

GENERALITA'

LA PRODUZIONE DI FORME FARMACEUTICHE STERILI PUO' ESSERE CLASSIFICATA IN TRE CATEGORIE A SECONDA DEL MODO DI PRODUZIONE:

PRODUZIONE DI FORME FARMACEUTICHE STERILIZZATE NEL CONTENITORE FINALE. E' IL METODO PREFERITO, QUANDO E'

POSSIBILI APPLICARLO

PRODUZIONE DI FORME FARMACEUTICHE IN ASEPSI. LE FORME

FARMACEUTICHE VENGONO ASSEMBLATE IN ASEPSI A PARTIRE

DA MATERIE PRIME E CONTENITORI STERILI

PRODUZIONE DI FORME FARMACEUTICHE STERILI IN CUI IL PRINCIPIO ATTIVO PUO' PORRE PROBLEMI DI TOSSICITA' E SICUREZZA PER GLI OPERATORI.

LAVORAZIONE IN ASEPSI:

AMBIENTI CONTROLLATI

LA NATURA TERMOLABILE DI MOLTI MODERNI FARMACI SINTETICI O BIOTECNOLOGICI, CHE NON POSSONO SUBIRE UNA STERILIZZAZIONE NEI CONTENITORI FINALI, HA RESO SEMPRE PIU' IMPORTANTE E DIFFUSA LA TECNICA DI LAVORAZIONE IN ASEPSI.

IL MANTENIMENTO DELLE CONDIZIONI DI ASEPSI DURANTE QUALUNQUE PROCESSO DI LAVORAZIONE, ESEGUITO DA APPARECCHIATURE O DALL' UOMO, E' STRETTAMENTE DIPENDENTE DALL' AMBIENTE DI LAVORO, CHE DEVE ESSERE UN AMBIENTE MICROBIOLOGICAMENTE CONTROLLATO. IL CONCETTO DI AMBIENTE CONTROLLATO SI OPPONE A QUELLO DI AMBIENTE NON CONTROLLATO, LA CUI ATMOSFERA CONTIENE UN AEROSOL NATURALE FORMATO DA PARTICELLE PRODOTTE DA UN' AMPIA VARIETA' DI FONTI.

AMBIENTI NON CONTROLLATI

LE PARTICELLE SOSPENSE NELL' ATMOSFERA DI UN AMBIENTE NON CONTROLLATO POSSONO ESSERE PARTICELLE VITALI, CIOE' PARTICELLE CHE VEICOLANO MICRORGANISMI SIA IN FORMA VEGETATIVA CHE SPORALE, OPPURE PARTICELLE NON VITALI.

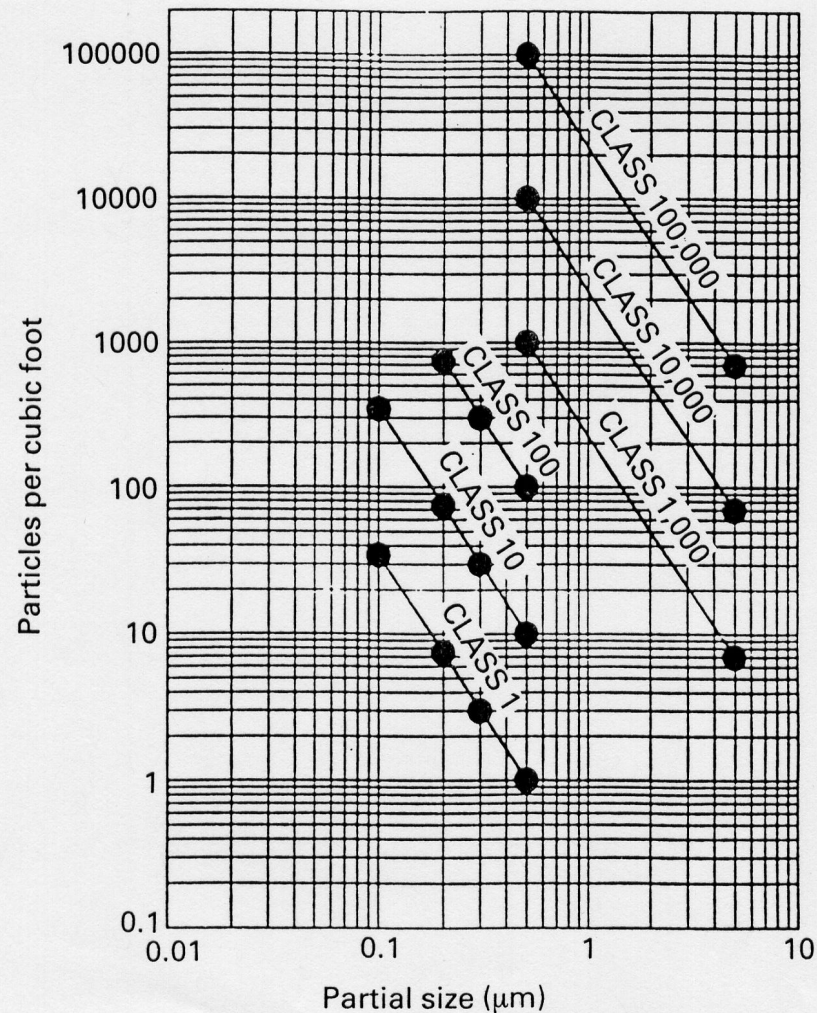
LA CONCENTRAZIONE DI PARTICELLE TOTALI PRESENTI NELL' ATMOSFERA DI UN AMBIENTE CONTROLLATO PUO' VARIARE AMPIAMENTE, OSCILLANDO IN GENERE TRA 10^8 E 10^{13} /m³. ANCHE IL RAPPORTO PARTICELLE VITALI/PARTICELLE NON VITALI PUO' VARIARE, ESSENDO IN GENERE COMPRESO TRA 1:500 E 1:20000. IL NUMERO DI PARTICELLE VITALI IN UN AMBIENTE CHIUSO E' DIRETTAMENTE PROPORZIONALE AL NUMERO DI INDIVIDUI CHE SI TROVANO IN ESSO.

