



FEDERCHIMICA

ASCHIMFARMA



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

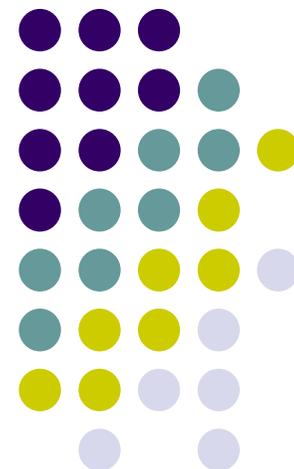
**Giornata di studio  
Il contenimento nella lavorazione  
di sostanze attive e altamente attive**

---

*MECCANISMI DI CONTAMINAZIONE*

*E LORO CONTROLLO*

*(Ivo Caldera)*



*Milano, 17 aprile 2012*

## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*



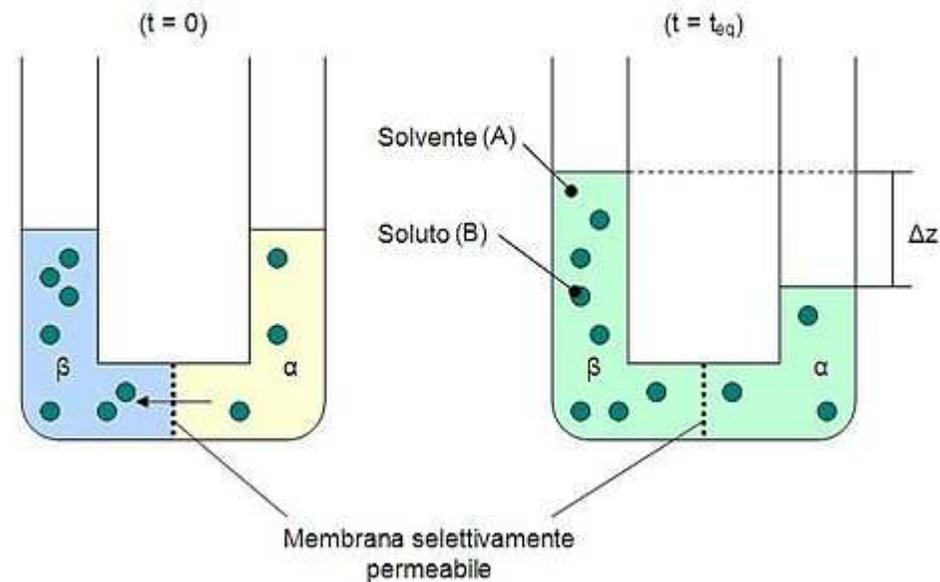
Non si può ottenere un efficace contenimento se non si conoscono i meccanismi della contaminazione e della sua diffusione.

Il fenomeno della contaminazione, in generale, è connesso al meccanismo di diffusione nello spazio, con trasporto di materia, di frazioni di materia di una specie chimica da zone ad una certa concentrazione verso zone a concentrazione più bassa.

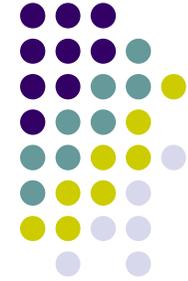
La diffusione è un processo spontaneo  
regolato da leggi ben precise e note



- Un noto fenomeno di diffusione è l'osmosi attraverso una membrana selettiva



Ad esempio la diffusione osmotica dell'acqua deionizzata nell'acqua di mare produce un innalzamento osmotico del livello dell'acqua  $\Delta z$  di ben 700 mt, oltre due volte la torre Eiffel.

