

CPP-CQA Identification and prioritization: a starting point for continuous monitoring

Luca Carlettin

Automation & Validation Manager, Italfarmaco

Riccardo Franceschi

Process & Cleaning Validation Officer, Italfarmaco





Luca Carlettin

Automation & Validation Manager

With a predominantly technical extraction profile, he has grown in the management of projects related to production automation systems, in the development of projects for improvement, the implementation of process control as well as in the qualification and upgrading of production facilities and factory computer systems.



Riccardo Franceschi

Process & Cleaning Validation Officer

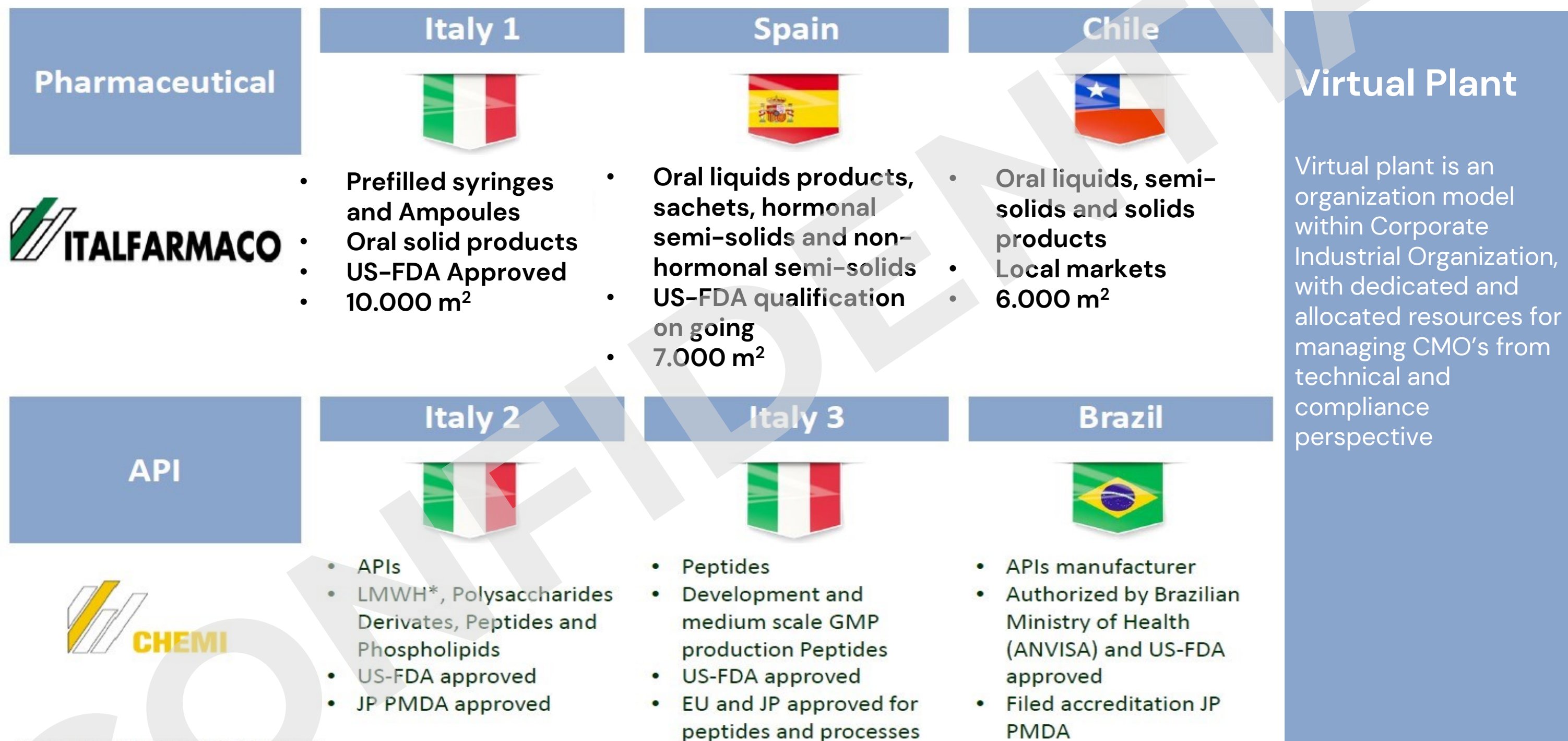
Degree in Chemistry and Pharmaceutical Technologies.
In Italfarmaco since 2019 in the field of Quality Assurance, he has dealt with Batch Record Review and drafting PQR.
Currently he deals with process validation, cleaning and equipment qualification.

