

Renforcement de la stratégie de Cleaning Validation en industrie pharmaceutique

Mémoire d'Intelligence Méthodologique, Master 2 QPO

Lien vers le document web : www.utc.fr/master-qualite, puis "Travaux" "Qualité-Management", réf n°397, juin 2017

Tuteur en entreprise: Antoine Wermeille

Tuteur UTC: Arnaud Derathe

Juin 2017

Mawamba KEMO

RESUME

La validation de nettoyage est une obligation réglementaire décrite dans les BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments). Elle a pour but de réduire les contaminations à des niveaux acceptables, l'enjeu principal étant de garantir la qualité du produit et la sécurité des patients. Dans un démarche d'assurance qualité il est donc nécessaire de définir une stratégie robuste pour la validation de nettoyage.

Dans la littérature, la mise en œuvre d'un protocole d'étude en laboratoire, pour tester les produits spécifiques à un site, est encouragée dans la mesure où elle permet d'apporter des évidences scientifiques sur les produits worst-case, ceux-ci pouvant être extrapolés pour le nettoyage à grande échelle. D'autre part, l'apport d'une formation à l'inspection visuelle, à savoir, la première étape de la validation de nettoyage permet d'harmoniser les pratiques au sein du site. L'objectif de ce mémoire est de proposer des solutions pour obtenir un gain en efficacité dans la validation de nettoyage.

Mots clés : BPF, industrie pharmaceutique, worst-case, formation, validation de nettoyage

ABSTRACT

Cleaning validation is a regulatory requirement described in the cGMP (Good Manufacturing Practices). It is aimed at reducing contaminations to an acceptable level, what is at stake being to ensure the production of a safe product, and patient's safety. In a quality assurance approach, it is necessary to define a strong strategy.

In the literature, set-up of studies at lab scale to test specific implementation of a laboratory study protocol, to test specific products from a manufacturing plant, is encouraged as it provides scientific evidence on worst-case products ; those results can be extrapolated to a greater scale. On the other hand, the contribution of a visual inspection training, first step of a cleaning validation, makes it possible to harmonize practices within the production site. The objective of this report is to suggest solutions in order to reach a better efficiency in cleaning validation.

Keywords : cGMP, pharmaceutical industry, worst-case, training, cleaning validation

Table of Contents

Remerciements.....	3
Sigles.....	4
Glossaire [1][2].....	5
Table des figures.....	6
Avant-propos.....	7
Introduction.....	7
1. Robustesse dans la validation de nettoyage.....	11
a) <i>Cleaning Validation</i> : qu'est-ce qu'un bon nettoyage ?.....	11
b) Organisation du travail sur un site de production et hygiène du personnel.....	16
c) Les différents types de nettoyage et implications.....	16
d) Les enjeux.....	18
e) Problématique et objectifs mesurables.....	19
2. Mise en place de la démarche d'optimisation.....	20
a) Détermination du produit worst-case : test de coupons.....	20
b) Formation du personnel : inspection visuelle.....	22
i. Rédaction du module de formation et questionnaire associé.....	23
ii. Déploiement.....	25
3. Résultats : renforcement de la validation de nettoyage.....	26
a) Produit worst-case et implication pour le nettoyage.....	26
b) Inspection visuelle : module de formation.....	27
Conclusion.....	29
Références bibliographiques.....	30
Annexe.....	32

Remerciements

Je tiens à remercier mon tuteur, Antoine Wermeille pour son accompagnement tout au long de mon stage, sa pédagogie et les discussions très enrichissantes !

Je remercie également toute l'équipe du QA Validation et Qualification, Gwendoline, Fabienne, Carine, Fred, Michaela, pour leur très bel accueil d'une part, le partage de connaissance, et leur bonne humeur quotidienne,

Merci aussi à tous les membres du site avec lesquels j'ai pu interagir dans le cadre de ce projet : l'équipe de production, de maintenance, les départements contrôle qualité et tout le département d'assurance qualité,

Enfin, je remercie mes responsables UTC, Mr Gilbert Farges et Mr Arnaud Derathe pour m'avoir donné l'opportunité d'intégrer le master Qualité QPO en 2^{ième} année suite à mon master en biotechnologie, me permettant ainsi d'obtenir ce stage répondant à mes objectifs professionnels.

Merci à tous,

Sigles

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BPF	Bonnes Pratiques de fabrication
cGMP	current Good Manufacturing Practice
CFU	colony forming unit
CHF	francs Suisse
CIP	Cleaning In Place (nettoyage à l'endroit, sur place)
COP	Cleaning Out of Place
DHT	Dirty Hold Time
EMA	European Medicines Agency (Agence Européenne des médicaments)
EPI	Equipement de Protection Individuel
EU GMP	les GMP Européennes, BPF
ICH	International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
LAL	(test), Limulus Amebocyte Lysate
Mrd	Milliard
QA	Quality Assurance (assurance qualité)
QA Q&V	Quality Assurance Qualification & Validation
QC	Quality Control (contrôle qualité)
QQOQCP	Qui ? Quoi ? Ou ? Quand ? Comment ? Pourquoi ? (outils qualité)
T\$	Tera dollars, 1000 milliard de dollar
TOC	Total Organic Carbon
US GMP	les GMP Américaines
USD	US dollars

Glossaire [1][2]

Bulk (product) : Tout produit intermédiaire ayant complété toutes les étapes du process jusqu'au conditionnement (sans qu'il ne soit inclus).

DHT : Dirty Hold Time, temps maximum écoulé entre l'utilisation d'un équipement et son nettoyage

CFU : cette unité permet de dénombrer les bactéries vivantes, 1 CFU = 1 colonie [3]

Compliance: être en accord avec la réglementation, les cGMP

Critère acceptation : la quantité maximale de résidu autorisée dans un produit, un échantillon analytique ou pour une concentration de surface

Cleaning Validation : la validation de nettoyage est la preuve documentée qu'une procédure de nettoyage en application enlève de manière reproductible les produits ou agents nettoyants précédemment utilisés dans l'équipement en dessous du critère d'acceptation

Cross contamination: contamination d'un matériau ou d'un produit par un autre matériaux ou produit.

Médicament: Toute substance ou combinaison de substances présentée comme traitant ou prévenant une maladie chez l'Humain ou l'animal. Toute substance ou combinaison de substance qui peut être administrée à l'humain ou l'animal dans le but de faire un diagnostic, de restaurer, corriger ou modifier les fonctions physiologiques chez l'humain ou l'animal est considérée comme médicament

Procédures: document décrivant les opérations à mener, des précautions à prendre et des mesures à appliquer directement ou indirectement en relation avec la fabrication du médicament

Production: l'ensemble des opérations qui participent à l'élaboration du médicament, de la réception des matières premières en passant par le process et l'emballage, jusqu'à l'obtention du produit fini

Qualification: action de prouver que tout équipement fonctionne correctement et mène aux résultats attendus. Le terme validation est parfois élargi pour incorporer les notions de qualification

Validation: action de prouver que toute procédure, process, équipement, matériaux, activité, ou système mène aux résultats attendus, en accord avec les principes cGMP

TOC : technique analytique permettant de mesurer le niveau de molécules organiques ou de contaminants dans de l'eau purifiée. Les molécules carbonées sont oxydées pour donner du CO₂ ; celui-ci est mesuré par conductimétrie [4]

Worst-Case: ("pire cas") une condition ou ensemble de conditions défavorables, en comparaison à des conditions idéales ; comporte le plus grand risque de défaillance du produit ou du procédé. Englobe les circonstances et les limites des procédés (supérieures et inférieures), dans les limites des procédures opératoires.

