



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année 2025

THESE n° 26

THESE

Pour le DIPLÔME DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Présentée et soutenue publiquement le 21 février 2025 par

Mme BRIOT Cécile

Née le 18 avril 2000 à Lyon (69004)

**FAISABILITÉ ET ÉTUDE DE STABILITÉ D'UNE SOLUTION DE CHLORURE D'ALUMINIUM
HEXAHYDRATÉ À 50 % (M/V) EN TANT QU'AGENT HÉMOSTATIQUE**

JURY

Présidente du jury : Mme LOLLO Giovanna, MCU-HDR
Directeur de thèse et Tuteur pédagogique : M. BRIOT Thomas, MCU-PH
Autre membre du jury : M. MERIENNE Camille, Praticien Hospitalier

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président Recherche, partenariats, innovation et ingénierie	Philippe CASSAGNAU
Vice-Président du Conseil d'Administration	Philippe CHEVALIER
Vice-Présidente de la Commission Formation	Christophe VITON
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTÉ

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB-Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DÉPARTEMENTS PÉDAGOGIQUES

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE GALÉNIQUE

- **CHIMIE GÉNÉRALE, PHYSIQUE ET MINÉRALE**
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
- **CHIMIE ANALYTIQUE**
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (PR)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH-HDR)
Monsieur Waël ZEINYE (MCU)
- **PHARMACIE GALÉNIQUE-COSMETOLOGIE**
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)
Monsieur Thomas BRIOT (MCU-PH)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
- **BIOPHYSIQUE**
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)
Madame Sarah CHAIB (AHU)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTÉ PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTÉ**
Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)
Monsieur Hojjat VAHIDI (ATER)
- **ÉCONOMIE DE LA SANTÉ**
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (PR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Madame Maryem RHANOU (MCU)
- **INGÉNIERIE APPLIQUÉE À LA SANTÉ ET DISPOSITIFS MÉDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITÉ**
 Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (PU)
 Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (PU-PH)
 Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHÉMATIQUES – STATISTIQUES**
 Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
 Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
 Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTÉ PUBLIQUE**
 Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)
 Monsieur Matthieu LEBRAT (AHU)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE SCIENCES DU MÉDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
 Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
 Madame Amanda GARRIDO (MCU)
 Madame Christelle MARMINON (MCU)
 Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
 Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THÉRAPEUTIQUE**
 Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
 Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
 Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
 Monsieur François HALLE (MCU)
 Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
 Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
 Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU-HDR)
 Madame Isabelle KERZAON (MCU)
 Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINÉTIQUE ET ÉVALUATION DU MÉDICAMENT**
 Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
 Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
 Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
 Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
 Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
 Madame Delphine HOEGY (MCU-PH)
 Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
 Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
 Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
 Madame Léa PAYEN (PU-PH)
 Madame Francesca ANGILERI (MCU)
 Monsieur David BARTHELEMY (AHU)
- **PHYSIOLOGIE**
 Madame Elise BELAIDI (PU)

Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (PU-PH)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Romain GARREAU (AHU)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Monsieur Sylvain BERTRAND (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Aurélie SANDRE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMÉDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
Madame Anaïs NOMBEL (AHU)

- **HÉMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
Madame Sarah HUET (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUÉE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
Madame Florence MORFIN (PU-PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
Madame Émilie FROBERT (MCU-PH)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
Madame Floriane LAUMAY (MCU)
Monsieur Matthieu CURTIL DIT GALIN (AHU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MÉDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMÉDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLÉCULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (PU-PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU-HDR)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PHU : Praticien hospitalo-universitaire
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signatures de l'étudiant et du Président du jury :



L'Apothicaire

(Musée des Hospices Civils de Lyon)

Remerciements

À la Présidente du jury,

Mme Giovanna LOLLO, de l'honneur que vous me faites à présider ma thèse. Merci pour l'intérêt porté à mon travail et pour votre disponibilité.

À mon Directeur de thèse,

M. Thomas BRIOT, initiateur du projet, je te remercie sincèrement pour ton accompagnement tout au long de ma thèse. Merci de m'avoir confié cette étude, de m'avoir fait confiance pour la rédaction de l'article scientifique et d'être resté disponible et compréhensif. Ce fut un plaisir de travailler avec toi.

À M. Camille MERIENNE, je vous remercie pour votre présence et votre participation à l'évaluation de mon travail. Votre aide précieuse pour les tests physico-chimiques et votre expertise ont grandement enrichi ce travail.

À M. Pierre CASSIER, je tiens à exprimer ma reconnaissance pour votre implication dans les tests microbiologiques effectués régulièrement, ainsi que pour vos conseils lors du lancement des tests.

Enfin, je remercie chaleureusement ma famille, mes amis et mes camarades de travail, qui m'ont accompagnée au cours de toutes ces années.

Table des matières

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1.....	4
REMERCIEMENTS	10
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	12
ARTICLE	15
Introduction	16
Materials and Methods	17
Results.....	18
Discussion	19
Conclusions	19
CONCLUSIONS GÉNÉRALES.....	21

Introduction générale

En juillet 2023, le service de dermatologie de l'Hôpital de la Croix-Rousse à Lyon, sollicite la pharmacie à usage intérieur pour obtenir une solution stérile à base de chlorure d'aluminium hexahydraté dosée à 50 % (m/v), pour les interventions chirurgicales mineures.

L'hémostase est un processus physiologique qui permet d'arrêter l'écoulement du sang en cas de blessure. Ce mécanisme est déclenché par la libération de facteurs de coagulation dans le sang, favorisant la formation d'un caillot. Il se déroule en trois étapes principales (Figure 1), précédées par une vasoconstriction transitoire.

