

IL CICLO LAVORATIVO E I RISCHI NELL'INDUSTRIA FARMACEUTICA ITALIANA

A. BRUSCO*, A. MENICOCCHI**, F.R. MIGNACCA**, F. VENANZETTI**

1. Introduzione

L'industria farmaceutica vera e propria nasce nel XIX secolo, con la produzione su larga scala di molti principi attivi. Prima di allora, la cura delle malattie veniva effettuata con medicine preparate direttamente da medici o farmacisti, per mezzo di semplice estrazione con solvente dei principi attivi contenuti nelle piante officinali. La possibilità di sintetizzare in impianti industriali medicinali quali antibiotici, antinfiammatori, cardiovascolari, antivirali e antitumorali (solo per citare alcune delle categorie di medicinali ampiamente utilizzate oggi nei paesi occidentali), nonché vaccini, ha consentito di migliorare e prolungare la qualità della vita e di tenere sotto controllo la diffusione di agenti patogeni un tempo responsabili di gravi epidemie.

All'industria farmaceutica va dunque il riconoscimento di essersi fatta autrice, ed in alcuni casi promotrice, di un miglioramento delle condizioni di salute della popolazione, anche grazie alle sue funzioni di ricerca e sviluppo.

D'altro canto, in virtù dei suoi processi lavorativi, l'industria farmaceutica presenta un'elevata pericolosità intrinseca per i lavoratori, dovuta ai macchinari, agli impianti utilizzati e alle sostanze manipolate (ad es. antitumorali) o immagazzinate e che possono essere rilasciate nell'ambiente circostante (ad es. depositi di solventi tossici ed infiammabili) a seguito di incidente (A.R.P.A.T., 2002). Pertanto, questo studio prende in considerazione i principali fattori di pericolo per i lavoratori del comparto, per alcune tipologie produttive caratterizzanti lo scenario italiano, fornendo alla luce di essi un'interpretazione della situazione infortunistica e a margine delle malattie professionali.

In particolare nella prima parte del lavoro vengono descritti i principali cicli lavorativi dell'industria farmaceutica per la produzione di forme farmaceutiche solide, semisolidi e liquide, e sono analizzati i relativi fattori di pericolo.

* INAIL - Direzione Generale - Consulenza Statistico Attuariale.

** INAIL - Direzione Generale - Consulenza Tecnica Accertamento Rischi e Prevenzione.

Successivamente sono illustrati i dati relativi al fenomeno infortunistico, interpretati alla luce di quanto espresso in precedenza.

2. Descrizione dei principali cicli lavorativi dell'industria farmaceutica

2.1 *Aspetti generali*

Per *farmaco o medicinale* s'intende qualunque sostanza capace di indurre un effetto biologico, utilizzabile a scopo profilattico, curativo o diagnostico. Un farmaco consiste in uno o più principi attivi, cui vengono aggiunte sostanze ausiliarie, dette *eccipienti*, che consentono l'utilizzo del medicamento e che determinano, in alcuni casi, la velocità e il sito di assorbimento del principio attivo stesso. Il farmaco può essere impiegato dopo aver dato al principio attivo una forma che ne permette la somministrazione attraverso la via e il dosaggio prescelti. Le lavorazioni del comparto farmaceutico si differenziano a seconda dello stato di aggregazione del medicinale (solido, semisolido o liquido). Le fasi iniziali di produzione (pulizia e sterilizzazione degli impianti e degli ambienti di lavoro, pesata delle materie prime e preparazione del granulato) sono comuni, così come il confezionamento dei prodotti finiti. La preparazione dei principi attivi, che rientra a pieno titolo tra le fasi di processo della produzione farmaceutica, viene generalmente effettuata da aziende specializzate che non producono farmaci finiti, e sarà descritta nei suoi aspetti principali qui di seguito, con particolare riguardo alle biotecnologie.

A livello generale il ciclo produttivo dell'industria farmaceutica può essere riassunto nelle seguenti fasi:

- Arrivo delle materie prime e immagazzinamento.
- Lavaggio e sterilizzazione degli ambienti di lavoro prima della produzione.
- Pesata delle materie prime.
- Preparazione del granulato.
- Produzione delle diverse forme farmaceutiche (solide, semisolide e liquide).
- Confezionamento.
- Immagazzinamento e spedizione.

L'arrivo e l'immagazzinamento delle materie prime, così come l'immagazzinamento dei prodotti finiti e la successiva spedizione, non saranno oggetto di trattazione, ma verranno soltanto richiamati nelle conclusioni finali.

2.2 *Preparazione dei principi attivi*

La preparazione dei principi attivi può essere realizzata secondo tre metodiche:

la sintesi chimica *ex novo*, la purificazione a partire da matrici naturali e la biotecnologia.

La scelta dell'una o dell'altra tipologia di processo dipende fondamentalmente dalla struttura della molecola che si vuole produrre e dai costi, in termini economici, della produzione.

La sintesi chimica a livello industriale molto spesso presuppone l'esistenza di un modello, cioè di un principio attivo già noto, da modificare per ottenere un nuovo principio attivo che abbia caratteristiche farmacologiche potenziate o addirittura migliorate rispetto alla molecola di partenza. Questo tipo di processo viene generalmente utilizzato per produrre strutture poco complesse e a basso peso molecolare.

