

ADVANCED THERAPIES, TISSUE ENGINEERING, CELLULE STAMINALI E PRODUZIONE IN GMP: ASPETTI E PROBLEMATICHE

“Ingegneria in GMP della struttura produttiva per terapie avanzate”

CTP Tecnologie di Processo è un'azienda certificata:



Sulla base delle direttive europee:

- *Direttiva 2001/83/CE*
- *Direttiva 2004/23/CE*
- *Proposta e consultation paper sui medicinali per terapie avanzate (Maggio 2005)*

e del TU D.LGS. 219/06 : Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica)

I prodotti di Advanced Therapies sono assimilati, da un punto di vista normativo, a medicinali biologici sterili per uso sperimentale.

Pertanto il quadro normativo GMP di riferimento è costituito dalla **EEC Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products , Annex 1 – Manufacture of Sterile Medicinal Products. (2003)** e specificamente da:

- ***Annex 1: Prodotti Medicinali Sterili***
- ***Annex 2: Prodotti Medicinali Biologici***
- ***Annex 13: Prodotti Medicinali Sperimentali***

EEC Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products , Annex 1 – *Manufacture of Sterile Medicinal Products.* *(2003)*

"The manufacture of sterile products should be carried out in clean areas.. Clean areas should be maintained to an appropriate cleanliness standard.."

"Clean areas for the manufacture of sterile products are classified according to the required characteristics of the environment. Each manufacturing operation requires an appropriate environmental cleanliness level in the operational state in order to minimize the risks of particulate or microbial contamination of the product or materials being handled".

EEC Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products , Annex 1 – *Manufacture of Sterile Medicinal Products. (2003)*

Propone una classificazione appropriata per i locali di produzione farmaceutica per prodotti sterili e fornisce criteri di assegnazione della classe appropriata per i diversi locali di produzione, a seconda della criticità delle operazioni che vi si svolgono (Classe A, B, C, D per criticità decrescenti).

CLASSIFICAZIONE DEGLI AMBIENTI A CONTAMINAZIONE CONTROLLATA

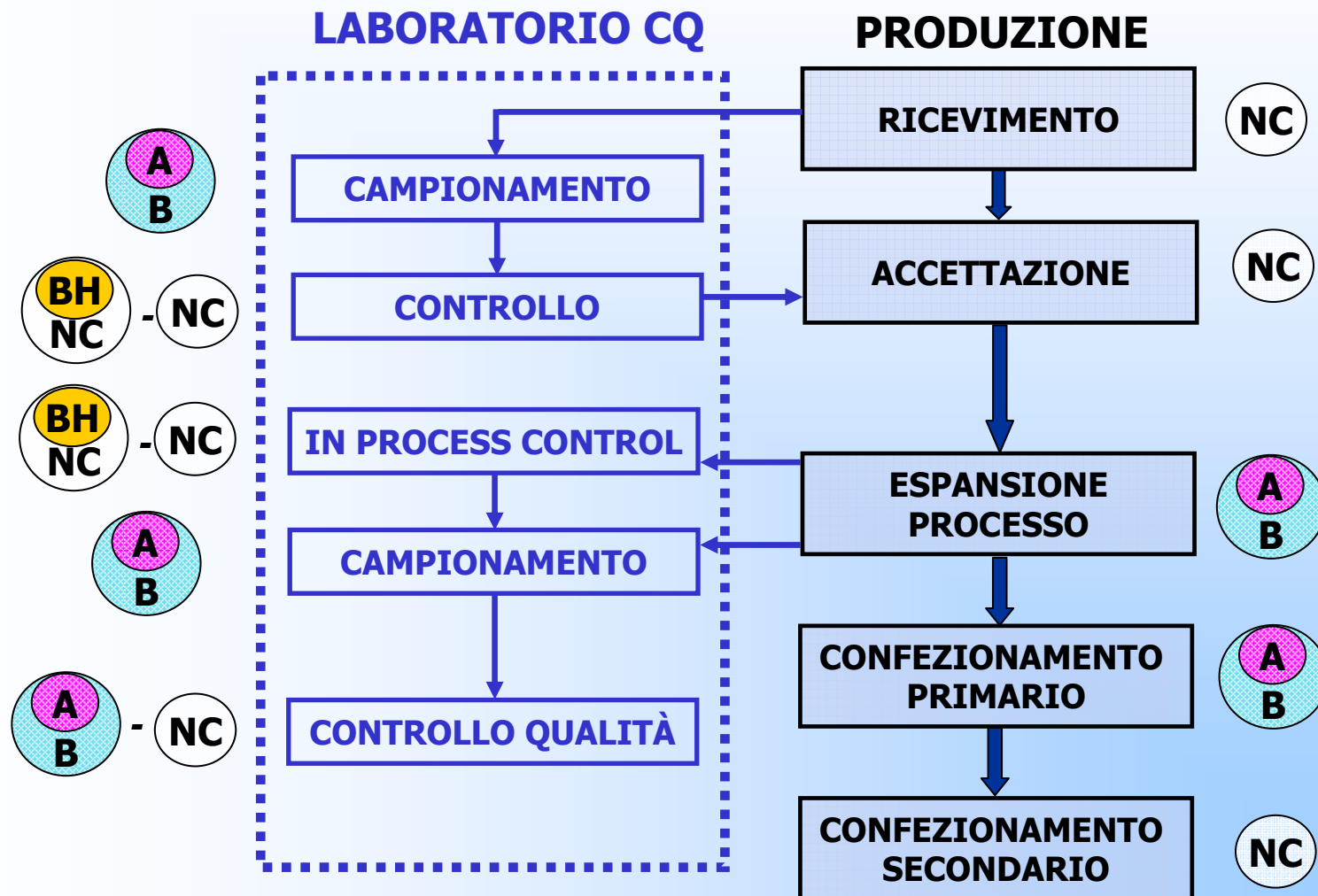
	At rest		In operation	
Grade	Maximum permitted number of part/mc equal to or above			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3 500	1	3 500	1
B	3 500	1	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	Not defined	Not defined

