



Il confine tra le GCP e le GMP nella gestione del farmaco sperimentale

Claudia Bernardini

Simposio GCP 2019

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

***Claudia Bernardini**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso.

DECRETO LEGISLATIVO 6 novembre 2007, n. 200

Capo III Produzione e importazione

Art. 8. Autorizzazione alla produzione e all'importazione

- a) **ricostituzione prima dell'uso**, se effettuata da farmacisti o da personale autorizzato a tale operazione nell'ambito della normale attivita' clinica;
- b) **operazioni di confezionamento primario**, secondario, e di presentazione se effettuate da farmacisti nel rispetto delle norme di buona preparazione in farmacia secondo la vigente edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana;
- c) **operazioni di preparazione di medicinali, effettuate da farmacisti nel rispetto delle norme di buona preparazione in farmacia secondo la vigente Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana** che non richiedano particolari procedimenti di fabbricazione o imballaggio, che siano realizzate con specialita' medicinali provviste di AIC, fabbricate o importate in conformita' alle disposizioni del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, che siano condotte su pazienti aventi le medesime caratteristiche di quelle previste dall'indicazione specificata nell'AIC.

Farmacopea XII Ed.

La Farmacopea presenta un intero capitolo, il numero sei, dedicato alla «Gestione della Qualità in Farmacia», attraverso le Norme di buona preparazione in Farmacia, che, già dall'edizione precedente fanno riferimento all'Annex 1 GMP «Manufacture of Sterile medicinal products».



C. Bernardini

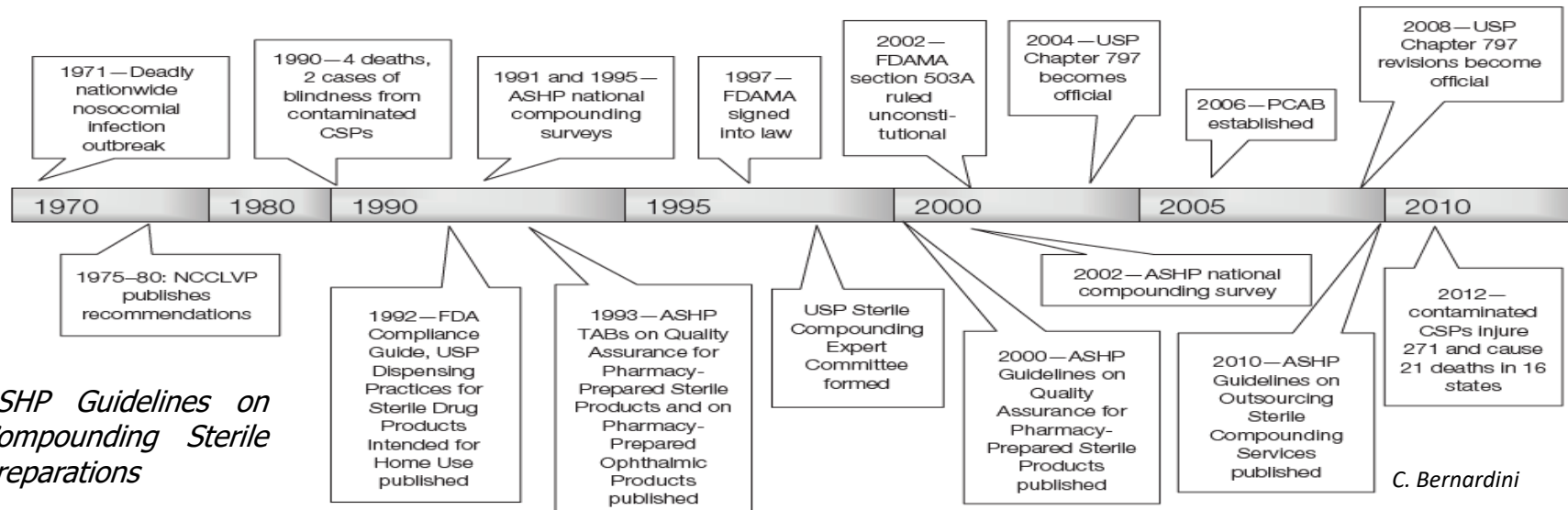
LA LEGGE

« Se qualcosa può andare storto, lo farà. »

(Legge di Murphy)



- 1986- 1 morto a causa di una soluzione contaminata per cardioplegia, preparata in ospedale
- 1990- 4 morti a causa di una soluzione contaminata per cardioplegia, preparata in ospedale.
- 1994- 2 morti a causa della precipitazione di calcio fosfato durante la nutrizione parenterale
- 1998- 11 bambini hanno ricevuto farmaci in ospedale con siringhe contaminate
- 2001- 3 morti in seguito a un farmaco iniettabile preparato in "compounding pharmacy"
- 2004- 36 infezioni in seguito a preparazioni iniettabili, allestite in "compounding pharmacy"
- 2005- 4 morti causati da soluzioni per cardioplegia infette allestite in "compounding pharmacy"
- 2007- 3 morti in seguito a preparazioni iniettabili, allestite in "compounding pharmacy"
- 2009- 9 morti in seguito a preparazioni iniettabili, allestite in "compounding pharmacy"



ASHP Guidelines on Compounding Sterile Preparations

C. Bernardini

An Update from the FDA

2013 Drug Quality and Security Act

Dopo i casi di meningite del 2012, FDA ha eseguito 425 ispezioni presso le “Compounding Pharmacy”

In seguito alle situazioni problematiche osservate in ispezione sono stati effettuati 140 richiami di farmaci preparati nelle “Compounding Pharmacy”.

https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/compounding-inspections-recalls-and-other-actions#Vital_Care

Table 2. Examples of Adverse Events Associated with Drugs Prepared by Compounding Facilities over the Past 5 Years.