La purificazione da matrici naturali (generalmente vegetali) implica l'utilizzo di tecnologie analitiche classiche, come la cromatografia in fase liquida. Un esempio è rappresentato dalle sostanze alcaloidi, purificate dalle cellule vegetali, che vengono utilizzate per la produzione di farmaci sedativi, stimolanti e psicotropi. La biotecnologia utilizza microrganismi o cellule superiori per produrre o modificare prodotti destinati a usi specifici. Questo tipo di processo sta acquisendo un'importanza strategica nella produzione farmaceutica e, di conseguenza, nel campo della salute umana.

I prodotti biotecnologici sono metaboliti o prodotti di sintesi cellulare, naturali o esogeni; in questo ultimo caso vengono utilizzate tecniche molecolari di ingegneria genetica, che consentono la trasformazione e/o il trasferimento di materiale genetico tra organismi appartenenti a specie diverse.

I principali processi utilizzati nella biotecnologia farmaceutica sono la fermentazione e la biocatalisi.

In campo industriale, con il termine fermentazione viene indicato qualsiasi processo che implichi l'allestimento e il mantenimento di colture di microrganismi o di cellule all'interno di un fermentatore (anche se questa definizione, di uso generale, è scientificamente impropria).

Pertanto si definisce come fermentazione la coltura di cellule in condizioni controllate, realizzata mediante inoculo, in un terreno sterile, della specie microbica o della specie cellulare di interesse.

La divisione delle cellule è influenzata da parametri fisici (temperatura e pH), chimici (concentrazione di: O₂, CO₂, N₂, nutrienti, cataboliti tossici) e biologici (fasi di accrescimento della popolazione, inibizione della divisione cellulare via mediatori chimici).

Il fermentatore o bioreattore è un reattore progettato per coltivare cellule in un mezzo di coltura, allo stato liquido o più raramente su mezzo solido, che contiene i nutrienti appropriati per la biosintesi della molecola di interesse.

Può essere un semplice recipiente cilindrico con un fondo concavo e un coperchio, o un sistema complesso e asettico, come nel caso dei bioreattori utilizzati per la produzione dei principi attivi.

Tale reattore è generalmente costruito in acciaio inossidabile con basso grado di

rugosità e le sue dimensioni possono variare dall'ordine di grandezza di pochi litri alle centinaia di metri cubi. Il fermentatore più versatile è dotato di un sistema di agitazione e di aerazione, di un frangiflutti, di un sistema di trasferimento dell'esotermia e di un meccanismo di controllo dei parametri.

Al momento dell'allestimento della coltura, il fermentatore deve trovarsi in condizioni di sterilità e deve essere progettato per mantenere costanti i parametri fisici ottimali alla crescita cellulare (temperatura, pH, concentrazioni gassose) che sono altamente specifici e variano tra i diversi tipi cellulari e ceppi microbici utilizzati. La sterilizzazione viene solitamente effettuata con getti di vapore ad alta pressione, o con biocidi che devono poi essere lavati via con acqua microbiologicamente pura. Le soluzioni da introdurre, da subito oppure in seguito nel corso della fermentazione (terreno di coltura, soluzioni tampone, ecc.), sono solitamente sterilizzate in autoclave o filtrate attraverso membrane con porosità inferiore a 2 µm. I bioprocessi possono avvenire in bioreattori statici o in agitazione, in aerobiosi (presenza di ossigeno) o in anaerobiosi (assenza di ossigeno).

Il livello di ossigenazione è controllato mediante insufflazione di aria contenente ossigeno o, al contrario, mediante la sua rimozione e sostituzione con un gas inerte nello spazio di testa sovrastante la coltura. La concentrazione di ossigeno all'interno del bioreattore rappresenta un parametro di difficile controllo, perché questo gas è poco solubile in acqua e ha una bassa pressione parziale nell'aria.

La distribuzione omogenea dei gas, delle sostanze nutritive e dei metaboliti prodotti all'interno della miscela di reazione è assicurata dalla funzione di agitazione, che ha lo scopo di impedire la formazione di gradienti termici o di concentrazione.

Il bioreattore ad agitazione continua (CSTR, *continuously stirred tank reactor*), che garantisce la continua miscelazione del materiale contenuto nel reattore, è dotato all'interno di un agitatore meccanico ed è ampiamente utilizzato nei processi industriali nonostante il suo alto consumo energetico.

Nel bioreattore a riciclo o a ciclo chiuso, il materiale contenuto all'interno viene mantenuto in movimento dal costante pompaggio di un flusso di aria. Il pompaggio può essere di tipo meccanico o pneumatico, come nel caso del bioreattore ad aria compressa.

Un fondamentale dispositivo in dotazione allo strumento è lo scambiatore di calore, necessario per mantenere la coltura a temperatura costante (i processi di fermentazione producono molto calore); questo può essere rappresentato da una serpentina refrigerante o da un'intercapedine isolante (camicia).

Il fermentatore deve essere dotato di un apparato di sensori di controllo in grado di monitorare in continuo - "on line" - tutti i parametri (temperatura, pH, concentrazioni gassose, pressione ecc.).