IL CORPO UMANO, ANCHE IN CONDIZIONI DI RIPOSO, ELIMINA CONTINUAMENTE NELL' AMBIENTE FRAMMENTI DI CUTE, CAPELLI E GOCCIOLINE DI SALIVA, CHE VEICOLANO MICRORGANISMI (SOPRATTUTTO STAFILOCOCCI, MICROCOCCI E DIFTEROIDI).

US FEDERAL STANDARD 209

I LIVELLI DI CONTAMINAZIONE PARTICELLARE DI UN AMBIENTE VENGONO CLASSIFICATI SECONDO VARI STANDARD; IL PIU' UTILIZZATO E' L' US FEDERAL STANDARD 209.

LO STANDARD FEDERALE US 209 E' STATO INTRODOTTO NEL 1963 E VIENE PERIODICAMENTE REVISIONATO (IL 209D E' DEL 1988); ESSO CLASSIFICA GLI AMBIENTI IN BASE AL NUMERO DI PARTICELLE TOTALI (VITALI E NON VITALI) DI UNA DATA GRANDEZZA ($0.5 \mu\text{m}$) PRESENTI IN UN PIEDE CUBICO D' ARIA [1 PIEDE (*foot*) = 30.48 cm]



US FEDERAL STANDARD 209D

Table 2 — Environmental classification: Federal Standard 209D

Class	Class limits, in particles per cubic foot, of sizes greater than or equal to sizes shown (μm)				
	0.1	0.2	0.3	0.5	5.0
1	35	7.5	3	1	—
10	350	75	30	10	—
100	—	750	300	100	—
1 000	—	—	—	1 000	7
10 000	—	—	—	10 000	70
100 000	—	—	—	100 000	700

SECONDO QUESTO STANDARD L'ARIA AMBIENTALE VIENE CLASSIFICATA IN 6 CLASSI, A SECONDA DEL NUMERO DI PARTICELLE DI UNA CERTA DIMENSIONE PRESENTI IN UN PIEDE CUBICO.

FS209E Table 1 : Airborne Particulate Cleanliness Classes

Metric	Imperial	0.1 μm		0.2 μm		0.3 μm		0.5 μm		5 μm	
		M	Class	m^3	ft^3	m^3	ft^3	m^3	ft^3	m^3	ft^3
1		350	9.91	75.7	2.14	30.9	0.875	10	0.283		
1.5	1	1,240	35.0	265	7.5	106	3.00	35.3	1.00		
2		3,500	99.1	757	21.4	309	8.75	100	2.83		
2.5	10	12,400	350	2,650	75.0	1,060	30	353	10		
3		35,000	991	7,570	214	3,090	87.5	1,000	28.3		
3.5	100			26,500	750	10,600	300	3,530	100		
4				75,700	2140	30,900	875	10,000	283		
4.5	1,000							35,300	1,000	247	7.00
5								100,000	2,830	618	17.5
5.5	10,000							353,000	10,000	2,470	70
6								1,000,000	28,300	6,180	175
6.5	100,000							3,530,000	100,000	24,700	700
7								10,000,000	283,000	61,800	1,750

