

La produzione dei Gas Medicinali

Relatore: Marco Fulfaro – Ispettore Senior GMP

data: 19/11/2014



Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Precedenti 2 anni	Da oltre 2 a 5 anni precedenti	Oltre 5 anni precedenti (facoltativo)
Interessi diretti:					
Impiego in una società				X	
Consulenza per una società	X				
Consulente strategico per una società	X				
Interessi finanziari	X				
Titolarità di un brevetto	X				
Interessi indiretti:					
Sperimentatore principale	X				
Sperimentatore	X				
Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X				

* **Marco Paolo Fulfaro**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 26.01.2012 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 20.03.2012 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

Argomenti del corso

1. Produzione di Gas Medicinali considerazioni generali
2. La produzione primaria (Ossigeno, Azoto, Argon, Protossido d'azoto, Aria medicinale)
3. Produzione Secondaria: confezionamento ossigeno liquido e gassoso; confezionamento di gas medicinali allo stato "liquido" (protossido di azoto e anidride carbonica) e allo stato "gassoso" (ossigeno, azoto, e ossidi di azoto)



Produzione Gas Medicinali

Gas medicinali con AIC

- Ossigeno (O_2)
- Protossido di azoto N_2O
- Aria medicinale (da compressore)
- Aria Medicinale sintetica
- Miscela Monossido di azoto (NO) e azoto(N_2)
- Miscela di Anidride carbonica CO_2 e Ossigeno
- Miscela di Protossido di azoto e Ossigeno 50:50



Produzione Gas Medicinali

Gas medicinali descritti in Farmacopea Europea

- Azoto (N_2)
- Argon (Ar)
- Anidride carbonica/diossido di carbonio (CO_2)
- Elio (He)
- Ossido nitrico (NO)

Hanno tutti un impiego anche nei settori industriali con qualità spesso > della qualità prevista in Farmacopea Europea

I processi produttivi sono dimensionati sui requisiti dei gas per uso tecnico/industriale



Produzione primaria e secondaria (definizione)

La produzione dei gas medicinali è divisa in due categorie: produzione primaria e produzione secondaria.

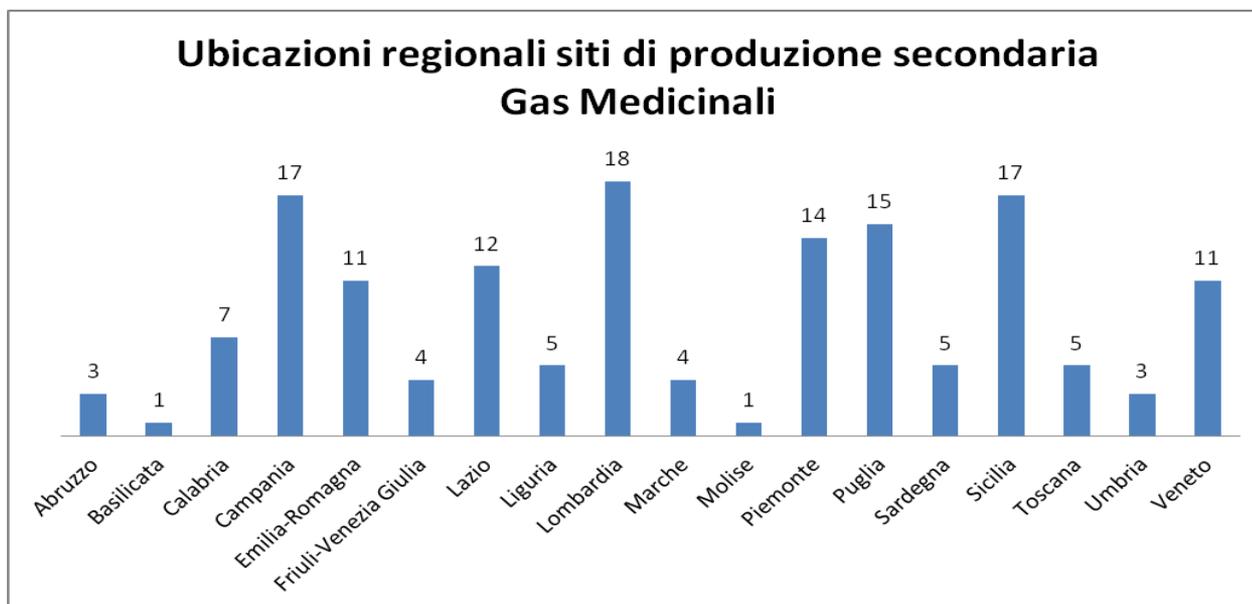
Per produzione primaria s'intende la produzione del gas medicinale "in bulk" - è assimilabile alla produzione del principio attivo.