L'hémostase primaire aboutit à la formation d'un thrombus plaquettaire blanc, aussi appelé agrégat plaquettaire ou clou plaquettaire. Cette étape repose sur l'interaction entre les plaquettes et les surfaces endothéliales. L'hémostase secondaire, ou coagulation, repose sur l'action des facteurs de la coagulation qui activent la thrombine, qui, ultérieurement, active la fibrine. Cette cascade de coagulation conduit à la formation d'un thrombus rouge, composé essentiellement de globules rouges et de fibrine, qui consolide ainsi l'agrégat plaquettaire et stabilise le caillot. Enfin, la fibrinolyse correspond à la lyse de la fibrine qui entraîne sa dissolution et la cicatrisation de la paroi vasculaire.

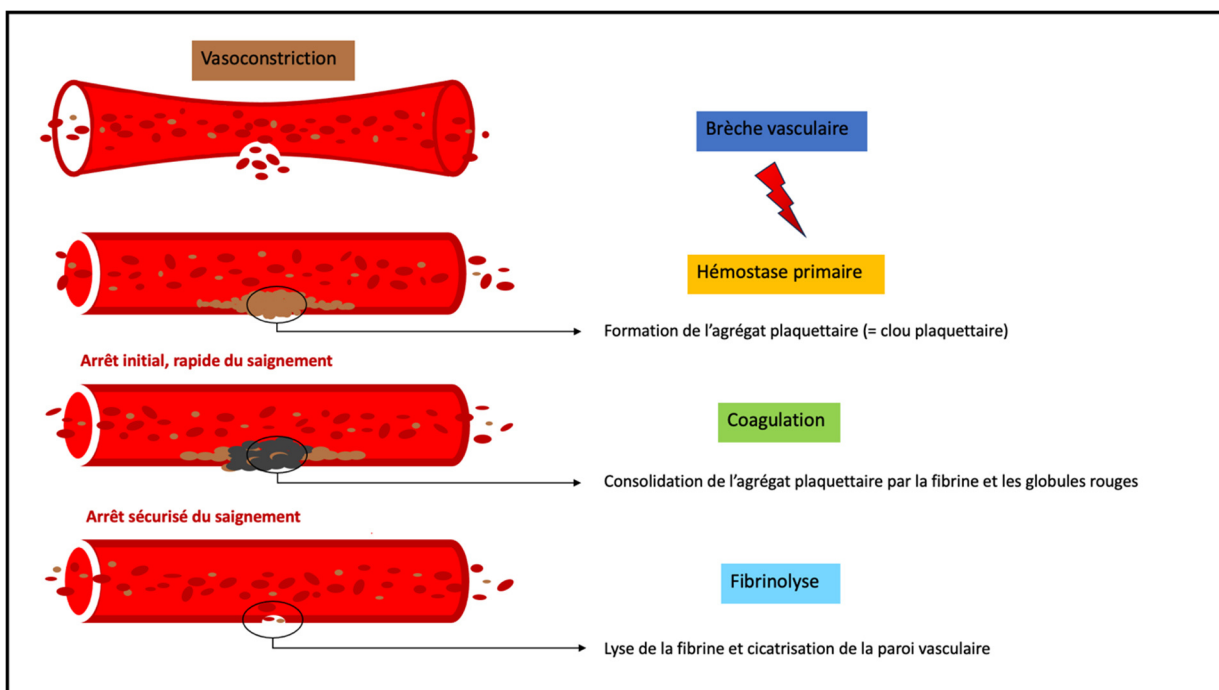


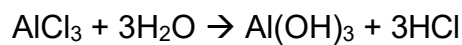
Figure 1 : Schéma de l'hémostase, les étapes clés de la coagulation sanguine.

Bien qu'il existe divers traitements hémostatiques, ceux-ci ne couvrent pas l'utilisation dans les chirurgies cutanées mineures. Parmi ces traitements figurent l'acide tranexamique, disponible sous-forme injectable et voie orale qui inhibe les activités fibrinolytiques. Les antivitamines K (Warfarine, Acénocoumarol, Fluindione), les héparines (Héparine sodique, Énoxaparine, Tinzaparine), ainsi que les anticoagulants oraux directs, qui incluent les inhibiteurs de la thrombine (Dabigatran, Argatroban, Ximélagatran) et les inhibiteurs du facteur Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Édoxaban, Bétrixaban), sont administrés dans le traitement et la prévention des événements thromboemboliques veineux et exercent également une activité antithrombotique. D'autres approches incluent le collagène topique, utilisé pour favoriser l'hémostase et la cicatrisation, et également employé dans d'autres

applications comme la cosmétologie. Les sutures et agrafes chirurgicales restent des options privilégiées pour favoriser la fermeture des plaies, souvent en concurrence avec les points de sutures traditionnels. Parmi les solutions biologiques, le fibrinogène intervient dans l'hémostase en cas de brèche vasculaire, notamment en cas de déficit en fibrinogène, tandis que les cellules sanguines autologues sont utilisées dans le cadre de greffes à partir des propres cellules du patient.

La demande du service de dermatologie est basée sur l'utilisation détournée de solutions à base de chlorure d'aluminium hexahydraté comme Drysol™ et Xerac AC™ décrite dans le 4^e traité de dermatologie de J. L. Bologna. Ces solutions sont initialement indiquées dans le traitement de l'hyperhidrose à des concentrations de 6,25 % (m/v), et également 12 % (m/v) et 20 % (m/v) pour le Drysol™.

