



01/2021:50104 Le tableau 5.1.4.-1 comprend une liste de microorganismes spécifiés pour lesquels sont établis des critères d'acceptation. Cette liste n'est pas forcément exhaustive et la recherche d'autres microorganismes peut être nécessaire pour une préparation donnée, selon la nature de la matière de départ et le procédé de fabrication.

5.1.4. QUALITÉ MICROBIOLOGIQUE DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES ET DES SUBSTANCES POUR USAGE PHARMACEUTIQUE NON STÉRILES⁽¹⁾

◊Le présent chapitre ne s'applique pas aux produits contenant des microorganismes viables comme ingrédients actifs.◊

La présence de certains microorganismes dans des préparations non stériles peut réduire voire annuler l'activité thérapeutique du produit, et constitue un danger potentiel pour la santé du patient. Les fabricants sont donc tenus d'assurer une faible biocharge dans les formes pharmaceutiques finies, par la mise en oeuvre des textes en vigueur sur les Bonnes Pratiques de Fabrication au cours de la fabrication, de la conservation et de la distribution des préparations pharmaceutiques.

Le contrôle microbiologique des produits non stériles est réalisé selon les méthodes décrites dans les chapitres généraux 2.6.12 et 2.6.13. Les tableaux 5.1.4.-1 et 5.1.4.-2 donnent des critères d'acceptation applicables aux produits pharmaceutiques non stériles sur la base du dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et du dénombrement des moisissures/levures totales (DMLT). Ces critères d'acceptation reposent sur des résultats individuels, ou sur des résultats moyens lorsque l'on effectue plusieurs dénombrements (réplicats), par exemple pour les dénombrements sur plaques.

Lorsqu'un critère d'acceptation est prescrit en matière de qualité microbiologique, il est interprété comme suit :

- 10¹ UFC : nombre maximal acceptable = 20,
- 10² UFC : nombre maximal acceptable = 200,
- 10³ UFC : nombre maximal acceptable = 2000, et ainsi de suite.

S'il a été démontré qu'aucune des recherches prescrites ne permet un dénombrement valide des microorganismes au niveau prescrit, une méthode validée ayant une limite de détection aussi proche que possible du critère d'acceptation indiqué est utilisée.

Outre les microorganismes cités dans le tableau 5.1.4.-1, l'importance à accorder à la présence d'autres microorganismes doit être évaluée au regard de différents facteurs :

- utilisation du produit : risque variable selon la voie d'administration (ophtalmique, nasale, respiratoire),
- nature du produit : aptitude à favoriser la croissance microbienne, propriétés antimicrobiennes adéquates,
- mode d'administration,
- catégorie de patients visée : risque potentiellement différent pour les nourrissons, les jeunes enfants, les personnes fragiles,
- emploi d'agents immunosuppresseurs, de corticostéroïdes,
- existence de pathologies, de blessures, de lésions organiques.

Lorsqu'elle est justifiée, une évaluation des facteurs en cause, au regard du risque induit, est conduite par du personnel disposant d'une formation spécialisée en analyse microbiologique et interprétation des données microbiologiques. Pour les matières premières, cette évaluation tient compte du traitement auquel est soumis le produit, des techniques actuelles de contrôle et de la disponibilité de produits de la qualité désirée.

Tableau 5.1.4.-1. – Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles

Voie d'administration	DGAT (UFC/g ou UFC/mL)	DMLT (UFC/g ou UFC/mL)	Microorganismes spécifiés
Voie orale : préparations non aqueuses	10 ³	10 ²	Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 mL)
Voie orale : préparations aqueuses	10 ²	10 ¹	Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 mL)
Voie rectale	10 ³	10 ²	-
Voie buccale Voie gingivale Voie cutanée Voie nasale Voie auriculaire	10 ²	10 ¹	Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 mL) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g ou 1 mL)
Voie vaginale	10 ²	10 ¹	Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g ou 1 mL) Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 mL) Absence de <i>Candida albicans</i> (1 g ou 1 mL)
Voie transdermique (limites pour 1 dispositif transdermique, film protecteur et support compris)	10 ²	10 ¹	Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 dispositif) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 dispositif)
◊Films orodispersibles (limites pour 1 film)	10 ²	10 ¹	Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 film) Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 film) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 film)◊

(1) Ce chapitre a fait l'objet du processus d'harmonisation des pharmacopées. Voir chapitre 5.8. Harmonisation des pharmacopées.

