

La Valutazione del Rischio ATEX conseguente all'utilizzo dell'etanolo nel ciclo di produzione dell'acido ialuronico.

L'esperienza operativa della Altergon S.r.l. di Morra De Sanctis (AV).

M. Pagliuca*, C. Tola*, R. Luciano**, M. del Gaudio**

* Altergon Italia S.r.l. Morra De Sanctis (AV).

** Inail UOT CVR Avellino.

Altergon Italia è una casa farmaceutica controllata dal Gruppo Svizzero Altergon S.A. di Lugano che opera in Italia dal 2000, con stabilimenti e laboratori di R&D e di Controllo Qualità ubicati in alta Irpinia nell'area industriale di Morra de Sanctis (AV). E' specializzata nella produzione di farmaci nella forma di cerotti medicati e patch transdermici - Drug in Adhesive, formulazione e produzione di cerotti medicati Hydrogel, produzione biotecnologica di Acido Ialuronico Ultra Puro e per Uso Topico, Produzione di Medical Device. L'Azienda opera su impianti ispezionati e autorizzati dalle principali Agenzie Farmaceutiche Governative: A.I.F.A. (Italia), USA F.D.A., Agenzia Russa, Saudi Arabia FDA ed altre, le quali regolarmente verificano l'applicazione in produzione dei rigidi criteri qualitativi dettati dalle Norme di Buona Fabbricazione (GMP). E' dotata anche, su base volontaria, di un sistema di gestione integrato Qualità, Ambiente e Sicurezza certificato da Ente terzo secondo le ISO 9001:2015, ISO 13485: 2012, ISO 14001:2015 e OHSAS 18001:2007.

LA PRODUZIONE DI ACIDO IALURONICO.

L'acido ialuronico è un componente importante dei tessuti connettivi dell'uomo che, grazie ad esso, possono essere elastici e mantenere la forma. Con l'invecchiamento la sua concentrazione nei tessuti tende a diminuire rendendo necessaria una integrazione. I principali trattamenti con acido ialuronico sono di tipo ortopedico, chirurgico, estetico, dermatologico e riguardano anche interventi su: articolazioni, occhio, derma, intravascolare, polmoni, nonché in tutti quei casi in cui è necessario favorire la crescita dei tessuti (biorigenerazione). Secondo una nuova analisi pubblicata da Transparency Market Research, il mercato mondiale dell'acido ialuronico dal 5,32 miliardi del 2012 nel 2019 raggiungerà i 9,85 miliardi di dollari, con un tasso di crescita annuale composto (CAGR) del 9,2%.

L'acido ialuronico può essere prodotto per estrazione da tessuti di origine vegetale o animale o per via biotecnologica. Nello stabilimento Altergon di Morra de Sanctis di Avellino, oggetto dello studio, l'acido ialuronico viene prodotto esclusivamente per via biotecnologica fermentativa, a partire da una strain batterica liofilizzata conservata a -80 °C, che viene revitalizzata fornendo acqua purificata, zuccheri, micronutrienti ed ossigeno, azionando il composto e favorendo una serie di fermentazioni a temperatura controllata (32-37 °C). Successivamente vengono allontanate le biomasse ed inizia una fase di purificazione del prodotto, il quale viene recuperato nel brodo di fermentazione, per successive filtrazioni e precipitazioni, fino alla essiccazione finale del prodotto. L'intero processo può durare fra 7 e 9 giorni, di cui circa 1 giorno per fermentare (upstream) e circa 6/7 giorni per purificare (downstream).

Nello stabilimento di Morra De Sanctis è realizzato un moderno impianto di fermentazione e purificazione, ad elevato potenziale tecnologico, tra i più moderni nel mondo (il più recente autorizzato in Europa) basato su tecnologie brevettate in house, con brevetto mondiale, dedicato alla produzione biotech di Acido Ialuronico Ultra Puro iniettabile, per uso farmaceutico, medicale e dermocosmetico. L'impianto è suddiviso in due linee distinte. Nella prima viene sintetizzato il prodotto ultra puro, per uso iniettabile farmaceutico (linea 1). Nella seconda linea, di più recente realizzazione e oggetto della presente trattazione, si produce Acido Ialuronico per uso parenterale e topico (medical devices MD), attraverso la depolimerizzazione e purificazione di semilavorati prodotti presso altra linea 1. In ambo le linee viene prodotto per precipitazione alcolica acido ialuronico nella forma di sale sodico



Sali di sodio ialuronato

LA NORMATIVA ATEX

La sicurezza nei luoghi di lavoro con pericolo di esplosione è regolamentata, a livello europeo, dalla direttiva 1999/92/CE "ATEX Lavoro" (ATEX-ATmosphères EXplosibles). La direttiva è stata recepita in Italia tramite il D.Lgs. 233/03 e successivamente dal D.Lgs. 9 aprile 2008 n.81 (titolo XI).

Alla precedente è correlata la Direttiva 2014/34/UE "ATEX Prodotti" recepita in Italia dal Decreto Legislativo 19 maggio 2016, n. 85.

La direttiva 1999/92/CE è relativa alle prescrizioni minime per il miglioramento della tutela della sicurezza e della salute dei lavoratori che possono essere esposti al rischio di atmosfere esplosive definite come: "miscela con l'aria, a condizioni atmosferiche, di sostanze infiammabili allo stato di gas, vapori, nebbie o polveri in cui, dopo accensione, la combustione si propaga all'insieme della miscela incombusta".