AGENDA



- **Il Gruppo Italfarmaco**
- **Data Integrity & Digital Manufacturing: Obiettivi**
- **Piano di Azioni di Remediation**
- **Data Mapping di Produzione**
- **Digital Manufacturing: Progetto Pilota**

Il gruppo Italfarmaco



*LMWH: Low Molecular Weight Heparins

Sito Italfarmaco Milano

- **Total Dimension:** 10,000 m² (4,000 storage area and 6,000 production)
- **Oral manufacture** (tablets, hard gelatin capsules):
 - 2 departments
 - 2 packaging lines
- **Injectables manufacture in asepsis or terminal sterilization** (PFS, ampoules):
 - 2 departments
 - 2 packaging lines
- **Yearly volumes** (2022)
 - Pre-filled syringes: 47 mln
 - Ampoules: 4,3 mln
 - Tablets & Capsules: 776 mln

Data Integrity & Digital Manufacturing: Obiettivi

Obiettivi

- ✓ **Data Integrity: Implementazione delle soluzioni propedeutiche alla Data Integrity sui sistemi di produzione**
- ✓ **Digital Manufacturing: Realizzazione di una piattaforma digitale a supporto del Batch Record Elettronico**

- **2022:** Assessment di Data Integrity per determinare la criticità dei sistemi computerizzati della produzione in relazione a quanto richiesto dalla **Data Integrity**. Contestualmente è stato individuato un piano di rimedio con le azioni da implementare a breve e lungo termine
- **2023-2024:**
 - Implementazione delle azioni di rimedio individuate (**Piano di Azioni di Remediation**)
 - Identificazione dei processi e i parametri critici per Processo e per Equipment (**Data Mapping di Produzione**)
 - Definizione di un progetto Pilota di **Digital Manufacturing** mirato alla integrazione dei dati GMP in una soluzione di Integration Layer
- **2025-2026:** Realizzazione di una soluzione digitale di raccolta e gestione dei dati della produzione che possa in futuro interfacciarsi con un sistema di **Batch Record Elettronico**



Data Integrity: Piano di Azioni di Remediation



Data Integrity: piano di azioni di Remediation

			2023		2024				2025				2026			
			Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
SISTEMA	Azione	Scopo														
	Data Mapping sistemi	Attività di definizione della criticità dei sistemi , della struttura e gestione dei dati														
	Backup/Restore	<ul style="list-style-type: none"> Azioni con scopo di ridurre la criticità su tutti e risolutive per molti sistemi Creare un sistema automatizzato e procedurale per la gestione dei sistemi 														
	Configuration Copy															
	Audit Trail Review															
	Update automatico data e ora															
Archiving non proceduralizzato																
DATI	Record Elettronici modificabili	Azioni studiate con un focus sui dati gestiti dai sistemi da aggiornare o gestire esternamente con piattaforma dedicata														
	Audit Trail non compliant															
	Record elettronici modificabili															



