

ASCCA *news*

LA RIVISTA PER IL CONTROLLO DELLA CONTAMINAZIONE AMBIENTALE

Rivista trimestrale anno XXXVI - Poste Italiane S.p.A. Spedizione in abbonamento Postale - D.L. 359/2003 - (Conv. in L. 27/02/2004 N. 46) Art. 1 Comma 1, DCB Milano



ASCCA

Point of Care per le Terapie Avanzate

C. Zanini¹, M. Torti², F. Severina¹, M. Cremonini² (¹BioAir Spa, ²Mangini Srl)

Parole chiave

ATMP | ISOLATORI | CAMERE BIANCHE PREFABBRICATE | POINT OF CARE

I farmaci di terapia avanzata hanno assunto un'importanza rilevante in ambito clinico e in quello della ricerca in quanto hanno le potenzialità per rivoluzionare il trattamento di un notevole numero di patologie. Poiché la loro produzione deve avvenire seguendo i criteri GMP, particolare attenzione deve essere data agli ambienti in cui vengono lavorati. In questo articolo verranno mostrate soluzioni prefabbricate, mettendone in luce le caratteristiche tecniche

L'uso di cellule prelevate dal paziente stesso o da donatori compatibili, quindi ingegnerizzate e reintrodotte nel paziente, sta aprendo nuove strade per il trattamento di malattie gravi, finora non trattabili o croniche. Tutto questo ampio spettro di *farmaci biologici* viene classificato come "Advanced Therapy Medicinal Products" (ATMPs), ossia Prodotti Medicinali di Terapia Avanzata.

Sistemi Chiusi

Per la produzione di ATMPs, in parallelo all'uso classico di sistemi aperti, e cioè di camere bianche ad elevatissimo controllo ambientale (Grado B) con cabine a flusso laminare in Grado A, il progresso tecnologico, guidato dalle normative internazionali, ha permesso di portare sul mercato i cosiddetti *sistemi chiusi* (isolatori), che si sono dimostrati strumenti altamente sofisticati per la produzione di ATMPs, ma nel contempo molto semplici da utilizzare anche in processi complessi, garantendo una elevatissima *protezione crociata* operatore/prodotto così come indica l'impianto normativo. L'isolatore, ambiente chiuso classificato in Grado A e posizionato in ambienti a contaminazione controllata, classificati di Grado D, come indicato nell'Eudralex vol. 4 annex 1 e Part IV, permette una sicurezza estremamente più efficace sia per il farmaco sia per l'operatore, grazie alla barriera fisica, costituita dall'isolatore, che consente un'estrema mitigazione del rischio di contaminazione, elemento questo fondamentale per le Buone Pratiche di Fabbricazione.

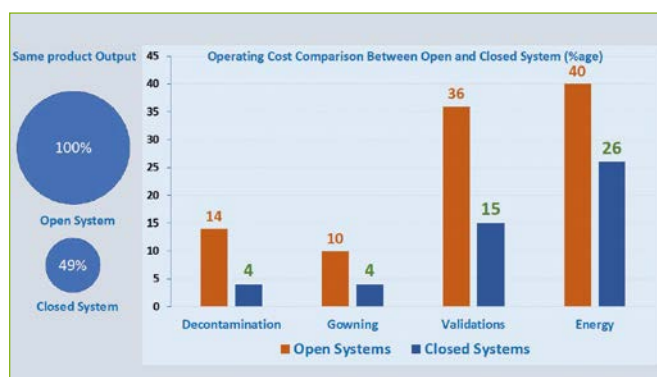
Le Buone Pratiche di Fabbricazione o GMP (Good Manufacturing Practices) sono le linee guida che devono essere applicate alla fabbricazione di un qualsiasi farmaco, inclusi gli ATMPs, per assicurare che il farmaco somministrato sia conforme a requisiti minimi di qualità.

Oltre a risultare di fondamentale importanza per la sicurezza del ciclo produttivo, svolto in ambiente regolato, gli isolatori permettono di ottenere notevoli riduzioni del Total Cost of Ownership (TCO), o Costo Totale di Proprietà.

Com'è noto, il costo totale di proprietà include il prezzo di

acquisto di un particolare bene, più i costi operativi, per tutta la durata della vita del bene. Considerare il costo totale di proprietà, nel decidere un investimento, consente di valutare il valore a lungo termine di un acquisto.