Per produzione secondaria s'intende il processo di riempimento dei contenitori (bombole – contenitori criogenici) – assimilabile alla produzione del prodotto medicinale finito.



Ubicazione delle officine

In Italia sono presenti 185 siti di produzione, di cui 32 eseguono anche produzione primaria



Relazioni tra numero siti di produzione e costi di distribuzione

L'elevato numero di siti di produzione secondaria è dovuto a due fattori:

- Per garantire la fornitura dell'ossigeno al domicilio dei pazienti in tempi brevi (entro le 24 h) è necessaria una copertura capillare del territorio;
- Il secondo ma non meno importante, è dovuto al peso dei contenitori che rende i costi di distribuzione più alti di quelli di produzione. E' conveniente avere le "filling station" in prossimità dei clienti.



Produzione primaria di Gas Medicinali

Processi di produzione primaria gas medicinali

- Ossigeno, Azoto ed Argon (frazionamento dell'aria atmosferica mediante - Air Separation Unit)
- Protossido di azoto (decomposizione termica (pirolisi) del nitrato d'ammonio)
- Aria medicinale (da compressore)
- Aria medicinale sintetica – (Miscelazione di N_2 (79%) e O_2 (21%))
- Monossido di azoto (da ossido riduzione del nitrito di sodio in ambiente acido)
- Anidride carbonica (sottoprodotto di processi industriali)



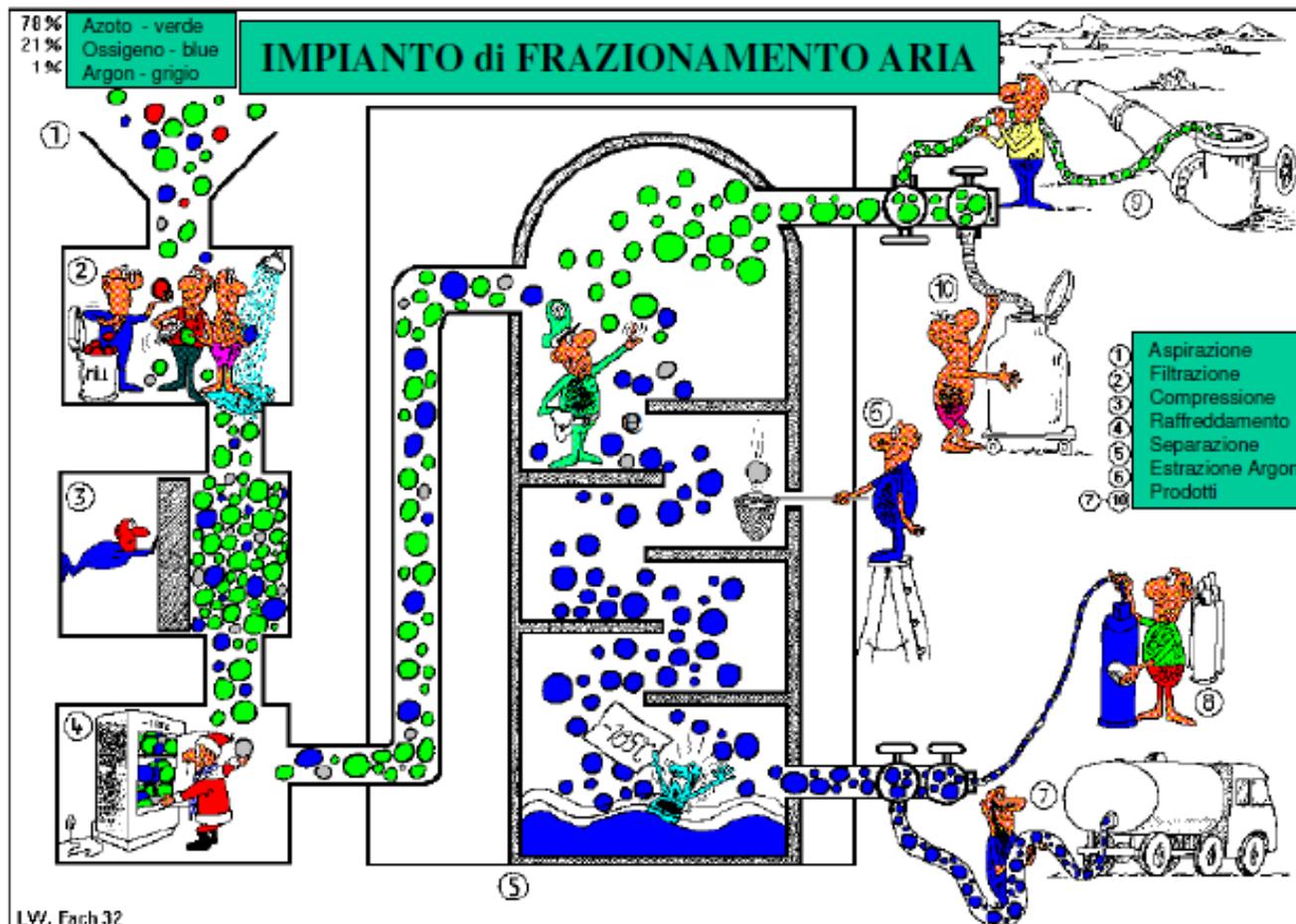
Produzione Gas Medicinali: Ossigeno e Azoto