Nella maggior parte dei casi è previsto anche un campionatore per il prelievo sporadico di una piccola quantità di brodo di coltura per verificare "off line", in un laboratorio di servizio esterno alla linea di produzione, la concentrazione in soluzione di nutrienti (carboidrati, aminoacidi, sali minerali) e cataboliti tossici.

Le analisi sono necessarie anche per misurare la concentrazione cellulare raggiunta nel terreno di coltura e valutare conseguentemente il livello di attività biologica della popolazione cellulare.

Grazie all'uso della spettroscopia nel vicino infrarosso (NIR) è attualmente possibile effettuare analisi chimiche e di biomassa non distruttive, cioè senza la necessità di prelevare materialmente il campione.

Tutti i materiali che entrano in contatto con le soluzioni immerse nel bioreattore devono essere:

- atossici e resistenti alla corrosione, per prevenire contaminazioni con tracce di metalli,
- resistenti ai getti di vapore ad alta pressione cui viene ripetutamente sottoposto il fermentatore per ripristinare condizioni di sterilità.

Le tecniche di coltura cellulare più comunemente utilizzate sono classificate sulla base della modalità di somministrazione del terreno di coltura:

- *A ciclo chiuso*, in cui il terreno non viene mai rinnovato e l'esaurimento dei nutrienti contenuti nel mezzo di coltura determina uno stato di stress cellulare che induce la produzione del particolare metabolita desiderato. La popolazione cellulare cessa di accrescersi, raggiungendo la cosiddetta fase stazionaria, man mano che vengono consumati i nutrienti e si accumulano sostanze di rifiuto. Il reattore non viene aperto fino al momento di purificare il prodotto desiderato dal mezzo di coltura o dalle cellule stesse.
- *A ciclo chiuso alimentato*, in cui il tempo di raggiungimento della fase stazionaria (vedi sopra) viene prolungato aumentando il volume della coltura, tramite periodiche immissioni di terreno fresco.
- *In perfusione*, quando oltre ad aggiungere terreno fresco viene prelevato terreno utilizzato privo di cellule (il volume della coltura rimane costante).
- *A ciclo continuo*, quando viene periodicamente aggiunto terreno fresco e sottratto un pari volume di terreno usato con cellule, mantenendo così la popolazione in crescita costante.
- *Allo stato solido*, in assenza di acqua libera (questo metodo di coltura viene utilizzato con cellule superiori, ad es. di Mammiferi).

La biocatalisi è un processo che riduce l'energia di attivazione di una reazione chimica, accelerandone lo svolgimento, tramite l'intervento di biomolecole (alcuni enzimi e coenzimi) che non subiscono alcuna trasformazione durante la reazione stessa.

I reattori industriali in cui si svolgono le biocatalisi sono chiamati enzimatori, spesso semplici vasche dotate di agitatori al loro interno. La biocatalisi, che spesso non richiede condizioni di sterilità, è un processo di basso costo e di basso impatto ambientale.

Al termine dei processi fermentativi o biocatalitici, le molecole di interesse vengono purificate dal brodo di fermentazione o di reazione mediante processi di separazione che comprendono la distillazione, la centrifugazione, la filtrazione, l'ultrafiltrazione, l'estrazione con solventi, l'adsorbimento, la filtrazione con membrane selettive, l'osmosi inversa, la gel filtrazione, l'elettroforesi e la cromatografia di affinità.

Uno schema generale di purificazione prevede le seguenti fasi:

- separazione della biomassa dalla frazione liquida;
- estrazione della biomolecola dalla fase liquida o, nel caso di metaboliti intracellulari, lisi cellulare;
- concentrazione della frazione di interesse;
- isolamento finale del prodotto.

In molti casi, al prodotto biotecnologico si applica un ulteriore processo di sintesi chimica che potenzia alcune caratteristiche della molecola. L'insieme della fase biotecnologica e della successiva sintesi chimica viene definito "processo di semi sintesi".

Le applicazioni più significative delle biotecnologie in campo farmaceutico riguardano la produzione e lo sviluppo di:

- biofarmaci e biosimilari (questi ultimi contengono lo stesso principio attivo di farmaci tradizionali non più coperti da brevetto);
- tecniche terapeutiche innovative (ad esempio terapie basate su cellule staminali e xenotrapianti);
- vaccini;
- kit diagnostici.

Nella tabella seguente sono schematizzate le tipologie di produzione biotecnologica delle principali classi di macromolecole utilizzate come principi attivi in farmaceutica.

Tabella 1

Alcune tipologie di principi attivi.