Data Mapping di Produzione

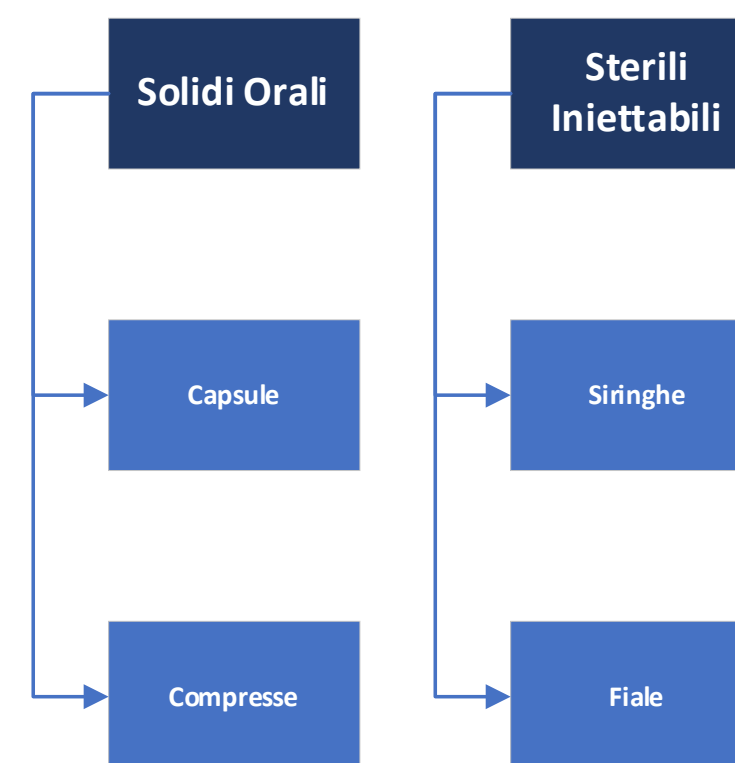


Data Mapping di Produzione

- L'attività condotta di identificazione dei **parametri di processo per Processo Produttivo e Equipment** ha lo scopo primario di definire una adeguata e sostenibile strategia a garanzia della integrità GMP dei dati
- Per ciascuna macchina di produzione, è stata analizzata la tipologia dei parametri che gestisce in termini di utilizzo del dato e della sua criticità GMP (impatto sulla salute e sicurezza del paziente) attraverso i seguenti step:
 1. Mappatura del processo produttivo e degli Equipment di Produzione
 2. Identificazione dei parametri di processo per Equipment
 3. Classificazione di tutti i parametri analizzati in Critical Process Parameters (CPP) e Process Parameters (PP) attraverso la Definizione dei Critical Quality Attributes

Aree Produttive del sito di Milano:

