

# ASCCA *news*

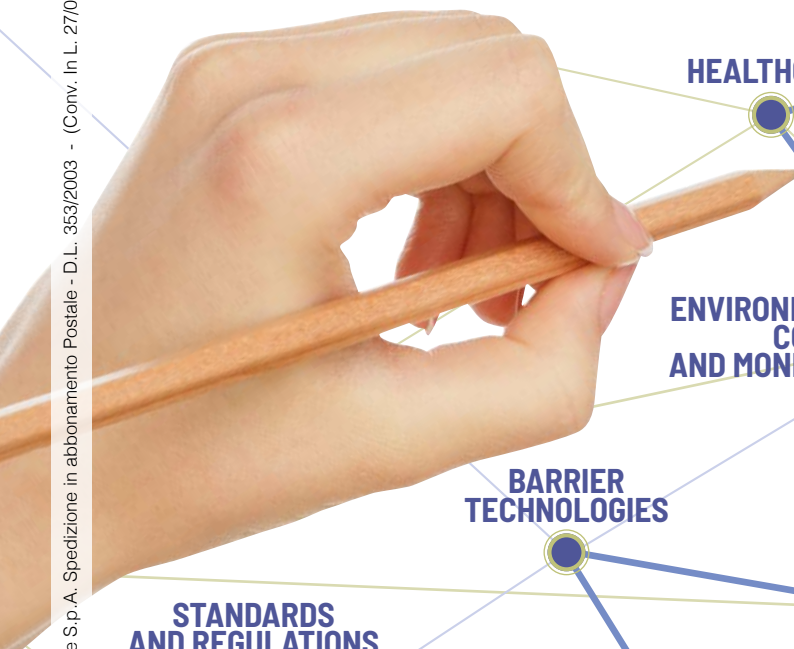
LA RIVISTA PER IL CONTROLLO DELLA CONTAMINAZIONE AMBIENTALE



**ISCC'24**  
INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON CONTAMINATION CONTROL



## CONNECTING THE DOTS... OF CONTAMINATION CONTROL



HEALTHCARE

AEROSPACE

ENVIRONMENTAL  
CONTROL  
AND MONITORING



MICROELECTRONICS  
AND ASSOCIATED  
TECHNOLOGIES

BARRIER  
TECHNOLOGIES

LIFE SCIENCE

STANDARDS  
AND REGULATIONS



CLEAN ROOM  
DESIGN, OPERATION  
AND MAINTENANCE



SUSTAINABILITY AND  
INNOVATIVE APPROACHES

ASCCA

# La sostenibilità nella produzione di farmaci per Terapie Avanzate (ATMP): calcolo delle emissioni di gas serra (GHG) espresse in CO<sub>2</sub>eq di un sistema aperto (AinB) rispetto a un sistema chiuso dotato di isolatori (AinD)

C. Zanini<sup>1</sup>, F. Severina<sup>1</sup>, I. Ferrero<sup>2</sup>, G. Pinnetta<sup>3</sup> (<sup>1</sup>BioAir-Divisione ATMP; <sup>2</sup>Ospedale Infantile Regina Margherita Torino; <sup>3</sup>PO A. Segni Ozieri)

## Parole chiave

ATMP | SOSTENIBILITÀ | SISTEMA APERTO | SISTEMA CHIUSO | GAS SERRA

**A causa della sua enorme complessità, la produzione di ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products) presenta costi piuttosto elevati, che consistono principalmente in costi diretti (come reagenti, materiali e prodotti, indumenti, personale e costi relativi ai controlli di qualità). Tuttavia, questa produzione ha un impatto significativo anche sui costi indiretti, che sono correlati alle qualifiche e alle convalide (ad es. media filling, pulizia e controlli ambientali) e all'intera struttura, inclusi i costi energetici, i costi di condizionamento dell'aria, degli impianti HVAC e la convalida ambientale. In questo articolo viene mostrata un'analisi condotta per evidenziare le opportunità per migliorare l'impatto ambientale della produzione di medicinali per terapie avanzate (ATMP), attraverso il confronto delle emissioni di gas serra (GHG) espresse in CO<sub>2</sub>eq di una classica clean room in Grado B con Cabine a flusso laminare di Grado A (sistema aperto) rispetto a un sistema chiuso dotato di isolatori, considerando i requisiti energetici, l'impronta ecologica e i costi relativi a un ciclo di produzione di 21 giorni**

