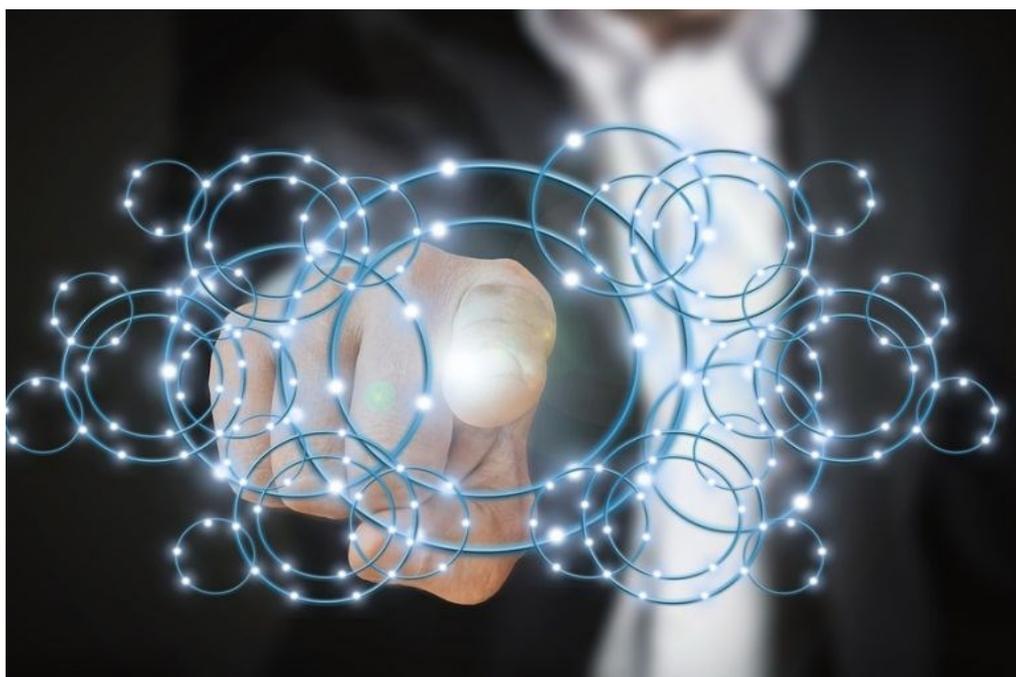




## Nanotecnologie e nanomateriali su prodotti per usi più sicuri



Il comitato tecnico TC 352 "Nanotecnologie" ha organizzato in ottobre il 3° incontro *open* su "Standardizzazione delle nanotecnologie e nanomateriali per prodotti, produzione e usi più sicuri", organizzato a Bruxelles dall'Ente normativo europeo CEN. La conferenza ha presentato il lavoro di standardizzazione nonché le attività di ricerca in prospettiva e gli interessi tecnologici nei prossimi anni. Varie tavole rotonde sono stati organizzati

con professionisti, ricercatori e responsabili politici, in particolare sulla coerenza tra conoscenza scientifica, attività di normazione e regolamentazione nonché sull'utilità del piano di lavoro per la standardizzazione per tutte le parti interessate (industrie, società e organismi di regolamentazione). In questo numero si entra in particolare nel merito dei materiali filtranti per nanoparticelle e trattamenti del *medium* a base di nanomateriali.

## Validazione interlaboratorio del metodo di prova nell'intervallo 3-500 nm (0,003-0,5 µm)

La filtrazione delle nanoparticelle nell'aria sta diventando un problema importante in quanto sono prodotte in grandi quantità dalla sintesi dei materiali e dalle emissioni di combustione.

Gli attuali standard internazionali che si occupano di test di efficienza per filtri e materiali filtranti si concentrano sulla misurazione dell'efficienza minima nelle dimensioni delle particelle più penetranti MPPS.

