

Over-design e under-design nelle clean room: razionalizzazione del design farmaceutico nel rispetto reale delle indicazioni normative

1ª parte

G. Bini – G. Ruggirello (CTP Tecnologie di Processo Spa – Poggibonsi - SI)

Parole chiave: Norme di Buona Fabbricazione – Annex 1 – Over-design – Casi pratici

Le norme di buona fabbricazione, partendo da principi generali e condivisi, stabiliscono i requisiti per i locali di produzione, che, passando attraverso interpretazioni soggettive o luoghi comuni diffusi, possono dare origine a soluzioni progettuali eccessive o incomplete. A nostro avviso la risposta risiede in un'attenta lettura della normativa e, in alcuni casi, nell'assunzione consapevole del rischio. In questa prima parte verranno trattati alcuni casi in cui è tipico riscontrare delle situazioni di "over-design".

Le Norme di Buona Fabbricazione e, più in generale, le normative inerenti la fabbricazione dei medicinali si sviluppano attorno ad un nucleo di principi atti a garantire l'efficacia di un farmaco, la sua qualità e la sicurezza dei pazienti. Lo svolgimento di questi principi nella stessa normativa, nelle linee guida e nel maturo e consapevole sviluppo degli aspetti tecnico-scientifici ha portato alla definizione di sistemi, principi e linee guida che, interpretando i requisiti normativi, definiscono degli standard applicativi in contesti diversi, da quelli specifici dei sistemi per la gestione della qualità a quelli per la gestione del ciclo di vita dei sistemi computerizzati a supporto di attività GxP, da quelli che stabiliscono le linee guida per la costruzione di apparecchiature e impianti a quelli che delineano gli standard costruttivi degli ambienti di produzione.

A questo scenario si aggiungono le politiche interne di ciascuna azienda, che, per una diversa sensibilità interpretativa della normativa, stabiliscono approcci più o meno restrittivi, a volte spinti dal problema della "multi-compliance", altre volte, semplicemente, nel caso dell'interpretazione meno restrittiva, da necessità operativo-economiche. Per dirla in altre parole, come accade spesso in molti campi, la riduzione del rischio ha un costo e non tutti possono permetterselo, fermo restando il rispetto delle indicazioni cogenti. Purtroppo, però, a volte la normativa non è chiara o esaustiva e il confronto tecnico, la divulgazione e diffusione dei rilievi ispettivi, l'orientamento dei diversi enti di controllo definisce una "vulgata" che integra i testi ufficiali.

Il rischio, tuttavia, è quello di farsi prendere la mano, abusando o sottovalutando, e, più in generale, dimenticando i principi base che citavamo all'inizio. È così che si possono talvolta verificare casi che, riferendoci alla denominazione con cui frequentemente sono indicati, chiameremo di "over-design" e "under-design".

Nel tentativo di contribuire a chiarire alcuni aspetti legati alla progettazione degli ambienti farmaceutici e, di tornare alle origini, non certo rispetto allo stato dell'arte tecnico-scientifico, quanto ai principi che lo hanno ispirato, desideriamo proporre alcuni

esempi che per eccesso o per difetto travisano le indicazioni della normativa attuale.

Ambienti di comunicazione

Come primo esempio prendiamo in considerazione gli ambienti di comunicazione, utilizzati per il trasferimento di materiali, apparecchiature e personale fra locali di produzione a diversa classificazione e definiti nell'Annex 1 delle GMP della Comunità Europea come "Airlocks" [1]; essi rappresentano certamente un tema interessante di confronto in cui si possono verificare esercizi di over-design, ma anche di under-design. Guardiamo i primi.

L'utilizzo di airlock ha lo scopo di prevenire il passaggio della contaminazione particellare e microbica da aree caratterizzate da un livello di contaminazione superiore a quelle a contaminazione più ridotta [2]. Nelle produzioni di farmaci sterili la progettazione di questi ambienti segue generalmente uno schema di pressioni differenziali "a cascata", facendo in modo che l'aria fluisca dal locale con classificazione più ristretta, a pressione più alta, attraverso l'airlock, a quello a pressione più bassa, di classe di pulizia inferiore [3].