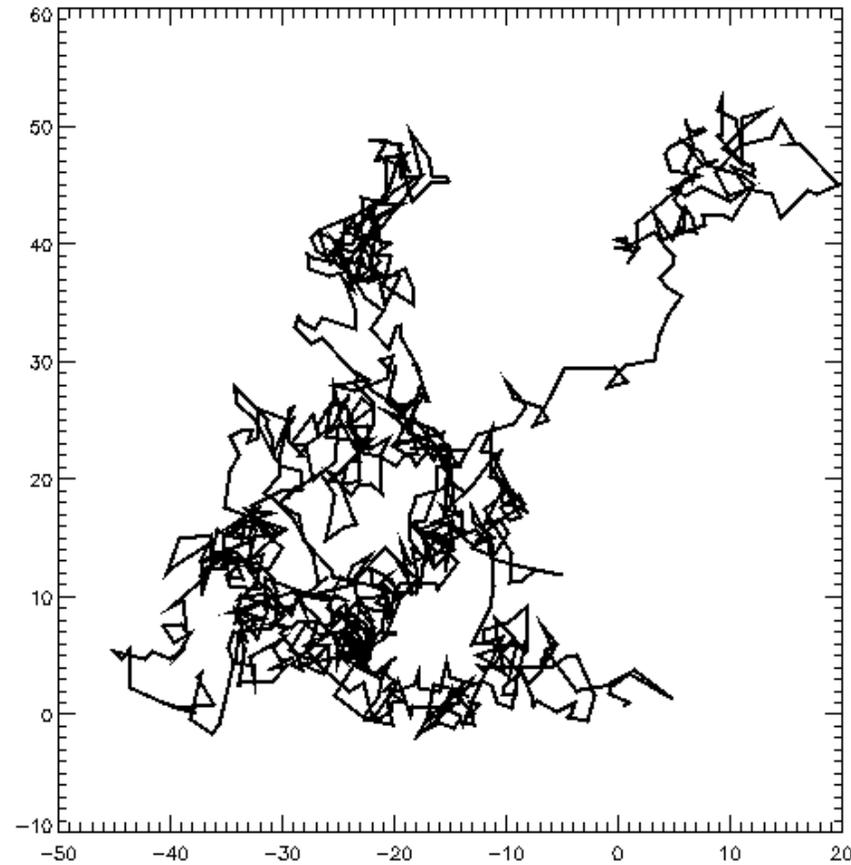


## MOTO BROWNIANO

- Il moto browniano è il moto disordinato delle particelle (dell'ordine del micrometro) presenti in fluidi o sospensioni fluide.
- Quando un fluido si trova all'equilibrio termodinamico si potrebbe pensare che le molecole che lo compongono siano essenzialmente ferme o che comunque vibrino attorno alla loro posizione di equilibrio per effetto della temperatura.
- Se però si osserva il moto di un tale fluido, ad esempio disperdendovi delle particelle colorate molto leggere ed osservandone il movimento, si nota che queste sono tutt'altro che a riposo. Quello che si osserva è che ciascuna particella segue un moto disordinato la cui natura appare essere indipendente dalla natura della particella stessa.
- Questo è dovuto al fatto che la particella in questione subisce un gran numero di eventi di scattering (urti) da parte delle molecole del fluido in cui è immersa.



Esempio della traiettoria seguita da una particella in moto browniano



**Trattando matematicamente il meccanismo del moto casuale browniano si arriva alla formula della diffusione**



## La legge di Fick

in presenza di un gradiente di concentrazione, il flusso diffusivo della specie tende a riequilibrare la sua concentrazione nello spazio e nel tempo

$$J = -D\nabla C = -D \cdot \left( \frac{\partial C}{\partial x} + \frac{\partial C}{\partial y} + \frac{\partial C}{\partial z} \right)$$

in cui:

$J$ : flusso diffusivo, esprimibile in  $[\text{mol}\cdot\text{m}^{-2}\text{ s}^{-1}]$  o  $[\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}\text{ s}^{-1}]$

$D$ : coefficiente di diffusione o diffusività, esprimibile in  $[\text{m}^2\cdot\text{s}^{-1}]$

$C$ : concentrazione, esprimibile in  $[\text{mol}\cdot\text{m}^{-3}]$  o  $[\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}]$

$\nabla$ : operatore nabla

$\nabla C$ : gradiente di concentrazione



## La legge di Fick

Esprimendo il bilancio di materia nella forma semplificata:

$$[\text{flusso}] = [\text{conduttanza}] \cdot [\text{forza motrice}]$$

- ovvero:

$$N_a = \psi \cdot (y_{a1} - y_{a2})$$

- essendo:
- $N_a$ : flusso molare o ponderale di specie "a",  $[\text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \text{s}^{-1}]$  o  $[\text{kg} \cdot \text{m}^{-2} \text{s}^{-1}]$
- $y_{ai}$ : frazione molare o ponderale della specie "a" nel punto  $i$ -esimo, adimensionale
- $\psi$ : coefficiente di scambio di materia,  $[\text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \text{s}^{-1}]$  o  $[\text{kg} \cdot \text{m}^{-2} \text{s}^{-1}]$ .



Il coefficiente di scambio di materia  $\psi$  viene solitamente espresso in relazione a frazioni molari, e più spesso indicato con  $K_y$ . Valgono le seguenti relazioni:

$$\psi = K_y = K_c \cdot C_{tot} = K_p \cdot P$$

- $K_c$  è il coefficiente di scambio in relazione alla concentrazione molare della specie
- $K_p$  è il coefficiente di scambio in relazione alla pressione parziale della specie.



## **Determinazione per via empirica del coefficiente di scambio di materia per diffusione**

- il fenomeno dello scambio di materia è completamente descritto nel caso di convezione forzata in tubi lisci orizzontali da una legge di potenza tra i seguenti gruppi adimensionali: numero di Reynolds, numero di Schmidt e numero di Sherwood.

$$Sh = 0,023 \cdot Re^{0,8} \cdot Sc^{0,33}$$

valida in regime turbolento ( $Re > 2100$ )



- il coefficiente di scambio di materia vale 
$$K_c = \frac{Sh \cdot D}{l}$$

con  $D$  diffusività e  $l$  lunghezza caratteristica (diametro per i tubi)

Il coefficiente di scambio di materia può essere espresso come segue

$$k_c = \frac{n_A}{A \Delta c_A}$$

in cui:

$k_c$  è il coefficiente di scambio di materia,  $\text{mol}/(\text{s} \cdot \text{m}^2)/(\text{mol}/\text{m}^3)$ , oppure  $\text{m}/\text{s}$

$n_A$  è la velocità del trasferimento di materia, in  $\text{mol}/\text{s}$

$A$  è la superficie dell'area di trasferimento effettiva, in  $\text{m}^2$

$\Delta_{CA}$  è il gradiente di concentrazione, in  $\text{mol}/\text{m}^3$ .



- Si può anche esprimere il coefficiente di scambio di materia come:

$$k_c = \frac{J_A}{\Delta C_A}$$

Essendo:

$J_A$  il flusso di materia attraverso la superficie di scambio, esprimibile in m/s oppure in mol/s·m<sup>2</sup>.

La determinazione empirica del coefficiente  $k_c$  può essere effettuata a partire dalla misurazione diretta delle concentrazioni di A nel mezzo in esame.