Le conoscenze e gli strumenti disponibili forniscono una solida base per lo sviluppo di metodi di prova per determinare l'efficacia dei materiali filtranti per nanoparticelle aeroportate in un intervallo nanometrico a una cifra.

Una valutazione interlaboratorio tra diversi Paesi (Italia, Minnesota, Svezia e Svizzera) è stata eseguita nell'ambito del CEN/TC195 del Comitato europeo di normazione per lo sviluppo della metodologia per determinare l'efficacia dei *media* di filtrazione per particelle aerodisperse nell'intervallo 3-500 nm. L'analisi statistica dei risultati è stata eseguita secondo la norma ISO 5725-2 al fine di valutare la procedura di prova e sono state condotte analisi per identificare i fattori che potrebbero influenzare i risultati del test.

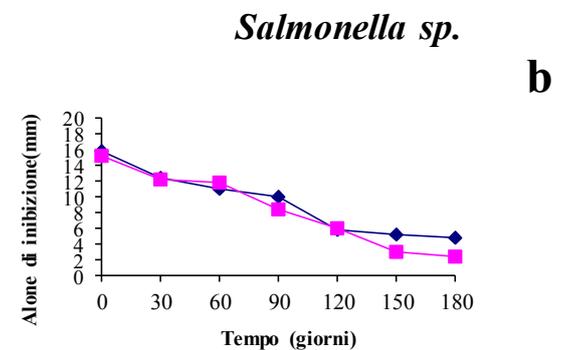
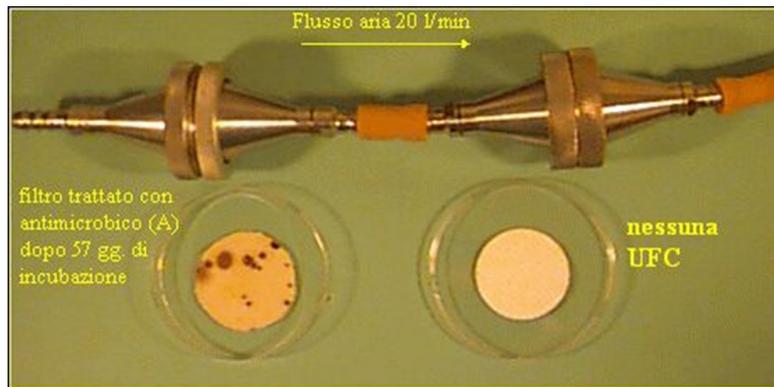
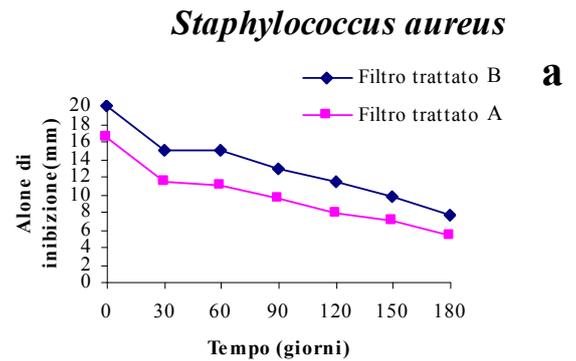
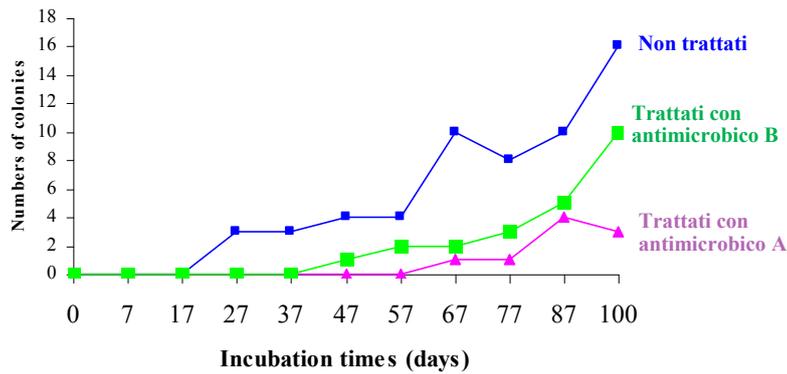
Le prove interlaboratorio hanno rivelato alcune deviazioni tra i risultati sperimentali. L'analisi statistica ha mostrato una deviazione inferiore al 20%. Questa deviazione potrebbe essere attribuita alla differenza tra le impostazioni sperimentali utilizzate dai laboratori.

