



Implementazione laboratorio analisi Citotossici/Citostatici

Jessica Tibasco, RSSP-EHS,
Alessandro Rottigni, Quality Systems
Aptuit Verona

Contenuti della presentazione

- Scopo del progetto
- Definizione dei requisiti (Risk Assessment)
- Implementazione del processo
 - Laboratorio dedicato
 - Cappa specifica biohazard per citotossici
 - Organizzazione del training
- Rivalutazione del rischio e accettazione
- Monitoraggi
- Conclusioni

Scopo del progetto

Implementazione di un processo di gestione di campioni per studi di stabilità e conduzione di analisi su prodotti che necessitano una fascia di contenimento a livelli di OEB (Occupational Exposure Band) al di sotto di $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (OEB 5).

Per le attività in specifico analizzate non abbiamo definito a priori un cut-off inferiore nella banda OEB5, avendo un sistema di valutazione per singolo prodotto e avendo quantitativi in gioco estremamente ridotti che permettono una minore rigidità di approccio.

Rientrano in questa categoria i prodotti ad elevata attività (OEB 5) o ad elevato rischio, come ad esempio i prodotti classificati nella categoria “Requisiti speciali” del DM 21-dic-2007, cioè ad esempio prodotti:

- Antibiotici betalattamici
- Ormoni o sostanze con attività ormonale
- Prostaglandine / citochine
- Citotossici / citostatici
- Immunosoppressori.

All'interno di questa presentazione tali prodotti sono chiamati **prodotti speciali**

Normative di riferimento

Nella implementazione di un laboratorio analitico per prodotti che richiedono elevato contenimento devono essere considerati due diversi aspetti normativi: Qualità (GMP) e Sicurezza (EH&S)

Qualità (GMP)

Scopo di assicurare l'integrità e la sicurezza dei prodotti farmaceutici. Per questo specifica attività le normative sono principalmente focalizzate sulla prevenzione della contaminazione crociata. Si riportano di seguito alcuni riferimenti rilevanti da Norme di Buona fabbricazione Volume 4 (Eudralex)

- **Training:** 2.10
- **Laboratori Controllo Qualità:** 3.27 e 3.29
- **Produzione:** 5.18, 5.19 e 5.20

Sicurezza (EH&S)

Focalizzato sulla protezione del personale e non sulla protezione del prodotto. Le normative principali di riferimento sono:

- il G.U. n. 236 07-10-1999 -
- Linea guida Ispels “ Le indicazioni per la tutela dell'operatore sanitario per il rischio di esposizione ad antiblastici” 2010
- D.Lgs. 81/08, Titolo IX

Situazione nel Centro Ricerche Aptuit Verona

Sono presenti nello stesso edificio/campus

- Impianti pilota farmaceutici (Officina Farmaceutica)
- Impianto pilota chimico (Officina Produzione API)
- Laboratori di Controllo Qualità

E' necessario ridurre al minimo il rischio di cross-contamination separando quindi le attività con prodotti speciali

Due alternative perseguibili

1 – Completa separazione fisica - Laboratorio in un altro edificio

- Comporta elevati costi causa duplicazione di aree, servizi e strumentazione
- Difficilmente applicabile in un contesto di ottimizzazione di costi-benefici, pur mantenendo sempre gli idonei standard EHS



2 - Condivisione di alcune aree e strumentazioni – Laboratorio stesso edificio

- La difficoltà consiste proprio nell'individuazione
 - delle attività che necessariamente devono essere centralizzate
 - e nella definizione di sistemi e dei processi da implementare

Elementi considerati nell'implementazione



Sviluppare un approccio sistematico per la manipolazione in sicurezza dei prodotti



