

Relatore: Maurizio Battistini

## IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI



IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA  
PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

## ADVANCED ASEPTIC PROCESSING



Advanced Aseptic Processing (AAP) é il termine usato da ISPE per definire i Restricted Access Barrier Systems (RABS) e gli Isolator Systems. In generale con il termine "tecniche AAP" si intendono metodi che adottano barriere fisiche per assicurare la protezione del prodotto, o il contenimento della contaminazione, impiegati nelle attività produttive per separare innanzitutto gli operatori dal processo. Il termine innanzitutto serve a chiarire che questo é lo scopo precipuo ma non esclusivo di tali barriere in quanto le stesse evitano anche l'esposizione del prodotto ai microorganismi e alla contaminazione particellare, primariamente ma non esclusivamente, apportata dall'uomo. Occorre precisare che nella definizione di AAP non rientrano le cappe a flusso laminare e le biosafety cabinet.



IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA  
PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

## L'ISOTECNIA



L'**ISOTECNIA**, o tecnica dei volumi confinati, è una metodologia di produzione che consente di ottenere preparazioni farmaceutiche contenenti farmaci altamente attivi (come citostatici, ormoni, antibiotici) in condizioni di totale sicurezza sia per l'operatore sia per la qualità del prodotto finito. La produzione in isotecnia avviene all'interno di isolatori, cioè di box completamente isolati dall'ambiente circostante ai quali l'operatore accede esclusivamente attraverso l'uso di guanti o mezzi scafandri.

Fulcro dell'isotecnia sono gli **ISOLATORI**, barriere in grado di garantire una sicurezza reciproca dalla contaminazione agli operatori, dal punto di vista dell'esposizione a prodotti a elevato grado di tossicità, e al prodotto, dal punto di vista dell'esposizione al contatto diretto con l'uomo, principale fonte di contaminazione microbiologica di prodotti sterili fabbricati in condizioni asettiche. Tale tecnologia, a differenza delle tradizionali tecniche asettiche, garantisce elevata garanzia di sterilità del processo ottenuta attraverso la biodecontaminazione dell'ambiente operativo con perossido di idrogeno vaporizzato o altri agenti decontaminanti, quali acido peracetico, ozono, ecc...



IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA  
PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

## GLI ISOLATORI - definizione



Con il termine **ISOLATORI** si intendono unità completamente chiuse munite di filtri assoluti in grado di assicurare il mantenimento al loro interno della classe ISO 5 (grado 100) la cui camera è biodecontaminata, in modo riproducibile e validato, attraverso un ciclo automatizzato che impiega acqua ossigenata in fase vapore, o altri agenti, quale sanitizzante. Tutti gli accessi all'isolatore possono avvenire solo attraverso guanti o sistemi di trasferimento sterili. Tutti i materiali ausiliari devono entrare nel sistema prima della sua biodecontaminazione e devono essere sterilizzati. Gli isolatori consentono il trasferimento di alcuni componenti sterilizzati (es. tappi) sia direttamente, da altre unità equivalenti e previa opportuna biodecontaminazione della superficie esterna dei contenitori, sia attraverso Rapid Transfer Port (RTP). Lo scarico nell'area ospitante deve avvenire tramite "mouse hole", ossia aperture con un flusso d'aria tale da garantire una chiusura virtuale per eccesso di aria. Data la loro struttura, gli isolatori chiusi non permettono l'ingresso della contaminazione aerotrasportata dal circostante ambiente né tantomeno quella veicolata dal personale. Sempre per le loro caratteristiche, tali unità sono generalmente ospitate in aree di classe 100'000 (ISO 8) da rispettare anche in condizioni operative; se si desiderano soddisfare appieno le aspettative della normativa americana ("*A class 100,000 (ISO 8) background is commonly used based on consideration of isolator design and manufacturing situation*"), normativa che tuttavia asserisce anche "*An aseptic processing isolator should not located in an unclassified room*", lasciando al produttore un margine di scelta.



## GLI ISOLATORI - definizioni (continua ...)

La capacità degli isolatori di operare impedendo l'accesso del personale rende gli stessi capaci di garantire un livello di separazione tra l'ambiente interno ed esterno inottenibile con altre tecnologie.

Esistono fondamentalmente due tipologie di isolatori:

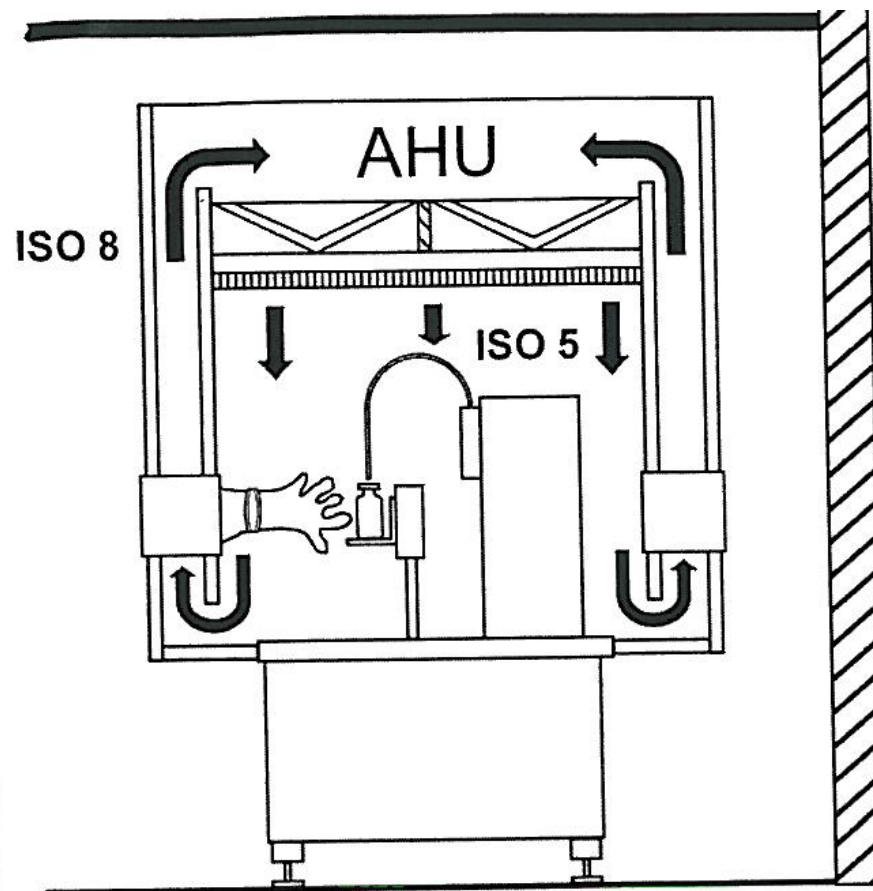
- **Isolatori per asepsi;** progettati per escludere l'apporto al loro interno di contaminazione dall'esterno. Questo tipo di apparecchiature operano in condizioni di pressione positiva e sono suscettibili di biodecontaminazione preliminarmente al loro impiego.
- **Isolatori per contenimento;** progettati per prevenire il rilascio dei materiali processati al loro interno all'ambiente esterno ospitante presso cui il personale opera. Si tratta di unità operanti in condizioni di pressione negativa e sono disegnati per garantirne la completa pulizia degli interni prima della loro apertura.



IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA  
PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

## GLI ISOLATORI - schema di principio

Schema di principio di un isolatore per asepsi e suo condizionamento





IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA  
PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

## GLI ISOLATORI - peculiarità e differenze



Le principali caratteristiche di isolatori destinati alla produzione in **asepsi** sono:

- la possibilità di essere biodecontaminati, quando chiusi, in modo riproducibile e quantificabile
- la peculiarità di consentire la manipolazione dei materiali al loro interno senza l'intervento diretto degli operatori (se non attraverso guanti)
- l'impossibilità di scambiare aria con l'ambiente circostante a meno che questa non passi attraverso filtri assoluti
- il vincolo che tutti i materiali trasferiti al loro interno siano sterili o biodecontaminati e che la loro introduzione venga condotta attraverso sistemi sterilizzanti o rapid transfer port o sistemi equivalenti.

Le principali caratteristiche di isolatori destinati al **contenimento** sono:

- la peculiarità di consentire la manipolazione dei materiali al loro interno senza l'intervento diretto degli operatori se non attraverso guanti
- l'impossibilità di scambiare aria con l'ambiente circostante a meno che questa non passi attraverso filtri in grado di assicurare la completa ritenzione dei materiali processati all'interno.
- la caratteristica di essere completamente pulibili in maniera riproducibile ed in modo assoluto senza alcun intervento umano diretto
- la caratteristica di consentire la pulizia dei materiali al loro interno prima del loro trasferimento nell'area circostante



## IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

### I GUANTI



I guanti costituiscono la parte operativa del personale all'interno degli isolatori e devono garantire la separazione degli isolatori dall'ambiente ospitante.

Per le suddette ragioni i guanti da impiegare negli isolatori devono riuscire a garantire un valido compromesso tra la resistenza alle lacerazioni e alla formazione di microfori e i requisiti di sensibilità tattile richiesta al personale per operare correttamente.

I guanti, essendo soggetti all'esposizione agli agenti biodecontaminanti devono essere sostituiti con una frequenza stabilita e la loro integrità controllata all'inizio e alla fine di ogni impiego, sia visivamente sia attraverso l'adozione di un test che ne valuti la tenuta. La porosità dei materiali con cui sono realizzati i guanti deve essere tale da non determinare un eccessivo assorbimento di VHP dall'ambiente (es. guanti in neoprene sono molto più porosi di quelli in Hypalon)

Nel caso di impianti destinati alla produzione di diversi farmaci altamente attivi, per evitare rischi di cross-contamination è preferibile dedicare i guanti alle diverse classi di farmaci aventi lo stesso principio attivo capostipite.

L'adozione di guanti addizionali da parte degli operatori e' caldamente raccomandata; tali guanti, opportunamente sanitizzati, costituiscono una barriera aggiuntiva, in caso di rotture accidentali, sia a protezione dell'operatore sia dell'interno dell'isolatore.

L'ergonomia degli isolatori deve contribuire a minimizzare e rendere facilitato l'impiego dei guanti.



## IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

# LE CONDIZIONI AMBIENTALI



Il fatto che gli isolatori siano ambienti generalmente molto più contenuti di una tradizionale clean room e che prevedano l'intervento umano ridotto alla sola interfaccia dei guanti influisce significativamente sui requisiti di ventilazione.

L'aria circolante negli isolatori per produzioni in asepsi deve essere sottoposta a filtrazione assoluta. L'aria espulsa/ripresa negli isolatori per contenimento deve essere opportunamente filtrata per trattenere le polveri/aerosoli aerotrasportati.

L'assenza del personale, e conseguentemente della contaminazione microbiologica da questo apportata, suggerisce che la velocità dell'aria ed i ricambi orari possano essere più bassi che in una clean room; in ogni caso, negli isolatori, sarebbe comunque opportuno garantire un minimo di 20 ricambi/orari; parametro equivalente a quanto richiesto per le clean room.

Per quanto concerne le condizioni termoigrometriche occorre considerare l'impatto di queste sulla biodecontaminazione e sua efficacia. Negli isolatori per produzione in asepsi la scelta di questi parametri è influenzata da tale requisito e dal fatto che, nell'isolatore biodecontaminato, non sussistano condizioni che possano favorire la crescita di microorganismi sui substrati impiegati nella produzione e controllo del processo.

Negli isolatori per la produzione in asepsi deve essere garantito il mantenimento di una sovrappressione di almeno 10 Pascal (secondo PIC) oppure da ca. 17,5 a ca. 50 Pascal (secondo FDA) rispetto all'ambiente circostante per l'intera durata del processo produttivo e per tutto il tempo successivo alla biodecontaminazione. Tale sovrappressione deve essere sottoposta a monitoraggio continuo (registrato) ed un allarme (acustico-visivo e registrato) deve essere fissato per valori di pressione inferiori al limite stabilito. Sistemi di emergenza per cali di tensione (gruppi di continuità) devono garantire il funzionamento del sistema anche in condizioni di black-out.



IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA  
PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