MACROMOLECOLA	TIPOLOGIA DI PRODUZIONE	ATTIVITÀ FARMACOLOGICA
Amminoacidi essenziali (con configurazione L)	Produzione in larga scala tramite processi fermentativi	Integratori alimentari
Amminoacidi non naturali (con configurazione D)	Semisintesi	Radiotraccianti in campo oncologico
Antibatterici (antibiotici) Antivirali Antimicotici Antiparassitari	Produzione tramite processi fermentativi o di semisintesi	Biostatici (impediscono la replicazione dei patogeni infettivi) Biocidi (uccidono direttamente i patogeni stessi)
Enzimi e coenzimi	Produzione in larga scala tramite processi fermentativi	Attività biocatalitica di tipo farmaceutico Enzimi digestivi utilizzati nel campo della nutrizione umana
Peptidi e Polipeptidi	Produzione tramite processi fermentativi o di semisintesi o biotecnologie innovative (ingegneria genetica)	Ormoni, Coagulanti e Trombolitici Immunomodulatori e Antitumorali (ad esempio Interferoni α , β e γ) Vaccini
Tossine	Produzione tramite biotecnologie innovative (ingegneria genetica)	Vaccini

2.3 Pulizia e sterilizzazione di impianti e ambienti di lavoro

Nell'industria farmaceutica è *fondamentale* evitare qualsiasi contaminazione microbica. I recipienti, le apparecchiature e gli stessi ambienti di lavoro devono essere puliti, disinfettati e sterilizzati, se impiegati nelle produzioni sterili. Le operazioni di bonifica possono essere effettuate in loco (CIP: cleaning in place, SIP: sterilizing in place) o in aree di lavaggio dedicate (COP: cleaning out of place, SOP: sterilizing out of place). I moderni metodi di pulizia e sterilizzazione prevedono l'installazione, direttamente all'interno delle apparecchiature, di dispositivi di spruzzo che provvedono alla pulizia e disinfezione e se necessario, alla sterilizzazione.

Per la pulizia, si impiegano acqua e saponi detergenti; per la disinfezione, si ricorre ad alcol etilico denaturato o isopropanolo, ovvero disinfettanti più o meno energici (es. sali di ammonio quaternario, fenolo, formaldeide, ipocloriti e acqua ossigenata).

La sterilizzazione può essere eseguita con vari mezzi:

- Fisici (calore umido, calore secco, radiazioni β , γ , o UV).
- Meccanici (filtrazione su setti con porosità inferiore a 2 μm).
- Chimici (uso di vapori o gas: ossido di etilene, formaldeide, glutaraldeide).

In genere, le radiazioni si impiegano per sterilizzare gli ambienti o i contenitori delle materie prime, prima della loro apertura nel reparto di produzione degli iniettabili, o per quei materiali che non possono essere sottoposti ad altri trattamenti perché termosensibili.

Nell'industria farmaceutica le tipologie di impianto più comunemente usate per questo tipo di sterilizzazione sono:

- a sorgente radioattiva,
- ad acceleratore di elettroni.

Di seguito, viene descritto l'impianto di irraggiamento a sorgente radioattiva.

In tale impianto la sorgente è costituita da: un *rack* metallico, dove sono alloggiare le barre radioattive, una struttura di calcestruzzo con pareti dello spessore di 1,5-2 m e da un sistema automatizzato per il trasporto del materiale da irradiare. La cella di irraggiamento, dove ha luogo la sterilizzazione, è collegata al rack ed è raggiungibile dagli operatori mediante un corridoio opportunamente schermato. Gli impianti a sorgente radioattiva possono essere:

- **a secco**: la sorgente si trova all'interno di un contenitore in calcestruzzo o piombo;
- **in piscina**: la sorgente si trova all'interno di una vasca d'acqua con un battente di almeno 5 m.

Un sistema completamente automatizzato di movimentazione del materiale, controllato da remoto, trasferisce i contenitori e il materiale da sterilizzare all'interno e all'esterno della camera di sterilizzazione.

I contenitori e i materiali termoresistenti, invece, vengono sterilizzati in autoclavi con calore umido o in forni con calore secco. Le autoclavi sono recipienti metallici a chiusura ermetica, muniti di tubazioni e di valvole di sicurezza e di sfiato, in cui per effetto delle elevate temperature di esercizio (121°C), viene prodotto vapore sotto pressione. Nella produzione di preparati sterili, l'autoclave ha due porte, una di carico del materiale dal lato non sterile e una di scarico affacciata sul reparto sterile. La sterilizzazione dei recipienti chiusi (fiale/flaconi) contenenti soluzioni acquose è un'operazione estremamente delicata, per l'aumento di pressione che si produce all'interno dei contenitori durante la sterilizzazione

stessa. La pressione del “volume di testa” d’aria o di altro gas contenuto all’interno della fiala o del flacone di vetro, al momento della chiusura del recipiente, è di circa 1 bar. Dopo il riscaldamento a 121°C, tale pressione sale a circa 1,30 bar. In concomitanza, il vapore generato dall’acqua presente in soluzione alla stessa temperatura, ha una pressione parziale di circa 2 bar. La fiala o il flacone, dunque, durante la sterilizzazione sono soggetti a una pressione interna di circa 3,3-3,5 bar, contro una pressione esterna dell’autoclave di circa 2 bar ass.; ciò espone il vetro della fiala/flacone a una pressione differenziale di circa $1,3 \div 1,5$ bar. La conseguenza di questa pressione differenziale è rappresentata dal rischio di rottura delle fiale di notevoli dimensioni e dei flaconi se presentano una frattura prestabilita, o dal sollevamento dei tappi dei flaconi. Particolare attenzione va prestata non solo alla regolazione dei parametri di processo, ma anche all’estrazione dei recipienti dall’autoclave una volta terminata l’operazione di sterilizzazione; infatti, se si utilizzano recipienti aperti o chiusi con sistemi non a tenuta, l’estrazione dei contenitori la cui soluzione non si è ancora raffreddata può produrre, per effetto della diminuzione della pressione esterna che scende rapidamente fino alla pressione atmosferica, la vaporizzazione repentina e violenta della soluzione, con conseguente esplosione del contenitore. Allo scopo di evitare questo fenomeno, si può effettuare la sterilizzazione in *contropressione*, sempre tramite autoclave. Ai fini della salvaguardia della sicurezza dei laboratori, le autoclavi sono in genere dotate di due dispositivi di sicurezza: uno meccanico, che impedisce l’apertura della porta se la pressione interna è superiore a quella atmosferica, e uno elettrico, che blocca l’inizio della sterilizzazione a camera aperta.

