

Introduzione alle risorse normative

Informazioni generali

Le agenzie governative a livello mondiale supervisionano settori selezionati per verificare che i produttori rispettino le normative concepite per la sicurezza dei consumatori. Tra i settori sottoposti a ispezione per proteggere i consumatori da prodotti non sicuri rientrano gli stabilimenti di trasformazione alimentare, le aziende lattiero-casearie, i produttori di vaccini e farmaci e le banche del sangue (FDA, 2021). L'industria farmaceutica e biotecnologica produce farmaci salvavita da utilizzare nella "diagnosi, cura, mitigazione, trattamento o prevenzione delle malattie" (FDA, 2021). Queste industrie controllano i processi di fabbricazione e pulizia al massimo livello per garantire la salute e la sicurezza dei consumatori.

Le agenzie governative di regolamentazione e le organizzazioni di settore sviluppano linee guida per garantire che i produttori farmaceutici e biotecnologici dispongano di solidi processi di pulizia. Il presente articolo offre una panoramica delle risorse relative alla convalida dei processi di pulizia nei settori farmaceutico e biotecnologico.

Agenzie governative

Food and Drug Administration

Nel 1993, la Food and Drug Administration (FDA), un'agenzia di regolamentazione degli Stati Uniti, ha pubblicato un documento di riferimento intitolato "Validation of Cleaning Processes" per guidare l'industria farmaceutica e biotecnologica nella progettazione di un processo di pulizia coerente ed efficace.

La convalida della pulizia è il processo volto a verificare che le apparecchiature di produzione siano pulite accuratamente e correttamente per ridurre i contaminanti o i residui a un livello accettabile. Le procedure di pulizia dettagliate includono, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, il protocollo di pulizia, le parti responsabili, gli studi, il campionamento e i metodi analitici (STERIS, 2020). Un rapporto di convalida della pulizia deve dimostrare che un processo di pulizia è valido attraverso la prova del controllo della contaminazione e della riduzione dei residui.

Tabella 1. Elenco abbreviato delle agenzie di regolamentazione globali per l'industria farmaceutica (FDA, 2021).

Autorità sanitaria	Acronimo	Sede
Agenzia nazionale di sorveglianza sanitaria del Brasile	ANVISA	Brasile
Amministrazione nazionale per i prodotti medici, precedentemente Amministrazione cinese per gli alimenti e i farmaci	NMPA, precedentemente CFDA	Cina
Agenzia europea per i medicinali	EMA	Europa
Food and Drug Administration	FDA	Stati Uniti
Health Products and Food Branch di Health Canada	HPFB	Canada
Autorità di regolamentazione dei prodotti sanitari, precedentemente Irish Medicines Board	HPRA, precedentemente IMB	Irlanda
Ministero coreano per la sicurezza alimentare e farmaceutica	KFDA	Corea
Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency	MHRA	Regno Unito
Agenzia per i prodotti farmaceutici e i dispositivi medici	PMDA	Giappone
Organizzazione Mondiale della Sanità	OMS	Multinazionale

Durante lo sviluppo di un rapporto di convalida del processo di pulizia, la FDA richiede ai settori farmaceutico e biotecnologico di seguire le attuali buone prassi di fabbricazione (cGMP) descritte nel Code of Federal Regulations (CFR) al Titolo 21. Le normative cGMP sono i requisiti minimi che il settore deve seguire per la fabbricazione, l'elaborazione e il confezionamento di un farmaco (FDA, 2021). Le parti 210 e 211 del Titolo 21 del CFR descrivono i requisiti, i metodi, le strutture e i controlli necessari per la fabbricazione dei farmaci (FDA, 2021).

Agenzie di regolamentazione globali

Oltre alla FDA, esistono organizzazioni globali e farmacopee per la supervisione della sicurezza, della fabbricazione e dell'efficacia dei farmaci. Nella Tabella 1 è riportato un elenco abbreviato delle varie autorità di regolamentazione globali.

Linee guida e standard del settore

Oltre alle agenzie di regolamentazione governative, i produttori possono anche fare riferimento agli standard di settore per ulteriori linee guida su argomenti specifici.

International Standards Organization (Organizzazione internazionale per la normazione)

L'Organizzazione internazionale per la normazione (ISO) pubblica documenti guida relativi a diversi campi e argomenti (ISO, 2021). L'industria farmaceutica si affida alla norma ISO 9001:2015 per requisiti specifici relativi al sistema di gestione della qualità all'interno di un'organizzazione (ISO, 2021). La ISO 9001 è una certificazione ambita ottenuta dai siti produttivi che aderiscono ai criteri di un sistema di gestione della qualità (ISO, 2021).