## Produzione degli ATMP

Il Regolamento europeo 1394/2007 definisce i medicinali per terapia avanzata (ATMP) come prodotti utilizzati per ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche principalmente attraverso un'azione farmacologica. Il processo di produzione ATMP per uso clinico deve rispettare i principi delle buone pratiche di fabbricazione (GMP) per determinare come vengono prodotte e controllate le preparazioni cellulari, dalla raccolta e manipolazione delle materie prime alla lavorazione di prodotti intermedi e controlli di qualità, stoccaggio, etichettatura, imballaggio e rilascio. L'Annex 1 delle GMP descrive la classificazione appropriata richiesta e assegnata alle aree di produzione farmaceutica, a seconda del tipo di operazioni che si svolgono nella struttura:

- Grado D: rappresenta un'area pulita in cui si svolgono le fasi meno critiche della produzione sterile;
- Grado C: questa zona è accessibile dal Grado D ed è associata a un'area pulita destinata a fasi meno critiche nella produzione di prodotti sterili. Il Grado C richiede una maggiore qualità dell'aria e della superficie particellare e microbiologica rispetto al Grado D, mentre condivide un controllo simile della temperatura e dell'umidità relativa;
- Grado B: per la preparazione e il riempimento aseptici, questo è l'ambiente di base per il Grado A. Le differenze di pressione dell'aria devono essere costantemente monitorate. Richiede una qualità dell'aria e della superficie microbiologica e particellare più elevata rispetto al Grado C, condividendo un controllo simile di umidità e temperatura.

ra. Le condizioni di contaminazione ambientale devono essere costantemente monitorate;

- Grado A: un'area di operazioni ad alto rischio che richiedono asepsi (ad es. riempimento, apertura e chiusura di contenitori, come fiale o provette). Queste condizioni sono solitamente garantite da un flusso d'aria laminare omogeneo nell'ambiente di lavoro e vengono monitorate per l'intera durata dei processi critici.

Le linee guida definiscono altresì due tipi di sistema in cui può avvenire la produzione asettica di farmaci (in generale e di ATMP in particolare).

Il sistema aperto è definito, in generale, come una zona di preparazione e riempimento asettico in cui il prodotto è esposto all'ambiente (ad esempio quando il prodotto è manipolato in una cabina a flusso laminare); in questo caso, secondo le linee guida GMP, è necessaria un'area pulita critica di grado A inserita in un'area pulita di background di grado B (AinB). Il sistema chiuso invece, prevede l'utilizzo di una barriera fisica che separa in maniera assoluta l'operatore e l'ambiente dalla zona in cui è manipolato il prodotto (isolatore in Grado A); in questo caso, si accetta che l'ambiente di background dove è installato l'isolatore, sia, sempre secondo le linee guida GMP, di Grado D (AinD).

A causa della sua enorme complessità, la produzione di ATMP presenta costi piuttosto elevati, che consistono principalmente in costi diretti, come reagenti, materiali e prodotti, indumenti, personale e costi relativi ai controlli di qualità. Tuttavia, questa produzione ha un impatto significativo anche sui costi indiretti, che sono correlati alle qualifiche e alle convalide (ad es. media filling, pulizia e controlli ambientali) e all'intera struttura, inclusi i costi energetici, i costi di condizionamento dell'aria, degli impianti HVAC e la convalida ambientale.

Una tipica camera bianca di Grado B (sistema aperto) per applicazioni cliniche richiede elevati costi di gestione e manutenzione, operatori formati e procedure ben definite per preparare le stanze e le persone coinvolte nei processi.

