



Porta di accesso
con identificazione
operatore

Controllo in tempo reale degli accessi alle cleanroom

Con la pubblicazione della versione finale del nuovo Annex 1, andrà pienamente a regime la nuova visione della produzione farmaceutica secondo i principi Pharma 4.0 e una criticità, a questo riguardo, è rivestita dal controllo degli accessi alle aree sterili. Vediamo l'analisi di un progetto concreto realizzato dagli esperti di Dos&Donts per Liosintex

Il nuovo paradigma industriale dell'integrazione digitale è già una realtà assodata in campo farmaceutico, dove Industry 4.0 assume la declinazione di Pharma 4.0.

«Con questo termine s'intende la messa a punto di una strategia di controllo olistico e sistemico della gestione dell'intero ciclo di vita del farmaco e di tutti i fattori che concorrono al processo», spiega **Piercarlo Soana**, direttore di **Dos&Donts**.

Rivedere i processi alla luce del nuovo Annex 1

L'approccio integrato è centrale anche nel nuovo Annex 1 alle GMP. «La qualità in un processo farmaceutico deve fondarsi sul *quality risk management*, che dà origine all'adozione di una *contamination control strategy* (Ccs).

Si tratta di definire gli elementi critici, provare l'efficacia dei controlli e monitorare le misure adottate. Questo processo richiama il metodo scientifico di Galileo e in tempi più recenti il ciclo di Deming (*Plan-Do-Check-Act*) relativo alla "*lean production*" adottato dalle imprese giapponesi con l'appellativo di *Kaizen* (miglioramento continuo)», aggiunge Soana. Il principale fattore di rischio e contaminazione è la presenza del personale nelle aree sterili, che deve essere minimizzata in base a uno specifico *risk assessment*. A questo si aggiungono la progettazione degli impianti e delle apparecchiature, le *utilities*, il monitoraggio ambientale e la manutenzione preventiva.

Qualificare il personale

Il personale deve essere istruito e qualificato prima di poter accedere alle *cleanroom*. «Il training va esteso anche agli addetti alle pulizie e manutenzione, e deve essere ripetuto almeno una volta all'anno, ad esempio per quanto riguarda le modalità di corretta vestizione o la simulazione di un processo asettico (*media-fill*), che costituiscono un elemento di criticità soggetto a verifiche periodiche», spiega il direttore di Dos&Donts. Per accedere agli ambienti di grado A e B, inoltre, occorre un'ulteriore "*aseptic process qualification*". L'Annex 1 prevede che, nel caso di pericolo di cross-contaminazione, per un certo lasso di tempo il personale che abbia operato in un reparto non possa accedere a uno diverso. «Un operatore qualificato può, quindi, diventare "*disqualified*" per un certo tempo», sottolinea Piercarlo Soana.

L'importanza di controllare gli accessi

Il controllo degli accessi alle aree sterili può venire realizzato attraverso sistemi elettronici automatici in grado

di autorizzare una certa operazione solo se chi la esegue è in possesso di credenziali valide: il codice associato a ogni operatore viene rilevato dal sistema e porta con sé le informazioni sulla qualifica dell'operatore e sugli eventi che si sono succeduti nelle sue azioni quotidiane all'interno dello stabilimento. «Un sistema di controllo degli accessi per una *cleanroom* non può essere assimilato a quello che gestisce le buste paga.

Le tecnologie sono simili, ma le finalità completamente diverse, come pure gli apparati, le funzionalità e le caratteristiche del software. Il sistema di controllo accessi di Dos&Donts è stato progettato e realizzato internamente dai nostri ingegneri, che lo hanno calibrato sulle esigenze degli ambienti a contaminazione controllata. Si presta pertanto a essere implementato seguendo l'evoluzione normativa». La tecnologia più utile e fruibile per tracciare gli accessi alla *cleanroom* è l'identificazione a radiofrequenza (RFID), che si compone di un *transponder* (o *tag*) il cui chip contiene il codice identificativo, di un'antenna gestita dal *controller* e di un'unità di lettura che legge il *tag*, ne può scrivere la memoria e trasmette i dati al PC di controllo.