Grade A: "The local zone for high risk operations, e.g. filling zone, stopper bowls, open ampoules and vials, making aseptic connections"

Grade B: "For aseptic preparation and filling, this is the background environment for the grade A zone"

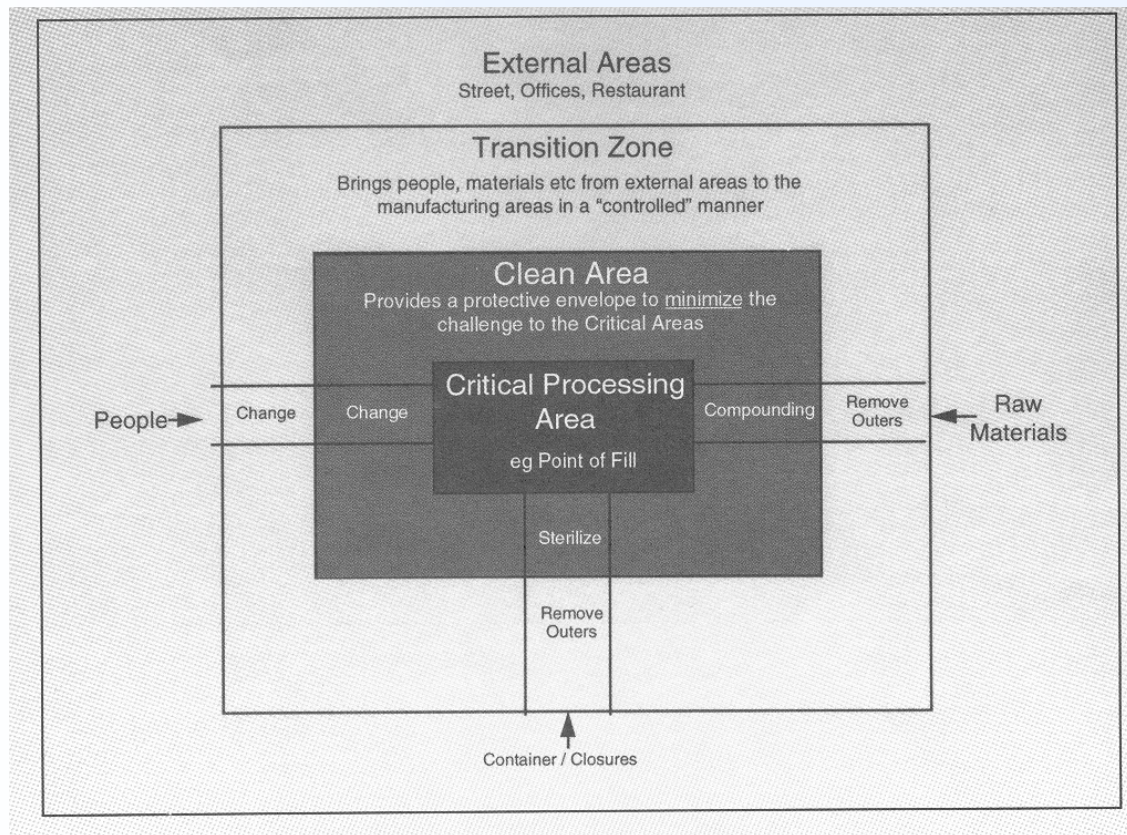
Grade C and D: "Clean areas for carrying out less critical stages in the manufacture of sterile products"

LE SCELTE PROGETTUALI – CLASSIFICAZIONE AMBIENTI



LE SCELTE PROGETTUALI – IL LAYOUT

Gli ambienti a contaminazione controllata vengono realizzati secondo un modello "a cipolla":



Fonte: ISPE Baseline
volume n.3

LE SCELTE PROGETTUALI – DEFINIZIONE DEI FLUSSI

Quali sono i flussi che devono essere definiti ?

- **Materiali (materie prime e semilavorati)**
- **Materie prime/prodotto**
- **Campioni per controlli in-process**
- **Personale (produzione, manutenzione ...)**
- **Rifiuti e scarti**

La separazione dei flussi del materiale e del personale permette di ridurre la contaminazione particellare, in particolare la cross-contamination. Inoltre aiuta a prevenire errori e mix-up di materiali.