Questo è uno dei motivi per cui, più di recente, nel 2017, è stata pubblicata una parte specifica di EudraLex Vol. 4 in cui è stata delineata la produzione di ATMP in "sistemi chiusi". I sistemi chiusi, come ad esempio isolatori, bioreattori e altri dispositivi classificabili come "sistemi chiusi" sono "barriere fisiche" che, come indicato nelle linee guida EudraLex Vol. 4 Parte IV, possono essere utilizzate per produrre ATMP. Grazie a questa rigorosa separazione fisica tra operatori e prodotto, l'uso di sistemi chiusi può essere eseguito all'interno di un'area di Grado D, come affermato nella Parte IV (§9.5.1): "[ATMP] La produzione deve avvenire in aree pulite con un livello di pulizia ambientale appropriato. Più specificamente, per quanto riguarda la produzione in un sistema chiuso, in un isolatore o in isolatori a pressione positiva: è accettabile un'area pulita di background di Grado D". Un isolatore è un ambiente a tenuta, isolato e autonomo in cui i guanti per la manipolazione del prodotto sono fissati all'involucro che circonda la zona critica. L'aria all'interno dell'isolatore è filtrata da

filtri ad alta efficienza (H14 o HEPA) utilizzando l'aria aspirata dall'ambiente di background. L'isolatore mantiene una pressione positiva in ogni momento e non viene mai aperto durante l'uso. L'isolatore, quindi, è un sistema chiuso asettico di Grado A, e le caratteristiche del locale in cui installare un isolatore di produzione (Grado A) sono quelle indicate nell'Annex 1, che richiede almeno un ambiente di Grado D nel caso di produzione sterile.

Gli importanti vantaggi ottenuti quando si utilizzano soluzioni a sistema chiuso, rispetto ai sistemi aperti, oltre alla meno stringente classificazione dell'ambiente di background richiesta (D anziché B nel sistema aperto) possono essere riassunti come segue:

- migliore protezione del prodotto contro ciò che costituisce il rischio maggiore di contaminazione, vale a dire gli operatori;
- migliore protezione degli operatori contro composti potenzialmente pericolosi, come i vettori virali nel caso di terapie geniche;
- maggiore livello di garanzia di sterilità rispetto a quello ottenuto nei sistemi aperti, grazie ai piccoli volumi degli isolatori rispetto alle dimensioni delle camere bianche di grado B;
- minori rischi e operazioni di risk assesment più semplici con gli isolatori rispetto alle camere bianche di sistema aperto;
- riduzioni dei costi di produzione delle infrastrutture, personale, vestizione, convalida, decontaminazione e altri costi associati ai sistemi aperti, con conseguente riduzione del costo totale di proprietà (TCO) complessivo;
- maggiore sostenibilità e minore impatto ambientale.

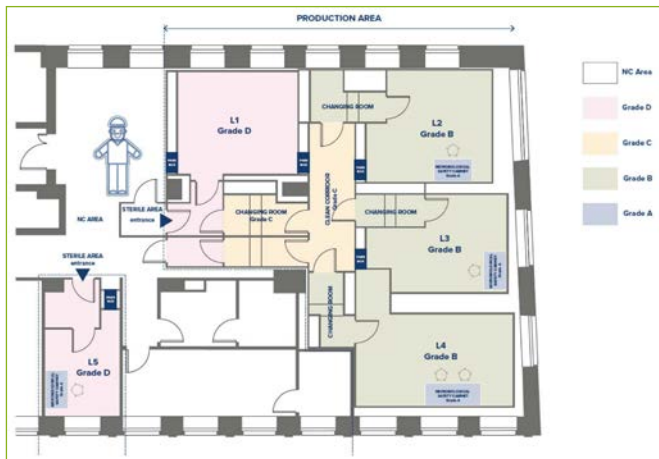
### Caso studio: produzione ATMP e sostenibilità

In questo studio, abbiamo analizzato la sostenibilità di un sistema aperto (AinB) rispetto a un sistema chiuso comparabile dal punto di vista produttivo dotato di isolatori (AinD), in termini di emissioni di gas serra (GHG), espresse in CO<sub>2</sub>eq, e costi, per evidenziare le opportunità di miglioramento dell'impatto ambientale della produzione di ATMP.