L'activité du chlorure d'aluminium pourrait être déclenchée par sa réaction d'hydrolyse en acide chlorhydrique, comme le décrit l'équation suivante :



Cette hydrolyse conduirait à la précipitation des protéines dans les tissus, créant ainsi une obstruction mécanique de l'hémorragie ou activant la voie extrinsèque.

La solution de Monsel, à base de subsulfate de fer, a été formulée par Léon Monsel au XIX^e siècle et présente des similitudes intéressantes avec la solution de chlorure d'aluminium. Son acidité lui permet d'être stable, notamment en empêchant le développement de germes à long termes, réduisant ainsi le risque d'infections nosocomiales. Cependant, plusieurs limites ont été rapportées, rendant ainsi préférable l'utilisation d'une solution de chlorure d'aluminium. En effet, la solution de Monsel entraîne une ferrugination des fibres de collagène avec des réactions granulomateuses et laissant des tâches sur les zones traitées. L'autre inconvénient majeur est la plus forte douleur lors de l'application de solution de subsulfate de fer à celle de solution de chlorure d'aluminium.

La réalisation d'une préparation hospitalière^{1,2}, qui peut être préparée à l'avance et en petites séries, doit néanmoins répondre à plusieurs exigences. En effet, sa faisabilité, et sa stabilité physico-chimique et microbiologique doivent être démontrées pour permettre la préparation à l'avance de la solution, et fixer la date limite d'utilisation du produit. Une préparation hospitalière est dispensée sur prescription médicale et est destinée à un ou plusieurs patients d'un établissement de santé. La préparation de cette solution de chlorure d'aluminium hexahydraté (Figure 2), ainsi que l'étude de sa stabilité sur une période de 6 mois, m'ont donc été confiées.

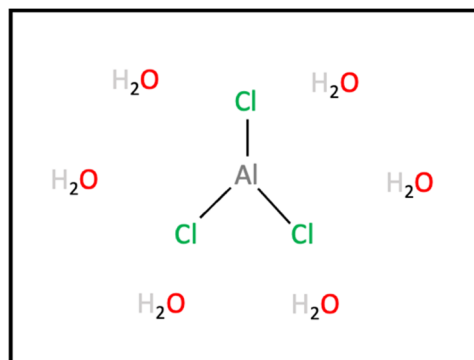


Figure 2 : Structure chimique du chlorure d'aluminium hexahydraté.

Ainsi, l'objectif de cette étude était d'évaluer les stabilités physico-chimique et microbiologique d'une solution de chlorure d'aluminium hexahydraté à 50 % (m/v) sur une période de 6 mois. Pour cela deux types d'expérimentations ont été réalisées. Les expérimentations physico-chimiques ont inclus la mesure du pH, de l'osmolalité, de la concentration en chlorure, par la méthode de Mohr, ainsi que l'identification de l'aluminium, suivant respectivement les monographies 2.2.3, 2.2.35 et 2.3.1 de la Pharmacopée Européenne. Par ailleurs, les expérimentations relatives à la stérilité ont consisté en l'essai d'applicabilité de la méthode et l'essai de stérilité proprement dit, conformément aux directives de la monographie 2.6.1 de la Pharmacopée Européenne.

Références ajoutées :

1. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Les préparations hospitalières [Internet]. 2021 Juillet. Disponible : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/les-preparations-hospitalieres?>
2. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Bonnes Pratiques de Préparation [Internet]. 2023 Août. Disponible : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/02/20230802-bonnes-pratiques-de-preparation-08-2023.pdf>

Article publié dans la revue *European Journal of Hospital Pharmacy*



OPEN ACCESS

Development of a 50% (w/v) aluminium chloride hexahydrate solution as haemostatic agent

Cécile Briot,¹ Pierre Cassier,^{2,3} Isabelle Fredenucci,^{2,3} Alicia Ehmke,^{2,3} François Durupt,⁴ Camille Merienne ,⁵ Thomas Briot ,^{1,6}

¹Pharmacy Department, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Lyon, France

²Institute of Infectious Agents, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

³Centre International de Recherche en Infectiologie CNRS, UMR5308, INSERM, U1111, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

⁴Dermatology Department, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Lyon, France

⁵Pharmacy Department, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Centre, Lyon, France
⁶LAGEPP, CNRS UMR5007, Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne, France

Correspondence to
Dr Thomas Briot; thomas.briot@chc-lyon.fr

Received 20 September 2024
Accepted 16 December 2024

EAHP Statement 3:
Production and compounding.

ABSTRACT

Objectives Acceleration of the haemostasis process after dermatological surgery predominantly relies on mechanical methods, such as the use of sutures or staples. To our knowledge, there is currently no commercialised haemostatic agent for this specific application. Due to the protein precipitation properties of the 50% (w/v) aluminium chloride hexahydrate solution, its physicochemical stability and maintenance of sterility over a 6 month period were assessed.

Methods Aluminium chloride hexahydrate was dissolved in sterile water to obtain a 50% (w/v) solution, which was subsequently sterilised through filtration. The solution was then placed in brown glass vials and kept at 20–25 °C. The physicochemical stability and sterility of the solution were assessed at four different time points (D0, M1, M3 and M6). At each time point, pH and osmolality were measured, the chloride concentration of the sample was evaluated using the Mohr method, and aluminium identification was carried out through a precipitation method. In addition, the sterility of the solution was also assessed at each time point, according to the European Pharmacopoeia method.

Results The pH, osmolality and chloride concentration values remained stable and were concordant with the expected values throughout the study. Aluminium was identified in each sample. The sterility of the solution was maintained over the study period.