Gas medicinali con AIC

- Ossigeno
- - ASU (Air Separation Unit) : n. 27



Produzione Ossigeno, Azoto e Argon



Air Separation Unit

Tipico moderno impianto di frazionamento



Schema tipo di un impianto di Frazionamento aria Sezione filtrazione aria



Schema tipo di un impianto di Frazionamento aria



Circuito di liquefazione



Serbatoi di stoccaggio

Schema tipo di un impianto di Frazionamento aria
Stoccaggi criogenici



Protossido di azoto

- Protossido di azoto (Sintesi da nitrato di ammonio)
- - AIC registrate : n. 11
- - Officine di produzione primaria: n. 5



Produzione Gas Medicinali: Protossido di Azoto



Il Protossido di Azoto è prodotto dalla decomposizione termica del Nitrato di Ammonio.

Il Protossido di Azoto gassoso, viene raccolto è compresso ad una pressione superiore a quella del vapore saturo e stoccato in forma liquida.



Produzione Gas Medicinali: **Aria medicinale**

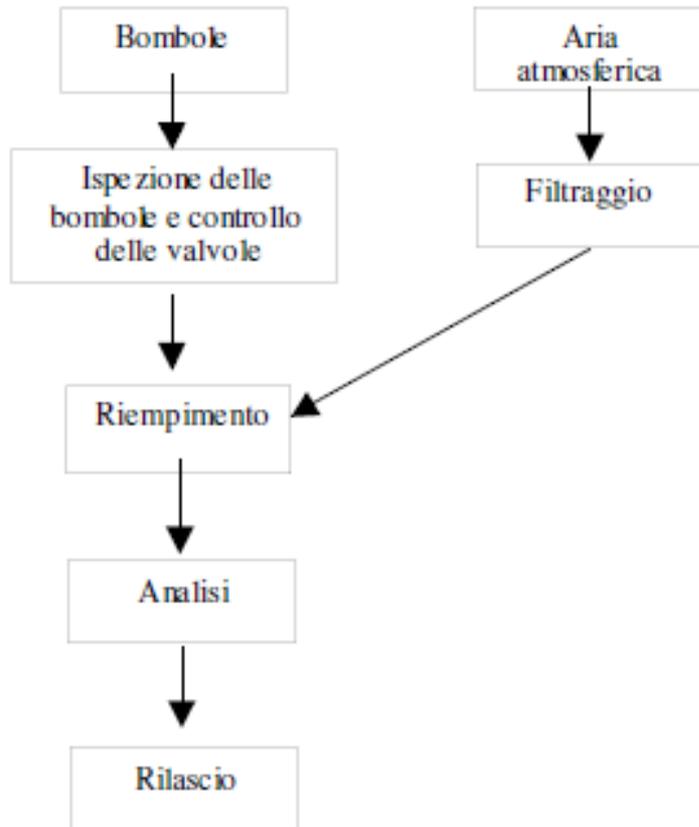
Aria medicinale (da compressore)

E' assimilabile ad un processo di produzione primaria che prevede la filtrazione e compressione dell'aria e il riempimento in bombole o pacchi bombola.

