

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



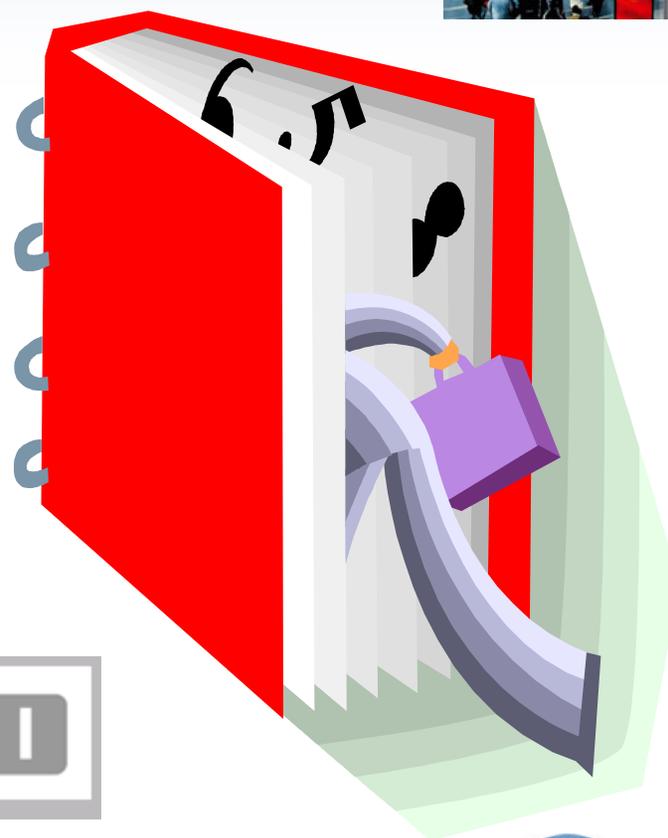
Continuità e innovazioni tecnologiche con GAMP5

Carlo Bestetti
www.convalida.net



Gli argomenti

- Introduzione: normative e linee guida
- Enti coinvolti
- A forest of GAMP: storia e organizzazione
- Novità dell'ultima rev. 5
- I precedenti
- Qualche approfondimento
- Prospettive



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Carlo A. Bestetti, Consulente per l'automazione e la convalida

- nei settori della meccanica, dell'elettronica, della petrolchimica, dell'energia, del farmaceutico,
- in società di ingegneria, di produzione, di manutenzione, di conduzione impianti, di servizi di convalida
- Studi classici, laurea in ingegneria meccanica presso il Politecnico di Milano, indirizzo impiantistico, approfondimento su «**calcolatori di processo**», con tesi su «**Gestione integrata di uno stabilimento petrolchimico**», sviluppata presso la Montecatini Edison spa.
- progettazione per **automazione pneumatica** nel Gruppo Norgren, UK;
- **automazione con calcolatore** nel Gruppo S.I.R.
- Strumentazione e **Controllo avanzato** di processo in Snamprogetti
- progetti innovativi per sistemi industriali, per **Health Care Automation** e per Public **Utilities** nel Gruppo Philips
- *collaborazione con **G.I.S.I.** iniziata nel 1993
e con **ISPE** nel 1995 (special recognition award 1996)*
- *Membro del **GAMP EU Steering Committee**, del **GAMP Italia**, del gruppo di revisione della **VPCS Good Practice Guide***



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



GAMP 5 – Enabling Innovation

- *The new **GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems** provides pragmatic and practical industry guidance that aims to achieve compliant computerized systems that are fit for intended use in an efficient and effective manner, while also enabling innovation and technological advance.*
- *The revised Guide describes a flexible risk-based approach to compliant GxP regulated computerized systems, based on scalable specification and verification. A robust quality risk management process based on ICH Q9 principles is central to the approach. GAMP 5 also contains new information on outsourcing, electronic batch recording, end user applications (such as spreadsheets and small database applications), and patch management.*



by Sion Wyn

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



ISPE, the International Society for Pharmaceutical Engineering

- is the world's largest not-for-profit association dedicated to educating and advancing pharmaceutical manufacturing professionals and their industry. Founded in 1980, today ISPE serves 25,000 members in 90 countries.
- ISPE offers many opportunities to achieve technical and operational excellence in the pharmaceutical industry.
- We accomplish this by providing our Members with education, training, technical publications, conferences and **networking** opportunities.



dal sito ispe.org

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



ISPE Affiliata Italiana

- ISPE Italia è stata fondata nel Luglio **1992** a Milano
- Al momento conta circa **450 soci**
- L'affiliata italiana è rappresentata da un comitato direttivo composto da 10 soci che rappresentano società farmaceutiche e società di servizi ad essa collegate
- Il comitato direttivo rimane in carica per due anni e si occupa di diffondere la cultura farmaceutica organizzando convegni, eventi ed incontri sui principali temi legati alle diverse problematiche del mondo farmaceutico
- ISPE Italia organizza due volte all'anno un evento chiamato "ISPE night" (generalmente prima di Natale e prima dell'estate) si tratta di una cena cui sono invitati tutti i soci ISPE preceduta da una presentazione tenuta da esponenti di rilievo del mondo farmaceutico sulle principali e più attuali tematiche.



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



ISPE Affiliata Italiana, Dicembre 2007



- GAMP EU Steering Committee, Milano, dicembre 2007
- Seminario “Moving toward GAMP5 – GAMP Italia Update” Milano dicembre 2007
(relatori GAMP5 Guy Wingate, Sion Win, Kate Samways, Sam Brooks + relatori GAMP Italia; Tony Trill MCA-UK)



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Def. Convalida, da wikipedia

nell'industria farmaceutica

- **Validation** è il termine inglese universalmente accettato di **Convalida** o **Validazione** ed indica, nel settore *dell'industria farmaceutica*, una serie di attività che l'officina produttiva deve eseguire allo scopo di dimostrare la ripetibilità di un qualsiasi processo utilizzato nella produzione di farmaci ad uso umano o veterinario.
La ripetibilità è altresì correlata alla capacità del processo di rendere un prodotto che sia **conforme alle specifiche di riferimento** i cui limiti sono stati dichiarati ai Ministeri della Salute dei paesi a cui è destinato il farmaco. Lo scopo del Validation è quindi di dimostrare che un determinato processo o sottoprocesso sia ripetibile fornendo un prodotto le cui caratteristiche soddisfano le specifiche definite.
- La Convalida è una delle norme di buona fabbricazione o **Good Manufacturing Practice (GMP)** a cui il settore produttivo farmaceutico deve riferirsi per approntare un sistema di qualità efficace.
- Da notare che la buona riuscita delle attività correlate alla convalida (e la corretta documentazione delle stesse) è **vincolante** per l'approvazione del farmaco presso i Ministeri della Salute, e quindi per il rilascio sul mercato dei lotti di prodotto.

Estratto da <http://wikipedia.org/wiki/validation>



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



‘Definizione Accettata’

- Le norme internazionali del settore farmaceutico, sembrano convergere sulla seguente definizione di Validation (Convalida):
- *"Fornire un'evidenza documentata garantendo, con un alto grado di sicurezza, che uno specifico processo (o sottoprocesso) sia in grado di rendere in maniera ripetibile un prodotto conforme alle specifiche registrate ed agli standard di qualità predeterminati a priori"*



Estratto da <http://wikipedia.org/wiki/validation>

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Tipologie di Validation

- [Partendo dal presupposto che qualsiasi attività effettuata all'interno dell'officina farmaceutica che abbia impatto sulle specifiche registrate del prodotto (titolo del principio attivo o degli eccipienti, livello delle impurezze, caratteristiche chimico-fisiche ecc.) debba risultare oltre che ripetibile anche scevra da **errori sistematici legati al processo**, la validazione dovrà essere eseguita su ciascun processo o sottoprocesso legato alla produzione ed al successivo rilascio di un farmaco sul mercato. Si parla quindi di:
- **Process Validation**: convalida del processo di produzione, dal primo step di manifattura allo stoccaggio finale
- **Equipment Validation**: convalida degli equipment utilizzati per la produzione del farmaco, dalla manifattura al confezionamento (ad esempio miscelatori, mulini, blisteratrici, astucciatrici ecc.)
- **Utilities Validation**: convalida delle Utilities a servizio della produzione (HVAC, sistema aria compressa, sistema di acqua purificata ecc.)
- **Computer System Validation**: convalida dei sistemi informativi di supporto alla produzione ed al Quality Assurance con impatto sulla qualità del prodotto (sistemi ERP, LIMS, MES, PLC ecc.)
- **Cleaning Validation**: convalida dei metodi di pulizia degli equipment utilizzati per la produzione dei farmaci
- **Analytical Method Validation**: convalida dei metodi di analisi chimica e fisica eseguiti sui farmaci
- ecc.

Estratto da <http://wikipedia.org/wiki/validation>



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Riferimenti normativi e linee guida

- Farmacopea Ufficiale Europea 5° edizione 2005. Monografia: sostanze per uso farmaceutico
- [EU GMP Vol. IV](#) – Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products
- [EU GMP Vol.IV Annex 15](#) – Qualification and Validation
- [Directive 75/319/EEC](#) - obligations of pharmaceutical products for human use
- [ISPE](#) - Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) Guide Version 4.0, December 2001
- [PIC/S](#) Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, etc.), Document PI 006-1.
- US 21 [CFR](#) Part [210 & 211](#) - c[GMP](#) for finished pharmaceuticals
- [ISPE](#) Pharmaceutical Engineering Guides: Commissioning & Qualification

Estratto da <http://wikipedia.org/wiki/validation>



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Eu annex 11 Computerised Systems

- [EU GMP Vol.IV Annex 11](#) aggiornato aprile 2008:
- **Internet:**
<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudrale/x/vol-4/pdfs-en/anx11en.pdf>
- **Origin/Publisher:** European Commission, Enterprise and Industry; <http://ec.europa.eu/enterprise/>
- **Content:** Supplementary guidelines to the EC-GMP Guide with specific requirements for computerized systems.
- **Document Type:** EC-GMP Guide



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



normative

•Da un recente convegno su Active Pharmaceutical Ingredients (API),

PIC - Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme

ICH - International Conference on Harmonization

FDA - Food and Drug Administration

CFR - Code of Federal Regulations

Europe

1. European Council Directive
2. European Council Regulation
3. European Council Guidelines
4. EN standard
5. **EC-GMP Guide**
6. CPMP Note for Guidance
7. Notice to Applicants

USA

1. **Code for Federal Regulation**
2. FDA Guidelines
3. FDA Guide to Inspection
4. FDA Inspection Guide
5. FDA Inspection Manual
6. FDA Guidance for Industry

