorhydrine, éthylène glycol)
- maîtrise de l'humidité difficile
- seuil olfactif haut (ça explose avant repérage) -> mise en place de système de détection.

Les **APPLICATIONS** :

- stérilisation des médicaments s'il n'y a VRAIMENT AUCUNE AUTRE MÉTHODE
- stérilisation du matériel médico-chirurgical
- stérilisation du matériel à usage unique

Je site : « il n'y aura pas de question sur la stérilisation par gaz plasma et pas rayonnement ionisants »

*C'est enfin finit !!! Bravo!!!, tu es vraiment le boss que tu penses être !! Tu mérites vraiment ta place dans la filière de ton choix !*

*Et maintenant je te propose ..... Mes vraies dernières dédis*

Dédis à toi, tu es vraiment une machine, cette année peut paraître atroce mais ce n'est pas grave, bien ça sera l'heure du bronzage punta-cana et des soirées entre copains sur la plage alors ne lâche rien car tu n'as jamais été aussi proche de la fin

Dédis à Margaux qui est vraiment une personne formidable, elle est devenue ma meilleure amie en 0,000000...1 seconde

Dédis à Camille, toujours partante pour tout (même pour les choses les plus aléatoires)

Dédis à la natation qu'on commence mercredi avec Camille et Chloé (encore un de nos plans boubiers)

Dédis à notre futur salon de coiffure avec Chloé (si vous avez besoin d'une coupe de cheveux gratuite et de rire, n'hésitez pas à nous contacter)

Dédis à Amandine car elle fait aussi partie de mon cercle très proche de copines aléatoires

Dédis encore une fois aux girls night, on ne s'en lassera jamais

Dédis à la PHARMA

Dédis à notre voyage en corse qui s'annonce boubier ++++++

Dédis à Eugé, trop hâte de faire une méga séance potins (j'ai plein plein plein de choses à te raconter)

Dédis à mon système immunitaire (aussi bancal que ma vie et c'est complètement ok)

Dédis à Vaïana, la meilleure CT PBE du monde (l'idée des petits sachets+++)

Dédis à Paris, ma ville de cœur (j'ai plein de choses à faire là-bas et de personnes à retrouver)

Dédis à ma Maman car je ne sais objectivement pas comment elle peut encore me supporter après 20 ans de cohabitation