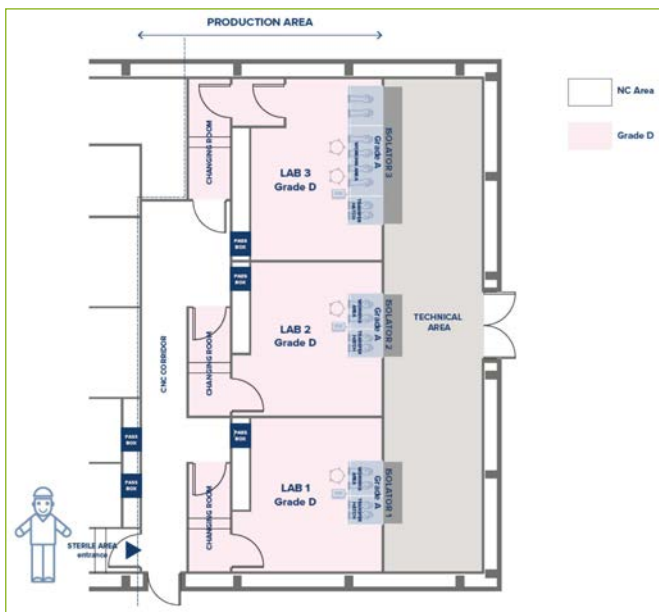
Abbiamo quindi confrontato i costi e le emissioni relative all'utilizzo di un sistema chiuso con un output produttivo equivalente a quello ottenuto nella Cell Factory del Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita di Torino. Sulla base di questi layout, oltre ai costi specifici di ognuna delle due soluzioni, abbiamo calcolato analiticamente il risparmio energetico e, quindi, l'impatto ambientale espresso in CO<sub>2</sub>eq per le emissioni di GHG, determinando così l'impronta di carbonio totale per entrambe le configurazioni.

### Metodi

L'analisi della differenza tra sistemi aperti e chiusi è stata eseguita confrontando la Cell Factory del Regina Margherita (vedi Figura 1) e il Centre de Production Cellulaire (CPC) con sede a Epalinges (vedi Figura 2) e appartenente all'Ospedale Universitario di Losanna (CHUV).



▲ FIGURA 1 - LAYOUT DELLA CELL FACTORY IN SISTEMA APERTO, REALIZZATA PRESSO IL PRESIDIO OSPEDALIERO INFANTILE REGINA MARGHERITA, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA CITTÀ DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO



▲ FIGURA 2 - LAYOUT DELLA CELL FACTORY IN SISTEMA CHIUSO, CON OUTPUT DI PRODUZIONE EQUIVALENTE, REALIZZATO PRESSO IL CENTRE DE PRODUCTION CELLULAIRE DELL'OSPEDALE CHUV DI LOSANNA

I seguenti parametri operativi sono stati considerati e raccolti per l'analisi, sia dalla Cell Factory del sistema aperto che da quella del sistema chiuso:

1. fornitura energetica annuale per la ventilazione degli ambienti controllati (kWh);
2. fornitura energetica annuale per le apparecchiature installate (kWh);
3. costi del ciclo di produzione di ventuno giorni (in EUR);
4. emissioni di gas serra (in CO<sub>2</sub>eq);
5. una stima dei costi di costruzione per i sistemi aperti e chiusi.

I costi energetici relativi a ciascun ambiente controllato nel sistema aperto e in quello chiuso sono stati calcolati in base alle diverse superfici e classificazioni ambientali delle due Cell factories e ai relativi ricambi d'aria orari.

## Analisi dei costi

È stato considerato un ciclo di produzione di 21 giorni/ciclo sia nel sistema aperto che in quello chiuso.

Questi costi, forniti dall'ospedale Regina Margherita per il sistema aperto, sono stati suddivisi in costi indiretti e diretti come segue:

- Costi indiretti per la struttura (Illuminazione/energia elettrica delle apparecchiature; Impianto di condizionamento/HVAC; Convalida ambientale; Strumenti e prodotti di qualifica annuale.)
- Costi indiretti per la produzione (Media filling per due operatori; Pulizia CF (biocidi + indumenti); Qualifica della vestizione dell'operatore qualificato; Qualifica della vestizione dell'operatore esterno; Flusso dei materiali; Controlli ambientali (mensili).
- Costi diretti per la produzione (Biocidi; Vestizione; Personale (costo uomo/ora).