## LA BIODECONTAMINAZIONE



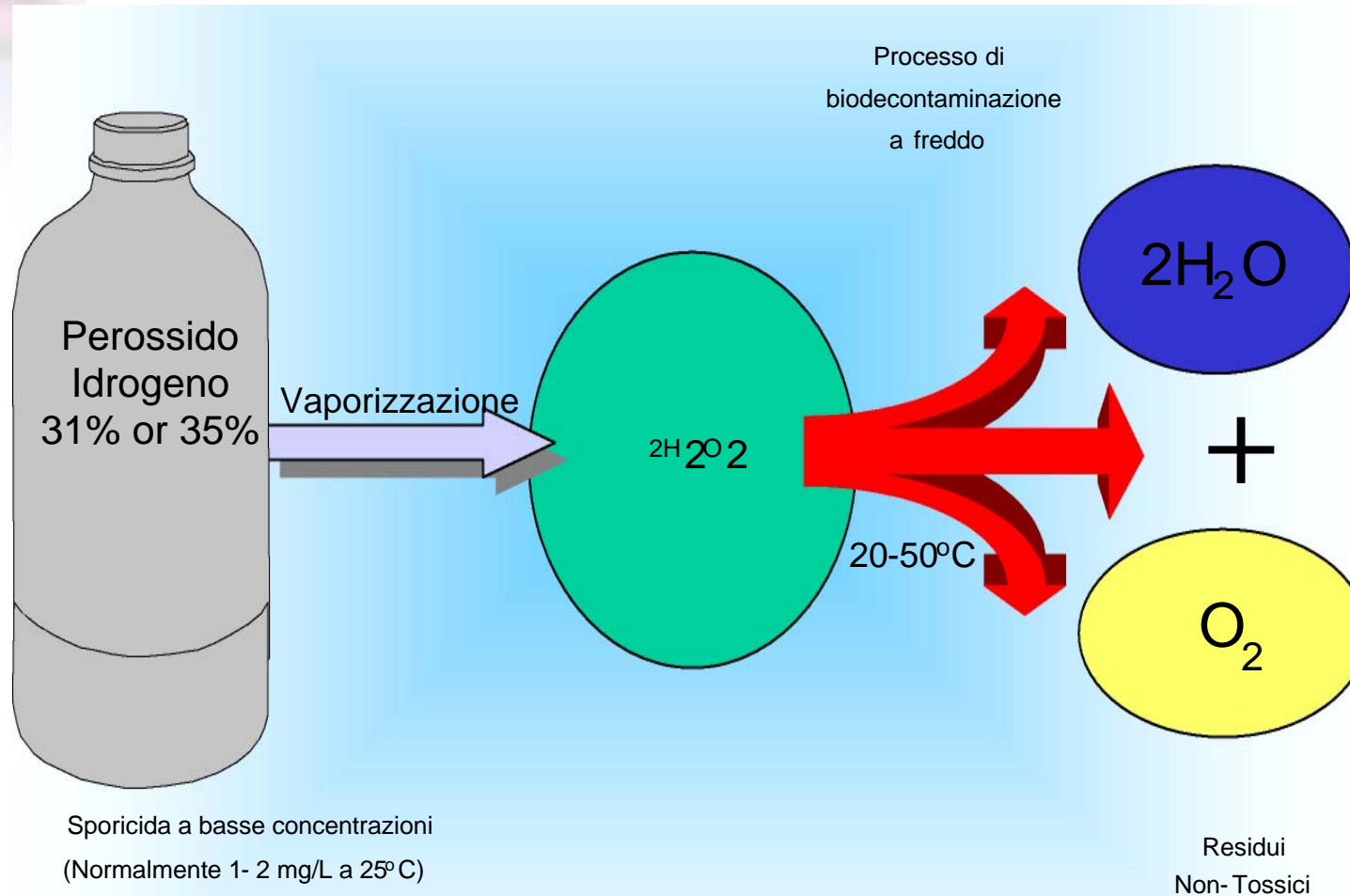
I cicli di biodecontaminazione degli isolatori sono un processo leggermente complicato; semplificandone al massimo il concetto si può affermare che: prima dell'iniezione del VHP (Vaporized Hydrogen Peroxide) la camera ed i condotti ad essa afferenti devono essere condizionati. Scopo principale della fase di condizionamento è assicurare che un'adeguata concentrazione di VHP sia iniettata nel sistema e che la stessa si mantenga in condizioni di vapore durante il ciclo. Il condizionamento consiste nel riscaldare la camera e i condotti riducendo l'umidità nel sistema. Al termine del processo di biodecontaminazione, il VHP deve essere allontanato per ridurre le sue concentrazioni al di sotto di un livello di sicurezza per il personale e per le successive fasi di lavorazione (1 ppm)

Affinché la biodecontaminazione sia efficace occorre evitare la sovrapposizione di materiali, che potrebbero ostruire la permeazione del gas, e l'assenza di particolari costruttivi che ostacolano i flussi o siano caratterizzati da dead-legs.

Ovviamente l'efficienza del ciclo di biodecontaminazione sarà determinata dal bioburden delle superfici da trattare; superfici che per la maggior parte sono state precedentemente pulite e sanitizzate o addirittura sterilizzate.

Dato che le camere degli isolatori biodecontaminati sono ambienti anidri e privi di materiale organico non sterile, la capacità di sopravvivenza dei microorganismi sono limitate ed, anche laddove possibili, la loro crescita è resa impossibile dall'assenza di substrati nutritivi.

