

Energia e salute: test prestazionali per ospedali e preparazioni farmaceutiche



In occasione dell'appuntamento 2023, che ha avuto come focus le "Applicazioni pratiche dei Principi di Pharmaceutical Quality System ai farmaci sterili, casi concreti di Risk Management & Contamination Strategy post Annex 1, è stato possibile analizzare e valutare gli impatti operativi dell'implementazione delle nuove GMP approvato il 25/4/22 ed entrato in vigore il 25/8/23.

L'evento, con 14 Case Sturdy pratici, tavoli interattivi per il confronto tra gli operatori e gli operatori e l'intervento dell'Autorità Regolatoria, è stato l'opportunità per prepararsi in maniera adeguata all'entrata in vigore delle nuove regole. Gli speaker hanno fornito la loro testimonianza in merito a come applicare i principi del Pharmaceutical Quality System alla preparazione di medicinali sterili, a quelle quelle che sono tutte le implicazioni dei concetti di Quality Risk Management ai modi per realizzare in maniera concreta una Contamination Control Strategy, alle verifiche su come ridurre il rischio di contaminazione e usare i sistemi che permettono di confinare le preparazioni all'interno di appositi spazi di grado A con ricorso a LAF, isolatori o RABS.

Si è svolta a Milano la 12ma edizione della Clean Lab, l'evento che aveva l'obiettivo di affrontare le ultime novità in ambito regolatorio, le best practices nazionali e internazionali con le soluzioni tecniche per la gestione dei cosiddetti ambienti condizionati a contaminazione controllata.

UNI EN ISO 29462:2022 Misurazione in situ dell'efficienza di rimozione spettrale dei filtri e resistenza al moto dell'aria

Con la legge Costituzionale n. 1 dell'11 febbraio 2022 sono stati modificati gli artt. 9 e 41 della Costituzione con la previsione di una tutela rafforzata per ambiente e salute in stretta connessione con il tema della sostenibilità anche per le future generazioni. Secondo il D.Lgs. 81/08 e smi il Datore di lavoro ha l'obbligo di prediligere, per la riduzione del rischio, dispositivi e attrezzature adeguate al tipo di lavoro da svolgere.

I requisiti qui discussi guidano alla scelta e definiscono i parametri di accettabilità anche nel tempo di tali dispositivi, ad una condizione di lavoro abituale in situ.

Le prove di verifica dei requisiti precisati di seguito devono essere condotte sul luogo di installazione dei dispositivi elettrostatici o in materiale fibroso, secondo quanto indicato nella norma **UNI EN ISO 29462** nella recente revisione ovvero in condizioni dinamiche nelle condizioni di lavoro, data l'importanza che rivestono ai fini della valutazione del rischio e della tutela della salute delle persone all'interno degli ambienti costruiti. La UNI EN ISO 29462 prescrive la "Misura in campo di elementi e sistemi filtranti per la ventilazione ordinaria per la determinazione in situ dell'efficienza di rimozione in funzione della dimensione delle particelle e di resistenza al moto dell'aria (**Field testing of general ventilation filtration devices and systems for in situ removal efficiency by particle size and resistance to airflow**).

La norma descrive procedura e specifiche per misurare prestazioni di dispositivi per la depurazione d'aria in applicazioni per la ventilazione ordinaria nella loro configurazione d'uso.

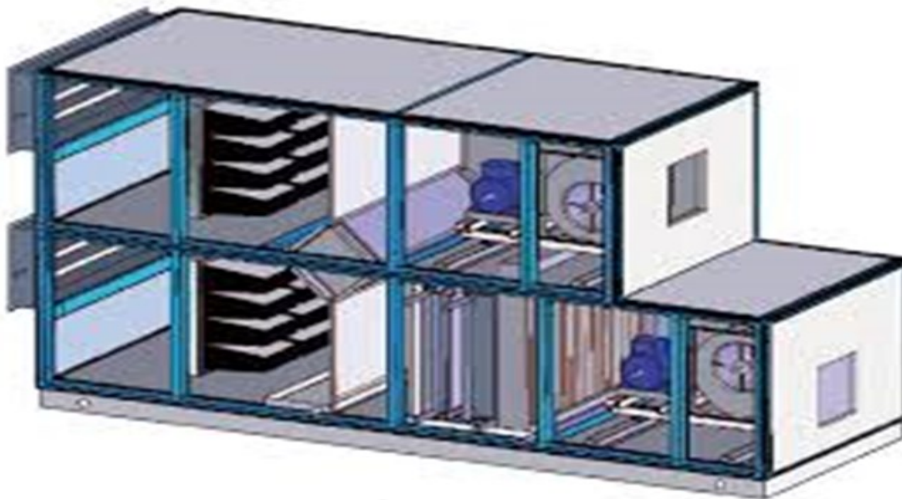
La misurazione delle prestazioni include lo spettro di efficienze dimensionali delle particelle e la perdita di carico alla portata d'aria nelle reali condizioni operative di utilizzo. La norma descrive inoltre le caratteristiche delle apparecchiature di prova e definisce le procedure per il calcolo e la comunicazione dei risultati.