Conclusions The physicochemical stability and sterility of the 50% (w/v) aluminium chloride hexahydrate solution were maintained for 6 months. These results indicate that the solution can be prepared in advance.

INTRODUCTION

Acceleration of the haemostasis process during dermatological surgery predominantly relies on mechanical methods, such as the use of sutures, or physical treatments, such as electrocoagulation. Despite the diversity of haemostatic treatments available for different surgical applications, there is no chemical haemostatic treatment currently available commercially for minor dermatological procedures. The main broad classes of topical haemostatic agents include mechanical agents, physiologic agents, physical–biological agents and caustic agents. Mechanical agents include pressure, a traditional technique performed using sutures, clips and gauze sponges.^{1 2} Caustic agents include Monsel's solution, zinc paste, silver nitrate, mineral zeolite and aluminium chloride solutions. Aluminium chloride (AlCl₃) solution has several advantages because it is easy to use, inexpensive and can be stored at room temperature. It also

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

⇒ Aluminium chloride solutions are used to accelerate haemostasis after minor dermatological surgeries.

WHAT THIS STUDY ADDS

⇒ The stability of an aluminium chloride hexahydrate 50% w/w solution was demonstrated for 6 months.

HOW THIS STUDY MIGHT AFFECT RESEARCH, PRACTICE OR POLICY

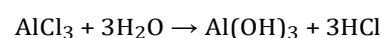
⇒ Pharmaceutical preparations can now be prepared in advance in hospital pharmacies.

causes less serious side effects compared with: zinc paste, which is irritating³; Monsel's solution, which can cause the tattoo effect and promote melanocyte activity^{3–5}; and silver nitrate, which can cause burning sensations.³

Aluminium chloride solutions accelerate the haemostasis process after dermatological surgery⁶ through protein precipitation.^{3 7} It is specifically used to treat superficial lesions, and is generally applied using a sterile cotton tipped swab.^{3 6}

As the concentration of aluminium chloride in solution increases, haemostasis is accelerated. This was illustrated by Nouri *et al*⁸ who reported that haemostatic time after using sutures was 80.0 s compared with 32.30 s, 12.40 s and 7.20 s using aluminium chloride solutions at 10%, 25% and 50%, respectively. Aluminium chloride hexahydrate solutions, initially used for hyperhidrosis, have been described as haemostatic agents. Bologna *et al*⁶ described the use of 6.25%, 12% or 20% (w/v) aluminium chloride hexahydrate solutions (Drysol and Xerac AC), and Tompeck *et al*⁹ used 20% or 40% (w/v) aluminium chloride hexahydrate solutions. Moreover, it is advised to use the 50% (w/v) aluminium chloride hexahydrate solution after minor dermatological surgeries, applied using a sterile cotton tipped swab⁸ and not directly on large open wounds, due to tissue irritation as well as delayed re-epithelization at the wound site.^{3 7 9}

The activity of aluminium chloride could be triggered by its hydrolysis reaction into hydrochloric acid, as described by the following equation:



This hydrolysis would lead to precipitation of proteins in tissue,^{3 7} thereby creating mechanical obstruction of the haemorrhage or activating the



© European Association of Hospital Pharmacists 2025. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. Published by BMJ Group.

To cite: Briot C, Cassier P, Fredenucci I, *et al*. *Eur J Hosp Pharm* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/ejhp-2024-004356

extrinsic pathway^{3,9} where factor III (also known as tissue factor) interacts with factor VII to form the VIIa/III complex. Then, intrinsic and extrinsic pathways merge to the common pathway involving factors X, V, II, I and XIII.

This solution provides clinical benefit, acceleration of haemostasis after dermatological surgery, which meets a crucial need given the lack of alternative for this type of surgery. Thus aluminium chloride needs to be better characterised, and the aim of this study was to assess the physicochemical and microbiological stabilities of a 50% (w/v) aluminium chloride hexahydrate solution.

MATERIALS AND METHODS

Materials

All reagents used to prepare the aluminium chloride hexahydrate solution were pharmaceutical grade (Cooper, Melun, France; batch: 22080018 /A) and sterile water (Aguettant, Lyon, France; batch: C1112 and C1117). Aluminium chloride hexahydrate was chosen as it is very soluble in water, and a monograph is presented in the European Pharmacopoeia.

Equipment used to prepare the solution included polypropylene 20 mL syringes (B Braun, Saint-Cloud, France), sterile brown glass vials and droppers (Remy & Geiser, Schleusingen-Hinternah, Germany; batch: A23005_31100460; reference: 0399-AR1029WEPGO) and 0.22 µm filters (Merck Millipore, Meyzieu, France; batch: R1AB86716; reference: SLGL0250S). Equipment used to control the physicochemical stability of the solution included SevenExcellence pH metre S400 (Mettler Toledo, Greifensee, Switzerland) and OsmoPRO-Multisample Micro-osmometer (Advanced Instruments, Norwood, MA, USA).

Chemical reagents were potassium chromate, 0.2 M silver nitrate, thioacetamide solution, ammonium chloride (Sigma Aldrich, Saint-Quentin-Fallavier, France; batch: 216615, batch: 209139, batch: K55027970, batch: AM1518045, respectively), hydrochloric acid, sodium hydroxide (Carlo Erba, Val-de-Reuil, France; batch: 403871, batch: 480507, respectively) and glycerol 85% (Cooper, batch: SEH5830).