LE SCELTE PROGETTUALI - FLUSSI MATERIALI

"The manufacture of sterile products should be carried out in clean areas entry to which should be through airlocks for personnel and/or for equipment and materials. Clean areas should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with air which has passed through filters of an appropriate efficiency."

"Both airlock doors should not be opened simultaneously. An interlocking system or a visual and/or audible warning system should be operated to prevent the opening of more than one door at a time."
(EU GMP – Annex 1 – 2003)

Il sistema interbloccato serve a mantenere la pressione differenziale fra locali contigui diversamente classificati.

Gli air-lock per il passaggio materiali dovrebbero essere ventilati con una quantità di aria che permetta di "ripulire" il locale rapidamente dopo la sua apertura verso il "lato sporco".

LE SCELTE PROGETTUALI - FLUSSI PERSONALE

"Changing rooms should be designed as airlocks and used to provide physical separation of the different stages of changing and so minimize microbial and particulate contamination of protective clothing. They should be flushed effectively with filtered air. The final stage of the changing room should, in the at-rest state, be the same grade as the area into which it leads. The use of separate changing rooms for entering and leaving clean areas is sometimes desirable. In general hand washing facilities should be provided only in the first stage of the changing rooms."
(EU GMP – Annex 1 – 2003)

Lo spogliatoio o air-lock da cui il personale accede ad un locale a contaminazione controllata deve mantenere la stessa classificazione del locale di produzione.

Nello spogliatoio di accesso a locali sterili bisogna evitare che siano condotte operazioni di vestizione/ingresso e svestizione/uscita contemporaneamente.

Nel caso di accesso ad ambienti sterili una buona soluzione è la creazione di spogliatoi "one-way" (ingresso e uscita separati).

LE SCELTE PROGETTUALI – FINITURE

"In clean areas, all exposed surfaces should be smooth, impervious and unbroken in order to minimize the shedding or accumulation of particles or micro-organisms and to permit the repeated application of cleaning agents, and disinfectants where used."

"To reduce accumulation of dust and to facilitate cleaning there should be no uncleanable recesses and a minimum of projecting ledges, shelves, cupboards and equipment. Doors should be designed to avoid those uncleanable recesses; sliding doors may be undesirable for this reason."

(EU GMP – vol.4 Annex 1 – 2003)

LE SCELTE PROGETTUALI – FINITURE

Selezione di materiali da costruzione che non diano luogo a rilascio di particelle, con superfici lisce e facilmente pulibili.

Raccordi fra pareti realizzati con spigoli arrotondati, utilizzo di infissi perfettamente complanari con le pareti.

Passaggio di tubazioni, cavi, ecc. all'esterno dei locali o in cavedi appositamente realizzati ed ispezionabili. Per i cavi da portare in cleanroom, passaggio degli stessi in tubi di contenimento in acciaio inox o altro materiale adeguato.

Adozione di componentistica elettrica "da incasso".

Sistemazione delle apparecchiature in modo da garantire la pulibilità.

LE SCELTE PROGETTUALI – SEGREGAZIONE DELLE OPERAZIONI

Sempre nell'esigenza di realizzare un layout adeguato alle esigenze di processo, è consigliabile mantenere separate le varie linee di produzione cellulare.

Questo consente di evitare la cross-contamination tra zone adiacenti in cui si svolgano produzioni diverse e anche separare aree per le quali è richiesto uno specifico confinamento (ad es. pre e post inattivazione virale, zone di produzione sterili e zone non sterili, ...)

IL SISTEMA HVAC

Per realizzare un ambiente a contaminazione controllata è necessario un impianto di aria condizionata, (**HVAC = *Heating, Ventilating and Air Conditioning***) che realizzi, oltre alle adeguate condizioni microclimatiche, una purificazione dell'aria immessa negli ambienti mediante filtrazione. Le caratteristiche ambientali richieste sono assicurate da:

- **Pressioni differenziali**
- **Filtrazione assoluta**
- **Flusso di aria adeguato**

IL SISTEMA HVAC

Pressioni differenziali

Ogni zona bianca dovrà essere dotata di una pressione superiore rispetto agli ambienti adiacenti non controllati ed inferiore rispetto ad eventuali ambienti adiacenti con classe di pulizia più severa; tale accorgimento consentirà di evitare che si verifichi un afflusso di aria da ambienti "sporchi" ad ambienti "puliti". Fra gli ambienti a classe di pulizia diversa devono essere installati gli opportuni strumenti di misura della pressione differenziale.

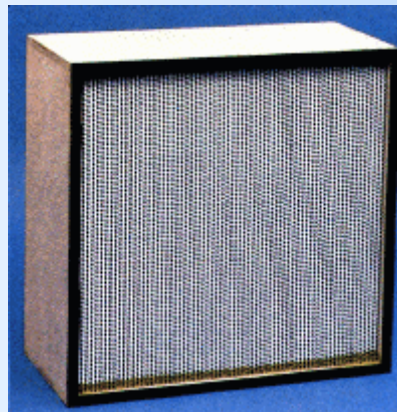


MANOMETRO DIFFERENZIALE

IL SISTEMA HVAC

Filtrazione assoluta

Per la depurazione dell'aria del locale è indispensabile assicurare un'adeguata circolazione dell'aria ed installare un adeguato sistema di filtrazione. A questo scopo sono utilizzati dei filtri assoluti ad alta efficienza (HEPA : High Efficiency Particulate Air) con setto filtrante di natura fibrosa, e costruiti in moduli di dimensioni standardizzate. I filtri sono definiti HEPA quando la loro efficienza (indicata come "efficienza DOP", con riferimento al metodo di determinazione) è compresa fra il 99,97% e il 99,999%.