La sterilizzazione con vapore saturo è inapplicabile ai recipienti in plastica, che si deformerebbero per effetto della pressione e della temperatura e ad altri contenitori come le siringhe preriempite e i blister. Per questi tipi di contenitori, si ricorre alla sterilizzazione *a freddo* per mezzo di un agente sterilizzante sotto forma di gas o vapore. Tra le diverse sostanze usate, l’ossido di etilene (ETO) è quella dotata di maggior potere sterilizzante.

La sterilizzazione con l’ossido di etilene viene eseguita a temperature comprese tra 40°C e 60°C, in relazione al materiale trattato, e sempre in abbinamento con vapore d’acqua.

Allo stato attuale, due sono i metodi utilizzati per la sterilizzazione con ossido di etilene: il metodo in pressione, con miscele di ETO al 10% massimo e CO₂, e il metodo in depressione, che utilizza ETO puro o in miscela con il 20% di CO₂. Quest’ultimo metodo prevede che la pressione all’interno delle camera di sterilizzazione non superi mai quella atmosferica per evitare dispersioni di ossido di etilene. Le apparecchiature per la sterilizzazione sono autoclavi del tutto simili a quelle che operano con vapore d’acqua.

Tuttavia, l’uso dell’ossido di etilene è fortemente limitato, in quanto esso forma con l’aria miscele altamente esplosive, essendo estremamente infiammabile.

Inoltre, secondo il sistema europeo *CLP* di classificazione ed etichettatura di sostanze e miscele, il prodotto è irritante per gli occhi e per la pelle, tossico, cancerogeno di categoria 1B, mutageno di categoria 1B, sospetto teratogeno, nonché tossico per l'ambiente.

La **Circolare n. 56/1983** del Ministero della Sanità restringe l'utilizzo dell'ossido di etilene allo stato puro alle piccole sterilizzatrici alimentate con cartucce monodose e indirizza verso l'uso del gas diluito con inerte, al fine di ricondurre la miscela sotto i limiti di esplosività.

2.4 *Pesata delle materie prime*

Il ciclo inizia con la pesatura delle materie prime: i principi attivi e gli opportuni *eccipienti*. Gli eccipienti sono sostanze solide o liquide, che in genere non influiscono sull'azione di un farmaco, ma ne migliorano la stabilità, la conservazione e le caratteristiche organolettiche. La tabella seguente elenca i principali eccipienti impiegati nell'industria farmaceutica.

Tabella 2

Principali tipologie di eccipienti.

TIPOLOGIA	FUNZIONE	COMPOSTI
<i>Diluenti o riempitivi</i>	Danno corpo ai preparati solidi, specialmente compresse.	Zuccheri (glucosio, lattosio, saccarosio) Amido Cellulosa
<i>Adsorbenti</i>	Facilitano l'adesione di principi attivi in forma liquida a preparati solidi.	Talco, Caolino Silice e Silicati
<i>Addensanti, emulsionanti</i>	Aumentano la viscosità dei liquidi e facilitano la coesione di emulsioni o dispersioni.	Amido e derivati Cellulosa e derivati Polivinilpirrolidone (PVP) Gelatina Gomma arabica o Gomma adragante Poliacrilati (<i>Carbossipolimetilene</i>) Derivati di alghe (sodio alginato, <i>agar-agar</i>)
<i>Tensioattivi</i>	Contribuiscono alla stabilizzazione delle emulsioni.	Lipofili (alchil - o aril - solfonati...) Idrofili (composti di ammonio nario, polisorbati, polietilenglicoli, etanolamina...)