The microbiological evaluation was performed using a Steritest Symbio LFH pump (Merck Millipore), a device for liquid in vials with mixed cellulose esters membrane 0.45 µm (Steritest NEO, TZHALV210; Merck Millipore), and membrane filters were rinsed with 250 mL bags of 0.9% (w/v) NaCl (Fresenius kabi, Louviers, France).

Growth media comprised thioglycolate broth and trypticase soy broth (TSB) (Biomérieux, Craponne, France). Microorganism test strains were *Clostridium sporogenes* NCTC 12935, *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 12924, *Staphylococcus aureus* NCTC 10788, *Aspergillus brasiliensis* NCPF 2275, *Bacillus subtilis* NCTC 10400 and *Candida albicans* NCPF 3179 (Bioball 30 UFC, Biomérieux). Bioballs were rehydrated and then diluted in 100 mL of 0.9% (w/v) NaCl bag (Fresenius kabi).

Methods

Solution preparation

The 50% (w/v) aluminium chloride hexahydrate solution was prepared by adding 100 g of aluminium chloride hexahydrate in a sufficient volume of water to dissolve it, and the volume was then completed to 200 mL. The solution was then stirred for 15 min, sterilised by filtration (0.22 µm), and bottled under a controlled atmosphere area (iso 5) in a brown glass vial (type I according to the European Pharmacopoeia). A bromobutyl dropper was finally applied on the glass vial.

Once prepared, the solution was kept at room temperature (18–25°C) and protected from light (brown glass). Its physicochemical stability was evaluated on the day of production (D0), and after 1, 3 and 6 months (M1, M3 and M6). Microbiological evaluations were also performed at the same time points (D0, M1, M3 and M6).

Physicochemical evaluations

pH

The conventional potentiometric detection method was used to determine the pH of one sample solution at each time points (D0, M1, M3 and M6).

Osmolality

The conventional osmolality assessment was used to determine the osmolality of a 1:10 diluted solution at each time point (D0, M1, M3 and M6). The calculated theoretical osmolality value of aluminium chloride hexahydrate is 828 mOsm/kg. Therefore, the 15% osmolality specification is ±124.2 mOsm/kg.

Chloride concentration

Determination of chloride concentration was carried out using the Mohr method, which involves titration with silver nitrate. Briefly, the aluminium chloride hexahydrate solution was diluted 10-fold in sterile water. A total of 1 mL of a 50 g/L chromate potassium solution was then placed into a beaker, resulting in a yellow solution. Titration consists of gradually adding 0.2 M silver nitrate solution until an orange colour appears. The theoretical chloride concentration is 6210 mmol/L. Thus, the 10% chloride concentration is ±621.0 mmol/L.

Aluminium identification

Identification of aluminium involves a series of three distinct reactions according to the European Pharmacopoeia monograph 2.3.1 (11th edition).¹⁰ The first reaction consists of mixing 2 mL of aluminium chloride hexahydrate solution with 0.5 mL diluted hydrochloric acid at 37%, adjusted to 100 mL, followed by addition of 0.5 mL thioacetamide reagent. No precipitate forms at this stage. The second reaction involves the dropwise addition of a 1 M sodium hydroxide solution, resulting in the formation of a white gelatinous precipitate that dissolves after further addition of a 1 M sodium hydroxide solution. The third reaction is summarised as the gradual addition of a 107 g/L ammonium chloride solution. A white gelatinous precipitate confirms the presence of aluminium.

Microbiological evaluations

Sterility testing was performed in accordance with monograph 2.6.1 of the European Pharmacopoeia (11th edition).¹¹ This process involves two tests: the validation test and the sterility assessment of the aluminium chloride hexahydrate solution. The validation test consists of verifying that the solution has no inhibiting effect on microbiological growth. Its confirmation enables the sterility assessments to be carried out.

The following acceptance criteria were used to report the results: microbiological growth of the reference strains after 5 days of incubation for the validation tests, and no culture growth in thioglycolate broth and TSB at D0, M1, M3 and M6 for sterility assessments.

Validation test

The initial step involves dilution of a 10 mL solution of 50% (w/v) aluminium chloride hexahydrate solution in a 100 mL

Table 1 Physicochemical and sterility evaluations over time

Parameter	Specifications	Day 0	Month 1	Month 3	Month 6
		Room temperature, protected from light			
Appearance	Lipid solution No macroscopic abnormalities (yes/no)	Yes	Yes	Yes	Yes
pH					
Measured value	Highly acidic solution	0.10	0.27	0.25	0.13
Osmolality (mOsm/kg)					
Theoretical value	828	749	742	741	753
Error (%)	15 (±124 mOsm/kg)	-9.54	-10.39	-10.51	-9.06
Chloride concentration					
Theoretical value (mmol/L)	6210	6420	6300	6600	6000
Error (%)	10 (±621 mmol/L)	3.38	1.45	6.28	-3.38
Aluminium identification					
Identification by colour reaction	Hydrochloric acid: no precipitation Dilute sodium hydroxide solution: formation of a white gelatinous precipitate, then dissolution of the precipitate Ammonium chloride solution: white gelatinous precipitate reappears	Conform	Conform	Conform	Conform
Microbiological examination of sterile products: sterility tests					
Thioglycolate broth	Validation test	Sterility test			
	<i>Clostridium sporogenes</i>	Validation test: microbial growth after incubation	Negative culture: validated sterility test	Negative culture: validated sterility test	Negative culture: validated sterility test
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		Negative culture: validated sterility test	Negative culture: validated sterility test	Negative culture: validated sterility test
	<i>Staphylococcus aureus</i>		Negative culture: validated sterility test	Negative culture: validated sterility test	Negative culture: validated sterility test
TSB	Validation test	Sterility test			
	<i>Aspergillus brasiliensis</i>	Validation test: microbial growth after incubation	Negative culture: validated sterility test	Negative culture: validated sterility test	Negative culture: validated sterility test
	<i>Bacillus subtilis</i>		Negative culture: validated sterility test	Negative culture: validated sterility test	Negative culture: validated sterility test
	<i>Candida albicans</i>		Negative culture: validated sterility test	Negative culture: validated sterility test	Negative culture: validated sterility test

TSB, trypticase soy broth.

