



TECNICA FARMACEUTICA & COSMETICA

I libri di

NCF
notiziario
chimico
farmaceutico

Associazione
Farmaceutici Industria

Buone Pratiche di Fabbricazione

Linee Guida AFI – Volume XX

 **tecniche nuove**



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

Prefazione	XI
Commissioni e Gruppi di Lavoro	XIII
Capitolo 1: Convalida e qualifica dei sistemi computerizzati	1
Abstract	3
Sezione 1. Premessa	7
Sezione 2. La convalida dei Sistemi Computerizzati secondo GAMP5 2nd Ed.	11
Sezione 3. Gestione delle Infrastrutture	37
Sezione 4. Quality of the Future	71
Sezione 5. Glossario dei Termini	83
Sezione 6. Bibliografia	87
Capitolo 2: Applicazioni e potenzialità dell'IA nel ciclo di vita del radiofarmaco	91
Abstract	93
Sezione 1. Introduzione	97
Sezione 2. Fase di ricerca di base e ricerca clinica	99
Sezione 3. Fasi pre-registrative: dall'allestimento dell'IMPD alla compilazione del dossier di registrazione	101
Sezione 4. Fase di produzione e controllo di qualità	103
Sezione 5. Fase di logistica e distribuzione	109
Sezione 6. Impiego dell'Intelligenza Artificiale nella farmacovigilanza	111
Sezione 7. Qualifica e controllo dei sistemi di IA	113
Sezione 8. Indagine sulla applicazione di strumenti di IA nel settore radiofarmaceutico nazionale e internazionale in uso o in progettazione	115
Sezione 9. Conclusioni	119
Sezione 10. Bibliografia	121

Capitolo 3:	Contenimento: norme e limiti per la qualità e la sicurezza farmaceutica nella lavorazione di HPAPI	123
	Abstract	125
	Parte 1. Introduzione	131
	Sezione 1. Generalità	133
	Sezione 2. Scopo del lavoro	137
	Parte 2. Normative su sicurezza e qualità	139
	Sezione 3. Norme per la qualità e la sicurezza	141
	Sezione 4. Norme su impurezze e cleaning	159
	Sezione 5. Norme per la sicurezza dei lavoratori	165
	Sezione 6. Contenimento e valutazione del rischio farmacologico	181
	Sezione 7. Limiti di esposizione (OEL e PDE)	197
	Parte 3. Considerazioni conclusive	227
	Sezione 8. Conclusioni	229
	Sezione 9. Definizioni ed acronimi	233
	Sezione 10. Riferimenti bibliografici	237
Capitolo 4:	Contenimento: progettazione e convalida dei sistemi di contenimento nella produzione di farmaci ad alta attività	245
	Abstract	247
	Parte 1. Introduzione	251
	Sezione 1. Generalità	253
	Sezione 2. Scopo del lavoro	255
	Parte 2. Progettazione e convalida dei sistemi di contenimento	257
	Sezione 3. Sistemi di contenimento	259
	Sezione 4. Test e convalida dei sistemi di contenimento	343
	Parte 3. Considerazioni conclusive	347
	Sezione 5. Conclusioni	349
	Sezione 6. Definizioni ed acronimi	351
	Sezione 7. Riferimenti bibliografici	355
Capitolo 5:	Contenimento: protezione dagli HPAPI e monitoraggio dell'ambiente di lavoro	357
	Abstract	359
	Parte 1. Introduzione	363

	Sezione 1. Generalità	365
	Sezione 2. Scopo del lavoro	369
	Parte 2. Protezione dei lavoratori esposti agli HPAPI	371
	Sezione 3. Dispositivi di protezione personale nella lavorazione	373
	Sezione 4. Controllo e monitoraggio dell'ambiente di lavoro	375
	Sezione 5. Nuova guida ispe smepac per il monitoraggio ambientale	377
	Sezione 6. Esempi applicativi di containment performance assessment (CPA)	391
	Sezione 7. Esempio di controllo SMEPAC su isolatore di micronizzazione	401
	Sezione 8. Monitoraggio ambientale real time tramite conta particellare	405
	Parte 3. Considerazioni conclusive	423
	Sezione 9. Conclusioni	425
	Sezione 10. Definizioni ed acronimi	427
	Sezione 11. Riferimenti bibliografici	431
Capitolo 6:	Contenimento: nuove tecnologie e prospettive future per la qualità e la sicurezza farmaceutica nella lavorazione di HPAPI	433
	Abstract	435
	Parte 1. Introduzione	441
	Sezione 1. Generalità	443
	Sezione 2. Scopo del lavoro	447
	Parte 2. Contenimento: nuove tecnologie e prospettive future	449
	Sezione 3. Misurare i limiti di accettabilità del futuro	451
	Sezione 4. Meccanismi della contaminazione	461
	Sezione 5. Sistemi CFD di simulazione e modellazione digitale del flusso dell'aria	505
	Sezione 6. Il "containment by design" nella produzione farmaceutica	513
	Sezione 7. Cleaning by design e la pulcrità intrinseca delle apparecchiature	519
	Sezione 8. Sostenibilità dei sistemi di contenimento	521
	Parte 3. Considerazioni conclusive	523
	Sezione 9. Conclusioni	525
	Sezione 10. Definizioni ed acronimi	527