## Stima del coefficiente di scambio di materia

### *Approccio entropico*

- **Definizione termodinamica di entropia**
- La variazione della funzione di stato entropia  $S$  venne introdotta nel 1864 da Rudolf Clausius nell'ambito della termodinamica come:

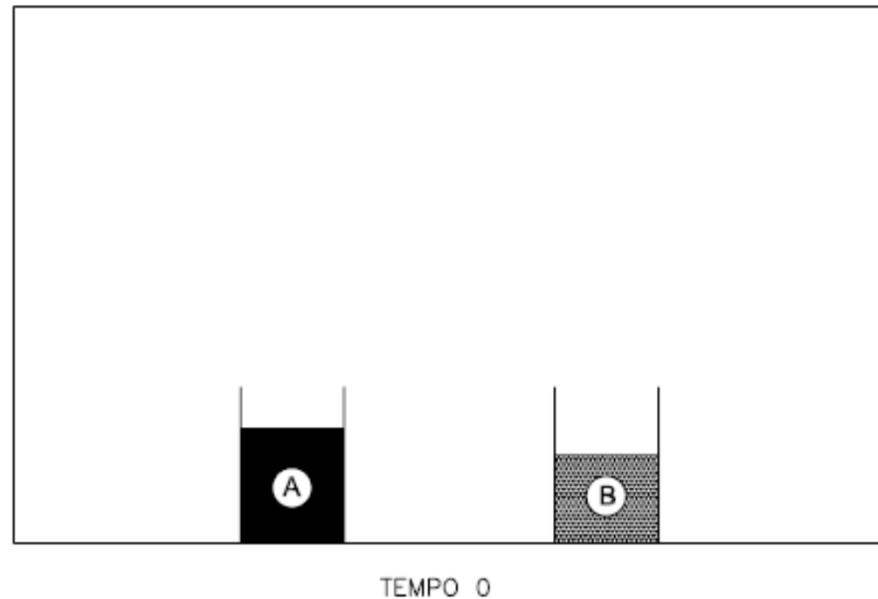
$$\Delta S = \frac{Q_{rev}}{T}$$



## Entropia e contaminazione

- Ipotizziamo di partire al tempo 0 dalla situazione in cui due prodotti A e B si trovano nei rispettivi contenitori, aperti, in un locale (figura 1).

Figura 1



## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*



- Situazione al tempo  $T = t_0$
- Il prodotto A si trova tutto nel contenitore A, così come il prodotto B si trova tutto nel contenitore B.
- Nell'ambiente non si ritrovano quantità rilevabili di A o di B.
- Nel contenitore A non si trovano quantità rilevabili di B, nè di A nel contenitore B

## MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE



- Dopo un certo tempo  $t$ , per effetto della diffusione, i due prodotti si diffondono nell'ambiente, contaminazione isotropa. Il raggio della zona contaminata dipende dal valore di diffusività del prodotto specifico. Le particelle diffuse del prodotto A sono visualizzate come trattini, mentre quelle del prodotto B come triangolo con il vertice verso il basso.

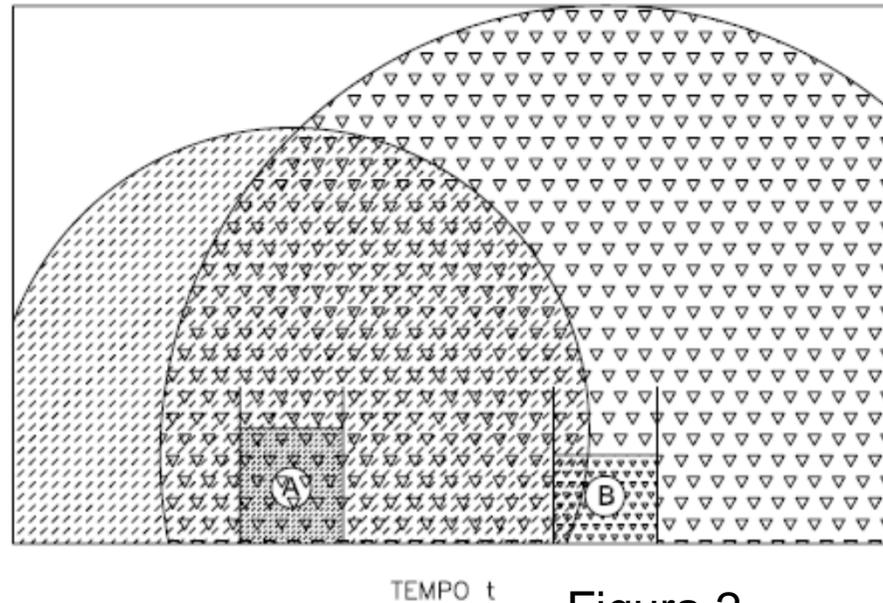


Figura 2

La situazione al tempo  $t$  è di un aumento irreversibile della contaminazione, che tende ad aumentare nel tempo, a scapito della purezza dei prodotti.

## MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE



- Per analogia con l'entropia termodinamica può essere definito un parametro della contaminazione analogo all'entropia che assume un valore minimo quando il prodotto è puro (contaminazione = 0) e che cresce a mano a mano che il prodotto perde la sua purezza, venendo contaminato da agenti estranei.

ENTROPIA TERMODINAMICA	ENTROPIA DELLA CONTAMINAZIONE
$\Delta q$ = quantità di calore scambiato	Q = quantità di impurezze in un peso P di prodotto
T = temperatura dell'elemento	$\Pi$ = purezza del prodotto
S = entropia	$\Lambda$ = contaminazione



Facendo riferimento ai prodotti A e B, possiamo definire i seguenti parametri

Purezza di A:  $\Pi_A = P_A/Q_B$

Contaminazione di A:  $\Lambda_A = \frac{P_A}{(1 - C_B)}$

In cui:

- $P_A$  è il peso di prodotto A nel contenitore B
- $Q_B$  è il peso di prodotto B nel contenitore B
- $C_B$  la concentrazione di B nel contenitore A



## **Applicazioni pratiche dell'approccio entropico**

Ipotizziamo un reparto produttivo, nel quale vengano lavorati contemporaneamente, in locali separati, due prodotti A e B: essendo B un HPAI.