Voie d'administration	DGAT (UFC/g ou UFC/mL)	DMLT (UFC/g ou UFC/mL)	Microorganismes spécifiés
Inhalation (des exigences spécifiques s'appliquent aux préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs)	10 ²	10 ¹	Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 mL) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g ou 1 mL) Absence de bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (1 g ou 1 mL)
◆Disposition spéciale de la Ph. Eur. pour les préparations pour administration par voie orale contenant des matières premières d'origine naturelle (animale, végétale ou minérale), lorsqu'un prétraitement antimicrobien est impossible et que l'Autorité compétente admet une DGAT des matières premières supérieure à 10 ³ UFC/g ou UFC/mL.	10 ⁴	10 ²	Au maximum 10 ² UFC de bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (1 g ou 1 mL) Absence de salmonelles (10 g ou 10 mL) Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 mL) Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 mL)◆
◆Disposition spéciale de la Ph. Eur. pour les prémélanges pour aliments médicamenteux pour usage vétérinaire contenant des excipients d'origine végétale sur lesquels un traitement antimicrobien est impossible.	10 ⁵	10 ⁴	Au maximum 10 ⁴ UFC de bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (1 g ou 1 mL) Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 mL) Absence de salmonelles (25 g ou 25 mL)◆

Tableau 5.1.4.-2. – Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des substances pour usage pharmaceutique non stériles

	DGAT (UFC/g ou UFC/mL)	DMLT (UFC/g ou UFC/mL)
Substances pour usage pharmaceutique	10 ³	10 ²

◆ Des critères d'acceptation recommandés en matière de qualité microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral et des extraits utilisés dans leur préparation sont donnés dans le chapitre général 5.1.8.◆

01/2021:50105



5.1.5. APPLICATION DES CONCEPTS *F* AUX PROCÉDÉS DE STÉRILISATION PAR LA CHALEUR

Le présent chapitre est publié à titre d'information.

INTRODUCTION

On distingue 2 types de stérilisation par la chaleur : la stérilisation par chaleur humide, qui utilise de la vapeur saturée ou de l'eau portée à la température de stérilisation, et la stérilisation par chaleur sèche, qui utilise de l'air chaud de teneur en eau suffisamment faible pour que son activité biologique soit non significative.

DÉFINITION

La valeur *D* est la durée de stérilisation, en minutes, nécessaire pour réduire de 90 pour cent le nombre de microorganismes d'essai viables, à une température définie. Elle n'a de signification que dans des conditions expérimentales bien définies.

La valeur *z* est la variation de température, en degrés Celsius, nécessaire pour modifier la valeur *D* d'un facteur 10 ; elle exprime la relation entre la résistance d'un microorganisme et la variation de température. Elle est calculée par l'équation suivante :

$$z = \frac{T_2 - T_1}{\log_{10} D_1 - \log_{10} D_2}$$

*D*₁ = valeur *D* du microorganisme à la température *T*₁,
*D*₂ = valeur *D* du microorganisme à la température *T*₂,
T = température.

La valeur *F* d'un procédé de stérilisation par la chaleur (*F*₀ pour la stérilisation par chaleur humide et *F*_H pour la stérilisation par chaleur sèche) exprime l'effet de létalité microbiologique exercé par le procédé sur la charge de stérilisation, en temps équivalent (en minutes) d'exposition à la température de référence, par rapport à des microorganismes possédant la valeur *z* théorique applicable indiquée dans le tableau 5.1.5.-1.

La *F* totale d'un procédé prend en compte les phases de montée en température et de refroidissement d'un cycle ; elle peut être calculée par intégration, par rapport au temps, des taux de létalité associés à des intervalles discrets de température, au-dessus de la température minimale spécifiée dans le tableau 5.1.5.-1.

On applique les relations mathématiques suivantes :

$$F_0 = D_{121} (\log_{10} N_0 - \log_{10} N)$$

$$F_H = D_{160} (\log_{10} N_0 - \log_{10} N)$$

*D*₁₂₁ = valeur *D* des spores de référence (5.1.2) à 121 °C,
*D*₁₆₀ = valeur *D* des spores de référence (5.1.2) à 160 °C,
*N*₀ = nombre initial de microorganismes viables,
N = nombre final de microorganismes viables.

Tableau 5.1.5.-1 – Valeurs applicables pour la stérilisation par chaleur humide et par chaleur sèche

Stérilisation	<i>F</i>	Valeur <i>z</i> théorique (°C)	Température de référence (°C)	Température minimale (°C)
Chaleur humide	<i>F</i> ₀	10	121	110
Chaleur sèche	<i>F</i> _H	20	160	140

La valeur *F* applicable dans le cas considéré (stérilisation par chaleur humide ou par chaleur sèche) est utilisée pour démontrer que le procédé permet d'atteindre de façon reproductible le niveau d'assurance de stérilité requis (valeur inférieure ou égale à 10⁻⁶).