	Sezione 11. Riferimenti bibliografici	531
Capitolo 7:	The Displacement Volume of a Freeze-Dried Product: Theoretical and Practical Calculations	533
	Abstract	535
	Riassunto	539
	Section 1. Introduction	541
	Section 2. Aim of the study	545
	Section 3. Experimental section	547
	Section 4. Conclusions	555
	Appendix 1 – Practical Examples and Considerations	557
	Appendix 2 – Peculiarities about the Displacement Volume	559
	Section 5. References	561
Capitolo 8:	Approccio FMEA per la Gestione del Rischio e la Prevenzione dello Shortage nella Supply Chain Farmaceutica	563
	Abstract	565
	Sezione 1. Introduzione e scopo	569
	Sezione 2. Termini utilizzati e abbreviazioni	571
	Sezione 3. Risk assessment	573
	Sezione 4. Modello FMEA	579
	Sezione 5. Miglioramento continuo dell'analisi e adozione di nuovi strumenti	591
	Sezione 6. Conclusioni	595
	Sezione 7. Bibliografia	597
Capitolo 9:	Guida pratica per la gestione delle variazioni dei contenitori primari ad uso farmaceutico	599
	Abstract	601
	Sezione 1. Introduzione	605
	Sezione 2. Aspetti Regolatori (in Europa)	609
	Sezione 3. Linee guida e normative	617
	Sezione 4. Gestione delle Variazioni inerenti al Contenitore Primario	621
	Sezione 5. Conclusioni	625
Capitolo 10:	Nuove Good Clinical Practice E6(R3): innovazione, proporzionalità e centralità del paziente negli studi clinici	627
	Abstract	629

Sezione 1. Introduzione	633
Sezione 2. Innovazione e qualità nelle GCP (R3)	635
Sezione 3. La centralità del paziente	637
Sezione 4. La decentralizzazione	639
Sezione 5. La trasparenza	641
Sezione 6. Traccia operativa all'ingaggio del paziente negli studi clinici	643
Sezione 7. Conclusioni	647
Sezione 8. Bibliografia	649

SEZIONE 3. GESTIONE DELLE INFRASTRUTTURE

3.1 INTRODUZIONE

Un sistema computerizzato, come abbiamo visto, si suddivide in due componenti principali, la componente applicativa, cioè il software che svolge o attraverso il quale vengono svolte specifiche attività o processi di business e che utilizzano e generano i dati e le informazioni necessarie, e la componente infrastrutturale. Per le regole di compliance relative alla componente applicativa si rimanda al capitolo precedente. La componente infrastrutturale a sua volta si suddivide in una serie complessa di componenti ed ha l'obiettivo di permettere alla componente applicativa di funzionare, elaborando, archiviando, permettendo a chi ne è autorizzato di accedere ai dati.

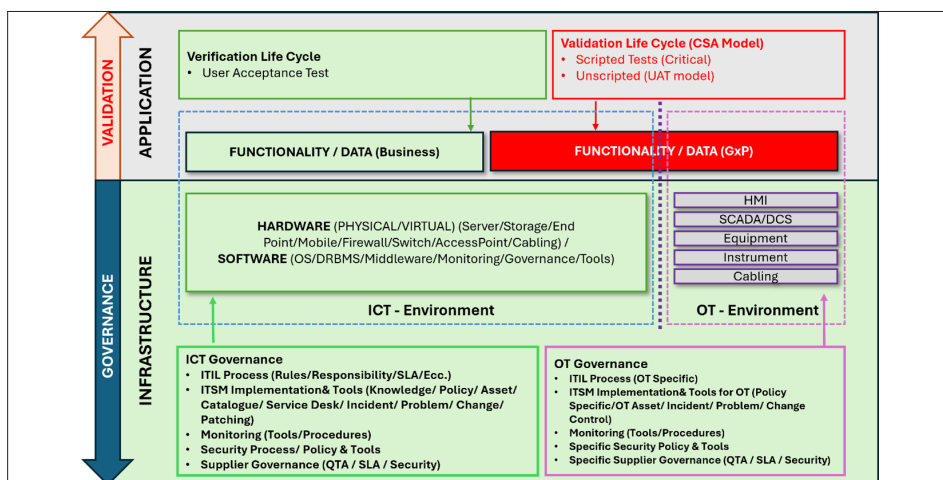


Figura 1.14 Processi di Governance

La componente infrastrutturale si è sviluppata accrescendo in complessità nel tempo, supporta e mantiene funzionanti tutte le componenti ICT ed applicative aziendali, sia quelle classificate come GMP e sottoposte a tale normativa, ma anche tutte le altre necessarie al corretto business dell'azienda e che risultano, per loro caratteristica, sottoposte ad altre normative frutto di altri enti. In poche parole, le infrastrutture permettono il funzionamento e devono supportare tutti i servizi applicativi aziendali non solo quelli sottoposti a norme quali le GMP. Inoltre hanno subito negli ultimi anni una significativa evoluzione e trasformazione che ha permesso l'evoluzione dei servizi (dalla Industry 3.0 alla futura 5.0 AB) interconnettendo sistemi e persone in una modalità sempre più facile (Smart) ed integrata e dove le informazioni sono sempre disponibili a che ne ha bisogno e quando ne ha bisogno. Di conseguenza nel tempo hanno una loro specificità di gestione e delle specifiche Guideline di settore.