Un caso pratico d'implementazione del controllo accessi

«Implementare un sistema di controllo degli accessi è più complesso dell'effettuare una fornitura. È necessario un lavoro di squadra fra utilizzatore e fornitore sin dalle prime fasi; occorre chiarezza sugli obiettivi e sui ruoli, e che entrambi i *team* siano coordinati da un *team leader* che segua tutte le fasi e funga da collettore di informazioni», spiega il responsabile di Dos&Donts. L'azienda di Rho ha collaborato con **Liosintex**, realtà del gruppo Recipharm, per l'implementazione di un nuovo sistema di controllo accessi in due reparti di produzione di antibiotici, dedicati a penicilline e cefalosporine. «Un'ispezione di Aifa ci aveva indicato la necessità di superare la logica del *logbook* cartaceo per la registrazione delle entrate e uscite dai reparti, con esecuzione di un *check* giornaliero a fine giornata. L'ente regolatorio ha ritenuto tali modalità non sufficienti, in quanto non garantiscono un blocco preventivo degli accessi per chi abbia già operato in uno dei due reparti. Il nostro è un piccolo stabilimento e non disponiamo di personale dedicato per le diverse zone: abbiamo puntato a mettere in opera un forte sistema di controllo, e abbiamo trovato in Dos&Donts un partner competente e affidabile», spiega **Federico Barberis Negra**, *Plant manager* e QP di Liosintex.

LE AZIENDE

Dos&Donts è presente nel mondo Pharma dai primi anni '90, quando l'azienda si è specializzata nella progettazione e realizzazione di sistemi di controllo e automazione degli accessi per le cleanroom.

Le sue soluzioni sono oggi adottate in moltissimi siti in tutto il mondo.

Dal 2015, sull'onda di Industry 4.0, Dos&Donts ha sviluppato una piattaforma modulare e scalabile che le permette di offrire soluzioni integrate in svariate discipline del controllo e della sicurezza degli ambienti produttivi.

Liosintex è la facility sterile di Recipharm dedicata alla liofilizzazione di antibiotici beta-lattamici e sita a Lainate. Lo stabilimento è stato ispezionato e approvato da Aifa (EU-GMP) e dall'ente regolatorio giapponese MHLW, ed esporta i suoi prodotti in numerosi mercati, incluso il Giappone.



Definire i varchi da monitorare

Il primo passo compiuto con Dos&Donts ha visto la definizione dei varchi che necessitavano di "leggi *anti-pass-through*", in particolare quelli che danno accesso a zone dove il prodotto farmaceutico è esposto.

«Una criticità ha riguardato le polveri liofilizzate di antibiotici beta-lattamici in bulk. Abbiamo anche dovuto tener conto di vincoli strutturali e dimensionali dello stabilimento», spiega Barberis. Gli accessi all'area asettica sono stati regolati mediante l'uso di un PIN aggiuntivo al badge, in quanto in alcune aree gli operatori non possono portare con sé alcun oggetto.

«La testa di lettura verifica che l'operatore non sia entrato in un altro reparto nelle undici ore precedenti. In caso di assoluta necessità, abbiamo previsto delle procedure di sblocco che richiedono l'intervento del responsabile QA, risolvendo così la non conformità dataci da Aifa. Il controllo degli accessi è importante anche dal punto di vista della produzione in asepsi, in quanto permette di determinare i flussi di persone nelle diverse aree e i tempi di permanenza, e se viene rispettato il numero massimo per ogni locale e step di produzione sfidato durante la *process simulation*».

L'adozione di questo sistema di controllo ha permesso di ottemperare alle richieste di Aifa, evitando divergenze che possono portare a non conformità. Un registro informatizzato degli accessi ha permesso a Liosintex di eliminare la documentazione cartacea e di supportare l'emissione e la revisione dei documenti di produzione.