Table des figures

Figure 1 Top 10 du marché pharmaceutique, [5]	8
Figure 2 Méthode d'échantillonnage SWAB, [21]	12
Figure 3 Logigramme, validation de nettoyage, source auteur	15
Figure 4 Exemple de tenue du personnel en zone de production, [source auteur].....	16
Figure 5 CIP, système de nettoyage d'un bioréacteur, [source auteur].	17
Figure 6 COP, nettoyage de verrerie dans une machine à laver, [source auteur].	17
Figure 7 Nettoyage manuel d'un équipement, [source auteur].	18
Figure 8 Application d'un QQQCP pour dégager une problématique, [source auteur].	19
Figure 9: Méthodologie rédaction du protocole d'étude, [source auteur].	21
Figure 10 Coupons 25cm ² , souillés à des concentrations spécifiques, [source auteur].	22
Figure 11 Méthode de swab sur coupon en inox, [source auteur].....	22
Figure 12 Processus de création et mise en place du module de formation "inspection visuelle", [source auteur].....	24
Figure 14 Exemple de photo prise en zone de production, bioréacteur, vue du hublot supérieur, [source auteur].	25
Figure 13 Exemple de photo prise en zone, éclairage d'un bioréacteur, [source auteur].	25
Figure 15 Exemple de photo prise en zone de production, inspection visuelle d'un bioréacteur, [source auteur].	25
Figure 16 Exemple de diapositive, module de formation à l'inspection visuelle, [source auteur].....	27
Figure 17 Question corrigée, validation du module de formation, [source auteur].	27
Figure 18 Questionnaire anonyme, retour d'expérience des premiers formés, [source auteur].	28

Avant-propos

Après une licence en Biologie obtenue à l'UFR des Sciences de Versailles, j'ai poursuivi mes études par un master en Biotechnologie à l'UTC ; dont je suis diplômée depuis Novembre 2016. J'ai choisi de compléter ma formation, afin d'y ajouter une dimension management de la qualité, en rejoignant le master QPO Qualité et Performance dans les Organisations, proposé par l'UTC.

Ce stage de fin d'étude est axé sur l'un des aspects de l'Assurance Qualité : le « *cleaning validation* » à savoir, la validation de nettoyage. Par le biais de celui-ci, j'ai eu l'opportunité d'évoluer au sein d'un grand groupe Pharmaceutique en Suisse, sur un site de production de médicaments issus des biotechnologies *biopharmaceuticals*, (molécules, protéines). Je poursuis ainsi mon parcours dans mon domaine de prédilection, qui me permet d'allier mes compétences scientifiques, à mes compétences de qualitiennne nouvellement acquises.

Introduction

L'industrie Pharmaceutique : marché Mondial, Suisse et Français

Le secteur Pharmaceutique est un milieu dans lequel les exigences règlementaires sont importantes et strictes. En effet, les produits fabriqués ont attrait à la santé humaine ou vétérinaire, il est donc indispensable que les médicaments produits répondent à des hauts standards de qualité.

En 2016, le marché mondial de l'industrie pharmaceutique est estimé à 1,1 T\$ (billion de dollar, soit plus de 1000 milliards). Parmi le Top10 des industries pharmaceutiques nous retrouvons des noms tels que Pfizer/Merck&Co.Inc (entreprises américaines), Roche/Novartis (entreprises Suisses) ou encore SANOFI (entreprise Française) (Figure 1). Ce Top10 se partage 40% des parts de marché [5].

En Suisse, l'industrie pharmaceutique est le principal moteur de l'économie. Les contributions totales en valeur ajoutée, qu'elles soient directes (emplois) et indirectes s'élèvent à près de 45Mrd CHF en 2014 (soit environ 7% du PIB) ; des entreprises d'autres branches (fournisseurs, marchandises, services...Etc) bénéficient indirectement des activités de production et de recherche pharmaceutique. De plus, ce secteur est également l'un des pilier des exportations avec un total de 71 Mrd CHF, il emploie plus de 41000 personnes soit 0,8% de l'ensemble des emplois Suisses [6] [7].



Figure 1 Top 10 du marché pharmaceutique, [5]

En ce qui concerne la France, en 2014 les entreprises du médicament comptaient plus de 98000 employés. En 2015 le pays occupait 3,5% du marché mondial avec un chiffre d'affaire de 53Mrd€ dont 25 Mrd€ générés par l'exportation [8].

Médicaments et aspects Règlementaires

Pour les médicaments à destination du marché américain (USA), la réglementation en vigueur est le 21 CFR (*Code Of Federal Regulations*) établie par la FDA (Food Drug & Administration). Il faut savoir qu'il existe des CFR pour de nombreux domaines, et celles en vigueur pour l'industrie pharmaceutique sont les «21 CFR Food & Drugs » (détail dans l'annexe 2). Elles

sont divisées en 4 parties : *Part 210*, qui constitue *une introduction, définition*, Part 11 spécifique aux *systèmes informatisés*, Part 600, pour les *médicaments d'origine biologique*, et enfin **Part 211** qui correspond aux **cGMP**, pour *current Good Manufacturing Practices*. Ce sont les bonnes pratiques de fabrication des médicaments [9]. Les GMP ont pour but de diminuer les risques inhérents à la production qui peuvent être de 2 types : les cross-contaminations (ou mix-up) et les erreurs d'étiquetage. [10]

La réglementation en vigueur en Europe est l'**Eudralex** [11]. L'Eudralex est composée de 10 volumes parmi lesquels figure le **Volume 4** qui constitue les BPF, ce sont les cGMP Européennes (cGMP EU). Ces EU cGMP sont divisées en 4 parties : Part 1, Part 2, Part 3 et des Annexes qui sont plus spécifiques ; dont l'annexe 15 traite de la Validation & Qualification. Les EU GMP apportent une interprétation des Directives 2003/94/EC et 91/412/EEC respectivement appliquées aux *substances actives et médicaments à usage humain* et pour les *médicaments à usage vétérinaire* [12]

Il existe également les **Pharmacopées** [13], qui concernent les matières premières ou les préparations utilisées pour les procédés de fabrication des médicaments à usage humain ou vétérinaire. Elles établissent les critères de pureté et les méthodes d'analyse à mettre en œuvre afin d'en assurer le contrôle. Il en existe 3 principales : les pharmacopées Européennes (Ph : Eur.), les Américaines (USP-NF) et les Japonaises (JP & JPE) ; mais d'autres pays ont leur propre pharmacopée comme la Suisse Pharmacopoea Helvetica, Ph. Helv. [14] Et la pharmacopée française. Un fabricant de médicaments doit appliquer la pharmacopée en vigueur pour commercialiser ses produits.

➔ Le règlement est accompagné de *quality guidelines*. L'ICH (The International Council for Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use), fondé en 1990 est un groupe de travail composé d'experts de l'industrie pharmaceutique (réglementaire) et les autorités de santé de l'Europe, des USA et du Japon. Ces guidelines ont pour but l'harmonisation réglementaire au niveau mondial ; par exemple pour le cas des pharmacopées, une harmonisation permet de limiter les tests ce qui crée une optimisation des ressources. Nous pouvons citer l'ICH Q7 guide pour

l'application des BPF, ICH Q4 pour les Pharmacopées, ICH Q9 pour la Gestion des risques ou encore ICH Q10 pour le Système Qualité Pharmaceutique [15].

Enfin, en ce qui concerne **les normes**, contrairement aux règlements, qui sont d'application obligatoire, les normes sont à caractère facultatif, leur application est volontaire. Seule la **ISO14644 «Salles propres et environnements maîtrisés apparentés »** est d'application obligatoire [16]. Autrement, il n'y a pas de norme qui régit la production de médicaments, cependant, un fabricant peut privilégier un fournisseur qui suit ces référentiels, par exemple ISO9001 « Management de la qualité », ou encore ISO15378 « Articles de conditionnement primaire pour les médicaments ».

Audits et compliance

Des inspections périodiques ont lieu sur les sites de production afin de s'assurer de la *compliance*, la bonne application des GMP. En fonction du pays dans lequel un fabricant souhaite commercialiser son médicament, différents organismes peuvent être amenés à faire ces inspections. Pour les médicaments commercialisés aux USA : les inspections sont menées par l'ORA, *Office Of Regulatory Affairs*, département de la FDA. Pour les médicaments commercialisés en Europe, les autorités nationales (exemple France, ANSM) peuvent faire leurs propres inspections ou alors l'EMA (*European Medicines Agency*) s'en charge. Dans le cas des pays non membres de l'UE, mais signataires des MRA Mutual Recognition Agreements, ceux-ci acceptent les résultats des inspections faites par l'EMA en terme de GMP. Exemple de pays signataires, l'Australie, le Japon, la Nouvelle Zélande, la Suisse ou encore les USA [17].