3.2 CARATTERISTICHE PRINCIPALI DELLE INFRASTRUTTURE

Le caratteristiche che hanno/devono avere le infrastrutture moderne (Figura 4) si possono riassumere principalmente in:

- **Connettività:** Accessibilità delle informazioni da qualsiasi parte del mondo e fra le varie componenti, in ottica Industry 4.0/5.0
- **Disponibilità:** Disponibilità delle informazioni in tempo reale quando servono, declinabile nel concetto di Business Continuity
- **Integrità:** Mantenimento dell'integrità dei dati e delle informazioni, declinabile nei concetti di Data Integrity
- **Sicurezza:** Accesso ai dati controllato ai soli soggetti abilitati, declinabile nei concetti di Cyber Security

Le infrastrutture sono composte sia da componenti Hardware che Software e si possono suddividere in (Figura 5):

- **Componente Fisica:** la componente fisica (Hardware) a supporto delle diverse tipologie di elaborazioni (Server/Storage/End Point/Equipment/Strumentazione)
- **Componente Logica:** la componente logica (software e sue configurazioni) che determinano le modalità di fruizione, le modalità di utilizzo delle specifiche elaborazioni (Sistemi Operativi, Middleware di virtualizzazione), Software/Middleware di gestione delle infrastrutture (bilanciatori, sistemi di monitoraggio, ecc.)
- **Componente di Networking:** la componente (fisica e logica) che permette ai dati di essere utilizzati dagli utenti, permette e governa la connettività fra le componenti e gli accessi ai servizi informatici (Firewall, Switch, Access Point, ecc.)

Le tre componenti collaborano insieme per permettere l'utilizzo, da parte degli utenti, dei servizi computerizzati e di conseguenza dei dati in essi generati/contenuti. Questa modalità è necessaria per poter gestire il dato/informazione nei tre stati nei quali si viene a trovare lungo il suo ciclo di vita (figura 3). Il dato per essere utilizzabile, dopo il momento della sua generazione e quindi archiviato, deve essere disponibile a chi ne deve fare uso e per farlo deve essere trasferito dal punto di archiviazione al soggetto utilizzatore. Assolvendo quindi ai concetti di Connettività, di Disponibilità, Integrità e di Sicurezza precedentemente indicati.

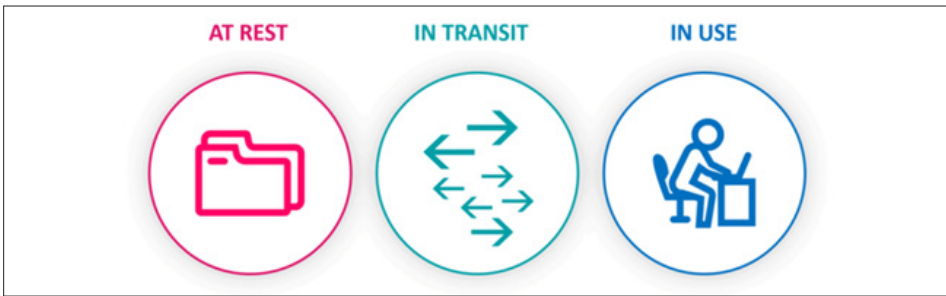


Figura 1.15 i tre stati del dato

Il compito delle infrastrutture è quindi quello di mettere a disposizione le informazioni generate dalle componenti Applicative:

- Solo ed esclusivamente ai soggetti (utenti/servizi) che ne hanno diritto (Connettività/Sicurezza)
- Quando i soggetti ne hanno la necessità (Disponibilità/Business Continuity)
- Senza che le informazioni perdano di integrità o ne vengano modificate (Integrità/Data Integrity)
- Proteggendole da eventuali perdite, accessi indesiderati, phishing, alterazioni, attacchi (Sicurezza/Cyber Security)

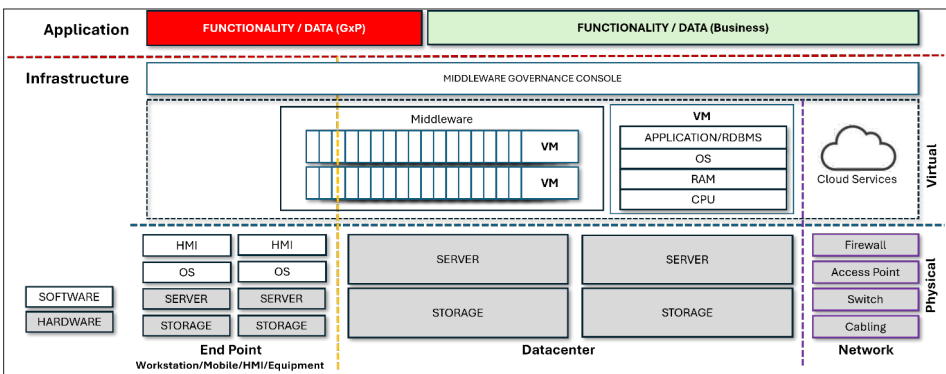


Figura 1.16 Le componenti infrastrutturali

3.2.1 LE INFRASTRUTTURE QUALIFICATE

L'Annex11 ha introdotto il concetto di separazione fra l'applicazione e l'infrastruttura che la supporta con la frase direttamente inserita nell'Introduzione

“The application should be validated; IT infrastructure should be qualified”

Quindi le due componenti di un sistema computerizzato devono essere gestite in due diverse modalità per dimostrarne la Compliance. Per quanto riguarda il concetto e le tematiche legate alla convalida rimandiamo al capitolo precedente, trattiamo ora l'argomento della componente infrastrutturale di un sistema computerizzato; quindi, dell'IT o come sarebbe meglio dire ICT (Information & Communication Technology) perché le infrastrutture si occupano di supportare, distribuire e permettere il funzionamento delle applicazioni, GxP o meno,

SEZIONE 4. NORME SU IMPUREZZE E CLEANING

Ivo Caldera (AFI)

Le normative sulle impurezze negli API e quelle sulle GMP possono essere utili nella trattazione del problema del contenimento. Infatti alcune normative sulle impurezze stabiliscono, sulla base di approfondite ricerche tossico-farmacologiche, i limiti di accettabilità, per le varie categorie tossicologiche delle impurezze, che possono essere considerati come riferimento per la progettazione e la convalida della pulizia degli impianti di contenimento, così come per la valutazione del rischio dell'esposizione occupazionale. Per semplificare la trattazione vengono riferite le specifiche guideline di riferimento ed i limiti fissati dalla norma.