Year	Facility Location	Adverse Events
2017	Texas	At least 43 patients had adverse events, including vision loss, after receiving compounded steroid-and-antibiotic eye injections.
2017	California	Two patients had hypersensitivity reactions, and one died, after receiving an intravenous medication prepared with a compounded curcumin product.
2016	Indiana	Three infants had serious adverse events after receiving compounded morphine sulfate that was nearly 2500% as potent as it should have been.
2016	South Dakota	Seven patients had thyrotoxicosis after receiving superpotent compounded oral liothyronine products. Three patients were hospitalized in an intensive care unit.
2015	Florida	The FDA received several reports of adverse events possibly associated with compounded vitamin D ₃ capsules that were approximately 300% as potent as they should have been.
2015	Texas	A patient died after using a compounded topical anesthetic cream. A court heard evidence that the cause of death was ketamine and cyclobenzaprine toxicity.
2015	Alabama	In five patients who received betamethasone sodium phosphate and betamethasone acetate, redness, swelling, and pain developed at the injection site. Three of the patients were hospitalized and had cultures that were positive for <i>Staphylococcus aureus</i> .
2014	Florida	At least 37 patients had serious adverse events after receiving intravitreal injections of repackaged Avastin (bevacizumab) or Lucentis (ranibizumab).
2014	Several states	The FDA received several reports of adverse events associated with compounded products that should have contained L-citrulline but instead contained a different active ingredient. Subpotent L-citrulline in patients with certain urea-cycle defects can lead to high ammonia levels, which is serious and potentially life-threatening.
2014	Indiana	Several neonates experienced oversedation after receiving superpotent compounded midazolam.
2014	Texas	A patient had severe flushing, stinging, and dizziness after an infusion of compounded magnesium sulfate in normal saline. The patient’s blood had increased levels of magnesium.
2013	Tennessee	Twenty-six patients reported adverse events, including skin abscesses, after receiving injections of compounded methylprednisolone acetate that was contaminated.
2013	Texas	Bacterial bloodstream infections developed in 15 patients, and 2 died, after receiving infusions of compounded calcium gluconate contaminated with bacteria.
2013	Georgia	Five patients had endophthalmitis after receiving ophthalmic injections of repackaged Avastin.
2013	Texas	Six patients had adverse events, including fever and flulike symptoms, after receiving injections of compounded methylcobalamin.
2012	Massachusetts	Some 753 patients had fungal meningitis and other infections after receiving steroid injections that were contaminated with fungus. At least 64 patients died.

*N Engl J Med 2017; 377:2509-2512
 C. Bernardini*

Table 3

Examples of Common Deviations from Sterile Compounding Standards in Recognized Outbreaks of Infectious Illnesses Linked to Products Prepared by Compounding Pharmacies, United States, 2001–2013

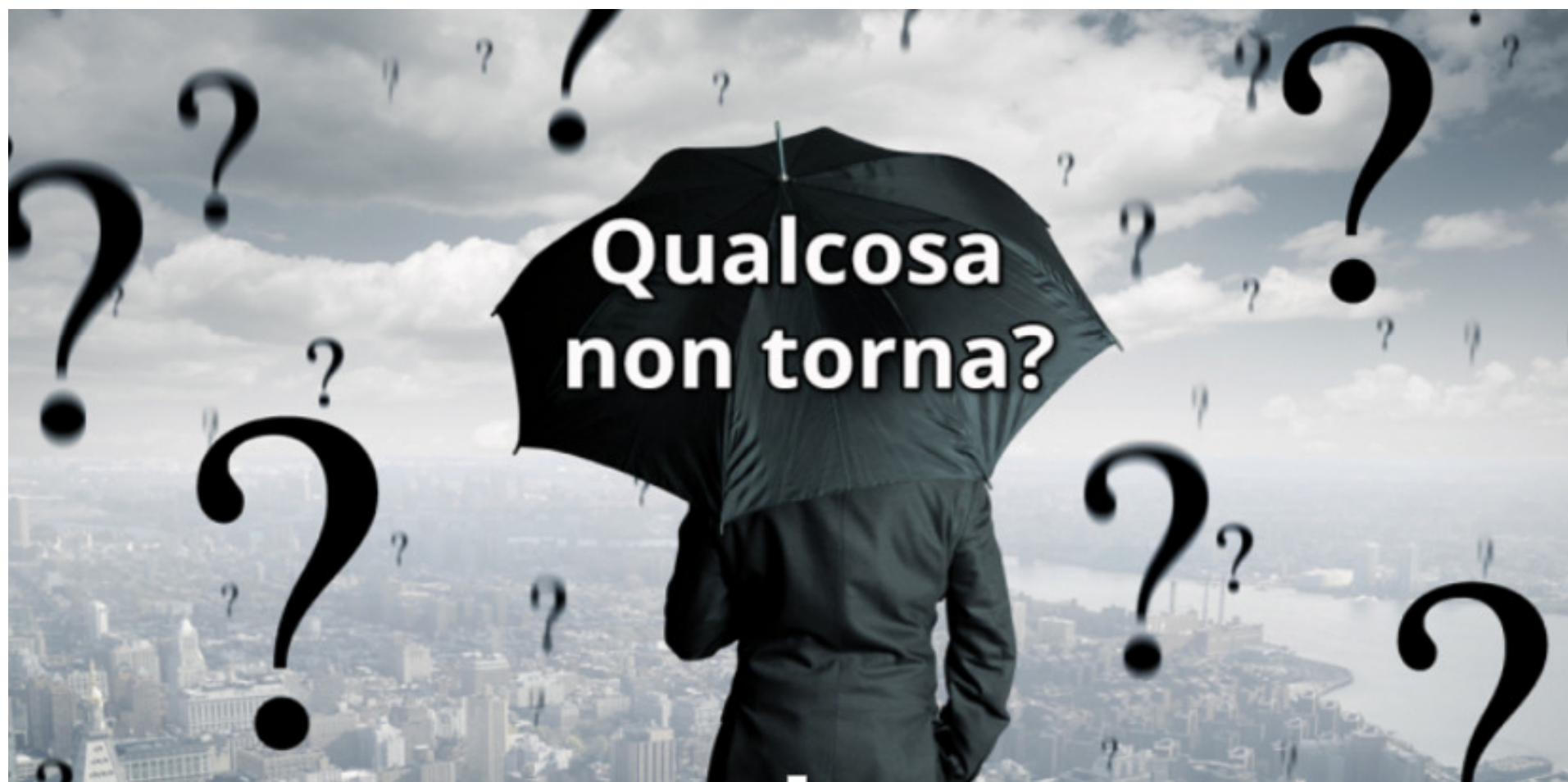
Compounding Practice Domain	Example Deviations in Standard Practices
Personnel Competency	<ul style="list-style-type: none"> • Lack in qualifications or training of compounding personnel • Poor PPE practices (e.g., gowning, gloving, masking) • Poor aseptic practices (e.g., contamination of syringes, needles, and clean space; use of single-use vials as multi-use vials) • Lack of personnel follow-up, corrective actions • Lack of documentation of personnel competency
Environmental Quality and Control	<ul style="list-style-type: none"> • Lack of adherence to USP Chapter <797> clean room specifications • Introduction of materials from uncontrolled environments into clean work spaces • Lack of adequate environmental monitoring (air, surface, personnel) • Lack of real-time temperature monitoring • Lack of documentation of maintenance and cleaning logs of major equipment • Reliance on sub-standard base ingredients • Lack of visible instructions for equipment use and troubleshooting • Conflicting labeling/documentation of sterile vs. non-sterile raw materials
Quality Assurance	<ul style="list-style-type: none"> • Inadequate sterilization (e.g., filtration, autoclaving) procedures • Inadequate or no sterility, endotoxin testing • Limited to no follow-up on sterility or endotoxin testing • Release of product prior to sterility or potency assurance • Storage practices unsupported by safety or efficacy data • Beyond use dating unsupported by stability or sterility data



