



 **ASL Sassari**  
Azienda socio-sanitaria locale

  
REGIONE AUTONOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

Relatore : **Dott. Giuseppe Pinnetta**

*Presidio Ospedaliero «Antonio Segni» Ozieri - ASL 1 Sassari*



# Obiettivi

- Analizzare i principali cambiamenti introdotti dal nuovo Annex 1 GMP (EU GMP Vol. 4)
- Comprendere il ruolo della Contamination Control Strategy (CCS)
- Evidenziare l'evoluzione del controllo ambientale e del fattore umano
- Analizzare l'impatto della digitalizzazione nei processi GMP sterili
- Discutere le prospettive future: automazione, AI e approccio predittivo



# Annex 1 – EudraLex Volume 4 GMP

L'Annex 1 delle linee guida European Commission definisce i requisiti GMP per la produzione di prodotti sterili, con l'obiettivo di prevenire la contaminazione:

- **microbiologica**
- **particellare**
- **da endotossine e pirogeni**

## Principali aspetti trattati

- **Contamination Control Strategy (CCS)** → approccio integrato al controllo della contaminazione
- **Cleanroom e classificazione ambientale** → ambienti a contaminazione controllata
- **Tecniche asettiche** → gestione delle operazioni critiche in sterilità
- **Personale** → formazione, qualifica e comportamento in area sterile
- **Environmental Monitoring** → monitoraggio microbiologico e particellare
- **Sterilizzazione** → processi, materiali e attrezzature sterili
- **Validazione dei processi** → media fill e verifica della sterilità
- **In-process controls** → controlli durante la produzione

## Obiettivo

Garantire la qualità e la sicurezza dei medicinali sterili attraverso un sistema strutturato di prevenzione e controllo della contaminazione.



# Annex I

L'Annex I delle GMP (revisione 2022, in vigore dal 25/08/2023) rappresenta un'evoluzione significativa nella regolamentazione della produzione di medicinali sterili, introducendo un approccio più moderno, rigoroso e basato sul rischio.

Non si tratta di un semplice aggiornamento tecnico, ma di un cambiamento sostanziale di paradigma: da un sistema basato principalmente sulla conformità a requisiti predefiniti, a un sistema fondato su **Quality Risk Management (QRM)**, prevenzione e controllo integrato della contaminazione.

## Principali novità introdotte:

- Adozione del **Contamination Control Strategy (CCS)** come elemento centrale del sistema qualità
- Rafforzamento del **Quality Risk Management (QRM)** in tutte le fasi del processo
- Maggiore enfasi sul **monitoraggio continuo del processo e dell'ambiente**
- Promozione dell'utilizzo di tecnologie avanzate come **isolatori e sistemi chiusi**



## Camere bianche (Clean Room): ambienti a contaminazione controllata

Le camere bianche sono **ambienti progettati per mantenere sotto controllo la contaminazione da particelle, microrganismi, polveri e vapori chimici durante i processi produttivi.**

Sono fondamentali in settori ad alta criticità come:

- Farmaceutico
- Biotech
- Dispositivi medici
- Cosmetica sterile

La progettazione di una clean room **richiede una pianificazione accurata e rigorosa**, con il controllo di tutte le **variabili ambientali** (aria, temperatura, pressione, umidità e flussi). Le camere bianche sono classificate secondo lo standard internazionale ISO 14644, che definisce diversi livelli di pulizia in base alla concentrazione di particelle presenti nell'aria:

- ISO 1 = massimo livello di pulizia
- ISO 9 = livello meno restrittivo



# Classificazione ambienti a contaminazione controllata (EU GMP)

## Grado A (zone critiche)

Area a massima criticità per operazioni asettiche ad alto rischio con manipolazione di prodotti sterili, riempimento e utilizzo di contenitori aperti. **Richiede condizioni asettiche rigorose e flusso laminare.** La concentrazione di particelle  $\geq 0,5 \mu\text{m}$  deve essere  $\leq 3.520$  particelle/ $\text{m}^3$ .

## Grado B (background del Grado A)

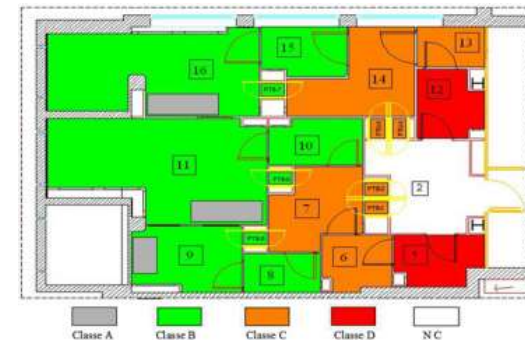
Ambiente di supporto alle aree di Grado A dedicato alla preparazione e al riempimento asettico. **Garantisce condizioni ambientali controllate molto rigorose, con requisiti simili al Grado A ma meno restrittivi nella gestione complessiva.** La concentrazione di particelle  $\geq 0,5 \mu\text{m}$  deve essere  $\leq 3.520$  particelle/ $\text{m}^3$  in condizioni "at rest".