4.1 GUIDELINES ICH

In generale, nelle linee guida ICH per le impurezze nei nuovi medicinali, non viene considerata necessaria l'identificazione delle impurezze inferiori allo 0,1 %, a meno che si possa trattare di sostanze ad elevata attività o tossiche. In tutti i casi le impurezze dovrebbero essere identificate. Ove non fossero disponibili informazioni sufficienti per l'identificazione, sono necessari studi per ottenerle quando i livelli sono superiori a quello sopra indicato. Secondo ICH vengono fissate delle concentrazioni massime ammissibili per le impurezze in base alla dose giornaliera del farmaco considerato:

◆◆◆ TABELLA 4.1 – CONCENTRAZIONI MASSIME AMMISSIBILI PER LE IMPUREZZE IN BASE ALLA DOSE ◆◆◆

DOSE GIORNALIERA (g/giorno)	LIMITE IMPUREZZE (%)	LIMITE IMPUREZZE (mg/giorno)
< 2	0,1	1
> 2	0,05	-

4.1.1 ICH – IMPURITIES IN NEW DRUG SUBSTANCES Q3A(R2)

La linea guida ICH Q3A(R2)⁽⁴⁸⁾ fornisce indicazioni in merito ai limiti di identificazione e di qualificazione per le impurezze nelle nuove sostanze farmacologicamente attive ottenute per sintesi chimica (non registrate precedentemente). L'allegato 1 della linea guida indica i seguenti limiti:

◆◆◆ TABELLA 4.2 – LIMITI DI IDENTIFICAZIONE E DI QUALIFICAZIONE PER LE IMPUREZZE ◆◆◆			
Dose massima giornaliera ¹	Limite ²	Soglia di identificazione ³	Soglia di qualificazione
≤ 2g/day	0,05 %	0,10 % or 1,0 mg per day intake (whichever is lower)	0,15 % or 1,0 mg per day intake (whichever is lower)
> 2g/day	0,03 %	0,05 %	0,05 %

1 Peso della sostanza somministrato giornalmente

2 Limiti più elevati devono essere scientificamente giustificati

3 Devono essere indicati limiti inferiori se l'impurezza è particolarmente tossica

L'allegato 2 della linea guida contiene esempi di definizione dei limiti, di identificazione e qualificazione.

4.1.2 ICH – IMPURITIES IN NEW DRUG PRODUCTS Q3B(R2)

La linea guida ICH Q3B(R2)⁽⁴⁹⁾ fornisce indicazioni in merito ai limiti per segnalazione, l'identificazione e la qualificazione delle impurezze nelle nuove sostanze farmacologicamente attive ottenute per sintesi chimica (non registrate precedentemente). La linea guida è focalizzata sulle impurezze classificabili come "prodotti di degradazione" dell'API stesso o come prodotti di reazione fra API ed eccipienti o materiale del contenitore primario. La specifica di un nuovo farmaco dovrebbe includere un elenco dei prodotti di degradazione che si crede possano generarsi durante la lavorazione del prodotto commerciale o nelle appropriate condizioni di stoccaggio. Le impurezze devono essere qualificate, intendendosi con questo termine l'attività di acquisizione e valutazione che consente di stabilire il livello di sicurezza biologica di ogni singolo prodotto di degradazione o il profilo di una certa impurezza al livello specificato. Tale attività deve contenere un rationale che contenga i criteri per stabilire i limiti di accettabilità delle impurezze e le considerazioni sulla sicurezza.

L'allegato 1 della linea guida indica i seguenti limiti per i prodotti di degradazione:

◆◆◆ TABELLA 4.3– LIMITI PER LA SEGNALAZIONE ◆◆◆	
Dose massima giornaliera ¹	Limite ^{2,3}
≤ 1 g	0.1%
> 1 g	0.05%

◆◆◆ TABELLA 4.4– LIMITI PER L'IDENTIFICAZIONE ◆◆◆	
Dose massima giornaliera ¹	Limite ^{2,3}
< 1 mg	1.0% or 5 µg TDI, whichever is lower
1 mg – 10 mg	0.5% or 20 µg TDI, whichever is lower

- - Costruzione in acciaio inossidabile, satinata, con struttura autoportante.
- - Lamiere stampate con raggio di curvatura di mm. 3 per una facile pulizia.

3.5 GLOVE-BOX

Piero Iamartino - AFI

La tecnologia degli isolatori ha avuto uno sviluppo crescente negli ultimi anni in funzione delle diverse applicazioni nel settore farmaceutico, in particolare per la protezione del prodotto (isolatori per processi sterili) e costituisce una soluzione impiantistica adeguata per la protezione degli operatori, cioè per il contenimento nelle operazioni farmaceutiche con sostanze altamente attive. Una descrizione delle caratteristiche degli isolatori e dei principi di progettazione e di funzionamento, sia per utilizzo in processi sterili sia per il contenimento di polveri attive, è fornita dal Technical Report No. 34 pubblicato da PDA⁽⁹⁾. Sulla base di tale rapporto, un isolatore chiuso destinato al contenimento nell'esecuzione di operazioni con sostanze altamente attive, è definito come un sistema capace di livelli di separazione tra il suo interno e l'ambiente esterno non raggiungibili con altre tecnologie di contenimento. Questi sistemi operano a pressione negativa e contemplano le seguenti caratteristiche fondamentali:

- Non vi è scambio di aria con l'ambiente esterno se non attraverso un mezzo filtrante assoluto (filtri HEPA)
- Ogni operazione all'interno dell'isolatore viene eseguita dall'esterno senza contatto diretto dell'operatore, ma tramite mezzi di manipolazione di barriera assoluta
- Tutti i materiali presenti all'interno dell'isolatore devono subire un processo di pulizia e decontaminazione prima di venire a contatto con l'ambiente esterno
- L'operazione di pulizia dell'isolatore deve essere convalidata

Gli isolatori chiusi si differenziano dai sistemi barriera o isolatori aperti, che possono scambiare l'aria non filtrata, e quindi i contaminanti, con l'ambiente esterno e non consentono la possibilità di una procedura convalidata di pulizia. Gli isolatori chiusi sono normalmente costituiti da strutture rigide, che utilizzano acciaio e vetro, oltre a guarnizioni in grado di garantire le condizioni di tenuta previste per il mantenimento della pressione negativa nel corso di tutte le operazioni del processo svolto al loro interno.