Alla presente norma europea e internazionale è stato attribuito lo status di norma nazionale mediante la pubblicazione del metodo di prova adottato dalla UNI EN ISO 29462

Questa edizione annulla e sostituisce la precedente, che è stata tecnicamente rivista.



Prove di commissioning di terza parte, con verifica d'efficienza di rimozione dei filtri finali, alla portata d'aria operativa reale



A cura di **Dario Zucchelli**
ArchivioZucchelli.it

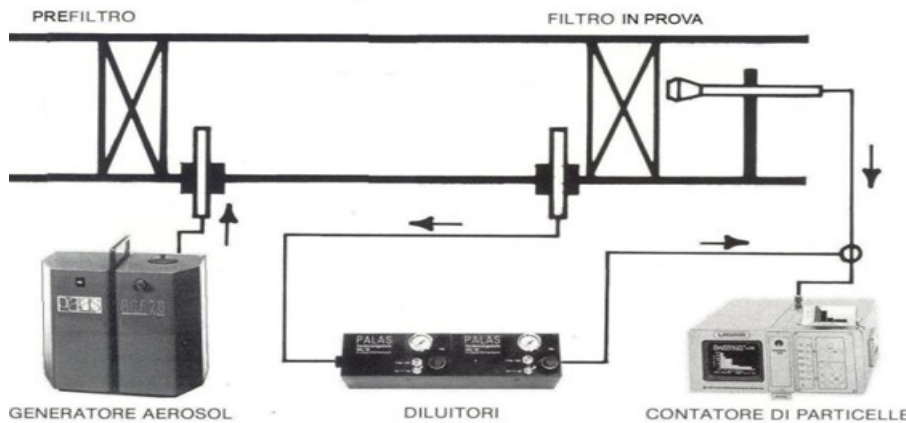
La verifica da parte di un organismo terzo riconosciuto indipendente rispetto al cliente ed alla società appaltatrice, consente la raccolta dei dati di installazione (Installation Qualification) per fornire a entrambe le parti una comprensione delle effettive prestazioni del sistema risultando in una configurazione e prestazioni accettabili di andamento del grado di filtrazione futura. I collaudi si possono di norma suddividere in FAT, test eseguiti prima dell'invio del sistema al cliente) e SAT, test eseguiti dopo l'installazione del sistema presso il cliente finale.

Essi hanno la funzione di verificare il corretto funzionamento del sistema in fornitura.

Moduli di conformità per test di collaudo in accordo con le norme vigenti:

FAT = Factory Acceptance Test (in basso)

SAT = Site Acceptance Test (in basso).



Test report details page format



Tecnologie di controllo per l'aria e l'ambiente
Clean Tech System S.r.l.
Via Azzurri, 20/21
20090 Capriate San Giovanni (BS)
C.F. 17.749.0770800004



Approval for testing form

Customer:		
Address:		
Contractor:		
Address:		
Number of air handling units:		
Environmental parameters to be measured: (resistance to airflow, air velocity, temperature and relative humidity)		
Filter installation testing protocol: ISO 29462		
Comments:		
Acceptance (check one box)		
With comments:	<input type="checkbox"/> Without comments	<input type="checkbox"/> Not accepted
Customer representative:	Signature:	Date:
Contractor representative:	Signature:	Date:
Air handling units to be tested		
Item #	Building ID	AHU ID

AIR FILTER TEST RESULT DETAILS			Testing organization Name Address Phone
Test ID:	Date of test:	Operator:	
TEST DATA DETAILS			
Resistance to air flow			
% of rated air flow	Air flow rate (m ³ /s)	Resistance to air flow (Pa)	A
50 %			
75 %			
100 %			
125 %			
			B
A - Resistance to air flow (Pa) B - Air flow rate (m ³ /s)			
Fractional efficiency by particle size			
C	D		
100	0,1	0,2	0,3
90	0,4	0,6	0,8
80	1	2	3
70	4	5	6
60	8	10	
50			
40			
30			
20			
10			
0			
C - Fractional efficiency (%) D - Particle size (µm)			
NOTE The results of this test relate only to the test device in the condition stated in this document. The performance results cannot by themselves be quantitatively applied to predict filtration performance in all "real life" environments			