Sviluppare in dettaglio le procedure operative specifiche



Disegnare e sviluppare il sistema di contenimento



Sviluppare un efficace programma di addestramento



Sviluppare metodologie per valutare la esposizione



Sviluppare sistemi per la verifica dell'efficacia



Determinare e valutare l'impatto ambientale

Criteri di implementazione

- **Condurre** tutte le operazioni di analisi e gestione di campioni di stabilità in aree completamente separate dagli impianti di produzione
- **Assicurare** una completa separazione dei servizi tra aree produzione e laboratori/aree gestione studi di stabilità (HVAC, pulizia di aree e vetreria, ecc.)
- **Stabilire** adeguati sistemi di protezione quando i campioni sono conservati in laboratori comuni (ad es. utilizzo di doppi contenitori, posizionamento sul pavimento o su posizioni basse della scaffalatura, ecc.)
- **Centralizzare** l'attività in aree dedicate attrezzate con adeguati sistemi di contenimento, qualora fosse necessario eseguire operazioni con quantità non trascurabili (**kg**) di prodotto (ad. es. packaging primario o campionamento di lotti di API)

Un ulteriore fattore di riduzione del rischio di contaminazione e' costituito dalle procedure specifiche (ad esempio la procedura di vestizione specifica, la separazione del flusso di entrata / uscita, ecc)

Strategia di convalida

Gestione e documentazione delle attività utilizzato il classico schema di convalida. Registrazione nella documentazione di **Change Control**. Sono stati prodotti:

- **Piano di implementazione**
- **Risk Assessment**
 - Generale - attività gestione studi di stabilità e campioni per analisi
 - Specifico - esecuzione dell'analisi con le tecniche analitiche predefinite
- **Requisiti**
- **Documentazione di convalida strumentazione**
 - Ad es. cappa biohazard, qualifica strumentazione analitica
- **Procedure operative (SOP) e training**
 - Dettagli operativi definiti
- **Rivalutazione dei risk assessment**
 - Definizione e accettazione rischi residui
- **Report finale**
 - Riassunto attività riportando eventuali deviazioni, limitazioni e assunzioni

Chiusura finale del **Change Control**

Risk assessment

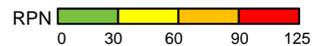
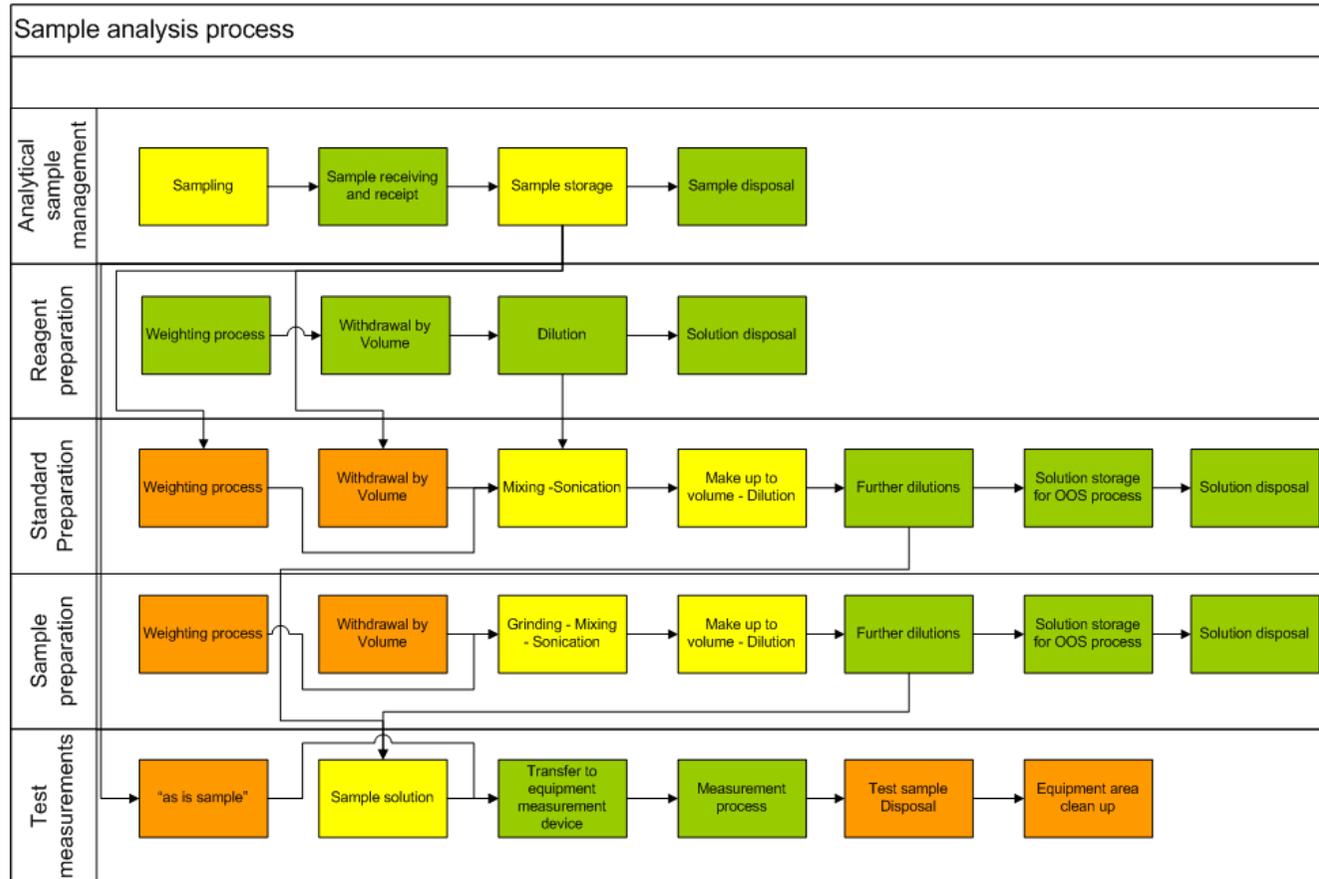
Risk Management: approccio sistematico per valutare, controllare comunicare e rivedere i rischi. (ICH Q9 - Annex 20)