Isolatori di questo tipo sono normalmente definiti isolatori *glove-box*, che contemplano l'utilizzo di guanti opportunamente inseriti sulla struttura in vetro, provvisti di sistemi di aggancio e di sicurezza finalizzati ad impedire ogni eventuale contatto tra l'operatore e l'ambiente interno dell'isolatore.

I più recenti sviluppi nella tecnologia degli isolatori hanno portato alla realizzazione di isolatori flessibili, costituiti da materiali plastici compatibili con i processi farmaceutici (PE o PVC) e con caratteristiche fisiche tali da garantire condizioni di tenuta paragonabili a quelle dei sistemi rigidi. L'impiego di isolatori chiusi flessibili presenta due vantaggi. Innanzitutto, il costo di un sistema flessibile è nettamente inferiore al valore dell'investimento richiesto per l'installazione di un isolatore rigido. Inoltre, i sistemi flessibili sono usa e getta e quindi, in funzione della loro funzionalità nel processo, richiedono tempi più brevi per la loro installazione e per la successiva fase di *cleaning*. Un aspetto rilevante nell'impiego di isolatori è costituito dallo studio ergonomico. Tenendo conto della necessità che l'operatore deve agire dall'esterno attraverso l'impiego di guanti, si rende necessario analizzare nel dettaglio tutte le attività di manipolazione, che devono essere svolte allo scopo di definire le misure adeguate per un'operatività ottimale.

5.5.1 ISOLATORI RIGIDI

L'isolatore "rigido" è costituito normalmente da almeno una camera di lavoro. Le pareti sono in AISI (304 o 316), gli spigoli raggiati (con raggi normalmente compresi tra 20 e 40 mm). Tutte le saldature sono passivate per aumentare la resistenza chimica alla corrosione. La finitura superficiale può variare da una lucidatura spinta ($Ra < 0.25$ [mm]), per passare ad una elettrolucidatura ($Ra < 0.4$ [mm]) o ad una satinatura ($Ra < 0.8$ [mm]) a seconda dell'impiego. L'accesso all'interno è garantito attraverso una o più finestre, fisse o mobili, sulle quali sono montati dei guanti. L'illuminazione è normalmente garantita mediante sistemi posti esternamente. I passaggi in parete sono normalmente garantiti mediante pressacavi per le parti elettriche e raccordi rapidi per le condotte di fluido.



Figura 3.7 Isolatore rigido

Le tenute sono garantite mediante speciali guarnizioni, di profilo particolare, che possono essere sia statiche che gonfiabili. Il materiale viene scelto in base ai prodotti utilizzati per la bonifica.

La pressione interna è regolata in modo automatico e la scelta del valore è legato all'applicazione dell'isolatore stesso (asepsi o contenimento). Il numero di ricambi interno può essere ottenuto mediante sistemi ad espulsione totale, oppure a ricircolo (preferiti nel caso di elevato numero di ricambi), nell'ultimo caso con controllo della temperatura interna. L'aria immessa ed estratta viene filtrata mediante uno o più filtri HEPA in serie, sostituibili in modo sicuro (sistemi *push-push* o *bag in/out*).

Il sistema di lavaggio normalmente prevede un doppio sistema automatico e manuale. Il primo normalmente consente di avere un WIP (*Wet In Place*) interno. Il secondo, ottenuto mediante opportune doccette, permette di lavare tutte le parti di apparecchiatura poste nell'isolatore, le quali spesso sono di complesso profilo e difficilmente lavabili automaticamente.

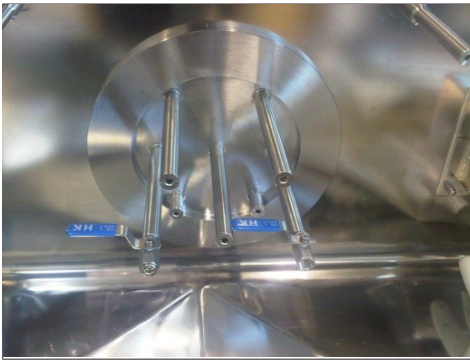


Figura 3.8 Piastra per il passaggio dei fluidi di processo



Figura 3.9 Dettaglio guarnizione gonfiabile

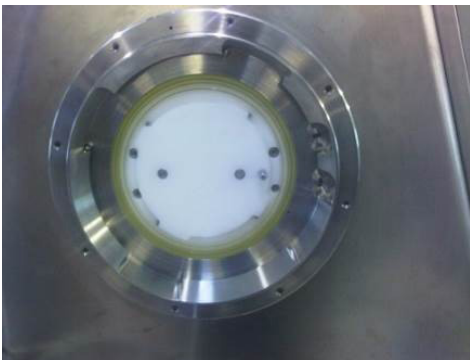


Figura 3.10 Rapid Transfer Port (RPT), Sistema di trasferimento con liner continuo

I passaggi per i materiali possono essere:

- Porte tipo RTP (*Alpha-beta*)
- Sistemi flessibili tipo bag (liners)
- *Pass-box*

La scelta della soluzione è legata al livello di contenimento richiesto, ed è fortemente influenzata dalla tipologia di processo confinato all'interno.