## Grado C (aree di supporto controllate)

Ambiente con livello di contaminazione controllata inferiore rispetto ai gradi A e B, utilizzato per fasi meno critiche della produzione come preparazione materiali e lavorazioni preliminari. La concentrazione di particelle  $\geq 0,5 \mu\text{m}$  deve essere  $\leq 352.000$  particelle/ $\text{m}^3$ .

## Grado D (aree a controllo base)

Ambiente con livello di controllo meno rigoroso, utilizzato per fasi iniziali del processo, stoccaggio e preparazione materiali non sterili. La concentrazione di particelle  $\geq 0,5 \mu\text{m}$  deve essere  $\leq 3.520.000$  particelle/ $\text{m}^3$ .



GRADO	Limiti massimi per particelle $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Limiti massimi per particelle $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	At rest	In operation	At rest	In operation
A	3520	3520	Non applicabile	Non applicabile
B	3520	352000	Non applicabile	2900
C	352000	3520000	2900	29000
D	3520000	Da definire sulla base di risk assessment e di dati storici	29000	Da definire sulla base di risk assessment e di dati storici

Tabella 1: limiti massimi concentrazione particellare secondo Annex 1 alla EU-GMP



# Monitoraggio delle variabili in una Clean Room

Una clean room è un ambiente a contaminazione controllata progettato per ridurre al minimo la presenza di particelle e microrganismi aerodispersi. **Il mantenimento degli standard di classificazione richiede un monitoraggio continuo delle principali variabili ambientali.**

## Parametri critici di controllo

- **Concentrazione di particelle:** monitorata tramite contatori di particelle per garantire il rispetto dei limiti di classificazione ambientale.
- **Contaminazione microbiologica:** valutata mediante campionatori d'aria con deposizione su piastre di Petri; la crescita delle colonie consente la quantificazione della carica microbica.
- **Umidità relativa:** mantenuta entro range definiti per preservare la stabilità dei materiali e dei processi produttivi.
- **Temperatura:** controllata e stabilizzata per garantire la riproducibilità e la qualità del processo.
- **Pressione differenziale:** mantenuta positiva rispetto agli ambienti adiacenti per prevenire ingressi di contaminanti esterni.
- **Flusso d'aria:** monitorato per assicurare un ricambio continuo e un'efficace rimozione delle particelle contaminate.



# Requisiti per ottenere un adeguato grado di pulizia

Il raggiungimento di un appropriato livello di pulizia in ambienti controllati richiede, in primo luogo, un'attenta progettazione e realizzazione delle strutture.

## Superfici

Tutte le superfici esposte (piani di lavoro, pareti, ecc.) devono essere lisce, non porose e facilmente accessibili, al fine di minimizzare l'accumulo di particelle e facilitare le operazioni di pulizia e decontaminazione.

## Spazi e ingombri

La progettazione deve ridurre al minimo la presenza di rientranze, sporgenze, scaffalature e arredi. Le attrezzature devono essere essenziali e disposte in modo da non ostacolare le operazioni di pulizia.

## Porte e soffitti

Le porte devono essere progettate per evitare cavità o superfici difficilmente sanificabili. I soffitti devono essere continui, sigillati e progettati per prevenire la contaminazione proveniente dagli spazi sovrastanti.

## Impianto HVAC

Elemento fondamentale è il corretto dimensionamento del sistema HVAC, associato all'impiego di filtri HEPA, che garantiscono l'immissione di aria trattata e controllata all'interno dell'ambiente.