Worldwide

1. ISO Standard
2. PIC Recommendation
3. **ICH Guidelines**
4. WHO Technical Report

Commentaries/ Industrial associations

1. Eucomed Interpretation
2. PDA Interpretation
3. **ISPE Interpretation**
4. IPEC Interpretation
5. CEFIC Interpretation



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



GAMP Publications

- Reflecting current regulatory expectations and good practices, the GAMP® 5 Guide and the GAMP series of Good Practice Guides help to narrow interpretation of regulatory standards for improved compliance and quality, efficiency, and cost reductions.

http://www.ispe.org/cs/gamp_publications



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



COP Community of Practice

- Etienne Wenger, a pioneer and the foremost thinker in the field of organizational community, is responsible for coining the term **communities of practice** and defines them as “groups of people who share a concern, a set of problems, or a passion about a topic, and who deepen their knowledge and expertise by interacting on an ongoing basis.”
- **ISPE Communities of Practice**
Communities of practice at ISPE are being developed by like-minded practitioners with the desire to become actively involved under their own volition to address emerging industry trends. **Communities of practice allow for these individuals to collaborate regarding issues in an open, efficient, and somewhat structured manner.** Significantly, communities of practice will not exist simply as a result of an ISPE call for volunteers to participate in yet another committee, task force, or council. Rather, they will develop as a result of genuine interest shared by community members to **learn and work together to solve similar problems.**



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



E-community – Body of knowledge

- Interactive **electronic discussions** are now taking place through ISPE's Communities of Practice (COPs).
- ISPE COPs offer a wealth of **benefits** in addition to Discussions.
- By visiting your communities, you gain access to a **community-specific Body of Knowledge**



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Esempio di COP/SIG

GAMP® COP Mission

- The GAMP® COP exists to promote the **understanding** of the regulation and **use of automated systems** within healthcare industries
- **Special Interest Groups**



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Special Interest Groups

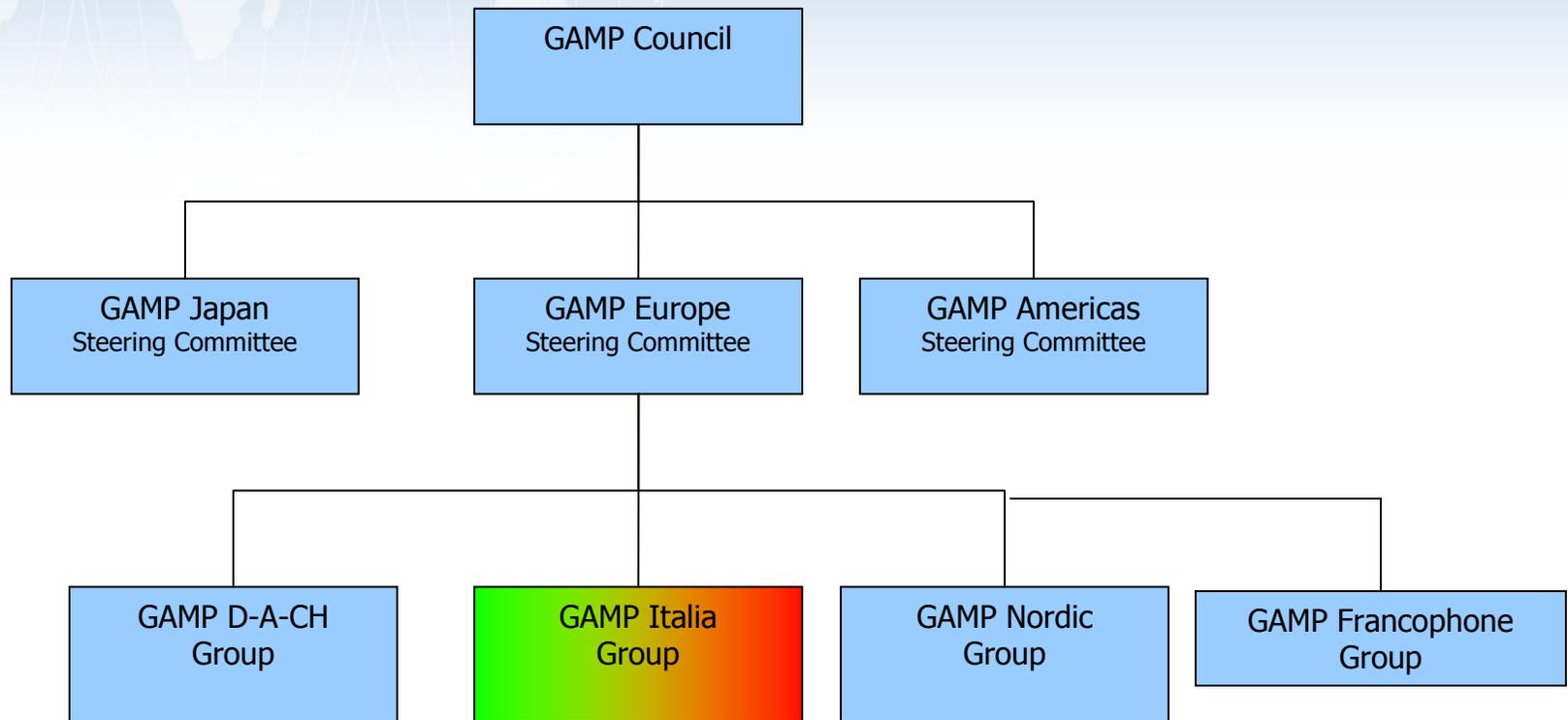
- Electronic Data Archiving
- Maintaining The Validated State
- Process Control Systems –
Equipment Validation
- Small Manufacturing Devices
- Supplier Cooperation
- Open Source Software



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Il contesto in cui opera GAMP Italia



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



I prodromi

- **Settembre 2005**, Affiliata Italiana: non c'è ancora il GAMP Italia
- 6 Ottobre 2005, GAMP Forum Newcastle: cosa ne pensate?
- 7 Ottobre 2005, GAMP Europe Steering Committee: entusiasmo e offerta di supporto
- 8 November 2005 , Affiliata Italiana: approvato il lancio del **GAMP regional group**
- **ISPE x-mas night 2005**: presentazione del progetto



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



ottenere credibilità

- Revisione di due appendici di GAMP4 in vista di GAMP5
- Collaborazione editoriale (ISPE Editorial Committee): Experts for PE magazine
- Altre attività in ambito GAMP Europe (es. S.C., seminari, SIG)
- Presenza dell'università



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Altre attività

- Collaborazione con le altre Community Of Practice (Special Interest Groups):
 - JETT (Joint Equipment Transition Team) - I modelli URS e VP
 - Supplier Cooperation – es. seminario Parma maggio 2007
 - VPCS (Validation of Process Control Systems) - revisione GPG
- Le pagine del GAMP Italiano sul sito ISPE
- Discussioni e scambio d'informazioni sul sito GAMPITALIA:
<http://www.gampforum.it/>
sulla scia è nata la E-community di ISPE.



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Revisione GAMP4

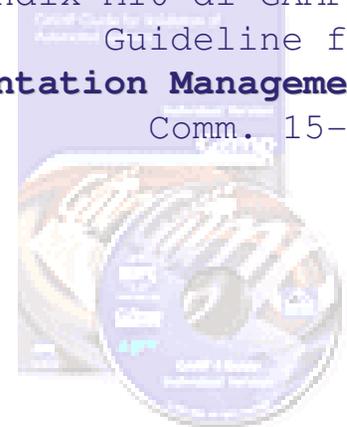
- ottobre 2006 Manchester
GAMP European Steering Committee:
richiesta di collaborare con l'affiliata francofona
per **commentare GAMP4** in vista di GAMP5
- A seguire:
costituzione del **core team**
raccolta commenti GAMP4
inoltro a Task Team owner
- dicembre 2006 Bruxelles
GAMP European Steering Committee:
consenso e **apprezzamento del lavoro fatto**

Revisione di Appendix M6 di GAMP4:
Guideline for
Quality and Project planning

Comm. 1-14

Revisione di Appendix M10 di GAMP4:
Guideline for
Documentation Management

Comm. 15-30



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Il core team

GAMP GUIDE REVISION

VALIDATION OF AUTOMATED SYSTEMS IN PHARMACEUTICAL MANUFACTURE

GAMP ITALIA COMMENTS

NOVEMBER 2006

Comments received from:

Piergiorgio Occhipinti, MSD, Pavia
Andrea Piccoli, Bio Com, Settimo Milanese (Milan)
Fabrizio Boni, Neopharmed, Baranzate di Bollate (Milan)
Marco Gimondo, Fabio Geremia, Giovanna Lo Tartaro, Tonino Ranieri,
Schering Plough, Comazzo (Lodi)
Fabrizio Gabbanini, Neri, Barberino di Mugello (Florence)
Marco Bellentani, MG2, Pianoro, Bologna

Required and collated by Carlo Bestetti, GAMP Italia.

Richieste e informazioni su www.gampitalia.it



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



volunteering to review the ISPE GAMP5 draft

La Richiesta ricevuta nel maggio 2007 precisava :

Identify a Review Team

- Identificare I rappresentanti del Regional Group che potessero rivedere specifiche sezioni della bozza di GAMP5. in particolare chi ha già partecipato
- Comunicare a ISPE nomi e dettagli sulle persons che avrebbero rivisto la bozza GAMP 5.
- FYI: trattandosi di un grosso documento, non necessariamente tutti devono rivedere tutto; possibile dividere una o più appendici cisacuno in funzione del tempo disponibile

Assist With the Review

- Raccolta e assemblaggio dei commenti dei revisori scelti, comunicati e approvati. Invio si un singolo documento comprensivo di tutti I commenti del Regional Group utilizzando il modulo distribuito con le istruzioni ai revisori.

Risultato:

68 commenti alla bozza GAMP 5 inviati nei tempi stabiliti (giugno 2007).