Si vuole monitorare l'entità della cross contamination per il prodotto A in lavorazione rispetto all'impurezza B, stabilito che:

- $P_A$  sia il peso di A in lavorazione
- $(C_B)_X$  sia la concentrazione dell'impurezza B al termine della fase X
- $L_B$  sia il limite di concentrazione di B in A

## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*



- Se il processo produttivo si articola in N fasi produttive potranno essere calcolati i valori di  $\Pi_A$  e  $\Lambda_A$  nelle varie fasi produttive, controllandone il trend e tenendo presente i valori limite per i due parametri calcolati come segue:
- Nella fase N, al termine del processo produttivo, il valore della purezza di A dovrà essere:

$$(\Pi_A)_N = P_A/C_B > P_A/L_B$$

mentre il valore della contaminazione dovrà essere:

$$(\Lambda_A)_N = P_A/(1-C_B) < P_A/(1-L_B)$$

## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*



- In ogni singola fase produttiva è possibile stabilire dei valori limite di  $\Pi_A$  e  $\Lambda_A$  che costituiranno i limite di accettabilità per il passaggio del prodotto alla fase successiva.
- La variazione dei parametri nella fase X può essere utilizzato come dato di progetto del processo e del sistema produttivo, per la definizione ed il controllo del confinamento e della contaminazione.
- Se viene indicato con  $(\delta\Pi_A)_X$  la variazione di purezza del prodotto A e  $(\delta\Lambda_A)_X$  la variazione di contaminazione, si dovrà verificare che tali entità siano contenute entro un valore limite fissato.
- In pratica tutte le variazioni dei parametri  $\Pi_A$  e  $\Lambda_A$  delle varie fasi del processo dovranno essere controllati in modo che la sommatoria degli incrementi rimanga entro i limiti di accettabilità.



## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*

Se  $(\Pi_A)_0$  è il valore della purezza iniziale del prodotto A e  $(\Pi_A)_N$  quella finale si dovrà verificare che:

$$(\Pi_A)_N = (\Pi_A)_0 - \sum_1^N (\delta\Pi_A)x > P_A/L_B$$

Analogamente per il valore della contaminazione  $\Lambda_A$  dovrà verificarsi che

$$(\Lambda_A)_N = (\Lambda_A)_0 + \sum_1^N (\delta\Lambda_A)x < P_A/(1-L_B)$$



## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*

### **1. Approccio statistico semiquantitativo**

L'approccio statistico semiquantitativo consente, con l'introduzione di approssimazioni e semplificazioni, una trattazione più semplice del tema della contaminazione e dei suoi meccanismi, per dare risposta alle seguenti domande:

- quali sono i limiti massimi accettabili della contaminazione nel mio prodotto ?
- le procedure di monitoraggio della contaminazione sono adeguate ?
- la procedura di cleaning che voglio utilizzare è idonea per assicurare che la contaminazione del prodotto che sarà in lavorazione dopo tale intervento rimanga entro i limiti desiderati ?

## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*



- Ipotizziamo, di effettuare una manipolazione di un quantitativo  $P$  del prodotto farmaceutico  $A$  a ciclo aperto in un ambiente sulla cui superficie interna  $S$  è uniformemente distribuito un quantitativo, per unità di superficie, del contaminante  $B$  pari a  $x$ .
- Il quantitativo del contaminante  $B$  nel locale sarà:  $X = x \cdot S$
- Tenuto conto dei possibili meccanismi di diffusione, dobbiamo aspettarci che sicuramente una quota  $Y$  del prodotto  $B$  ( $Y = k \cdot X$  con  $0 < k < 1$ ) andrà a contaminare il prodotto  $A$ : nel quale ritroveremo, alla fine della lavorazione, una concentrazione  $C$  di  $B$  in  $A$  pari a  $Y/P$ .
- Ammesso che sia stato determinato un limite massimo accettabile per la concentrazione  $C$  di  $B$  in  $A$  pari a  $L$  occorre verificare se  $Y/P < L$ , quindi determinare  $Y$  visto che  $P$  ed  $L$  sono noti.



## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*

- Introducendo il parametro statistico della probabilità possiamo a questo punto fare le seguenti considerazioni sui valori estremi del fenomeno della contaminazione di A da parte di B al termine della lavorazione:

Concentrazione di B in A	Probabilità
0	0
$C = Y/P$	1
X	0

## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*



In sostanza sarà nulla la probabilità che si verifichi uno dei due fenomeni seguenti:

- il prodotto A non è stato contaminato da B
- tutta la quantità X presente di B nell'ambiente ha contaminato il prodotto A, raggiungendo la Concentrazione X/P

Risulta viceversa certo che una frazione Y del quantitativo totale di B presente contaminerà A: la probabilità di questo evento sarà pertanto pari a 1.

## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*



- Da queste ovvie considerazioni possiamo ricavare comunque un primo elemento utile:
- se  $C < L$  il prodotto lavorato è accettabile.
- se  $C > L$  l'accettabilità del prodotto lavorato dovrà essere verificata con ulteriori accertamenti.
- Il secondo elemento può essere ricavato analizzando il prodotto A alla fine della lavorazione e determinando direttamente la concentrazione di B: ottenuto tale valore può essere calcolata la probabilità, all'interno del nostro sistema produttivo, che una quantità X di contaminante B possa contaminare in una certa misura (concentrazione  $C_0 = Y_0/P$ ) il prodotto A.
- Anche in questo caso si potrà verificare se sia soddisfatto il rispetto del limite di accettabilità, cioè se  $C_0 < L$ .



## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*

- Utilizzando i dati ricavati dalle analisi delle varie lavorazioni è possibile costruire la tabella seguente:

Lavorazione	x	Y	C	$\Delta$	$\Psi$
1	$x_1$	$Y_1$	$C_1$	$\Delta_1$	$\Psi_1$
2	$x_2$	$Y_2$	$C_2$	$\Delta_2$	$\Psi_2$
3	$x_3$	$Y_3$	$C_3$	$\Delta_3$	$\Psi_3$
i	$x_i$	$Y_i$	$C_i$	$\Delta_i$	$\Psi_i$
n	$x_n$	$Y_n$	$C_n$	$\Delta_n$	$\Psi_n$

dove  $\Delta_i = L - C_i$  e  $\Psi_i = (L - C_i)/L$

## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*



- Dividendo in intervalli i valori massimi e minimi di scostamento possono essere conteggiati i valori di  $\Psi_i$  che ricadono nei vari intervalli e a questo punto determinare la probabilità che il valore  $x_i$  possa determinare un valore  $C_i < L$ .



## **Contaminazione limite**

“valore massimo della contaminazione che può essere generata, nelle normali condizioni operative, da un determinato processo”



## Caso n. 1

- All'inizio di una lavorazione, il prodotto da lavorare è chiuso all'interno di un contenitore ed il locale è perfettamente pulito ( $P =$  peso di prodotto nel contenitore;  $C =$  quantità di prodotto che può trovarsi disperso sulle superfici interne del locale: all'inizio  $C = 0$ ).
- Nel momento in cui il contenitore del prodotto viene aperto ed inizia la sua lavorazione, possiamo dire che viene attivato un processo di dispersione del prodotto nell'ambiente. Come effetto di tale processo la contaminazione del locale (peso  $C$  di prodotto disperso sulle sue superfici interne) inizierà a crescere, in corrispondenza al valore di quantità di prodotto che può depositarsi sulla superficie interna del locale.



## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*

Se il locale è isolato, ad un certo tempo  $t$  la situazione della contaminazione nel locale sarà:

- peso di prodotto disperso  $C$
- peso attuale di prodotto in lavorazione  $R = P - C$

Con il passare del tempo il valore di  $C$  continuerà a crescere, pur restando sempre  $C < P$ .



## Caso n. 2

Viene introdotto un contenitore pulito e chiuso in un ambiente fortemente contaminato, cioè con un'elevata quantità di prodotto dispersa sulle sue superfici interne.

- Se il recipiente è perfettamente pulito, il peso  $P$  di prodotto al suo interno sarà  $P = 0$ , mentre all'esterno indicheremo con  $C$  la quantità di prodotto disperso.

## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*



- Al tempo  $t_0$  il contenitore viene aperto mentre, contemporaneamente vengono attivati processi di diffusione della contaminazione all'interno del locale (come passaggio di personale o di materiale). Per effetto di tali processi il prodotto disperso nell'ambiente inizierà a diffondersi in modo casuale, andando a contaminare progressivamente le superfici pulite interne del contenitore aperto.
- Al tempo  $t$  avremo un valore del peso  $P$  di prodotto nel contenitore tale che  $0 < P < C$ .



## Contaminazione limite

La diffusione, quindi la contaminazione, tende a svilupparsi dalle zona a concentrazioni elevate di prodotto a quella a bassa concentrazione, arrivando, ad un centro punto ad una situazione di equilibrio.

La **contaminazione limite** deve essere intesa come quella situazione in cui lo sporco di locale è tale da determinare una situazione di equilibrio tra:

- la tendenza del prodotto a diffondersi dalla zona di lavorazione e contaminare l'ambiente
- la tendenza del prodotto a diffondersi dalle superfici contaminate dell'ambiente verso la zona di lavorazione



## Calcolo della contaminazione limite teorica

Riprendendo l'equazione del bilancio di materia nella forma semplificata:

$$[\text{flusso}] = [\text{conduttanza}] \cdot [\text{forza motrice}]$$

$$\text{ovvero: } N_a = \psi (y_{a1} - y_{a2})$$

essendo:

$N_a$  flusso molare o ponderale di specie "a",  $[\text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \text{s}^{-1}]$  o  $[\text{kg} \cdot \text{m}^{-2} \text{s}^{-1}]$

$y_{ai}$  frazione molare o ponderale della specie "a" nel punto  $i$ -esimo, adimens.

$\psi$  coefficiente di scambio di materia,  $[\text{mol} \cdot \text{m}_2^{-1} \text{s}^{-1}]$  o  $[\text{kg} \cdot \text{m}^{-2} \text{s}^{-1}]$ .



## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*

Alla situazione di equilibrio il flusso ponderale del prodotto in questione dall'ambiente alla zona di produzione sarà nullo, così come quello dalla zona di produzione all'ambiente:

- $N_a = 0$  quindi  $\psi_a (y_{a1} - y_{a2}) = 0$
- da cui  $y_{a1} = y_{a2}$

Nell'ipotesi che il prodotto (nella situazione di equilibrio) sia uniformemente distribuito sulla superficie del locale:

$y_{a1}$  concentrazione superficiale del prodotto sulla superficie del locale

$y_{a2}$  concentrazione superficiale del prodotto sulla superficie del contenitore

## MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE



Alla condizione di equilibrio la concentrazione superficiale è uguale in tutti i punti del locale, annullando la *forza motrice* della diffusione.