LA TECNOLOGIA *BOWL-FIILL-SEAL* (O *FORM-FIILL-SEAL*) PER LA LAVORAZIONE ASETTICA DI PARENTERALI E' UN PROCESSO ALTAMENTE AUTOMATIZZATO CHE AVVIENE QUASI COMPLETAMENTE ISOLATO DALL' AMBIENTE.

UN ALTRO APPROCCIO CHE PUO' ESSERE ADOTTATO PER PROTEGGERE UN PRODOTTO E' QUELLO DI ISOLARE IL SUO PROCESSO PRODUTTIVO DALL' AMBIENTE GENERALE, CONFINANDOLO AD UN AMBIENTE CONTROLLATO. LA TECNOLOGIA CHE VIENE APPLICATA IN QUESTI CASI E' QUELLA DELLE *CLEAN ROOM*.

PER *CLEAN ROOM* SI INTENDE "UNO SPAZIO IN CUI L' ARIA (LA SUA FILTRAZIONE E LA SUA DISTRIBUZIONE), I MATERIALI COSTRUTTIVI E LE PROCEDURE DI PULIZIA SONO TALI DA CONSENTIRE IL CONTROLLO DELLA CONCENTRAZIONE DI PARTICELLE SOLIDE PRESENTI NELL' ATMOSFERA, IN MODO TALE CHE QUESTA CONCENTRAZIONE CORRISPONDA AI LIVELLI DEFINITI DALL' US FEDERAL STANDARD 209D, O ALLA SUA REVISIONE PIU' RECENTE". (IES Recommended Practice IES-RP-CC- 006-84T, *Testing Clean Rooms*, Institute of Environmental Sciences, Mount Prospect, Illinois).

TECNOLOGIA DELLE *CLEAN ROOM*

LA TECNOLOGIA DELLE *CLEAN ROOM* SI BASA SU DIVERSI ELEMENTI

- QUALITA' DELL' ARIA FORNITA
- TIPO DI FLUSSO D' ARIA NELL' AMBIENTE
- PRESSIONE DELL' ARIA NELL' AMBIENTE
 - MATERIALI COSTRUTTIVI
 - PROGETTO DELLA *CLEAN ROOM*
- RAPPORTO TRA L' AREA *CLEAN ROOM* E GLI AMBIENTI NON CONTROLLATI DELL' INDUSTRIA
 - SISTEMA DI PULIZIA
- ABBIGLIAMENTO DEGLI OPERATORI



100.000
per minuto



500.000
per minuto



1.000.000
per minuto



2.500.000
per minuto

ARIA: QUANTITA'

