

# Annex 1: indicazioni vs equipment

S. Penazzi (Tecninox Srl)

## Parole chiave

ANNEXI | QRM | ISOLATORI | RABS | EQUIPMENTS

**Norme e regolamenti sono sempre più stringenti, impegnativi ma finalmente più dettagliati. Interpretando correttamente il “dovrebbe”, cosa dobbiamo fare realmente quando scegliamo le apparecchiature di processo, le loro caratteristiche e le loro peculiarità? Vediamole come una risposta a quanto ci chiede Annex 1 e capiamo se la nostra interpretazione è quella corretta oppure no. Nell’articolo si fornirà uno sguardo alle indicazioni contenute in Annex 1 e un confronto con le apparecchiature di processo che possono aiutare alla gestione del rischio.**

Tanto attesa e tanto sofferta, è arrivato il momento di mettere in pratica le indicazioni e i consigli di Annex 1.

Il principio è chiaro. La produzione di prodotti sterili è soggetta ad uno specifico requisito: minimizzare il rischio di contaminazione, sia essa microbiologica, particolare o da endotossine o pirogeni. Quindi facility, equipment e processi dovrebbero essere disegnati e pensati in modo da soddisfare questo principale requisito.

È suggerito l'aiuto delle tecnologie quali RABS, Isolatori, Sistemi robotici e Sistemi di Monitoraggio (alcune delle quali sembra che ad oggi siano ancora poco conosciute o applicate non perfettamente), e si raccomanda anche di applicare sempre un metodo e un approccio statistico utile all'individuazione di potenziali rischi di contaminazione: il QRM -Quality Risk Management.

È proprio questo il metodo/il documento che aiuta a comprendere esattamente il processo e a capire se le soluzioni progettuali e gli equipment stessi sono correttamente implementati rispetto alle aspettative. Oltre a questo, anche la strategia di controllo della contaminazione CCS – Contamination Control Strategy - deve essere applicata e deve essere identificata in un documento “vivo” che gestisca ogni potenziale rischio alla qualità del prodotto.

*“The use of appropriate technologies (e.g. Restricted Access Barriers Systems (RABS), isolators, robotic systems, rapid/alternative methods and continuous monitoring systems) should be considered to increase the protection of the product from potential extraneous sources of endotoxin/pyrogen, particulate and microbial contamination such as personnel, materials and the surrounding environment, and assist in the rapid detection of potential contaminants in the environment and the product.”*

## Barrier Technology

La conoscenza, l'esperienza del processo e degli equipment sono fondamentali per la gestione sia del QRM che della CCS e diventa così fondamentale capire quali sono le misure ma soprattutto quali sono gli strumenti che possono mitigare i rischi di contaminazione e aiutare la qualità della produzione sterile.

I principali strumenti di cui si può disporre sono gli equipment stessi e le loro caratteristiche. RABS ed ISOLATORI sono ad esempio visti come un beneficio importante, a tal punto che dovrebbero essere considerati nella CCS e se non presenti ogni alternativa dovrebbe essere giustificata.



Ad esempio, nella zona più critica rispetto ad un potenziale rischio di contaminazione, come il Grado A dove il prodotto deve essere protetto al massimo da ogni rischio di contaminazione, viene identificata come ideale la protezione garantita da un flusso unidirezionale d'aria e da una barriera fisica come RABS o Isolatore.

*“Isolators or RABS, which are different technologies, and the associated processes, should be designed to provide protection through separation of the grade A environment from the environment of the surrounding room.”*

Sempre parlando di isolatori, viene evidenziata e spiegata bene la differenza tra Isolatori Aperti e Isolatori Chiusi, identificando bene le criticità: il design di un isolatore aperto dovrebbe garantire condizioni di Grado A tramite flusso di aria unidirezionale che passa sopra e lontano dal prodotto esposto, mentre il design di un isolatore chiuso sempre per garanzia delle condizioni di Grado A potrebbe anche non necessitare di un flusso d'aria unidirezionale ma anche turbolento; sempre che vengano condotte operazioni semplici di processo e non si aumenti il rischio di contaminazione.

I sistemi RABS per loro caratteristiche dovrebbero invece sempre garantire condizioni di Grado A con flusso unidirezionale d'aria e il flusso positivo dovrebbe essere mantenuto. Anche le condizioni di background vengono specificate: per gli isolatori aperti e chiusi minimo di grado C, mentre il Grado B per le RABS è praticamente obbligatorio. Ovviamente queste condizioni devono essere ben valutate in fase di risk assessment e CCS.

### Processo di bio-decontaminazione

Uno dei punti fondamentali da considerare è il processo di bio-decontaminazione utilizzato, la tipologia di controllo e di automazione, l'impatto della manipolazione dei guanti o la compromissione dei flussi di aria.

Se ci sono rischi potenziali, un background esterno maggiore dovrebbe però essere considerato se non ci sono apposite giustificazioni in fase di CCS.

Il sistema di decontaminazione (tanto negli isolatori che nelle RABS) dovrebbe essere definito con parametri di ciclo definiti e validati per dimostrarne l'efficacia e la robustezza.