Abbreviations: PPE = Personal Protective Equipment; USP = United States Pharmacopeial Convention.

J Patient Saf. Author manuscript; available in PMC 2019 September 01.





“Camera Bianca” (Cleanroom)

“camera nella quale la concentrazione delle particelle aerotrasportate è controllata ed è costruita ed utilizzata in modo tale da minimizzare l’immissione, generazione e ritenzione di particelle al suo interno, ed in cui altri parametri di rilievo (come temperatura, umidità e pressione) sono controllati a seconda delle necessità”.

[UNI EN ISO 14644-1, 2001]

EN ISO 14644

Definiscono le caratteristiche generali di una «cleanroom» ma senza introdurre alcuna specifica.
Inoltre forniscono solo riferimenti fisici (particelle)

Tabella 1.1 – Tabella di classificazione della pulizia dell'aria in funzione della concentrazione di particelle secondo ISO 14644-1, 2001

ISO classification number (N)	Maximum allowable concentrations (particles/m ³) for particles equal to and greater than the considered sizes shown below ^a					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO Class 1	10 ^b	d	d	d	d	e
ISO Class 2	100	24 ^b	10 ^b	d	d	e
ISO Class 3	1 000	237	102	35 ^b	d	e
ISO Class 4	10 000	2 370	1 020	352	83 ^b	e
Iso Class 5	100 000	23 700	10 200	3520	832	e
ISO Class 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
Iso Class 7	c	c	c	352 000	83 200	2 930
Iso Class 8	c	c	c	3520 000	832 000	29 300
Iso Class 8	c	c	c	3520 000	8 320 000	29 300

^a All concentrations in the table are cumulative, e.g. for ISO Class 5, the 10 200 particles shown at 0,3 µm include all particles equal to and greater than this size.

^b These concentrations will lead to large air sample volumes for classification. Sequential sampling procedure may be applied; see Annex D.

^c Concentration limits are not applicable in this region of the table due to very high particle concentration.

^d Sampling and statistical limitations for particles in low concentrations make classification inappropriate.

^e Sample collection limitations for both particles in low concentrations and sizes greater than 1 µm make classification inappropriate, due to potential particle losses in the sampling system.

Grade	Maximum permitted number of particles per m ³ equal to or greater than the tabulated size			
	At rest		In operation	
	0.5 µm	5.0µm	0.5 µm	5.0µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2 900
C	352000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Not defined	Not defined

ISO 14644-1 Vs cGMP Annex I

$$V \text{ min} = 1\text{m}^3$$

Grado Eu GMP	At Rest	Operational
	ISO	
A	4,8	4,8
B	5	7
C	7	8
D	8	-

Classe N

«...la massima concentrazione accettabile part/m³, per particelle maggiori o uguali ad una data dimensione»

Figure 2
 "As-built" condition



«As built»

Figure 3
 "At-rest" condition



«At rest»

Figure 4
 "Operational" condition



«In Operation»