0.9% (w/v) sodium chloride bag, and then filtering the solution mixture on two membranes based on the Steritest system. The second step involves rinsing each membrane with 125 mL of 0.9% (w/v) sodium chloride. The third step involves rehydrating

Bacillus subtilis and *Pseudomonas aeruginosa* strains with sterile water, sampling and injecting each sample into a 100 mL 0.9% (w/v) sodium chloride bag. The whole bags are then filtered onto the Steritest system. Lastly, sterile culture media as well as thioglycolate broth for the growth of *Pseudomonas aeruginosa* and TSB for *Bacillus subtilis* growth are transferred and incubated for 5 days at specific temperatures: 32°C (±2°C) for the thioglycolate broth and 22°C (±2°C) for TSB. The same operation is repeated for the reference strains *Clostridium sporogenes* and *Staphylococcus aureus* incubated into thioglycolate broth, and for *Aspergillus brasiliensis* and *Candida albicans* incubated into TSB.

Sterility test

The procedure begins with dilution of 10 mL of 50% (w/v) aluminium chloride hexahydrate solution in 100 mL of 0.9% (w/v) sodium chloride solution. This diluted solution is then filtered on two membranes based on the Steritest system. Subsequently, the thioglycolate broth is transferred into one of the two bottles, while the TSB is transferred into the other one. Each of these media is incubated for 14 days at specific temperatures: 32°C (±2°C) for the thioglycolate broth and 22°C (±2°C) for TSB.

RESULTS

Physicochemical evaluations

pH

The pH changes remained <0.5 pH units over 6 months (table 1). Slight pH variations were within defined specifications and were therefore acceptable, with no impact of the storage on the stability of the aluminium chloride hexahydrate solution.

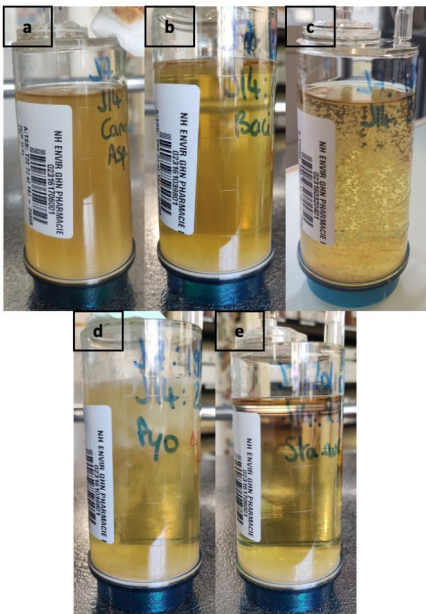


Figure 1 Observations after 2, 3 or 5 days of microbial growth during the validation test. (A) *Aspergillus brasiliensis* and *Candida albicans*, (B) *Bacillus subtilis*, (C) *Clostridium sporogenes*, (D) *Pseudomonas aeruginosa* and (E) *Staphylococcus aureus*.

Osmolality and chloride concentration

The experimental osmolality and chloride concentration were stable during the study period and remained within the confidence interval (table 1).

Aluminium identification

In each vial tested during the physicochemical stability test, aluminium was identified through the coloured reaction (table 1).

Microbiological evaluations

Validation test

The tested microorganisms exhibited growth after 2 days (*Clostridium sporogenes*, *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*), 3 days (*Bacillus subtilis* and *Pseudomonas aeruginosa*) or 5 days (*Aspergillus brasiliensis*) (figure 1), and hence the validation test was accepted (table 1).

Sterility test

The absence of any visible signs of microbiological growth at D0, M1, M3 and M6 indicated the sterility of the 50% (w/v) aluminium chloride hexahydrate solution during the study period (table 1).

DISCUSSION

This study demonstrated the physicochemical and microbiological stability of the 50% (w/v) aluminium chloride hexahydrate solution, prepared and sterilised using a filtration method, over a 6 month period stored at room temperature and protected from light.¹² The pH, osmolality and chloride concentration remained unchanged, as well as the sterility of the solution.

The analytical methods were selected in accordance with the European Pharmacopoeia.^{10 11 13 14} Although a forced degradation study is usually recommended,^{12 15 16} it was not carried out here because the electrolyte solution that we prepared (ie, aluminium and chloride) is not susceptible to degradation. The titration technique used was therefore sufficient to control the concentration over time and eliminate adsorption of elements, or evaporation of the solvent. The presence of aluminium was confirmed by an indirect assay using chloride ions. The combined quantification of chloride and identification of aluminium was used to confirm the conformity of the raw material (ie, $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) in the preparation. The glass in the vials used was type I, known to be inert and to have good chemical and thermal resistance.