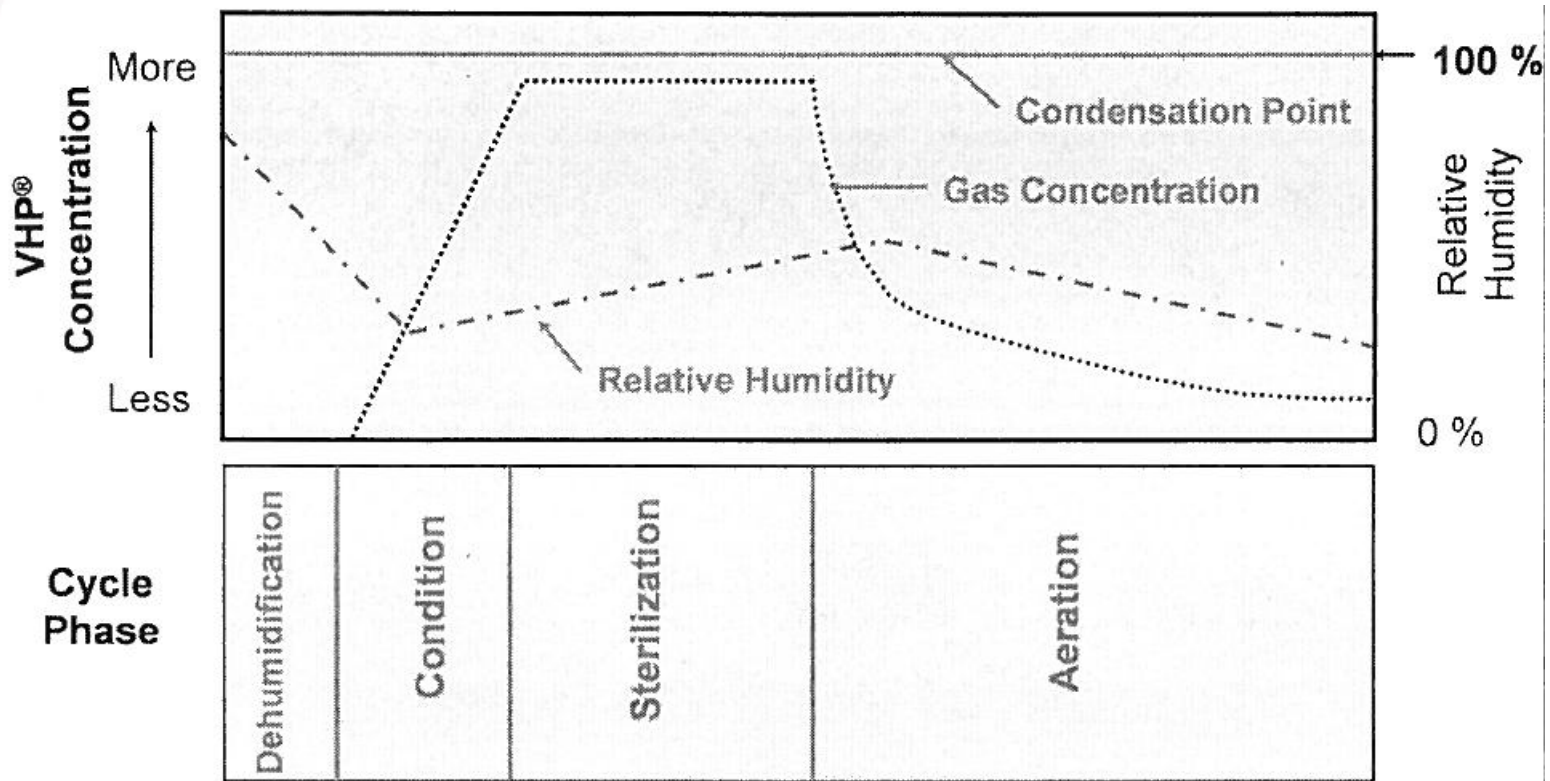
# LA BIODECONTAMINAZIONE





IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA  
PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

# LA BIODECONTAMINAZIONE - IL CICLO





IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA  
PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

## LA BIODECONTAMINAZIONE - LA QUALIFICA



Considerato il numero elevato di variabili che entrano in gioco nella qualifica di un ciclo di biodecontaminazione (temperatura delle superfici di contatto e ambiente, umidità, porosità dei materiali e loro potere adsorbente, riproducibilità del D-value dei bioindicatori, ...) é consigliato adottare un approccio cautelativo. L'adozione del « **Half Cycle** » (ossia l'adozione di un tempo della fase di biodecontaminazione con VHP pari alla metà di quello che si adotta in fase operativa) consente di operare con un piu' che adeguato margine di sicurezza.

Nella qualifica di un ciclo di biodecontaminazione occorre impiegare: termocoppie associate a indicatori biologici (BI's) e indicatori chimici. Gli indicatori biologici sono costituiti da spore di *Geobacillus stearothermophilus* ATCC 12980, con concentrazione di almeno  $1 \times 10^6$ , di cui deve essere valutato il Total Kill.



IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA  
PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

## SOSTANZE AD ALTA ATTIVITA' ED ISOLATORI



Da quando, piu' di cento anni fa, é stata espressa da Paul Erlich l'idea del proiettile magico (magic bullet) per definire un farmaco, l'attività delle aziende farmaceutiche si é concentrata sulla ricerca di molecole che massimizassero l'effetto terapeutico a scapito degli effetti indesiderati. Questo ragionevole approccio ha condotto, con sempre maggior frequenza, alla produzione di farmaci sempre piu attivi, per consentire la riduzione dei dosaggi e limitare i conseguenti rischi. In altre parole e trasferendo questo concetto alla produzione dei farmaci: "un farmaco in grado di offrire considerevoli benefici per i pazienti puo' condurre a considerevoli rischi per gli operatori addetti alla sua fabbricazione". Attualmente piu' del 10% dei prodotti sul mercato contiene sostanze ad alta attività e cio' impone, anche a livello etico, un orientamento delle aziende verso quelle tecnologie che garantiscono il massimo grado di protezione per il personale addetto. L'uso degli isolatori rappresenta, ad oggi, la tecnologia piu' avanzata in questo ambito.

E' infatti opinione condivisa e consapevole degli operatori del comparto chimico-farmaceutico che tutte le fasi di ricerca, sviluppo e produzione di un farmaco altamente attivo necessitino sia di un «hardware» (strutture industriali, impianti e tecnologie) che di un «software» (programmi, pratiche, monitoraggi e procedure) per proteggere adeguatamente il personale e l'ambiente.



IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA  
PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

## PRINCIPALI VANTAGGI



La produzione di prodotti iniettabili in isolatori rappresenta una **EVOLUZIONE** rispetto a quella effettuata in una Clean Room.

Nella Clean Room ci sono aree classificate e "solo" sanitizzate al cui interno l'operatore interviene fisicamente apportando, seppure in maniera limitata, la sua contaminazione.

Nell'isolatore si opera in un ambiente integralmente biodecontaminato, in cui sono presenti esclusivamente il farmaco, i materiali di confezionamento a diretto contatto con esso e le macchine di processo.

In queste condizioni operative la contaminazione microbica in un isolatore è sicuramente più limitata rispetto a quella di una Clean Room perché la sua struttura e l'assenza diretta dell'intervento umano consentono di garantire sia un grado di pulizia più elevato sia la biodecontaminazione completa dell'intero ambiente di lavoro; infatti a differenza del processo in Clean Room la biodecontaminazione integrale dell'area operativa con VHP (Vaporized Hydrogen Peroxide) consente di operare in un ambiente biodecontaminato che, nel caso delle Clean Room è invece esclusivamente sanitizzato (da cui deriva il termine "a contaminazione controllata").



## IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

### PRINCIPALI VANTAGGI (continua ...)



L'uso di un ciclo automatico di biodecontaminazione garantisce la riproducibilità del processo, cosa che invece non è la disinfezione manuale che per sua natura resta una attività time-consuming, a risultato "variabile" e comunque pericolosa per la continua esposizione degli operatori agli agenti sanitizzanti,. Il vantaggio dell'uso di agenti di biodecontaminazione, quali il VHP, è quello di garantire la sterilizzazione per ossidazione attraverso la dispersione di un gas (quindi di un mezzo in grado di raggiungere tutte le superfici esposte al suo contatto, anche le più recondite) i cui residui sono costituiti semplicemente da ossigeno e acqua e quindi assolutamente "innocui". L'utilizzo della isotecnia consente inoltre di superare l'onerosa barriera legata alle modalità di vestizione e controllo microbiologico richieste per l'accesso del personale alle aree a contaminazione controllata di grado A e B, anche se diversi controlli sono comunque attuati anche negli isolatori, per esempio sui guanti (che costituiscono la parte attiva dell'operatore), per garantirne l'integrità e l'assenza di contaminazione.

