



Opérations pharmaceutique 2/2 : Stérilisations et Produits Actifs

Introduction :

But : **Priver** une substance des micro-organismes qui la souille (bactéries, virus, spores). La méthode de stérilisation dépend du produit à stériliser (on ne stérilise pas une table comme on stérilise un médicament).

But stérilisation : diminuer de 6log la contamination microbienne de départ. Il existe une probabilité de non-stérilité (risque de 10^{-6})

L'efficacité de la stérilisation dépend du **degré de contamination** initial → intérêt de contrôler l'**environnement** de la stérilisation (air filtré...)

!/ ** la stérilisation se fait à l'intérieur du conditionnement**

**!/ ** En milieu hospitalier, utilisation préférentiel de chaleur humide, éthylène glycol et filtration stérilisante

Rq : les solutions sucrées favorisent le faible développement de germes. Un sirop à concentration de saccharose **>65% masse/masse** n'a pas besoin de conservateur

I. LES METHODES DE STERILISATION

Méthodes abordées :

- *Chaleur humide
- *chaleur sèche
- *les gaz
- *l'irradiation
- *la filtration stérilisante

A. STERILISATION PAR LA CHALEUR

Meilleure méthode de stérilisation de médicaments mais contre indiquée pour les substances thermosensibles.

Cette méthode permet la **destruction de spores** qui sont souvent responsables de la résistance de micro-organismes à la stérilisation.

Le nombre de germes survivants est inversement proportionnel à la durée de traitement (Dt) à température constante.

Ceci est caractérisé par la loi **logarithmique** de décroissance suivante :
 $\text{Log}(N/N_0) = -Dt$

Cette loi logarithmique dépend du nombre initial de germes (N/N₀). La définition standard de N₀ étant N₀=10⁶

Amélioration de la stérilisation avec une modification du **temps** de stérilisation et de la **température** de stérilisation, déterminés par des **constantes** :

- ❖ **Temps de réduction décimale DT** à une température donnée : Le DT étant le temps nécessaire pour réduire la population de micro organisme d'un facteur 10.
- ❖ **Valeur d'inactivation thermique Z** : élévation de température nécessaire pour diminuer la valeur de DT d'un facteur 10
- ❖ **Temps équivalent FT** : est, à une température donnée, le temps nécessaire pour obtenir le même niveau de stérilisation qu'à la température de référence.
- ❖ **Valeur stérilisatrice(N₀)** : temps équivalent à appliquer dans les conditions de référence. Permet de comparer l'efficacité de différents traitements de stérilisation (comparer deux températures et/ou temps pour une même efficacité de stérilisation)

1. Stérilisation par chaleur humide (processus le plus répandu)

Mécanisme : utilisation de vapeur d'eau comme gaz de stérilisation ($T^{\circ} \geq 121^{\circ}$). Hydrolyse des chaînes peptidiques CONH, noyau et paroi des microorganismes et **spores**. **Utilisé pour la stérilisation de produits dans ampoule (utilisation de l'eau de la solution)**

Cycle de stérilisation : hétérogène, on alterne entre

- Phase de vide : commence avec une phase de purge pour éliminer l'air
- Phase de plateau : augmentation de la température jusqu'à température donnée (de référence)
-
- **Avantages :**
 - très efficace et répandu
 - non toxique** (utilisé pour les médicaments)
 - températures **basses**, entre 120° et 140°
 - bien maîtrisée**, normes de stérilisation connus.
- **Inconvénients :**
 - Ne fonctionne pas pour produits thermosensible
 - Ne fonctionne pas pour produits sensible à l'oxydation (métaux...)

Précautions à prendre :

- qualité et pureté de l'eau
- qualité de la vapeur : le système doit être purgé pour éviter les poches d'air. Une absence d'homogénéité de la vapeur ne permet pas une stérilisation optimale dans toutes les zones du produit.
- Contrôle du titre de la vapeur saturée (% d'eau transformée en vapeur)

Applications :

- Stérilisation de médicaments et solutions injectables

- Stérilisation de matériel médico-chirurgical (acier inoxydable, verre, latex)

2. Stérilisation par chaleur sèche

Mécanisme : utilisation de l'oxygène de l'air pour entraîner une oxydation des protéines bactériennes. On utilise la convection de l'air dans l'étuve. Cette méthode prend plus de temps que la méthode par chaleur humide.

Dans étuves sèches à pression atmosphérique :

1. Chauffage à 180°C
2. Chauffage à 220°C pour dépyrogéniser

Application

- Récipients et objets métalliques qui ne supportent pas l'humidité
- N'est pas utilisé pour les médicaments ++

B. LA FILTRATION STERILISANTE (UTILISATION ++)

S'applique pour les gaz et liquides monophasiques.

Mécanisme : filtration du produit avec rétention des agents souillants. Les pores du filtre doivent avoir un diamètre **inférieur ou égal** à **$0,22 \mu\text{m}$** .

/! le diamètre des pores doit être compatible avec le PA. S'il y a une rétention du PA, les concentrations du produit final ne seront pas exactes.

C. STERILISATION PAR AGENTS CHIMIQUES

1. Le formaldéhyde (utilisation --)

- dénature les protéines par alkylation**
- se **vaporise**
- pénétration **lente** et **faible** dans le produit ou lieux à stériliser

- corrosif** et **irritant** (n'est pas utilisé pour matériaux fragiles)
- coût **très faible** !