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Collaborazione con altri enti italiani

incrementare la partecipazione dell'industria

- collaborazione con AFI (Associazione Farmaceutici Industria) per riattivare la Commissione Informatica con gruppi di lavoro congiunti



- invito da GISI
(ASSOCIAZIONE IMPRESE ITALIANE DI STRUMENTAZIONE)
alla riunione del gruppo1 “Strumentazione e sistemi di controllo e di sicurezza per l'industria” (esporre lo stato della linea guida e promozione al ns seminario)



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Publicazioni

Articolo 'On line Exclusive' su **Pharmaceutical Engineering**
May/June 2007, Vol. 27 No. 3

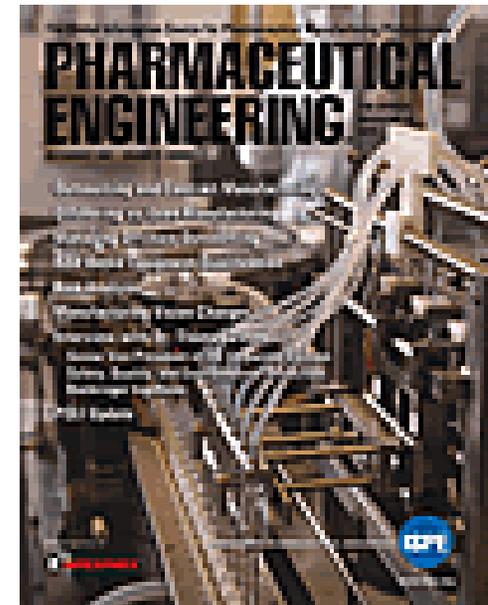
"Risk Based Equipment Qualification: A user/Supplier Cooperative Approach

La parte 1 su carta

Pharmaceutical Engineering July/August 2007

La parte 2, con le specifiche raccomandazioni per il ciclo di vita di una macchina, è stata reevisionata per includere, su richiesta dei coordinatori GAMP, nuovi concetti e terminologia espressi in GAMP5 + revisione della guida C&Q + standard ASTM recentemente approvati.

*(bozza circolata per commenti **Pharmaceutical Engineering** fut.)*



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



In italiano

primo articolo

“Un approccio cooperativo tra utente e fornitore”

NCF

Notiziario Chimico Farmaceutico

Maggio 2007



Secondo articolo

“Fornitori e Committenti: insieme per la gestione del ciclo di vita”

NCF

Notiziario Chimico Farmaceutico

Giugno 2007



Gamp
Community of Practice
Italia

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



ISPE European Informer

Here
in Et

ISPE European Informer

NOVEMBER

IN THIS ISSUE

November 2007

Here is the latest information about upcoming educational opportunities in Europe and other ISPE news you should not miss!

[ISPE Conference on Innovation Subject Matter Experts, Save 50% on the ISPE 2008 Manufacturing Excellence or 2008 Innovation Conference](#)
[Call For Speakers for ISPE Conferences 2008](#)
[Call for Entries – 2008 Facility of the Year Awards](#)
[ISPE Webinars: Upcoming Live Events, New Recorded Programmes](#)
[Discover the Advantages of ISPE On-Site Training](#)
[November Book of the Month](#)
[Personalise Your OOP Notifications](#)
[Ad Space Available in January/February 2008 PE and JPI](#)
[2008 Media Kit On-line](#)
[Industry Photos in Demand](#)

MEMBER SPOTLIGHT



Carlo Bestetti
GAMP Italiano

Q: As the main driver of GAMP Italiano, can you tell us about the achievements you have made so far, and how these relate to the initial reasons why you decided to create this local GAMP COP two years ago?

A: The GAMP Italia has progressively increased to 50 members, including manufacturers, suppliers, consultants, academia and students. Equipment Validation has been a major focus of our work: a working group has been created, an article was written

GET THE KNOWLEDGE YOU NEED TODAY TO MAKE A DIFFERENCE TOMORROW

Regardless of opportunities for leaders. We go today, and to improve process requirements.



Berlin Conference 17-20 September, Friday, 3 August Conference. To you face, as well

Product Quality ISPE's based on debate

MEMBER SPOTLIGHT



Massimo Eil
Schering Plough SpA, Italy
Chair of the IP COP

Q: "What are the main benefits of joining the IP COP? Could you also indicate if the newly created on-line discussions are used and appreciated by IP COP members."

A: By joining the IP COP you will have the unique opportunity to meet a large group of IP professionals eager to share their knowledge and expertise, as they are all facing the same challenges in the field of clinical supply. It is particularly interesting to connect to the IP COP website

GET THE KNOWLEDGE YOU NEED TODAY TO MAKE A DIFFERENCE TOMORROW

Regardless of where you are in your career, ISPE provides critically important opportunities for you to gain skills, acquire knowledge, and collaborate with industry leaders. We give you the resources and know-how you need to get your job done today, and to help you impact your company's goals to lower production costs, improve process efficiency, increase production quality, and meet regulatory requirements.

ISPE Conference on Innovation 7-11 April 2008, Copenhagen, Denmark

Mark your calendar for the first ISPE conference in 2008 focusing on innovation in the pharmaceutical industry.

Plenary Session:
New Paradigms in Processing and Operations

Educational Sessions:

7-8 April

GAMP[®]5: Enabling Innovation and Technological Advance

Get a clear understanding of this new, practical industry guidance which aims to achieve compliant and efficient computerized systems while also enabling technological innovation.

Technology Transfer

Find out how to apply technology transfer tools and mechanisms and how to successfully integrate development and manufacturing to ensure a smooth transition to full-scale manufacture.

Facilities Summit





ispeak®

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



News For and About ISPE Members

European Affiliate Events

Italy Affiliate – Upcoming Events

Workshop on GAMP® 5

Date: 22 April 2008

Location: Milan

The workshop will focus on the use of GAMP® 5 in non-pharma activities and the guidelines for the industry in collaboration with GISI. The attendance to the workshop is limited to association members.

Automation Helps Quality and Security/Safety in the Industrial Processes

Date: 27 May 2008

Location: Milan, Fieramilano-Rho

The objectives of this event include informing on the positive results of the use of the GAMP guide in the pharmaceutical industry, as well as to promote and diffuse the use of GAMP in other industrial activities. The promotion of the use of the GAMP guide will also be done at the following trade shows:

- BIAS Exhibition – Biennial International Exhibition of Automation, Instrumentation, Microelectronics and ICT for Industry
- Fluidtrans Compomac – Biennial International Exhibition of Fluid Power, Power and Motion Transmission, Drive, Control Equipment, and Industrial Design
- Mechanical Power Transmission & Motion Control – Biennial International Exhibition of Motion Control Systems, Drive Techniques, and Mechanical Power Transmissions
- BI.MAN – Biennial Exhibition on Industrial Maintenance.

This event is organised in collaboration with GISI.



Gamp
Community of Practice
Italia

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



gli eventi

- Seminario c/o l'Università di Parma, 10 maggio 2007

Le necessità degli utenti + La proposta GAMP Italia

Con la partecipazione di AIFA,
GAMP SIG Supplier cooperation,
un legale

e i membri attivi del GdL Convalida Macchine
(circa 100 partecipanti di cui oltre 20 studenti,
presenti anche alle successive manifestazioni)

- GAMP EU Steering Committee in Milan
11 dicembre 2007

- Seminario a Milano, 12 dicembre 2007

verso GAMP5 + aggiornamenti GAMP Italia
Con 4 relatori da Berlino + I relatori del GcM
inclusi I laureandi uniparma



I documenti sono su www.gampforum.it



Gamp
Community of Practice
Italia

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



GISI 22 aprile 2008



- GISI: Associazione delle Imprese di Strumentazione Italia
- Gruppo1:
[Strumentazione e sistemi di controllo e di sicurezza per l'industria](#)
- Giornata di Studio su **GAMP 5**
- aggiornare i Soci GISI e loro amici su queste innovative guide nel settore dell'automazione
- confrontare con i rappresentanti dei Soci le loro esperienze/esigenze
- Preparare l'evento BIAS aperto a tutti gli operatori attivi nel settore automazione



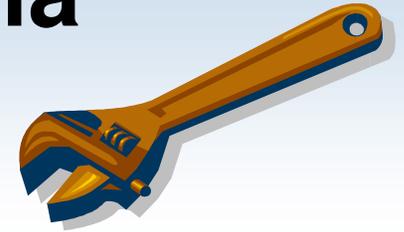
c/o sede GISI, Via Console Flaminio, 19 - 20134 Milano
<http://www.gisi.it>



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



I gruppi di lavoro di GAMP Italia



GcM: Gruppo convalida Macchine

- URS opercolatrice, pubblicata
- VP circola in bozza per commenti
- Seminario Parma maggio 2007
- Articoli Pharmaceutical Engineering e Notiziario Chimico Farmaceutico
- Circa 6 riunioni/ anno + skype



Gamp
Community of Practice
Italia

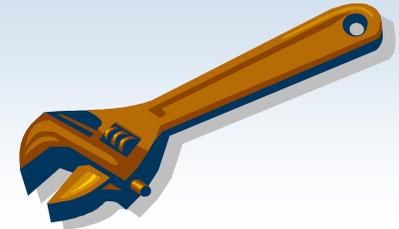
ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Altri Gruppi di lavoro

Gruppi di studio (GdS)

su argomenti proposti a seguito di un'indagine condotta con AFI



⇒ GdS “**Gestione Elettronica dei Processi** documentali”

⇒ GdS “**Sistemi Computerizzati di Laboratorio**”

⇒ GdS “**Sicurezza** delle informazioni”

Incontri 2008:

12 Febbraio, per esaminare le soluzioni disponibili sul mercato e le esperienze condivisibili

15 Aprile, definire I requisiti

27 maggio, audit fornitori e matrice requisiti



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Applicabilità in altri campi

*Qualche esempio tratto dall'intervento di Marco Silvestri -
docente di Meccanica per il Confezionamento e Meccatronica all' Università degli Studi di Parma —
al Seminario c/o l'Università di Parma, 10 maggio 2007*

“Requisiti normativi nel riempimento aseptico per
l'industria alimentare”

- Il quadro normativo secondo FDA
- (Validazione di macchinario
 - analisi dei rischi
 - challenge test
 - documentazione dei risultati)
- (Validazione di Processo)
- Un confronto tra i settori farmaceutico e alimentare**
- GAMP come risposta alle esigenze dell'industria alimentare?
- Conclusioni



I documenti sono su www.gampforum.it

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



FDA e i prodotti alimentari: i Code of Federal Register specifici

❑ FDA si occupa di **tutti gli alimenti importati** o prodotti negli USA che ricadono nella tipologia di Low-Acid Canned Food (LACF).

❑ **Non tutti gli alimenti sono regolati da FDA.**

Limitatamente agli alimenti in scatola, l'altro ente regolatore è l'USDA (US Department of Agriculture), che si occupa di carne e derivati della carne. FDA regola: tutti i prodotti alimentari con meno del 3% di carne fresca o meno del 2% di carne cotta e tutti i prodotti ittici.

❑ I testi di riferimento sono i **Code of Federal Register (CFR) Title 21 parts 108, 110, 113 e 114.**



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



FDA e i prodotti alimentari: 21 CFR Part 11

- ❑ Naturalmente esistono normative più generali che devono comunque essere applicate. Tra queste, ha particolare rilievo per la convalida dei macchinari il *Part 11*.
- ❑ “Part 11 applies to records in electronic form that are created, modified, maintained, archived, retrieved, or transmitted under *any records requirements set forth in Agency regulations*.”

Fonte: *Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and Application, 9/3/2003, FDA*

- ❑ “A key point of the regulation is that if a computer is used to store data required by an FDA regulation during the operation of the equipment and subsequently printed it is considered to be an electronic record and *must be compliant with 21 part 11*.”



Fonte: John W. Larkin, “Legislative Labyrinth or Total Transparency?”, *Pharma + Food International 2000*, pp. 74-77

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Il ruolo di CFSAN

- ❑ CFSAN è il Center for Food safety and Applied Nutrition, **uno dei 6 centri *product-oriented*** presenti in FDA

- ❑ Alcune tipologie di documenti prodotti da CFSAN sono:
 - Forms
 - Instruction
 - Guidelines
 - Inspectional forms and guides



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Cos'è il RIEMPIMENTO ASETTICO?

*Aseptic processing
and packaging*

means the filling of
a commercially sterilized cooled product
into presterilized containers,
followed by aseptic hermetical sealing,
with a presterilized closure,
in an atmosphere free of microorganisms.



Fonte: 21 CFR 113.3(a)



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



CFR relativi all'imbottigliamento aseptico: Part 108

- 21 CFR 108 specifica:
 - autorità,
 - giurisdizione
 - amministrazionedella regolamentazione LACF.

- Richiede specificamente che *l'esistenza di ogni impianto di produzione deve essere notificata* ad FDA (form 2541). Tale registrazione deve essere compiuta una sola volta per ogni stabilimento.

- Inoltre è richiesta la compilazione di *un formulario per ogni prodotto lavorato* che indichi *tutti i fattori critici* associati alla linea di produzione.

- Tale formulario si differenzia nel caso di lavorazione *asettica* (form 2541c) rispetto alle produzioni tradizionali (form 2541a).



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



CFR relativi all'imbottigliamento aseptico: Part 113

□ 21 CFR 113 descrive in dettaglio le good manufacturing practices (GMPs) previste per un processo LACF. Particolare enfasi è data ai requisiti e alle indicazioni su:

- le *macchine* della linea di produzione
- il *ruolo del responsabile* del processo
- la gestione delle *non conformità*
- i *dati* che devono essere registrati

□ Le GMPs richieste per ogni tipo di linea di produzione sono descritte nella sezione 40. In particolare, le GMPs per i processi aseptici si trovano nella sezione 'g'.

□ 21 CFR 113.40.g riguarda:

- il prodotto
- le zone sterili
- il sistema di packaging
- il materiale di packaging



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Perché è necessario validare il sistema?

Il 21 CFR Part 113 contiene indicazioni molto specifiche per gli sterilizzatori ed indicazioni molto generali per i sistemi di confezionamento.

Ciò dipende dal fatto che **le soluzioni tecnologiche possibili sono molto diverse tra loro.**

“Regulations for packaging equipment focus on validation of equipment.”

Fonte: John W. Larkin, “Aseptic Filler Validation”, FDA



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Scopo della validazione

Develop **documentation to demonstrate** that the system, according to its design specifications, is able to produce product that is commercially sterile.

Over the years the processing industry has agreed to have *the FDA review the validation documentation* of an aseptic system *before it is placed into production*.

Fonte: John W. Larkin, “Aseptic Filler Validation”, FDA



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



GAMP per l'industria alimentare

- ❑ Come si è visto, i requisiti normativi richiedono sostanzialmente gli stessi passi (validation plan, definizione specifiche, IQ, OQ, CSV...)
- ❑ Esigenza dei fornitori di investire in soluzioni affidabili
- ❑ Notevoli analogie tra i settori farmaceutico e alimentare (tecnologie simili per la produzione con tecnologia asettica)
- ❑ Identiche norme per il trattamento dei record (Part 11)



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



GAMP per l'industria alimentare: ostacoli

- ❑ L'industria alimentare non ha gli stessi margini dell'industria farmaceutica
- ❑ Il panorama dei produttori è maggiormente frammentato
- ❑ Meno standardizzazione nei macchinari
- ❑ Il mercato europeo non è regolamentato come quello statunitense



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



un possibile percorso

- ❑ Favorire la conoscenza e sviluppare la cultura aziendale
- ❑ Stendere linee guida specifiche che consentano una riduzione dei costi
- ❑ Incrementare l'uso di componenti standard anche attraverso un approccio modulare alla progettazione
- ❑ Fornire soluzioni integrate (validation package)



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Interesse per

- chi si occupa di aseptico
- chi deve andare in USA
- chi intraprende processi nuovi

Meno per chi ha processi consolidati



I documenti sono su www.gampforum.it

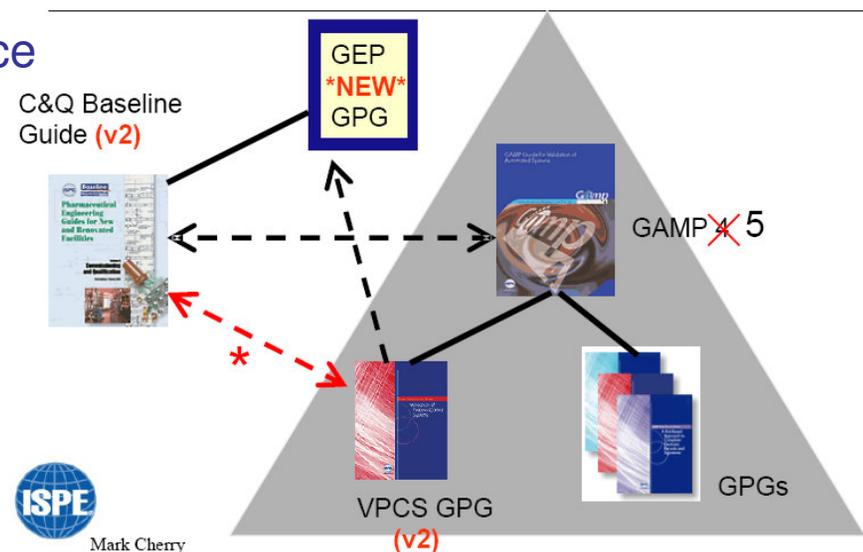
ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Benefit not Bureaucracy

Berlin Educational Conference
17-18 Sept Moving toward **GAMP5**
18-19 Sept Good Engineering Practice

- Revisione, aggiornamento e miglioramento di GAMP 4
- Riflessioni su quanto fatto per lo sviluppo della GAMP 5
- Lancio : **feb 2007 Tampa (FL), aprile 2008 EU (Copenhagen)**
- Interpretazione delle tendenze regolatorie attuali e future
- In particolare nel campo PAT (Process Analytical Technology)
- Approccio 'Risk Based' nel 21 ° secolo
- Impatto di queste tendenze e possibili **soluzioni 'realistiche'**
- Life science and Helthcare
- Supplier user and quality assurance
- **Cicli di vita**
- **Verification testing**
- **Mantenere lo stato di convalida** quando si è operativi
- Applicazione dei principi ICH Q9 - gestione dei rischi
- Situazione 21 CFR Part 11



•Dalla relazione di Mark Cherry a berlino/GEP

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Lancio GAMP 5 in USA

25 - 28 February 2008

Conference on Manufacturing Excellence, Tampa, Florida, US

- Automation and **Process Control**: Smart Approaches for Implementing State-of-the Art **technologies**
- Single-Use Manufacturing Technology: Selection, Implementation, and Validation
- **Aseptic Processing**: Fourth Annual Aseptic Manufacturing Technology Symposium
- The Impact of PAT-oriented Process Development and Manufacturing Operations on Data Management
- **Gamp® 5**: New Practical Guidance Document for Computer System Compliance
- Biotechnology Facility Delivery: From Concept to License
- Lyophilization: Meeting the challenges of a **Critical Technology**
- Process Validation: Today's Practices and Tomorrow's Opportunities

• http://www.ispe.org/cs/root/education_and_training/continuing_education_conferences



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Lancio GAMP 5 in Europa

7 - 11 April 2008

Congress on Innovation, Copenhagen, Denmark

- GAMP 5 – 2 days New GAMP5- Enabling Innovation and Technological Advance
- Technology Transfer
- PQLI (Product Quality Lifecycle Implementation)
- Plenary – New Paradigms in Processing & Operations
- New Drug Delivery Systems
- Commissioning and Qualification Risk based Approach and the Baseline Guide Update
- Innovations in API / BPC
- Facilities Summit

• http://www.ispe.org/cs/root/education_and_training/continuing_education_conferences



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



intech 1 April 2007

NON SOLO FARMA

- **A big pill to swallow**

**Designing quality into processes
helps manufacturers gain an edge
in FDA audits, safer products**



Gamp
Community of Practice
Italia

Ellen Fussell Policastro is the associate editor of *InTech* magazine

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



I precedenti

- **"Controllo di processo"**, settembre '96: *"Dalle UNI EN ISO 9000 alla convalida dei sistemi"*
- **"Automazione oggi"**, dicembre '96: *"GAMP96, la breve storia di una rapida crescita"*
- **"Notiziario Chimico Farmaceutico"**, maggio '98: *"GAMP III, guida ai sistemi con calcolatore per il nuovo millennio"*
- **"Mercato Globale News"**, maggio '98: *"dalla guida per i sistemi d'automazione per la produzione dei farmaci un riferimento utile in molti campi applicativi"*
- **"Imballaggio"**, speciale Packaging farmaceutico, dicembre '98: *"le GAMP si aggiornano"*
- **"Global Packaging"**, marzo/aprile '99: *"L'automazione nella produzione farmaceutica"*
- **Manutenzione Tecnica e Management** *"Esperienze nella convalida dei sistemi di automazione"*, pubblicato anche sulle Newsletter del relativo [portale](#) a inizio 2005
- **Pharmaceutical Engineering November/December 2002** **"Computerized Automation: from Process Control to Validation"**



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION

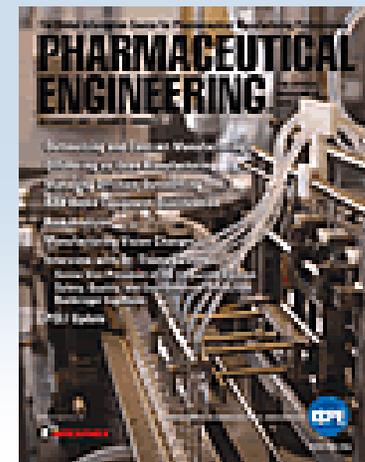


i più recenti

- *Notiziario Chimico Farmaceutico, maggio 2007:*
“Un approccio cooperativo tra utente e fornitore”
- *Notiziario Chimico Farmaceutico, giugno 2007:*
“Fornitori e Committenti: insieme per la gestione del ciclo di vita”

- *Pharmaceutical Engineering online May/June 2007, Vol. 27 No. 3*
“Risk Based Equipment Qualification: A user/Supplier Cooperative Approach
- *Pharmaceutical Engineering July/August 2007 parte I (GAMP4)*
, presente a Berlino 2007
- *Pharmaceutical Engineering prossimamente parte II (GAMP5)*

- *Pharmaceutical Engineering January/February 2008, Volume 28, Number 1 ,*
“GAMP 5 – Enabling Innovation” by Sion Wyn



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Le linee guida

- the GAMP® 5 Guide
- and the GAMP series of Good Practice Guides

• http://www.ispe.org/cs/gamp_publications



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Breve storia delle GAMP



- 1994: **bozza**

introdotta dal PICSV Forum (UK)

- 1995: **versione 1.0**

lanciata dal seminario ISPE di Amsterdam

- 1996: **versione 2.0**  96

presentata alla joint conference PDA-ISPE a Basilea

- 1998: **versione 3.0**  III

rilasciata dal seminario ISPE di Amsterdam

- 2001: **versione 4.0**  IV

rilasciata dal seminario ISPE di Amsterdam



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



GAMP® 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems

Reflecting current regulatory expectations and good practices, the GAMP® 5 Guide and the GAMP series of Good Practice Guides help to narrow interpretation of regulatory standards for improved compliance and quality, efficiency, and cost reductions

An electronic version of the Guide is not available at this time

GAMP® 5 - Immediate Downloads:

[Table of Contents](#)

[GAMP® 4 to GAMP® 5 Summary](#)

[GAMP 5 CD Contents List](#)

Item #: 5BOUNDUS

Pricing:

Member Price \$250/€185

Nonmember Price \$450/€375 the bound version from [ISPE's On-line Store](#)



http://www.ispe.org/cs/gamp_publications

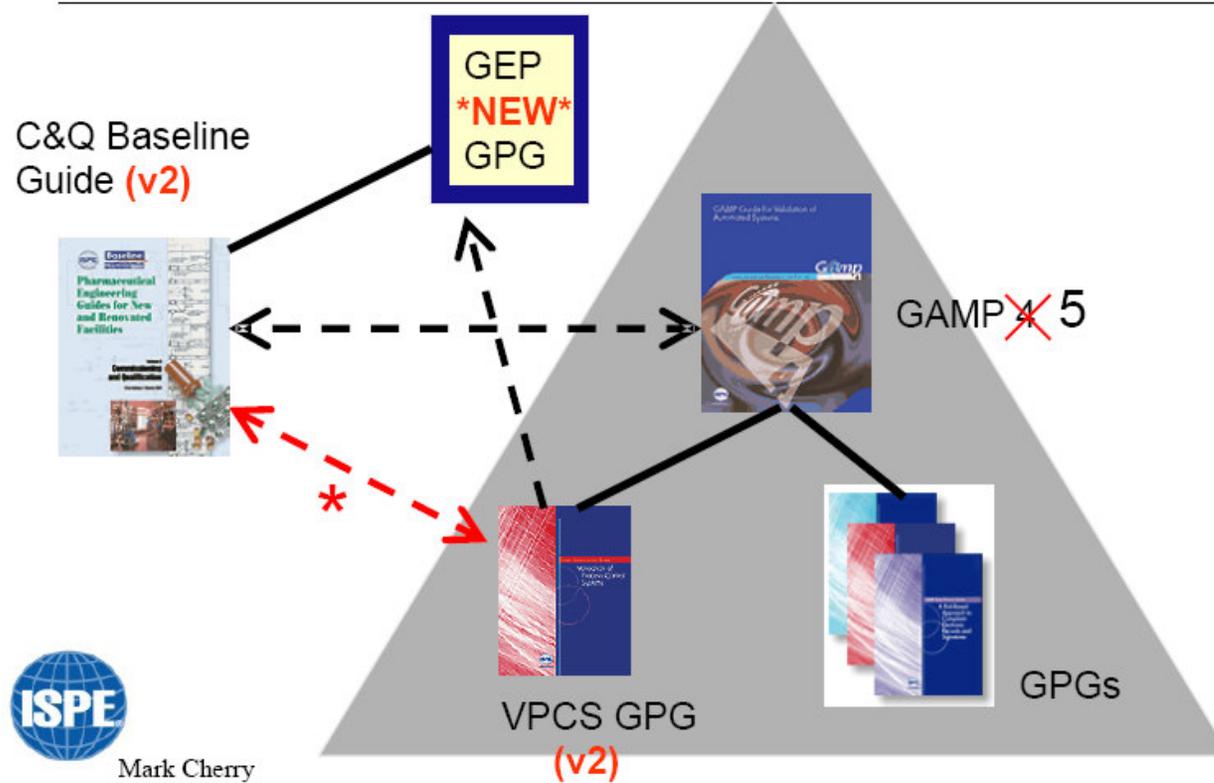


Gamp
Community of Practice
Italia

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



A forest of GAMP



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Novità in GAMP5

- **GAMP5 Drivers and Objectives**
 - Guy Wingate, GlaxoSmithKline, UK
(Chair GAMP Council)
- **GAMP5 Key Concepts and New Approaches**
 - Sion Wyn, Conformity, UK
(GAMP European Steering Committee)
- **Maintaining Control in Operation**
 - Kate Samways, KAS Associates Ltd, UK
(GAMP European Steering Committee)
- **Practical Use of GAMP Operational Appendices**
 - Sam Brooks, Novartis Consumer Health, UK
(GAMP European Steering Committee)



Nel seguito un estratto da queste relazioni, per cui ringrazio gli autori

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Drivers & objectives

- **Practical Guidance**
- *Not* a prescriptive method or a standard
- but pragmatic guidance, approaches, and tools for the practitioner.
- *When* applied with expertise and good judgement:
- offers a robust, cost effective approach.



Reflections...Taking Stock...

- GAMP4 Guide now 6+ years old
- Effective regional steering committees formed (Americas, Europe, Japan) with local GAMP groups (e.g. DACH, Nordic, PR, Brasil, Italia, Fr)
- Many active interest groups around the world
- Industry computer compliance and validation capability maturing
- Practicalities of Quality Risk Management becoming better understood



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



The ISPE Family

- GAMP has been a part of ISPE for over 10 years
- Fully integrated Technical Committee
- GAMP is a leading *Community of Practice*
- Used as example to others in ISPE
- GAMP part of bigger ISPE *Body of Knowledge*
- Consistent with other standards



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Acceptance - Regulatory

- Acceptance of GAMP Guidance by regulators worldwide
- Internal training
- Joining GAMP Steering Committees
- Reference from FDA and PIC/S documents
- Used in practice by regulators



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Acceptance – Users / Suppliers

Acceptance - Users

- Widespread incorporation of concepts and methods into policies and procedures of manufacturing companies worldwide

Acceptance - Suppliers

- Many suppliers have adopted GAMP as the cornerstone of their quality systems
- Covers “good practice” not just a compliance guide



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Where to Next?

- GAMP Council recognised timeliness for review of strategic direction
- Review held in January 2006 with representatives of regional steering committees, Task Team leaders, suppliers and pharmaceutical manufacturers
- Agreement that future GAMP activities will focus on areas where it can add most value to established industry good practices



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Adding Value.../ role of automation

- Focus attention on those computerised systems with most impact on patient safety, product quality, and data integrity
- Avoid duplication of activities (e.g. by fully integrating engineering and computer system activities so that they are only performed once)
- Leverage supplier activities to the maximum possible extent, while still ensuring fitness for intended use



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



hints

- Clarify the roles of Subject Matter Experts and the Quality Unit
- Scale all lifecycle activities and associated documentation according to risk, complexity, and novelty
- Recognise that most computerised systems are now based on configurable packages, many of them networked



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Other Drivers - FDA

- FDA 21st Century Risk and Science Based Initiative
- GAMP has fully embraced the principles
- GAMP input:
 - ISPE White Paper on a Risk-based Approach to Electronic Records and Signatures
- Significant influence on subsequent FDA Part 11 Guidance
 - GAMP ER&S Guidance: *Risk Based Approach to Compliant Electronic Records and Signatures*
- based on risk and process understanding



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



ISPE Product Quality Lifecycle Implementation (PQLI) Initiative

- Refer to dedicated documents (e.g. by Bruce Davis)
- ASTM Standards ASTM - American Society for Testing and Materials
 - e.g. ASTM E2500 *Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment*



<http://www2.ispe.org/glossary2/>

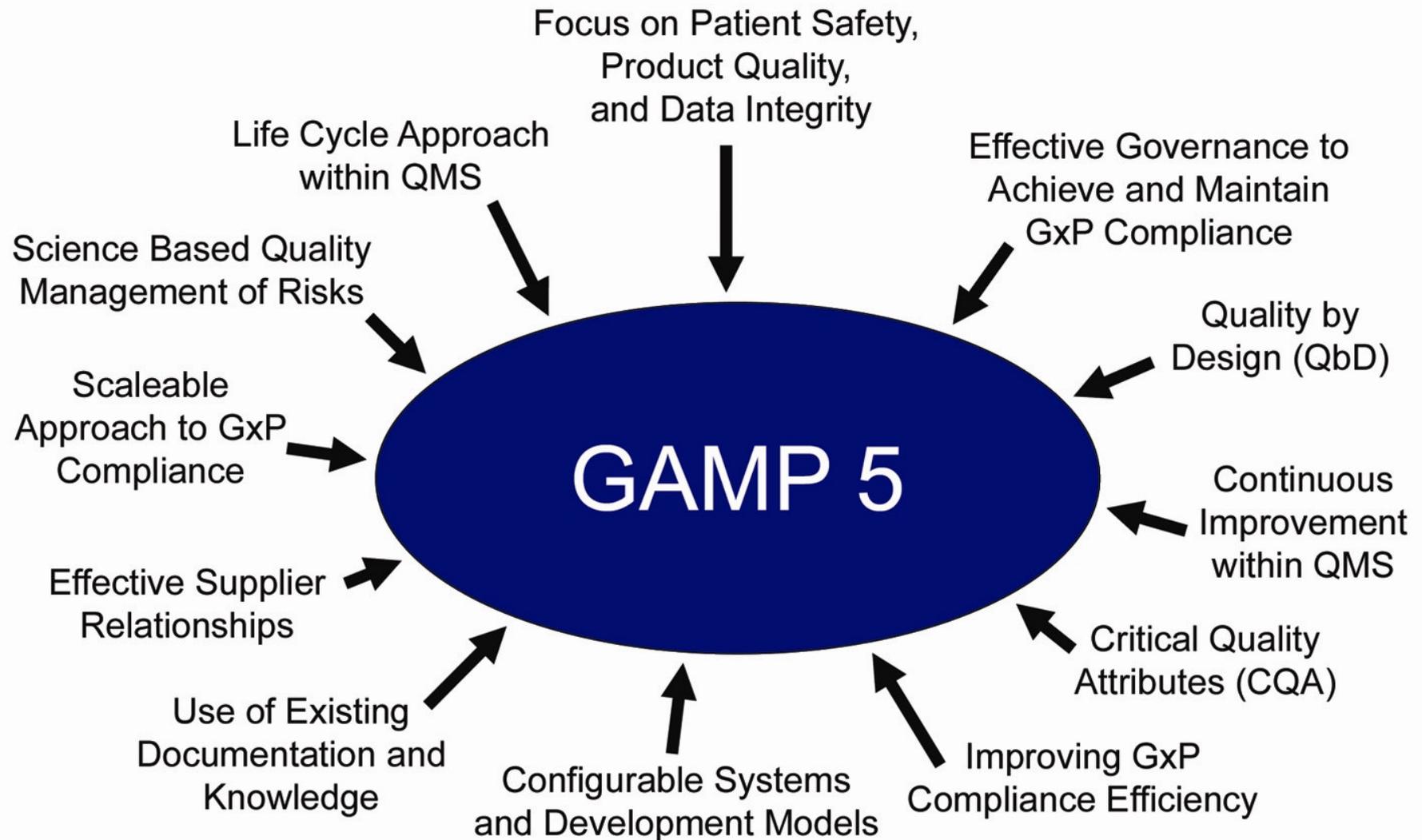
ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



L'approccio basato sulla gestione dei rischi

SW

+ main body



Source: Figure 1.1, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.



Five Key Concepts

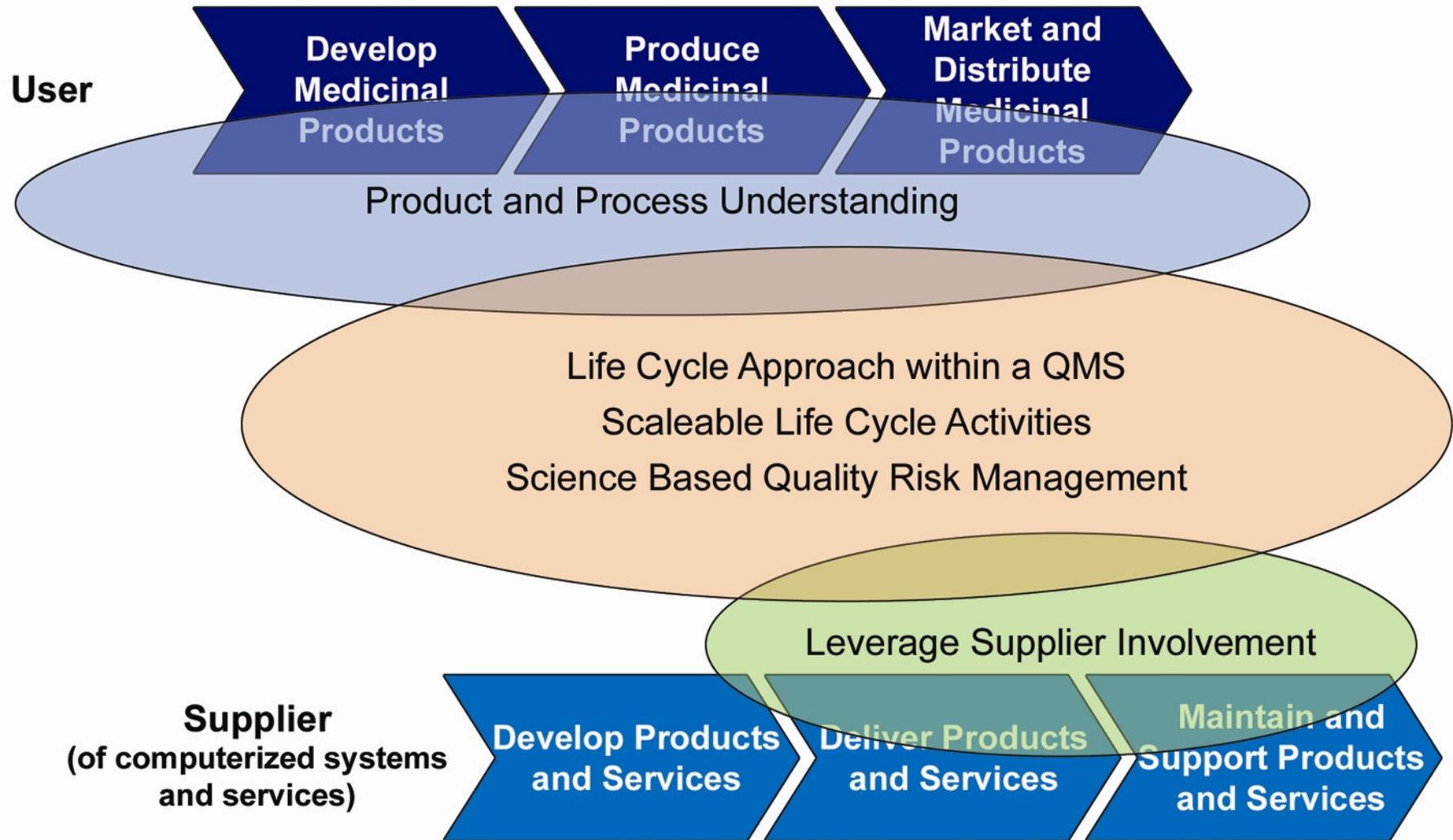
- Life Cycle Approach within QMS
- Scaleable Life Cycle Activities
- Process and Product Understanding
- Science Based Quality Risk Management
- Leveraging Supplier Involvement



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



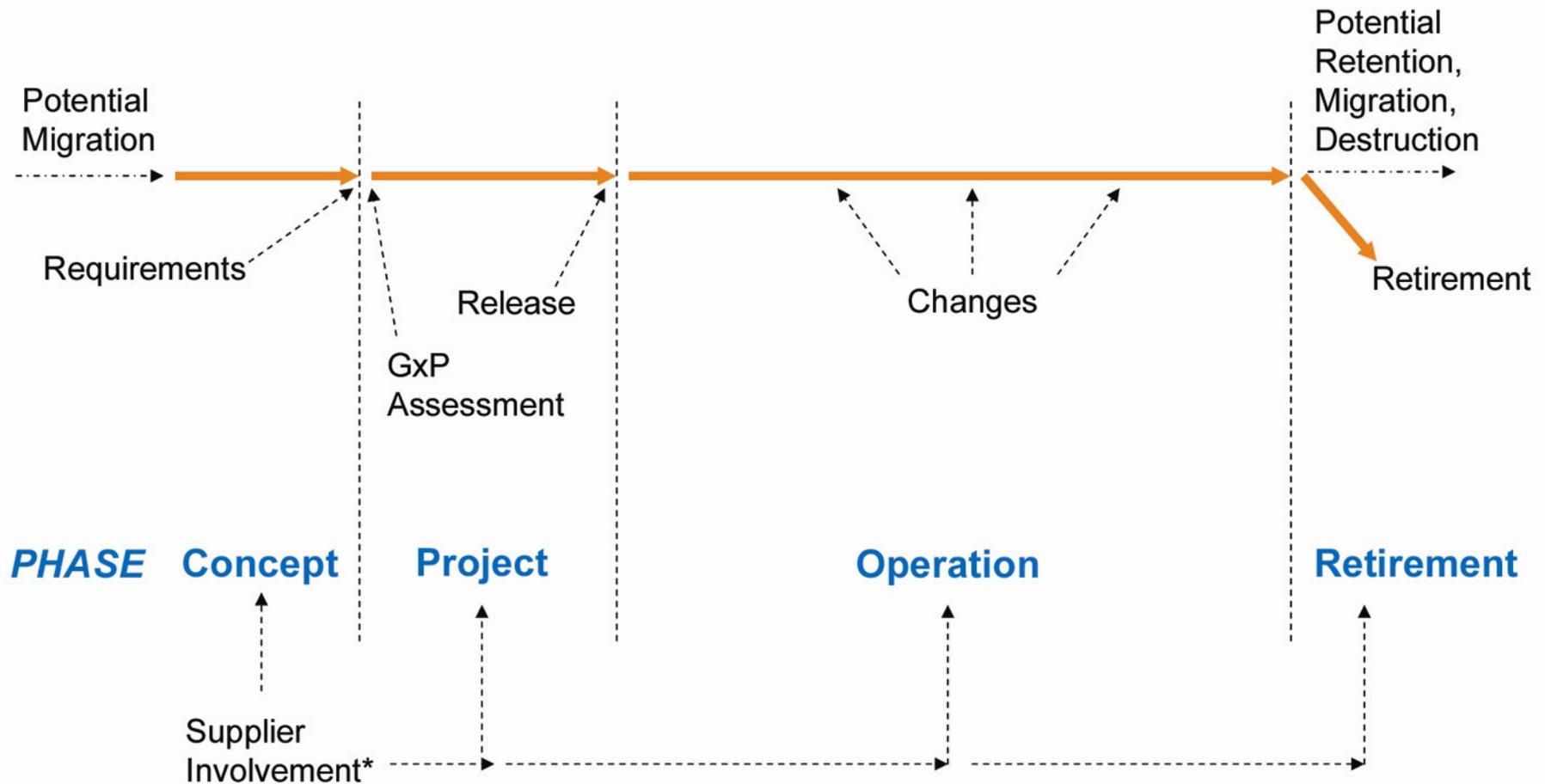
Key Concepts and New Approaches



Source: Figure 2.1, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.



Anche dopo lo start up



- * - This could be a complex supply chain
- Supplier may provide knowledge, experience, documentation, and services throughout lifecycle

Source: Figure 3.2, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.



Specification and Verification Approach

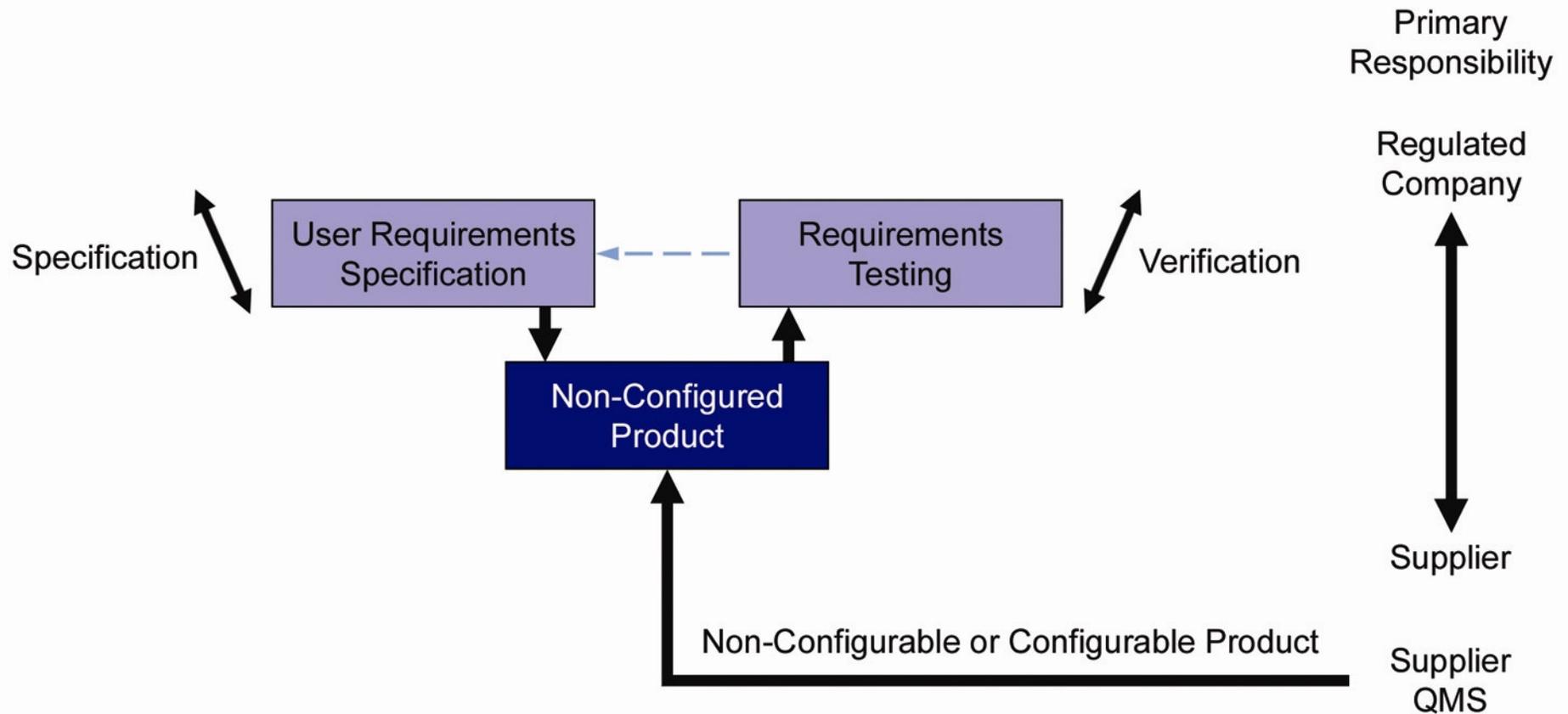
- Approach consistent with ASTM E2500 Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment
- Specification activities have equivalent verification steps to determine whether the specification has been met



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Sistemi standard (COTS)



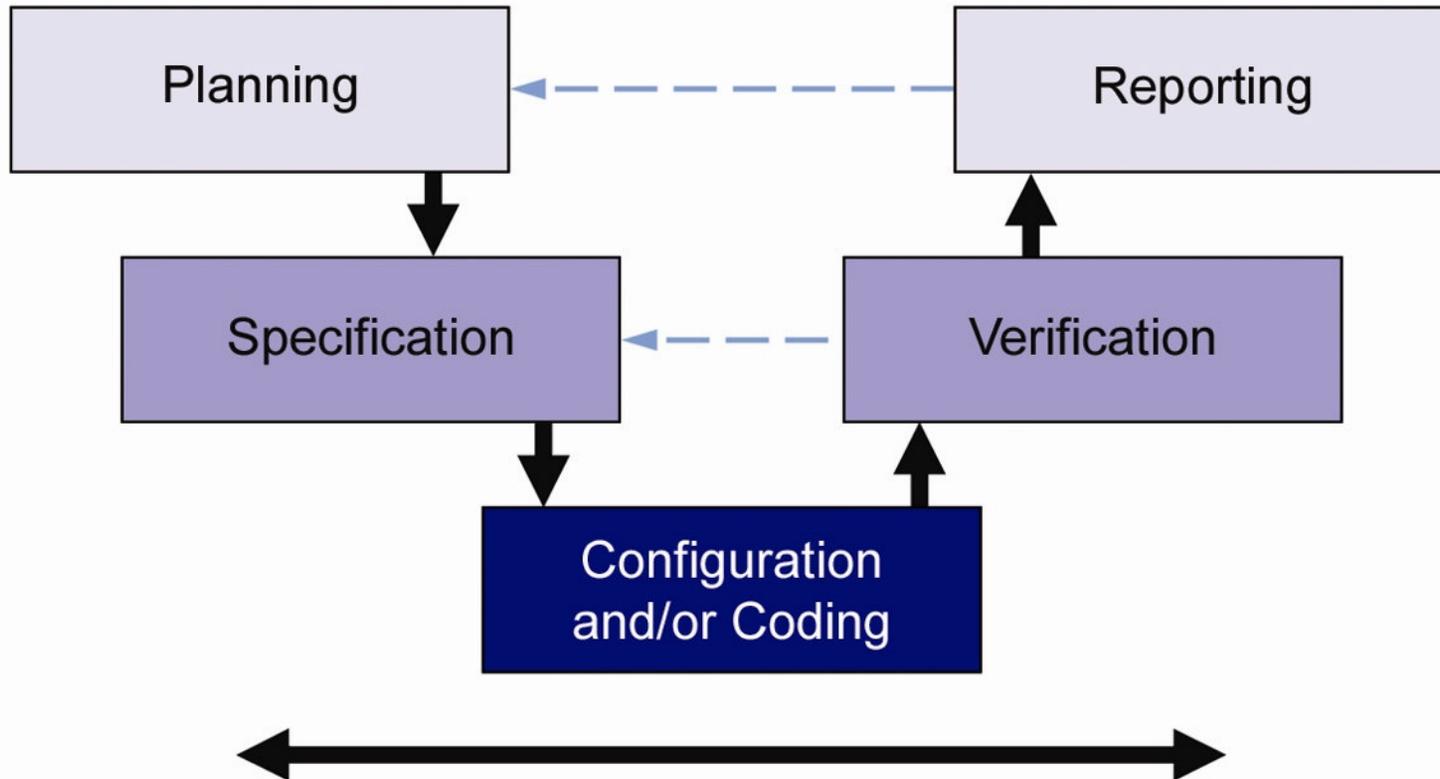
Source: Figure 4.2, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Sistemi configurati e/o ad hoc



Supporting Processes including Risk Management

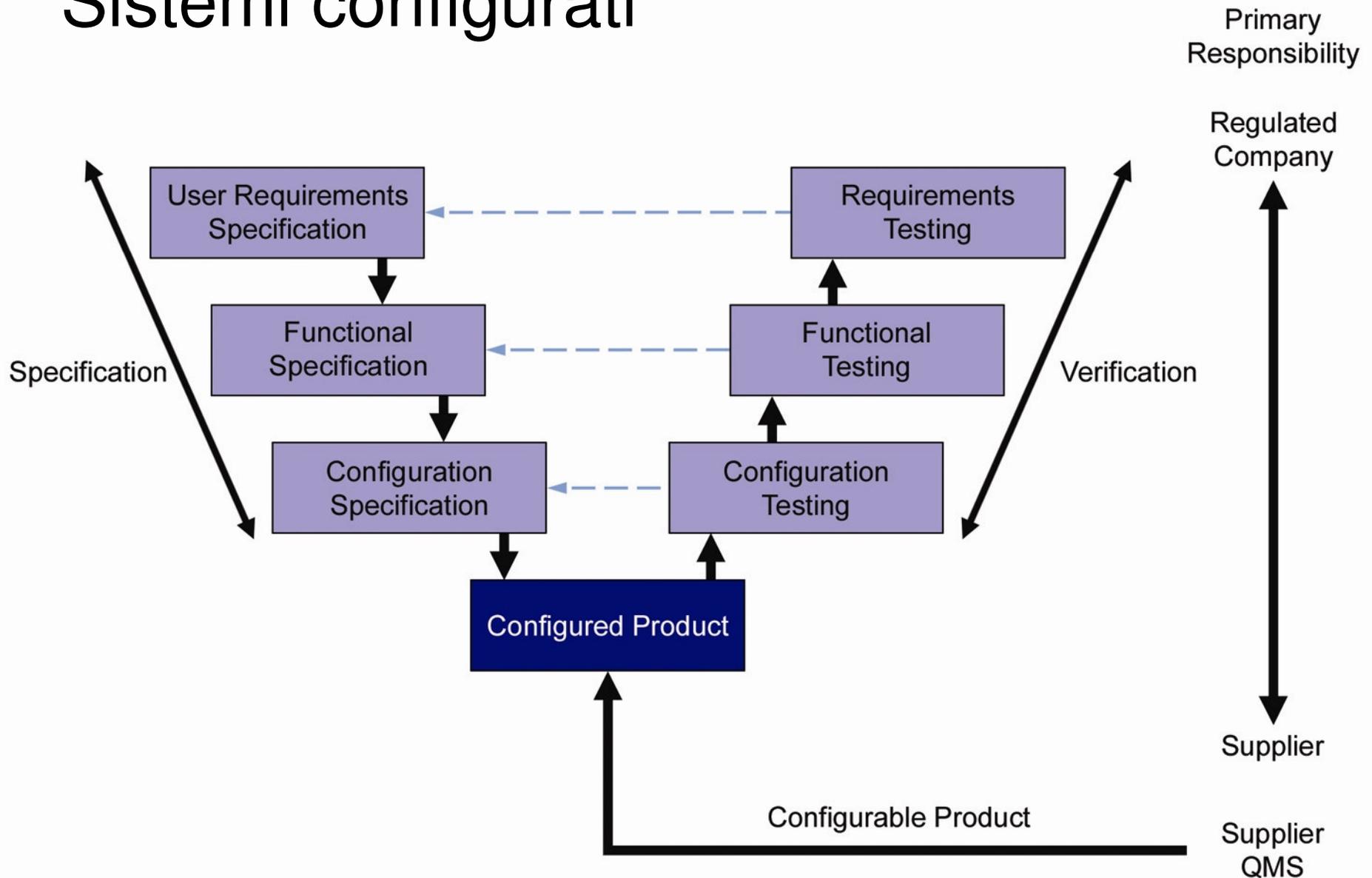
Source: Figure 3.3, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION

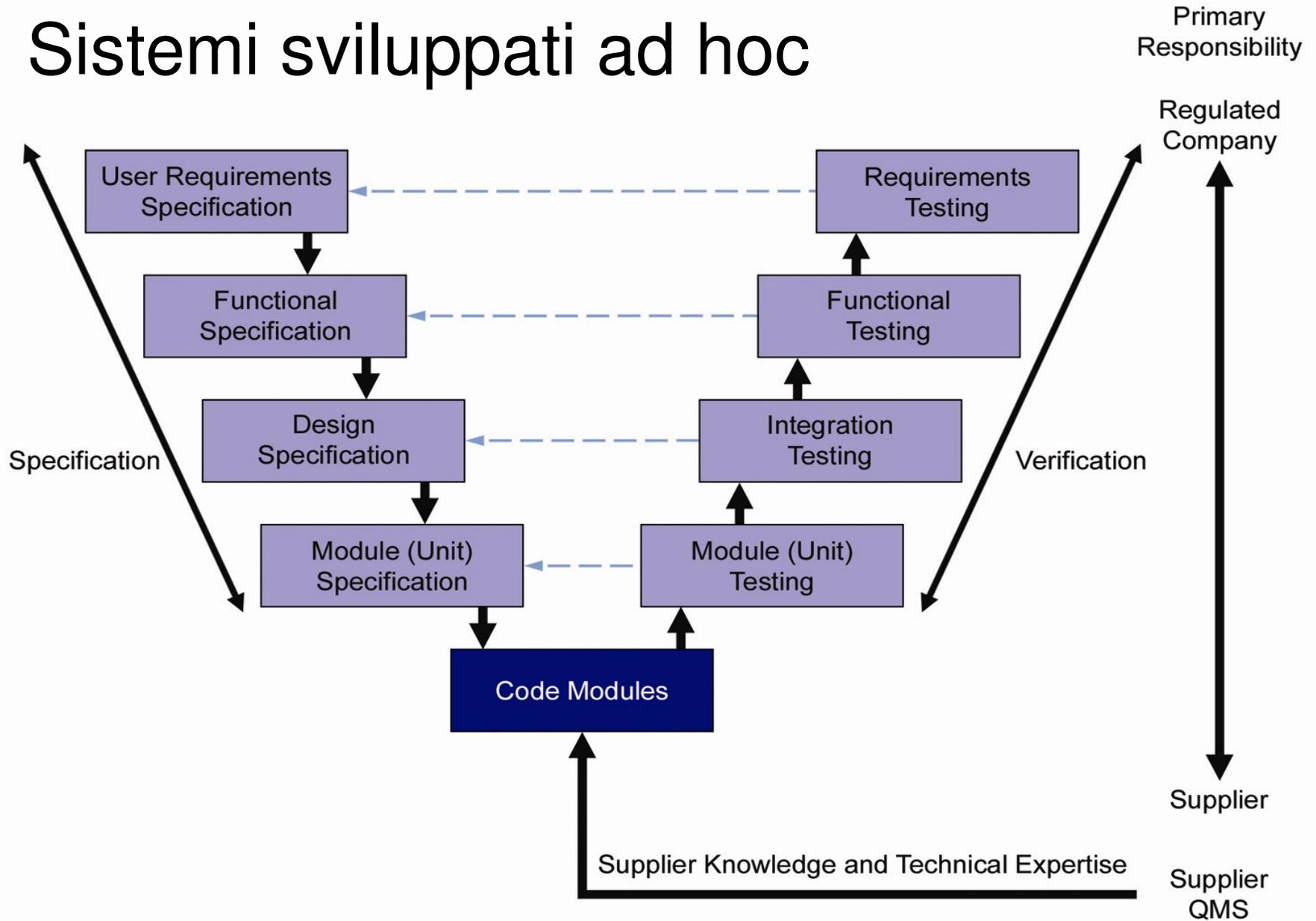


Sistemi configurati



Source: Figure 4.3, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.

Sistemi sviluppati ad hoc



Source: Figure 4.4, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.



Maintaining Control in Operation

Key Requirements

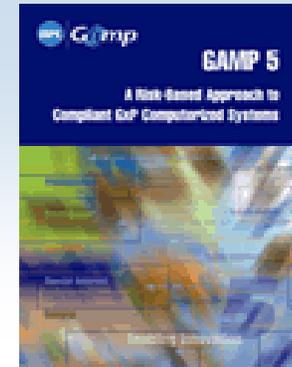
- Example,
Appendix O11 Security Management:
Measures should be implemented to ensure that GxP regulated computerised systems and data are adequately and securely protected against wilful or accidental loss, damage or unauthorised change



Practical Use of GAMP Operational Appendices

• Table of Contents

- 1. Introduction
- 2. Key Concepts
- 3. Life Cycle Approach
- 4. Life Cycle Phases
- 5. Quality Risk Management
- 6. Regulated Company Activities
- 7. Supplier Activities
- 8. Efficiency Improvements



• Appendices

- Management Appendices
- Development Appendices
- Operation Appendices
- Special Interest Topics Appendices
- General Appendices
- Index

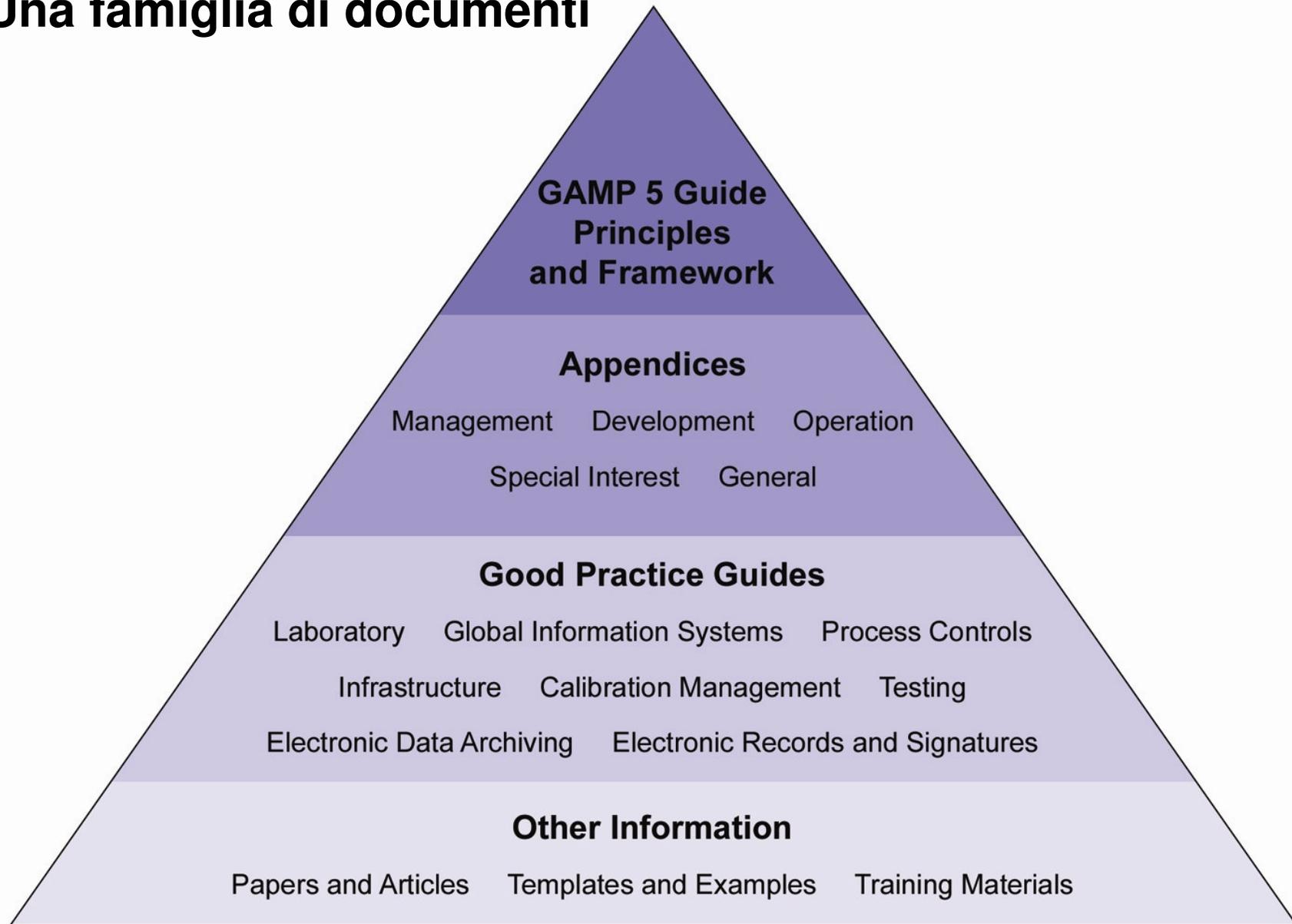
© Copyright ISPE 2008. All rights reserved



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Una famiglia di documenti



Source: Figure 1.2, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.



Le Good Practice Guides

•GAMP® Good Practice Guides

- Electronic Data Archiving, July 2007
- Testing of GxP Systems, Dec 2005
- Global Information Systems, Nov 2005
- IT Infrastructure Control and Compliance, Sept 2005
- Validation of Laboratory Computerized Systems, Apr 2005
- Risk-Based Approach to Electronic Records & Signatures, Feb 2005
- Legacy Systems, PE Nov Dec 2003
- Validation of Process Controls Systems, Oct 2003
- Calibration Management, Dec 2001



ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Grazie per l'attenzione!

www.gampitalia.it

www.gampforum.it

www.ispe.org

www.ispe.org/EUinformer

www.ispe.org/cs/gamp_publications

www.convalida.net

carlo.bestetti@convalida.net



Gamp
Community of Practice
Italia

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION