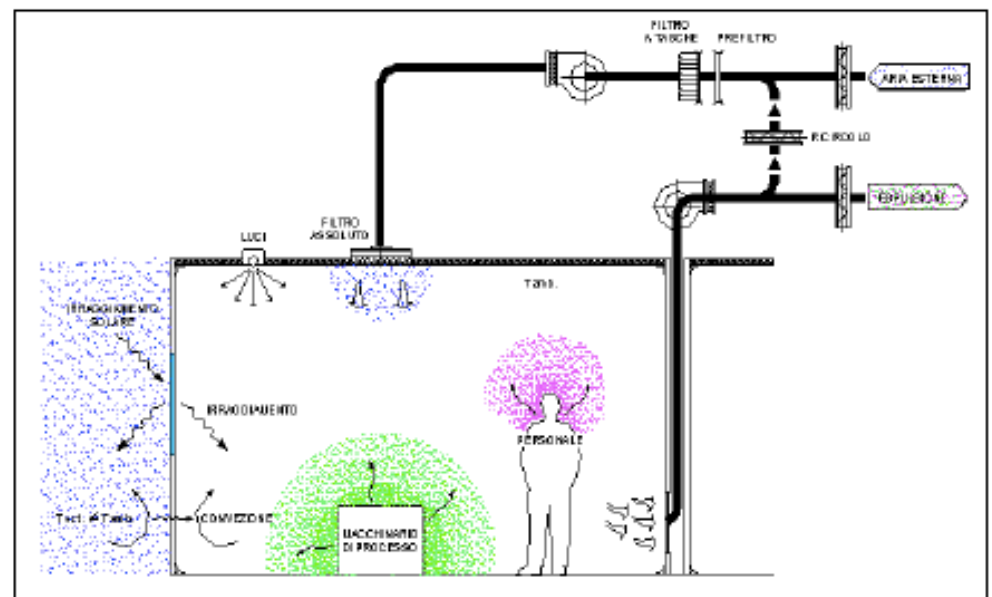
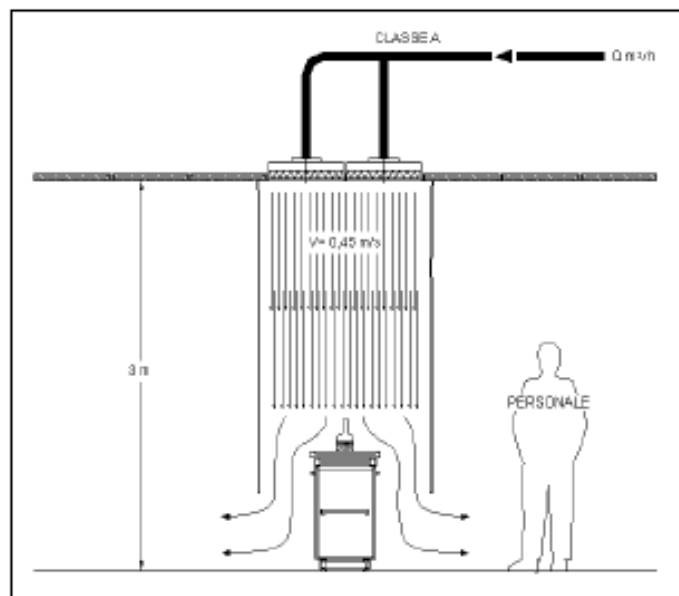
IL PRIMO PROBLEMA DA RISOLVERE E' LA QUANTITA' DI ARIA RICHIESTA PER UN CERTO AMBIENTE, CIOE' IL NUMERO DI CAMBI D' ARIA ALL' ORA. CIO' DIPENDE DA VARI FATTORI, AD ESEMPIO DALLA CLASSE DELLA *CLEAN ROOM* (1, 10, 100, ECC., SECONDO IL FEDERAL STANDARD 209D), DAL TIPO DI TEST EFFETTUATO (*AT REST* O *IN USE*), DAL NUMERO DI PERSONE CHE VI LAVORANO, DAL TIPO DI APPARECCHIATURE CHE VI OPERANO.

A TITOLO INDICATIVO, SI PUO' DIRE CHE UNA *CLEAN ROOM* DI CLASSE 100.000 RICHIEDE 20-25 CAMBI ORARI D' ARIA, UNA DI CLASSE 1000 DA 50 A 80, MENTRE NELLE *CLEAN ROOM* 1, 10 E 100 IL FLUSSO CONTINUO DI ARIA (0.45 m/sec) CORRISPONDE A CIRCA 500-600 CAMBI ORARI.

L' ARIA CHE ARRIVA NEGLI AMBIENTI CONTROLLATI VIENE GENERALMENTE SOTTOPOSTA A FILTRAZIONE. I FILTRI UTILIZZABILI SONO FILTRI HEPA (RIMUOVONO IL 99.9997% DI PARTICELLE DI 0.3 μ m) O ULPA (RIMUOVONO IL 99.99996% DI PARTICELLE DI 0.12 μ m).

Le caratteristiche ambientali richieste sono assicurate da:

- ✓ Pressioni differenziali
- ✓ Filtrazione assoluta
- ✓ Flusso di aria adeguato (flusso unidirezionale, o laminare, per aree critiche / flusso non unidirezionale, o convenzionale o turbolento)



External Areas
Street, Offices, Restaurant

Transition Zone

Brings people, materials etc from external areas to the manufacturing areas in a "controlled" manner

Clean Area

Provides a protective envelope to minimize the challenge to the Critical Areas

Critical Processing Area
eg Point of Fill

People →

Change

Change

Compounding

Remove
Outers

← Raw
Materials

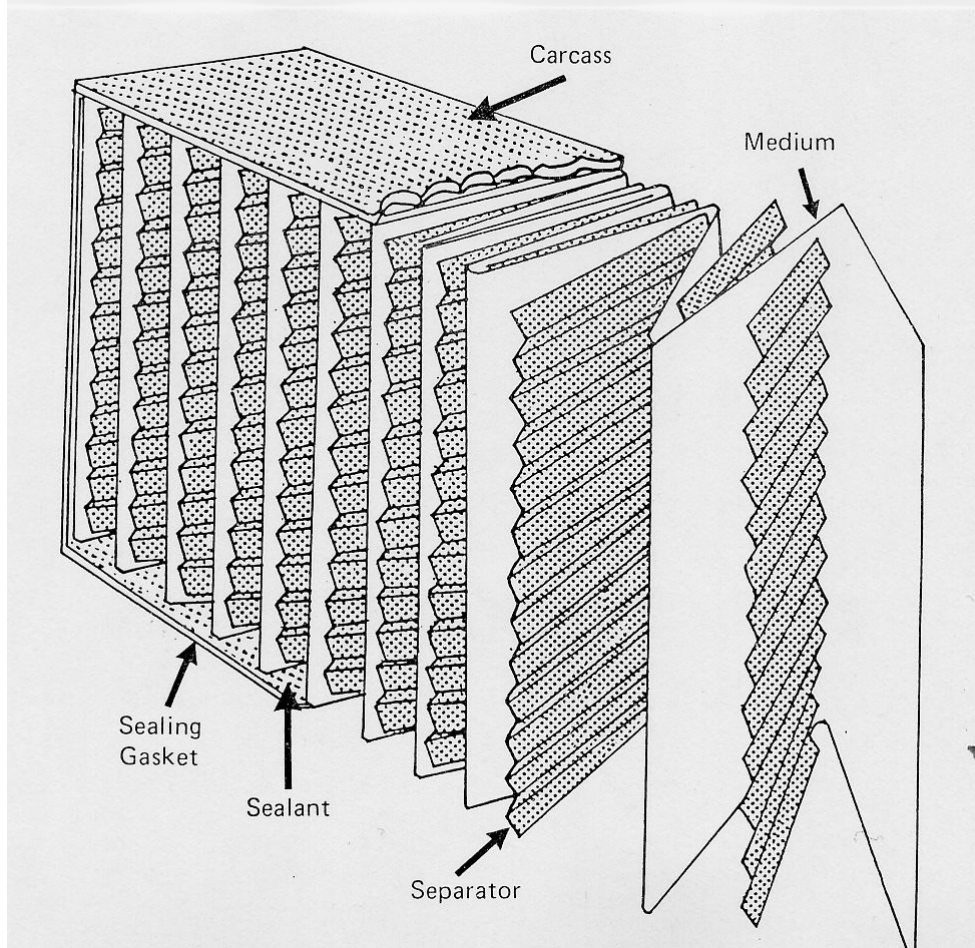
Sterilize

Remove
Outers

↑
Container / Closures



ARIA: FILTRAZIONE



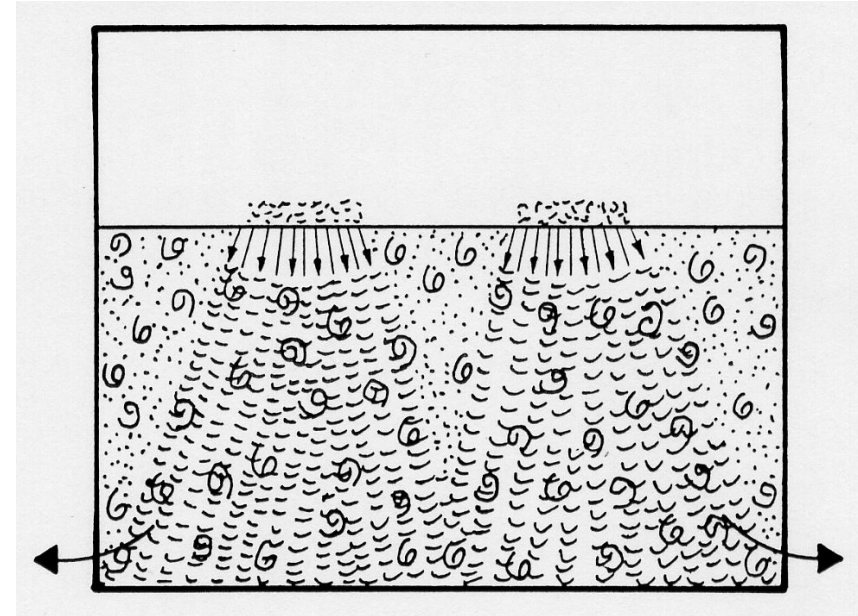
I FILTRI HEPA SONO GENERALMENTE COSTITUITI DA FOGLI DI FIBRE DI VETRO RIPIEGATI PIU' VOLTE CON SEPARATORI FORATI DI CARTONE O ALLUMINIO, SIGILLATI DENTRO UN CONTENITORE METALLICO; LO SPESSORE E' DI SOLITO 6 O 12 POLLICI.

RECENTEMENTE SONO STATI INTRODOTTI FILTRI "MINIPLEAT", SPESSI SOLO 2 POLLICI, CON MIGLIORI PRESTAZIONI E PIU' RESISTENTI, CARATTERIZZATI DALL' ASSENZA DI SEPARATORI

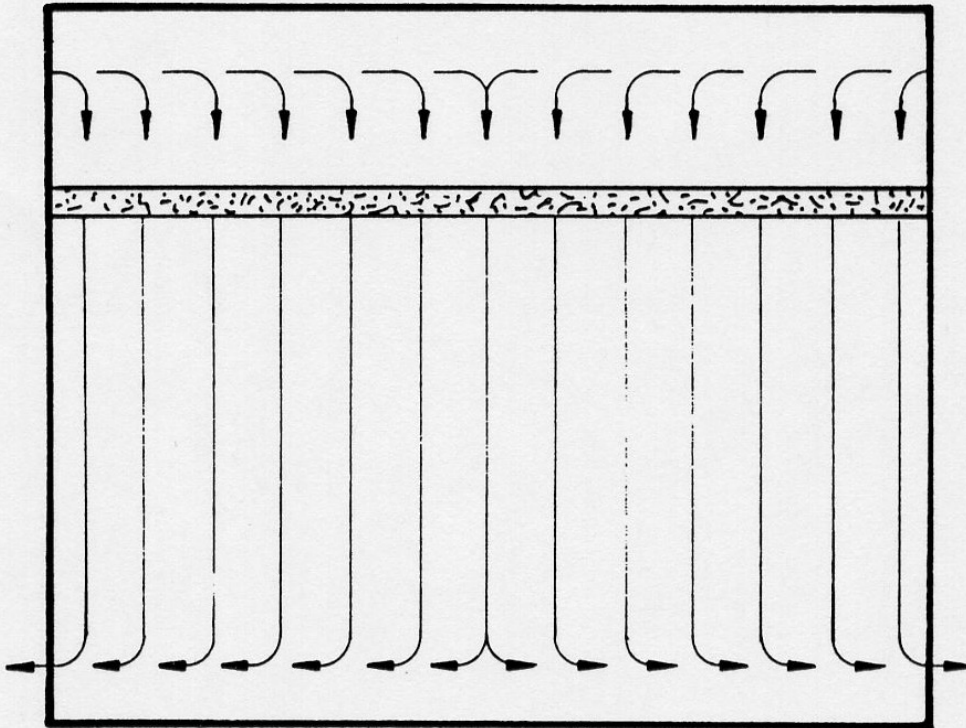
ARIA: DISTRIBUZIONE

NELLE *CLEANROOM* CI SONO DUE DIVERSI METODI DI DISTRIBUZIONE DELL'ARIA: IL **FLUSSO TURBOLENTO** ED IL **FLUSSO LAMINARE**.

IL FLUSSO TURBOLENTO O CONVENZIONALE CONSISTE NELL'APPORTO DI ARIA FILTRATA (ES., CON FILTRI HEPA) NELL'AMBIENTE DA PUNTI DI INGRESSO SITUATI NEL SOFFITTO, E DA PUNTI DI USCITA COLLOCATI NEL SOFFITTO STESSO O IN BASSO VICINO AL PAVIMENTO. QUESTO TIPO DI DISTRIBUZIONE È CARATTERIZZATO DALLA PRESENZA DI ZONE STAGNANTI O TURBOLENTE.