Le diverse prove non hanno indicato una forte influenza della temperatura, dell'umidità relativa, della distribuzione del flusso, della concentrazione di particelle impegnative o della densità di particelle sull'efficienza di filtrazione nei campi dei parametri utilizzati nei test interlaboratorio. Tuttavia, lo stato di carica del filtro ha influito sull'efficienza di filtrazione.

### In questo numero:

- *Nanotecnologie e nanomateriali su prodotti per usi più sicuri*
- *Validazioni interlaboratorio del metodo di prova nell'intervallo 3-500nm (0,003-0,5 µm)*
- *Studio sull'attività di agenti biostatici sulla colonizzazione in filtri ad alta efficienza*
- *Annex 1 di Good Manufacturing Practices*

# Studio sull'attività di agenti biostatici sul materiale filtrante sulla colonizzazione microbica in pannelli filtranti ad alta efficienza



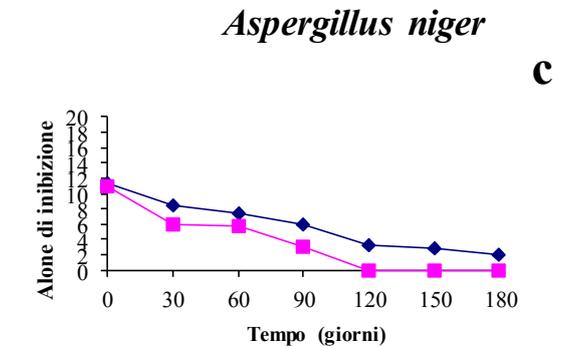
I microrganismi presenti nell'aria e in particolare certi funghi sono in grado di colonizzare substrati *in situ*. Il materiale stesso ed i suoi leganti che costituisce l'elemento filtrante può rappresentare una fonte di nutrimento. Il materiale organico/inorganico che si deposita sul pannello filtrante contribuisce all'accrescimento microbico. Tra le possibili conseguenze:

- rapida perdita di efficienza del filtro

- rischio di bioporazione del filtro con dispersione dei microrganismi nell'ambiente
- produzione e rilascio di VOCs.

Scopo del lavoro è stato:

- verificare l'effettiva crescita microbica di ceppi test su filtri *minipleat* in microfibrilla di vetro + resina acrilica
- verificare l'integrità dei pannelli filtranti (*bioporazione*)
- saggiare l'attività di 2 tipi di antimicrobici aggiunti ai filtri in grado di diminuire la colonizzazione

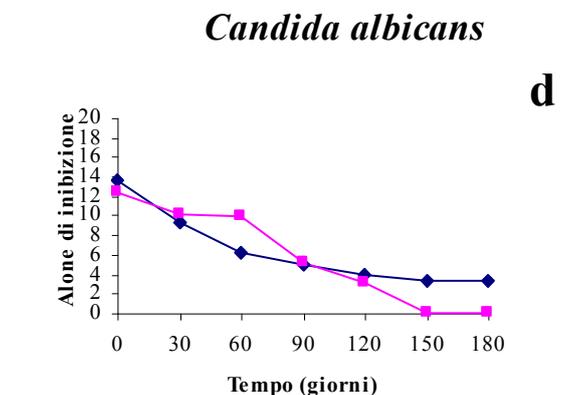


## Caratteristiche prestazionali degli elementi filtranti studiati e conclusioni

Il grado di filtrazione degli elementi filtranti *minipleat* sottoposti a studio è quello ad alta efficienza HEPA H14/ULPA U15 a seconda della velocità d'attraversamento del *medium*. Le prove sono state condotte rispettivamente su filtri non trattati, filtri con trattamento antimicrobico di tipo A e di tipo B. I test hanno consentito di affermare che:

Filter class and group	EN 1822 Overall value	
	Efficiency (%)	Penetration (%)
E10	≥ 85	≤ 15
E11	≥ 95	≤ 5
E12	≥ 99,5	≤ 0,5
H13	≥ 99,95	≤ 0,05
H14	≥ 99,995	≤ 0,005
U15	≥ 99,9995	≤ 0,0005
U16	≥ 99,99995	≤ 0,00005
U17	≥ 99,999995	≤ 0,000005

- esiste un utilizzo come substrato di crescita da parte dei microrganismi sul materiale filtrante
- esiste un contributo della patina organico/inorganica alla colonizzazione
- i microrganismi sono capaci di crescere
- i trattamenti antimicrobici possono ridurre efficacemente la colonizzazione e la bioporazione degli elementi filtranti ad alta efficienza.



# Publicata la revisione delle Good Manufacturing Practices (GMP) Il nuovo Annex 1 sulla produzione di medicinali sterili

La Commissione europea ha pubblicato una profonda revisione dell'Annex 1 "Manufacture of Sterile Medicinal Products" delle Good Manufacturing Practices (GMP) resa necessaria dall'avanzare del progresso scientifico e tecnologico.

Rispetto alla prima edizione del 2008 il nuovo Annex 1 si è molto ampliato per ospitare i concetti introdotti dalla moderna visione del processo di produzione farmaceutica secondo quality risk management (QRM) e le innovazioni dettate dal progresso della scienza e della tecnologia. La suddivisione degli argomenti è più logica e chiara e dovrebbe facilitarne la fruizione da parte degli addetti ai lavori.

## Nuovo Annex1, cosa cambia?

Tra le principali novità introdotte con la revisione, la richiesta di quantificare le particelle di dimensioni  $\geq 5 \mu\text{m}$  solo rispetto ai limiti per il monitoraggio continuo delle particelle non vitali, mentre è stata rimossa la loro determinazione in fase di qualifica delle clean room.

Queste ultime sono classificate secondo la norma ISO 14644. Il nuovo capitolo 7 dedicato alle "Utilities" offre indicazioni su come gestire le apparecchiature e i materiali che entrano a contatto col prodotto in modo da evitare eventuali effetti negativi dovuti a interazione.

Il capitolo 8 dedicato alla Produzione e relative tecnologie approfondisce maggiormente i diversi processi di sterilizzazione e la produzione in ambiente asettico, introducendo anche tecnologie di ultima generazione come i sistemi single use o quelli form-fill-seal (FFS) e blow-fill-seal (BFS). Il nuovo Annex 1 inserisce il processo di media fill all'interno della parte dedicata alla simulazione di processo asettico (APS).



## IL NUOVO ANNEX 1 SULLA PRODUZIONE DEI MEDICINALI STERILI

Riassunto ragionato dei contenuti della bozza dalla Commissione europea

### Un documento "in progress"

Il nuovo Annex 1 si aggiorna nel tempo, in seguito alla pubblicazione della versione definitiva del documento dopo approvazione finale da parte della Commissione europea e qualora intervengano ulteriori modifiche normative che lo rendano necessario.

## Nuova collaborazione tra CTS ed il Laboratorio dei Materiali Micro e Nanostrutturati del Politecnico di Milano (NanoLab)

CTS Laboratori ha recentemente avviato una campagna di prove su elementi filtranti sottoposti a trattamento di superficie del *medium* su incarico del "NEMAS - Center of Excellence for Nanoengineered Materials and Surfaces" del Dipartimento di Energia del Politecnico di Milano.

