

DuPont Personal Protection



Guida del responsabile HSE agli indumenti per camere bianche dedicate alla produzione HPAPI

Come proteggere i lavoratori e prevenire
la contaminazione secondo l'Allegato 1 delle GMP





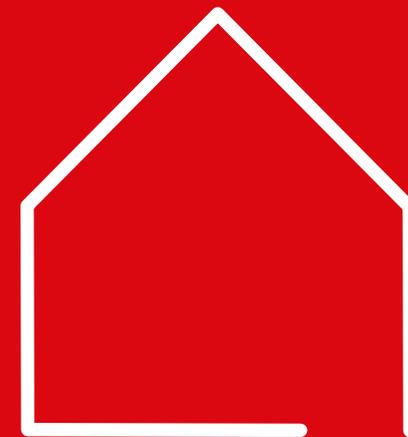
Introduzione

I principi attivi farmaceutici a elevata potenza (HPAPI) stanno consentendo progressi mai raggiunti in campo medico. Tuttavia, queste sostanze possono essere dannose per i lavoratori durante l'intero processo di produzione. I dispositivi di protezione individuale (DPI), come le tute, sono fondamentali per garantire la sicurezza dei lavoratori e prevenire contaminazioni che potrebbero compromettere la qualità e la sicurezza dei farmaci a base di HPAPI. Questa guida in formato elettronico analizza i fattori chiave che dovrebbero essere valutati nella scelta degli indumenti protettivi per i lavoratori, da parte dei responsabili di salute, sicurezza e ambiente (HSE), insieme ai responsabili del controllo qualità (QC) del settore della produzione HPAPI.

La guida analizza i principali rischi di contaminazione e sicurezza dei lavoratori e i requisiti specificati nell'Allegato 1 delle Buone pratiche di fabbricazione (GMP). Vengono esaminati i metodi per proteggere i lavoratori e prevenire la contaminazione, concentrandosi sul ruolo degli indumenti protettivi nel soddisfare i diversi requisiti per le camere bianche. La sezione conclusiva analizza ulteriori fattori da considerare nella scelta delle tute protettive, fra cui la struttura del materiale e la progettazione dell'indumento.



Panoramica dei contenuti





Definizione di HPAPI e tendenze del mercato

Gli HPAPI costituiscono l'ossatura dell'innovazione in campo medico. Sono altamente efficaci, anche a basse dosi, in quanto agiscono selettivamente sulle cellule. Questa selettività consente ai ricercatori di sviluppare cure su misura, incentrate sul paziente e caratterizzate dalla massima efficacia e da effetti collaterali minimi. In base a queste caratteristiche, l'oncologia è attualmente una delle principali applicazioni per gli HPAPI. [La ricerca mostra](#) che il mercato degli HPAPI sta registrando un tasso di crescita annuale composto (CAGR) superiore al 10%, con proiezioni che prevedono, entro il 2027, una dimensione del mercato di poco inferiore a 40 miliardi di dollari.





Rischi connessi agli HPAPI

Esistono due rischi principali connessi alla produzione di HPAPI. Il primo è il danno potenziale per i lavoratori, il secondo è la contaminazione dei prodotti farmaceutici. Entrambi i rischi possono avere gravi conseguenze, quindi la loro mitigazione è demandata ai produttori.

Rischi per la sicurezza legati alla produzione di HPAPI

Le aziende farmaceutiche garantiscono la sicurezza dei lavoratori limitandone l'esposizione alle sostanze pericolose. [Le normative specificano i limiti di esposizione professionale](#) (OEL), che corrispondono ai livelli di esposizione sicuri (per la salute) a una sostanza chimica presente nell'aria di un luogo di lavoro. Il rischio di esposizione predominante nella produzione farmaceutica è l'inalazione, seguito dall'esposizione cutanea. Per definizione, [i composti HPAPI soddisfano i criteri](#) di avere un OEL of $\leq 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, o un dosaggio terapeutico $<10 \text{mg}$. Gli OEL possono variare da regione a regione e gli enti regolatori possono includere sostanze diverse in questa categoria.

I lavoratori del settore farmaceutico svolgono diverse attività che possono comportare un'esposizione agli HPAPI, tra cui la preparazione degli ingredienti, la formulazione, il riempimento e la finitura, oltre alla pulizia e alla disinfezione. La pulizia e la disinfezione sono tra le attività più pericolose e richiedono i massimi livelli di protezione dei DPI. Il riempimento asettico comporta un rischio inferiore, mentre l'imballaggio presenta i requisiti meno rigorosi per i DPI.