Numero di punti
 da campionare

$$N_L = \sqrt{A}$$

Annex B EN ISO 14644-1

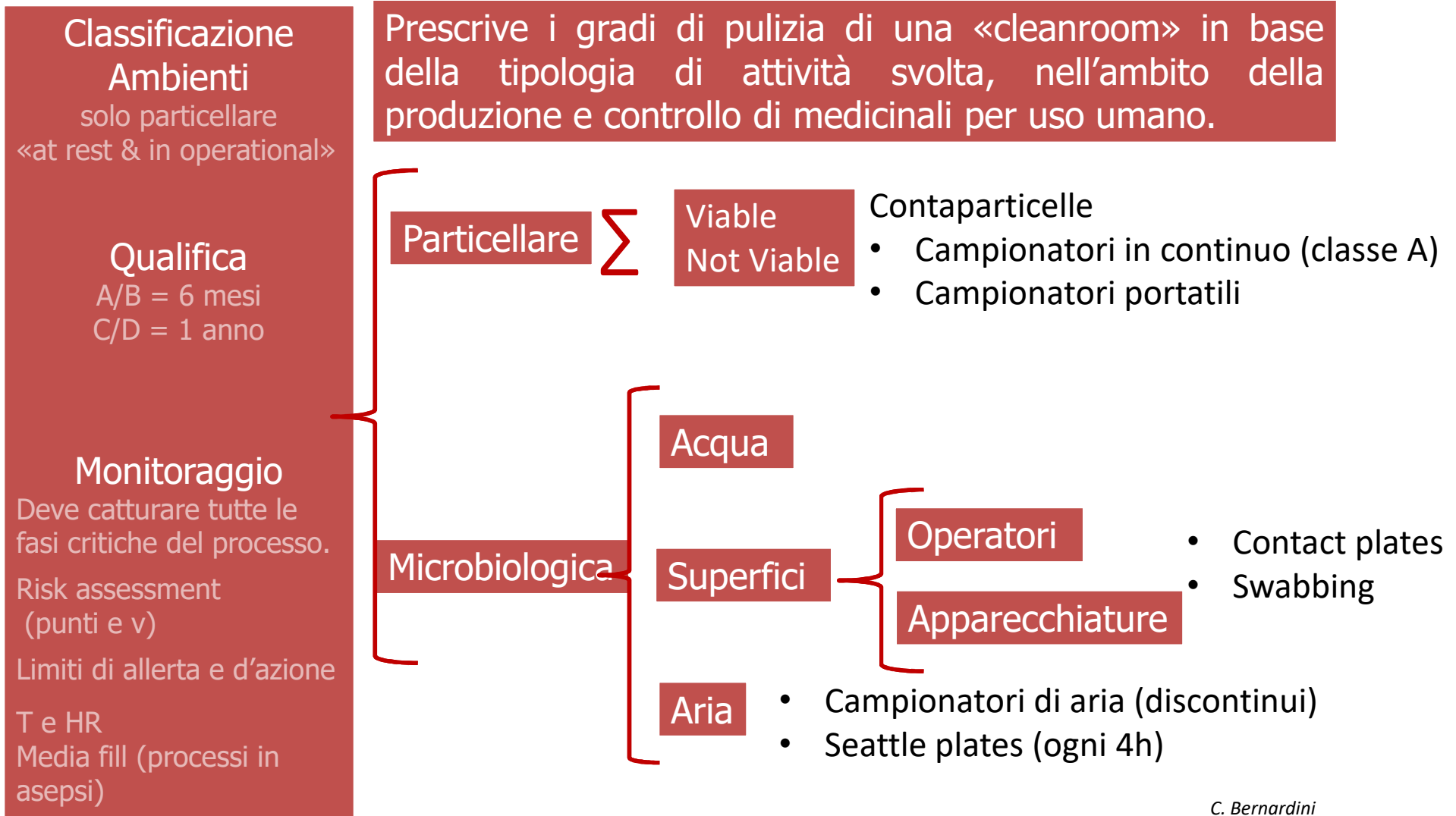
Volume di aria
 da campionare

$$V_s = \frac{20}{C_{n,m}} \times 1000$$

Annex B EN ISO 14644-1

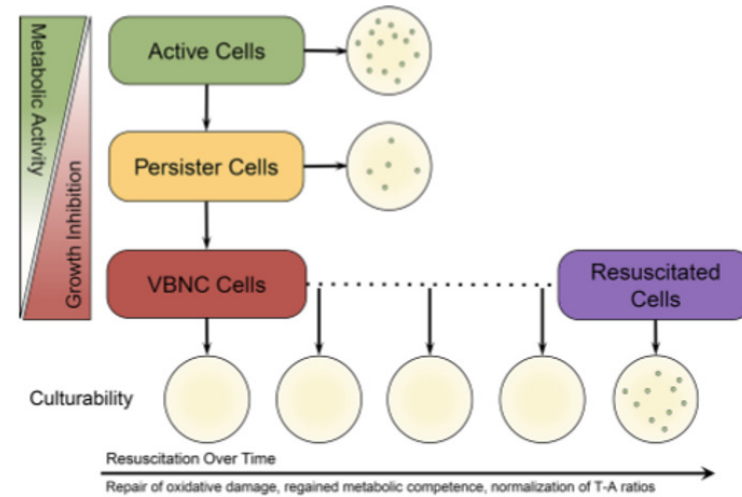
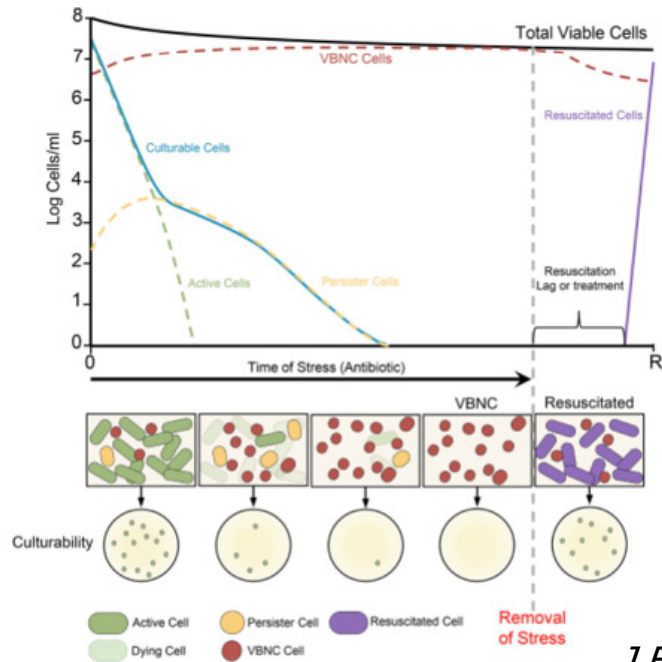
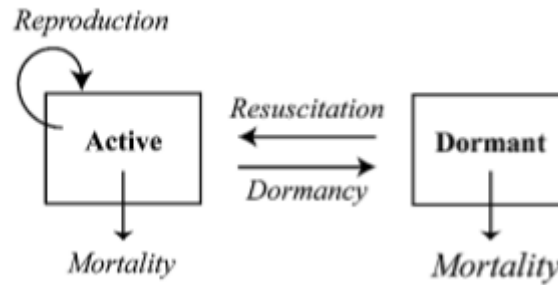
C. Bernardini

