



IV Corso di Formazione

Società Italiana Banche degli Occhi

Torino, 10 Ottobre 2009

Accademia di Medicina

**il controllo microbiologico degli ambienti:
tra le banche di tessuti e le GMP farmaceutiche**

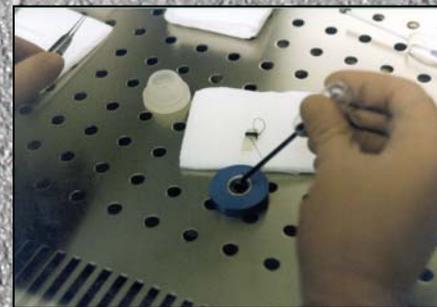
***Raffaela Mistò
Banca degli Occhi di Monza***

DOCUMENTO TECNICO DELLA CONSULTA PERMANENTE E DEL CENTRO NAZIONALE PER I TRAPIANTI

LINEE GUIDA PER IL PRELIEVO, LA PROCESSAZIONE E LA DISTRIBUZIONE DI TESSUTI A SCOPO DI TRAPIANTO 19/06/2007

6.1.1. Locali per la processazione

Quando tali attività comprendono la lavorazione di tessuti e cellule a contatto con l'ambiente, essa deve svolgersi in un ambiente che garantisca una specifica qualità e pulizia dell'aria al fine di minimizzare i rischi di contaminazione... L'efficacia di questi provvedimenti deve essere convalidata e controllata. Se i tessuti o le cellule vengono a contatto con l'ambiente durante la lavorazione... occorre una qualità dell'aria con numeri di particelle e numeri di colonie microbiche equivalenti a quelli di grado A di cui alla **Guida europea alle buone pratiche di fabbricazione (Good Manufacturing Practice: GMP), allegato 1 e alla direttiva 2003/94/CE della Commissione 1**, con un ambiente di fondo adeguato alla lavorazione dei tessuti/cellule interessati... Occorre dimostrare e documentare che l'ambiente prescelto corrisponda alla qualità e sicurezza richieste.



Documenti di riferimento:

DIRETTIVA 2003/94/CE DELLA COMMISSIONE dell'8 ottobre 2003 che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione

Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano

Direttiva 2003/63/CE della Commissione, del 25 giugno 2003, che modifica la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano

European Commission, “*EU Guidelines to Good Manufacturing Practices – Medicinal Products for Human and Veterinary Use*”, Eudralex volume 4 –

Annex 1

Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano

Articolo 1

Ai fini della presente direttiva, valgono le seguenti definizioni:

1) **specialità medicinale**: ogni medicinale precedentemente preparato, immesso in commercio con una denominazione speciale ed in una confezione particolare.

2) **medicinale**: ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane.

Ogni sostanza o composizione da somministrare all'uomo allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche dell'uomo è altresì considerata medicinale.

3) **sostanza**: ogni materia indipendentemente dall'origine; tale **origine** può essere:

- **umana**, come:

il sangue umano e suoi derivati, ...

European Commission, “*EU Guidelines to Good Manufacturing Practices – Medicinal Products for Human and Veterinary Use*”, Eudralex volume 4

Le GMP sono costituite da:
capitoli di natura generale, applicabili sempre per tutte le tipologie di produzione farmaceutica
allegati (annexes) che identificano specifici settori per i quali devono essere sviluppati ulteriori aspetti additivi

Annex 1 – Manufacture of Sterile Medicinal Products

European Commission, “*EU Guidelines to Good Manufacturing Practices – Medicinal Products for Human and Veterinary Use*”, Eudralex volume 4



Annex 1 – Manufacture of Sterile Medicinal Products



“...ridurre il rischio di contaminazione microbiologica...”

controlli frequenti di:

- contaminazione aerodispersa**
- contaminazione delle superfici**
- contaminazione degli operatori**

non solo durante tutta la “fase critica” (esposizione del tessuto), ma anche a convalida dei sistemi di pulizia e sanificazione

European Commission, “*EU Guidelines to Good Manufacturing Practices – Medicinal Products for Human and Veterinary Use*”, Eudralex volume 4



Annex 1 – Manufacture of Sterile Medicinal Products



Grade	Recommended limits for microbial contamination (a)			
	air sample cfu/m ³	settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours (b)	contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate	glove print 5 fingers cfu/glove
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

contaminazione aerodispersa

**contaminazione
superfici**

**contaminazione
operatore**

**Le procedure operative devono prevedere misure correttive
se questi limiti vengono superati**

European Commission, “*EU Guidelines to Good Manufacturing Practices – Medicinal Products for Human and Veterinary Use*”, Eudralex volume 4



Annex 1 – Manufacture of Sterile Medicinal Products



Nota:

Questa guida non stabilisce metodi dettagliati per determinare i requisiti microbiologici ... dell'aria, delle superfici, è quindi opportuno fare riferimento ad altri documenti, quali le norme EN / ISO.