Nel corso di Cleanlab 2023, che si è lo scorso maggio a Milano, si è dato ampio spazio alle tecnologie emergenti legate al mondo della produzione asettica e degli ambienti a contaminazione controllata. Un ambito di sempre maggiore interesse è la produzione di terapie ATMP (Advanced Therapies Medicinal Products): da qui la necessità di soddisfare alcuni unmet needs con l'automatizzazione dei processi produttivi nelle Clean Room, all'interno delle Cell Factory e in **ambienti di fondo ISO 7-8-9** (UTA foto sopra). Processi che possono essere sostenuti e facilitati dal ricorso di tecnologie all'avanguardia, quali un Quantum System, un bioreattore per colture cellulari, ovvero un sistema di espansione cellulare automatizzato a circuito chiuso che può controllare il processo sia per cellule in adesione che in sospensione ma anche di vettori virali e di esosomi; il NANT001, un sistema bioreattore che utilizza una «cartuccia» sterile monouso; il Via Freeze, un congelatore a discesa programmata, che permette di congelare sia vials che bags o palliettes a seconda dell'adattatore, pensato per «comunicare» con altri bioreattori in modo da rendere la catena di produzione **gestibile in classe D/C** in circuito chiuso; il Tangential Flow Filtration - Isolamento Extra Vesicles, per l'isolamento e la purificazione di EVs da cellule. Quest'ultimo, tuttavia, è un protocollo poco adatto per un GMP: è infatti necessario ottenere Evs concentrate con sistemi più standardizzabili e che diano una resa paragonabile a ogni lotto. Stanno scendendo in campo anche nuovi test e tecnologie per la misurazione della sterilità, tra questi un test per la convalida del controllo visivo di un impianto, il quale in base a requisiti GMP, deve essere eseguito immediatamente prima della produzione allo scopo di verificare se le superfici sono libere da residui, ovvero di definire la minima quantità di residuo rilevabile visivamente (VRL) in modo da confrontarsi con il limite di contaminazione concesso sull'impianto. Primo requisito per eseguire il test sono superfici ottimali, prive cioè di graffi, scannellature, asperità o altro, l'identificazione di uno o più contaminanti, un personale che abbia superato con successo una visita oculistica, che sia adeguatamente formato e la cui competenza sia stata dimostrata da prova pratica, ovvero che abbia la capacità di rilevare visivamente il residuo dell'analita con un livello pari al 75% del limite nelle stesse condizioni in cui è stato definito il VRL di quell'analita (ad es. distanza, angolo di osservazione). L'ispezione visiva convalidata deve essere rivalutata in caso di installazione di nuove apparecchiature con distanze di osservazione maggiori, nuovo API, nuovo detergente. Esistono, inoltre, nuovi possibili test di convalida microbiologica, riferiti ad esempio al ciclo di decontaminazione

VPH (perossido di idrogeno in fase vapore) della camera di lavoro e della camera di trasferimento materiali dell'isolatore C-M STI, dell'interferenza della decontaminazione VPH sulla esecuzione del test di sterilità all'interno dell'isolatore C-MSTI, sui media utilizzati per il monitoraggio ambientale all'interno dell'isolatore C-MSTI e, infine, test di convalida holding time di sterilità della camera di lavoro dell'isolatore C-MSTI. Non possono mancare progetti e soluzioni di efficientamento e sostenibilità per tali ambienti controllati, primo fra tutti l'abbattimento dei costi per la verifica della sterilità di terapie avanzate: Car-T, terapie avanzate, terapia genica. La Farmacopea dispone che le preparazioni magistrali sterili riconducibili ad operazioni di miscelazione, diluizione e ricostituzione debbano essere effettuate in un'area classificata di grado A (ISO 4,8), tipicamente una cappa a flusso laminare verticale o un isolatore, inserita in un background a contaminazione controllata adeguata al livello di rischio delle preparazioni.

Operazioni ad alto costo, mentre un contenimento degli stessi può essere sostenuto da un

modello che preveda la formazione del personale e lo spostamento dei siti produttivi presso gli ospedali stessi che ne faranno utilizzo, ricorrendo anche a strumentazioni semi-automatizzate che rendano ancora più semplice l'iter di preparazione quali piattaforme flessibili per il passaggio da un farmaco ad un altro senza la modifica del layout, utili a favorire una produzione di massa dall'effetto positivo anche sul contenimento dei costi.