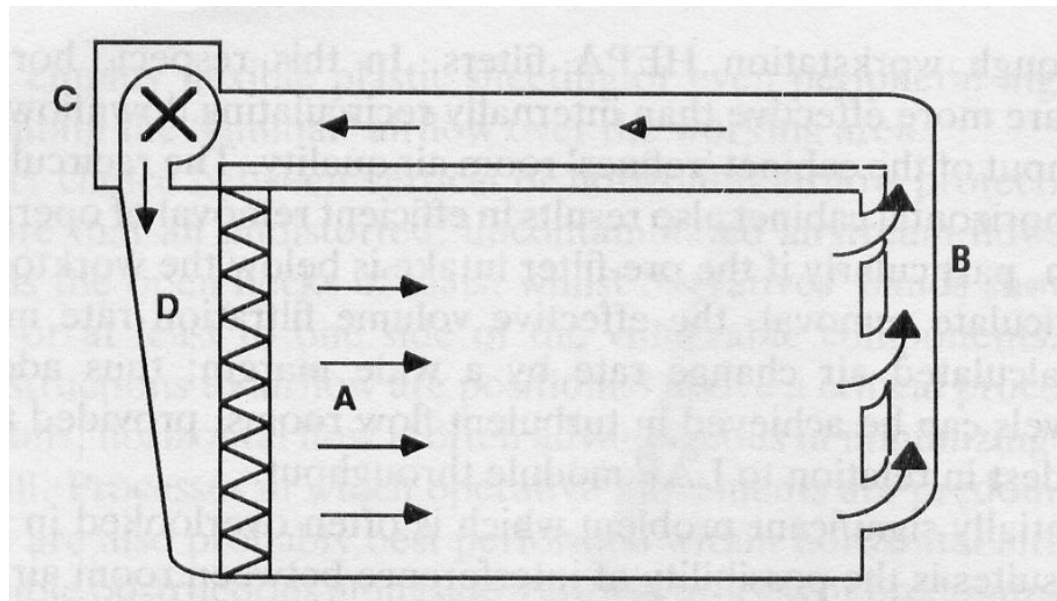


ARIA: DISTRIBUZIONE



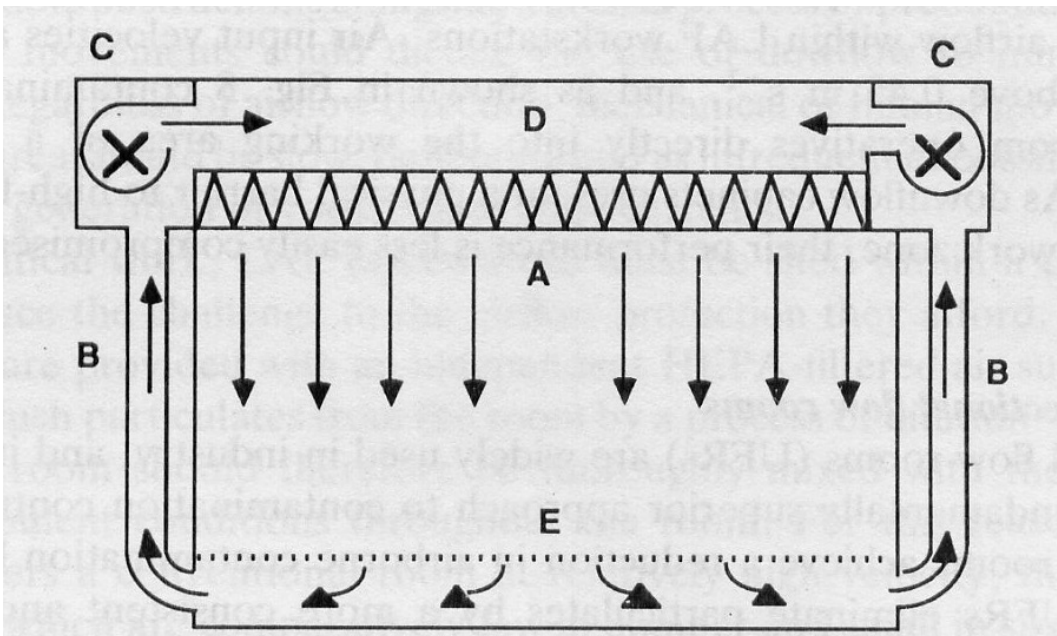
IL FLUSSO LAMINARE, O FLUSSO D'ARIA UNIDIREZIONALE, E' RICHIESTO PER *CLEAN ROOM* DI CLASSE 100 O MIGLIORI, SPECIALMENTE PER LE CONDIZIONI "IN USE".