3.5.2 ISOLATORI FLESSIBILI

Gli isolatori flessibili sono normalmente costituiti da una sola camera di lavoro. Una struttura tubolare rigida, solitamente in AISI 304, fornisce la forma ed il supporto all'enclosure.

L'*enclosure* vero e proprio è uno speciale profilo plastico, stampato, adatto ad essere agganciato al supporto e predisposto per essere connesso a dei "canisters" base per i passaggi dei materiali.

L'aggancio avviene mediante o-rings (che possono anche essere saldati (embedded) nell'enclosure).

SEZIONE 7. ESEMPIO DI CONTROLLO SMEPAC SU ISOLATORE DI MICRONIZZAZIONE

Piero lamartino (AFI)

Durante il campionamento ambientale, durato 3h e 7min, si sono eseguiti quattro cicli di entrata di prodotto da micronizzare e conseguentemente sono uscite dall'isolatore quattro porzioni micronizzate confezionate (4 x 5 kg). La durata del processo ha consentito di potere stimare quantità di lattosio inferiori a $1\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Il livello più elevato di contaminazione è stato rilevato nella zona di entrata prodotto ed immediati dintorni (zona di uscita degli scarti a sinistra, fisicamente a circa 50cm di distanza), con valori in media prossimi a $0.4\mu\text{g}/\text{m}^3$. L'operatore è stato esposto conseguentemente a valori dello stesso ordine di grandezza, eseguendo fisicamente le operazioni di lavoro nel locale.

Nella zona di uscita prodotto invece mediamente si ha un livello di contaminazione di circa la metà.

Dato che il sistema di entrata e di uscita del materiale sono concettualmente gli stessi, la differenza si spiega con la contaminazione superficiale del materiale di confezionamento utilizzato per il prodotto da micronizzare.

Sulla base dei risultati ottenuti è possibile lavorare con questo isolatore con livelli di contaminazione ambientale $<1\mu\text{g}/\text{m}^3$. Nonostante questo, si sottolinea la necessità di una stretta disciplina di lavoro per quanto riguarda il controllo della contaminazione superficiale del packaging primario e secondario del prodotto da micronizzare.

◆◆◆ TABELLA 7.1 – RIEPILOGO DEI RISULTATI ISOLATORE GLOVE BOX DI MICRONIZZAZIONE ◆◆◆

Punti di prelievo	Campione	Note	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	Riferimento
Zona uscita prodotto con liner	1	A sinistra	0.218	1A – Foto 1/2
	2	In basso	0.122	2A – Foto 1
	3	A destra	0.180	3A – Foto 2

Punti di prelievo	Campione	Note	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	Riferimento
Zona entrata prodotto con liner	4	A sinistra	0.187	1B – Foto 3
	5	In alto	0.510	2B – Foto 3/4
	6	A destra	0.441	3B – Foto 4
Zona uscita scarto	7	A sinistra	0.346	1C – Foto 5
	8	A destra	0.227	2C – Foto 5
Operatore tecnico	9	Campionamento personale	0.473	/



Figura 7.1 Zona di uscita del prodotto



Figura 7.2 Zona di carico del prodotto



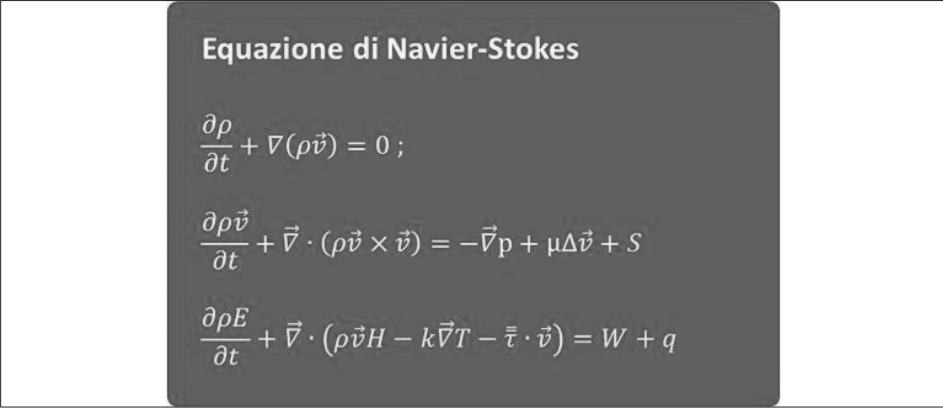
Figura 7.3 Zona di carico del prodotto

SEZIONE 5. SISTEMI CFD DI SIMULAZIONE E MODELLAZIONE DIGITALE DEL FLUSSO DELL'ARIA

P.A. Galligani (Techniconsult, Firenze)

5.1 INTRODUZIONE

CFD è l'acronimo di *Computational Fluid Dynamics*, ossia fluidodinamica computazionale, tecnica che permette la soluzione numerica delle equazioni descrittive della dinamica dei flussi, ovvero le equazioni di Navier Stokes; la soluzione si ottiene utilizzando software dedicati, mediante la discretizzazione delle equazioni e dei domini nelle quali esse debbono essere risolte. La CFD consente di testare virtualmente condizioni di flusso che sono impossibili o estremamente difficili da misurare; il computer oltre che strumento di calcolo diventa appunto un laboratorio virtuale in cui, partendo dalla creazione del modello oggetto di indagine, si giunge all'osservazione visiva dei risultati ricercati.