EU cGMP



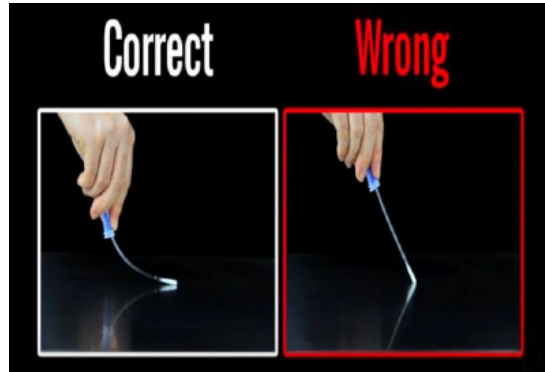


Viable But Not Culturable (VBNC)



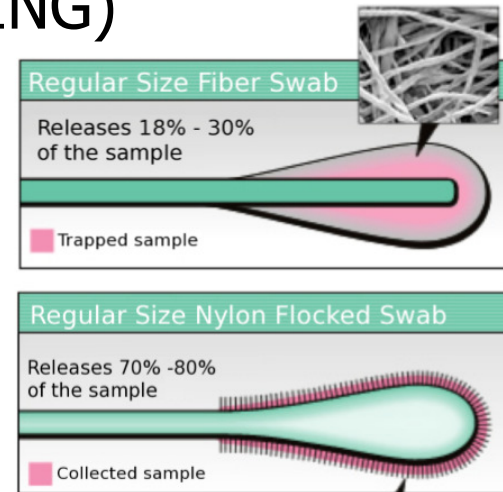
J. Bacteriol 200:e00249-18. <https://doi.org/10.1128/JB.00249-18>. C. Bernardini

TAMPONE (SWABBING)

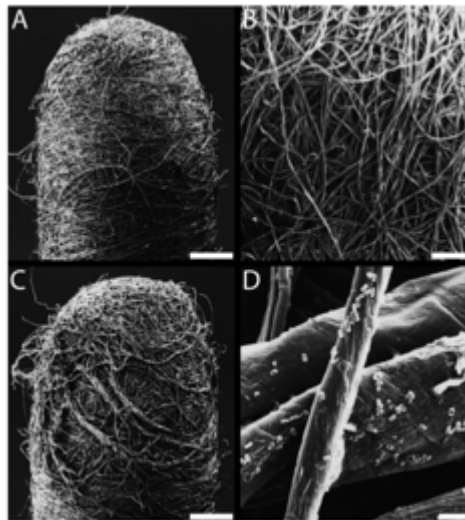


DOVE?