- ✓ Solidi Orali
- ✓ Sterili Iniettabili

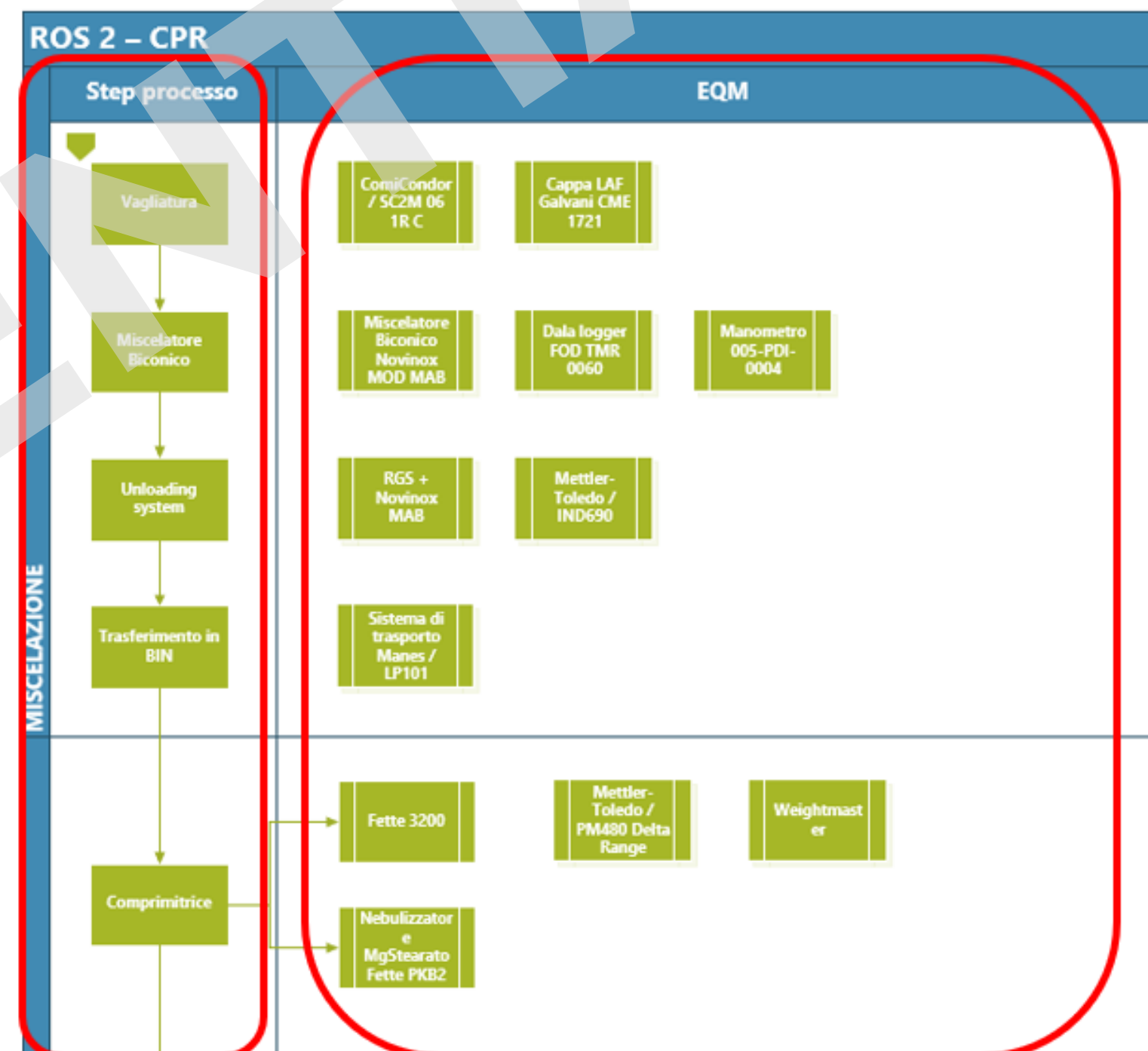


Mappatura del Processo Produttivo e Equipment 1/2

1) Identificazione dei i macro-step di processo produttivo attraverso l'analisi dei **Batch Record** e l'intervista al personale di produzione in per:

- Area Solidi Orali
- Area Sterili Iniettabili
- Sistemi di Visione del Confezionamento Primario e Secondario, trasversali ai reparti dei Solidi Orali e Sterili Iniettabili.

2) **Mappatura degli Equipment** coinvolti in corrispondenza di ciascuna fase al fine di stabilire una relazione tra Processo ed Equipment utilizzati (**70 equipment** in totale)



Mappatura del Processo Produttivo e Equipment 2/2

3) Creazione di tabelle in cui sono stati identificati tutti gli Equipment utilizzati in ciascun processo produttivo, insieme alla loro ubicazione (ID della stanza in cui sono situati) e al dipartimento di appartenenza.

Flusso di processo, Location, Department, Equipment, Modello, TAG, Scontrini/Report e Parametri di processo

PRODUCTION FLOW	LOCATION	DEPARTMENT	EQM DESCRIPTION	MODEL	TAG / SERIAL NUMBER	SCONTRINI/REPORT	PROCESS PARAMETERS
COMPRESSE	CO 18	ROS 1	trasporto polvere AZO+	Fette / 2200-2	2200-2	SI	RICETTA, DATI VARIABILI
COMPRESSE	CO 18	ROS 1	Comprimitrice Fette 2200-2 S/N: 678 - Sistema di trasporto polvere AZO+	Fette / 2200-2	2200-2	SI	VELOCITA'
COMPRESSE	CO 18	ROS 1	Comprimitrice Fette 2200-2 S/N: 678 - Sistema di trasporto polvere AZO+	Fette / 2200-2	2200-2	SI	NUMERO DI GIRI FILLOMATIC
COMPRESSE	CO 18	ROS 1	Comprimitrice Fette 2200-2 S/N: 678 - Sistema di trasporto polvere AZO+	Fette / 2200-2	2200-2	SI	CARICO PUNZONE
COMPRESSE	CO 18	ROS 1	Comprimitrice Fette 2200-2 S/N: 678 - Sistema di trasporto polvere AZO+	Fette / 2200-2	2200-2	SI	FORZA DI PRESSATURA
COMPRESSE	CO 18	ROS 1	Comprimitrice Fette 2200-2 S/N: 678 - Sistema di trasporto polvere AZO+	Fette / 2200-2	2200-2	SI	PROFONDITA' DI RIEMPIMENTO CPR
COMPRESSE	CO 18	ROS 1	Comprimitrice Fette 2200-2 S/N: 678 - Sistema di trasporto polvere AZO+	Fette / 2200-2	2200-2	SI	ALTEZZA BORDO PRESSIONE,
COMPRESSE	CO 18	ROS 1	Comprimitrice Fette 2200-2 S/N: 678 - Sistema di trasporto polvere AZO+	Fette / 2200-2	2200-2	SI	ALTEZZA BORDO PRECOMPRESSIONE,
COMPRESSE	CO 18	ROS 1	Comprimitrice Fette 2200-2 S/N: 678 - Sistema di trasporto polvere AZO+	Fette / 2200-2	2200-2	SI	CURVA DI RIEMPIMENTO

Identificazione dei Parametri di Processo

Per ogni area produttiva/sistemi in scopo e flusso di processo, sono stati identificati e mappati i **Parametri di Processo**.