Essendo:

- P = peso iniziale del prodotto in lavorazione (kg)
- C = peso di prodotto disperso nel locale all'equilibrio (kg)
- R = peso di prodotto nella zona di lavorazione all'equilibrio (kg)
- S = la superficie interna del locale (m<sup>2</sup>)
- s = la superficie della zona in cui il prodotto è in lavorazione (m<sup>2</sup>)

sostituendo:

$$y_{a1} = C/S \text{ e } y_{a2} = R/s$$

all'equilibrio si ottiene

$$C/S = R/s$$

## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*



- All'equilibrio la concentrazione superficiale sulle superfici interne del locale è uguale al rapporto tra il peso del residuo del prodotto e la superficie della zona di lavorazione.
- Da tale uguaglianza si può calcolare il valore della concentrazione limite teorica a partire dal peso  $P$  del prodotto in lavorazione: infatti, tenendo conto che  $P = C + R$ , si ricava:

$$\text{Concentrazione limite teorica} = [y_L]_T = \frac{C}{S} = \frac{P}{s} \cdot \frac{1000}{s+1} \text{ (g/m}^2\text{)}$$



## ***Contaminazione limite reale***

- Il valore della concentrazione limite teorica ha un valore di riferimento che non sarà mai essere riscontrato nella pratica produttiva.
- Nella realtà potranno essere riscontrati valori inferiori distribuiti in modo casuale intorno ad un valore medio dipendente sia dalla diffusività del prodotto nelle condizioni di lavorazione, sia dall'efficienza del contenimento.
- La varianza del dato medio dipenderà dal livello di standardizzazione delle condizioni operative.
- Dato un certo processo produttivo che può produrre una contaminazione dell'ambiente, il valore medio della contaminazione può essere espresso in termini di peso di contaminante per unità di superficie.
- Poichè la contaminazione reale non sarà omogenea, occorrerà rilevare più campioni e calcolare la media ponderata.

## MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE



Se vengono effettuati  $n$  campioni, su una superficie di test pari a  $s$ , il valore medio della contaminazione superficiale reale sarà:

$$\bar{C} = \left[ \sum_{i=1}^{i=n} (c_i / s_i) \right] / n$$

Se indichiamo con  $\bar{C}_{\min}$  e  $\bar{C}_{\max}$  i valori massimi e minimi della concentrazione superficiale media, la varianza  $\delta$  sarà definita come:

$$\delta = \bar{C}_{\max} - \bar{C}_{\min}$$



## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*

### ***Contaminazione convalidata***

La determinazione di un valore massimo reale e affidabile della contaminazione connessa con una certa fase del processo e con un certo sistema di contenimento può essere molto utile per tutta una serie di considerazioni e di attività legate al mantenimento della qualità del prodotto, così come alla sicurezza degli operatori.

Conosciuto infatti tale valore è possibile:

- progettare attività come la cleaning dell'impianto e dell'ambiente
- definire attività di prevenzione dell'igiene ambientale
- monitorare l'efficacia del contenimento
- .....

## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*



Alcune indicazioni guida per eseguire la convalida della contaminazione possono essere:

- eseguire il test con media alternativi innocui: ad esempio nel caso di prove per contaminazione da polveri utilizzare lattosio
- utilizzare media alternativi aventi caratteristiche il più possibilmente simili al prodotto per il quale si effettua la convalida (per le polveri: granulometria, umidità, densità ecc.)
- i test devono essere eseguiti il più possibile nello stesso impianto e nelle stesse condizioni del processo in esame (peso di prodotto, temperatura, umidità ambientale, tempo di operazione ecc)
- è consigliabile eseguire test che prevedano in qualche modo la "forzatura" del sistema di contenimento, in modo da poter verificare l'entità della contaminazione anche in situazioni di parziale defaillance del contenimento
- gli operatori devono essere adeguatamente protetti durante i test di convalida, nei quali siano previste elevate esposizioni al media utilizzato



## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*

### **Esempi di test di forzatura**

<b>Caso</b>	<b>Fase/Impianto</b>	<b>Contenimento</b>	<b>Test di forzatura</b>
1	Pesata di polveri/ Cappa a flusso laminare	Flusso laminare Bandelle in PVC	- Pesata con ventilatori fermi - Pesata con ventilatori in funzione e bandelle smontate - Pesata con impianto CDZ fermo
2	Carico/Scarico di polveri/Miscelatore	Aspirazione localizzata	- Carico/Scarico con aspirazione localizzata esclusa - Pesata con impianto CDZ fermo
3	Comprimitura/ Comprimitrice	Aspirazione Portelle di chiusura	- Lavoraz. senza aspirazione - Pesata con ventilatori in funzione e bandelle smontate - Pesata con impianto CDZ fermo
4	Setacciatura/Vaglio	Aspirazione localizzata	- Vagliatura con aspirazione localizzata esclusa - Pesata con impianto CDZ fermo

## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*



Nel protocollo di convalida saranno inoltre previsti controlli specifici della contaminazione ambientale, ad esempio:

- contaminazione superficiale su pareti, pavimento e controsoffittatura
- contaminazione particellare nell'aria ambiente
- concentrazione del media nell'aria
- dosaggio personale delle polveri sugli operatori

Ogni test sarà ripetuto almeno tre volte e le misure saranno eseguite da operatori qualificati secondo procedure scritte ed approvate dal QA e con l'utilizzo strumenti dotati di idonea certificazione di taratura; le analisi di laboratorio dovranno essere eseguite con metodi analitici convalidate.



## ***Contaminazione nell'aria ambientale***

- In un locale di lavorazione il flusso di contaminazione va dalla zona di lavorazione verso l'ambiente esterno, fino alle pareti del locale.
- Se questo flusso è costituito da polveri, nel suo movimento attraversa l'aria del locale.
- Conoscendo il flusso ed il tempo di lavorazione è possibile stimare quale sarà la concentrazione nell'aria ambiente.
- Per effettuare in modo semplice tale calcolo, occorre ipotizzare di essere in condizioni di flusso costante delle polveri e di aria che attraversa il locale.

## MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE



- In tali condizioni, se  $\bar{\psi}$  è il flusso medio di dispersione, T il tempo della lavorazione ed s la superficie di emissione dalla zona di lavorazione, la quantità C di polvere dispersa sarà:

$$C = \bar{\psi} \cdot s \cdot T$$

Se la portata d'aria nell'ambiente di lavorazione è  $G_v$ , la concentrazione media della polvere nell'ambiente di lavoro sarà pari al rapporto tra il peso di prodotto disperso ed il volume dell'aria che transita nel locale :

$$X = \frac{C}{G_v \cdot T} = \frac{\bar{\psi} \cdot s}{G_v}$$

## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*



Nella pratica la stima della concentrazione attesa nell'aria ambiente può essere calcolata a partire dal valore contaminazione superficiale media  $y$  del prodotto sulle pareti, misurata per mezzo di swab test; essendo la superficie interna del locale  $S$  avremo che  $C = y \cdot S$

quindi

$$X = \frac{y \cdot S}{G_v \cdot T}$$

Esprimendo  $y$  in  $\text{mg}/\text{m}^2$ ,  $S$  in  $\text{m}^2$ ,  $G_v$  in  $\text{m}^3/\text{h}$  e  $T$  in ore, la concentrazione  $X$  della polvere in aria risulta espressa in  $\text{mg}/\text{m}^3$ .



## ***Efficienza del contenimento***

Fattore di contenimento = rapporto tra la concentrazione limite teorica ed il valore della concentrazione media reale.

Facendo riferimento la formula definisce la concentrazione limite teorica

$$\eta_c = [y_L]_T / \bar{C} = \frac{P}{s\bar{C}} \cdot \frac{1000}{s+1}$$

## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*



- In alternativa il fattore di contenimento può essere calcolato, se disponibile, a partire dalla "contaminazione convalidata", avendo fissato opportuni test di forzatura per il sistema in esame.
- Questa opzione sarà utilizzata nel caso di un nuovo impianto o un nuovo processo, per il quale non siano disponibili dati storici.
- Il fattore di contenimento esprime la capacità di un sistema di contenimento di ridurre la diffusione della contaminazione all'esterno della zona protetta dal sistema.



## **Fattori semiquantitativi per la stima della contaminazione**

L'elemento chiave della valutazione del rischio di contaminazione risulta il fattore  $k$ . Esso quantifica la frazione in peso  $Y$  di un contaminante  $B$ , presente nell'ambiente produttivo con un peso pari ad  $X$ , che andrà a contaminare il prodotto  $A$  in lavorazione.

$$Y = k \cdot X \text{ con } 0 < k < 1$$

## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*



La valutazione del fattore k può essere effettuata per mezzo di fattori semiquantitativi. prendendo in considerazione in particolare:

- le loro proprietà chimico-fisiche
- il livello, il tipo e la durata dell'esposizione;
- le circostanze in cui viene svolto il lavoro in presenza di tali agenti (valutando inoltre la quantità degli stessi)
- gli effetti delle misure preventive e protettive adottate o da adottare;
- i dati storici disponibili da piani di monitoraggio già svolti (ove disponibili).



## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*

### ***Rischio diffusivo intrinseco (RDI)***

RDI misura la capacità del contaminante di diffondersi nell'ambiente e quindi di contaminare e viene individuato analizzando, per ogni singolo contaminante e per ogni singola fase di lavoro, i seguenti parametri:

- tempo di potenziale esposizione del prodotto al contaminante
- quantità di contaminante presente
- tipo di dispersione del contaminante nell'ambiente



## MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE

### Valutazione del RDI in bande di rischio

			RISCHIO DIFFUSIVO INTRINSECO			
			TRASCUR.	BASSO	RISCHIO ELEVATO	
PARAMETRO	SIMBOLO	U.M.	1	2	3	4
Tempo di esposizione	t	ore/gg	<0,5	0,5÷2	2÷4	>4
Quantità di contaminante presente	c	kg	1 < q	1 < q < 10	10 < q < 100	100 < q
Rapporto(R) tra il peso di prodotto e il peso di contaminante presenti	r	-	R > 1000	R > 100 R < 1000	R > 10 R < 100	R < 10
Dispersione di polveri (Granulometria)	g	-	cristalli	polvere	macinato	micronizz.
Dispersione di vapori (Temp. ebollizione)	b	°C	>100	100÷60	60÷30	<30

I valore di RDI viene calcolato attraverso le seguenti espressioni:

- Polveri:  $RDI = (t + c + r + g)/4$
- Vapori:  $RDI = (t + c + r + b)/4$

Il Rischio Diffusivo Intrinseco è valutato con un numero compreso tra 1 e 4 (valore del rischio: 1 = trascurabile; 2 = basso; 3,4 = elevato)



## ***Fattore di Compensazione ( $f_c$ )***

Il fattore di compensazione  $f_c$  è un fattore di riduzione del Rischio Diffusivo Intrinseco e viene quantificato per ogni fase lavorativa tenendo conto delle misure impiantistiche di prevenzione della contaminazione messe in atto



*MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*

**FATTORE DI COMPENSAZIONE  $f_c$**

<b>MISURE DI CONTENIMENTO</b>	<b>FATTORE</b>
Nessun impianto di protezione	1
Impianto di ventilazione non classificato (6 ÷ 12 ric/h)	0,9
Impianto di ventilazione classificato ISO 8 - D	0,8
Impianto di ventilazione classificato ISO 7	0,7
Impianto di aspirazione localizzata	0,6
Impianto di ventilazione classificato B - C	0,5
Lavorazione a ciclo chiuso	0,4
Impianto di ventilazione classificato A	0,2
Lavorazione in glove-box	0,2



## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*

### ***Stima semiquantitativa del fattore k***

- La stima del fattore k viene effettuata a partire dal Rischio Diffusivo Ridotto Intrinseco. La correlazione fra i valori di RDRI e k può essere effettuata considerando gli intervalli di variabilità dei parametri:

$$1 < \text{RDRI} < 4$$

$$0 < K < 1$$

- Ipotizzando una correlazione lineare si ricava:

$$k = \text{RDRI}/4$$



## ***Approccio predittivo della contaminazione***

L'approccio predittivo si prefigge l'obiettivo di prevedere e stimare l'entità della contaminazione del prodotto in una certa fase lavorativa

## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*



Gli strumenti da utilizzare in questo tipo di approccio sono i seguenti:

- stima della diffusione del contaminante
- stima della quantità massima attesa del contaminante nel prodotto
- definizione del limite di accettabilità
- verifica del rispetto del limite di accettabilità
- determinazione di un parametro che esprima il valore del rischio di contaminazione

## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*



Indicando con  $L$  il limite di accettabilità (ppm) e con  $C$  la concentrazione massima di stimata di contaminante possiamo calcolare il **rischio di contaminazione  $R_c$**  con l'espressione:

$$R_c = \log_{10} \frac{100 \cdot C}{L}$$

La formula è applicabile per un range del rapporto  $C/L$  da 0,01 a 100: per valori di  $C/L < 0,01$  il rischio  $R_c$  si può ritenere nullo; per valori di  $C/L > 100$  il rischio  $R_c$  è posto uguale a 4 (il massimo).



## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*

Il valore di  $R_c$  varia in base al rapporto  $L/C$ , come indicato dalla tabella seguente.

L	C	L/C	$\log(L/C)$	$100 \cdot C/L$	$R_c$
1	0,01	100	2	1	0
1	0,1	10	1	10	1
1	1	1	0	100	2
1	10	0,1	-1	1000	3
1	100	0,01	-2	10000	4



## Diffusione delle polveri in aria

Contaminazione connessa con le polveri aerodisperse:

- **contaminazione attiva**: nella quale il prodotto polverulento, per effetto di una certa quantità di energia che gli viene applicata durante la sua manipolazione o lavorazione a ciclo aperto, si diffonde all'esterno del suo contenitore
- **contaminazione passiva**: nella quale il prodotto, essendo in quiete all'interno di un contenitore aperto, viene contaminato da altre sostanze estranee che, essendo in forma di particelle aerodisperse, cadono all'interno del contenitore.

## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*



Nei due casi possiamo individuare i seguenti elementi:

- una **superficie di scambio** di materia tra l'ambiente ed il prodotto (ad esempio l'apertura del contenitore o della tramoggia all'interno dei quali è contenuto il prodotto. Tale superficie sarà indicata come SD (superficie di diffusione del prodotto))
- un **flusso di materia**, espresso in termini di peso/(superficie x tempo), che attraversa la sezione tra l'interno del contenitore e l'ambiente.

## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*



Possiamo definire questo flusso di diffusione  $N_d$  come :

$$N_d = \frac{Q}{S_D \cdot T}$$

in cui  $Q$  è il peso di prodotto che attraversa la sezione  $SD$  nel tempo  $T$ .

Il flusso  $N_d$  sarà positivo nel caso in cui il prodotto attraversi la sezione  $SD$  andando dall'interno del contenitore verso l'esterno (contaminazione attiva) e negativo se il flusso di materia è invertito (dall'ambiente al prodotto: contaminazione passiva)



## ***Bilancio di materia nella contaminazione attiva in aria*** (granulazione a secco)

La quantità di  $Q$  di prodotto disperso si andrà a ripartire in diverse frazioni:

- $Q_A$  il peso diffuso nell'aria ambiente
- $Q_S$  il peso che si va a depositare sulle superfici interne dell'ambiente e dei macchinari
- $Q_M$  il peso che va a contaminare i materiali in lavorazione (confezioni, prodotto finito)
- $Q_P$  il peso che va a contaminare il personale
- $Q_R$  è infine il peso di prodotto residuo che rimane all'interno del granulatore a fine lavorazione.



## ***Valutazione della contaminazione passiva***

Se indichiamo con  $(N_a)_P$  il flusso di contaminazione passiva che attraversa la sezione  $S_E$  (area dell'apertura del contenitore) attraverso la quale le particelle aerodisperse cadono nel contenitore, notiamo che tale flusso è correlato alla concentrazione delle particelle aerodisperse ed alla loro velocità di caduta libera

$$(N_a)_P = X \cdot v_t$$

in cui  $X$  è la concentrazione di polveri in aria e  $v_t$  la velocità terminale di caduta libera delle particelle in aria

$$v_t = \frac{g \rho_p d^2 p_i}{18 \mu_g}$$



## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*

Essendo la velocità terminale di caduta libera delle particelle dipendente dal diametro, il calcolo del flusso  $(N_a)_P$  richiede di conoscere la distribuzione granulometrica delle particelle aerodisperse ed la sua densità.

Questi parametri possono essere misurati attraverso una conta particellare e con la determinazione della densità delle particelle



## *MECCANISMI DELLA CONTAMINAZIONE*

- Calcolato il valore del flusso di contaminazione passiva, si può facilmente calcolare la quantità  $(Q_C)_P$  di prodotto estraneo che può contaminare il prodotti esposto per contaminazione passiva:

$$(Q_C)_P = (N_a)_P \cdot S_E \cdot T_E$$

In cui  $T_E$  è il tempo di esposizione. Inserendo il valore di  $(N_a)_P$  si ottiene:

$$(Q_C)_P = X \cdot \frac{g \rho_p d^2 p_i}{18 \mu_g} \cdot S_E \cdot T_E$$



# Grazie per l'attenzione !

- Ivo Caldera
- Prodotti e Servizi d'Ingegneria
- viale Umbria, 49 -20135 - Milano
- Tel. 02.5453736
- Fax 02.55019753
- Mob. 335.7062092
- E-mail: [ivo\\_caldera@fastwebnet.it](mailto:ivo_caldera@fastwebnet.it)