Equazione di Navier-Stokes

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla(\rho \vec{v}) = 0 ;$$
$$\frac{\partial \rho \vec{v}}{\partial t} + \vec{\nabla} \cdot (\rho \vec{v} \times \vec{v}) = -\vec{\nabla} p + \mu \Delta \vec{v} + S$$
$$\frac{\partial \rho E}{\partial t} + \vec{\nabla} \cdot (\rho \vec{v} H - k \vec{\nabla} T - \vec{\tau} \cdot \vec{v}) = W + q$$

Figura 5.1 Le equazioni di Navier Stokes

5.2 FLUSSO DI LAVORO PER UNA SIMULAZIONE CFD

Il flusso di lavoro di una simulazione fluidodinamica con tecnica CFD può essenzialmente schematizzarsi e riassumersi e nelle seguenti fasi:

1. creazione di un modello geometrico del dominio/spazio oggetto di studio; questa attività inizia generalmente con lo sviluppo del modello 3D di un volume o parte di impianto o di ambiente da investigare, successivamente semplificato con la rimozione di elementi o particolari non necessari per l'attività da svolgere, che potrebbero inutilmente gravare sulle potenzialità di discretizzazione e calcolo disponibili;
2. discretizzazione dello spazio oggetto di studio con la creazione di una *mesh* di volumi finiti idonea ad ottenere i risultati richiesti con i mezzi di calcolo a disposizione;
3. risoluzione algebrica delle equazioni della fluidodinamica negli elementi volumetrici della *mesh*;
4. fase di "*post-processing*" e creazione di immagini tridimensionali o bidimensionali dei risultati ottenuti all'interno del dominio spaziale investigato.

Fasi del flusso di lavoro di una simulazione CFD applicata ai flussi d'aria in una cleanroom:

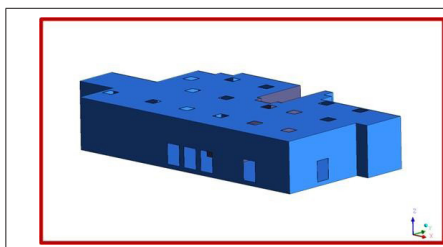


Figura 5.2.a modellazione

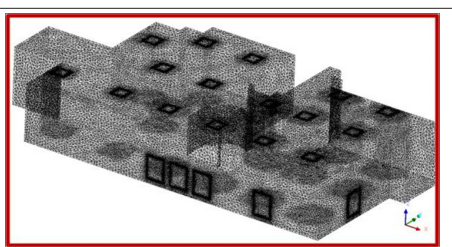


Figura 5.2.b discretizzazione

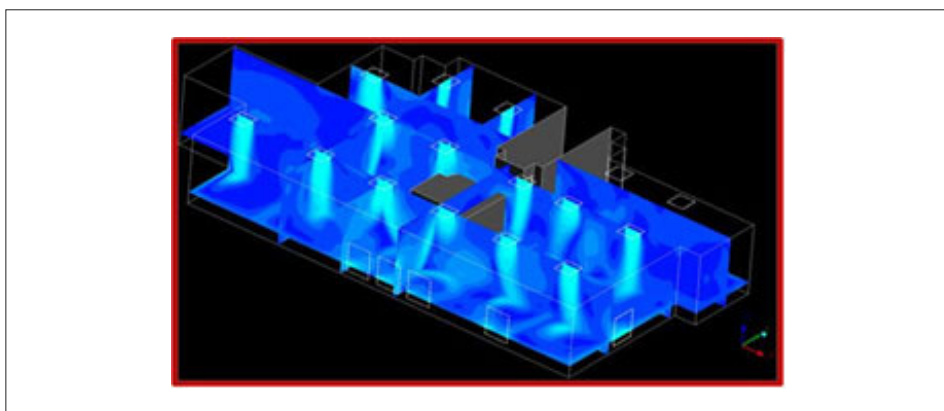


Figura 5.2

Figura 5.2 Fasi del flusso di lavoro di una simulazione CFD applicata ai flussi d'aria in una cleanroom: a-modellazione, b-discretizzazione, c-soluzione algebrica (non illustrata) e d-"post-processing"

SEZIONE 3. RISK ASSESSMENT

La prevenzione dello shortage di farmaci richiede un approccio sistematico basato sul risk assessment, finalizzato all'identificazione e alla mitigazione dei rischi lungo l'intera catena di fornitura. Un'analisi strutturata consente di valutare i potenziali failure modes, le loro cause e gli effetti sulla disponibilità del medicinale per i pazienti.

Nell'ambito delle strategie di prevenzione, la metodologia FMEA (Failure Mode and Effects Analysis) rappresenta uno degli strumenti più appropriati per permettere un'analisi degli aspetti rilevanti in relazione alla disponibilità dei medicinali sul mercato. Ogni azienda nel definire il focus su cui centrare il proprio risk assessment deve tenere conto di tutti gli aspetti critici per garantire un'analisi completa, Ad esempio, in ambito supply chain l'analisi deve considerare tutti gli elementi critici del processo produttivo e distributivo, includendo:

- Materie prime, materiali di confezionamento e API: disponibilità, fornitori unici o multipli, criticità logistiche.
- Utilities e facilities: continuità dei servizi, manutenzione preventiva, ridondanza dei sistemi.
- Processo produttivo ed equipment: punti critici per qualità e produzione continua.
- Distribuzione e trasporto: rischi legati alla logistica e ai fornitori terzi.
- Gestione dei prodotti: scorte di sicurezza, pianificazione della domanda, prodotti alternativi.

L'obiettivo del risk assessment è ottenere una mappa dei rischi con evidenza dei punti a maggiore impatto sulla disponibilità dei prodotti, consentendo di definire strategie di mitigazione e piani di contingenza.