- Superfici
- Attrezzature
- Guanti
- Vestizione

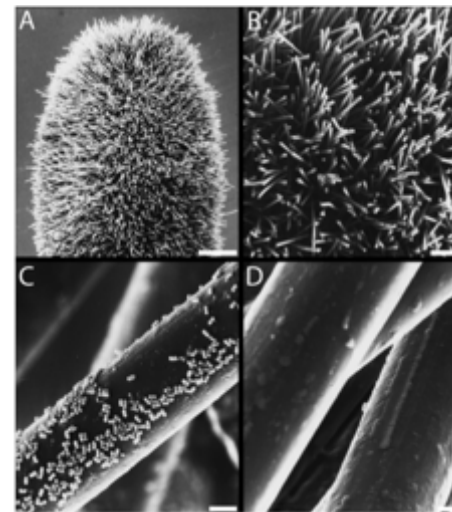


Sample stays concentrated close to the surface and is very easy to elute off



Rayon /Cotone
 Recovery dei contaminanti
 = 20%

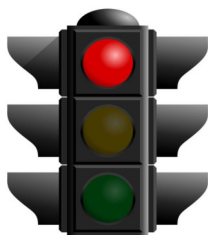
Rilascio nel medium=20%



Nylon floccato
 Recovery dei contaminanti
 = 60%

Rilascio nel medium= 80%

GESTIONE CAPPA



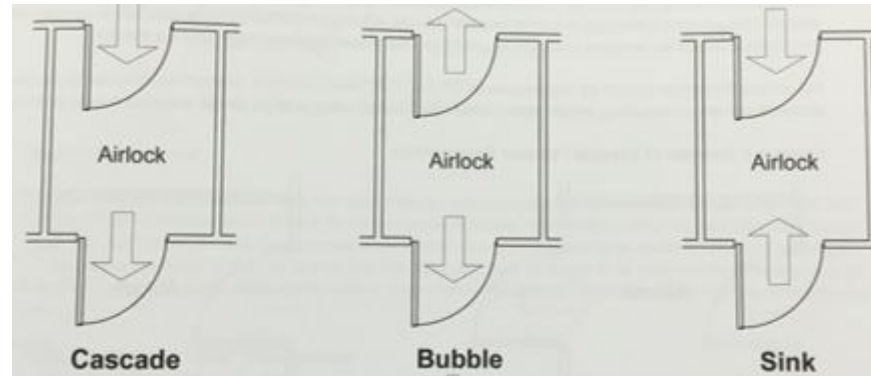
C. Bernardini



SMOKE TESTING



AIRLOCK



$\Delta P = 10-15 \text{ Pa}$

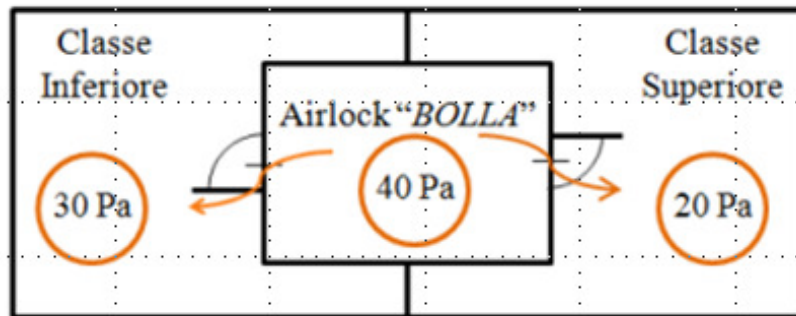


Figura 1. 8 – Esempio di air-lock di tipo “BOLLA”

Airlock utilizzato per proteggere il prodotto da contaminanti esterni

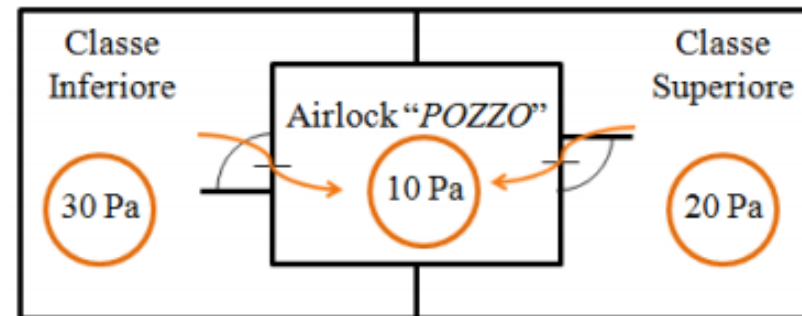
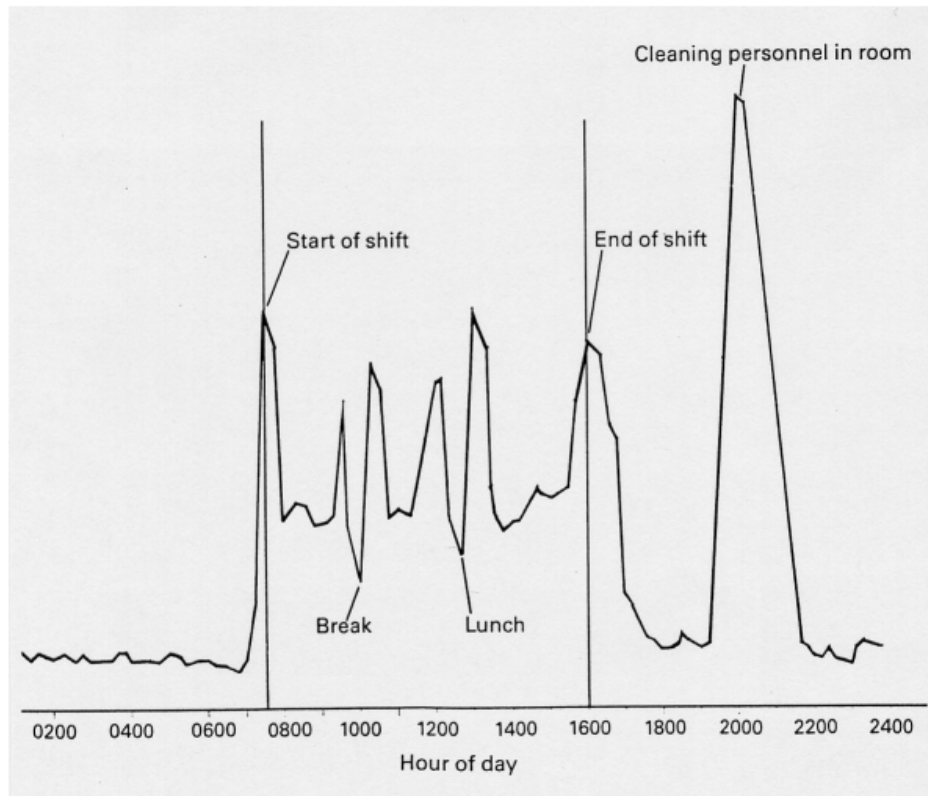


Figura 1. 9 – Esempio di air-lock di tipo “POZZO”.

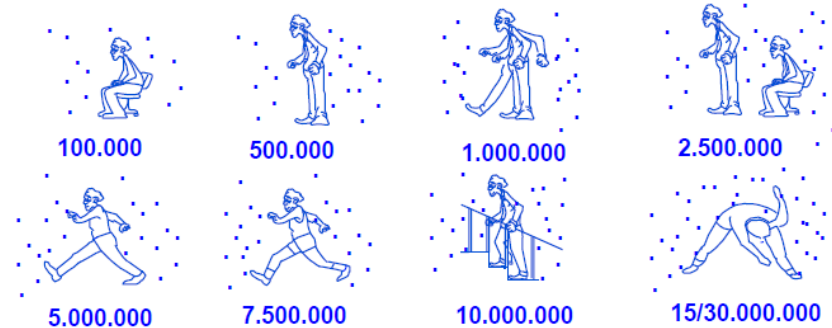
Airlock utilizzato per bloccare in esso:

- contaminanti esterni
- fuoriuscita di sostanze pericolose.

