

Introduction aux ressources réglementaires

Présentation

Les agences gouvernementales du monde entier surveillent certaines industries pour confirmer que les fabricants respectent les réglementations de protection des consommateurs. Les sites de transformation des aliments, les fermes laitières, les fabricants de vaccins et de médicaments et les banques de sang font partie des industries inspectées pour protéger les consommateurs contre les produits dangereux (FDA, 2021). Les industries pharmaceutique et biotechnologique produisent des produits médicamenteux vitaux « pour le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention des maladies » (FDA, 2021). Ces industries contrôlent les processus de fabrication et de nettoyage au plus haut niveau pour garantir la santé et la sécurité des consommateurs.

Les agences de réglementation gouvernementales et les organisations du secteur élaborent des directives pour garantir que les fabricants de produits pharmaceutiques et de biotechnologies mettent en œuvre des processus de nettoyage robustes. Cet article fournit un aperçu des ressources liées à la validation du nettoyage dans les industries pharmaceutique et biotechnologique.

Organismes gouvernementaux

Food and Drug Administration

La Food and Drug Administration (FDA) est un organisme de réglementation des États-Unis. En 1993, la FDA a publié un document de référence intitulé « Validation of Cleaning Processes » (Validation des processus de nettoyage) pour guider l'industrie pharmaceutique et biotechnologique dans la conception d'un processus de nettoyage cohérent et efficace.

La validation du nettoyage est le processus qui prouve que l'équipement de fabrication est nettoyé soigneusement et correctement, de sorte à réduire les contaminants ou les résidus à un niveau acceptable. Les procédures de nettoyage détaillées spécifient, entre autres éléments, le protocole de nettoyage, les parties responsables, les études, l'échantillonnage et les méthodes d'analyse (STERIS, 2020). Un rapport de validation du nettoyage doit montrer qu'un processus de nettoyage est valide en attestant du contrôle de la contamination et de la réduction des résidus.

Tableau 1 : liste abrégée des agences de réglementation mondiales de l'industrie pharmaceutique (FDA, 2021).

Autorité sanitaire	Acronyme	Territoire
Brazil National Health Surveillance Agency	ANVISA	Brésil
National Medical Products Administration (anciennement China Food and Drug Administration)	NMPA (anciennement CFDA)	Chine
Agence européenne des médicaments	EMA	Europe
Food and Drug Administration	FDA	États Unis d'Amérique
Direction générale des produits de santé et des aliments	HPFB	Canada
Health Products Regulatory Authority (anciennement Irish Medicines Board)	HPRA (anciennement IMB)	Irlande
Korea Ministry of Food and Drug Safety	KFDA	Corée
Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency	MHRA	Royaume-Uni
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	PMDA	Japon
Organisation mondiale de la santé	OMS (WHO en anglais)	Multinational

Lors de l'élaboration d'un rapport de validation du nettoyage, la FDA exige que les industries pharmaceutique et biotechnologique respectent les bonnes pratiques de fabrication (BPF, aussi référencées par les abréviations anglaises GMP ou cGMP) actuelles, telles que décrites dans le Titre 21 du Code des règlements fédéraux (CFR). Les réglementations BPF correspondent aux exigences minimales que l'industrie doit respecter pour la fabrication, le traitement et le conditionnement d'un produit pharmaceutique (FDA, 2021). Les Parties 210 et 211 du Titre 21 du CFR décrivent les exigences, les méthodes, les installations et les contrôles nécessaires à la fabrication des médicaments (FDA, 2021).

Agences de réglementation mondiales

Outre la FDA, il existe des organisations et des pharmacopées mondiales qui supervisent la sécurité, la fabrication et l'efficacité des médicaments. Le tableau 1 présente une liste abrégée des diverses autorités de réglementation mondiales.

Directives et normes de l'industrie

Outre les organismes de réglementation gouvernementaux, les fabricants peuvent également consulter les normes de l'industrie pour obtenir des directives supplémentaires sur des sujets spécifiques.

Organisation internationale de normalisation

L'Organisation internationale de normalisation (International Organization for Standardization, ISO) publie des documents d'orientation dans plusieurs domaines et sujets (ISO, 2021). L'industrie pharmaceutique s'appuie sur la norme ISO 9001:2015 pour les exigences spécifiques liées au système de gestion de la qualité au sein d'une organisation (ISO, 2021). ISO 9001 est une certification convoitée obtenue par les sites des fabricants qui respectent les critères d'un système de gestion de la qualité (ISO, 2021).

International Society for Pharmaceutical Engineering

Non seulement les fabricants nettoient fréquemment l'équipement pour éviter toute contamination microbiologique, mais le nettoyage empêche également la contamination croisée d'un produit à l'autre. Cet aspect est crucial pour s'assurer que les ingrédients actifs d'un produit pharmaceutique n'ont pas d'impact sur le lot de produits suivant, dont l'ingrédient actif ou la concentration peuvent être différents.

L'International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) propose une formation et des ressources liées à la gestion de la contamination croisée, ainsi qu'un système de référence pour la fabrication de produits pharmaceutiques basé sur les risques : Risk-MaPP. L'approche Risk-MaPP aide les fabricants à comprendre le risque de contamination croisée (ISPE, 2021).

United States Pharmacopeia

L'United States Pharmacopeia (USP) fournit plusieurs lignes directrices à l'intention des fabricants de produits pharmaceutiques. Le fait qu'un fabricant produise un produit stérile ou non stérile détermine le niveau de charge microbienne autorisé, ce qui a un impact par conséquent sur les protocoles de nettoyage. Les produits stériles comprennent les produits injectables, tels que les poches à intraveineuse utilisées dans les hôpitaux. Les environnements de fabrication stérile ne tolèrent aucune contamination microbienne, ce qui représente une tâche impossible dans n'importe quel environnement. Sachant que les injections administrent le médicament directement dans le corps, toute contamination microbienne peut avoir un impact grave sur la santé du patient. Les produits non stériles comprennent les produits vendus sans ordonnance et consommés par voie orale. La fabrication de produits non stériles présume un niveau faible et contrôlé de charge microbienne (STERIS, 2020).

Les ressources suivantes sont couramment utilisées dans l'industrie pour la fabrication de produits non stériles :

- USP 42 <1111> Examen microbiologique des produits non stériles : Critères d'acceptation des préparations pharmaceutiques et des substances à usage pharmaceutique
- USP 42 <1112> Applications de la détermination de l'activité de l'eau aux produits pharmaceutiques non stériles
- USP 42 <1115> Contrôle de la charge microbienne des substances médicamenteuses et des produits non stériles
- USP 42 <60> Examen microbiologique des produits non stériles – Détection du complexe Burkholderia cepacia
- USP 42 <61> Examen microbiologique des produits non stériles : Tests de dénombrement microbien

Parenteral Drug Association

La Parenteral Drug Association (PDA) publie des rapports techniques. Les rapports techniques n° 29 (Points to Consider for Cleaning Validation, points à considérer pour la validation du nettoyage) et n° 49 (Points to Consider for Biotechnology Cleaning Validation, points à considérer pour la validation du nettoyage biotechnologique), constituent des documents de référence supplémentaires pour l'industrie. Ces rapports techniques complètent les recommandations de la FDA sur la validation des processus de nettoyage.

International Council for Harmonisation

Avec des sites de fabrication dans de nombreux pays, dont certains desservent à la fois les marchés nationaux et internationaux, les fabricants doivent se conformer aux directives de plusieurs organismes de réglementation mondiaux. L'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) travaille à l'alignement des lignes directrices à l'échelle mondiale. L'ICH publie plusieurs lignes directrices avec la contribution de divers organismes de réglementation et d'organisations de l'industrie afin de promouvoir la normalisation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité pour les fabricants (ICH, 2021).

Résumé

Les industries pharmaceutique et biotechnologique sont tenues de respecter les réglementations fédérales, de mettre en œuvre les directives de l'industrie et d'effectuer des inspections pour s'assurer que les produits réglementés sont sans danger (FDA, 2021). Pour garantir la sécurité du produit, un programme de nettoyage approfondi permettant de respecter les limites adéquates de charge microbienne ou de contamination microbienne est obligatoire. Ensemble, les normes et directives de l'industrie, et l'expertise technique de STERIS, sont des ressources qui contribuent à la qualité et à la sécurité des produits. STERIS Life Science dispose d'une équipe de services techniques dédiée pour aider ses clients à atteindre leurs objectifs de validation du nettoyage.

Vous avez une question technique ? Contactez les experts STERIS ! <https://www.sterislifesciences.com/education-and-training/meet-the-experts/ask-the-experts>

Liste des ressources

Tableau 2 : liste de ressources pour l'industrie pharmaceutique (EMA, 2021), (Commission européenne, 2021).

Organisation	Document	Titre
Food and Drug Administration	21 CFR Title 21 Part 210	Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs (Bonnes pratiques actuelles dans la fabrication, la transformation, l'emballage ou la conservation de médicaments)
Food and Drug Administration	21 CFR Title 21 Part 211	Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals (Bonnes pratiques actuelles pour la fabrication de produits pharmaceutiques finis)
Agence européenne des médicaments	Eudralex Volume 4 Partie I : Chapitre 3	Guide BPF UE Partie I : Exigences de base pour les médicaments : Chapitre 3 : Locaux et équipement
Agence européenne des médicaments	Eudralex Volume 4 Partie I : Chapitre 5	Guide BPF UE Partie I : Exigences de base pour les médicaments : Chapitre 5 : Production
Agence européenne des médicaments	Eudralex Volume 4 Annexe 7	Fabrication de produits médicinaux à base de plantes
Agence européenne des médicaments	Eudralex Volume 4 Annexe 9	Fabrication de liquides, crèmes et pommades
Organisation internationale de normalisation	ISO 9001:2015	Gestion de la qualité
United States Pharmacopeia	USP 42 <1111>	Microbiological Examination of nonsterile Products: Critères d'acceptation des préparations pharmaceutiques et des substances à usage pharmaceutique
United States Pharmacopeia	USP 42 <1112>	Applications of Water Activity Determination to Nonsterile Pharmaceutical Products (Applications de la détermination de l'activité de l'eau aux produits pharmaceutiques non stériles)
United States Pharmacopeia	USP 42 <1115>	Bioburden Control of Nonsterile Drug Substances and Products (Contrôle de la charge microbienne des substances médicamenteuses et des produits non stériles)
United States Pharmacopeia	USP 42 <60>	Microbiological Examination of Nonsterile Products – Tests for <i>Burkholderia cepacia</i> complex (Examen microbiologique des produits non stériles – Détection du complexe <i>Burkholderia cepacia</i>)
United States Pharmacopeia	USP 42 <61>	Microbiological Examination of Nonsterile Products: Tests de dénombrement microbien
ISPE	Guide de base, Volume 7	Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products (Risk-MaPP) (Fabrication de produits pharmaceutiques basée sur les risques (Risk-MaPP))
Parenteral Drug Association (PDA)	Technical Report Number 29	Points to Consider for Cleaning Validation (Points à prendre en compte pour la validation du nettoyage)
Parenteral Drug Association (PDA)	Rapport technique numéro 49	Points to Consider for Biotechnology Cleaning Validation (Points à prendre en compte pour la validation du nettoyage biotechnologique)

Liste des ressources

EMA (14 mai 2021). *Human Regulatory*. Extrait du document Guidance on Good Manufacturing Practice and Good Distribution Practice: Questions and Answers (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers>).

Commission européenne (14 mai 2021). Extrait du document EudraLex, Volume 4 : Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines : https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.

FDA (14 mai 2021). *FDA Basics*. Extrait du document What Does the FDA Inspect? : <https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/what-does-fda-inspect>.

FDA (14 mai 2021). *Pharmaceutical Quality Resources*. Extrait du document Current Good Manufacturing Practice (cGMP) Regulations : <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations>

FDA (14 mai 2021). *Regulated Products*. Extrait du document Human Drugs: <https://www.fda.gov/industry/regulated-products/human-drugs#drug>

ICH (14 mai 2021). *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*. Extrait du site <https://www.ich.org/>.

ISO (14 mai 2021). Extrait du document ISO 9001:2015 : Systèmes de management de la qualité — Exigences : <https://www.iso.org/standard/62085.html>

ISO (14 mai 2021). *Famille ISO 9001 — Management de la qualité*. Extrait du site <https://www.iso.org/iso-9001-quality-management.html>

ISO (14 mai 2021). *ISO-ICS*. Récupéré du catalogue des normes : <https://www.iso.org/standards-catalogue/browse-by-ics.html>

ISPE (14 mai 2021). Extrait de la formation Managing Cross Contamination with Risk-MaPP Training Course : <https://ispe.org/training/course/cross-contamination-risk-mapp>

PDA (14 mai 2021). *Regulatory Resources*. Extrait des sites Global Regulatory Authority : <https://www.pda.org/scientific-and-regulatory-affairs/regulatory-resources/global-regulatory-authority-websites>

STERIS (2020). Microbial or Bioburden Control Program: An Overview of the Regulatory and Industry Guidelines for Non-Sterile Manufacturing (Programme de contrôle microbien ou biocontaminant : Un aperçu des directives réglementaires et de l'industrie pour la fabrication de produits non stériles). *Technical Tip #4056*. STERIS Corporation.