Segue: Tabella 2

TIPOLOGIA	FUNZIONE	COMPOSTI
<i>Disaggreganti</i>	Facilitano la disgregazione dei preparati solidi, una volta assunti.	Amido
<i>Glidanti e lubrificanti</i>	Migliorano il deflusso dei preparati in polvere durante la preparazione delle compresse.	Silice colloidale Stearati (di Ca o Mg)
<i>Coloranti, aromatizzanti, edulcoranti</i>	Migliorano l'aspetto estetico e il sapore dei preparati.	Lacche di alluminio, Ossidi di ferro Coloranti alimentari (<i>Giallo arancio S</i> , tartrazina...) Edulcoranti naturali (xilitolo, sorbitolo, mannitolo) o sintetici (saccarina...) Oli essenziali vari
<i>Eccipienti lipofili per preparati semisolidi</i>	Utilizzati per la preparazione di supposte/ovuli e pomate a base lipofila.	Grassi di origine naturale (burro di cacao, lanolina, alcoli della lanolina, vaselina, oli vegetali ...), Gliceridi sintetici o semisintetici Siliconi Cere naturali (carnauba, "spermaceti"...))
<i>Eccipienti idrofili per preparati semisolidi</i>	Utilizzati per la preparazione di supposte/ovuli e pomate a base idrofila.	Glicoli e derivati (PEG) Glicerina Derivati della cellulosa
<i>Gelificanti</i>	Utilizzati per la preparazione di pomate in gel.	Silice Stearati (di Al, di Zn)
<i>Antiossidanti, antimicrobici</i>	Prolungano il periodo di conservazione dei prodotti e ne prevengono l'alterazione.	Acido ascorbico o suoi esteri, Tocoferoli Bisolfiti Parabeni (esteri dell'acido <i>para</i> - idrossibenzoico) Composti azotati "donatori di formaldeide"
<i>Tamponanti</i>	Mantengono il pH dei preparati entro determinati valori.	Borace Fosfato/Idrogeno fosfato, Bicarbonato Acido citrico o tartarico

La pesata ha luogo in un ambiente dedicato e può essere manuale o completamente automatizzata. Nel primo caso, i lavoratori operano in un ambiente microbiologicamente controllato, munito di pavimenti e pareti lavabili. L'aria immessa viene opportunamente filtrata dal sistema di condizionamento (filtri HEPA). Gli addetti prelevano le materie prime da appositi contenitori o sacchi e le pesano mediante bilance elettroniche o manuali.

2.5 Preparazione del granulato

Spesso le polveri, una volta pesate, hanno dimensioni piuttosto grossolane; pertanto devono essere ridotte in particelle più fini, tramite macinazione e successiva *granulazione*.

La macinazione, che si classifica come grossolana, intermedia e fine secondo le dimensioni finali delle particelle, può essere realizzata con procedimenti meccanici oppure non meccanici.

Nella macinazione meccanica, eseguita tramite un *molino*, la riduzione delle particelle avviene per urto, taglio e sfregamento delle particelle contro se stesse o contro degli utensili; essa può aver luogo a umido o a secco. La macinazione a umido differisce da quella a secco in quanto dell'acqua viene spruzzata all'interno del molino per ridurre il calore prodotto per attrito ed evitare il deterioramento delle caratteristiche del principio attivo.

Tra i procedimenti non meccanici si ricordano:

- ***Spray drying***: La soluzione contenente il principio attivo viene spruzzata all'interno di una torre di essiccamento, in cui viene inviata in controcorrente dell'aria calda; alla base della torre viene raccolto il principio attivo sotto forma di polvere. Il processo è idoneo solamente per i principi attivi solubili in acqua.
- ***Utilizzo di fluido supercritico***: Un *fluido supercritico* ha una temperatura critica prossima a quella ambiente e una pressione critica, tipicamente intorno ai 40÷60 bar, per cui alla temperatura ambiente e alla pressione atmosferica è un gas, ma, con una debole compressione, passa allo stato liquido. Pertanto, tale tipo di fluido (tipicamente anidride carbonica) può essere usato per disperdere in soluzione il principio attivo; facendo, poi, espandere rapidamente la soluzione, si ha la precipitazione del soluto disciolto.
- ***Precipitazione per cambio di solvente***: Nella precipitazione di un principio attivo per cambio di solvente, si utilizza un solvente solubile in acqua e nel quale il principio attivo è insolubile, e se ne aumenta progressivamente la concentrazione, in modo che il principio attivo precipiti sotto forma di particelle.

Tutte le apparecchiature usate per la macinazione presentano i seguenti componenti: una tramoggia di alimentazione, una camera di macinazione e un serbatoio per la raccolta del materiale macinato. La macinazione completa di un prodot-

to consta di tre diversi stadi: *frantumazione*, *polverizzazione* e *micronizzazione*. La frantumazione, in genere, non viene praticata nell'industria farmaceutica, in quanto le materie prime presentano già ridotte dimensioni granulometriche. Per la polverizzazione, si usano: molini a pioli o perni, molini a martelli, o molini a coltelli. I *molini a perni o pioli* sono costituiti da un piatto verticale, fissato a un albero orizzontale che ruota a velocità comprese tra 7000 e 14000 giri/minuto. Tale piatto è situato in prossimità di un altro piatto fisso. Le forze di taglio che si sprigionano per effetto della rotazione del piatto sono responsabili della riduzione granulometrica delle particelle. La presenza di perni o pioli, fissati al piatto rotante in modo da formare una gabbia, contribuisce a incrementare l'azione di taglio. Intorno alla camera di macinazione, è collocata una griglia che consente l'espulsione del materiale che ha raggiunto le dimensioni granulometriche desiderate. Questa tipologia di molini sviluppa molto calore, per cui essi sono dotati di una camicia, al cui interno scorre acqua di raffreddamento. Nel *molino a martelli* un asse verticale ruota all'interno della camera di macinazione e, su tale asse, sono montati dei martelli (pezzi in acciaio fissati all'asse mediante perni). Per effetto della forza centrifuga, quando l'asse inizia a ruotare, i martelli si dispongono in posizione radiale, a pochi millimetri di distanza dalla superficie interna della camera. Il *molino a coltelli* differisce da quello a martelli per avere delle lame al posto dei martelli.