La direttiva 2014/34/UE è relativa alla regolamentazione di apparecchiature destinate all'impiego in zone a rischio di esplosione; la direttiva si rivolge ai costruttori di attrezzature destinate all'impiego in aree con atmosfere potenzialmente esplosive e si manifesta con l'obbligo di certificazione di questi prodotti; la direttiva 94/9/CE risulta da questa abrogata con effetto decorrente dal 20 aprile 2016;

Secondo quanto indicato nel titolo XI del D.lgs. 81/08 se dalla valutazione del rischio il datore di lavoro ravvisa l'esistenza del rischio di formazione di atmosfere esplosive dovrà tutelare i lavoratori, in qualsiasi caso bisognerà prevenire l'accensione dell'atmosfera e attenuare gli effetti di una eventuale esplosione.

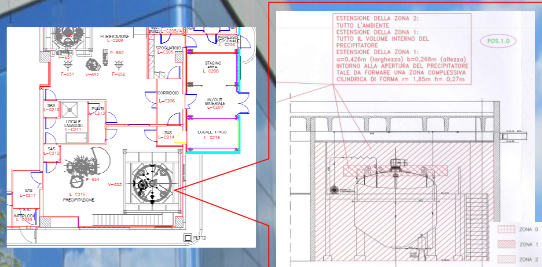
La produzione della linea 2, detta anche reparto MD, si articola nelle seguenti fasi:



Il rischio ATEX è presente nell'area esterna di stoccaggio Etanolo e dentro il reparto nella fase di precipitazione/essiccamento, per effetto dell'utilizzo di grossi quantitativi di etanolo al 96% allo scopo di cristallizzare il prodotto che, sedimentando, si separa dalle acque madri.

In seguito alla sedimentazione del prodotto, le acque madri, consistenti in una soluzione idroalcolica di grado medio 70% circa, vengono separate e rilanciate in un serbatoio di accumulo esterno, per poter essere successivamente inviate presso impianti esterni in cui viene recuperato l'etanolo grezzo, per usi industriali. Al fine di deidratare la molecola, si succedono due lavaggi con etanolo al 96%, intervallati da una nuova sedimentazione e conseguente produzione di soluzioni alcoliche di risulta. Lo slurry, presente in una soluzione di etanolo, viene trasferito mediante spinta di azoto al serbatoio precipitatore e, mediante sequenza automatizzata, al filtro-essiccatore.

Al termine di una fase di filtrazione in pressione di azoto e conseguente fase di vuoto spinto, si ottiene il Bulk finale di sodio ialuronato. Questo viene recuperato attraverso una scatola a guanti (glove box) posizionata sul filtro essiccatore stesso e successivamente inviato al confezionamento.



Linea di produzione 2. Classificazione delle zone a rischio esplosione nel locale esaminato

CONCLUSIONI

Lo stabilimento esaminato pur utilizzando sostanze pericolose non detiene quantitativi rilevanti e pertanto non è assoggettato alla normativa per attività a rischio "d'incidente rilevante" ai sensi del D.Lgs. 105/2015.

In alcune aree dello stabilimento vengono però utilizzate sostanze che, in caso di rilascio accidentale, possono creare atmosfere esplosive. Una di queste sostanze è l'etanolo 96% utilizzato per la produzione di acido ialuronico.

L'azienda ha dovuto valutare e stabilmente questo rischio e classificare le zone secondo quanto previsto dall'allegato XLIX del Dlgs.81/2008. Dalla classificazione è emersa l'individuazione di due zone : zona 2 tutto l'ambiente, zona 1 tutto il volume del precipitatore e il volume in prossimità dell'apertura superiore dello stesso.

La valutazione ha comportato una serie di scelte progettuali e la necessità di installare dispositivi di monitoraggio continuo dell'ambiente per misurare i livelli di rischio di esplosione. Anche la gestione delle emergenze ha dovuto tener conto di questa evenienza.

In particolare l'azienda ha curato la formazione del personale che opera in ambienti a rischio esplosione servendosi di esperti esterni e ripetendo ciclicamente gli eventi formativi, ed ha cura di ripetere periodicamente tutti gli addestramenti e la formazione necessari, con opportune verifiche. Gli operatori sono pertanto consapevoli del rischio presente e sono pronti ad adottare le procedure previste in caso di emergenza. Tutti i dispositivi di controllo sono comunque tarati per segnalare eventuali rischi d'esplosione prima che i livelli di concentrazione siano da ritenere pericolosi. L'azienda ha inoltre previsto impianti elettrici e di illuminazione in grado di prevenire il generarsi di inneschi, mentre le attrezzature ad alimentazione elettrica, tra cui le pompe ed i mescolatori, sono tutte dotate di certificazione per l'utilizzo in aree a rischio di esplosione. In una industria farmaceutica, di norma vengono garantiti elevati livelli qualitativi per la produzione, e questa esperienza ha permesso di evidenziare come il rispetto della normativa vigente permetta di mantenere elevati anche gli standard di sicurezza. Fondamentale risulta la formazione al personale che l'azienda ha selezionato per le elevate capacità scientifiche, ma che necessariamente deve approfondire le tematiche della sicurezza per poter prevenire gli incidenti o ridurre al minimo gli effetti di eventi imprevedibili.



Piano di evacuazione dell'edificio C con dispositivi antincendio.