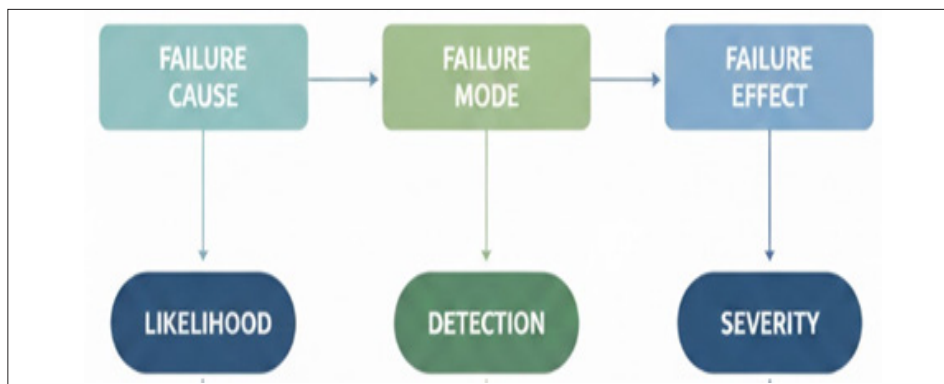
La "Failure Mode and Effects Analysis" (FMEA) è uno strumento fondamentale per il risk assessment della supply chain farmaceutica, in linea con quanto indicato dalla linea guida ICH Q9, "**Quality Risk Management**", che fornisce il seguente principio generale:

"La gestione del rischio di qualità è un processo sistematico per la valutazione, il controllo, la comunicazione e la revisione dei rischi per la qualità del medicinale durante tutto il ciclo di vita del prodotto."

Secondo la linea guida ICH Q9, i tre principali parametri utilizzati nella FMEA sono:

- **Severity (S)** – misura l'effetto del failure mode se questo si manifesta. L'effetto può riguardare l'impatto a livello del paziente (es. continuità terapeutica), la conformità regolatoria o l'impatto commerciale di una carenza di prodotto sul mercato.
- **Likelihood (L) / Probability (P)** – misura la probabilità che un failure mode si verifichi, ovvero la probabilità che la causa identificate generi effettivamente il failure mode.
- **Detectability (D)** – valuta la capacità di rilevare il failure mode prima che si manifesti l'effetto, permettendo di implementare azioni preventive o correttive.

La relazione tra i tre parametri descritti è di seguito illustrata:



Di seguito, si riportano alcune istruzioni per un corretto settaggio della metodica in relazione ai parametri sopra citati.

3.1 SEVERITY

La Severity rappresenta la misura dell'impatto clinico, regolatorio o commerciale di un failure mode qualora questo si verifichi. Nel contesto della prevenzione delle carenze di farmaci, la Severity riflette l'impatto di uno shortage sul mercato e, di conseguenza, di un potenziale rischio sulla continuità terapeutica per i pazienti.

La valutazione della Severity deve essere coerente con il focus del risk assessment:

- **Analisi centrata sul processo:** quando l'obiettivo è valutare la capacità del processo produttivo o della supply chain di prevenire lo stato di carenza, alla Severity viene attribuito, in via conservativa, un punteggio massimo. Ciò è giustificato dal fatto che ogni failure mode rilevato ha come effetto finale la potenziale carenza di prodotto, indipendentemente dal tipo di farmaco o dalla disponibilità di alternative.
- **Analisi centrata sul tipo di carenza:** se si desidera discriminare tra diversi scenari di carenza sul mercato, la Severity può essere modulata in base al tipo di prodotto e al suo impatto clinico o strategico.

Ad esempio:

- Prodotti salvavita o inclusi negli elenchi AIFA/EMA assumono la Severity massima.

L'AFI - Associazione Farmaceutici Industria con i suoi Gruppi di Studio ha preparato questa edizione XX del volume che da anni è il punto di riferimento tecnico, scientifico e operativo per il settore.

Il lavoro si apre con il capitolo su **Convalida e qualifica dei sistemi computerizzati**, che, oltre a fornire un aggiornamento sulle linee guida di riferimento, ne inquadra l'implementazione in ambito Industria 4.0 e nell'area dell'Intelligenza Artificiale.

Segue la monografia sulle **Applicazioni e potenzialità dell'IA nel ciclo di vita del radiofarmaco**, una tecnologia di potenziale rilevanza strategica.

I successivi quattro capitoli riprendono la monografia **Il contenimento nella lavorazione di farmaci ad alta attività** (Volume VIII – 2012), riportando le normative emanate fino alla data attuale e in particolare: **Norme e limiti, Impianti e convalida, Monitoraggio e DPI, Nuove tecnologie.**

Sono analizzati nel seguente capitolo i principi teorici del **Displacement Volume (DV) nei medicinali liofilizzati**, che può avere implicazioni rilevanti sia nello sviluppo farmaceutico che nella pratica clinica.

Segue la pubblicazione di un'analisi approfondita dell'applicazione di un **Approccio FMEA per la gestione del rischio e la prevenzione dello shortage nella supply chain farmaceutica**, dalla produzione alla distribuzione.

Il capitolo seguente riguarda il **Confezionamento Primario**, esamina i fattori chimico-fisici che legano il contenitore ai **Critical Quality Attributes (CQA)** del farmaco, l'aspetto regolatorio europeo della struttura del **Common Technical Document (CTD)** e la **gestione delle variazioni post-autorizzative** (Regolamento (UE) 2024/1701 e comunicazione C/2025/5045).

Completa il volume una monografia che riguarda la **Nuova ICH E6 (R3)** che introduce una modernizzazione sostanziale delle **Good Clinical Practice**, rafforzando i principi di proporzionalità e centralità del paziente negli studi clinici.

€ 69,90

ISBN 978-88-481-4941-9



9 788848 149419