Obiettivo: identificare le possibili azioni da implementare per minimizzare i rischi di sicurezza degli operatori e l'eventuale cross contaminazione delle aree di impianto

FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) sono stati considerati:

- rischio derivato dalla presenza di “prodotti speciali” nell’area del Controllo Qualità (ad esempio utilizzo di frigoriferi comuni, utilizzo dei laboratori, utilizzo delle stesse aree di ricezione e conservazione campioni analitici, uso comune delle celle di stabilità, ecc.);
- **limitata quantità dei prodotti** speciali immagazzinati e maneggiati durante le varie operazioni di preparazione dei campioni (in particolare la pesata di campioni e standard analitici sono dell’ordine di milligrammi: 5-20mg);
- **netta separazione fisica delle aree** di produzione lotti clinici (Officina Farmaceutica API, Officina Farmaceutica prodotto finito) dai laboratori analitici, includendo le celle di stabilità.

Mappa di rischio esempio – processo analisi campioni



Definizione delle attività per ridurre il rischio

- Centralizzare le attività di analisi e le apparecchiature in **laboratorio dedicato** e predisporlo adeguatamente
 - Numero minimo di ricambi d'aria
 - Mantenimento in depressione (manometro in ingresso)
 - Pulsanti di emergenza per bloccare estrazione aria
 - Accesso controllato al laboratorio e limitazione a personale autorizzato
 - Installazione strumentazione analitica che presenti maggior rischio potenziale di contaminazione
- Definire in dettaglio
 - i servizi generali del laboratorio
 - i processi di analisi e gestione dei campioni all'interno del laboratorio e all'interno dell'area di Controllo Qualità;
 - i tipi di determinazioni analitiche che al momento possono essere effettuati su campioni di prodotti speciali, definendo quando queste analisi debbano essere necessariamente eseguite all'interno del laboratorio dedicato, o quando, sotto determinate condizioni possano essere condotte all'interno degli altri laboratori del Controllo Qualità;
 - i programmi di addestramento del personale

Contenuti della presentazione

- Scopo del progetto
- Definizione dei requisiti (Risk Assessment)
- Implementazione del processo
 - Laboratorio dedicato
 - Cappa specifica biohazard per citotossici
 - Organizzazione del training
- Rivalutazione del rischio e accettazione
- Monitoraggi
- Conclusioni