International Society for Pharmaceutical Engineers

I produttori non solo puliscono frequentemente le attrezzature per prevenire la contaminazione microbiologica, ma la pulizia impedisce anche la contaminazione incrociata da un prodotto all'altro. Ciò è fondamentale per garantire che i principi attivi di un prodotto farmaceutico non influiscano sul lotto successivo di prodotto che potrebbe contenere un principio attivo o una concentrazione diversi.

L'International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) offre formazione e risorse relative alla gestione della contaminazione incrociata con le linee guida Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products (Risk-MaPP). L'approccio Risk MaPP aiuta i produttori a comprendere il rischio di contaminazione incrociata (ISPE, 2021).

United States Pharmacopeia

La United States Pharmacopeia (USP) fornisce diverse linee guida per i produttori farmaceutici. Il livello di carica batterica consentito dipende dal fatto che il produttore fabbrichi un prodotto sterile o non sterile, con conseguente impatto sui protocolli di pulizia. I prodotti sterili includono quelli iniettabili, come le sacche per infusione endovenosa utilizzate negli ospedali. In un ambiente di produzione sterile, ci si aspetta che non vi sia alcuna contaminazione microbica, un compito impossibile in qualsiasi contesto. Poiché le iniezioni somministrano il farmaco direttamente nel corpo del paziente, qualsiasi contaminazione microbica può avere gravi ripercussioni sul benessere del paziente stesso. I prodotti non sterili includono i prodotti da banco (OTC) assunti per via orale. Nella produzione non sterile si presume un livello basso e controllato di carica batterica. (STERIS, 2020).

Le seguenti risorse sono comunemente utilizzate nel settore per la fabbricazione di prodotti non sterili:

- USP 42 <1111> Esame microbiologico di prodotti non sterili: Criteri di accettazione per preparati farmaceutici e sostanze per uso farmaceutico
- USP 42 <1112> Applicazioni della determinazione dell'attività dell'acqua ai prodotti farmaceutici non sterili
- USP 42 <1115> Controllo della carica batterica di sostanze e prodotti farmaceutici non sterili
- USP 42 <60> Esame microbiologico di prodotti non sterili – Test per il complesso Burkholderia cepacia
- USP 42 <61> Esame microbiologico di prodotti non sterili: Test di enumerazione microbica

Parenteral Drug Association

La Parenteral Drug Association (PDA) pubblica rapporti tecnici. Il rapporto tecnico numero 29, Punti da considerare per la convalida della pulizia, e il rapporto tecnico numero 49, Punti da considerare per la convalida della pulizia biotecnologica, servono al settore come ulteriore materiale di riferimento. Questi rapporti tecnici ampliano le linee guida della FDA sulla "Validazione dei processi di pulizia".

Consiglio internazionale per l'armonizzazione

Poiché gli stabilimenti produttivi in diversi paesi del mondo servono talvolta sia il mercato nazionale che quello internazionale, è necessario che i produttori aderiscano a più agenzie di regolamentazione globali. Il Consiglio internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per i prodotti farmaceutici per uso umano (ICH) si concentra sull'allineamento delle linee guida a livello globale. L'ICH pubblica diverse linee guida con il contributo di vari enti di regolamentazione e organizzazioni del settore per promuovere la standardizzazione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia per i produttori (ICH, 2021).

Riassunto

Le industrie farmaceutiche e biotecnologiche sono tenute a rispettare le normative federali, ad attuare le linee guida del settore e le ispezioni per garantire la sicurezza dei prodotti regolamentati (FDA, 2021). Per garantire la sicurezza del prodotto è obbligatorio un programma di pulizia accurato per rispettare i limiti adeguati di carica batterica o contaminazione microbica. L'utilizzo di risorse quali linee guida del settore, standard e competenze tecniche di STERIS contribuisce alla qualità e alla sicurezza dei prodotti. STERIS Life Science dispone di un team di servizi tecnici dedicato per supportare i propri clienti nel raggiungimento dei loro obiettivi di convalida dei processi di pulizia.

Ci sono domande tecniche? Contattare gli esperti STERIS!
<https://www.sterislifesciences.com/education-and-training/meet-the-experts/ask-the-experts>

Elenco delle risorse

Tabella 2. Elenco delle risorse per l'industria farmaceutica (EMA, 2021), (Commissione Europea, 2021).

Organizzazione	Documento	Titolo
Food and Drug Administration	CFR Titolo 21, Parte 210	Buone prassi di fabbricazione vigenti per la produzione, la lavorazione, il confezionamento o la conservazione dei farmaci; Aspetti generali
Food and Drug Administration	CFR Titolo 21, Parte 211	Buone prassi di fabbricazione vigenti per i medicinali finiti
Agenzia europea per i medicinali	Eudralex Volume 4 Parte I: Capitolo 3	Guida GMP UE Parte I: Requisiti di base per i medicinali: Capitolo 3: Locali e attrezzature
Agenzia europea per i medicinali	Eudralex Volume 4 Parte I: Capitolo 5	Guida GMP UE Parte I: Requisiti di base per i medicinali: Capitolo 5: Produzione
Agenzia europea per i medicinali	Eudralex Volume 4 Allegato 7	Fabbricazione di prodotti medicinali a base di erbe
Agenzia europea per i medicinali	Eudralex Volume 4 Allegato 9	Produzione di liquidi, creme e unguenti
Organizzazione internazionale per la normazione	ISO 9001:2015	Gestione della qualità
United States Pharmacopeia	USP 42 <111>	Esame microbiologico di prodotti non sterili: Criteri di accettazione per preparati farmaceutici e sostanze per uso farmaceutico
United States Pharmacopeia	USP 42 <112>	Applicazioni della determinazione dell'attività dell'acqua ai prodotti farmaceutici non sterili
United States Pharmacopeia	USP 42 <115>	Controllo della carica batterica di sostanze e prodotti farmaceutici non sterili
United States Pharmacopeia	USP 42 <60>	Esame microbiologico di prodotti non sterili – Test per il complesso <i>Burkholderia cepacia</i>
United States Pharmacopeia	USP 42 <61>	Esame microbiologico di prodotti non sterili: Test di enumerazione microbica
ISPE	Guida di base Volume 7	Fabbricazione di prodotti farmaceutici basata sul rischio (Risk-MaPP)
Parenteral Drug Association (PDA)	Rapporto tecnico numero 29	Aspetti da considerare per la convalida dei processi di pulizia
Parenteral Drug Association (PDA)	Rapporto tecnico numero 49	Punti da considerare per la convalida dei processi di pulizia biotecnologica

Elenco delle risorse

EMA. 14/05/2021 *Regolamentazione umana*. Tratto da Guida alle buone pratiche di fabbricazione e alle buone pratiche di distribuzione: Domande e risposte: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers>

Commissione Europea. 14/05/2021 Tratto da EudraLex - Volume 4 - Linee guida sulle buone pratiche di fabbricazione (GMP): https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en

FDA. 14/05/2021 *Nozioni di base sulla FDA*. Tratto da Cosa ispeziona la FDA?: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/what-does-fda-inspect>

FDA. 14/05/2021 *Risorse per la qualità farmaceutica*. Tratto dalle attuali norme sulle buone prassi di fabbricazione (cGMP): <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations>

FDA. 14/05/2021 *Prodotti regolamentati*. Tratto da Farmaci per uso umano: <https://www.fda.gov/industry/regulated-products/human-drugs#drug>

ICH. 14/05/2021 *Consiglio internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per i prodotti farmaceutici per uso umano (ICH)*. Tratto da <https://www.ich.org/>

ISO. 14/05/2021 Tratto da ISO 9001:2015 Sistemi di gestione della qualità - Requisiti: <https://www.iso.org/standard/62085.html>

ISO. 14/05/2021 *Gestione della qualità della famiglia ISO 9001*. Tratto da <https://www.iso.org/iso-9001-quality-management.html>

ISO. 14/05/2021 *ISO-ICS*. Tratto dal catalogo delle norme: <https://www.iso.org/standards-catalogue/browse-by-ics.html>

ISPE. 14/05/2021 Tratto dal corso di formazione sulla gestione della contaminazione incrociata con Risk-MaPP: <https://ispe.org/training/course/cross-contamination-risk-mapp>

PDA. 14/05/2021 *Risorse normative*. Tratto dai siti web delle autorità di regolamentazione globali: <https://www.pda.org/scientific-and-regulatory-affairs/regulatory-resources/global-regulatory-authority-websites>

STERIS. 2020 Programma di controllo microbico o della carica batterica: Panoramica delle linee guida normative e di settore per la fabbricazione non sterile. *Suggerimento tecnico n. 4056*. STERIS Corporation.