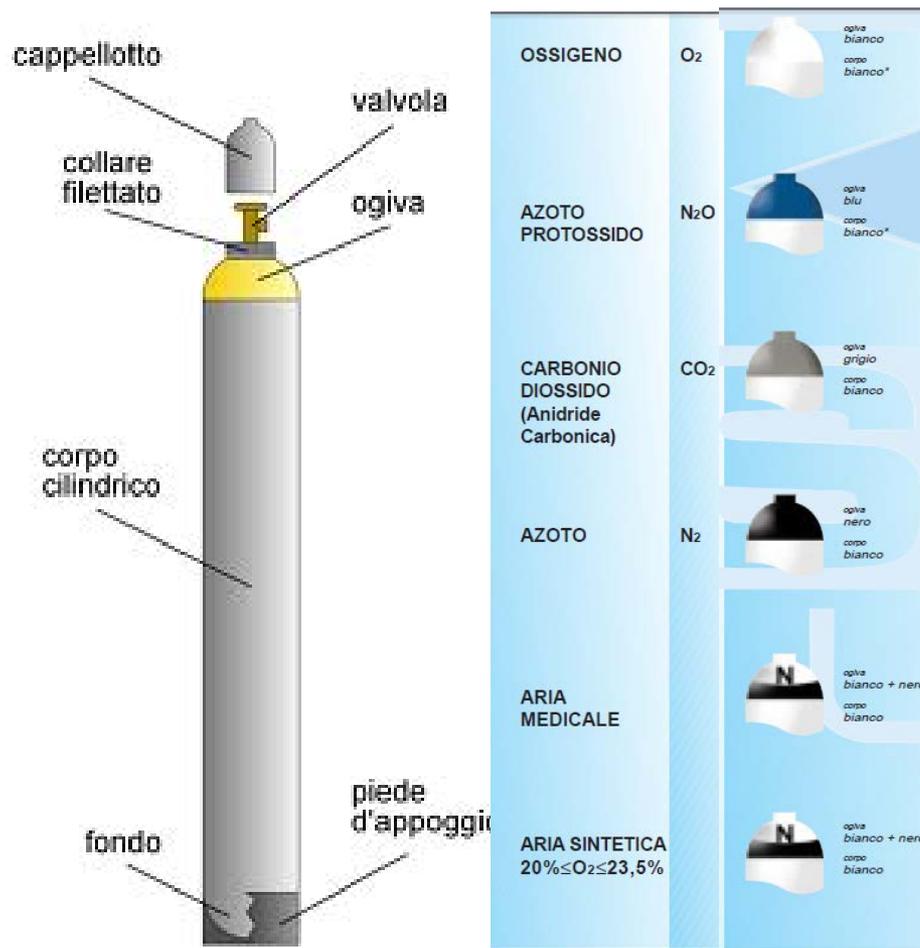
I CQ previsti per l'aria medicinale sono numerosi: è bene verificare che i produttori eseguano tutti i controlli previsti in farmacopea.



Produzione Gas Medicinali: **Aria medicinale**



Contenitori primari: bombole



REQUISITI DELLE BOMBOLE GAS MEDICINALI

- **Corpo della bombola: bianco**
- **Ogiva: colore caratteristico** per ogni tipo di gas (O₂ bianco, N₂O blu, CO₂ grigio, N₂ nero, aria medica bianca + nera)
- Punzonato il nome del gas stesso
- Ogni bombola deve essere accompagnata da certificato di approvazione e di revisione periodica
- Disco in acciaio inox tra la valvola e la ghiera, con punzonata la frase "**per uso medico**", numero partita IVA o codice fiscale del proprietario della bombola, numero di serie di fabbricazione, **data di collaudo**, punzone dell'ispettore e pressione di prova



Valvole erogatrici

Le **valvole erogatrici sono dispositivi medici CE** (vigilanza è a carico del Ministero della Salute)

Esistono diverse tipologie di **valvole** le più utilizzate sono quelle **a pressione residuale (RPV)**, che incorporano un dispositivo che mantiene una pressione residua positiva all'interno della bombola. Tale sovrappressione evita il possibile ingresso di contaminanti (es. aria) nella bombola. **Le valvole sono dotate di attacco specifico per tipologia di gas.** Questo permette di eliminare il rischio di riempire una bombola con un gas diverso da quello cui è destinata (frammischiamento) in quanto la bombola non sarebbe raccordabile alla manichetta dell'impianto di riempimento.