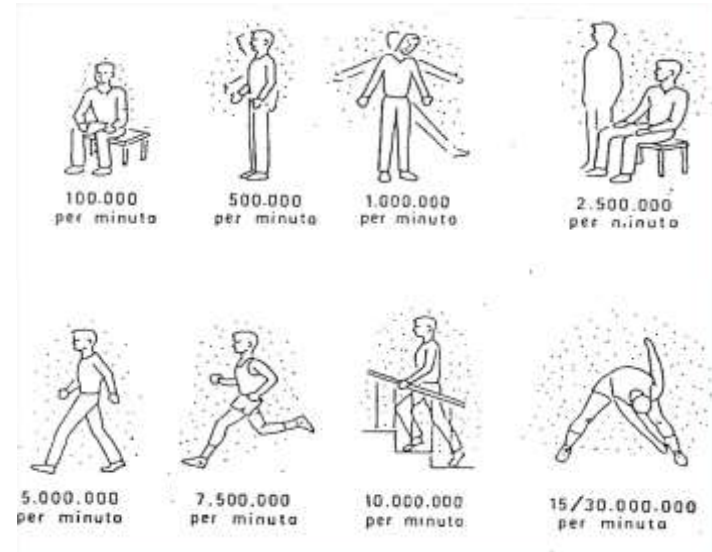


# Il Personale come Fonte di Contaminazione in Clean room

- ❑ La presenza umana genera particelle e contaminanti microbiologici che possono compromettere il mantenimento della classe di pulizia richiesta.
- ❑ Il controllo della contaminazione indotta dagli operatori è quindi essenziale per garantire qualità, sicurezza e conformità dei processi.
- ❑ Corretta formazione , qualifiche periodiche, riqualifica e procedure di vestizione (osservazione dei comportamenti degli operatori) – media fill

## Principali fonti di contaminazione :

- ❑ Rilascio di particelle da cute e capelli
- ❑ Dispersione di fibre dagli indumenti
- ❑ Movimenti eccessivi o non controllati
- ❑ Errato utilizzo dei DPI e delle procedure di vestizione
- ❑ Contatto improprio con superfici e materiali



## Cause della contaminazione da parte dell'uomo



	Particelle inerti (1-100 $\mu$ m)	Microbi
Starnuto	1 000 000	39000
Colpo di tosse	5 000	700
Parlare ad alta voce	250	40



# Qualità Risk Management – QRM

Il **principio guida dell'Annex 1**: ogni decisione nella produzione sterile deve essere supportata da una **valutazione del rischio documentata e scientificamente giustificata**.

Non è più sufficiente applicare procedure standard: è necessario dimostrare che ogni scelta adottata sia efficace nel prevenire la contaminazione e nel garantire la qualità del prodotto.

## Ambiti di applicazione del QRM

Il QRM deve essere integrato in tutti gli aspetti critici del processo produttivo, inclusi:

- progettazione degli ambienti** e classificazione delle aree
- flussi di personale e materiali**
- selezione delle tecnologie di contenimento** (es. isolatori, RABS)
- strategia di monitoraggio ambientale** e definizione dei limiti
- gestione di deviazioni, CAPA e change control**
- processi di cleaning e disinfezione**
- qualifica e manutenzione delle apparecchiature**



# Contamination Control Strategy – CCS

La CCS rappresenta il cuore del sistema qualità: è un documento **strategico e un sistema integrato** che **descrive come l'azienda previene e controlla la contaminazione lungo l'intero processo produttivo**.

Non si tratta di una singola procedura, ma di un approccio globale che integra tutti gli elementi del sistema GMP.

## La CCS collega in modo coerente:

- Progettazione di impianti e cleanroom
- Classificazione degli ambienti (Grade A–D)
- Flussi di personale, materiali e rifiuti
- Programmi di pulizia e disinfezione
- Sterilizzazione di attrezzature e prodotti
- Monitoraggio ambientale (microbiologico e particellare)
- Manutenzioni e calibrazioni
- Formazione del personale
- Gestione deviazioni, CAPA e analisi dei trend



# Contamination Control Strategy – CCS

## Elemento chiave

Non è sufficiente che i singoli componenti siano conformi: è essenziale dimostrare che operino in modo integrato come un unico sistema coerente di controllo della contaminazione.

La **Contamination Control Strategy (CCS)** deve essere un sistema dinamico e continuamente aggiornato sulla base di:

- dati di monitoraggio ambientale
- deviazioni e non conformità
- risultati dei *media fill*
- trend microbiologici

La produzione sterile diventa così un sistema proattivo di controllo del rischio, non una semplice risposta alle deviazioni.



# Annex 1 (2022) – Isolatori e Sistemi Chiusi nella Produzione Asettica

- Promosso l'impiego di **isolatori** e **sistemi chiusi** per ridurre il rischio di contaminazione.
- Gli isolatori consentono operazioni asettiche in ambiente controllato e decontaminato, limitando l'intervento umano.
- I sistemi chiusi evitano l'esposizione del prodotto all'ambiente mediante connessioni e trasferimenti sterili.
- Richiesti validazione della decontaminazione, verifica dell'integrità dei sistemi e riduzione delle operazioni in ambiente aperto.