LA PRINCIPALE FONTE DI CONTAMINAZIONE: L'OPERATORE



75% contaminazioni dovute all'operatore



le Scienze Blog

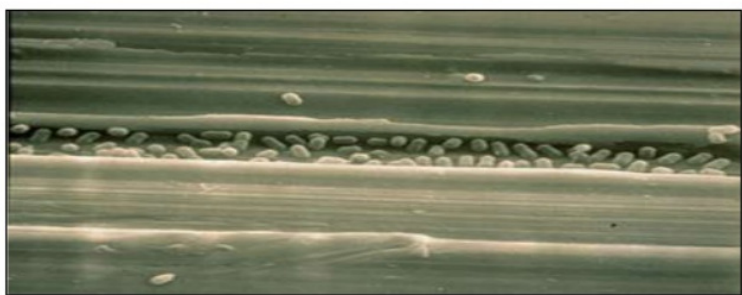
EDIZIONE ITALIANA DI SCIENTIFIC AMERICAN



Mani lavate con sapone

Le Scienze Blog di Dario Bressanini del 21 giugno 2011
C. Bernardini

ATTREZZATURA



Evitare attrezzature che presentino recessi

C. Bernardini

ACCESSI



Porte di accesso interbloccate

C. Bernardini

Assenza di cartone in prossimità di aree sterili



Fig. 1. Agar Flooding method. Growth of: a) bacteria on fries box B, b) parchment paper B, c) pizza box C.

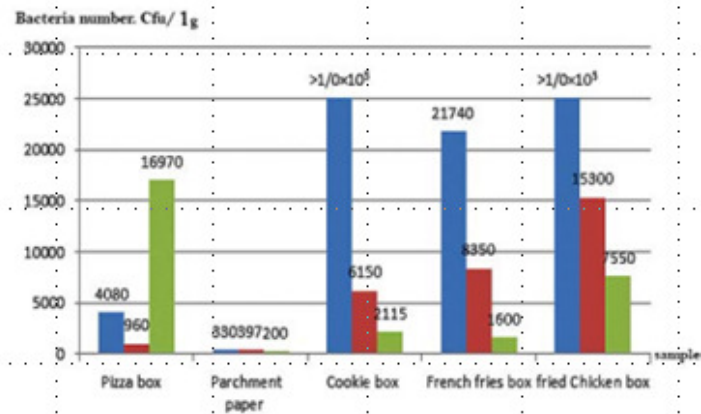


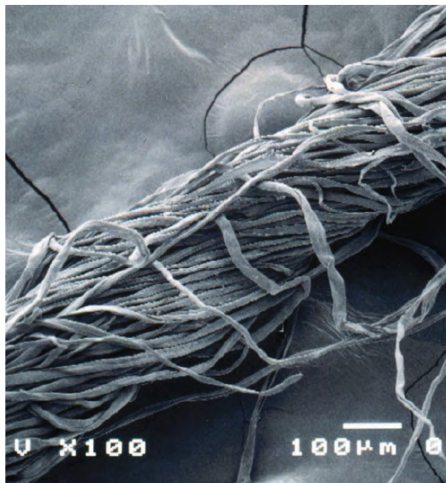
Fig. 2. Bacteria number (cfu/1g) of tested samples using Defibering method.