IL FLUSSO LAMINARE PUO' ESSERE VERTICALE, COME QUELLO SCHEMATIZZATO NELLA FIGURA IN ALTO, OPPURE ORIZZONTALE



STANZA A FLUSSO LAMINARE ORIZZONTALE

A= FILTRI HEPA; B= CONDOTTI
DI RIENTRO DELL' ARIA;
C= MOTORE; D= PLENUM
CHAMBER



A= FILTRI HEPA; B= CONDOTTI
DI RIENTRO DELL' ARIA; C=
MOTORE; D= PLENUM
CHAMBER; E= PAVIMENTO
PERFORATO PER INDUSTRIE
MOLTO GRANDI LA SOLUZIONE
OTTIMALE E' QUELLA DI
AMBIENTI CON UN FLUSSO
LAMINARE VERTICALE, CHE
GARANTISCE UN BUON
CONTROLLO DELL' AMBIENTE
IN

TUTTI I PUNTI DELLA *CLEAN
ROOM*, INDIPENDENTEMENTE
DALLA PRESENZA E POSIZIONE
DEGLI OPERATORI

ZONE DI TURBOLENZA DEVONO
ESSERE MINIMIZZATE

ARIA: PRESSIONE

L'ARIA CHE ARRIVA ALLE *CLEAN ROOM* DEVE PRESSURIZZARE QUESTI AMBIENTI, CIOE' MANTENERLI AD UNA PRESSIONE LEGGERMENTE SUPERIORE RISPETTO A QUELLA DEGLI AMBIENTI ADIACENTI NON CONTROLLATI. L'ARIA PUO' QUINDI SOLO USCIRE DALLA *CLEAN ROOM*, MA NON VI PUO' ENTRARE.

LA DIFFERENZA DI PRESSIONE MINIMA SUFFICIENTE A GARANTIRE LA UNIDIREZIONALITA' DEL FLUSSO E' 10 Pa (0.1 mbar).

I GRADIENTI DI PRESSIONE SONO MANTENUTI IN DUE MODI:

CALCOLANDO ACCURATAMENTE I FLUSSI DI ARIA ALL'INTERNO DI OGNI AMBIENTE, IN MODO DA DETERMINARE IL GRADIENTE DI PRESSIONE DESIDERATO (QUESTO MODO PUO' RICHIEDERE AGGIUSTAMENTI CONTINUI SE I FILTRI HEPA TENDONO A BLOCCARSI A VELOCITA' DIFFERENTI) ATTRAVERSO GRIGLIE E VALVOLE

ELEMENTI SECONDARI: “DOCCE AD ARIA”



LE “DOCCE AD ARIA” (O “AIRSHOWER”) SONO CABINE O CORTI TUNNEL DI ACCIAIO INOX O LAMINATO PLASTICO CHE DECONTAMINANO GLI OPERATORI PRIMA CHE ESSI INTRINO IN UNA *CLEAN ROOM*.

LA PRESENZA DI UN FILTRO HEPA PRODUCE UN FLUSSO DI ARIA DI CLASSE 100 CHE “LAVA” L’ OPERATORE ALLONTANANDO LE PARTICELLE DALLA SUPERFICIE DEL SUO CORPO. IL FLUSSO D’ ARIA E’ PRESSURIZZATO E RAGGIUNGE UNA VELOCITA’ TRA 6000 E 8000 PIEDI AL MINUTO, SUFFICIENTE AD ASPORTARE IL 99.99% DI PARTICELLE DI $0.3 \mu m$.

SANITIZZAZIONE

LE CLEAN ROOM DEVONO ESSERE MONITORATE PERIODICAMENTE PER CONTROLLARE IL GRADO DI CONTAMINAZIONE MICROBICA; UNA REGOLARE PULIZIA E' NECESSARIA, E TALVOLTA, SOPRATTUTTO DOPO DISPERSIONE ACCIDENTALE NELL' AMBIENTE DI MATERIALI POTENZIALMENTE RISCHIOSI, PUO' RENDERSI NECESSARIO UN TRATTAMENTO PIU' DRASTICO, AD ESEMPIO UN TRATTAMENTO CON **FORMALDEIDE** GASSOSA, DISTRIBUITA ATTRAVERSO IL SISTEMA DI VENTILAZIONE.

QUESTO TRATTAMENTO VA EFFETTUATO OVVIAMENTE IN ASSENZA DEL PERSONALE (AD ES., NEL WEEK-END), ESSENDO LA FORMALDEIDE TOSSICA, E RICHIEDE CHE GLI AMBIENTI SIANO ACCURATAMENTE SIGILLATI PER PREVENIRE DISPERSIONI AGLI ADIACENTI AMBIENTI.