Sulla scorta di tali premesse, la FDA ha piu' volte espresso il suo favorevole parere per incentivare l'impiego della isotecnia nella produzione in asepsi di farmaci ed in particolare in quella di prodotti ad alta attività.



IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA  
PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

## PECULIARITA'



I principali aspetti da considerare e da salvaguardare nella produzione in isolatori di farmaci iniettabili altamente attivi sono i seguenti:

- CONTENIMENTO DELLE CONTAMINAZIONI (in particolare di quella aerotrasportata)
- PROTEZIONE INDIVIDUALE DEL PERSONALE
- GESTIONE DELLA CONTAMINAZIONE CROCIATA
- ASETTICITA' PROCESSO-STERILITA' DEI MATERIALI A CONTATTO E DEL PRODOTTO
- EFFICACIA DEI CICLI DI BIODECONTAMINAZIONE
- EFFICACIA DELLE BARRIERE E LORO INTEGRITA'
- GESTIONE DELL'IMPATTO AMBIENTALE DEL PROCESSO (REFLUI, SCARICHI INDUSTRIALI, LIQUIDI, GAS/ARIA)

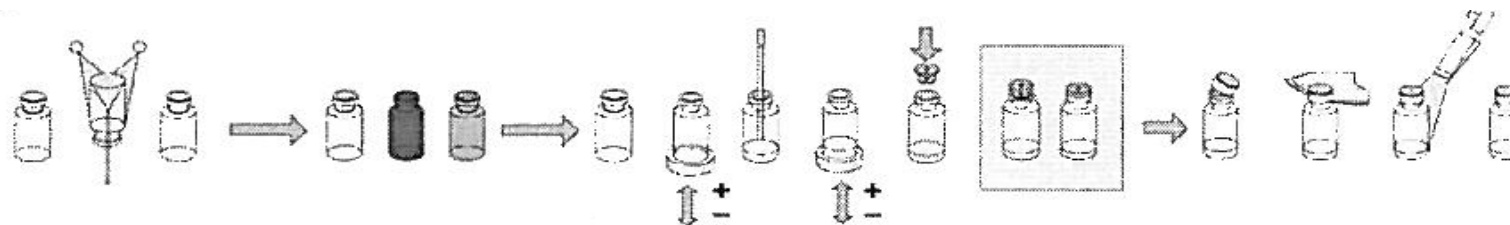


## IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

### IL PROCESSO

L'esempio cui mi riferirò è relativo ad una linea di produzione di prodotti iniettabili, liquidi o liofilizzati, in flaconi da 8 fino a 100 ml.

La linea operativa è costituita da diversi isolatori, in parte collegati in serie, in cui avvengono tutte le operazioni di produzione: pesata delle materie prime e loro solubilizzazione in serbatoi, trasferimento della soluzione ai sistemi di dosaggio, lavaggio e deproteinazione dei flaconi, ripartizione in flaconi, tappatura (completa, nel caso di liquidi - parziale, nel caso di liquidi da liofilizzare), eventuale liofilizzazione, ghieratura, lavaggio ed asciugatura esterna dei flaconi riempiti e ghierati.





IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA  
PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

## IL PROCESSO (continua ...)



Attorno al processo produttivo principale gravitano le seguenti fasi:

- I. Preparazione del circuito di ripartizione (distributore, aghi e tubazioni dedicate)
- II. Allestimento degli isolatori (pulizia e biodecontaminazione)
- III. Preparazione dei materiali di confezionamento vario (flaconi, tappi e ghiere)
- IV. Preparazione della soluzione e sua filtrazione

Tipica di un processo di produzione in isotecnia é la fase II; anche le fase IV presenta tuttavia delle peculiarità che la differenziano dalle tradizionali preparazioni di soluzioni per la tipologia di principi attivi trattati e quindi per le modalità di manipolazione dei medesimi

Le fasi , I, II, III e IV sono illustrate in dettaglio nelle diapositive a seguire



IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA  
PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

## L'ANALISI DEI RISCHI



L'adozione della linea di produzione per la produzione in asepsi di farmaci iniettabili ad alta attività è stata oggetto di una valutazione dei rischi, e conseguente determinazione del grado di rischio per quanto riguarda i principali aspetti critici del processo.

Evitando la tediosa trattazione teorico-pratica dell'approccio adottato sono di seguito riportati i principali punti oggetti di disamina e le relative considerazioni favorevoli a supporto (aree di rischio e modalità per il relativo controllo). Sono stati presi in considerazione i seguenti aspetti:

- Gestione della contaminazione chimica
- Gestione della contaminazione crociata
- Gestione della asepticità del processo
- Gestione dell'impatto ambientale
- Comparazione tra differenti tecniche aettiche nella produzione di farmaci altamente attivi

Dall'analisi di ciascuno dei precedenti aspetti emerge che gli isolatori rappresentano la soluzione più moderna ed adatta per la produzione di farmaci iniettabili altamente attivi essendo in grado di garantire un elevato controllo dei rischi associati alle principali problematiche ad essi correlate.



## IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

### COMPARAZIONE TRA DIFFERENTI TECNICHE ASETTICHE NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI



Una particolare attenzione va posta alla comparazione tra le diverse tecniche asettiche impiegabili nella produzione di farmaci altamente attivi per individuare quali sono i pregi e difetti dell'adozione di isolatori come tecnologia elettiva per questo tipo di produzioni.

Sicuramente gli aspetti di containment e garanzie di sterilità, che costituiscono i principali elementi di valutazione tecnico comparativa, giocano a favore della scelta dell'isotecnia; aspetti ai quali si associa la possibilità offerta da questa tecnica di lavorare con prodotti solventi dipendenti, o con sostanze infiammabili, grazie alla possibilità di rendere inerte l'ambiente operativo senza coinvolgere il personale e l'area ospitante.

Se la comparazione viene estesa anche a considerazioni di carattere economico si può affermare che: l'impiego delle tradizionali cleanroom comporta i minori investimenti di installazione (capital cost) ma per contro minori garanzie di asetticità, ridotto o nullo contenimento ed elevati costi di gestione (operating cost); questi ultimi legati soprattutto ai monitoraggi estensivi (microbiologici e particellari), alle pratiche di vestizione e loro controllo, alle estese superfici da condizionare ed al diffuso impiego di agenti di pulizia e disinfezione degli ambienti.

Mentre:

l'impiego dell'isotecnia comporta elevati costi di installazione garantendo però requisiti di asetticità più elevati, elevati livelli di contenimento e più contenuti costi operativi

Nelle diapositive a seguire sono presentate delle comparazioni di maggior dettaglio tra clean-room, RABS e isolatori



## IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

### COMPARAZIONE TRA DIFFERENTI TECNICHE ASETTICHE NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI (continua ...)