UNI EN ISO 14698-1, “Cleanrooms and associated controlled environments – Biocontamination control – Part 1: General principles and methods”

UNI EN ISO 14698-2, “Cleanrooms and associated controlled environments – Biocontamination control – Part 2: Evaluation and interpretation of biocontamination data”

Biocontaminazione aerodispersa – raccolta di particelle vitali con idonei dispositivi di campionamento a riposo e durante il normale funzionamento

Dispositivi di campionamento microbico passivi – piastre per sedimentazione: ufc/unità di tempo (confronto con il tempo di esposizione del campione)



Dispositivi di campionamento microbico attivi – campionatore ad impatto (ufc/m³)

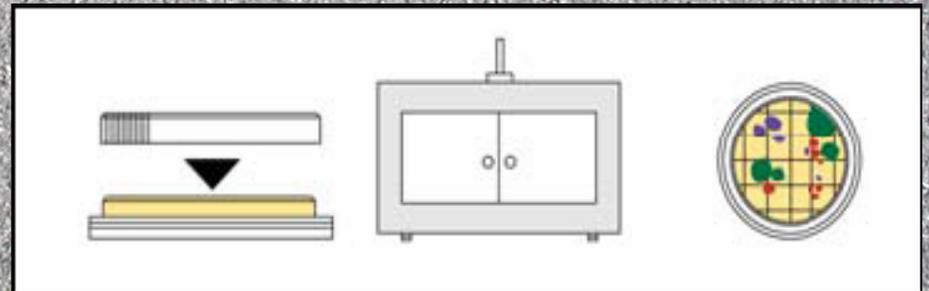
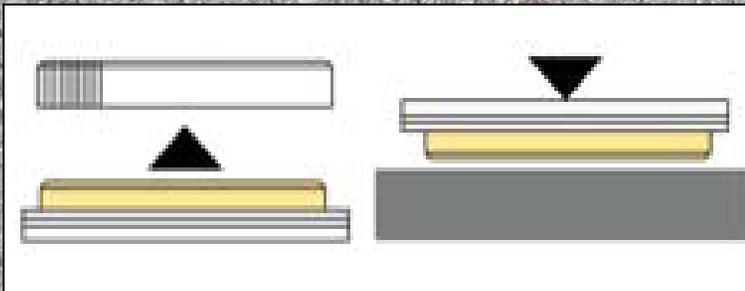


l'aria aspirata, dopo essere stata incanalata attraverso piccoli fori, impatta sulla superficie agarizzata di una piastra a contatto. Il flusso d'aria non deve procurare la disidratazione del terreno agarizzato ed il possibile "stress" dei micro-organismi. Lo "stress" dei micro-organismi può determinare una loro lenta moltiplicazione od anche la loro morte con conseguenti falsi risultati ed interpretazione della contaminazione dell'area considerata. I calcoli devono essere riportati a 1000 litri di aria (1 metro cubo).



Biocontaminazione delle superfici – è la conta dei microrganismi presenti sulle superfici in un dato momento ottenuta tramite un dispositivo di contatto (ufc/piastra) o un tampone

Dispositivi di campionamento a contatto – Le piastre a contatto possiedono un fondo quadrettato che facilita la lettura dei risultati ed hanno struttura tale da far sì che il terreno agarizzato sporga rispetto all'altezza massima della piastra scoperta; questo consente un facile contatto tra il terreno e la superficie da esaminare.



Biocontaminazione dell'operatore – è la conta dei microrganismi presenti sulle dita delle mani al termine delle operazioni (ufc/guanto). Ha lo scopo di accertarsi che gli operatori seguano le rigorose norme comportamentali previste