Il Laboratorio Materiali Micro e Nanostrutturati (NanoLab) svolge attività di sintesi e studio di materiali innovativi rivolte alla comprensione di fenomeni fisici fondamentali e finalizzato a future applicazioni tecnologiche. Fondandosi su competenze di base di fisica della materia (fisica dei solidi, delle superfici e dei plasmi) Nanolab ha sviluppato un approccio nanotecnologico di tipo *bottom-up* per la sintesi e caratterizzazione di film e superfici nanostrutturati, cluster e nanostrutture.

La produzione avviene con tecniche di tipo fisico quali la *Pulsed Laser Deposition (PLD)* e l'evaporazione termica.



Le proprietà morfologiche, strutturali ed elettroniche vengono indagate sperimentalmente fino alla scala atomica mediante tecniche di microscopia a scansione di sonda (AFM/STM/STS) e di spettroscopia vibrazionale (Raman e Brillouin di superficie), anche per sistemi e superfici modello. Le attività sperimentali sono supportate da competenze teorico-modellistiche di *scattering* anelastico di luce laser, fisica dello stato solido e plasmi. Attualmente particolare attenzione è rivolta ai materiali per la produzione di energia da fonti rinnovabili quali il solare fotovoltaico e ai materiali per l'ingegneria nucleare (ad esempio per i sistemi a fusione). Le principali aree di ricerca sono le seguenti:

### Fabbricazione di materiali e superfici nanostrutturati:

- Superfici nanostrutturate per l'energia
- Ossidi nanostrutturati per sensoristica e catalisi
- Superfici funzionali per nanobiotecnologie

### Fisica dei sistemi nanostrutturati:

- Scienza delle superfici alla scala atomica
- Imaging molecolare alla nanoscala
- Proprietà vibrazionali di nanostrutture di carbonio
- Fononi ottici e acustici in film nanostrutturati

### Fisica e Ingegneria dei plasmi:

- Interazione di plasmi e fasci energetici con superfici
- Interazione tra plasmi e laser ultraintensi.

Il Laboratorio Materiali Micro e Nanostrutturati coordina uno dei 5 progetti principali del centro NEMAS - *NanoEngineered Materials and Surfaces*. Il Centro è stato istituito nel 2003 coinvolgendo diversi Dipartimenti del Politecnico di Milano (Chimica, Fisica, Elettronica, Energia) ed è stato accreditato dal Ministero dell'Università e della Ricerca (MIUR) come Centro di Eccellenza nazionale sulle nanotecnologie.

# Scenari possibili sulla filtrazione dell'aria da nanoparticelle e nuova EN ISO 21083-1

Le nanoparticelle vengono prodotte da una vasta gamma di materiali e causano preoccupazioni per la sicurezza sui posti di lavoro.

Esistono due teorie opposte sul processo di filtrazione (vedi figure in basso):

- aumento dell'efficienza col diminuire delle dimensioni grazie alla deposizione browniana;
- Riduzione dell'efficienza col diminuire delle dimensioni (a partire da una dimensione non ben specificata) a causa del "rimbalzo termico".

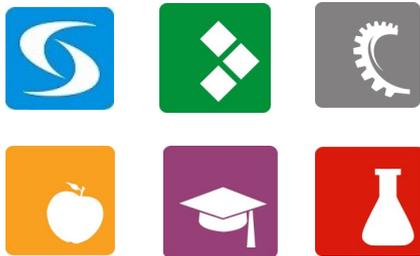
Studi recenti attraverso prove interlaboratorio, dando corso al mandato M/461 in applicazione delle nuove norme, hanno consentito le seguenti conclusioni:

- **EN ISO 21083-1** (disponibile a breve) consente la misura normalizzata delle prestazioni di materiali filtranti piani nell'intervallo di dimensioni 20-500 nm; è il primo metodo pensato per tutte le tipologie di media, non esclusivamente dedicato a materiali filtranti ad elevata efficienza;
- la specifica tecnica **EN ISO 21083-2** (intervallo di dimensioni 3-30 nm) normalizza misure finora effettuate esclusivamente in laboratori di ricerca;