STERILI INIETTABILI		Conteggio di PROCESS PARAMETERS
⊕ CONFEZIONAMENTO L5		29
⊕ CONFEZIONAMENTO L7		35
⊕ ISOLA SPERLATURA		17
⊕ PREPARAZIONE		95
⊕ PREPARAZIONE / RIEMPIMENTO		1
⊕ RIEMPIMENTO		45
Totale PP		222

SOLIDI ORALI		Conteggio di PROCESS PARAMETERS
⊕ CAPSULE		9
⊕ COMPRESSE		49
⊕ MISCELE		18
⊕ PF BLISTER LINEA 1		14
⊕ PF FLACONI LINEA 3		21
⊕ PREMISCELE		5
PREMISCELE/MISCELE/ ⊕ COMPRESSE/CAPSULE		2
Totale PP		118

SEA VISION		Conteggio di PROCESS PARAMETERS
Client		6
Client		2
HQ su FB320		13
HQ su MB441		4
OCV		4
OCV su A420		3
OCV su APS1		5
OCV su BestPocket		6
OCV su COMBI 2PL		3
OCV su COMBI 2SD		4
OCV su MA155		6
OCV su MA320		6
OCV su MCP 840		3
OCV su MCP840		3
OCV su Natrino Manuale		1
Server SEA		1
Totale PP		70

Identificazione Parametri Critici: Definizione Quality Attributes

Definizione dei Quality Attributes

utilizzando le specifiche di rilascio dei prodotti medicinali, come ad esempio titolo, impurezze, difetti cosmetici, difetti particellari, friabilità, durezza, sterilità, endotossine, volume estraibile, pH, solfati, correttezza dati variabili.

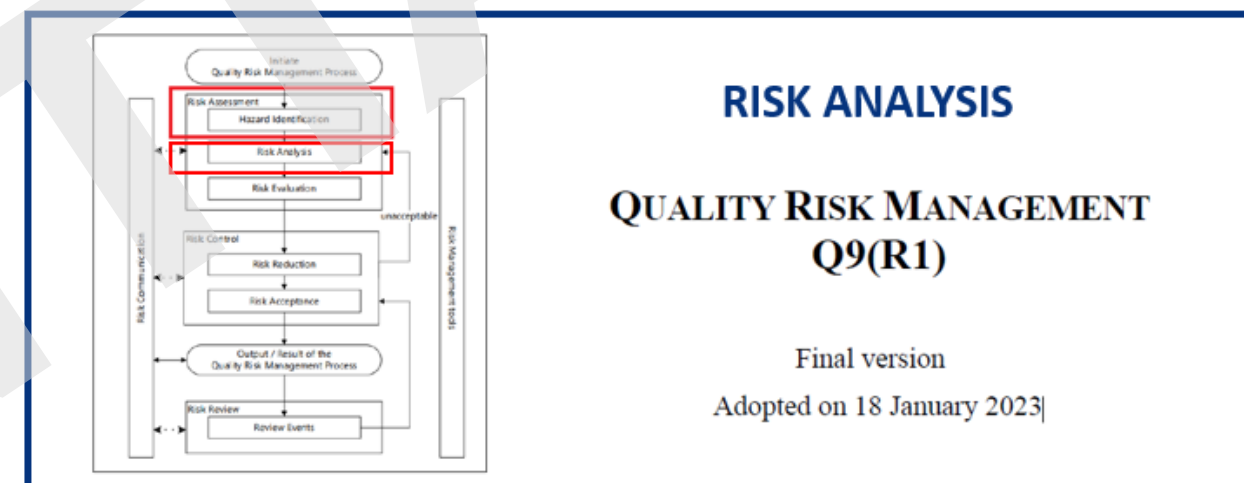
Quality Attributes Sterili Iniettabili (tot 22)
Extractable/injectable volume
Title/UDC
API/Molecular Mass
Anti-Xa/IIA activities
Clearness of the solution
Colour of the solution
pH
Sodium
Subvisible particles $\geq 10\mu\text{m}$
Subvisible particles $\geq 25\mu\text{m}$
Sulfates
Osmolarity
Sterility
Endotoxins
Bioburden
Degradation products/impurities
Chemical contamination
Particle defects
Cosmetic defects
Mix - up
Accuracy of variable data
Completeness of packaging/dosage unit
Lack/accuracy of literature
Counterfeiting

Quality Attributes Solidi Orali (tot 20)
Organoleptic characteristics
Diameter
Thickness
Hardness
Average weight/mass variation/UdP
Disintegration time
Title/UDC API
Quantity of impurities/degradants
Water content (LOD - Loss on Drying, KF - Karl Fischer)
Friability
Dissolution after x minutes
Microbiological characterization
Physical contamination from metallic or other large particles
Chemical contamination
Minor aesthetic defects
Mix - up
Accuracy of variable data
Completeness of packaging (absence of dosage unit)
Absence/accuracy of literature
Counterfeiting

Quality Attributes: Hazard e Severity

Definizione degli hazard: definizione dei potenziali pericoli che il paziente può correre come conseguenza della non conformità degli Attributi di Qualità (QA), come ad esempio: sovradosaggio, tracciabilità, contaminazioni, impurezze.