Progetto /argomento	Tradizionale	RABS	Isolatori
Tempi realizzazione	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tempi realizzazione infrastrutture elevati</li> <li>• Coinvolti diversi fornitori/interfacce</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tempi realizzazione infrastrutture elevati</li> <li>• Coinvolti diversi fornitori/interfacce</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tempi realizzazione infrastrutture mediamente, anche se non significativamente, inferiori</li> <li>• Impianto principale più complesso</li> </ul>
Costi iniziali dello stabilimento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Costi noti (da storico consolidato)</li> <li>• Elevato peso degli ambienti classificati</li> <li>• Costi di ingegneria e per sistemi HVAC possono essere significativi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Costi più elevati rispetto alle cleanroom</li> <li>• Costi aggiuntivi degli equipaggiamenti supplementari</li> <li>• Costi di ingegneria e per sistemi HVAC possono essere significativi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevati costi dell'installazione principale</li> </ul>
Durata qualificazione	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solitamente da 6 a 9 mesi</li> <li>• Nessun particolare problema</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solitamente da 6 a 9 mesi</li> <li>• Potrebbe, in teoria, evitare qualche aspetto controverso degli isolatori</li> <li>• Potrebbero risultare nuove esigenze con proprie controversie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solitamente da 6 a 9 mesi</li> <li>• Periodi più lunghi rispecchiano eccessi di richieste piuttosto che barriere tecniche insormontabili</li> </ul>
Ostacoli di qualifica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Problemi conosciuti e facili da risolvere</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuovi problemi richiedono nuove soluzioni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuovi problemi richiedono nuove soluzioni</li> </ul>
Costi operativi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linea di base</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Superiori a quelli convenzionali</li> <li>• Poche opportunità per ridurre i costi che sono esclusivi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inferiori a cleanroom</li> <li>• Risparmi nei vestiti, disinfettanti, monitoraggi ambientali</li> <li>• Costi aggiuntivi per VHP e tempi richiesti per biodecontaminazioni</li> </ul>



## IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

### COMPARAZIONE TRA DIFFERENTI TECNICHE ASETTICHE NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI (continua ...)



Progetto /argomento	Tradizionale	RABS	Isolatori
Barriere operative	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Nessuna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Meno complesse rispetto agli isolatori</li> <li>•Aadattamento più semplice</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Richiedono tanti elementi nuovi</li> <li>•Diverso approccio</li> </ul>
Allestimento linea	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Condizionata da operatività/operatori</li> <li>•Forte impatto operatori e conseguenti rischi contaminazione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Condizionata da operatività/operatori</li> <li>•Lento, dovuto ad accesso limitato</li> <li>•Impatto operatori e conseguenti rischi contaminazione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Condizionata da Operatività/operatori</li> <li>• Lento, dovuto ad accesso limitato</li> <li>• contaminazione sotto controllo per presenza isolatore</li> </ul>
Sanitizzazione ambientale	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Sanitizzazione eseguita da personale vestito adeguatamente</li> <li>•Riproducibilità e convalida legati a manualità</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Sanitizzazione eseguita da personale vestito adeguatamente</li> <li>•Riproducibilità e convalida legati a manualità</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Decontaminazione riproducibile con agente sporicida</li> <li>•Esigenze di decontaminazione definite in modo chiaro e solitamente armonizzate</li> <li>•Riproducibilità elevata e conseguente validità della convalida</li> </ul>
Linea in condizioni operative	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Elevata invasività operatori</li> <li>•Rischio di contaminazione più elevato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•L'accesso ridotto rallenta gli interventi</li> <li>•Rischio di contaminazione ridotto rispetto a cleanroom ma meno efficace degli isolatori</li> <li>•Interventi a porte aperte sono rischiosi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Accesso limitato rallenta gli interventi</li> <li>•Il rischio di contaminazione è inferiore rispetto alle altre due pratiche operative</li> </ul>
Monitoraggio ambientale	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Metodi ben definiti</li> <li>•Prestazioni generalmente eccellenti con escursioni occasionali</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Metodi ben definiti ma possibili adattamenti potrebbero essere richiesti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Metodi ben definiti ma possibili adattamenti potrebbero essere richiesti</li> <li>•Prestazioni eccellenti</li> </ul>



## IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

### COMPARAZIONE TRA DIFFERENTI TECNICHE ASETTICHE NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI (continua ...)



Progetto /argomento	Tradizionale	RABS	Isolatori
Process Simulation	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Prestazioni eccellenti ma fortemente condizionate da impatto umano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Prestazioni eccellenti ma ancora limitate esperienze in merito</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Prestazioni eccellenti</li> </ul>
Impatto sul personale	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ambiente conosciuto</li> <li>•Protezione minima dell'operatore</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ambienti separati ma sostanzialmente molto meno efficaci degli isolatori</li> <li>•Protezione limitata dell'operatore</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Sostanzialmente rimosso dall'area critica</li> <li>•Isolatori chiusi assicurano la protezione degli operatori dall'esposizione alle sostanze altamente attive</li> </ul>
Pulizie	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Pulizie manuali delle superfici</li> <li>•Problema di difficile soluzione quando si trattano sostanze altamente attive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Pulizie manuali delle superfici</li> <li>•Problema di difficile soluzione quando si trattano sostanze altamente attive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ampia protezione dal contatto con il prodotto, CIP possibile</li> <li>•Pulizie manuali delle superfici protette da barriera</li> <li>•Accesso operatori rallenta pulizie nelle fasi in cui il sistema è chiuso</li> </ul>
Cambio formato	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Di facile esecuzione</li> <li>•Rischio di contaminazione microbica più elevato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Di facile esecuzione</li> <li>•Rischio di contaminazione microbica più elevato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Di facile esecuzione (isolatore aperto)</li> <li>•Rischi di contaminazione microbica ridotti da successiva biodecontaminazione superfici già sanitizzate</li> </ul>
Idoneità per utilizzo in campagne di produzione	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Considerato più semplice da convalidare</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Impatto carryover da determinare</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Concettualmente facile</li> <li>•Carryover del prodotto puo' rappresentare una obiezione</li> </ul>



## IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

### COMPARAZIONE TRA DIFFERENTI TECNICHE ASETTICHE NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI (continua ...)