Ancora efficientare significa anche avviare processi per misurare e per **assicurare l'approvvigionamento energetico in ospedale**, attraverso la formazione di figure dedicate quali il Facility Manager e, non ultimo, introdurre approcci paperless per il monitoraggio ambientale. Tale transizione può essere attuata dotandosi di tecnologia adeguata: un software per la gestione dei dati elettronici, l'utilizzo di etichette univoche per l'identificazione dei campioni e la standardizzazione della stampa con sistema LIMS (Laboratory Information Management System), il ricorso a software per la trendistica. L'approccio LIMS può essere ancora sfruttato per la gestione di materiali/terreni, per un conta colonie automatico. Ulteriori introduzioni che possono avviare al paperless includono il ricorso a Tablet/Lettori bar code per gestire le fasi di campionamento online o la gestione delle incubazioni o avvalersi di mappe interattive utilizzabili tramite tablet online.

E per il futuro? Non si esclude di poter affidarsi alla realtà aumentata a soluzione di Intelligenza Artificiale o a ulteriori nuove tecnologie.

Francesca Morelli - NCF Notiziario Chimico Farmaceutico



CTSL certifica purificatori d'aria portatili vs. CADR americano L'indicatore metrico europeo dalle norme EN1822 e ISO16890

Fondata nel 2008, CTSL è l'acronimo di Clean Tech System Labs è riconosciuta tra i leader europei nella certificazione delle prestazioni dei prodotti nel settore della purificazione dell'aria in Ventilazione generale, Condizionamento dell'aria e Controllo della Contaminazione ambientale. La sua attività è



**FILTRATION & VALIDATION
JOURNAL OF AIR PURIFICATION**

Direttore Responsabile: Dario Zucchelli
Ordine dei Giornalisti N° 70083 Elenco Pubblicisti
dario.zucchelli@alice.it

Via Zucchi 39/C - 20095 Cusano Milanino
Tel. 02 66409991 - info@ctslab.eu

www.archiviozucchelli.it

Certificazione con valori CTSL

Questo valore è ottenuto da prove specifiche che il laboratorio CTSL ha condotto per produrre un parametro standard derivata dalla norma UNI 11254 in revisione che conducesse i consumatori verso una scelta più oggettiva e consapevole in fatto di purificazione d'aria.

Il metodo ha come unità di misura il metro cubo all'ora (m³/h). Il test CTSL è una certificazione volontaria condotta da un laboratorio di prova che consente ai produttori di specificare, nelle proprie schede tecniche, un valore CTSL da parte di un organismo riconosciuto indipendente attraverso un metodo di prova procedurato.

Efficienza frazionale determinata dal CTSL - Il test viene fatto per 3 diverse categorie di particelle contaminanti dell'aria, determinate in modo univoco da contatori di particelle presenti in ambiente per altrettanti intervalli dimensionali:

FUMO: efficienza $\geq 0,5 \mu\text{m}$
POLVERE: efficienza $\geq 2,0 \mu\text{m}$
POLLINE: efficienza $\geq 10 \mu\text{m}$.

Questi test vengono condotti in laboratorio introducendo il purificatore d'aria alla massima potenza, in un ambiente di 70 m³ per 15/20 minuti; la stanza presenta una ventola al soffitto ed una al muro per garantire la circolazione d'aria. I valori dimensionali delle particelle rispettivamente di polvere, polline e fumo vengono misurate prima, durante e dopo il test, considerando variabili quali la sedimentazione delle particelle, si ottiene il valore di CTSL per ciascuna categoria di particelle inquinanti.

Misurare le dimensioni di una stanza in base al CTSL- Secondo le procedure della AHAM, bisogna affidarsi a questa regola, tenuto conto



delle varie conversioni tra piedi cubi e metri cubi. La formula è quella di moltiplicare per 5 la metratura della stanza, per ottenere il valore di CADR/CTSL corrispondente:

dimensione stanza in m² x 5 = CADR o CTSL espresso in m³/h

Ciò significa che saputo il valore del CADR con gli indici CTSL e la metratura della stanza, puoi stabilire se un purificatore d'aria va bene o meno per quel dato ambiente. Se hai una stanza di 40 m² ed il tuo purificatore d'aria ha un CTSL di 200 m³/h, significa che quel purificatore d'aria va bene per la stanza (40 x 5 = 200). Ovviamente, nel computo va considerato un soffitto ad un'altezza mediamente standard (di solito 2,70 m).



**Total AirFilter
Management**