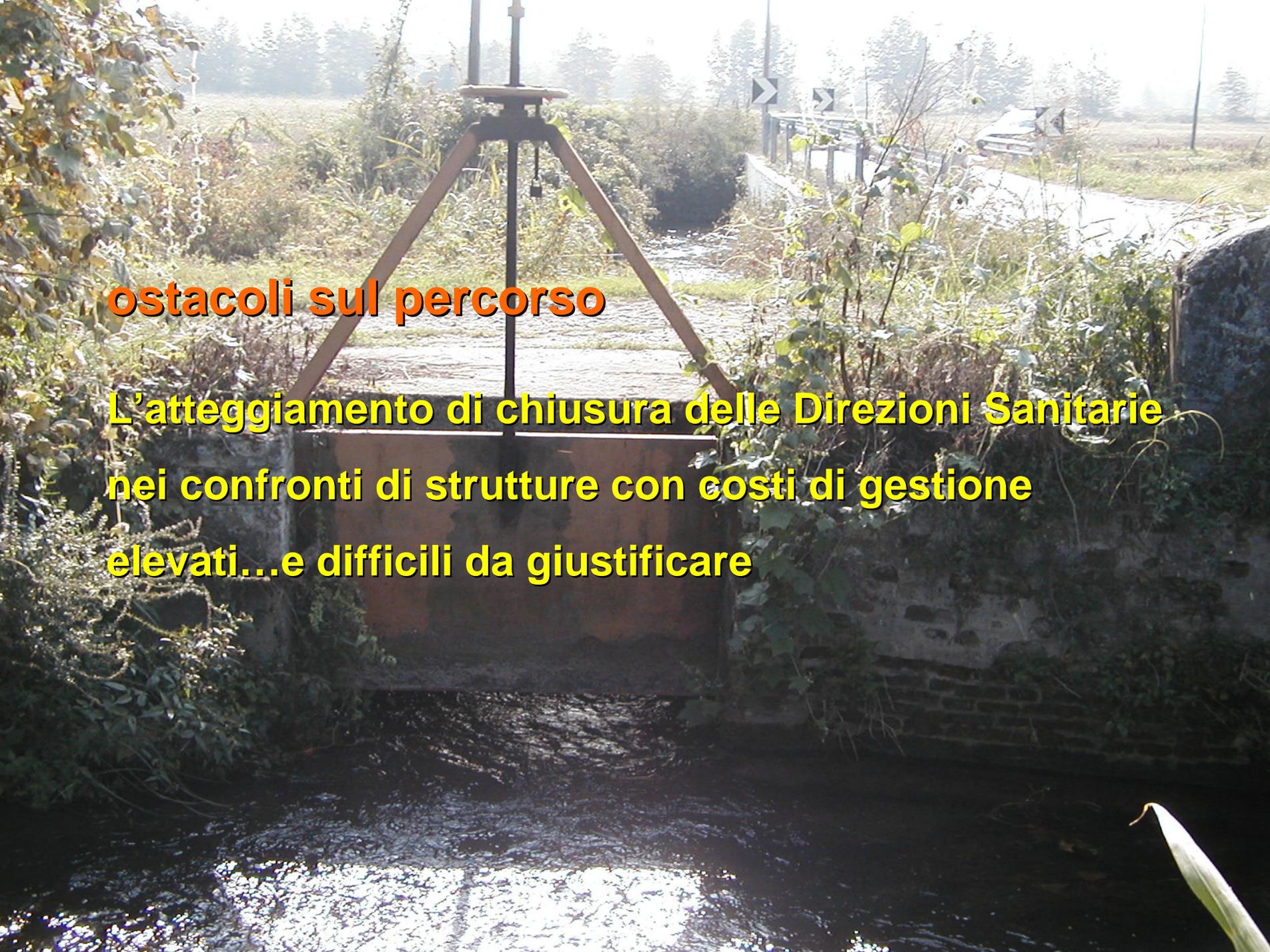
Dispositivi di campionamento a contatto – le dita e i polpastrelli vengono premuti per 10 secondi, su piastre a contatto



... le GMP gestiscono la produzione dei farmaci per i quali sono disposizioni obbligatorie come definito dal decreto legislativo 219, art. 58 e art. 60

... le GMP sono tuttavia perfettamente applicabili alla gestione della attività di una banca dei tessuti, ma, nel caso delle banche dei tessuti, la rispondenza alle GMP non è prescritta

***Dott. Carlo Pini, Ispettore Senior GMP - AIFA
1° corso nazionale "Approfondimenti di Banking Tissutale"
Siena, 26/28 novembre 2007***



ostacoli sul percorso

**L'atteggiamento di chiusura delle Direzioni Sanitarie
nei confronti di strutture con costi di gestione
elevati...e difficili da giustificare**

A photograph of a paved road with a white line on the left side. The road is covered with shadows of people walking, suggesting a sunny day. The text is overlaid on the road.

**L'esperienza c/o l'Ospedale San Gerardo di Monza:
confronto con il laboratorio di terapia cellulare
(protocolli ministeriali vincolanti)**

richiesta: camminare insieme. Come?

**Protocolli tecnici SIBO (Banche dei tessuti) approvati dal
CNT vincolanti**



grazie per l'attenzione...

...e buon cammino...