Assegnazione della severity, in termini di impatto sul paziente, per ogni hazard in riferimento alla procedura di Quality Risk Management di ITF



Description	Severity	Score
OOS with impact on product quality that may cause permanent damage to the patient (eg. OOS related to the assay)	Critical	5
OOS with impact on product quality that may cause no permanent damage to the patient (eg. OOS for microbiological contamination)	High	4
Deviation or event with impact on product quality but without any damage to the patient	Major	3
Deviation or event without any impact on product quality but causing delay in production plan with stockout for the market	Minor	2
No impact on product quality and process efficiency	Low	1

Oral Solids	
HAZARD	Severity
Underdosing	S3
Overdosage	S4
Impurities	S4
Microbiological contamination	S3
Chemical contamination	S4
Physical contamination	S2
Aspect, organoleptic characteristics	S2
Traceability	S5
Missing Therapy	S3

Injectables	
HAZARD	Severity
Underdosing	S5
Overdosage	S5
Impurities	S4
Physiological compatibility	S5
Endotoxins	S4
Microbiological contamination	S5
Chemical contamination	S5
Physical contamination	S3
Aspect	S2
Traceability	S5
Missing Therapy	S3

Critical Quality Attributes

Definizione dei Critical Quality Attributes: incrociando i quality attributes e gli hazard, si attribuisce quindi la severity ad ogni quality attributes.

QAs	Description	Underdosing	Overdosage	Presence of Impurities	Physiological compatibility	Presence of Endotoxins	Microbiological contamination (Sterility or Bioburden)	Chemical contamination	Physical contamination	Aspect of the dosage unit	Traceability	Missing Therapy	Severity QA
Severity HAZARD		S5	S5	S4	S5	S4	S5	S5	S3	S2	S5	S3	
Extractable/injectable volume	Test conducted to assess underdose	S4											S4
Title/UDC API/Molecular Mass Anti-Xa/IIA activities	Test conducted to evaluate the concentration of the solution, molecular activity	S4	S5										S5
Clearness of the solution	Test conducted to assess the clarity of the solution									S2			S2
Colour of the solution	Test conducted to assess the colour of the solution									S2			S2
pH	Test conducted to assess the pH of the solution			S4	S5					S2			S5
Sodium	Test conducted to assess the isotonicity of the solution				S5								S5
Subvisible particles >=10µm	particles that may have a negative physiological impact on the patient (fever, test conducted to assess the presence of particles that may have a negative physiological impact on the patient (fever,	S5			S5				S3			S3	S5
Subvisible particles >=25µm	test conducted to assess the presence of particles that may have a negative physiological impact on the patient (fever,	S5			S5				S3			S3	S5
Sulfates	Test conducted to assess the presence of impurities from free sulfates			S4									S4
Osmolarity	Test conducted to assess the osmolarity of the solution				S5								S5
Sterility	Test conducted to assess the sterility of the solution						S5						S5
Endotoxins	Test conducted to assess the presence of bacterial endotoxins in the solution					S4							S4

Critical Quality Attributes e Severity

I Quality Attributes con una Severity di 4 e 5 sono considerati critici (**Critical Quality Attributes CQA**) in quanto rappresentano un rischio significativo per la sicurezza del paziente o per l'efficacia del prodotto.

Critical Quality Attributes Solidi Orali (tot 9)	
Average weight/mass variation/UDP	S4
Title/UDC API	S4
Quantity of impurities/degradants	S4
Water content (LOD - Loss on Drying, KF - Karl Fischer)	S4
Chemical contamination	S4
Mix - up	S5
Accuracy of variable data	S5
Absence/accuracy of literature	S4
Counterfeiting	S5

Critical Quality Attributes Sterili Iniettabili (tot 18)	
Extractable/injectable volume	S4
Title/UDC	S5
API/Molecular Mass	S5
Anti-Xa/IIA activities	S5
pH	S5
Sodium	S5
Subvisible particles $\geq 10\mu\text{m}$	S5
Subvisible particles $\geq 25\mu\text{m}$	S5
Sulfates	S4
Osmolarity	S5
Sterility	S5
Endotoxins	S4
Bioburden	S5
Degradation products/impurities	S4
Chemical contamination	S5
Particle defects	S5
Mix - up	S5
Accuracy of variable data	S5
Lack/accuracy of literature	S5
Counterfeiting	S5



Critical Process Parameters

- **Definizione dei Critical Process Parameters:** dopo aver mappato gli equipment nei processi produttivi ed identificati tutti i **Parametri di Processo (PP)** coinvolti per ogni singola apparecchiatura, sono stati assegnati gli **Attributi di Qualità** impattati con le relative **Severity**.
- Selezionando i Process Parameters associati (PP) ai CQA con gravità **S4 e S5**, sono stati identificati i parametri critici del processo Critical Process Parameters (CPP).

STERILI INIETTABILI		Conteggio di PROCESS PARAMETERS
+	CONFEZIONAMENTO L5	12
+	CONFEZIONAMENTO L7	15
+	ISOLA SPERLATURA	9
+	PREPARAZIONE	80
+	PREPARAZIONE / RIEMPIMENTO	1
+	RIEMPIMENTO	36
Totale CPP		153
Totale PP		222

SOLIDI ORALI		Conteggio di PROCESS PARAMETERS
+	CAPSULE	5
+	COMPRESSE	24
+	MISCELE	16
+	PF BLISTER LINEA 1	8
+	PF FLACONI LINEA 3	6
+	PREMISCELE	5
Totale CPP		64
Totale PP		118

SEA VISION		Conteggio di PROCESS PARAMETERS
	Client	5
	Client	2
	HQ su FB320	7
	HQ su MB441	2
	OCV	4
	OCV su A420	2
	OCV su APS1	4
	OCV su BestPocket	4
	OCV su COMBI 2PL	3
	OCV su COMBI 2SD	3
	OCV su MA155	5
	OCV su MA320	6
	OCV su MCP 840	2
	OCV su MCP840	2
	OCV su Natrino Manuale	1
Totale CPP		52
Totale PP		70

Data Mapping di Produzione: Risultati

- Rappresentazione grafica in Visio chiara degli step di processo utilizzabile in vari contesti GMP (es. Site Master File)
- Assegnazione degli **Equipment** per ogni step di processo
- Tabella degli Equipment in **ordine di processo**, con la posizione all'interno dei locali di produzione e i parametri di processo che essi governano
- Identificazione degli **Attributi Critici di Qualità** utili anche al fine di valutare anomalie GMP da gestire (es. reclami , deviazioni, OOS, non conformità..)
- Identificazione dei **Parametri Processo e dei Parametri Critici di Processo** necessaria per avviare la Digital Trasformation



Digital Manufacturing: Progetto Pilota



Digital Manufacturing: Strategia & Approccio Italfarmaco

Digital Manufacturing Design

- Strategy definition
- Prioritization of Process/Equipment
- Digital Solution Scouting

In progress, 2-3 months

Pilot Project – Integration Layer

- CPP & CQA Coverage
- KPI (some)
- Batch Review Support

2024 – 5-6 Months

Integration Layer Implementation (Extended)

- By Priority Matrix
- KPI (extensive) & Artificial Intelligence application
- Full Integration

2025 – 12 Months

MES/EBRS Implementation

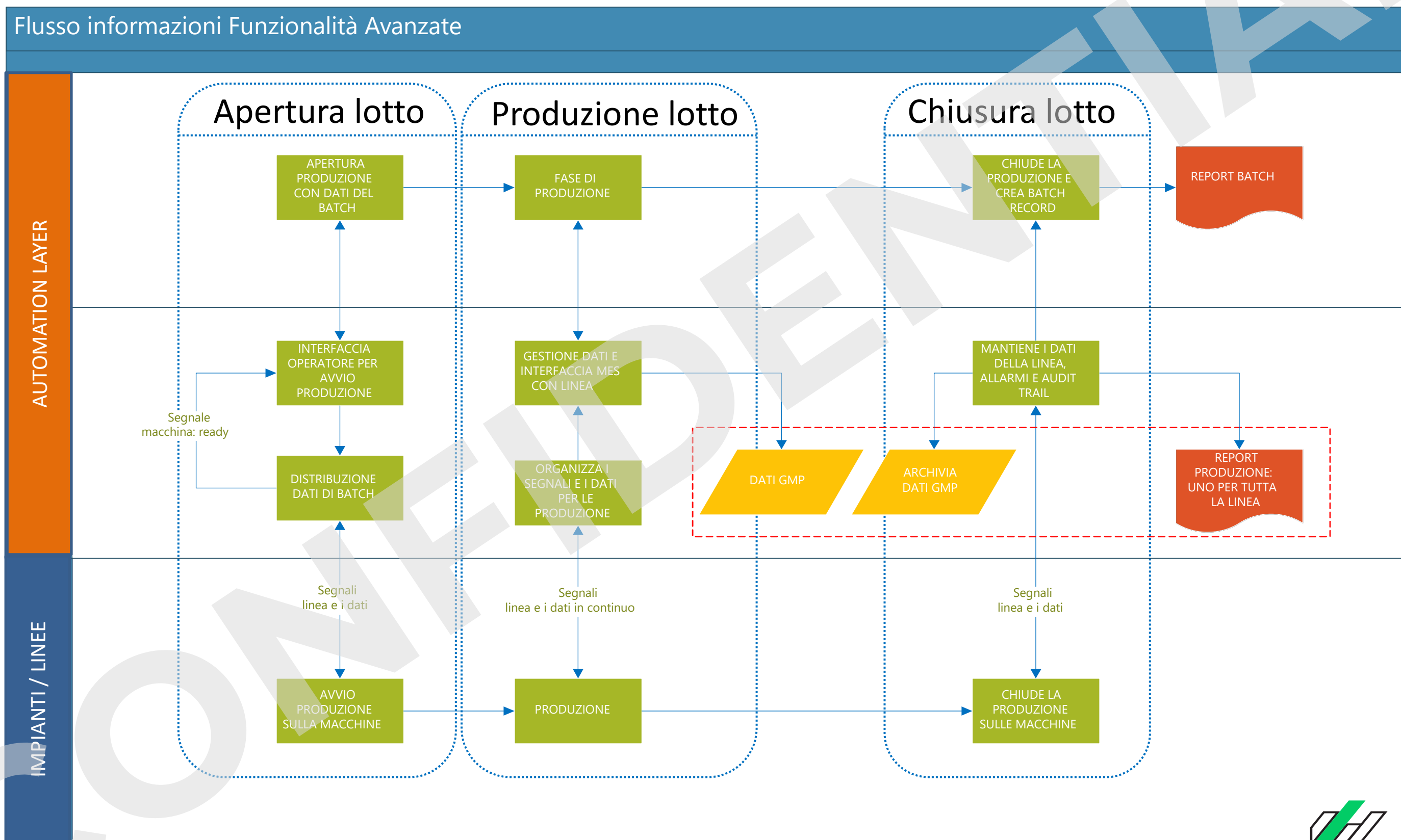
- URS Definition
- Solution Scouting
- Project Approach (Dispensing, Manufacturing, Packaging)

2026 – 12-15 Months

- Approccio orizzontale per linea di prodotto
- Priorità sui sistemi di visione
- Raccolta e digitalizzazione in Data Integrity CPP/PP processo e allarmi
- Contestualizzazione dati al Batch
- Calcolo KPI Produzione
- Reporting a supporto Batch Review

Conteggio di PROCESS	
SEA VISION	PARAMETERS
Client	5
Client	2
HQ su FB320	7
HQ su MB441	2
OCV	4
OCV su A420	2
OCV su APS1	4
OCV su BestPocket	4
OCV su COMBI 2PL	3
OCV su COMBI 2SD	3
OCV su MA155	5
OCV su MA320	6
OCV su MCP 840	2
OCV su MCP840	2
OCV su Natrino Manuale	1
Totale CPP	52
Totale PP	70

Integration Layer: Flusso Generale – Integrazione Linee/Macchine



Benefici Attesi

- Gestione Centralizzata Lotto: apertura (invio automatico a tutte le macchine delle informazioni necessarie per l'apertura di un lotto), chiusura lotto, gestione e tracciatura allarmi centralizzati e contestualizzazione
- Standard integrazione macchine e analisi dati, Data Integrity by Design & Riduzione errori)
- Real Time Monitoring: monitoraggio macchine e remotizzazione informazioni macchina (es. contatori, allarmi, trends)
- Dashboarding e Advanced Analytics per tutte le funzioni aziendali (QA, Produzione, Ingegneria, Planning, etc)
- Supporto Processi Qualità & Compliance Reporting (Batch Record Review, storicizzazione dati GMP, Audit Trail, Allarmi Critici)
- Supporto al calcolo metriche e KPI (es. OEE)
- Supporto gestione manutenzione



Uso di AI per Predictive Analysis a supporto di Compliance, Qualità e del Miglioramento Continuo

KEY POINTS:

Approccio strutturato a partire dai processi

Coinvolgimento di tutte le funzioni aziendali per portare a tutti risultati e benefici

Approccio di progetto per step incrementali

Unica tecnologia a copertura degli obiettivi, apertura verso nuove tecnologie



Thanks

Luca Carlettin
Automation & Validation Manager

Riccardo Franceschi
Process & Cleaning Validation Officer