Laboratorio dedicato

- Installare strumentazione analitica dedicata nel laboratorio con sistemi di aspirazione localizzata
- Utilizzare bilance dedicate sotto cappa/isolatore che possano essere decontaminate all'occorrenza
- Conservare e trasportare tutti i campioni e le soluzioni chiuse in doppio contenitore di sicurezza
- Bonificare vetreria sotto cappa chimica con ipoclorito sodico ed evaporazione reagente prima di lavaggio centralizzato
- Utilizzare idonei sistemi di protezione individuale e una vestizione dedicata
- Programmare comportamenti preventivi durante le varie fasi della manipolazione.
Ad esempio:
 - Presenza di due analisti per le operazioni critiche
 - Idonea segnalazione di attività in corso
 - Proibire l'utilizzo di telefoni cellulari
 - Effettuare attività (o strumentazioni con potenziale rischio di perdite) sopra un contenitore secondario
 - Verifica disponibilità di procedura di decontaminazione prima di iniziare, ecc.

Cappa biohazard classe II per citotossici

Tutte le attività polverose o con sviluppo di aerosol vengono svolte in cappa biohazard di classe II per citotossici (CTH 72) certificata UNI-EN 12469 e DIN 12980.

Tali cappe sono dotate di filtrazione HEPA con motore dedicato connesso al sistema di espulsione laboratori.



Organizzazione del training

Piano di training

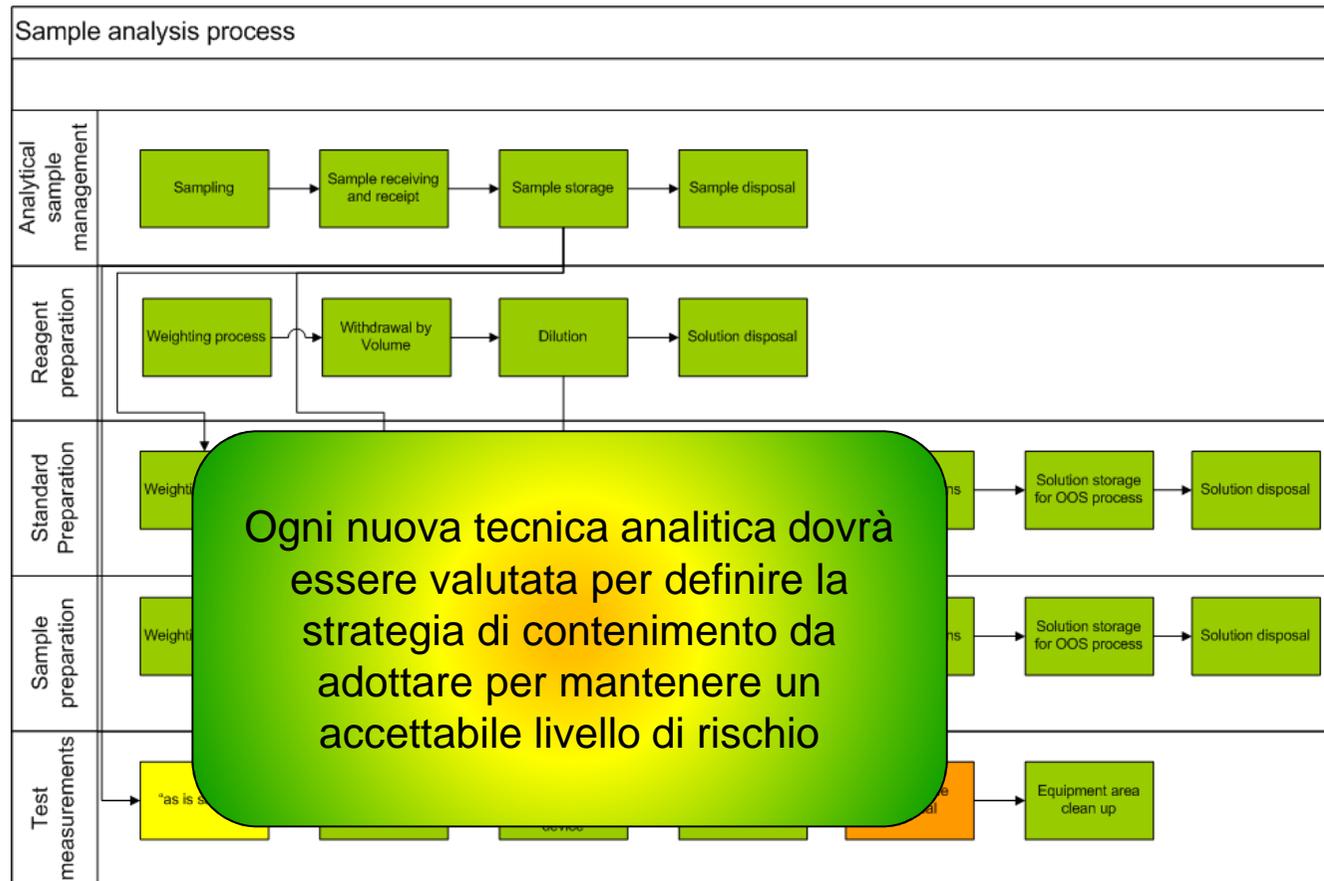
- Definizione degli argomenti, responsabilità preparazione, il personale a cui è rivolto il training, materiale di addestramento, ecc.
- Addestramento principale indirizzato agli analisti; corsi specifici per personale di servizio e al personale che presta servizio nell'area

Programma addestramento

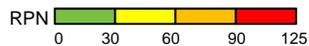
- Overview generale
Corso in aula per illustrare i requisiti, gli elementi di procedure di sicurezza, i sistemi di protezione e le attività che dovranno essere condotte in questo laboratorio
- Addestramento sul posto
Sessione pratiche in laboratorio. Attività che presentano maggiore rischio e dove sono necessarie manualità specifiche da apprendere (ad esempio, operazioni da effettuare sotto cappa, pesate di campioni, ecc.)
- Verifica di operatività
Sessione pratiche in laboratorio su attività da condurre sotto cappa biohazard utilizzando un marcatore fluorescente e sistemi di registrazione video. Conferma dell'apprendimento.

Ripetizione dell'addestramento (con cadenza annuale)

Revisione Mappa di rischio esempio – processo analisi campioni



Ogni nuova tecnica analitica dovrà essere valutata per definire la strategia di contenimento da adottare per mantenere un accettabile livello di rischio



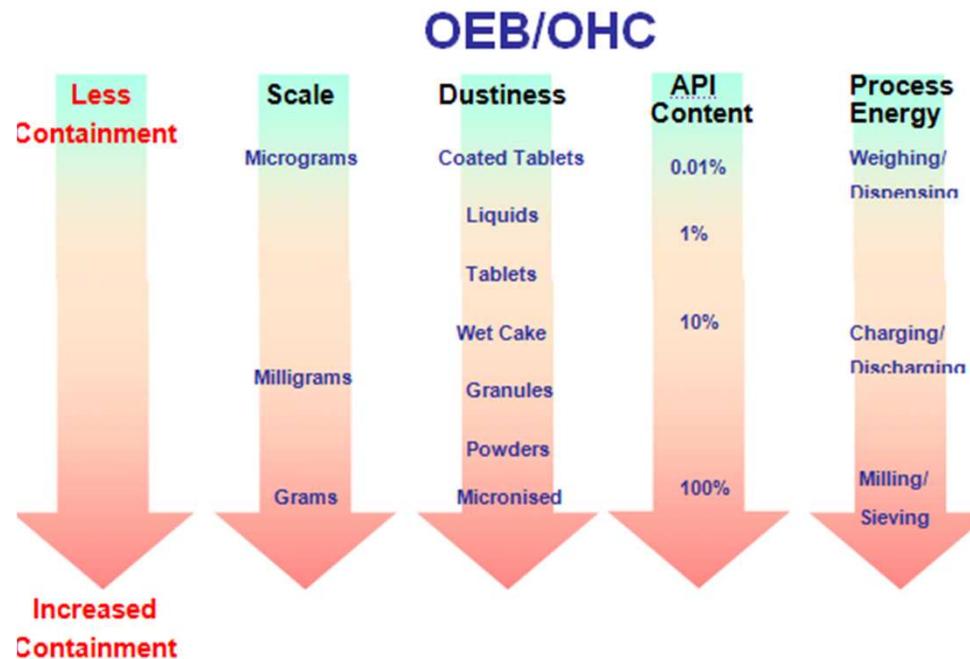
Scelta del sistema di controllo

La scelta della tipologia di cappa è collegata ai quantitativi in gioco

La definizione di matrici di controllo per ogni categoria di rischio permette all'interno di un'azienda di valutare la fattibilità delle operazioni e l'eventuali implementazioni.

Diversi sono i parametri che permettono di valutare i sistemi di controllo e le considerazioni su cui focalizzarsi a parità di banda di contenimento.

A parità di banda di contenimento

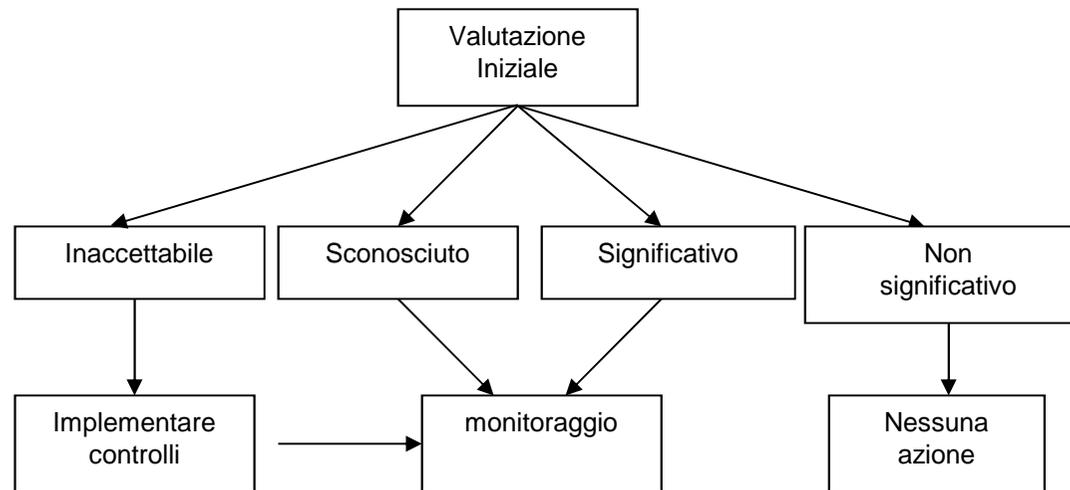


Monitoraggi

La validazione di tale sistema di ventilazione, comporta una serie di prove in campo per dimostrare l'integrità dei filtri, l'idonea velocità frontale e verticale e la capacità di contenimento. Dopo qualifica necessario monitoraggio.

Un approccio strutturato del monitoraggio dell'aria deve tenere conto di un'iniziale valutazione allo scopo di:

- ottenere tutte le informazioni rilevanti sulle sostanze usate, modelli di lavoro, ecc.
- osservare il processo, evidenziare le fonti di esposizione ovvie;
- condurre test qualitativi, ad esempio smoke test o lampade per polveri e/o test semi-quantitativi usando tubi indicatori, materiali fluorescenti.



Monitoraggi

Per le sostanze di sintesi originali in assenza di dati di pericolosità o caratteristiche farmacologiche /tossicologiche é stato necessario stabilire dei limiti di esposizione.

L'attività di monitoraggio si può suddividere in 3 livelli di strategia (riferimento linee guida inglesi EHS:HS(G) 173):

- primo livello - indagine di base "basic survey";
- secondo livello - indagine dettagliata "detailed survey";
- terzo livello - indagine maggiormente dettagliata "more detailed survey".

Riferimento esemplificativo e non esaustivo relative ad attività di monitoraggio:

UNI EN 481/94; UNI EN 482/98; UNI EN 689/97; UNI EN 838/98; UNI EN 1076/99;
UNI EN 1231/99; UNI EN 1232/99; UNI EN 1540/2001; UNI EN 12919/2001

Per l'elenco dei titoli delle norme tecniche vedere Titolo IX allegato XLI D.lgs 81/08.