Progetto /argomento	Tradizionale	RABS	Isolatori
Manutenzione del sistema	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Non disponibile lato sporco attrezzature per accesso attività manutentive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Manutenzione possibile su lato sporco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Facile manutenzione sul lato sporco in fase di processo</li> </ul>
Complessità	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Sistemi meno complessi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Sistemi meno complessi degli isolatori</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Più controlli, equipaggiamento e strumenti richiesti</li> <li>•Decontaminazione aggiunge un ulteriore elemento</li> </ul>
Contenimento	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Limitato, elevata esposizione degli operatori</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Migliorato, dovuto ad una separazione più significativa, ma non assoluta, degli operatori</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Quasi perfetto, grazie alla completa separazione fisica dell'ambiente di lavoro dagli operatori</li> </ul>
Novità	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Nessuna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Nuova tecnologia con i propri limiti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Impatto da gestire</li> </ul>
Punti di vista Regolatorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Tecnologia consolidata</li> <li>•Riconosciuta meno efficiente sta diventando obsoleta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Tecnologia convalidata e ben accolta</li> <li>•Riconosciuta meno efficiente degli isolatori</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Considerata superiore</li> <li>•Implementazione più rapida fuori USA</li> </ul>
Prospettive industriali	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Tecnologia consolidata con limitazioni conosciute</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Tecnologia consolidata con limitazioni conosciute</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Tecnologia innovativa, può portare a dei costi incontrollabili di progetto e gestione</li> </ul>
Intangibili	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Facile da realizzare</li> <li>•Non l'ultimo approccio ne' il più sicuro</li> <li>•Soggetto ad impatto innovazione che può limitare il periodo di vita utile. Sarà considerato ancora GMP nel giro di 10 anni?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Facile da implementare</li> <li>•Non l'ultimo approccio ne' il più sicuro</li> <li>•Ulteriori miglioramenti non sembrano essere possibili</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Più efficiente una volta totalmente operativo</li> <li>•Tecnologia innovativa in fase di consolidamento</li> <li>•Migliorie nel design sono in corso</li> </ul>



## IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

### IL PARERE DELLE AUTORITA' REGOLATORIE - FDA



La FDA, nella piu' recente linea guida sulle produzioni in asepsi, cita gli isolatori 55 volte.

*Nella stessa guida é riportato: «a well designed positive pressure isolator, supported by adequate procedures for its maintenance, monitoring and controls, offers tangible advantages over traditional aseptic processing, including fewer opportunities for microbial contamination during processing».*

In aggiunta, la FDA riconosce che la rimozione del contributo «contaminante» degli operatori dalle zone critiche ha come effetto l'incremento delle condizioni di asepsi riportando nella guidance la seguente affermazione: *« In contrast, a process conducted in an isolator ... can have a low risk of contamination because of the lack of direct human intervention and can be simulated with a lower number of units as a proportion of the overall operation ».*

Recentemente Richard Friedman della FDA ha affermato che se dovesse realizzare quest'oggi un nuovo stabilimento farmaceutico non utilizzerebbe delle cleanrooms, in linea con il positivo trend di crescita di questa tecnologia, raccomandando l'impiego di isolatori in particolare per la produzione di farmaci altamente attivi.

L'incentivazione all'uso di tecnologie innovative nella produzione dei farmaci , nella fattispecie anche gli isolatori, si inserisce appieno nella filosofia espressa dalla FDA nel documento che concerne le prospettive dell'industria farmaceutica per il XXI secolo.



## IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

### IL PARERE DELLE AUTORITA' REGOLATORIE - EMEA



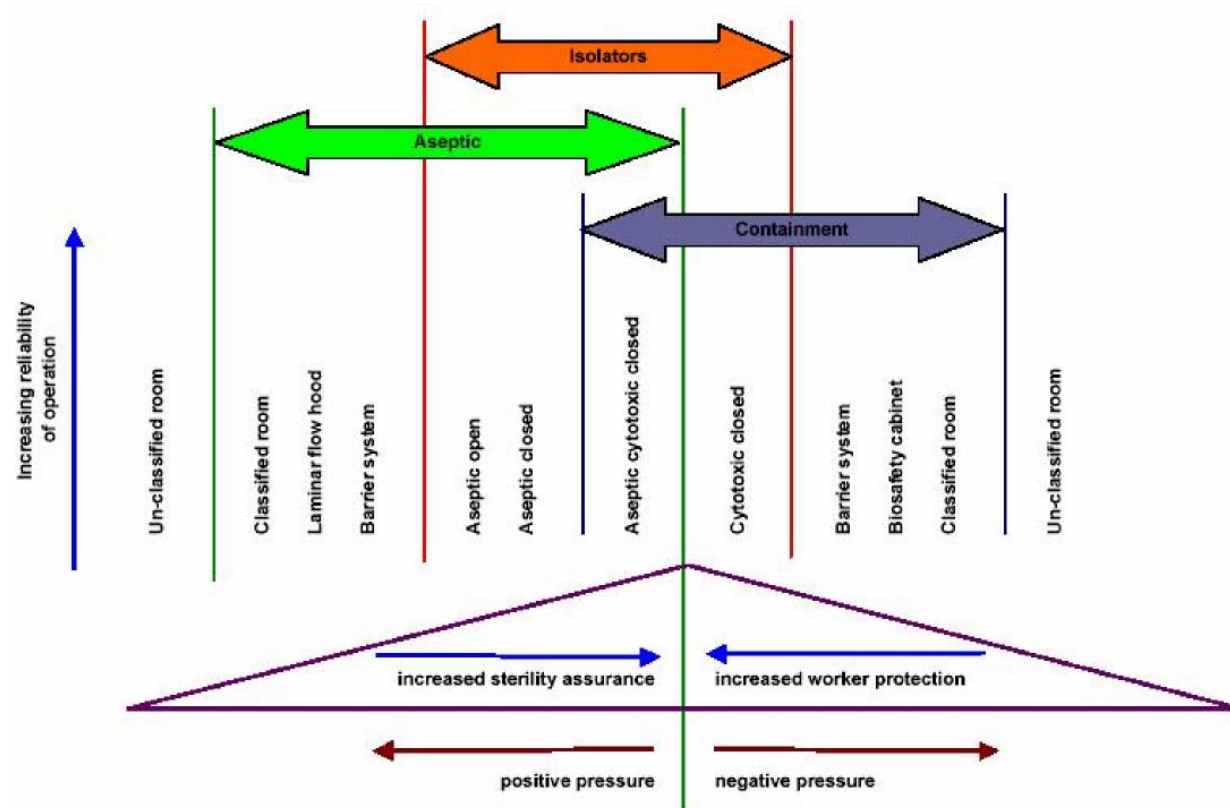
L'EMA é sicuramente meno esplicita della FDA nell'esprimere la propria opinione riguardo alle tecnologie piu' adeguate per la produzione in asepsi, in particolare di farmaci altamente attivi. La FDA é stata infatti la prima Autorità Regolatoria a pronunciarsi favorevolmente in merito agli isolatori nella guidance del 2004.