The duration of the study may be considered limited, and could have been extended to 12 months; 6 months may not have allowed enough time to capture all of the potential variations in physicochemical stability and sterility. Moreover, performing an accelerate ageing process at elevated temperatures (40–50°C) could have been interesting because the absence of this process may limit the ability to anticipate physicochemical changes that could occur in the product over time, thus compromising its stability and quality.¹⁷

Regarding the choice of sterility assessment method, the European Pharmacopoeia advocates for membrane filtration rather than direct inoculation, considering it to be the most accurate technique; it was therefore decided to follow the guidelines of the European Pharmacopoeia. These guidelines recommend the use of a neutral solution of meat or casein peptone as rinse solution. Nevertheless, there were physicochemical interactions between the acidic 50% (w/v) aluminium chloride hexahydrate solution and a 0.1% (w/v) neutral solution of meat or casein peptone, making filtration impossible (data not shown); this is

the reason related to the use of a 0.9% (w/v) sodium chloride solution as the rinse solution. Regarding the validation test, it showed microbiological growth after incubation, and hence the 50% (w/v) aluminium chloride hexahydrate solution has no inhibitory effect on the growth of the microorganisms tested.

Aluminium chloride is not the only chemical haemostatic agent; other agents include ferric subsulfate, also known as Monsel's solution, zinc paste and silver nitrate. Monsel's solution can be considered as an alternative to the 50% (w/v) aluminium chloride hexahydrate solution due to similarities in their actions and characteristics (ie, coagulation of blood proteins).^{4 5} However, using the aluminium chloride hexahydrate solution is preferable to Monsel's solution, or to the other chemical haemostatic agents, because of the adverse effects they can cause, such as ferrugination of collagen fibres in the dermis and striated muscles, known as the tattoo effect, stimulation of melanocyte activity potentially leading to melanoma, delayed re-epithelization at the wound site and an increase in fibrosis.^{3-5 9} Although the adverse effects of the aluminium chloride hexahydrate solution are far less severe than those of Monsel's solution, it can cause painful paresthesia at the application site, tissue irritation and delayed re-epithelization at the wound site, as described in previous studies.^{3 5 9}

This study demonstrated that the 50% (w/v) aluminium chloride hexahydrate solution, used to accelerate the physiological process of haemostasis, had the advantage of being easily stored at room temperature and protected from light, and had a good shelf life. It is moreover affordable and simple to use.³ This new solution could be of great interest to hospital pharmacists, as it offers easier administration and more appropriate management of each patient following dermatological surgery. In addition, its in-hospital production offers the potential for continuous improvement in routine practice.

CONCLUSIONS

Physicochemical stability and sterility of the 50% (w/v) aluminium chloride hexahydrate solution were demonstrated for 6 months. This solution is now available in the dermatology department of the hospital. Potential side effects of this solution will be systematically collected and monitored over time.

X Thomas Briot @briotthomas2

Acknowledgements The authors thank Shanez Haouari, Direction de la Recherche en Santé, Hospices Civils de Lyon, for help with manuscript preparation.

Contributors Planning: CB, TB and PC. Conduct: CB and TB. Reporting: CB and TB. Conception and design: CB, PC, IF, FD and TB. Acquisition of data or analysis: CB, AE and CM. Interpretation of data: CB and TB. Writing—original draft preparation: CB. Writing review and editing: TB, PC and FD. TB is the guarantor. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not applicable.

Ethics approval Not applicable.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement All data relevant to the study are included in the article or uploaded as supplementary information.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, an indication of whether changes were made, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iDs

Camille Merienne <http://orcid.org/0000-0003-2245-6562>Thomas Briot <http://orcid.org/0000-0002-4693-4605>

REFERENCES

- Chiara O, Cimbanassi S, Bellanova G, et al. A systematic review on the use of topical hemostats in trauma and emergency surgery. *BMC Surg* 2018;18:68.
- Gabay M, Boucher BA. An Essential Primer for Understanding the Role of Topical Hemostats, Surgical Sealants, and Adhesives for Maintaining Hemostasis. *Pharmacotherapy* 2013;33:935-55.
- Palm MD, Altman JS. Topical hemostatic agents: a review. *Dermatol Surg* 2008;34:431-45.
- Brun G. Léon Monsel et sa solution. *Pharm* 2009;96:193-200.
- Olmstead PM, Lund HZ, Leonard DD. Monsel's solution: a histologic nuisance. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:492-8.
- Bologna J, Schaffer J, Duncan K, et al. Hemostasis methods. In: *Dermatology: the essential*. United Kingdom: Elsevier Masson, 2013: 1056.
- Howe N, Cherpelis B. Obtaining rapid and effective hemostasis: Part I. Update and review of topical hemostatic agents. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:659.
- Nouri S, Sharif MR, Panahi Y, et al. Efficacy and safety of aluminum chloride in controlling external hemorrhage: an animal model study. *Iran Red Crescent Med J* 2015;17:e19714.
- Tompeck AJ, Gajdhar AUR, Dowling M, et al. A comprehensive review of topical hemostatic agents: The good, the bad, and the novel. *J Trauma Acute Care Surg* 2020;88:e1-21.
- European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM). Identification reactions of ions and functional groups (Eur. ph. 2.3.1). In: *European Pharmacopoeia*. Council of Europe, 2016: 29-30. Available: <https://pheur.edqm.eu/app/11-4/content/11-4/20203E.htm>
- European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM). Sterility (Eur. ph. 2.6.1). In: *European Pharmacopoeia*. Council of Europe, 2011: 207-10. Available: <https://pheur.edqm.eu/app/11-3/content/11-3/20601E.htm?highlight=on&terms=2.6.1>
- ICH Expert Working Group. Validation of analytical procedures Q2(R2). 2023. 1-32. Available: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q2%28R2%29_Guideline_2023_1130.pdf
- European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM). Potentiometric determination of pH (Eur. ph. 2.2.3). In: *European Pharmacopoeia*. Council of Europe, 2004: 5003-4. Available: <https://pheur.edqm.eu/app/11-4/content/11-4/20203E.htm>
- European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM). Osmolality (Eur. ph. 2.2.35). In: *European Pharmacopoeia*. Council of Europe, 2008: 139-41. Available: <https://pheur.edqm.eu/app/11-4/content/11-4/20301E.htm>
- ICH Expert Working Group. Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2). 2003. Available: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>
- Blessy M, Patel RD, Prajapati PN, et al. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs—A review. *J Pharm Anal* 2014;4:159-65.
- González-González O, Ramírez IO, Ramírez BI, et al. Drug Stability: ICH versus Accelerated Predictive Stability Studies. *Pharmaceutics* 2022;14:1-21.