## Emissioni di gas serra in (CO<sub>2</sub>eq)

Il footprint di CO<sub>2</sub>eq è stato ottenuto considerando l'indicatore di categoria di impatto (ISO 14040) per la produzione di 1 kWh in Italia (0,8), e moltiplicando per la differenza dei consumi elettrici; per questo fattore di caratterizzazione il valore calcolato corrisponde a 406,31 g/kWh CO<sub>2</sub>eq. Tale approccio è normalmente implementato nello studio di valutazione del ciclo di vita (LCA) dei prodotti ed è fortemente raccomandato dallo standard ISO 14067.

I costi per la costruzione delle infrastrutture sono correlati alla complessità e alle dimensioni della struttura. L'analisi è stata effettuata considerando i prezzi medi/m<sup>2</sup> per questo tipo di struttura in Europa.

## Risultati

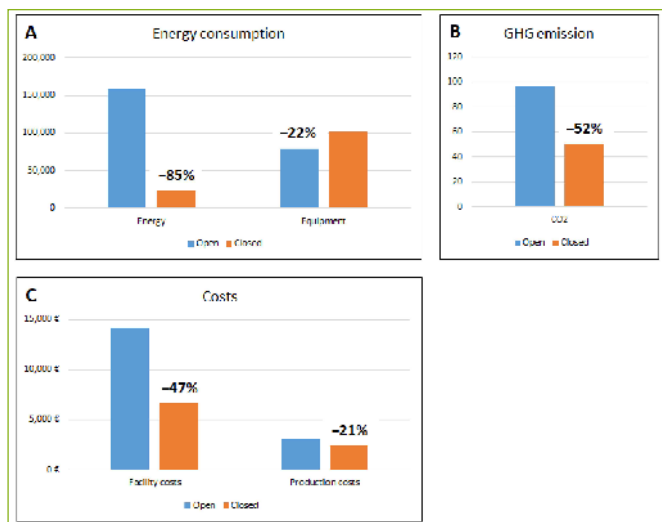
In base alle diverse superfici degli ambienti controllati utilizzati nelle due configurazioni e ai relativi ricambi d'aria per mantenere i livelli di controllo partecellare, il consumo energetico medio giornaliero complessivo è stato calcolato a 435 kWh/giorno nella CF del Regina Margherita e di 63,23 kWh/giorno nel sistema chiuso del CPC, con un risparmio dell'85% sui costi di ventilazione per il sistema chiuso rispetto al sistema aperto.

Il ciclo di produzione di 21 giorni utilizzato presso la CF del sistema aperto coinvolge tre operatori interni e due operatori esterni, nonché le procedure di controllo qualità.

Questa analisi mostra che il risparmio energetico ottenuto con l'uso di un sistema chiuso è di 6.497 kWh/21 giorni di processo produttivo e che, di conseguenza, la riduzione delle emissioni di gas serra utilizzando sistemi chiusi è circa del 52% per ciclo di processo rispetto ai sistemi aperti. Paradossalmente, ma comprensibilmente, il consumo energetico dell'isolatore di Grado A utilizzato nel sistema chiuso è superiore all'energia utilizzata dalle cappe a flusso laminare installate nel sistema aperto di Grado B per l'area critica di Grado A (rispettivamente 13.671 kWh contro 7.174 kWh/processo). Tuttavia, confrontando il valore totale del consumo energetico calcolato come somma dell'energia richiesta per la venti-



lazione, la distribuzione e il trattamento dell'aria e della strumentazione, abbiamo dimostrato che l'energia richiesta per completare un ciclo di produzione di 21 giorni in un sistema aperto è notevolmente superiore a quella richiesta da un ciclo di produzione equivalente in un sistema chiuso. Lo stesso vale, come visto più sopra, per le emissioni di gas serra, che sono più elevate per i sistemi aperti rispetto a quelle generate dall'utilizzo di sistemi chiusi (vedi Figura 3).