Alla polverizzazione segue la *micronizzazione*, realizzata mediante molini a getto d'aria. Essi sono azionati dall'aria, la quale produce una corrente di particelle che, ruotando ad alta velocità, urtano, si sfregano e riducono le proprie dimensioni granulometriche. Ai micronizzatori a getto d'aria si ricorre quando è necessario ottenere un principio attivo molto fine ad alta velocità di solubilizzazione.

Dopo la macinazione, le particelle di principio attivo vengono setacciate allo scopo di rendere il più possibile uniformi le loro dimensioni granulometriche. Questo tipo di operazione viene eseguita in setacciatrici che possono essere del tipo:

- **Vibranti (dette anche vibrovagli):** sono costituite da uno o più setacci sovrapposti messi in vibrazione in senso orizzontale, verticale o rotatorio o misto, allo scopo di separare le diverse frazioni granulometriche.
- **A spazzole:** il materiale è spinto contro una rete metallica per opera di spazzole.
- **Pneumatiche:** nelle setacciatrici pneumatiche si ricorre all'aspirazione forzata o all'insufflazione di aria per separare le particelle, che vengono attratte o spinte verso i vagli.

Terminata la micronizzazione, si procede alla *granulazione*, che consiste in una miscelazione di diverse polveri fini e nella loro aggregazione in granelli più grandi, al fine di migliorare le caratteristiche di scorrimento, dosabilità, comprimibilità e omogeneità della miscela finale.

Esistono due tipi di granulazione:

- *A secco*: la miscela viene sottoposta a compattamento (per opera di *compattatori*) e ridotta in formelle (*slugs*), le quali saranno poi frantumate e fatte passare attraverso setacci da 0,1 a 1000 μm .
- *A umido*: la miscela viene caricata nel *granulatore*, ove si trasforma in una massa semipastosa. Per ottenere detta massa, si utilizza un solvente (acqua o miscela acqua-alcool), ed eventualmente un legante (gomma arabica o amido solubile). La pasta così ottenuta viene fatta passare attraverso le maglie di un setaccio o i fori di una piastra metallica e quindi essiccata. L'essiccazione può essere eseguita sia all'interno del granulatore stesso (con aria compressa), sia separatamente, in essiccatori (a tunnel di aria calda, a cilindro rotante, sotto vuoto). Dopo l'essiccazione, il granulato viene di nuovo setacciato.

Una volta ottenuto il granulato, esso può:

- essere utilizzato direttamente (produzione di preparati in bustine), oppure
- essere inviato alle diverse linee di produzione.

2.6 Produzione dei diversi preparati

Il tipo di produzione è legato alla forma farmaceutica, che, come detto, può essere solida, semisolida o liquida. Le forme farmaceutiche solide comprendono le bustine, le compresse e le capsule; quelle semisolidi consistono in supposte, ovuli e pomate (unguenti, paste, creme o gel). Le forme farmaceutiche liquide comprendono preparati in soluzione o sospensione: siringhe preconfezionate, fiale iniettabili o flaconi.

2.6.1 Le forme farmaceutiche solide

I preparati farmaceutici solidi si ottengono a partire da materie prime in *polvere*, oppure in *granuli*. L'utilizzo di granuli, come base di partenza, consente di ottenere preparati più omogenei e più facilmente assimilabili. I preparati in forma solida presi in considerazione sono:

- Granulati in bustine
- Compresse
- Capsule.

Le bustine di granulato sono preparati monodose, idrosolubili. Il granulato viene

addizionato con opportuni eccipienti, indi confezionato direttamente in bustine. Nella preparazione delle compresse i principi attivi sono miscelati con *eccipienti* adatti a favorire la compattazione della polvere o dei granuli:

- *inerti o riempitivi*: aumentano il volume delle compresse;
- *glidanti e lubrificanti*: migliorano la lavorabilità dei preparati e facilitano l'espulsione delle compresse, dopo la loro formatura;
- *leganti*: favoriscono la coesione delle particelle;
- *adsorbenti*: permettono l'adesione dei principi attivi, se liquidi;
- *disaggreganti*: facilitano la disgregazione delle compresse, una volta assunte;
- *coloranti/aromatizzanti/edulcoranti*: migliorano l'aspetto estetico e il sapore delle compresse (se necessario).

La miscelazione delle polveri si esegue in un recipiente di acciaio inox, munito di agitatore meccanico; la miscela ottenuta viene eventualmente trasformata in granulato. Quindi, si procede alla formatura delle compresse tramite macchina *comprimitrice*: la polvere (o il granulato) viene convogliata tramite una tramoggia, dotata di un prolungamento mobile (*scarpa*), a una coppia di cilindri d'acciaio (*punzoni*) i quali, con un movimento complementare, effettuano la formatura delle compresse; al termine, queste vengono espulse dalla macchina con un movimento del punzone inferiore. La forma della compressa dipende dal profilo dei punzoni e della matrice, il peso è legato alla quantità di polvere/granulato immessa dalla "scarpa", mentre la durezza è funzione della pressione esercitata dai due punzoni. Le comprimetrici sono di due tipi:

- *a eccentrico*, dette anche alternative, in virtù del meccanismo di funzionamento;
- *rotative*, suddivise in macchine con caricamento a gravità o per forza centrifuga.