SPOGLIATOI

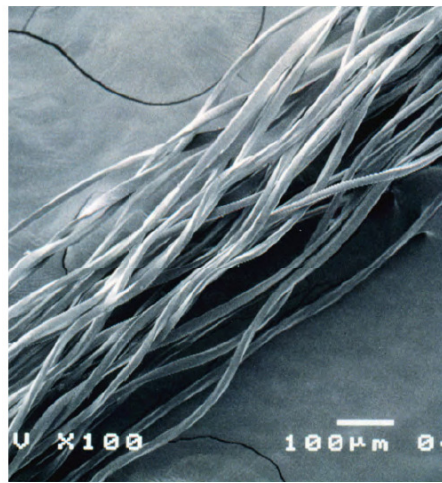


TESSUTI SINTETICI

100% Fibra naturale



100% poliestere

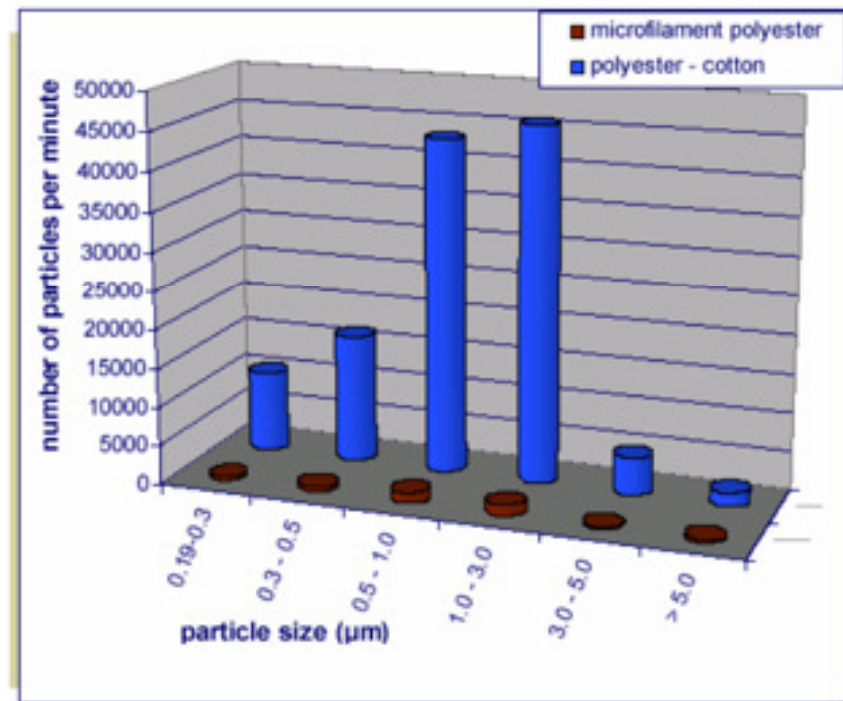


Fibre Naturali

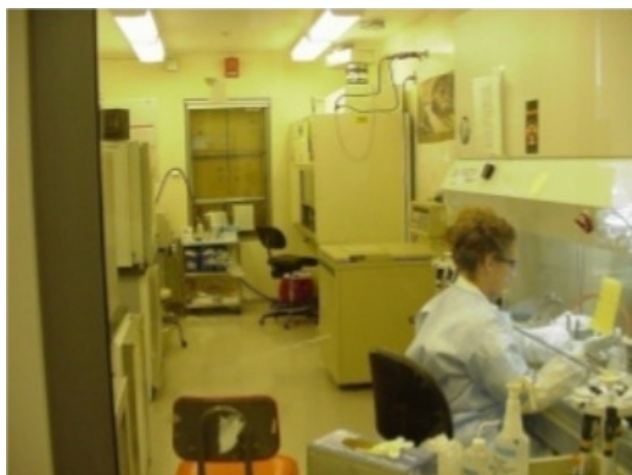
- Cotone, cellulosa, abaca
- Fibre corte aggrovigliate per ottenere una fibra lunga
- Alto rilascio di fibre e particelle

Fibre Sintetiche

- Poliestere, nylon
- Estrusi per ottenere fibre lunghe continue
- Basso rilascio di fibre e particelle



TROVA L'ERRORE.....



C. Bernardini

 LUNEDÌ	 MARTEDÌ	 MERCOLEDÌ
 GIOVEDÌ	 VENERDÌ MATTINA	 VENERDÌ POMERIGGIO
 SABATO	 DOMENICA	 LUNEDÌ



«se c'è una possibilità che varie cose vadano male, quella che causa il danno maggiore sarà la prima a farlo»

CLASSE B : background per classe A

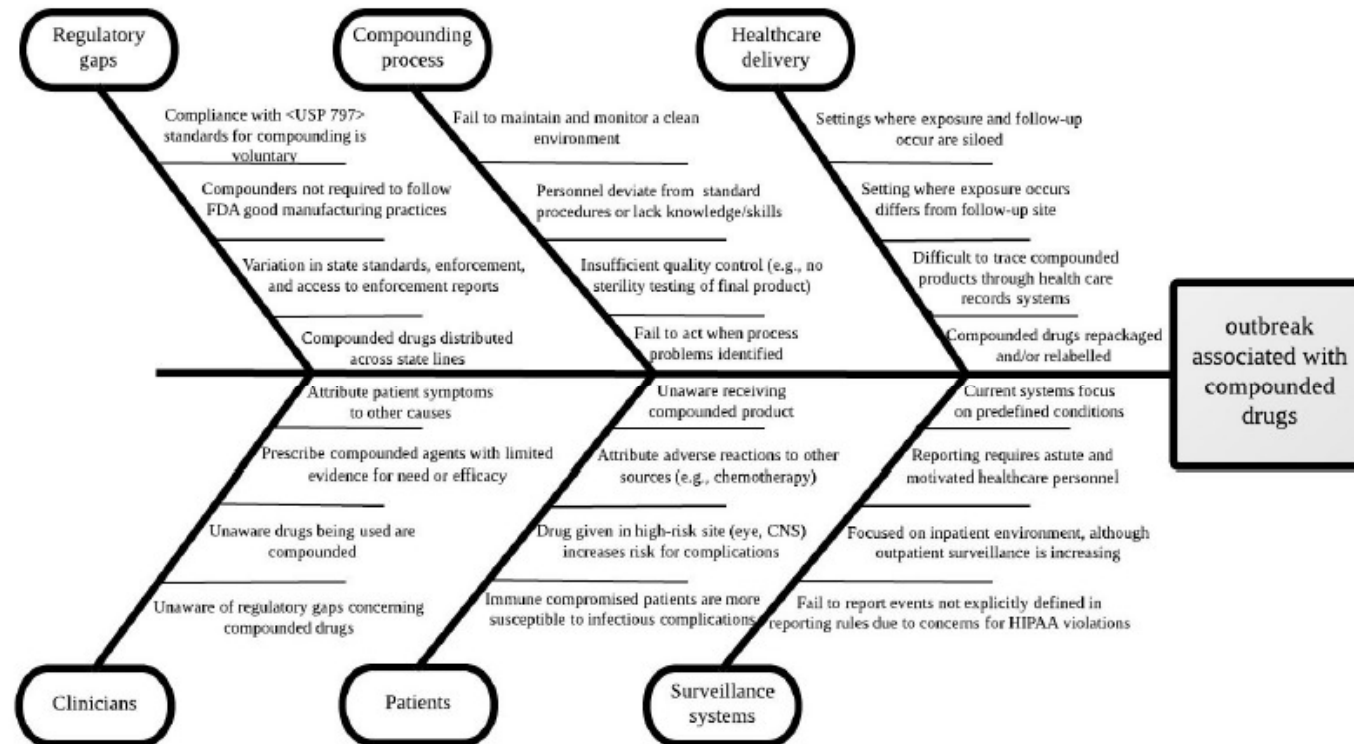


Figure 2.
 Description of factors that may contribute to infectious outbreaks associated with compounded drug

C. Bernardini

Grazie

Claudia Bernardini
c.bernardini@aifa.gov.it

