

OPÉRATIONS PHARMACEUTIQUES 2



OPÉRATION DE STÉRILISATION



préparer / produire des produits
exempts
de microorganismes

- Doit être adaptée au produit

- **SE FAIT À L'INTERIEUR DU CONDITIONNEMENT FINAL SI POSSIBLE**

- Efficacité dépend : **DÉGRÉ INITIAL DE CONTAMINATION MICROBIENNE**



MÉTHODES DE STÉRILISATION

- Stérilisation par **CHALEUR HUMIDE**
- Stérilisation par **CHALEUR SÈCHE**
- Stérilisation par **IRRADIATION**
- **FILTRATION STÉRILISANTE**
- Stérilisation par **GAZ PLASMA**

Stérilisation **PHYSIQUE**

- Stérilisation par **GAZ ALKYLANTS**

Stérilisation **CHIMIQUE**



TÉMOINS DE LA STÉRILISATION

Permettent de **vérifier**,
d'affirmer l'efficacité de la stérilisation

→ **PHYSICO-CHIMIQUES** : témoignent du passage par la phase de stérilisation

→ **BIOLOGIQUES** : permettent de vérifier la **réduction de 6log10** d'une population après traitement de stérilisation

♥ Chaleur **SÈCHE** : Bacillus subtilus

♥ Chaleur **HUMIDE** : Bacillus stearothermophilus

♥ 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 ! ⚠



STÉRILISATION PAR LA CHALEUR (généralités)

—————> Méthode de choix si le produit la supporte :
méthode **la + EFFICACE** et **la + 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 → très résistantes à la température

△□ LES SPORES SONT BEAUCOUP PLUS RÉSISTENTS QUE LES FORMES VÉGÉTATIVES POUR UNE MÊME ESPECE △□

=> LA DURÉE ET LE NOMBRE DE GERMES

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

⇒ TEMPS DE RÉDUCTION DÉCIMAL DT

- ↳ **TEMPS nécessaire** (△□ **PAS LA DURÉE**) pour **RÉDUIRE** la population de micro-organismes d'un **facteur de 10 soit 1log10**
- ↳ Constant pour une souche donnée
- ↳ Pour une **STÉRILISATION EFFICACE**, il faut une **DÉCROISSANCE** d'un **FACTEUR 10⁶** comparé à la population initiale, soit **6log10**



⇒ VALEUR D'INACTIVATION THERMIQUE Z

↳ **ÉLÉVATION DE TEMPÉRATURE NÉCESSAIRE POUR RÉDUIRE LA VALEUR DE D_T D'UN FACTEUR 10**

↳ TEMPÉRATURE \uparrow $\Rightarrow D_T \downarrow$

⇒ TEMPS ÉQUIVALENT F_T

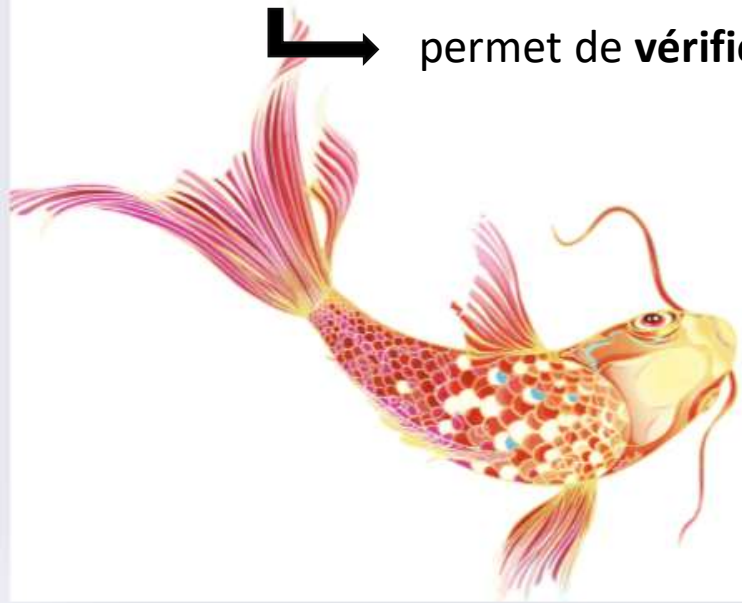
↳ **TEMPS NÉCESSAIRE POUR OBTENIR LE MÊME EFFET QU'UN TEMPS DÉFINI À UNE TEMPÉRATURE DE RÉFÉRENCE**

↳ permet de **comparer des traitements thermiques différents.**

⇒ VALEUR DE STÉRILISATION F_{2T}

↳ **SOMME DES EFFETS STÉRILISANTS SUR L'ENSEMBLE DU CYCLE DE STÉRILISATION**

↳ permet de **vérifier si la stérilisation à la chaleur humide a été efficace ou non**



STÉRILISATION PAR LA CHALEUR HUMIDE

↳ méthode de **choix** si le produit la **supporte**, de par **son efficacité, l'innocuité (= non nuisible)** de son **procédé**, ses **températures relativement basses** (120 - 140°C) et la **maîtrise des moyens de contrôle**

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 ensuite 134°C pendant 10 min
- 3) **REFROIDISSEMENT**
- 4) **SÉCHAGE**

STÉRILISATION PAR LA CHALEUR SÈCHE

↳ utilise de **l'air chaud à pression atmosphérique**, dans une **étuve**.

FILTRATION STÉRILISANTE

↳ s'applique aux **fluides**

- Utilisée pour les solutions ayant un **principe actif thermolabile**

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 +++ Δ \square

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**

STÉRILISATION PAR RAYONNEMENTS IONISANTS

↳ formation de radicaux libres instables qui vont oxyder les membranes des bactéries pour les éliminer.

- Il y a une action cumulative et proportionnelle à la dose.

à partir de l'eau et recombinaison pour former des peroxydes

= RADIOLYSE DE L'EAU

- Rayons gamma = plus utilisés car les plus pénétrants.

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



STÉRILISATION PAR PLASMA

Un cycle de stérilisation : **5 PHASES** : +++++

- 1) Phase de vide
- 2) Injection de peroxyde d'hydrogène
- 3) Diffusion du peroxyde d'hydrogène
- 4) Phase de plasma
- 5) Retour à la pression atmosphérique



STÉRILISATION PAR LES AGENTS CHIMIQUES

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

- Pénétration est lente + faible

⇒ ALKYLATION + DÉNATURATION des protéines

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

- **pas de système de détection du gaz** car une fuite serait directement détectable du fait de son odeur caractéristique.

MOLÉCULE AGRESSIVE

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

- Pour **réduire le risque d'explosion**, on le **mélange** avec un **gaz inerte**

- Nécessite une **certaine humidité pour pouvoir agir**





FIN