Valvole "gas specifiche"



Oxygen



Nitrous
Oxide



Entonox



Air



Carbon
Dioxide

Valve types



Pin-index
Side Spindle
valve



Integral valve



Handwheel
valve



Bullnose
valve



Pin-index
valve



Handwheel
side outlet



Contenitori criogenici “dewar” - Unità Base



Figura 3 – esempi commerciali⁽⁴⁾ di contenitori dewar dedicati per il trasporto di ossigeno medicale. a) Pangas mod. Companion S41; b) Puritan Bennett mod. 41A, 31A, 21A; c) Caire mod. Liberator

I dewar sono progettati per contenere ossigeno medicale allo stato liquido a bassa temperatura (-180°C) e sono realizzati in doppia parete ed isolati sottovuoto. I contenitori sono muniti di valvole di sicurezza, indicatori di riempimento, di un unità di evaporazione ed un flussimetro.

Ricezione Materia Prima



Sistema di travaso materia prima da autocisterna



Ricevimento e rilascio materia prima

CONTROLLO DELLA MATERIA PRIMA (S)

La materia prima è travasata, dall'autocisterna proveniente dal sito di produzione primaria, nel serbatoio di stoccaggio dell'officina secondaria (previa bonifica della manichetta).

Per il rilascio della materia prima nel serbatoio di stoccaggio, è necessario :

- a. Verificare il DDT e il certificato di Analisi del fornitore;
- b. Eseguire le analisi per il rilascio (almeno il titolo).



Produzione secondaria

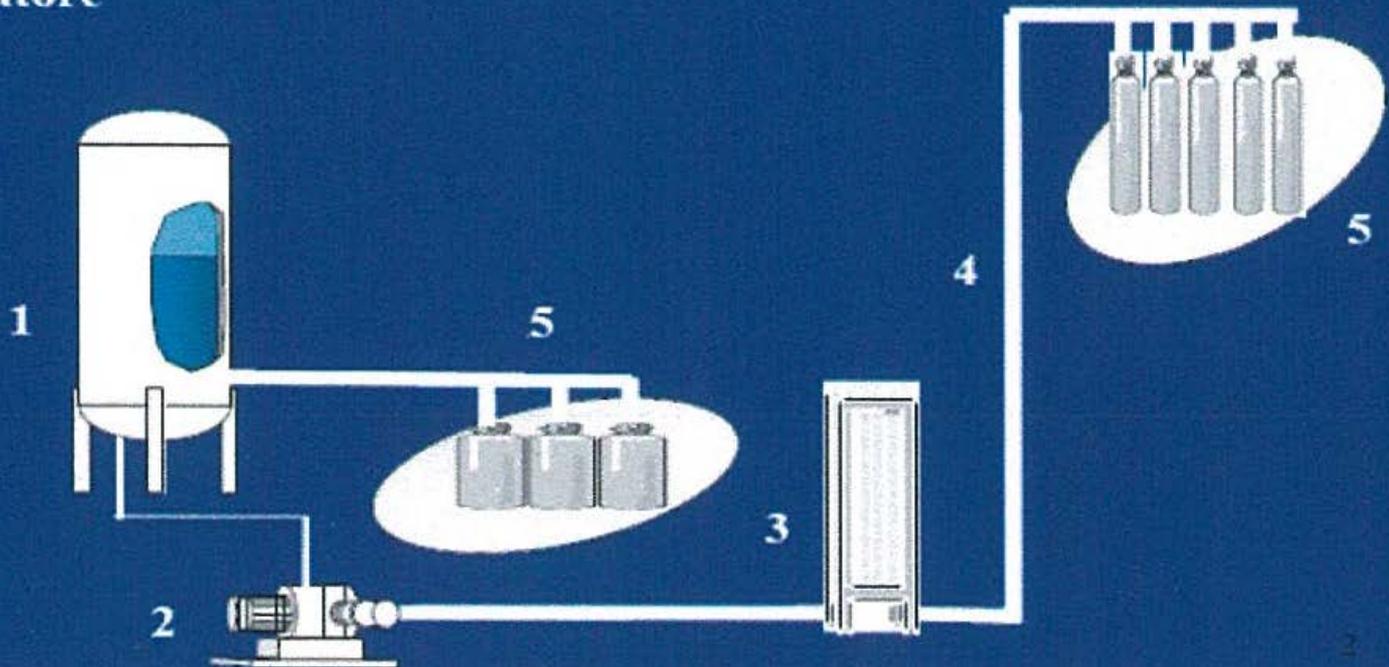
1. Serbatoio Criogenico

2. Pompa A.P.

3. Vaporizzatore

4. Linea di distribuzione

5. Confezionamento gas medicinali



Confezionamento gas compressi



Aree stoccaggio contenitori



Confezionamento gas compressi (O₂, N₂, Aria medicinale, Miscela)