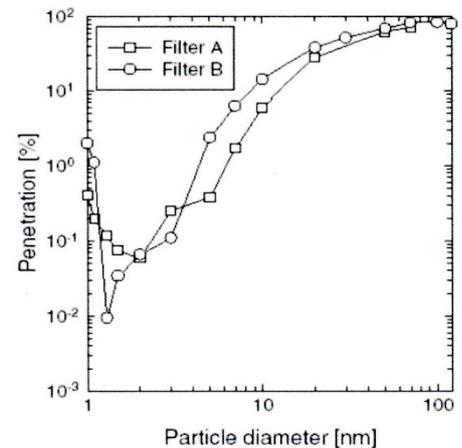
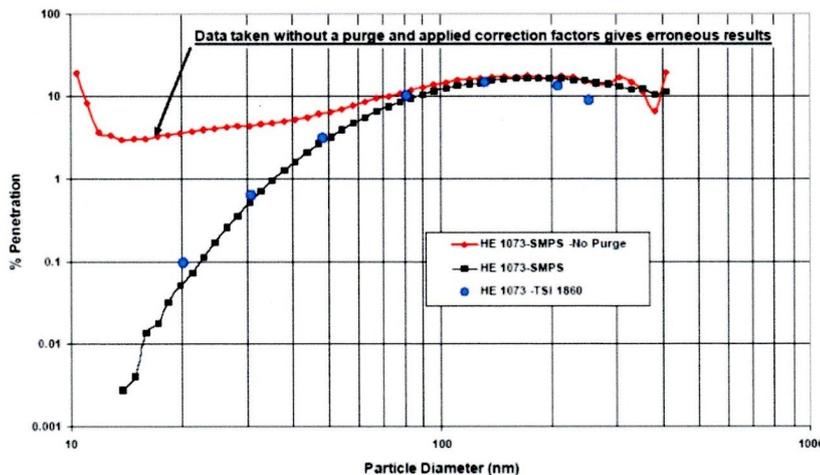
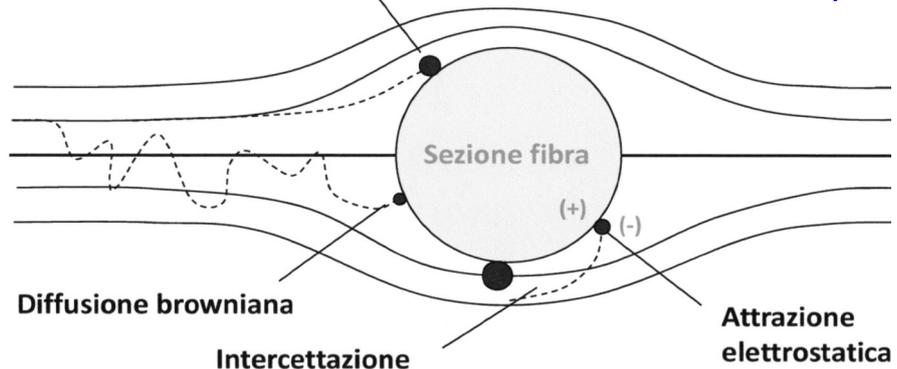
- EN ISO 21083-1 può servire da punto di partenza per lo sviluppo della nuova norma per la misura delle prestazioni di materiali filtranti usati nei filtri per la ventilazione generale;
- le prove interlaboratorio hanno fornito risultati accettabili ma anche mostrato che esistono margini di miglioramento.

## L'angolo del Direttore



Impatto inerziale

Meccanismi di cattura delle particelle



Japuntich et al. (2007), *J. Nanoparticle Research*, 9, 93-107.

Kim and Okuyama, (2006)

*J. Nanoparticle Research* 8: 343-350