▲ FIGURA 3 - I DATI OTTENUTI, IN TERMINI DI CONSUMI COSTI ED EMISSIONI, SONO RIEPILOGATI NELLA PRESENTE FIGURA

## Conclusioni

Uno sguardo al futuro per gli ATMP potrebbe essere rappresentato dalle camere bianche prefabbricate, modulari e mobili. La costruzione di una camera bianca richiede generalmente tempi e costi di costruzione molto elevati e richiede la disponibilità nelle strutture esistenti (o in quelle di progetto) di volumi considerevoli da dedicare alla costruzione dell'impianto.

Una struttura prefabbricata dotata di uno o più isolatori per la produzione di ATMP rappresenta una grande semplificazione rispetto alla classica realizzazione di ambienti ad atmosfera controllata, che consente a istituzioni e/o aziende di avere un'area di produzione per terapie avanzate utilizzabile e disponibile in tempi brevi. Ciò consente di avere un Point

of Care a basso costo progettato come una soluzione che può essere facilmente installata in spazi esterni, parcheggi, prati prospicienti gli ospedali dove verrà implementata la produzione di ATMP.

**Per avere ulteriori informazioni sull'articolo inviare una email a [redazione@asccanews.it](mailto:redazione@asccanews.it)**

## Bibliografia

- EUR-Lex Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on Advanced Therapy Medicinal Products and Amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Available online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394> (accessed on 8 May 2023).
- Silva, D.N.; Chrobok, M.; Ahlén, G.; Blomberg, P.; Sällberg, M.; Pasetto, A. ATMP Development and Pre-GMP Environment in Academia: A Safety Net for Early Cell and Gene Therapy Development and Manufacturing. *Immuno-Oncol. Technol.* 2022,16, 100099.
- European Medicines Agency. Advanced Therapy Medicinal Products: Overview. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview> (accessed on 8 May 2023).
- EudraLex-Volume 4-Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Available online: [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en) (accessed on 8 May 2023).
- Eudralex Volume 4 Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products. Available online: [https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262\\_en?filename=20220825\\_gmp-an1\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf) (accessed on 8 May 2023).
- Zanini, C.; Severina, F.; Lando, G.; Fanizza, C.; Cesana, E.; Desidera, D.; Bonifacio, M. Good design practices for an integrated containment and production system for advanced therapies. *Biotechnol. Bioeng.* 2020, 117, 2319–2330. [CrossRef] [PubMed]
- Kropp, M.; Harmening, N.; Bascuas, T.; Johnen, S.; De Clerck, E.; Fernández, V.; Ronchetti, M.; Cadossi, R.; Zanini, C.; Scherman, D.; et al. GMP-Grade Manufacturing and Quality Control of a Non-Virally Engineered Advanced Therapy Medicinal Product for Personalized Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Biomedicines* 2022, 10, 2777. [CrossRef] [PubMed]
- Chemili, M.; Laurent, A.; Scaletta, C.; Waselle, L.; Simon, J.P.; Michetti, M.; Brunet, J.F.; Flahaut, M.; Hirt-Burri, N.; Raffoul, W.; et al. Burn Center Organization and Cellular Therapy Integration: Managing Risks and Costs. *J. Burn. Care Res.* 2021, 42, 911–924.

Due to its huge complexity, the production of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) is quite expensive, mainly consisting of direct costs (such as reagents, materials and products, garments, personnel and quality control costs). However, this production has a significant impact also on indirect costs, which are related to qualifications and validations (e.g. media filling, cleaning and environmental controls) and to the whole structure, including energy costs, air conditioning costs, HVAC costs and environmental validation. In this paper, the sustainability of a classic clean room open system (AinB) cell factory compared to a comparable closed system equipped with isolators (AinD) has been analysed, in terms of greenhouse gas (GHG) emissions, expressed in CO<sub>2</sub>-eq, and costs, to highlight the opportunities for improving the environmental impact of ATMP production.