Il trasferimento dal serbatoio di stoccaggio alla rampa di riempimento avviene previa **vaporizzazione dell'Ossigeno liquido** mediante l'ausilio di una pompa criogenica e un vaporizzatore.

Fasi del processo produttivo

1. Verifiche preliminari e ispezione delle bombole



VERIFICHE PRELIMINARI CONTENITORI E ISPEZIONE BOMBOLE

Prima di dichiararle pronte per il riempimento, le bombole vuote, rientrate sono sottoposte a controlli, verifiche ed ispezioni preliminari (tra le quali):

- a. Aspetto della verniciatura, della colorazione e dei raccordi
- b. **Verifica della data di scadenza del collaudo**
- c. **Controllo della presenza di pressione residua nelle bombole**



VERIFICHE PRELIMINARI CONTENITORI E ISPEZIONE BOMBOLE

d. Rimozione delle vecchie etichette
(presenza foglietto illustrativo)

e. Ispezione visiva della valvole e delle bombole per verificare l'assenza di danneggiamenti (bruciature, incisioni, contaminazioni con olio e/o grassi)



Confezionamento gas compressi (O₂, N₂, Aria medicinale, Miscela)

Fasi del processo produttivo

2. **Bonifica** delle bombole (o con pompa da vuoto o mediante cicli di riempimento e svuotamento – **processi convalidati**)
3. Riempimento delle bombole sotto pressione a **200 bar a 15° C**
4. Scollegamento delle bombole, verifiche finali (**assenza di perdite**) ed etichettatura
5. Analisi del titolo dell'ossigeno, dell'umidità, della pressione di riempimento (con manometro tarato) e della temperatura (con termometro tarato) almeno "una bombola per ciclo di riempimento"
6. Rilascio del lotto da parte della persona qualificata



Confezionamento Ossigeno compresso

- Durante il riempimento è necessario monitorare la temperatura delle **bombole** in quanto si surriscaldano fino a 40 - 50 ° C. Il completo riempimento si raggiunge quando la P = 200 bar a T = 15 ° C.

La tabella di lato riporta le pressioni di riempimento in funzione della temperatura del contenitore.

OSSIGENO

Pressione di carica: 200 bar a 15°C

Temperatura (°C)	Pressione (bar_g)	Press. Min (bar_g)
-20	161	154
-15	167	159
-10	172	164
-5	178	169
0	184	175
5	189	180
10	195	185
15	200	190
20	205	195
25	211	200
30	216	205
35	222	210
40	227	216
45	233	221
50	238	226



Confezionamento Ossigeno liquido



Confezionamento Ossigeno liquido

Il processo di **confezionamento** dell'ossigeno liquido consiste nel travasare (**senza passaggio di stato**) dal serbatoio di stoccaggio ai contenitori l'ossigeno liquido.

Il processo è così schematizzabile:

1. Ispezione contenitori
2. Pulizia dei contenitori (la pulizia generalmente prevede l'uso di un sanizzante perché i contenitori sono utilizzati da pazienti con patologie respiratorie)
3. Bonifica dell'impianto e bonifica contenitori



Confezionamento Ossigeno liquido (cont)

4. Riempimento (NB la normativa ADR prevede che il **volume di riempimento deve'essere inferiore al 98%** del volume del contenitore)
5. Analisi contenitori (è previsto il **controllo del titolo per tutti i contenitori**)
6. Rilascio



Confezionamento Ossigeno liquido

- La bonifica dei contenitori criogenici è contestuale al riempimento in quanto l'ossigeno liquido proveniente dal serbatoio di stoccaggio si trova ad una pressione più alta (temperatura di ebollizione più alta) rispetto all'ossigeno residuo nel contenitore per cui il contatto tra i due liquidi provoca l'evaporazione dell'ossigeno residuo. Il volume di gas che si genera è pari a 100 volte il volume geometrico del contenitore ed è sufficiente a garantire la bonifica dello stesso.