Les entreprises peuvent elle-même mettre en place des audits internes (audit première partie : de l'entreprise, par l'entreprise), afin de prévenir des déficiences de leurs systèmes qualité [18][11].

Enfin, les audits fournisseurs, que ceux-ci soient GMP ou non, permettent de contrôler la capacité du fournisseur à satisfaire aux attentes de son client [19]. L'entreprise est responsable de ses fournisseurs.

Historique, FDA et validation de nettoyage

Deux évènements majeurs, qui ont eu lieu en 1988 et 1992, ont mené à une vigilance accrue en termes de nettoyage d'équipements.

Dans le premier cas, un principe actif, la Cholestyramine resin USP, a été contaminé par des traces d'intermédiaires et des produits de dégradation de pesticides agricole, entraînant un rappel de lots. En effet, les fûts servant à la récupération de solvants lors du process de fabrication du pesticide avaient été réutilisés par la suite pour stocker le solvant utilisé dans le process de fabrication du principe actif. L'investigation a établi la cause comme étant due à un défaut de nettoyage et à l'absence de procédures validées.

D'autre part, en 1992, des lots de médicaments importés aux USA présentaient des traces de contamination aux stéroïdes car fabriqués dans les mêmes équipements que ce produit. Le risque de santé public étant trop important, la FDA décida de bloquer les lots [20]

Par ces exemples nous pouvons voir que la validation de nettoyage joue un rôle majeur dans la prévention du risque et l'assurance de produits de qualité.

Ce mémoire sera organisé de la manière suivante, dans un premier temps Nous traiterons du développement d'un protocole d'étude dans le but de déterminer les produits worts case du site de production, et d'autre part, aborderons la mise en place de la formation à l'inspection visuelle. Cette démarche permet de combiner les aspects économiques et les aspects qualité. En effet, sans cette détermination du worst-case, il serait nécessaire de tout valider (ceci est basé sur une analyse de risques).

1. Robustesse dans la validation de nettoyage

a) *Cleaning Validation* : qu'est-ce qu'un bon nettoyage ?

La validation du nettoyage pour un équipement suit plusieurs étapes dont les résultats sont interdépendants. Dans un premier temps, l'équipement est utilisé avec un produit dit « worst-case » dans les conditions normales ; ce produit worst-case a été déterminé comme tel suivant

une matrice qui prend en compte solubilité, toxicité, stabilité et concentration. Par la suite, le type et le cycle de nettoyage choisis seront mis en œuvre ; à l'issue du nettoyage, il faut évaluer son efficacité.

Critère d'évaluation du nettoyage [2], [15]

- le premier étant **l'inspection visuelle**. Il s'agit d'un critère qualitatif, utilisé en complément des méthodes analytiques. Le principe est de vérifier les surfaces des équipements nettoyés et de s'assurer de l'absence de traces, résidus.
- Analyses **microbiologiques** : Ce test permet de vérifier la présence de micro-organismes, test bioburden et également test LAL, pour les endotoxines,
- Analyses **conductivité** : les eaux de rinçage sont analysées, des traces d'agent nettoyant et de sels présents dans les tampons peuvent être mises en évidence
- Analyse de **carbone organique résiduel**, test TOC : permet de mettre en évidence la présence de carbone issue de protéines, sucres, microorganismes... etc

Méthodes d'échantillonnage

Les méthodes de prélèvement d'échantillons incluent l'écouvillonnage (swabbing), le rinse (eaux de rinçage) et toute autre méthode appropriée. [15] [2]



Figure 2 Méthode d'échantillonnage SWAB, [21]

Le swabbing, ou écouvillonnage ; Il s'agit d'une méthode directe, permettant de prélever sur une surface définie de l'équipement d'éventuels résidus. Cette méthode est applicable lorsque l'équipement est accessible.

Afin de limiter au maximum l'influence du facteur humain, des étapes sont procédurées et le personnel effectuant cette tâche doit être formé au préalable : formation qualifiante (c'est-à-dire qui valide l'aptitude à pouvoir effectuer cette tâche).

D'autre part, il y a **le final rinse**, Il s'agit des « eaux de rinçage finales » qui seront entrées en contact avec toutes les surfaces de l'équipement. Un volume défini est récupéré et analysé ; généralement pour des tests de résidus d'agents nettoyants, de sels (conductivité) et de produit (carbone organique résiduel), l'état sanitaire est également inspecté (bactérie et endotoxine) Ce final rinse permet d'échantillonner de grandes surfaces.

L'une ou l'autre méthode sera choisie en fonction de l'accessibilité à l'équipement. Une analyse de risques préalable déterminera le nombre de lavages nécessaires et les critères d'acceptation dans le but de démontrer que la méthode de nettoyage est validée [2].

Les niveaux requis pour le nettoyage

La validation doit refléter l'utilisation de l'équipement. En effet, les niveaux requis pour le nettoyage dépendent de facteurs tels que :

1. L'usage de l'équipement : est-il dédié ou non ? d'autres produits ou intermédiaires sont-ils fabriqués dans le même équipement ?
2. L'étape de fabrication : précoce ; intermédiaire ou finale ?
3. La Nature des contaminants potentiels : toxicité, solubilité...etc

Chacun de ces aspects doit être évalué. De manière générale, plus un produit a un fort potentiel de contamination pour la matière active finale API, plus grandes seront les exigences pour valider les méthodes de nettoyage et garantir la sécurité du produit.

Les niveaux de nettoyage peuvent varier en fonction de l'étape du process et du produit suivant qui devra être fabriqué (« changement de campagne », de production) [22]

Plusieurs paramètres influencent le nettoyage et doivent être pris en considération, « TACT »

[23]

- T : time, la durée du cycle de nettoyage
- A : action mécanique
- C : chemistry/concentration, la nature et la concentration du détergent
- T : température

En ce qui concerne les paramètres qui influencent la capacité à retirer les salissures d'une surface « WINS »

- W : water, à savoir la qualité de l'eau utilisée
- I : individual, l'influence des opérateurs, cas d'un nettoyage manuel ou d'un COP
- N : nature of soils, la nature des résidus
- S : surface, à nettoyer (inox, verre, plastique...)

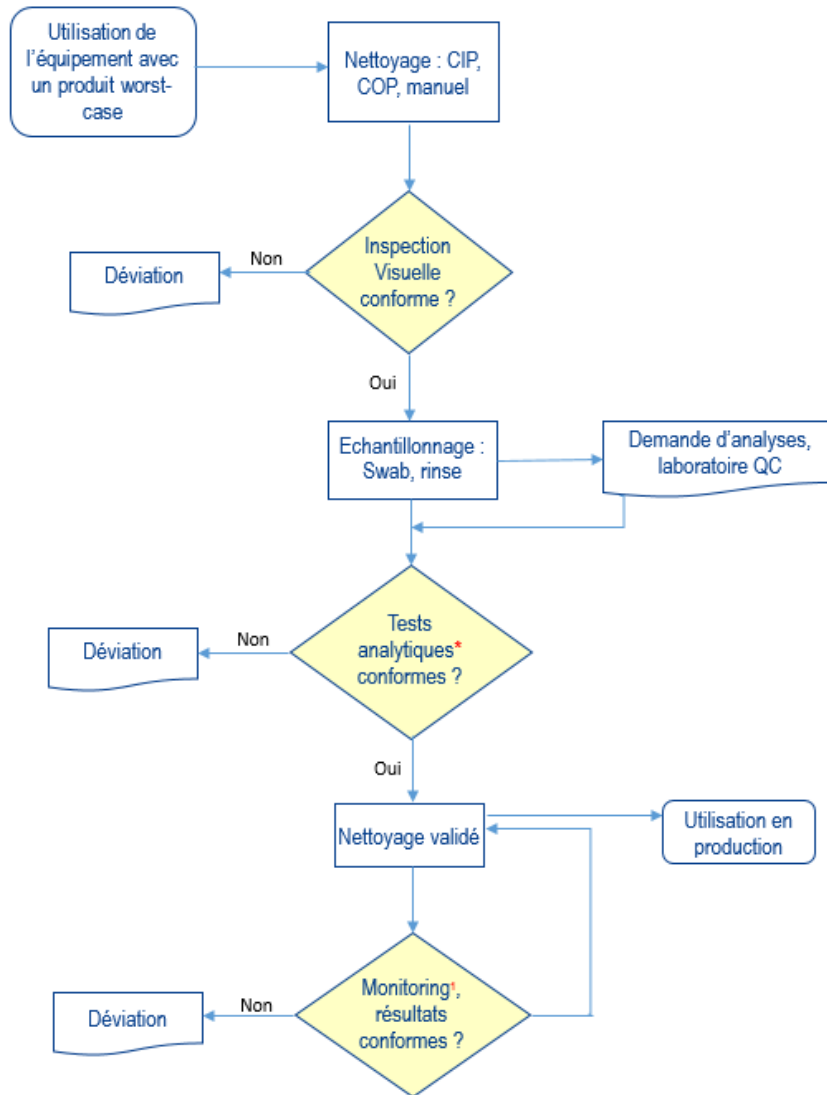


Figure 3 Logigramme, validation de nettoyage, source auteur

¹ : Le Monitoring évaluation périodique de l'efficacité du procédé de nettoyage, permet de garantir que la procédure de nettoyage est sous contrôle. Les données sont analysées pour détecter des potentielles déviations et ajuster les critères d'acceptation, si besoin.

*: Tests analytiques TOC, LAL, Conductivité et CFU

b) Organisation du travail sur un site de production et hygiène du personnel



Figure 4 Exemple de tenue du personnel en zone de production, [source auteur]

Le personnel est formé de manière à adopter des pratiques d'hygiène répondant aux GMP et des attitudes limitant les risques de contamination (rigoureux lavage des mains, respect du flux de personnes dans les sas... etc) En effet, le chapitre 2 de l'Eudralex [24] est dédié au « personnel » et insiste sur :

- l'importance et la nécessité du respect des [règles d'hygiène](#),
- [l'habillement](#) requis en fonction de la zone dans laquelle évolue l'opérateur (zone classée, zone contrôlée)

Toutes ces pratiques convergent vers un seul but, limiter au maximum le risque de contamination ; ces règles sont établies dans des procédures (papier et numérique) et également disponible en affichage dans les différentes zone du site de production en guise de rappel.

Toute personne entrant dans une zone de production, de contrôle laboratoire QC ou encore d'échantillonnage doit veiller à porter les équipements de protection adaptés aux opérations à effectuer.

c) Les différents types de nettoyage et implications

Il existe 3 types de nettoyage : CIP et COP, respectivement « Cleaning in Place » et « Cleaning Out of Place », ainsi que le nettoyage manuel [25] [26]

Les systèmes CIP (Figure 5) permettent de nettoyer les surfaces intérieures des équipements utilisés dans les process de fabrication du médicament. Ces sont des systèmes automatisés, généralement avec des capteurs, des échangeurs thermiques, des pompes et des réservoirs.

Le CIP offre de nombreux avantages, dont des résultats standardisés/répétitifs (les cycles sont automatisés), elle demande moins de travail car il n'est pas nécessaire de désassembler les équipements, ni même de les déplacer. Ce système offre également une sécurité pour les opérateurs car une moindre exposition aux produits chimiques. Il est possible de valider ces cycles de nettoyage. Le nombre de boules CIP, ainsi que leur position peut augmenter l'efficacité de nettoyage.



Figure 5 CIP, système de nettoyage d'un bioréacteur, [source auteur].



Figure 6 COP, nettoyage de verrerie dans une machine à laver, [source auteur].

D'autre part, nous avons **les systèmes COP** (Figure 6).

Cette procédure implique de déconnecter l'équipement et de le déplacer à un endroit spécifique pour son nettoyage, où il pourra être désassemblé avant d'être lavé, par exemple dans une machine à laver. Il s'agit d'un système automatisé qui toutefois implique une intervention humaine.

Enfin, Il existe également le **nettoyage manuel** (Figure 7). Dans ce cas de figure, les pièces sont démontées et lavées. Ici, il peut y avoir problème de reproductibilité car le nettoyage varie en fonction de l'opérateur, en fonction du temps et de la pression de frottement.

Ce type de nettoyage ne peut pas être validé car il est beaucoup trop dépendant des variabilités entre opérateurs [2]



Figure 7 Nettoyage manuel d'un équipement, [source auteur].

d) Les enjeux

Plusieurs enjeux du cleaning validation ont pu être identifiés pour ce projet.

✓ Tout d'abord **la Sécurité des Patients.**

Toutes les mesures doivent être mises en œuvre afin d'assurer la production d'un médicament exempt de contaminations ainsi, assurer la sécurité d'emploi pour les patients.

✓ **L'Obligation Règlementaire**

Les procédures de nettoyage au sein du site doivent être documentées et validées [2] En effet, une procédure de nettoyage inappropriée peut conduire à différents types de contaminants (ou résidus) tels que des précurseurs de matière active ; un co-produit et/ou produit de dégradation de l'API ; le produit fabriqué précédemment, les solvants et autres produits utilisés au cours du process, les agents nettoyants, cette contaminations peut également être de l'ordre microbiologique [22]. Le risque de carry-over (produit A retrouvé dans le batch suivant, produit B, ou alors dans un autre batch de produit A) est important à considérer. Ainsi, un nettoyage validé permet d'assurer que celui-ci est efficace pour limiter les contaminations à un niveau acceptable et, une fois de plus, assurer la sécurité.

✓ Il y a également des enjeux **économiques et image de l'entreprise**.

Sur un site de fabrication de médicaments, il existe des enjeux en termes de production. En effet, des délais sont établis pour la délivrance de bulk de substance active et doivent être respectés. Cependant, les aspects de nettoyage et de validation des équipements en contact avec le produit ne doivent pas être négligés car les conséquences car une cross contamination peut entraîner des rappels de lots, et/ou une warning letter : cette dernière étant publique et donc consultable par tous. Ce sont des conséquences graves pour l'entreprise et cela peut représenter une perte de revenus et une mauvaise image pour les entreprises concernées [20]

e) Problématique et objectifs mesurables

Afin de dégager une problématique, mise en application d'un QQQQCP.

Donnée d'entrée	<ul style="list-style-type: none"> • Optimiser la validation de nettoyage sur un site de production de médicaments en tenant compte des contraintes de production et des aspects réglementaires
Qui ? (qui est concerné)	<ul style="list-style-type: none"> • Directs: opérateurs de production, département d'assurance qualité (QA validation) et contrôle qualité (QC), engineering&maintenance • Indirects: l'entreprise, les autorités de santé, les patients
Quoi ? (quel est le problème)	<ul style="list-style-type: none"> • il n'existe pas de preuve documentée formation à l'inspection visuelle sur le site (point soulevé lors d'une inspection) • stratégie cleaning: tester les différents produits du site, établir des worst-cases
Où ? (ou apparaît le problème)	<ul style="list-style-type: none"> • Sur le site production tout équipement en contact direct ou indirect avec le produit ou ses intermédiaires (bioréacteurs, machines à laver, fioles...etc)
Quand ? (quand apparaît le problème)	<ul style="list-style-type: none"> • lors des inspections/audits
Comment ? (mesurer problème et sa solution)	<ul style="list-style-type: none"> • Mesurer le problème: audits internes • Mesurer la Solution: 1/ enquête-retour d'expérience des personnes formées à l'"inspection visuelle" et 2/ rapport d'étude des worts-case
Pourquoi ? (résoudre le problème? enjeux)	<ul style="list-style-type: none"> • Répondre aux exigences réglementaires • Apporter des évidences pour la validation de nettoyage en audits (internes/externes) • Optimiser la validation de nettoyage (limiter les tests à grande échelle) • Produire des médicaments de qualité, exempt de contaminants
Problématique	<ul style="list-style-type: none"> • Comment rendre la validation de nettoyage plus efficace ?

Figure 8 Application d'un QQQQCP pour dégager une problématique, [source auteur].

Afin de répondre à la problématique mise en évidence grâce au QQQCP, « **Comment rendre la validation de nettoyage plus efficiente ?** », une liste de livrables a été constituée. Les objectifs mesurables pour ce projet sont les suivants :

- Un protocole d'étude, détermination des produits worst-case : afin d'effectuer des tests en laboratoire
- Une formation à l'inspection visuelle, après nettoyage.

Le but ici est d'arriver à une formation rédigée et opérationnelle, acceptée/comprise par tout le personnel de production et les personnes impliquées de près ou de loin et d'autre part, de déterminer les worst-cases du site à l'échelle du laboratoire.

2. Mise en place de la démarche d'optimisation

a) Détermination du produit worst-case : test de coupons

Dans la littérature, la mise en place de tests dans le cadre de la validation de nettoyage est vue de manière positive. Elle permet de déterminer les caractéristiques propres des produits fabriqués et ce, à petite échelle [27].

Ce type d'étude permet d'obtenir des informations/ des indications telles que :

1. sélection de l'agent nettoyant : test de plusieurs agents de différents fournisseurs
2. détermination de la concentration idéale pour le nettoyage
3. effet de la température
4. effet du temps de contact avec les agents nettoyants, et effets du DHT
5. détermination des worst-case, la comparaison de différents produits entre eux. Celui qui requiert le temps le plus long pour le nettoyage est sélectionné comme worst case

Objectifs :

- Apporter des rationnels techniques, scientifiques
- Design d'expérience le plus représentatif possible des équipements à grande échelle : simuler les conditions de production (contaminant séché : effet du DHT, méthode de nettoyage similaire)

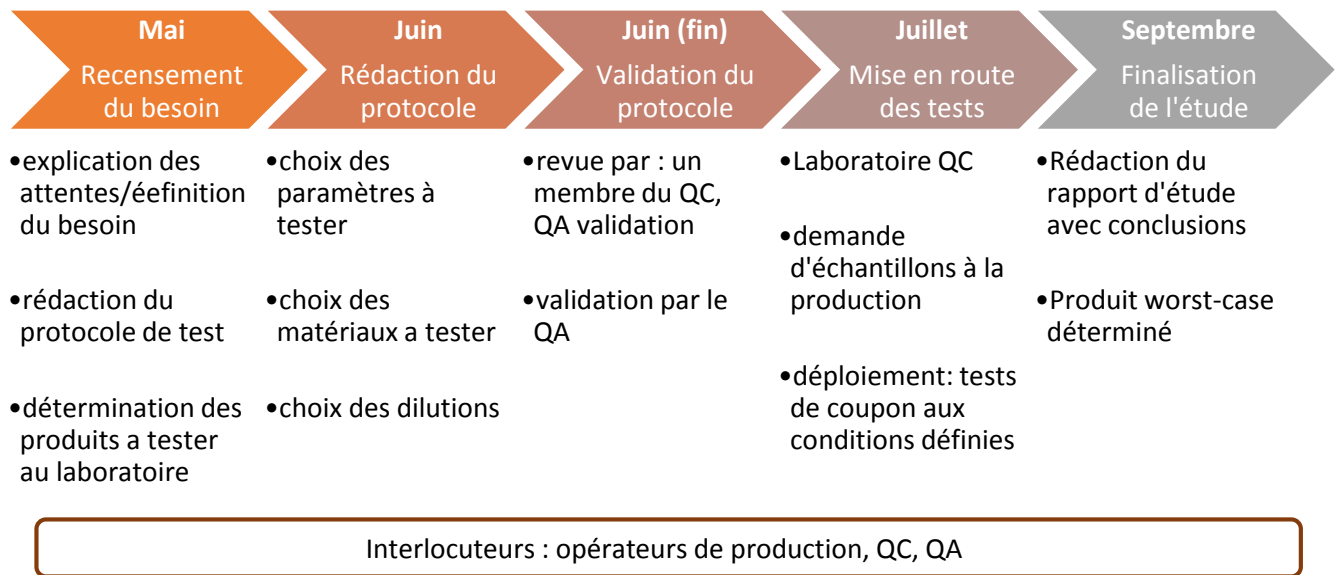


Figure 9: Méthodologie rédaction du protocole d'étude, [source auteur].

Rédaction d'un protocole selon les standards internes à l'entreprise

- demande d'échantillons (produits choisis): produits A, B, C et D

Design d'expérience : test de recouvrement

- 4 molécules médicament sont choisies pour effectuer les tests de coupon.
- Coupon : Inox/ verre/ plastique
- Souiller les coupons : 4 produits choisis, définir la concentration, Figure 10
- Séchage : Temps et condition (étuve ? hotte flux laminaire ?)
- Echantillon : méthode swab (Figure 11) /rinse
- Statique / dynamique
- Analyse : TOC

Les coupons utilisés sont des petites surfaces de 25cm². Le test de recouvrement sera fait par la méthode de swab ou de rinse.

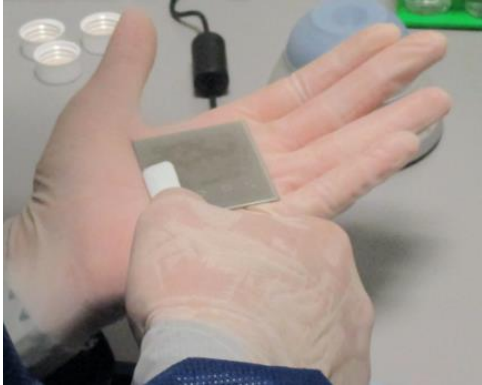


Figure 11 Méthode de swab sur coupon en inox, [source auteur].

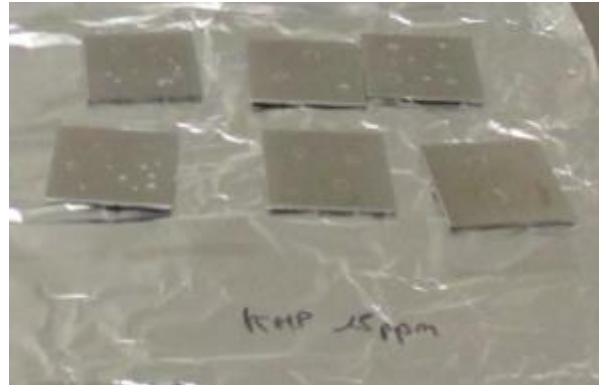


Figure 10 Coupons 25cm², souillés à des concentrations spécifiques, [source auteur].

b) Formation du personnel : inspection visuelle

La validation de nettoyage résulte de l'association de méthodes directes et indirectes dans le but de démontrer que l'élément est propre [20]

La méthode indirecte consiste au prélèvement des eaux de rinçages qui par la suite, seront utilisées pour des analyses chimiques et biochimiques (à savoir TOC, LAL (endotoxines), conductivité). Ces analyses permettent d'évaluer si les prélèvements récoltés/obtenus se trouvent à des niveaux acceptables (critères d'acceptation) et ainsi de statuer en faveur d'une conformité, le cas échéant, d'une non-conformité.

La méthode directe, quant à elle consiste en des prélèvements en swab et à l'inspection visuelle

De ce fait, cette inspection visuelle est le premier maillon de la validation car si celle-ci se révèle « non conforme » visuellement ; à savoir présence de traces de produits ou solvant, collé ou séché, traces de coulure, souillures, cristaux ; alors les analyses chimiques ne seront pas enclenchées : gain en efficacité.

- La formation permet d'uniformiser les inspections de manière à ce que le personnel de production, ou tout autre personne amenée à inspecter des équipements nettoyés ou servant au nettoyage (exemple machine à laver) puisse le faire de façon harmonisée et uniforme sur le site.

Les contaminants doivent être identifiés afin que toute personne, en charge de l'inspection visuelle, sache ce qui doit être détecté, L'inspection visuelle fait partie des critères d'acceptation de la validation de nettoyage au même titre que les analyses chimiques/biochimiques TOC, Bioburden/LAL, Conductivité.

i. Rédaction du module de formation et questionnaire associé

Cette formation est adressée à un public varié, qui est cependant en contact de manière plus ou moins directe avec des médicaments fabriqués : les opérateurs de production, les départements QA et QC, et l'Engineering & Maintenance. Dans le cadre de l'élaboration de cette formation, il est primordial de travailler en collaboration avec le personnel évoluant en zone de production afin que l'approche soit la plus proche possible des réalités du terrain, et de ce fait, plus facilement assimilée et mise en routine de manière naturelle.

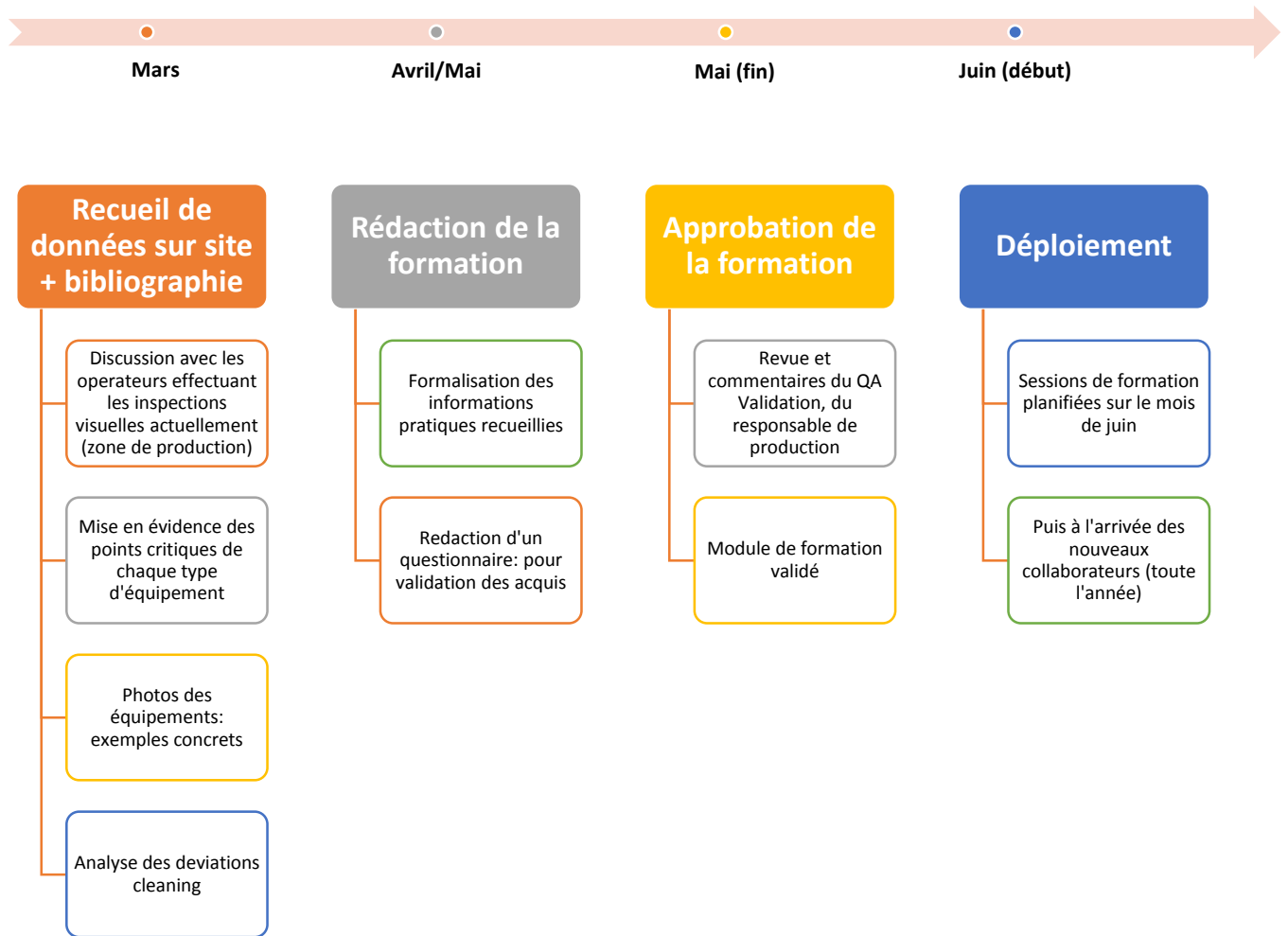


Figure 12 Processus de création et mise en place du module de formation "inspection visuelle", [source auteur].

La formation sera interactive et d'une durée de 1 heure : suffisamment longue pour faire passer les messages : faire comprendre l'importance de cette inspection dans le processus de validation du nettoyage ; et suffisamment courte pour limiter l'impact sur le travail des opérateurs, qui doivent assurer la production en zones, et de tout autre personnel convoqué



Figure 14 Exemple de photo prise en zone, éclairage d'un bioréacteur, [source auteur].



Figure 13 Exemple de photo prise en zone de production, bioréacteur, vue du hublot supérieur, [source auteur].



Figure 15 Exemple de photo prise en zone de production, inspection visuelle d'un bioréacteur, [source auteur].

Les recherches bibliographiques révèlent certains éléments clés à prendre en considération lors de ces inspections. Le rapport technique publié par PDA [28] indique de considérer :

- ➔ L'accessibilité à l'équipement,
- ➔ L'éclairage
- ➔ Les imperfections de surface, c'est-à-dire être capable de faire la différence entre des irrégularités de surface sur un équipement et de vrais résidus

ii. Déploiement

Plusieurs sessions du module sont organisées dès l'approbation du document.

Le but étant de compléter la formation du personnel déjà en poste dans un premier temps, puis d'inclure ce module dans le parcours de formation des nouveaux employés dès leur arrivée, tous les débuts de mois, à partir de Juin 2017.

La formation sera divisée comme suit :

- **30 à 35 minutes ; présentation par l'intervenant**, du QA Validation
- **10 minutes ; questionnaire + 10 minutes environ de correction et discussion**
 - évaluer la compréhension des différents aspects évoqués
 - analyse de cas : photos de différents équipements, statuer quant à la conformité
 - évaluation de matériel en salle : présentation de bouteilles propres et sales, définir si les exemples sont conformes ou non

Puis, questionnaire anonyme concernant le ressenti des formés par rapport au module. Le but de ce second questionnaire s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue. En effet, il est ici question de considérer les avis, les suggestions, recommandations à mettre en œuvre afin d'améliorer le module pour les prochains formés.

3. Résultats : renforcement de la validation de nettoyage

a) Produit worst-case et implication pour le nettoyage

Les résultats attendus pour cet aspect est la mise en évidence des worst case

- Parmi les 4 molécules testées, A, B, C et D celle qui aura un plus faible taux de recouvrement sera le worst case

Une fois le protocole finalisé, puis validé, les tests seront mis en œuvre au laboratoire

- Rapport d'étude conclura ces tests
 - Compilation des résultats obtenus
 - Preuves documentées

Enfin, il est possible de répondre aux exigences réglementaires, apportant une justification quant au produit worst-case utilisé pour les validations de nettoyage.

b) Inspection visuelle : module de formation

Le contenu de la présentation : rappelle les points essentiels soulevés lors de l'entretien avec quelques opérateurs en zone de production, ainsi que les aspects règlementaires de la validation de nettoyage. Il est question entre autre des points difficiles à prendre en considération lors de l'inspection visuelle, par exemple, basé sur l'expérience, si un produit X a tendance à générer des taches à des endroits particuliers, il faudra donc y faire d'avantage attention, et inspecter scrupuleusement. On parle des avantages de l'inspection mais également de ses limites (par exemple pas ou peu de hublots d'observation sur les bioréacteurs, présence de condensation, la lumière...etc)

Validation de Nettoyage

La validation de nettoyage
a pour but de démontrer

- 1** L'absence de contaminant d'un produit à l'autre
(Pas de Ataccept dans Adalimumab; cross-contamination, carry-over)
- 2** L'absence de contamination d'un produit par un détergent, agent nettoyant *(Pas de soude/addé dans un produit)*
- 3** La maîtrise de la contamination microbienne:
 - Réduction à un niveau acceptable
 - Le nettoyage est suivi d'une stérilisation ou sanitisation
- 4** L'absence de contamination par des produits de dégradation *(endotoxines)*

Obligatoire selon
tous les référentiels de qualité

Figure 16 Exemple de diapositive, module de formation à l'inspection visuelle, [source auteur].

Questionnaire : les questions ont pour but de vérifier que le contenu de la formation est assimilé.

Question 7: Ces équipements sont-ils propres ?




Image 1

CONFORME NON CONFORME




Image 2

CONFORME NON CONFORME

Figure 17 Question corrigée, validation du module de formation, [source auteur].

Dans la partie étude de cas : des photos sont présentées, et les formés doivent déterminer si ces équipements sont conformes ou non ; « visuellement propre ». La correction du questionnaire est faite le jour même de la formation afin d’apporter des précisions si des doutes persistent, et de répondre aux diverses questions.

➔ Une uniformisation des inspections visuelles permettra de sensibiliser le personnel au besoin de l’effectuer rigoureusement, en leur donnant les outils nécessaires. En effet, une inspection visuelle correctement effectuée peut aider à détecter des non conformités suite aux cycles de nettoyage et ainsi limiter les besoins des tests analytiques

➔ Retour d’expérience des premières sessions

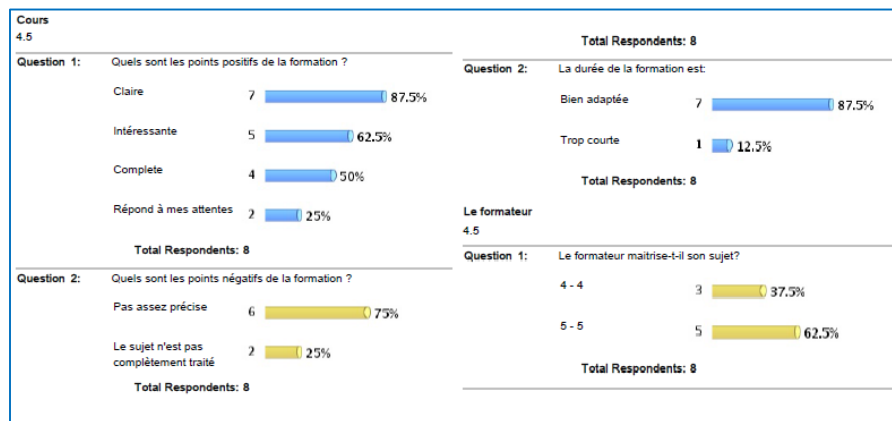


Figure 18 Questionnaire anonyme, retour d'expérience des premiers formés, [source auteur].

Conclusion

La validation de nettoyage est une obligation règlementaire et fait partie intégrante du processus de fabrication des médicaments. Celle-ci est nécessaire pour pallier aux risques de contamination croisée et assurer la production de médicaments de qualité. Ainsi, du fait de son importance, il devient indispensable d'établir une stratégie robuste et pérenne, permettant entre autre, de répondre lors des audits internes ou externes.

La mise en place de ce module de formation résulte en effet d'un point soulevé lors d'une inspection des autorités de santé, concernant la formation du personnel à cette tâche. Une action correctrice a donc été mise en place pour corriger cet écart, et pérenniser ces bonnes pratiques.

A travers ce mémoire, nous avons pu faire un état des lieux des options à mettre en place dans le but d'optimiser les validations de nettoyage. La formation du personnel étant un aspect majeur, permet de sensibiliser et former les opérateurs sur le rôle et l'impact de leurs actions quant à la propreté des équipements et le maintien de ce statut ; l'implication du personnel est essentielle à la réussite d'une démarche qualité. D'autre part, les tests à petite échelle, permettent une meilleure compréhension et donc maîtrise des produits fabriqués sur le site dans une optique de nettoyage.

Références bibliographiques

- [1] European Commission, « Eudralex - Volume 4 - GMP- Glossary ». .
- [2] European Commission, « Annex 15 : Qualification and Validation, Eudralex Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use ». 30-mars-2015.
- [3] « Glossaire de bactériologie », *Microbes-edu.org*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/glossaire/detail.cfm?cle=542>. [Consulté le: 09-juin-2017].
- [4] S. Betsey, « Understanding Total Organic Carbon (TOC) and Why it should be Measured », *TELEDYNE TEKMAR, Everywherelook*, juill-2014. [En ligne]. Disponible sur: <http://blog.teledynetekmar.com/blog/bid/392322/Understanding-Total-Organic-Carbon-TOC-and-Why-it-should-be-Measured>.
- [5] L. Dezzani, « Top 10 Pharmaceutical Companies 2017 – IgeaHub », 14-mars-2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://igeahub.com/2017/03/14/top-10-pharmaceutical-companies-2017/>. [Consulté le: 18-avr-2017].
- [6] M. Grass et S. Mösle, « Importance de l'industrie pharmaceutique pour la Suisse ». Interpharma, association des entreprises pharma-ceutiques suisses pratiquant la recherche, nov-2015.
- [7] AWP, « L'industrie pharmaceutique reste le pilier de l'économie suisse », *Bilan - la reference suisse de l'économie*, 24-nov-2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.bilan.ch/economie/lindustrie-pharmaceutique-reste-pilier-de-leconomie-suisse>. [Consulté le: 19-mai-2017].
- [8] leem.org, « Les Entreprises du Médicament en France LEEM - Bilan économique édition 2016 ». 2016.
- [9] FDA, « 21 CFR Part 211 - cGMP - Code of Federal Regulations Title 21, current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals », sept-2016. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>. [Consulté le: 11-juin-2017].
- [10] World Health Organization - WHO, « Essential medicines and health products - production », *World Health Organization*, 2017. [En ligne]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/production/en/. [Consulté le: 19-mai-2017].
- [11] European Commission, « EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines - Public Health - European Commission », *Public Health*. [En ligne]. Disponible sur: /health/documents/eudralex/vol-4_en. [Consulté le: 30-avr-2017].
- [12] EMA - European Medicines Agency, « Compliance - Good manufacturing practice ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001205.jsp&mid=WC0b01ac0580027088. [Consulté le: 11-juin-2017].
- [13] ANSM, « Qu'est-ce que la Pharmacopée ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé », *ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé*, 2017. [En ligne]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopoe/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopoee/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopoe/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopoee/(offset)/0). [Consulté le: 26-avr-2017].
- [14] swissmedic, « Pharmacopoea Helvetica online - Swissmedic », *Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques*, 2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.swissmedic.ch/ueber/00134/00590/00595/00598/index.html?lang=fr>.
- [15] ICH, « ICH Q7 - Good Manufacturing Practice Guide For Active Pharmaceutical Ingredients ». nov-2000.
- [16] L. Alloul-Marmor, « Salles propres et environnements maîtrisés apparentés, État des lieux de la normalisation », *CVC -Chauffage, Ventilation, Conditionnement d'air*, n° N°868, p. 23-28, mars-2011.

- [17] European Commission, « Mutual Recognition Agreements - European Commission », 21-juin-2017. [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/growth/single-market/goods/international-aspects/mutual-recognition-agreements_fr. [Consulté le: 20-juin-2017].
- [18] FDA, « 21 CFR 820.22 - Quality audit - Code of Federal Regulations Title 21 - Volume 8 », 01-avr-2016. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=820.22>.
- [19] J. Cicero, « Les particularités de l'audit fournisseur | Qualiblog | Le blog du manager QSE », *Qualityblog.fr*, sept-2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.qualiblog.fr/audit-interne-audit-fournisseur/les-particularites-de-laudit-fournisseur/>.
- [20] FDA, « Validation of cleaning processes (7/93): Guide to inspections validation of cleaning processes », nov-2014. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/iceci/inspections/inspectionguides/ucm074922.htm>. [Consulté le: 09-mars-2017].
- [21] pharmaceuticalonline.com, « Swabs for Cleaning Validation », *Pharmaceutical online*, 2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/swabs-for-cleaning-validation-0001>. [Consulté le: 01-juin-2017].
- [22] A.P.I.C - Active Pharmaceutical Ingredients Committee, « Cleaning Validation in Active pharmaceutical Ingredient manufacturing plants », sept-1999.
- [23] B. Lodhi, P. Padamwar, et A. Patel, « Cleaning validation for the pharmaceuticals, biopharmaceuticals, cosmetic and nutraceuticals industries », *JIPBS - Journal of Innovations in Pharmaceuticals and Biological Sciences*, p. 27-38, 2014.
- [24] European Commission, « Part 1 Chapter 2 : Personnel, Eudralex Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use ». 16-août-2013.
- [25] M. Brandt, « CIP And COP Systems: The Simple Definitions », oct-2014. [En ligne]. Disponible sur: <https://blog.craneengineering.net/cip-and-cop-systems-the-simple-definitions>. [Consulté le: 18-avr-2017].
- [26] A. Demartini, « La validation du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : application à un laveur de verrerie dans un laboratoire de contrôle », Université de Bordeaux - U.F.R des Sciences Pharmaceutiques, Bordeaux, 2014.
- [27] P. L. Pluta, « Laboratory studies in Cleaning Validation », *Journal Of Validation Technology - JVT, Vol. 13, N°4*, p. 280-285, août-2007.
- [28] Parenteral Drug Association - PDA, « Technical Report N°29, Points to consider for biotechnology cleaning validation ». 2010.



Annexe

ANNEXE 1 : Chapitres de l'Eudralex, Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des Médicaments

EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines

Volume 4 of "The rules governing medicinal products in the European Union" contains guidance for the interpretation of the principles and guidelines of good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use laid down in Commission Directives 91/356/EEC, as amended by Directive 2003/94/EC, and 91/412/EEC respectively.

Introduction

- [Introduction](#)   (07/02/2011)
- Commission Directive 2003/94/EC, of 8 October 2003, laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use.
Replacement of Commission Directive 91/356/EC of 13 June 1991 to cover good manufacturing practice of investigational medicinal products.
- Commission Directive 91/412/EEC of 23 July 1991 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for veterinary medicinal products.








Part I - Basic Requirements for Medicinal Products

- [Chapter 1 - Pharmaceutical Quality System](#)   (into operation since 31 January 2013)
- [Chapter 2 - Personnel](#)  (into operation since 16 February 2014)
- [Chapter 3 - Premise and Equipment](#)  (into operation since 1 March 2015)
 - See transitional arrangement for toxicological evaluation on page 1 of Chapter 3
 - [Previous version](#)  
- [Chapter 4 - Documentation](#)   (January 2011)
- [Chapter 5 - Production](#)  (into operation since 1 March 2015)
 - See transitional arrangement for toxicological evaluation on pages 1-2 of Chapter 5
 - [Previous version](#) 
- [Chapter 6 - Quality Control](#)  (into operation since 1 October 2014)
- [Chapter 7 - Outsourced activities](#)   (into operation since 31 January 2013)
- [Chapter 8 - Complaints and Product Recall](#)  (into operation since 1 March 2015)
- [Chapter 9 - Self Inspection](#)  



































Part II - Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials

- [Basic requirements for active substances used as starting materials](#)  (August 2014)

Part III - GMP related documents

- [Site Master File](#)  
- [Q9 Quality Risk Management](#) 
- [Q10 Note for Guidance on Pharmaceutical Quality System](#) 
- [MRA Batch Certificate](#) 
- [Template for the "written confirmation" for active substances exported to the European Union for medicinal products for human use](#)  (Version 2, January 2013)
- [Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities](#) 
- [Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use](#) (all language versions are available [here](#)). A risk assessment as set out in these guidelines should be carried out for excipients for authorised medicinal products for human use by 21 March 2016.

Annexes

Annex 1	Manufacture of Sterile Medicinal Products  
Annex 2	Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use   (into operation since 31 January 2013)
Annex 3	Manufacture of Radiopharmaceuticals  
Annex 4	Manufacture of Veterinary Medicinal Products other than Immunological Veterinary Medicinal Products  
Annex 5	Manufacture of Immunological Veterinary Medicinal Products  
Annex 6	Manufacture of Medicinal Gases 
Annex 7	Manufacture of Herbal Medicinal Products  
Annex 8	Sampling of Starting and Packaging Materials  
Annex 9	Manufacture of Liquids, Creams and Ointments  
Annex 10	Manufacture of Pressurised Metered Dose Aerosol Preparations for Inhalation  
Annex 11	Computerised Systems   (revision January 2011)
Annex 12	Use of Ionising Radiation in the Manufacture of Medicinal Products  
Annex 13	Manufacture of Investigational Medicinal Products 
Annex 14	Manufacture of Products derived from Human Blood or Human Plasma   (May 2011)
Annex 15	Qualification and validation  (into operation since 1 October 2015)
Annex 16	Certification by a Qualified Person and Batch Release   (into operation since 15 April 2016)
Annex 17	Parametric Release   A revised version of Annex 17 is in preparation. On 15 September 2015, a consultation was launched on a draft revised Annex 17  . Further information on the consultation can be found here .
Annex 19	Reference and Retention Samples  

Glossary

- Glossary  

Other documents related to GMP

- Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information updated to include new EU formats and procedures 
- A revised version of the "Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use" was published in the Official Journal and is applicable as of 24 November 2013 (OJ C 343/1, 23.11.2013)
- Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (all language versions are available [here](#)). These guidelines will come into operation on 21 September 2015.

ANNEXE 2: 21 CFR, US GMP

<p>TITLE 21--FOOD AND DRUGS CHAPTER I--FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES SUBCHAPTER C--DRUGS: GENERAL</p> <p>PART 211 <u>CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS</u></p> <p>Subpart A--General Provisions § 211.1 - Scope. § 211.3 - Definitions.</p> <p>Subpart B--Organization and Personnel § 211.22 - Responsibilities of quality control unit. § 211.25 - Personnel qualifications. § 211.28 - Personnel responsibilities. § 211.34 - Consultants.</p> <p>Subpart C--Buildings and Facilities § 211.42 - Design and construction features. § 211.44 - Lighting. § 211.46 - Ventilation, air filtration, air heating and cooling. § 211.48 - Plumbing. § 211.50 - Sewage and refuse. § 211.52 - Washing and toilet facilities. § 211.56 - Sanitation. § 211.58 - Maintenance.</p> <p>Subpart D--Equipment § 211.63 - Equipment design, size, and location. § 211.65 - Equipment construction. § 211.67 - Equipment cleaning and maintenance. § 211.68 - Automatic, mechanical, and electronic equipment. § 211.72 - Filters.</p> <p>Subpart E--Control of Components and Drug Product Containers and Closures § 211.80 - General requirements. § 211.82 - Receipt and storage of untested components, drug product containers, and closures. § 211.84 - Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures. § 211.86 - Use of approved components, drug product containers, and closures. § 211.87 - Retesting of approved components, drug product containers, and closures. § 211.89 - Rejected components, drug product containers, and closures. § 211.94 - Drug product containers and closures.</p> <p>Subpart F--Production and Process Controls § 211.100 - Written procedures; deviations. § 211.101 - Charge-in of components. § 211.103 - Calculation of yield. § 211.105 - Equipment identification. § 211.110 - Sampling and testing of in-process materials and drug products. § 211.111 - Time limitations on production. § 211.113 - Control of microbiological contamination. § 211.115 - Reprocessing.</p> <p>Subpart G--Packaging and Labeling Control § 211.122 - Materials examination and usage criteria. § 211.125 - Labeling issuance. § 211.130 - Packaging and labeling operations. § 211.132 - Tamper-evident packaging requirements for over-the-counter (OTC) human drug products. § 211.134 - Drug product inspection. § 211.137 - Expiration dating.</p> <p>Subpart H--Holding and Distribution § 211.142 - Warehousing procedures. § 211.150 - Distribution procedures.</p> <p>Subpart I--Laboratory Controls § 211.160 - General requirements. § 211.165 - Testing and release for distribution. § 211.166 - Stability testing. § 211.167 - Special testing requirements. § 211.170 - Reserve samples. § 211.173 - Laboratory animals. § 211.176 - Penicillin contamination.</p> <p>Subpart J--Records and Reports § 211.180 - General requirements. § 211.182 - Equipment cleaning and use log. § 211.184 - Component, drug product container, closure, and labeling records. § 211.186 - Master production and control records. § 211.188 - Batch production and control records. § 211.192 - Production record review. § 211.194 - Laboratory records. § 211.196 - Distribution records. § 211.198 - Complaint files.</p> <p>Subpart K--Returned and Salvaged Drug Products § 211.204 - Returned drug products. § 211.208 - Drug product salvaging.</p> <p>Authority: 21 U.S.C. 321, 351, 352, 355, 360b, 371, 374; 42 U.S.C. 216, 262, 263a, 264. Source: 43 FR 45077, Sept. 29, 1978, unless otherwise noted.</p>