Nonostante quanto sopra esistono molte piu' applicazioni di isotecnia in Europa piuttosto che negli Stati Uniti ed il numero di esse che sono state approvate, e continuano ad essere approvate, dall'EMA sembrerebbe indicare il favorevole punto di vista dell'Autorità Regolatoria Europea verso questa tecnologia.



# IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

## STANDARD INDUSTRIALI - CONFRONTO





## IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

### STANDARD INDUSTRIALI - TENDENZE



Considerato il costo associato alla realizzazione di una linea di produzione in asepsi con l'impiego di isolatori e la difficoltà a reperire personale qualificato ed esperto in questo ambito, molte compagnie preferiscono indirizzare la loro richiesta produttiva presso terzi.

Dato che, sempre più frequentemente, la revisione completa delle capacità di contenimento di un sito sta divenendo parte critica nei rapporti di due-diligence preparati dai clienti.

Ne consegue che:

... i terzisti, operanti in questo ambito non in grado di presentare un adeguato sistema di mantenimento e controllo del containment non sono suscettibili di contratto con l'evidente risultato che le compagnie terze operanti in questa nicchia di mercato sono messe a rischio di continuità quando offrono la loro ridotta capacità di lavorare sostanze altamente attive in clean-room. Se si considerano inoltre sia la capacità degli isolatori di garantire un maggior livello di SAL sia l'immagine innovativa che essi rappresentano per il mondo farmaceutico, una loro scelta diviene oggi quasi obbligata.

Da una analisi dei trend, risulta che:

- nel 1998 sono stati consegnati 84 impianti di ripartizione aseptica in isolatori
- nel 2000 il loro numero è aumentato a 174
- nel 2002 sono state fornite ulteriori 27 unità e nel 2004, 57

**Per un totale di 258 realizzazioni.**

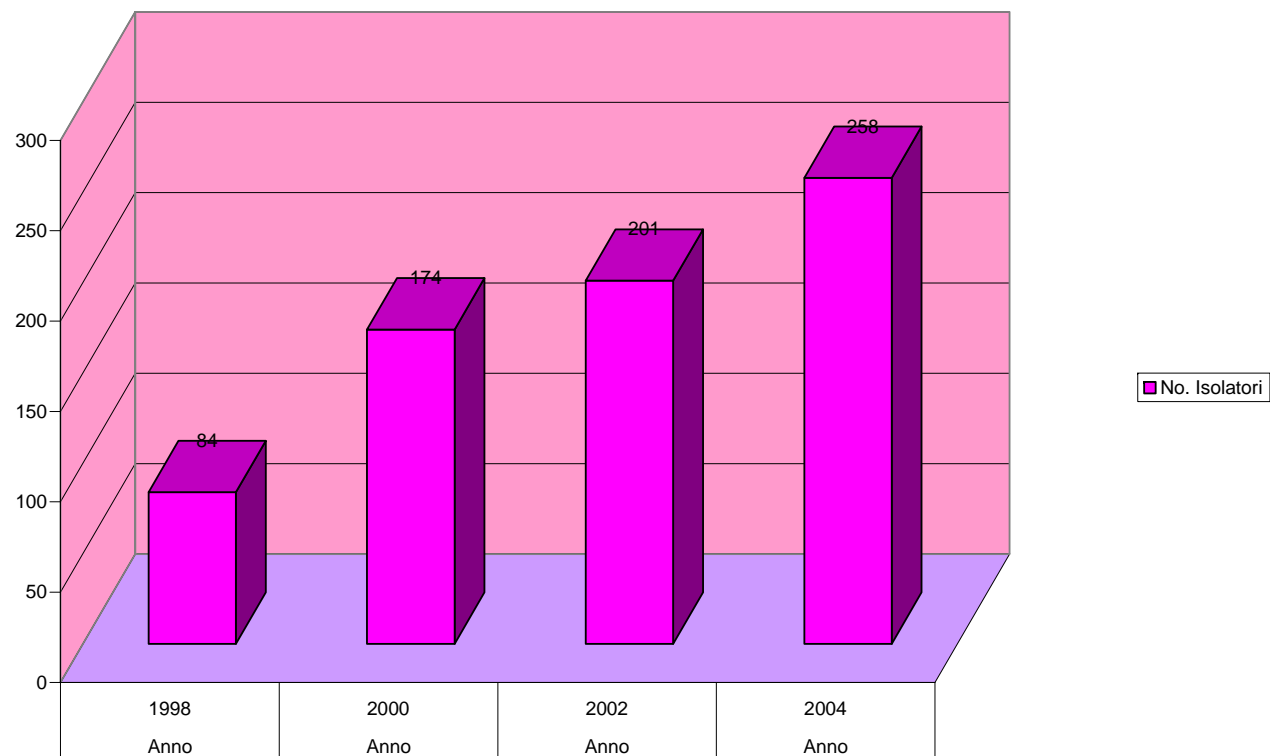


# IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

## STANDARD INDUSTRIALI E TENDENZE



No. Isolatori





## IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

### STANDARD INDUSTRIALI E TENDENZE



Il trend di crescita evidenziato nella precedente slide é confermato dalle seguenti considerazioni:

- la continua crescita dei farmaci ad alta attività rispetto a quelli « tradizionali » (nel 1995 solo il 5% dei principi attivi apparteneva alla categoria degli Hig Potency mentre nel 2005 questa percentuale é aumentata al 50%!)
- il numero elevato di prodotti farmaceutici ad alta attività di cui é prevista la scadenza brevettuale tra il 2010 e 2011
- il crescente aumento dei principi ad alta attività come fenomeno legato ad una riduzione dei dosaggi e conseguentemente degli effetti collaterali
- le crescenti richieste in materia di sicurezza per il personale di ridurre i livelli di esposizione (OEL's)
- l'elevato impatto dei fallimenti della sterilità sui costi e sull'immagine aziendale



## IMPIEGO DELLA ISOTECNIA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI ALTAMENTE ATTIVI

### RIFERIMENTI NORMATIVI



1. FDA, *Guidance for Industry - Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice - Appendix 1: Aseptic Processing Isolators*, September 2004
2. ISO, 14644-7 - *Cleanrooms and associated controlled environments - Part Z: Separative devices (clean air hoods, gloveboxes, isolators and mini environments)*, October 2004
3. PDA, *Technical Report N° 34 - Design and Validation Of Isolator System for Manufacturing and Testing of Health Care Products*, June 2001
4. PIC/S, PI 014-1 - *Recommandation - Isolator used for aseptic processing and sterility testing*, June 2002
5. EU GMP: Eudra I ex vol.4: *Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practices - Annex 1 pag 66*