Nell'ipotesi di un airlock che metta in comunicazione un ambiente di classe D con uno di classe B per il passaggio di materiali o attrezzature, un dibattuto modello progettuale prevedrebbe un airlock dotato di due zone a classificazione distinta, in modo da rendere graduale il passaggio di classe (D-C e C-B). Questa ipotesi progettuale, che non trova riscontro nell'Annex 1, e la soluzione realizzativa ad essa conseguente, introdurrebbe, però, notevoli complicazioni legate alla movimentazione del materiale da un ambiente all'altro dell'airlock, proponendo ben pochi vantaggi. Per essere realmente efficace questa soluzione richiederebbe la movimentazione automatica del materiale dalla zona a contaminazione meno restrittiva a quella più restrittiva. L'impiego di personale per eseguire tale movimentazione, infatti, farebbe perdere i vantaggi (almeno teorici) di questa soluzione.

Al contrario, un airlock di classificazione uguale all'ambiente con classe di pulizia più restrittiva (grado B nell'esempio citato), che preveda un adeguato ciclo di sanificazione, un tempo di ripristino della classe (clean-up period) noto e convalidato [4] ed un adeguato dimensionamento volumetrico rispetto ai locali adiacenti, il tutto a garanzia del fatto che, a seguito dell'apertura della porta, la pressione non venga alterata oltre il limite consentito, rappresenta la soluzione di progettazione corretta.

Classificazione degli spogliatoi

Un'interessante considerazione riguarda la classificazione degli spogliatoi, per i quali l'Annex 1 richiede che siano progettati come gli airlocks, ma non che vengano classificati secondo i gradi definiti nell'Annex 1, a meno dell'ultimo grado di vestizione, per il quale viene richiesto il rispetto della classificazione, a riposo, dell'area in cui si accede [5].

Questo circoscrive in maniera precisa, a nostro avviso, non solo la progettazione di questi ambienti ma anche i controlli e le attività di qualificazione. Nel caso di una classificazione specifica, infatti, verrebbero introdotti una serie di controlli routinari, particellari e microbiologici, in condizioni operative, di fatto non richiesti, oltre all'inserimento di salti di pressione che potrebbero comportare, per la clean room di destinazione, pressioni differenziali troppo elevate, passibili di mettere sotto stress eccessivo gli elementi architettonici del locale [6].

Riteniamo quindi opportuno, per assegnare comunque un adeguato livello di pulizia a tutto lo spogliatoio, limitarsi a definire una classificazione ISO 14644 a riposo per i locali precedenti l'ultimo stadio di vestizione ed una sequenza di pressioni differenziali sufficiente ad assicurare il corretto flusso di aria verso le aree a classificazione meno restrittiva.

Diventa invece essenziale la separazione fisica delle diverse fasi di vestizione, per evitare la contaminazione degli indumenti sterili che verranno poi utilizzati negli ambienti di produzione asettica. Sempre a proposito degli spogliatoi, è abbastanza diffusa l'ottima pratica di inserire un locale a valle dell'ultimo stadio di vestizione, dotato di uno specchio per il controllo della correttezza della vestizione stessa, prima dell'accesso al locale di produzione asettica. In qualche caso si è pensato di soddisfare quanto richiesto dall'Annex 1 limitandosi di classificare a riposo, con lo stesso grado del locale in cui si accede, solo quest'ultima parte dell'airlock-spogliatoio; scelta, questa, sicuramente di under-design, in quanto il requisito dell'Annex 1 è chiaramente riferito all'ultimo stadio di vestizione, cioè al locale in cui si indossa la divisa esterna sterile, che, ovviamente, deve essere protetta dalla contaminazione ambientale.

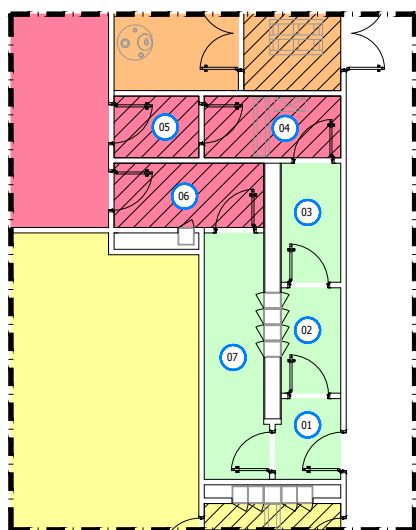


Figura 1 - Spogliatoio per accesso in locale di grado B - 01: Disimpegno (opzionale); 02: Svestizione da divisa di fabbrica; 03: Vestizione indumenti sottostanti la divisa sterile; 04: Vestizione divisa esterna (sterile) per accesso in locale di grado B; 05: Controllo divisa (opzionale); 06: Uscita da locale di grado B e svestizione divisa; 07: Vestizione divisa di fabbrica

Classificazione dei corridoi

Un altro caso di over-design riguarda la classificazione dei corridoi, per i quali viene spesso adottato un grado di pulizia corrispondente a quello dei locali operativi a cui conducono.