FILTRO HEPA

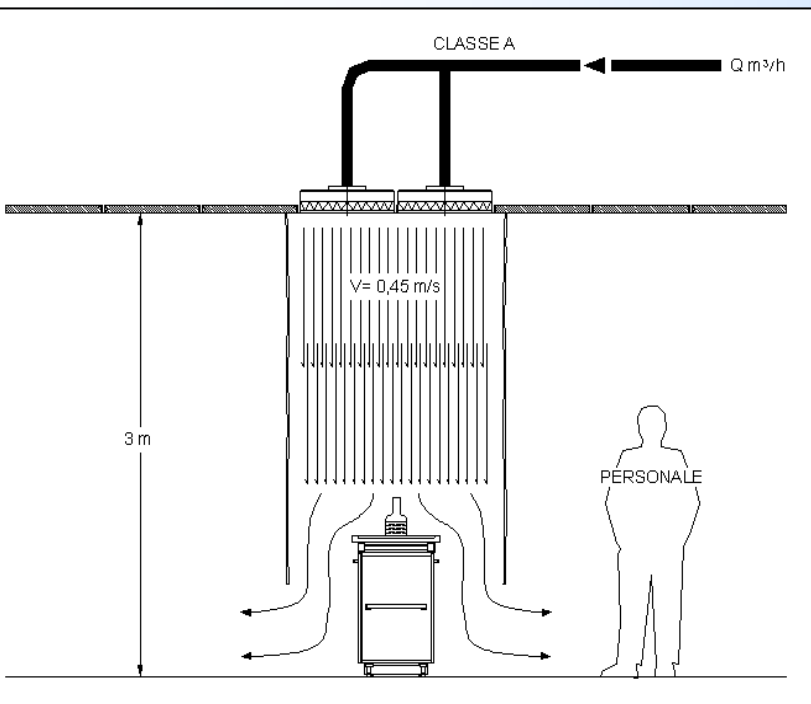
IL SISTEMA HVAC

Flusso dell'aria

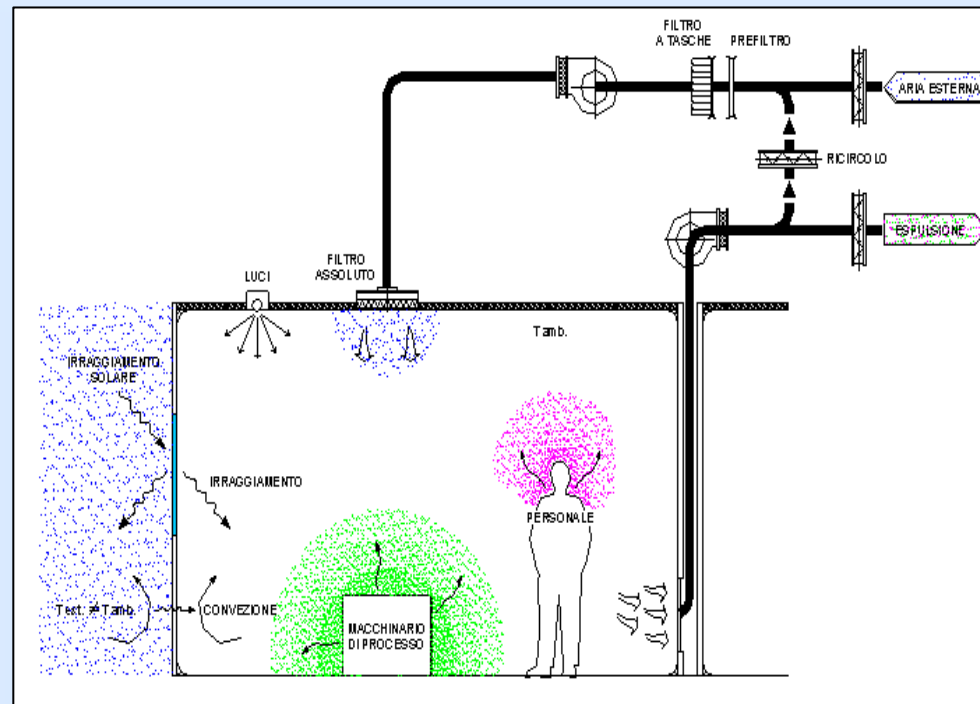
Il sistema HVAC deve essere in grado di creare un flusso di aria adeguato a mantenere basso il livello di contaminazione particellare e microbiologica dell'ambiente operativo e/o a proteggere direttamente la zona critica di lavorazione dalla stessa.

Sono previsti due diversi modelli di flusso:

Flusso unidirezionale, o laminare, per aree critiche



Flusso non unidirezionale, o convenzionale o turbolento



CAPPE A FLUSSO LAMINARE BIOHAZARD

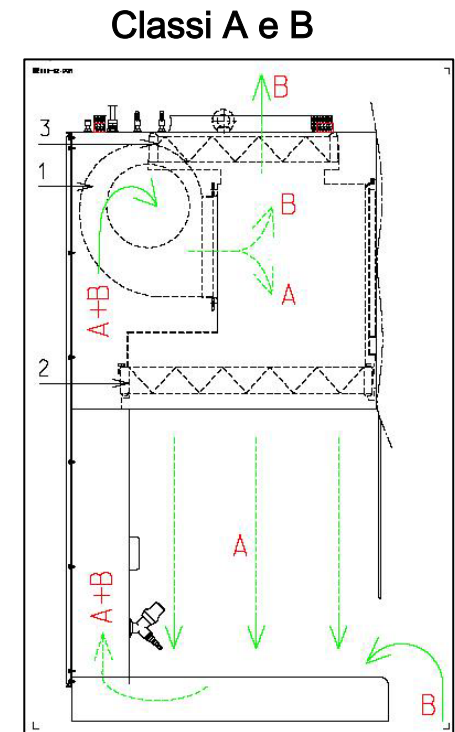
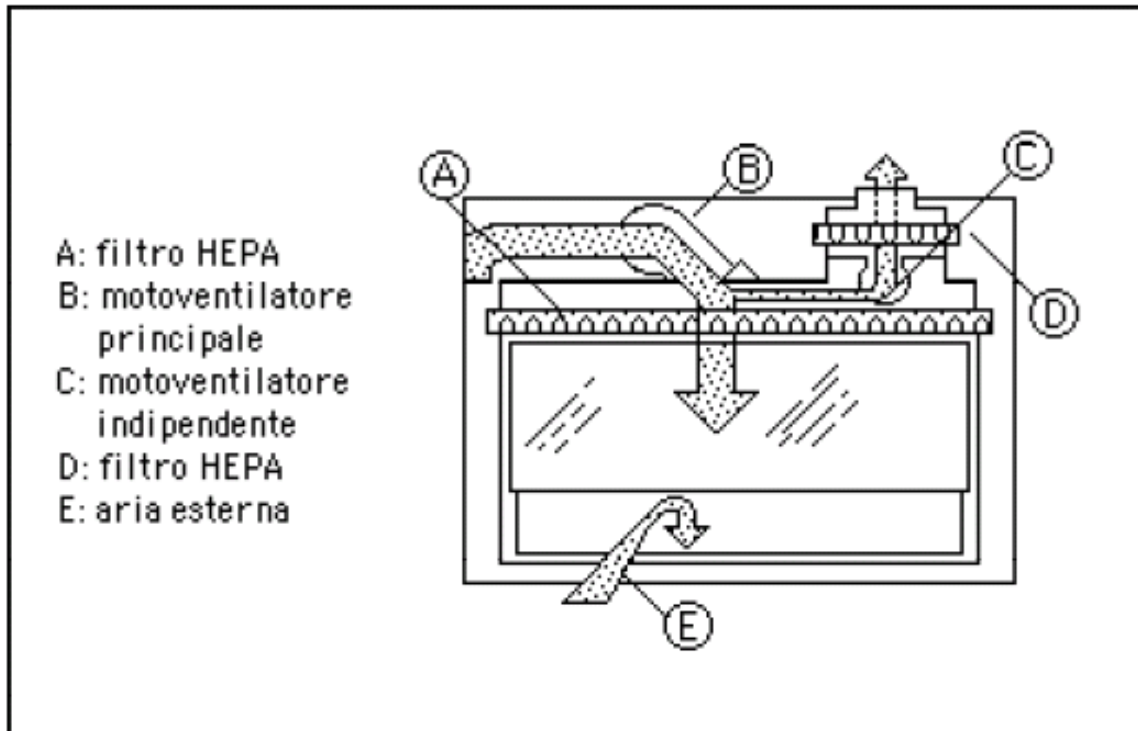


Fig: 6 Cappa di classe II Biohazard (veduta frontale).

L'aria che attraversa il filtro HEPA (A) crea un flusso laminare nel vano di lavoro. Quest'aria è aspirata, ricircolata e parzialmente espulsa attraverso l'apertura frontale. Un motoventilatore indipendente (C) espelle attraverso un secondo filtro HEPA (D) il 30% dell'aria. L'espulsione viene bilanciata da una pari quantità di aria esterna che crea la barriera frontale di protezione tra operatore e zona di lavoro (E)

LE APPARECCHIATURE DI PROCESSO

INCUBATORI

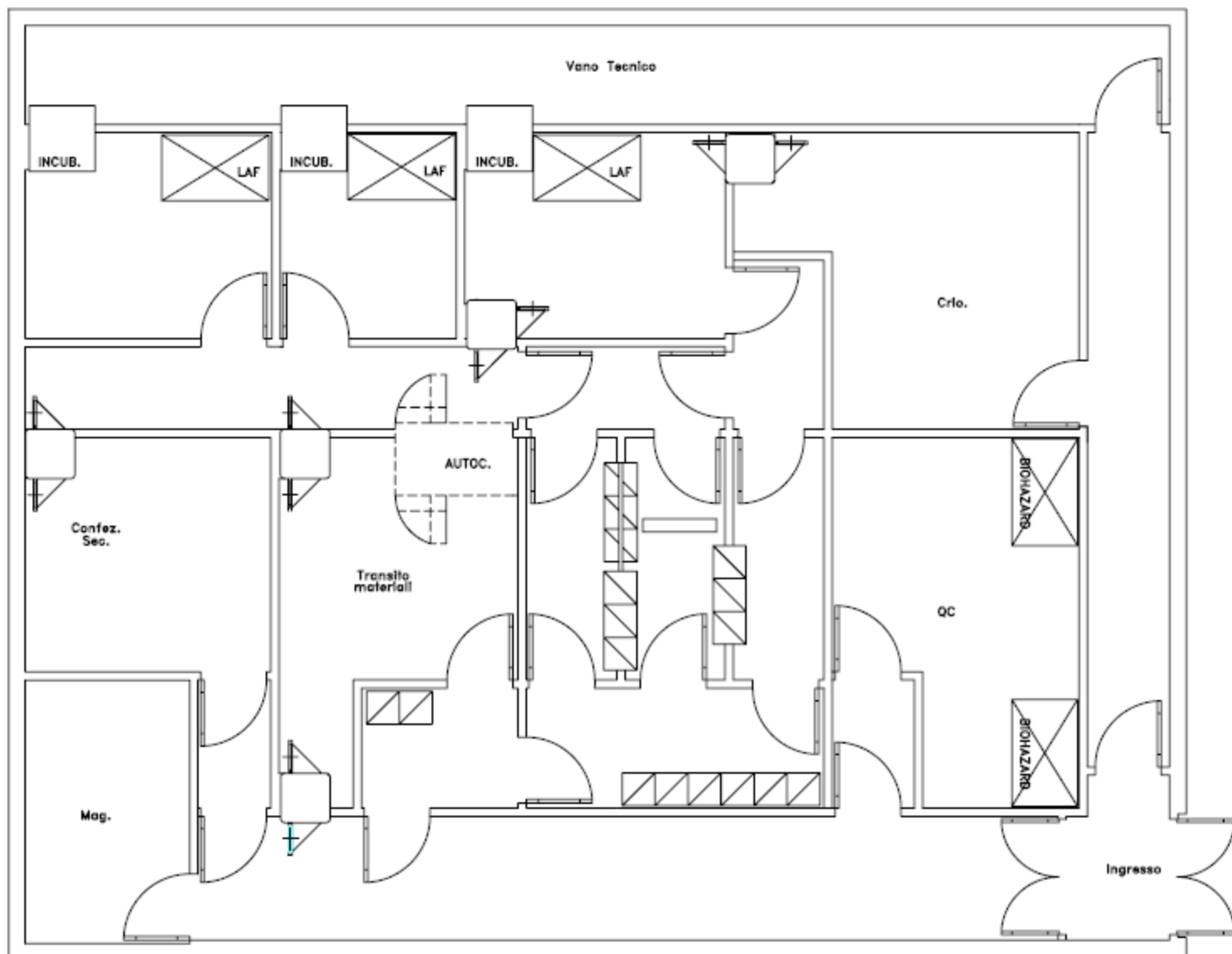


SISTEMI DI CRIOCONSERVAZIONE



CENTRIFUGHE





ESEMPIO DI LAYOUT - CLASSI CTP SYSTEM

INTEGRATED COMPETENCES

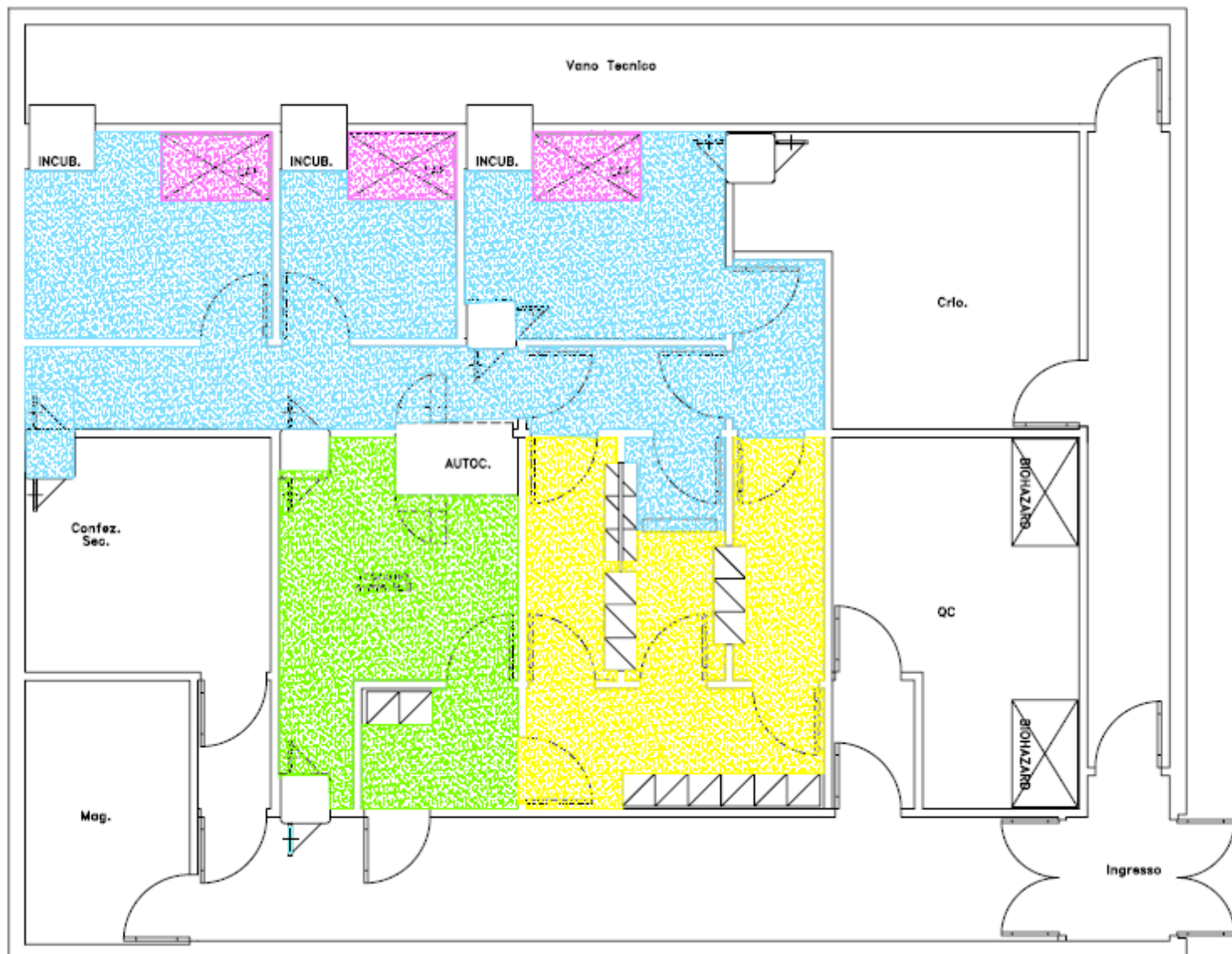
A

B

C

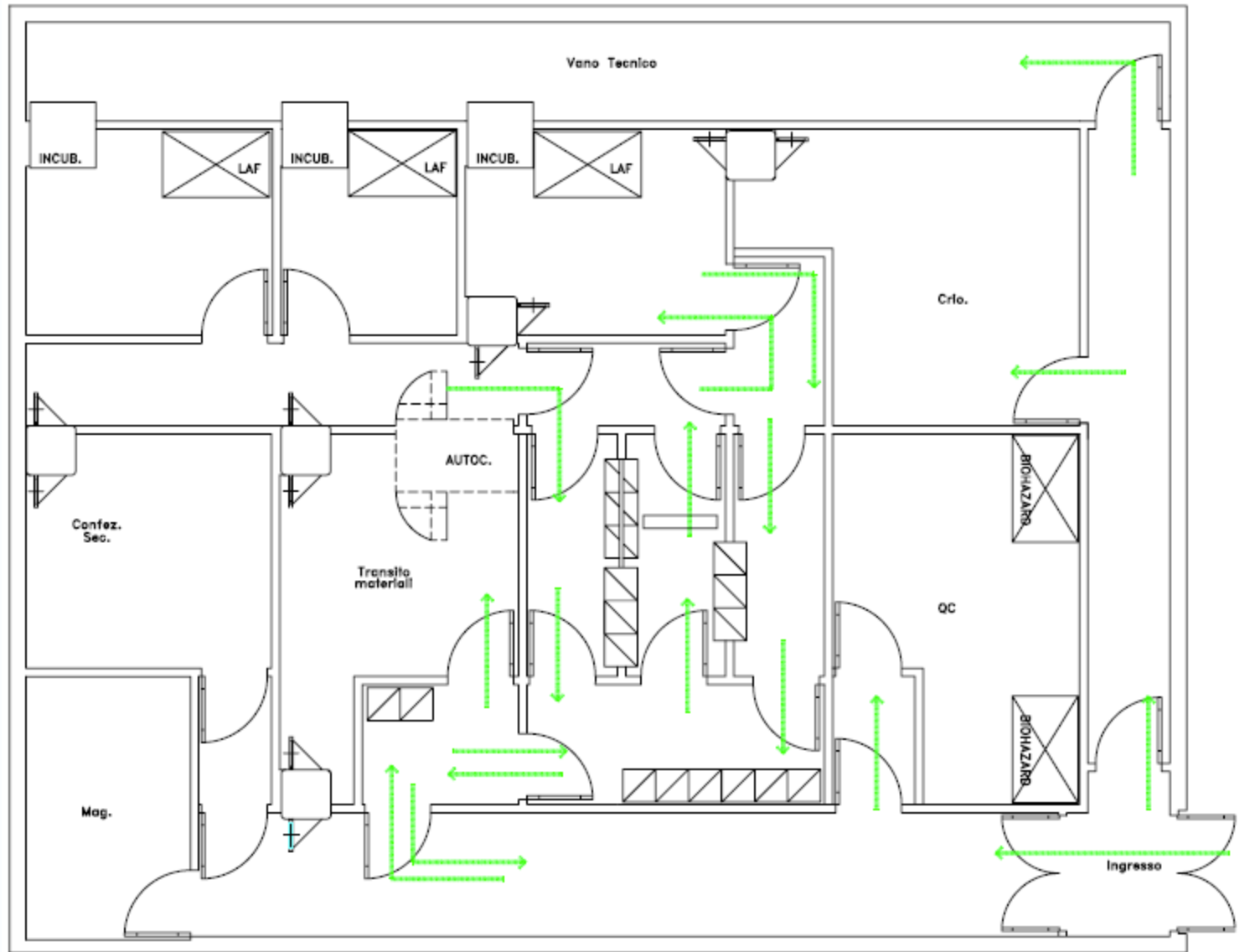
D

NC



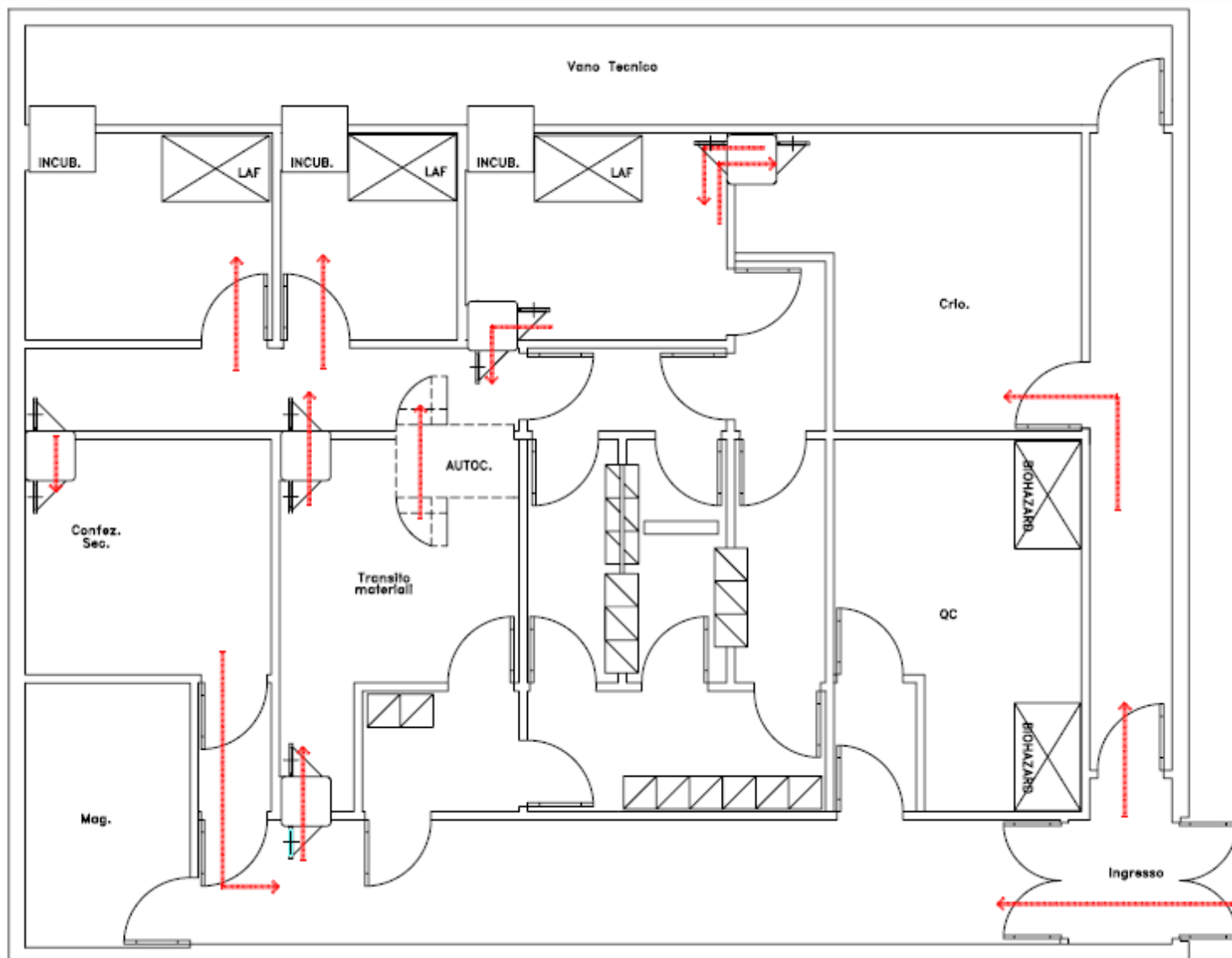
ESEMPIO DI LAYOUT - FLUSSI

Personale



ESEMPIO DI LAYOUT - FLUSSI

—————> Materie Prime/Prodotti



CONCLUSIONI

Poiché una struttura per terapie avanzate deve seguire le linee guida GMP, è importante che nella fase di progettazione si acquisisca la completa conoscenza di tutti i requisiti necessari per il rispetto delle normative vigenti.

Questo al fine di non dover intervenire in un secondo momento con misure correttive, che ritardano l'inizio dell'operatività e comportano ulteriori costi.

grazie per l'attenzione