# ISOLATORI

## Vantaggi dei Sistemi Chiusi (Isolatori) nella Produzione di ATMP

- **Sostenibilità Ambientale:** Riduzione del **52% delle emissioni di gas serra (GHG)** ad ogni ciclo di processo rispetto ai sistemi aperti.
- **Efficienza Energetica:** Risparmio dell'**85% sui costi energetici di ventilazione (HVAC)**, grazie alla possibilità di operare in un background di Grado D anziché B.
- **Abbattimento dei Costi (TCO):**
  - **-47% sui costi di struttura** (convalida ambientale, qualificazione strumenti e gestione flussi).
  - **-21% sui costi di produzione**, determinati da una drastica riduzione nelle spese di vestizione sterile, biocidi e pulizia.
- **Sicurezza e Qualità:** Maggiore protezione del prodotto dalle contaminazioni (operatori) e, simultaneamente, protezione degli operatori da agenti potenzialmente pericolosi (es. vettori virali).
- **Flessibilità e Point of Care:** Minori costi di costruzione per m<sup>2</sup> e predisposizione ideale per l'integrazione in strutture modulari, prefabbricate e flessibili (Point of Care).

Article

## Evaluating Ecological Impact and Sustainability in the Manufacturing of Advanced Therapies: Comparative Analysis of Greenhouse Gas Emissions in the Production of ATMPs in Open and Closed Systems

Giuseppe Pinnetta <sup>1</sup>, Aloy Adamini <sup>1</sup>, Franco Severina <sup>2</sup>, Franca Fagioli <sup>1,3</sup> , Cristina Zanini <sup>2,1</sup>  and Ivana Ferrero <sup>1,\*,†</sup>

<sup>1</sup> Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy Laboratory, City of Health and Science of Turin, Regina Margherita Children's Hospital, 10126 Turin, Italy; gpinnetta@cityofhealthscience.it (G.P.); aadamini@cityofhealthscience.it (A.A.); franco.fagioli@unito.it (F.F.)  
<sup>2</sup> BEONDI S.p.A. Scientific Department & Training Centre, Molecular Biotechnology Centre, University of Turin, 10126 Turin, Italy; czanini@biondi.it (C.Z.)  
<sup>3</sup> Department of Public Health and Pediatrics, University of Turin, 10126 Turin, Italy  
\* Correspondence: iferrero@cityofhealthscience.it  
† These authors contributed equally to this work.



# Banca degli Occhi: GMP, ambienti controllati e innovazione tecnologica

- ❑ Nelle banche degli occhi, l'applicazione delle **Good Manufacturing Practices (Annex I GMP)** è essenziale per garantire la **qualità e la sicurezza dei tessuti oculari destinati al trapianto**
- ❑ Le attività critiche (prelievo, lavorazione, conservazione e distribuzione delle cornee) devono avvenire in **ambienti a contaminazione controllata (cleanroom)**
- ❑ Le fasi più sensibili richiedono condizioni di massima sterilità:
  - nelle banche degli occhi **italiane raccomandata Grado D e cappa a flusso laminare classe A** (riportato anche nella documentazione tecnica SIBO e nel riferimento al D.Lgs. 16/2010).

La **cornea**, essendo un tessuto avascolare, è estremamente vulnerabile alla contaminazione microbiologica: **anche minime deviazioni possono comprometterne l'idoneità clinica**



# Ruolo delle nuove tecnologie

L'adozione di **isolatori e sistemi chiusi** riduce drasticamente il rischio di contaminazione ambientale e operatore-dipendente

Le tecnologie avanzate consentono:

- Maggiore **riproducibilità dei processi**
- Riduzione dell'esposizione del tessuto all'ambiente esterno
- Migliore **compliance alle GMP Annex I**
- Aumento della **sicurezza del prodotto finito**
- **AI , analisi predittive**



# Conclusioni

- ❑ L'aggiornamento dell' Annex 1 GMP rappresenta un vero cambio culturale : non basta rispettare limiti numerici o procedure, ma è necessario progettare, monitorare e gestire un sistema integrato di controllo delle contaminazioni;
- ❑ La CCS diventa il centro della strategia aziendale collegando tecnologia, processo e personale;
- ❑ La prevenzione , più della correzione , è la chiave per garantire prodotti sterili sicuri e conformi alle normative.
- ❑ **La contaminazione non si corregge a valle, si previene a monte**





*Grazie per l'attenzione*



## References

- European Commission. *EU GMP Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products* (2022).
- ICH Q9(R1). *Quality Risk Management* (2023).
- ICH Q10. *Pharmaceutical Quality System*.
- ISO 14644 Series. *Cleanrooms and Associated Controlled Environments*.
- Sandle T. *EU GMP Annex 1 – The New Draft and Implications for Sterile Product Manufacturers*.
- Panofen F., Pandolfi D., Della Pietra M. et al. *Insight into the New EU GMP Annex 1*. EJPPS, 2021.
- Hallworth M. *Review of Annex 1 2022: Environmental Monitoring Changes*.
- ICCCS Technical Committee. *ITC View on Annex 1*.
- De Luca et al. *Robotics and Aseptic Processing in View of Regulatory Requirements*. Pharmaceutics, 2023.