Conclusions générales

Thèse soutenue par Mme BRIOT Cécile

Le développement d'agents hémostatiques adaptés aux chirurgies dermatologiques mineures est essentiel, étant donné l'absence de solutions commercialisées pour cette indication. Ce travail s'est concentré sur la formulation et l'évaluation de la stabilité physico-chimique et de la stérilité d'une solution de chlorure d'aluminium hexahydraté à 50 % (m/v) sur une durée de 6 mois.

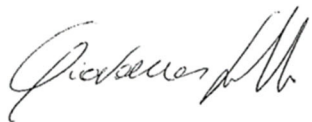
Les résultats obtenus montrent que les paramètres physico-chimiques (pH, osmolalité, concentration en chlorures) sont restés stables et conformes aux valeurs attendues sur toute la durée de l'étude. La présence d'aluminium a été confirmée dans tous les échantillons, et la stérilité de la solution a été maintenue pendant 6 mois. Ces résultats valident la faisabilité de préparer cette solution à l'avance pour un usage dermatologique. Par ailleurs, la solution est déjà utilisée dans le service de dermatologie de l'Hôpital de la Croix-Rousse, où elle contribue à améliorer la prise en charge des patients.

Dans le cadre de cette étude, un article scientifique a été rédigé et publié le 9 janvier 2025 dans la revue n°4356 *European Journal of Hospital Pharmacy*.

L'étude se poursuit afin d'évaluer la stabilité physico-chimique et la stérilité de la solution pendant 1 an afin de pouvoir augmenter la date limite d'utilisation de la solution après production au sein de la pharmacie à usage intérieur.

Le Président de la thèse,
Nom : LOLLO Giovanna

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 23 janvier 2025
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,
Le Directeur et par délégation
Le Directeur adjoint
Lars Petter JORDHEIM



Professeur C. DUSSART

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

BRIOT Cécile

Faisabilité et étude de stabilité d'une solution de chlorure d'aluminium hexahydraté à 50 % (m/v) en tant qu'agent hémostatique.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2025, 22 p.

RÉSUMÉ

Accélérer le processus d'hémostase après une chirurgie dermatologique repose essentiellement sur des méthodes mécaniques comme les sutures ou les agrafes. À ce jour, aucune spécialité pharmaceutique hémostatique n'est disponible pour cette application spécifique.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la stabilité physico-chimique et microbiologique d'une solution de chlorure d'aluminium hexahydraté à 50 % (m/v) sur une période de 6 mois, afin de valider sa formulation pharmaceutique.

Dans un premier temps, la solution de chlorure d'aluminium hexahydraté à 50 % (m/v) a été préparée puis filtrée en conditions aseptiques pour la rendre stérile, puis conservée dans des flacons en verre brun à une température comprise entre 20 et 25°C.

Dans un deuxième temps, la stabilité physico-chimique et microbiologique de la solution ont été évaluées à quatre temps différents (J0, M1, M3 et M6). Les paramètres mesurés sont le pH, l'osmolalité, la concentration en chlorures (par la méthode de Mohr) et la présence d'aluminium (par précipitation). La stérilité de la solution a été vérifiée conformément à la monographie 2.6.1 de la Pharmacopée Européenne.

Les résultats montrent que les paramètres physico-chimiques sont restés stables sur toute la période d'étude, tout comme la stérilité de la solution.

RÉSUMÉ en anglais

Accelerating the haemostasis process after dermatological surgery mainly remains on mechanical methods such as sutures or staples. To date, no haemostatic agent is available for this specific application on the market.

The aim of this study is to evaluate the physicochemical stability and sterility of a 50 % (w/v) aluminium chloride hexahydrate solution over a 6-month period, to validate its pharmaceutical formulation.

First, the 50 % (w/v) aluminium chloride hexahydrate solution was prepared, then sterilized under aseptic conditions thanks to a filtration method. The solution was then packaged in brown glass vials and kept at a temperature between 20 and 25°C.

The solution was then tested for physicochemical and microbiological stabilities at four different times (D0, M1, M3, and M6). The parameters measured were pH, osmolality, chloride concentration (by Mohr's method), and the presence of aluminium (by precipitation). Sterility was tested according to monograph 2.6.1 of the European Pharmacopoeia.

Results showed that physicochemical parameters remained stable over the entire period. The solution remained sterile throughout the study

MOTS CLÉS

Haemostatic ; 50 % (w/v) aluminium chloride hexahydrate solution Physicochemical ; Sterility Stability ; Dermatological surgery

JURY

Mme LOLLO Giovanna, MCU-HDR
M. BRIOT Thomas, MCU-PH
M. MERIENNE Camille, Praticien Hospitalier

DATE DE SOUTENANCE

21 février 2025

CONTACT

thomas.briot@univ-lyon1.fr