A meno che non vi siano necessità operative particolari non c'è alcuna esigenza normativa che preveda la classificazione di locali destinati esclusivamente al transito di personale o di materiali, che devono essere opportunamente sanificati prima dell'ingresso nei locali di lavorazione, o che vengono trasferiti adeguatamente protetti dalla contaminazione ambientale.

Classificare un corridoio può risultare conveniente, quando da questo si accede a più locali dello stesso grado, per avere un solo spogliatoio ed un solo airlock per i materiali per l'accesso al corridoio, piuttosto che uno per ogni locale operativo. D'altra parte questa scelta impone di estendere al corridoio i controlli ed i monitoraggi previsti per i locali operativi, oltre a richiedere una maggiore complessità impiantistica e delle finiture civili.

Inoltre, in caso di reparti multiprodotto, il corridoio "comune" potrebbe comportare un rischio di cross-contamination o di mix-up. In definitiva, riteniamo opportuno raccomandare una attenta valutazione dei rischi, dei vantaggi e degli svantaggi delle possibili soluzioni progettuali alternative, con un bilancio fra la complicazione procedurale ad esse connessa ed i costi di investimento e di gestione.

Locali di lavaggio

Altro punto su cui intendiamo soffermarci sono i locali di lavaggio per i quali spesso viene richiesta dagli utilizzatori una classificazione di grado C.

La normativa europea richiede il grado D limitatamente ai locali dove vengono trattati i componenti delle attrezzature dopo il lavaggio (*handling of components after washing*) [7]. Il rendere una classificazione di grado C non necessaria non è da ricercare, certamente, nel fatto che il lavaggio è un'operazione che genera particelle e quindi un requisito così stringente sarebbe inopportuno, quanto nel fatto che, una volta completato il lavaggio, i componenti vengono imbustati per essere sottoposti a sterilizzazione.

Una fonte di ambiguità di questa richiesta è da ricercare nella diversità tra la normativa europea e quella statunitense la quale indica, genericamente, una classe ISO 8 (o classe 100.000, secondo la vecchia denominazione del FED STD 209) per tutte le attività meno critiche, inclusi i locali nei quali si effettua il lavaggio [8]. Come è noto (ma è sempre bene ricordarlo) la classe 100.000 (come tutte le classi definite dal FED STD 209, e come la stessa classificazione ISO 8) dà indicazioni della massima concentrazione particellare in condizioni operative, ma non esprime alcun limite per le particelle vitali.

Pertanto, se si vuol rispettare alla lettera anche la normativa statunitense, volendo comunque evitare una situazione di eccessivo over-design, la scelta progettuale per i locali di lavaggio potrebbe essere quella di una classificazione di grado D, imponendo un più restrittivo limite ISO 8 per la contaminazione particellare in condizioni operative; in questo modo si possono evitare i controlli operativi richiesti per il grado C, appropriati per le operazioni più critiche per cui questo tipo di classificazione è richiesto dalla normativa Europea. Ovviamente, quando si ha una separazione netta fra la zona prima e quella dopo il lavaggio, con l'adozione di sistemi di lavaggio passanti, ci sembra ovvio raccomandare l'adozione della classificazione secondo l'Annex 1 limitatamente al locale dedicato ai componenti dopo il lavaggio.

Locali di ghieratura

Un altro argomento di cui si è molto discusso, soprattutto dopo la pubblicazione dell'Annex 1 attualmente in vigore, è quello della classificazione dei locali di ghieratura. Come è noto l'Annex 1 prevede due possibili soluzioni: l'operazione effettuata in condizioni asettiche, in ambiente di grado A, o fuori dell'*aseptic core*, dove i flaconi tappati devono essere "protetti da un flusso di aria di grado A"[9]. Questa dizione, insieme alla affermazione che "il sistema di chiusura dei flaconi non è completo finché la ghiera non sia stata fissata sul tappo del flacone", può portare ad una possibile interpretazione di dover comunque effettuare l'operazione in una zona di grado A.

Ma proprio la precisazione della necessità della protezione con un flusso di aria di grado A (e non di un ambiente di grado A, come richiesto finché i flaconi permangono nell'*aseptic core*), indica la necessità di eseguire l'operazione sotto un flusso di aria unidirezionale, ma non dà nessuna indicazione sulla classificazione del locale di pertinenza.

La soluzione che è stata indicata anche in documenti ufficiali successivi, e che ci sembra adeguata, è quella di eseguire l'operazione in un locale con ambiente di supporto di grado D [10]. Questo, ovviamente, a meno che non sussistano problemi di particolare criticità che portino a scegliere per il posizionamento nella macchina nell'*aseptic core*, in zona di grado A.

Riteniamo anche che la doppia soluzione dell'Annex 1 intenda soprattutto evitare di forzare il cambiamento di situazioni esistenti, in cui la ghieratura è effettuata nella clean room asettica, pur con le complicazioni che tale soluzione comporta (uso di ghiera sterili, inquinamento particellare della clean room, controlli più severi, maggior presenza di personale in clean room).

Come ultima considerazione ci preme anche ribadire il fatto che l'Annex 1 è un documento normativo dedicato alla produzione dei farmaci sterili. La sua applicazione viene talvolta estesa ad altre tipologie di prodotti (per esempio, alle forme solide orali) per coprire un presunto vuoto normativo, e questa pratica, se non supportata da solide argomentazioni scientifiche, può facilmente portare a casistiche di over o under-design.

Si deve, infatti, tener presente che le diverse forme farmaceutiche presentano quasi sempre criticità peculiari, che devono essere alla base delle scelte progettuali specifiche e che, spesso, trovano ampio riscontro, se non nelle norme ufficiali, nella letteratura autorevole.

Nell'esempio citato, adottare le normative per i prodotti sterili alle

OSD, può comportare un carico di controlli particellari e microbiologici non necessario, tralasciando, invece, le criticità proprie delle forme solide, connesse al rischio della cross-contamination [11].

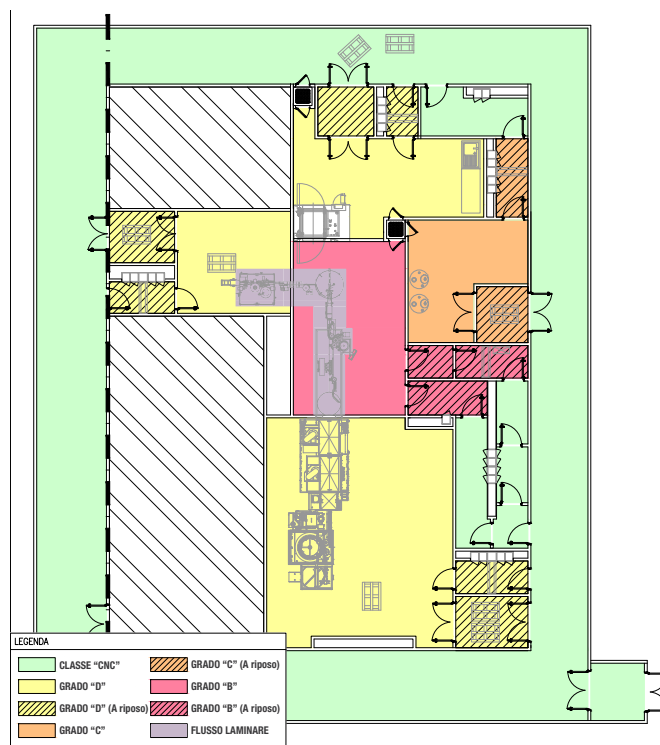


Figura 2 – Lay-out per la produzione in condizioni asettiche di liquidi iniettabili in flaconi.

Conclusione

Sebbene le normative risultino quasi sempre esaustive per tutti gli aspetti di una produzione farmaceutica, è essenziale, per non correre il rischio di sovra o sotto esporre la progettazione, una conoscenza consapevole dei requisiti stessi, dei principi da cui derivano e dallo specifico ambito di applicazione, che consenta sempre di poter effettuare ogni scelta progettuale sulla base di una corretta valutazione dei rischi.

Per avere ulteriori informazioni sull'articolo inviare una e-mail a redazione@ascca.net

Bibliografia

1. EU GMP Annex 1 - § 1
2. ISPE Good Practice Guide – HVAC – Appendix 2 - § 8.3.3
3. ISPE Good Practice Guide – HVAC – Appendix 2 - § 8.3.3.1
4. EU GMP Annex 1 - § 14
5. EU GMP Annex 1 - § 51
6. ISPE Good Practice Guide – HVAC – § 2.2.2.3 (V. Specific Requirements - Sterile Facilities)
7. EU GMP Annex 1 - § 17
8. FDA Guidance for Industry - Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – cGMP – cap. IV § B
9. EU GMP Annex 1 - § 120
10. PIC/S Doc. PI 032-2: GMP Annex 1 rev. 2008 - Interpretation of most important changes for the manufacture of sterile medicinal products - § 4.6
11. ISPE Baseline Vol.2 – OSD Forms - § 3.1.3