È stato dimostrato che optare per un *sistema chiuso* piuttosto che per uno aperto per la produzione di ATMPs, pur con investimenti iniziali simili, consente di ottenere, a parità di output produttivo, un risparmio di oltre il 50% dei costi operativi, riducendo drasticamente non solo i costi energetici dell'impianto e il suo footprint ecologico, ma anche quelli relativi ai consumabili, alla decontaminazione ambientale, alle validazioni, migliorando al contempo il comfort e produttività dell'operatore (vedi Figura 1).



▲ FIGURA 1 - COMPARAZIONE TRA SISTEMI APERTI E SISTEMI CHIUSI (FONTE: BIOAIR)

Camere bianche prefabbricate

La realizzazione di una camera bianca richiede in genere tempi e costi molto elevati di costruzione, e richiede la disponibilità nelle strutture esistenti (o in quelle di progetto) di notevoli volumi da dedicare alla realizzazione dell'impianto. Una camera bianca a struttura prefabbricata equipaggiata con uno o più isolatori per la produzione di ATMPs rappresenta una grande semplificazione, rispetto alla rea-

lizzazione classica di ambienti ad atmosfera controllata, consentendo a istituzioni e/o aziende di avere un'area di produzione per terapie avanzate totalmente fruibile in un unico passaggio e in tempi brevi. Questo permette di avere un *Point of Care* a basso costo pensato come una soluzione facilmente installabile in spazi esterni, parcheggi o prati, all'interno degli ospedali dove la produzione di ATMPs verrà implementata.

La camera bianca modulare formata da prefabbricati, contiene elementi costitutivi specificamente progettati per creare un *Point of Care*, permanente, e camere bianche in Grado D a basso costo, dotate di isolatori e in grado di essere installate negli spazi esterni degli ospedali o centri di ricerca.

La struttura è quindi dotata di tutte le attrezzature necessarie per la produzione ATMP in un ambiente regolato conforme alle raccomandazioni GMP. Il *building block design* consente una completa personalizzazione della struttura, dalla forma dello spogliatoio a un layout multispazio che può includere più di una camera bianca. Inoltre, la struttura può essere facilmente ampliata o modificata dopo l'installazione, aggiungendo nuovi elementi costruttivi personalizzati.

L'installazione delle strutture prefabbricate è molto semplice e non richiede strutture preinstallate o collegamento agli edifici ospedalieri (vedi Figura 2).



▲ FIGURA 2 - LAYOUT CAMERA BIANCA MODULARE FORMATA DA PREFABBRICATI

Caratteristiche tecniche della struttura

La tipologia costruttiva è quella di edifici prefabbricati in carpenteria metallica leggera modulare, che consentono tempi di produzione ridotti, una semplicità di montaggio con ottimizzazione dei costi di trasporto.

La struttura portante è composta da profili piegati a freddo di spessore variabile secondo le dimensioni e i carichi di lavoro richiesti. La copertura del tetto è realizzata mediante pannelli sandwich con spessore 60 mm. La coibentazione è ottenuta con schiumatura in continuo di resine poliuretatiche autoestinguenti, iniettata tra due supporti metallici zincati a caldo con spessore di 0,5 mm. Il solaio consiste in una struttura portante composta da profili in ferro piegati a freddo e zincati a caldo.

Il piano di calpestio è composto da perline in plastica riciclata e rigenerata, antibatterica dello spessore di 30 mm sulle quali vengono fissate le lastre in legnocomento da circa 10 mm. Il pavimento prevede un isolamento realizzato mediante l'impiego di materassini di lana imbustata e un rivestimento con teli in PVC termosaldati; la sua portata può essere definita in base ai carichi da sopportare.

La parete prefabbricata esterna è composta da pannelli tipo "sandwich" di spessore pari a 60/80 mm. Anche in questo caso la coibentazione è ottenuta con schiumatura in continuo di resine poliuretatiche autoestinguenti (densità: 40 Kg/m² e trasmittanza 0,37 W/mq²K), iniettata tra due supporti metallici zincati a caldo aventi spessore standard di 0,5 mm.

Le finestre, sono realizzate con telaio in alluminio anodizzato di colore argento e vetrocamera 4/6/4 con Valore Ug - W/(m².K) 3.3.

L'impianto di ventilazione meccanica e climatizzazione è del tipo a parziale ricircolo o a tutt'aria esterna.

I fluidi termovettori sono prodotti da una pompa di calore con modulo idronico e serbatoio di accumulo (se non disponibili).

L'impianto è progettato per ottenere le seguenti prestazioni:

- rinnovare l'aria con o senza ricircolo.
- filtrare l'aria immessa negli ambienti con filtri assoluti (H14);
- mantenere i diversi ambienti in adeguate condizioni di pressione o sottopressione rispetto all'ambiente esterno;
- climatizzare (T 20÷26 °C; U.r. 40÷60%) mediante le batterie calda-fredda e di postriscaldamento e l'umidificatore a vapore elettrico;
- estrarre l'aria dalle aree critiche filtrandola con filtri assoluti (H14), attraverso doppio sistema canister.

Tutti i parametri significativi sono costantemente monitorati da un sistema di automazione per regolare il funzionamento degli impianti e per segnalare eventuali anomalie.

Ambienti modulari in container

Esiste un'altra alternativa. Si parla di una struttura semplificata ma completa che consente di attrezzare un container da 40' con tutti gli ambienti essenziali per la produzione in ambiente regolato di ATMPs, e cioè: zona tecnica, spogliatoi, magazzino prodotti, sistemi di trasferimento e decontaminazione e ovviamente una zona ad atmosfera controllata in Grado D in cui è installato un isolatore per la produzione di ATMPs (vedi Figura 3).



▲ FIGURA 3 - LAYOUT DI UN CONTAINER

Il container non richiede accessori o strutture esterne né la realizzazione di impianti ad-hoc: una volta collegato alla rete delle utenze necessarie è in grado di operare autonomamente.

Caratteristiche tecniche della struttura

Le caratteristiche degli ambienti modulari in container permettono una migliore trasportabilità dei moduli già preassemblati, con struttura portante metallica e pareti e controsoffitti specifici per laboratori a contaminazione controllata.

Prevedono un intervento chiavi in mano comprensivo di fornitura di isolatori, apparecchiature da laboratorio e arredi con impiantistica conforme agli standard per gli ambienti farmaceutici classificati ISO8, ISO7 (ISO 14644 Cleanrooms and associated controlled environments).

Hanno una struttura portante metallica con interni, pareti e controsoffitti specifici per laboratori a contaminazione controllata.

La tecnologia del sistema chiuso permette così di compattare una mini cell factory all'interno di un container a

grandezza naturale, garantendo fra l'altro un facile e veloce trasporto da un ospedale all'altro e consente a un ospedale periferico di disporre un Point of Care per terapie avanzate in tempi estremamente rapidi.

Conclusioni

I farmaci biologici rappresentano una nuova frontiera della medicina che permette di risolvere patologie a oggi non trattabili con i farmaci di sintesi.

La loro fabbricazione richiede tuttavia competenze, infrastrutture, e tecnologie complesse che rendono questi farmaci ad alto impatto economico.

La sicurezza della produzione in isolatori, che garantiscono la separazione fisica prodotto-operatore così come la possibilità di strutture flessibili e veloci da realizzare, quali i prefabbricati o i container, by-passano queste criticità in un'ottica di fruizione di questi nuovi farmaci più ampia possibile.

**Per avere ulteriori informazioni sull'articolo
inviare una email a redazione@asccanews.it**



Associazione per lo Studio
ed il Controllo della
Contaminazione Ambientale

CAMPAGNA SOCI 2023
PER SCOPRIRE TUTTI I
VANTAGGI RISERVATI AI
NOSTRI SOCI VISITA
www.ascca.net

Contamination Control 4.0

**QUALITY
BY
DESIGN**

Il nostro modo di essere

Let's connect to the ASCCA experience!

Rimanere aggiornati sulle attività di ASCCA è ancora più facile!

Dopo LinkedIn
e YouTube,
ASCCA è approdata
anche su
Facebook e Instagram.

Attraverso le nostre pagine social
vi accompagneremo, giorno dopo
giorno, nel mondo di ASCCA per farvi
conoscere l'impegno divulgativo e
formativo, i lavori in programma, i
contenuti tecnici in aggiornamento
e soprattutto per interagire
direttamente con i professionisti che
ne fanno parte creando momenti di
confronto e arricchimento reciproco.



ASCCA c'è, manca solo il tuo click!