### Trasferimento dei materiali

Anche il trasferimento dei materiali, attraverso le zone classificate, viene identificato come uno dei più grandi rischi di contaminazione. In aiuto a tale criticità troviamo i pass box, equipment che garantiscono una zona di passaggio unidirezionale o a tempo e che possono avere un processo di decontaminazione integrato, utile alla sanitizzazione dei materiali in passaggio da una zona di Grado B a una zona di Grado A, ad esempio.

Altri sistemi utili al controllo della contaminazione durante il passaggio dei materiali o del personale da aree di differente grado, sono gli airlocks (come material air shower or personell air shower), capaci di garantire un flusso di aria filtrato come barriera alla potenziale contaminazione.

Oltre a quanto sopra troviamo anche utili sistemi di movimentazione dei materiali in grado di garantire flusso di aria unidirezionale durante lo spostamento dei materiali alloggiati al loro interno, i cosiddetti mobile laf unit.



Importanti e validi “alleati” sono anche tutti i laminar air flow spesso utilizzati a servizio delle zone classificate nelle aree aseptiche di processo o a contorno delle stesse; il flusso unidirezionale di aria filtrata che loro stessi garantiscono è ideale per evitare contaminazioni esterne.

Immaginando di suddividere gli equipment sopra menzionati per tipologia di protezione alla contaminazione possiamo pensare a:

- Protezione della contaminazione ambientale
- Protezione della contaminazione prodotto
- Protezione della contaminazione materiali / prodotto
- Decontaminazione

In base a queste divisione potremmo abbinare i seguenti equipment di aiuto ai requisiti:

Protezione contaminazione ambientale

- Isolatori per contenimento (pressione negativa)
- Cappe a flusso laminare (flusso aria in ripresa)

Protezione della contaminazione prodotto

- Isolatori per asepsi (pressione positiva)
- RABS (flusso laminare unidirezionale)

Protezione della contaminazione materiali/prodotto

- LAF, flussi aria laminari
- pass box, passa materiali
- air locks, passa materiali

Decontaminazione

- sistemi di decontaminazione con perossido di idrogeno per locali, pass box e isolatori

Lo abbiamo visto all'inizio e lo ripetiamo, la Barrier Technologies gioca sicuramente il ruolo più importante per la CCS, i sistemi RABS o Isolatori, se ben compresi, utilizzati e gestiti, diventano inattaccabili da qualsiasi fonte di contaminazione verso i processi che servono.

*“Restricted Access Barrier Systems (RABS) or isolators are beneficial in assuring required conditions and minimizing microbial contamination associated with direct human interventions in the critical zone. Their use should be considered in the CCS. Any alternative approaches to the use of RABS or isolators should be justified.”*

### Gloves

I guanti, nel caso di Isolatori e RABS vengono visti come un punto critico, potenziale e quasi unica fonte vera di contaminazione in caso di rottura; per questo una specifica procedura e uno specifico metodo di test deve essere presente. Metodo che ora viene aiutato da strumenti specifici per il test di integrità dei guanti, automatici e validati che si basano sul test della caduta di pressione e sono in grado di rilevare possibili micro fori sulla superficie del guanto.

### Conclusioni

Cosa dovrebbe e cosa deve essere fatto, alla fine, lo si intuisce facilmente e lo riassumerei in tre semplici punti:

1. Conoscenza del processo
2. Conoscenza degli equipment corretti
3. Applicazione, validazione e utilizzo corretto degli equipment

Sembrerebbe difficile ma alla fine no lo è. Si tratta solo di affidarsi alle proprie competenze, alla propria esperienza, a un buon team validazione e controllo qualità e a un buon fornitore.

Abbiamo poi la nostra assicurazione: *“The sterility test applied to the finished product should only be regarded as the last in a series of critical control measures by which sterility is assured. It cannot be used to assure sterility of a product that does not meet its design, procedural or validation parameters. The test should be validated for the product concerned”*.

E anche in questo caso, la Barrier Technology viene in aiuto. Ascoltando la richiesta per l'esecuzione dei test in condizioni asettiche, c'è la possibilità di eseguire il Test in isolatore. Un ambiente che elimina alla fine, ogni rischio di contaminazione e anche se ci fosse è sempre un rischio controllato.

**Per avere ulteriori informazioni sull'articolo  
inviare una email a [redazione@asccanews.it](mailto:redazione@asccanews.it)**

# CONTAMINATION CONTROL EQUIPMENT



## ALL IN - Isolator or hoods for personnel or environment risk of contamination

**HOODS GHOSTY - INVISIBLE BARRIER** is an invisible air curtain to protect the operator, the product and the environment. It is suitable for multiple production processes such as weighing, sampling and filling and for any processes requiring to be performed in containment conditions.

It is available in open or closed, single or combined versions, equipped depending on the type of application required and in ATEX execution. Invisible Barrier, developed according to the latest GMP, can be customized to meet the specific needs of each client and enables to reach a level of containment up to OEB 4 (in models with front screen and gloves) and a cleaning class 5 of the working area ( per ISO EN 14644-1).



Scopri la nostra foresta



 **Tecninox**  
#controlledcontamination