Cenni sulla Normativa ADR

- Da tener presente che la normativa ADR che norma il trasporto su strada delle merci pericolose (i gas medicinali rientrano in questa normativa) prevede che i contenitori non possono essere riempiti completamente ma deve essere garantito un minimo di spazio di testa. Per le bombole il quantitativo massimo di gas liquefatto caricabile è indicato sull'ogiva mentre per i contenitori criogenici riempiti con Ossigeno liquido la normativa prevede che il volume di riempimento non deve superare il 98% del volume nominale del contenitore.



Confezionamento bombole gas liquefatti

- I gas allo stato liquido (**anidride carbonica e protossido di azoto**) sono trasferiti dal serbatoio di stoccaggio alla bombola senza passaggio di fase.
- La determinazione del **quantitativo di liquido aggiunto** al contenitore è eseguita per differenza tra il **peso del bombola vuota e quello delle bombola piena**.



Confezionamento bombole gas liquefatti

- Gli impianti di riempimento di ultima generazione sono automatizzati e consentono di riempire le bombole in maniera semi - automatica. Si esegue la tara della bilancia e si imposta sul pannello di controllo la quantità di liquido da carica e si avvia il ciclo di riempimento.
- Le bilance utilizzate per la determinazione della tara e del peso delle bombole sono considerati "strumenti critici". E' necessario eseguire verifiche di funzionalità giornaliere e tarature con frequenza almeno annuale.



Confezionamento bombole gas liquefatti

Il processo di riempimento prevede le seguenti operazioni:

- **Verifica** dell'eventuale **pressione residua** nella bombola;
- Sfiatare accuratamente la pressione residua;
- Posizionare la bombola sulla bilancia di riempimento e **confrontare la lettura della tara con la tara indicata sulla bombola** (la tara è stampata sull'ogiva) – **Se i valori non corrispondono scartare il contenitore**;
- Collegare la bombola alla linea di riempimento, e impostare sulla bilancia di riempimento il peso di riempimento desiderato;



Confezionamento bombole gas liquefatti

- Aprire la valvola della bombola (a questo punto inizia il processo di riempimento).
- Normalmente la bilancia di riempimento termina il processo di riempimento automaticamente, una volta raggiunto il peso di riempimento massimo consentito.
- Dopo aver chiuso la valvola della bombola si deve **controllare il peso di riempimento massimo consentito per la bombola**. In caso di sovra-riempimento il gas in eccesso deve essere sfiatato in modo sicuro fino al raggiungimento del peso di riempimento desiderato.



Criticità delle bombole di CO₂

- Le bombole di CO₂ sono normalmente di **acciaio** al carbonio. Questo materiale viene **corroso dall'acido carbonico** (CO₂ in acqua), il che conduce ad una **pericolosa riduzione della resistenza**. Per questa ragione, **prima del riempimento, è fondamentale controllare le bombole per escludere la presenza di acqua**. Le bombole di CO₂ dovrebbero essere vuotate solo fino ad una pressione residua di circa 5 bar e le valvole della bombola dovrebbero essere chiuse dopo la svuotamento. In questo modo si impedisce che l'aria possa penetrare nella bombola.



Riempimento bombole con miscele di gas

La preparazione di miscele è eseguita per **via gravimetrica (per pesata)**. Il processo di riempimento prevede, dopo aver verificato l'idoneità del contenitore, di riempire la bombola prima con il componente con concentrazione più bassa e poi con quello a concentrazione più alta. La convalida del processo di produzione è di particolare importanza in quanto se la miscela non è ben preparata possono crearsi dei gradienti di concentrazione all'interno del contenitore, potenzialmente pericolosi per il paziente.



Conclusioni

L'applicazione delle GMP ai processi di produzione di gas medicinali mitiga notevolmente il rischio di produrre gas medicinali con qualità non idonea allo scopo cui sono destinati. Il continuo impegno degli ispettori nel verificare l'effettiva applicazione delle Norme di Buona Fabbricazione da parte dei produttori è fondamentale per garantire e, laddove possibile, migliorare la qualità di questi medicinali.



CONTATTI

T 06 59784438

E m.fulfaro@aifa.gov.it

www.agenziafarmaco.gov.it



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA