

OBJECTIFS

Tout nouvel équipement utilisé pour la préparation de médicaments devrait être qualifié pour démontrer qu'il fonctionne selon des spécifications attendues. Dans le cas des préparations stériles, ces étapes de qualifications sont très souvent sous-traitées au fabricant.

Nous rapportons ici le double-contrôle pharmaceutique de la qualification de performance du cycle de stérilisation par peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) 6 log d'un isolateur réalisé initialement par son propre fabricant.

METHODE

- Sas rapide: 3 cycles à J1, J2, J3 ont été réalisés en charge
- Paramètres de stérilisation: H₂O₂ 12 grammes, Injection 6min, contact 4 min, aération 10 min.
- **Test 1**: En disposant des indicateurs biologiques (IB) (cupules de *Geobacillus stearotherophilus*) et des indicateurs chimiques (IC) aux mêmes endroits que le fabricant :
 - à des endroits stratégiques du SAS : sous le charriot matériel, vitre de la porte du SAS.
 - sur la charge à stériliser : faces papier d'un paquet de compresses et de champs ; face plastique d'un paquet de tubulures ; flacons conservés à +4°C et à température ambiante .
- Les IB ont été mis en culture 7 jours à 55°C et lus quotidiennement
- Réalisé sous couvert de:
 - témoins négatifs
 - témoins positifs: des témoins de numération (placés en dehors de l'isolateur) et des témoins de viabilité (placés dans un container étanche).
- **Test 2** si une culture positive est observée en **test 1** :
 - Une nouvelle qualification est réalisée en triplant les points qui étaient positifs par des IB lors du **test 1**.
 - En écouvillonnant les surfaces en fin de stérilisation sous chaque IB (température de culture des écouvillons 30°C).
- La température, l'hygrométrie et les concentrations en H₂O₂ étaient monitorés.

RESULTATS

	Fabricant de l'isolateur		Equipe pharmaceutique	
	IC 6log positifs	IB positifs	IC 6log positifs	IB positifs
1 Intérieur de la porte	100%	0%	100%	0%
2 Face papier (boite de compresse)	100%	0%	100%	100%
3 Face plastique de paquet de tubulures	100%	0%	100%	0%
4 Flacon froid	100%	0%	100%	33%
5 Flacon à température ambiante	100%	0%	100%	0%
6 Face papier (de champs stériles)	100%	0%	100%	33%
7 Sous le rail central	Non réalisé	Non réalisé	100%	0%
8 Témoin négatif	0%	0%	0%	0%
9 Témoin de numération	Non applicable	100%	Non applicable	100%
10 Témoin de viabilité	Non applicable	100%	Non applicable	100%
- Hygrométrie	100% [100 - 100]		97% [92 - 100]	
- H ₂ O ₂ (ppm) au début de la phase contact	981 [904 - 1052]		482 [418 - 521]	
- Pic d'H ₂ O ₂ (ppm) enregistré pendant le cycle	990 [914 - 1061]		486 [419 - 528]	
- Température (°C) SAS de stérilisation	27°C [27 - 28]		27°C [27 - 27]	

Tableau 1 : Résultats du **test 1** : Nombre de culture positive et objectif 6 log atteint sur la charge et dans l'isolateur après stérilisation. Moyenne [Min - Max]



Photos: Distribution de la charge dans le SAS de stérilisation **test 1** (A) et **test 2** (B)

	IB positif	Ecouvillon positif
2 Face papier (boite de compresse)	0%	0
4 Flacon froid	33%	0
6 Face papier (de champs stériles)	0%	0
8 Témoin négatif	0%	
9 Témoin de numération	100%	
10 Témoin de viabilité	100%	
- Hygrométrie	92%	
- H ₂ O ₂ (PPM) au début de la phase contact	656	
- Pic d'H ₂ O ₂ (ppm) enregistré pendant le cycle	696	
- Température (°C) SAS de stérilisation	27°C	

Table 2: Résultats du **test 2** : IB déposés en triplant sur chaque dispositif positif du **test 1**/ Résultat de l'écouvillonnage sous ces bandelettes d'IB

DISCUSSION

Les faces papier ne peuvent pas subir de pré décontamination et sont certainement des surfaces difficiles à stériliser.

Les flacons froids modifient probablement la température de la charge et peuvent générer une condensation à la surface du flacon rendant difficile la stérilisation. Néanmoins, dans le cas de l'IB positif sur le flacon froid, la surface écouvillonnée a pourtant confirmé que la surface était stérile. Le processus de stérilisation est complexe influencé par divers paramètres tels température, hygrométrie, concentration en H₂O₂ et disposition de la charge. Les conditions expérimentales étaient identiques entre les 2 équipes, la teneur en H₂O₂ supérieure obtenue dans les conditions de qualification du fabricant semble être la seule explication de cette divergence de résultat.

CONCLUSION

Notre qualification interne montre la sensibilité à reproduire des résultats identiques à ceux du fabricant. La stérilité des surface écouvillonnées vient rassurer sur les résultats de la qualification. En pratique, des prélèvements microbiologiques doivent être régulièrement fait en routine pour s'assurer que l'isolateur est opérationnel. Les étapes de qualification d'un nouvel isolateur sont fondamentales et doivent faire l'objet d'un suivi pharmaceutique rapproché afin de s'assurer que leurs mises en œuvre soient conformes aux recommandations en vigueur.

CONTACT

Cros C. Pharmacien
Mail: cyrille.cros@curie.fr