Monitoraggi

Verifica dell' idoneità iniziale dei sistemi di contenimento con diversi composti inerti ad esempio: **lattosio micronizzato, mannitolo, riboflavina, sodio naproxene, acetaminofene**, ecc..

Diversi sono i laboratori accreditati per l' analisi del lattosio in grado di arrivare a dei metodi con limiti di rilevabilità fino a 0.005 µg per filtro IOM.

Strategia

- misurare le singole fonti di potenziale rischio e non tempi definiti per i limiti di esposizione (15 minuti o sulle 8 ore)
- Eliminare, ove possibile, ogni fonte di potenziale inquinamento che nel monitoraggio prolungato non sarebbe catturata essendo diluita nella media ponderata
- Monitorare sempre le condizioni peggiori in termini di quantità in gioco e tipologia di attività (punto fondamentale é la quantità di surrogato utilizzata).

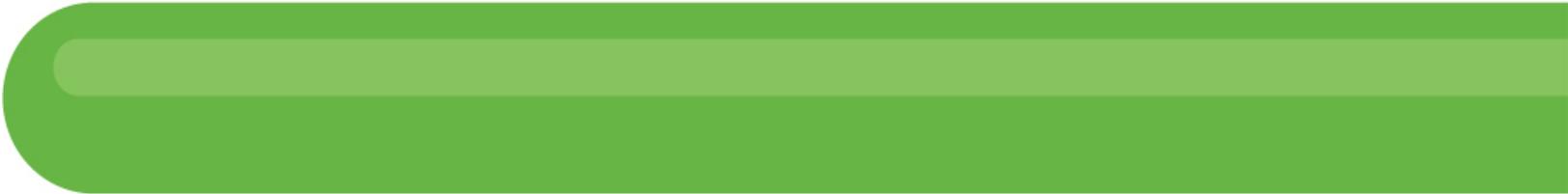
Prima di eseguire tale monitoraggio, si sono validate le operatività con utilizzo di materiale fluorescente e relativa lampada UV per verificare le possibili contaminazioni.

Monitoraggi - learning

- **Importanza dell'operatività**
- **Utilizzo dei doppi guanti e sovramaniche** durante tutte le varie operazioni sotto cappa e idonea procedura di rimozione degli stessi durante le varie fasi
- **Fase di pulizia** della cappa stessa e dei contenitori utilizzati all'interno
- **Secondo contenimento** per il trasporto del materiale all'esterno
- **Coinvolgimento** delle persone operanti nell'area per verificare eventuali azioni non definite nell'analisi teorica.

Conclusioni

- **Localizzazione del laboratorio dedicato.** Identificare la maggior separazione possibile rispetto alle aree produttive
- **Scelta del sistema di contenimento più idoneo**, considerando le quantità in gioco, la scala, il numero di diversi prodotti lavorati, i tipi di attività, ecc. (cappa, isolatore, DPI, ecc)
- **Analisi in dettaglio tutte le attività e sviluppare procedure dettagliate** per ogni specifica attività in particolare per le operazioni che presentano rischi maggiori (ad esempio, pesate, preparazione del campione, filtrazione, centrifugazioni, trasporto campioni, cc.)
- **Mantenere un sistema adeguato di monitoraggio** adeguato al livello di rischio
- **Definire le procedure di emergenza e decontaminazione**, considerare anche eventi infrequenti
- **Programmi di addestramento** “on the job” utilizzando anche “traccianti” e sistemi di video registrazione per apprendere il corretto utilizzo
- **Importanza del coinvolgimento fin dall’inizio delle diverse figure professionali** (ad esempio EHS, Ingegneria, Quality e Dipartimento - gruppo coinvolto)



Grazie per l'attenzione

Domande

Per ulteriori informazioni

Jessica Tibasco

RSSP-EHS Manager

Via A. Fleming, 4
37135 Verona Italy
+39 045 821 8988 office
+39 348 918 7133 mobile

www.aptnit.com
jessica.tibasco@aptnit.com



Alessandro Rottigni

Quality System Manager

Via A. Fleming, 4
37135 Verona Italy
+39 045 821 8657 office
+39 335 141 1842 mobile

www.aptnit.com
alessandro.rottigni@aptnit.com