Rischi di contaminazione della produzione di HPAPI

L'ultima revisione dell'Allegato 1 delle GMP della UE, [pubblicata per la prima volta nel 2022](#), è entrata in vigore il 25 agosto 2023. La nuova guida attribuisce ai produttori farmaceutici l'onere della responsabilità di gestione proattiva della qualità. L'allegato classifica le camere bianche in quattro gradi, definiti dal numero massimo consentito di particelle sospese nell'aria per metro cubo (m^3) d'aria e dai limiti massimi di contaminazione microbica durante la qualificazione, come mostrato nelle tabelle seguenti.

Grado	Limiti massimi di particelle totali $\geq 0,5 \mu m/m^3$		Limiti massimi di particelle totali $\geq 5 \mu m/m^3$	
	A riposo	Operativi	A riposo	Operativi
A	3 520	3 520	Non specificato ^(a)	Non specificato ^(a)
B	3 520	352 000	Non specificato ^(a)	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Non predeterminato ^(b)	29 300	Non predeterminato ^(b)

(a) La classificazione che include le particelle di $5 \mu m$ può essere presa in considerazione ove indicato dalla strategia di controllo della contaminazione (CCS) o dalle tendenze storiche.

(b) Per il grado D, i limiti operativi non sono predeterminati. Ove applicabile, il produttore dovrebbe stabilire limiti operativi basati su una valutazione del rischio e su dati di routine.

Grado	Campione d'aria CFU /m ³	Sistemazione delle piastre (diametro 90 mm) CFU/4 ore ^(a)	Contatto con piastre (diametro 55 mm), CFU/piastra ^(b)	Stampa di guanti, Incluse 5 dita su entrambe le mani CFU/guanto
A	Nessuna crescita ^(c)			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

- (a) Le piastre di sedimentazione dovrebbero essere esposte nelle aree di grado A e B per tutta la durata delle operazioni (inclusa l'installazione dell'attrezzatura) e cambiate come richiesto dopo un massimo di 4 ore (il tempo di esposizione dovrebbe essere basato sulla validazione, compresi gli studi sul recupero, e non dovrebbe avere alcun effetto negativo sull'adeguatezza dei mezzi utilizzati).
- Per le aree di grado C e D, il tempo di esposizione (con un massimo di 4 ore) e la frequenza dovrebbero essere basati sulla QRM.
 - Le singole piastre di sedimentazione possono essere esposte per meno di 4 ore.
- (b) I limiti di contatto con le piastre si applicano alle superfici dell'attrezzatura, della stanza e del camice nelle aree di grado A e B. Il monitoraggio di routine del camice non è normalmente richiesto per le aree di grado C e D a seconda della funzione.
- (c) Si noti che, per il grado A, qualsiasi crescita dovrebbe essere soggetta a un'indagine.

Per le aziende farmaceutiche, è fondamentale garantire la qualità del prodotto evitando la contaminazione da particelle estranee. Le persone sono i principali responsabili della contaminazione, e a esse viene attribuito il 75% del rischio. Il secondo fattore di rischio più elevato è la ventilazione, pari al 15%.



Fonte: Ramstorp M., "Introduction to Contamination Control and Cleanroom Technology", Wiley VCH, 2000, Weinheim (Germania).

Le persone contribuiscono alla contaminazione in due modi. In primo luogo, il corpo umano elimina continuamente particelle di pelle e batteri. Gli indumenti protettivi sono progettati per prevenire questo fenomeno, ma essi stessi comportano dei rischi. Dagli indumenti potrebbero fuoriuscire fibre o particelle di materiale, che potrebbero contaminare il prodotto.



Punti chiave per proteggere i lavoratori e prevenire la contaminazione nella produzione di HPAPI

La mitigazione dei rischi legati alla produzione di HPAPI inizia con una strategia di contenimento, che include il completo isolamento dalla sostanza pericolosa mediante vetreria e reattori a sistema chiuso. All'estremità opposta della scala, i DPI costituiscono l'ultima barriera che impedisce ai lavoratori di entrare in contatto con le sostanze pericolose.



DuPont consiglia un processo di valutazione approfondito per identificare i rischi e selezionare gli indumenti protettivi più appropriati. Il processo è illustrato dal diagramma di flusso riportato di seguito.

La guida in 9 passaggi di DuPont per la selezione degli indumenti



Il materiale Tyvek® IsoClean® CS offre prestazioni eccezionalmente buone con un PFE del 67% rispetto al tessuto in poliestere riutilizzabile per camere bianche, che ha soltanto un PFE del 12%.

L'identificazione del pericolo implica una valutazione dell'HPAPI e del rischio per il lavoratore, ponendo domande come:

- Qual è lo stato fisico degli HPAPI (solido, liquido, ceroso, gassoso)?
- Come possono accedere agli apparati dell'organismo (inalazione, iniezione accidentale, assorbimento cutaneo, ecc.)?
- Come potrebbero attraversare i DPI?

Lo scopo dei DPI è impedire che la sostanza pericolosa migri fino al lavoratore attraverso l'indumento. Esistono diversi test per verificare le prestazioni del materiale secondo lo stato fisico della sostanza pericolosa. La penetrazione dei liquidi può essere verificata utilizzando il gutter test (EN ISO 6530) o il test in cabina di tipo 6 utilizzato per verificare la tenuta degli indumenti protettivi contro gli elementi chimici (EN ISO 17491-4). La penetrazione delle particelle solide può essere testata utilizzando il test in cabina di tipo 5 (EN ISO 13982-2). Per testare la permeazione di liquidi e gas è possibile seguire le norme EN ISO 6529 o ASTM F739.

Da un lato, anche i farmaci prodotti rischiano di essere contaminati da particelle, goccioline o scaglie di pelle rilasciate dall'operatore, che penetrano attraverso i pori del materiale con cui sono fabbricate le tute protettive. La penetrazione, invece, avviene quando sostanze liquide, gassose o solide, oppure scaglie di pelle rilasciate da chi indossa il capo, penetrano in un materiale passando attraverso i pori. Questo rischio può essere valutato conducendo un test di efficienza di filtrazione delle particelle (EN 143) e un test di efficienza di filtrazione batterica (ASTM F2101).

L'Allegato 1 delle GMP specifica i requisiti degli indumenti per ogni classe di camera bianca, secondo il tipo di attività e il rischio di contaminazione, mentre il Regolamento europeo 425/2016 tratta i requisiti dei dispositivi di protezione individuale (DPI). Spesso, le camere bianche di grado A e B sono situate una accanto all'altra. Il personale deve indossare indumenti protettivi prima di entrare in una camera bianca di grado A/B per svolgere attività come il riempimento aseptico. Le camere bianche di grado C vengono generalmente utilizzate per la pulizia e la disinfezione, o per la sintesi degli HPAPI, mentre le camere bianche di grado D vengono generalmente utilizzate per le attività di imballaggio.

Requisiti degli indumenti di Grado A/B

Nelle camere bianche di grado A e B gli indumenti protettivi devono essere sterili e, insieme ai guanti, alla maschera facciale e agli occhiali, devono garantire che la pelle degli operatori non sia visibile.

Il personale delle camere bianche di grado A e B necessita di tute con collo bordato o cappuccio attaccato. Le cuciture devono essere interne, bordate e coperte con tessuto che ne rinforzi la protezione e riduca la possibilità di penetrazione da parte di liquidi e particelle. Le cerniere anteriori devono essere chiuse e dotate di lembo antivento. Le tute di grado A/B devono essere dotate di passanti elastici coperti per i pollici ed elastici coperti su polsi e caviglie. Anche se il rischio di contaminazione degli operatori è molto inferiore rispetto al grado C/D, la pulizia dei prodotti è decisamente più critica. Pertanto, è fondamentale proteggere i prodotti finiti dalla conta-

minazione da parte degli operatori*. Ciononostante è comunque necessario proteggere l'operatore dal rischio residuo di esposizione alle dosi finite di HPAPI. Gli indumenti protettivi di grado A/B dovrebbero quindi soddisfare sia i requisiti delle GMP Allegato 1, sia la classificazione dei DPI come indumenti di protezione dagli agenti chimici e biologici.

*Gli indumenti di grado A/B devono essere sottoposti a trattamento pulito (lavati in una lavanderia per camera bianca e piegati e imballati in una camera bianca ISO Classe 4) e sterilizzati secondo un processo di sterilizzazione convalidato con piegatura speciale per indumenti aseptici. Devono avere un imballaggio con sistema certificato a doppia barriera per il controllo della contaminazione e la gestione dei rischi per la sterilità. Questi indumenti devono soddisfare i criteri del tamburo di Helmke di categoria 1 per la pulizia e un livello di garanzia di sterilità (SAL) pari a 10^{-6} (ISO 11137).



Requisiti degli indumenti di Grado C/D

I requisiti degli indumenti protettivi per le camere bianche di grado C/D variano ampiamente, con svariate categorie di indumenti che rappresentano i diversi livelli di protezione, mentre l'Allegato 1 delle GMP consente una vasta gamma di scelte. Sebbene i requisiti di pulizia siano meno rigorosi rispetto alle camere bianche di grado A/B, il rischio di contaminazione per gli operatori è notevolmente più elevato, poiché le quantità di HPAPI manipolati sono maggiori e la loro potenza è molto più elevata. La protezione degli operatori è quindi prioritaria rispetto alle esigenze di pulizia. Questi operatori devono indossare indumenti di protezione chimica e biologica certificati CE (Cat. III) che dovrebbero soddisfare anche i requisiti di pulizia di una camera bianca di grado C/D (vedere GMP Allegato 1 per ulteriori dettagli). La tabella seguente evidenzia alcune caratteristiche chiave per i diversi livelli di protezione (indicati come "Tipi") all'interno degli indumenti di protezione dagli agenti chimici di categoria III e le pratiche comuni nella produzione degli HPAPI:

Tipo	Pericolo chimico	Definizione	Raccomandazioni per i DPI
3	Liquidi sotto pressione	HPAPI liquidi	Tuta di protezione chimica di tipo 3 con cuciture a tenuta di liquidi insieme a maschera a pieno facciale, cappuccio ventilato, aereo o respiratore purificatore dell'aria (PAPR), guanti di protezione chimica e protezione per gli occhi.
4	Spruzzi a elevata intensità	HPAPI in forma di aerosol	Tuta di protezione chimica di tipo 4 con cuciture a tenuta di particelle, maschera a pieno facciale o PAPR, guanti di protezione dagli agenti chimici e protezione per gli occhi.
5	Particelle in forma di aerosol e tipologia	HPAPI solidi o dosi finite	Tute di protezione dagli agenti chimici di tipo 5 e 6 con cuciture ribattute (grado C/D) o bordate (grado A/B) con maschera FFP2/3 (grado C/D) o maschera sterile per camera bianca (grado A/B), guanti di protezione dagli agenti chimici (non sterili per il grado C/D e sterili per il grado A/B) e un'adeguata protezione per gli occhi (secondo la classe della camera bianca).
6	Spruzzi a bassa intensità		



Altre considerazioni sulla scelta

Quando si confrontano gli indumenti protettivi per la produzione HPAPI, oltre alla certificazione del tipo, è necessario considerare molti altri fattori.





Struttura del materiale

Un materiale non tessuto, come DuPont™ Tyvek®, costituito da filamenti continui di HDPE, offre traspirabilità ed eccellenti proprietà di protezione tipo 5 e 6 da HPAPI solidi o liquidi a dose finita, garantendo un rilascio ridotto di pelucchi ed essendo disponibile in opzioni con indumenti puliti e sterili, solo sterili e non sterili.

D'altra parte, i materiali di protezione dagli agenti chimici rivestiti o laminati, come il materiale DuPont™ Tychem®, offrono barriere chimiche più efficienti (tipo 3 e tipo 1) e sono appositamente progettati per favorire la protezione dei lavoratori da sostanze pericolose altamente concentrate come gli HPAPI, ma non sono traspiranti.

Progettazione degli indumenti

La progettazione può svolgere un ruolo significativo in termini di prestazioni e comfort. Svariati indumenti diversi possono soddisfare i requisiti della normativa per un'applicazione, ma le loro caratteristiche di progettazione, studiate attentamente, fanno sì che alcuni indumenti si distinguano dagli altri. Ad esempio, le cerniere degli indumenti DuPont™ Tyvek® dotati di lembi adesivi garantiscono una protezione ottimale dei lavoratori, mentre le alette integrate sul mento offrono una maggiore protezione dai liquidi.

L'indumento DuPont™ Tychem® 6000 AL è una tuta ventilata progettata per la manipolazione degli HPAPI con caratteristiche di progettazione diverse: il cappuccio consente libertà di movimento, una visuale panoramica >180°, l'illuminazione integrata nella tuta e la visibilità dall'alto fanno una grande differenza in termini di comfort, insieme ai passanti per i pollici, ai polsini, alle caviglie e al girovita elasticizzati. Le chiusure semplificate facilitano la procedura di vestizione, mentre le strisce di svestizione aiutano i lavoratori a togliersi rapidamente le tute in caso di emergenza.



Pressione dell'aria e ventilazione



La pressione dell'aria è una considerazione importante quando si scelgono le tute ventilate per gli ambienti di produzione HPAPI che richiedono un'elevata protezione contro le sostanze chimiche pericolose in forma di liquido, aerosol o nebbia ([Categoria III, tipo 3-B, 4-B e 6-B](#)). La pressione dell'aria all'interno dell'indumento deve essere significativamente più elevata rispetto all'ambiente circostante, per impedire l'ingresso di particelle e goccioline pericolose.

Il sistema di ventilazione dell'indumento può aiutare a migliorare il comfort di chi lo indossa. La tuta ventilata Tychem® 6000 AL, ad esempio, ha tre valvole di scarico, due sui fianchi e una sul retro del cappuccio e un plenum dell'aria in tessuto che aiuta a distribuire efficacemente l'aria per il raffreddamento e la respirazione, riducendo il calore e contribuendo a garantire un approvvigionamento d'aria sicuro.

La posizione della cintura per il tubo dell'aria è un altro fattore da considerare. Le cinture per il tubo dell'aria all'interno della tuta sono protette dai contaminanti e impediscono ai lavoratori di inalare sostanze nocive. Inoltre, le cinture per il tubo dell'aria sono riutilizzabili, e questo contribuisce a ridurre i costi.

Conclusioni

La rapida espansione della produzione di HPAPI per soddisfare la domanda di azioni terapeutiche mirate significa che molti lavoratori del settore farmaceutico potrebbero essere esposti ai rischi di queste sostanze pericolose. Le normative, come l'Allegato 1 delle GMP, specificano requisiti rigorosi per gli indumenti protettivi utilizzati in ciascuna classificazione del grado della camera bianca. Gli indumenti protettivi svolgono un doppio ruolo fondamentale proteggendo i lavoratori e prevenendo la contaminazione, che può compromettere la qualità e la sicurezza dei medicinali. Fornitori globali come DuPont Personal Protection hanno l'esperienza e la tecnologia per consentire ai produttori di HPAPI di innalzare il livello di salute e sicurezza senza dover scegliere tra la protezione del prodotto e la protezione dell'operatore.

Per ulteriori informazioni sulle soluzioni DuPont™ Tyvek® per l'industria farmaceutica, visita:
<https://www.dupont.it/personal-protection/pharmaceutical-industries-ppe.html>





Contattaci

DuPont Personal Protection

DuPont de Nemours (Luxembourg) S.à r.l.
Contern - L-2984 Luxembourg

Assistenza clienti

T. +352 3666 5111
mycustomerservice.emea@dupont.com

dpp.dupont.com



Le seguenti informazioni si basano su dati tecnici che DuPont ritiene attendibili. Sono soggette a revisione nel momento in cui ulteriori conoscenze ed esperimenti vengono resi disponibili. È responsabilità dell'utilizzatore determinare il livello di tossicità e i dispositivi di protezione individuale opportuni necessari. Le presenti informazioni sono destinate all'uso da parte di persone in possesso delle competenze tecniche necessarie per effettuare una valutazione con le proprie-specifiche condizioni, a propria discrezione e a proprio rischio. Chiunque intenda utilizzare le presenti informazioni deve prima controllare che l'indumento selezionato sia adatto all'uso previsto. L'utilizzatore finale deve cessare l'uso dell'indumento in caso di strappo, usura o perforazione del tessuto, per evitare la potenziale esposizione a sostanze chimiche. Dal momento che le condizioni di utilizzo esulano dalla nostra capacità di controllo, NON FORNIAMO ALCUNA GARANZIA, ESPLICITA O IMPLICITA, INCLUSE A MERO TITOLO ESPLICATIVO LE GARANZIE DI COMMERCIALIZZABILITÀ O IDONEITÀ PER UNO SCOPO PARTICOLARE, E NON CI ASSUMIAMO ALCUNA RESPONSABILITÀ IN RELAZIONE ALL'USO DI QUESTE INFORMAZIONI. Le presenti informazioni non costituiscono autorizzazione a operare in virtù di, né il consiglio di violare, un qualsiasi brevetto o informazione tecnica di DuPont o di terzi in relazione a qualsiasi materiale o al suo utilizzo.

DuPont™, il logo ovale DuPont e (se non diversamente specificato) tutti i prodotti associati ai simboli ™, SM o ® sono marchi commerciali, marchi di servizi o marchi commerciali registrati di proprietà di società affiliate di DuPont de Nemours, Inc. Non utilizzare senza previo consenso di DuPont. © 2024 DuPont. Tutti i diritti riservati.