Applications :

Uniquement pour les **locaux** (JAMAIS pour les médicaments)

2 L'oxyde d'éthylène (OE)

- gaz **très réactif**, inflammable et toxique ainsi qu'**explosif** et **inodore** (dangereux)
- mélangé à des gaz inerte (azote et gaz carbonique) pour abaisser le risque d'explosion
- **dénature les protéines par alkylation**. Nécessite une certaine **humidité** pour alkyler.
- diffusible ++++**, traverse solides poreux

Application :

Très utilisé en hôpitaux et industries ainsi que pour le **matériel médico-chirurgical à usage unique** (diffuse à travers le plastique) et pour les **plastiques thermosensibles**

Paramètres importants :

- Concentration en OE dépendant de la température (entre 37° et 60°C), de l'objet et du temps de contact.
- l'humidité relative : permet alkylation et diffusion
- temps d'exposition
- temps de désorption : **très long +++**, gros désavantage.

▪ Inconvénients

- Polyéthylène relâche l'OE rapidement, le latex lentement
- Toxicité
- Désorption lente

- H₂O et CL- transformés en dérivés toxique : éthylène glycol et éthylène chlorhydrine
- Humidité difficile à maîtriser
- Seuil olfactif haut (seuil d'explosion inférieur au seuil olfactif)
- OE est sensible à la chaleur

D. STERILISATION PAR RAYONNEMENTS IONISANTS

Issus principalement du **radium** et **cobalt**. On utilise des rayons gamma (plus pénétrants). L'énergie est faible (<5 MeV), il n'y a pas de risque de radioactivité.

Mécanisme : RI → radiolyse de l'eau → peroxydation lipidique

L'action est **cumulative**, **proportionnelle** à la dose.

La dose absorbée dépend de :

- L'activité recherchée et de la source
- la distance substance-source de RI
- le temps d'exposition et le nombre de passages devant la source
- la nature du produit, sa composition, sa densité et son conditionnement

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Pénétration importante (stérilisation dans emballages étanche) ❖ Procédé fiable et reproductible ❖ Stérilisation à froid ❖ Procédé maîtrisé 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Modification possible des propriétés physico-chimique des médicaments ou matériaux

Précautions à prendre :

-répartition homogène des RX et intensité contrôlée des RX (utilisation d'un dosimètre)

-Attention au **plexiglas** qui s'assombrit avec les rayons

Applications

- Certains médicaments thermosensibles
- ATB (conservateurs antibactérien) non stérilisables par chaleur humide
- Sels ou esters
- Matériaux chirurgicaux +++
- Tissus vivants (greffons osseux...)

IV. LES TÉMOINS DE STÉRILISATION**A. TEMOINS PHYSICO-CHIMIQUES**

Substance qui témoigne du passage par la phase de stérilisation (bande thermosensible changeant de couleur en contact avec **vapeur d'eau pour la chaleur humide** ou lorsque $T^{\circ}=T^{\circ}\text{fusion}$ pour la chaleur sèche)

B. INDICATEURS BIOLOGIQUES

Témoins qui permettent de vérifier la **quantité de germes réduite**. Une population dénombrée d'un germe connu doit voir sa population diminuer de **6Log**.

Ces témoins appartiennent souvent à la famille des **bacillus** (ex : **Bacillus Thermophilus** comme témoin de stérilisation par chaleur humide).

On utilise des espèces microbiennes très **résistantes**, souvent sous forme de **spore** (car plus résistant) comme gage de qualité de la stérilisation.

V. LES SUBSTANCES ACTIVES

Il est important de contrôler la taille des particules de substances actives. Pour réduire leurs tailles, les pharmaciens ont recours à : la pulvérisation, le broyage, le tamisage.

- BROYAGE/PULVERISATION :

Broyage : Réduire la dimension de morceaux solides. Plus **grossier** que la pulvérisation.

Apport d'énergie (mortier-pilon) → énergie crée **chaleur** (/!\ aux produits thermosensible).

Pulvérisation : Réduire les morceaux solides en très fine **poussière**.

/!\ risque de **contamination croisée** lorsqu'il reste de la poussière sur les machines.

A. MECANISMES DE PULVERISATION (SEULS OU ASSOCIÉS)

- Compression
- Percussion ou choc
- Abrasion ou attrition (frottement)
- Cisaillement
- Arrachement

B. FACTEURS DE CHOIX DE L'APPAREIL**Dépend de :**

- Propriétés de la substance active
- Taille des particules avant pulvérisation
- Taille des particules après pulvérisation
- Forme des particules à obtenir
- Quantité à pulvériser.

C. APPAREILS DE PULVERISATION OU BROyage

Appareils de laboratoire (petite quantité)	Appareils industriels
<ul style="list-style-type: none">▪ Mortier, pilon (en officine par exemple)▪ Porphyre▪ Broyeur à hélice, à couteaux▪ Tamis et crible▪ Moulins	<ul style="list-style-type: none">▪ Meules : taille de lot important▪ Concasseur à mâchoires▪ Broyeur à cylindre▪ Broyeur à dents▪ Broyeurs à marteaux▪ Broyeur à boulets▪ Microniseur à air comprimé