Generalmente, le comprimetrici sono munite di coppie di punzoni multiple (fino a 70).

A volte, prima di essere confezionate, le compresse vengono *rivestite*. I principali tipi di rivestimento sono:

Confettatura

Solitamente, serve a migliorare l'aspetto estetico e il sapore delle compresse. L'attrezzatura impiegata è la **bassina**, un contenitore rotante bombato (in rame o acciaio inox), con un'apertura per l'introduzione delle compresse nella quale circola aria calda. Le compresse, dopo essere introdotte nella bassina, vengono trattate con diversi composti:

- soluzione alcolica di gommalacca o altri materiali gommosi
- sciroppo di zucchero
- altri additivi (carbonato di calcio, talco o caolino).

Rivestimento con pellicole per il rilascio controllato o “gastroresistenti”

Questo rivestimento si utilizza per dilazionare il rilascio del principio attivo prolungandone così la durata dell'azione, oppure per evitare che esso venga a contatto con la mucosa gastrica, per essere assorbito direttamente a livello intestinale. Per il rivestimento a rilascio controllato si utilizzano: derivati della cellulosa, polietilenglicole, polivinilpirrolidone. Invece, per il rivestimento *gastroresistente* sono impiegate sostanze idrolizzabili nell'intestino ($\text{pH} > 6$), ma non nello stomaco (pH fortemente acido), ad esempio: fenile salicilato, cere di natura esterea, oppure sostanze di tipo proteico (cheratina). Per realizzare il rivestimento gastroprotettivo, le compresse vengono trattate con un opportuno composto polimerico, disciolto in un solvente il quale, evaporando, deposita una pellicola.

Le capsule sono costituite da un'unica dose di medicamento, inserita in un involucro duro o molle. Gli involucri (*opercoli*) sono composti da due parti semicilindriche (*testa e corpo*). In genere, gli opercoli si acquistano già pronti. Il materiale costitutivo degli opercoli è una gelatina alimentare, cui possono essere aggiunti: plasticizzanti, conservanti (antimuffe e antibatterici), eventualmente aromatizzanti e/o coloranti naturali. Recentemente si sta diffondendo l'utilizzo di capsule in idrossipropil-metilcellulosa (HPMC), una sostanza di origine vegetale, o in *pullulano*, un polisaccaride naturale. Le capsule vengono riempite per mezzo di *incapsulatrici*, che, una volta riempiti gli opercoli, provvedono alla loro chiusura facendo combaciare testa e corpo, fino all'espulsione automatica delle capsule.

2.6.2 Le forme farmaceutiche semisolide

Le forme farmaceutiche semisolide comprendono:

- ***Supposte e ovuli***
- ***Pomate.***

Le supposte e gli ovuli hanno consistenza pastosa e si ottengono dalla miscelazione tra principi attivi e opportuni eccipienti. Le supposte si differenziano dagli ovuli per la tipologia di eccipienti:

- quelli delle supposte sono, per la maggior parte, lipofili: grassi a basso punto di fusione (inferiore alla temperatura corporea)
- quelli degli ovuli, di contro, hanno carattere prevalentemente idrofilo (gelatine, glicerina).

Le pomate, a consistenza cremosa o gelatinosa, si dividono in: unguenti idrofobi, creme idrofile e idrofobe, gel idrofili. Gli unguenti idrofobi sono prodotti mediante l'incorporazione del principio attivo in una fase lipofila, ottenuta per

fusione dei componenti lipofili solidi o semisolidi a una temperatura compresa tra i 70°C e i 90°C. Le creme sono “sistemi dispersi” costituiti da due fasi liquide (una oleosa, l'altra acquosa) immiscibili tra loro. Le due fasi, opportunamente agitate e stabilizzate, formano un'*emulsione*. La fase oleosa è generalmente costituita da oli vegetali; le fasi acquose più utilizzate sono l'acqua o una miscela di acqua e alcool etilico. I gel idrofilici consistono, invece, in una soluzione acquosa resa viscosa dall'aggiunta di un gelificante, detto anche agente viscosizzante (es. silice, stearato di alluminio, stearato di zinco). L'assorbimento dei principi attivi contenuti nelle pomate avviene per via cutanea.

Le forme farmaceutiche semisolidi vengono solitamente addizionate di conservanti con attività antimicrobica. Il conservante ideale deve essere:

- stabile
- efficace anche a bassa temperatura contro un ampio spettro di microrganismi
- non deve interferire con l'attività dei principi attivi
- non deve essere tossico o sensibilizzante alle concentrazioni di uso.

Supposte e ovuli vengono preparati in modo analogo. Essi possono essere prodotti:

Per fusione:

Negli eccipienti fusi, vengono incorporati i principi attivi, fino a ottenere una massa omogenea. La massa viene preparata in un serbatoio di acciaio inox, equipaggiato di: agitatore, termometro, tubazioni di carico e collegamento con una pompa a vuoto. La fusione avviene grazie a un fluido riscaldante, circolante in un'intercapedine posta tra il serbatoio vero e proprio e la “camicia” esterna. La massa fusa viene successivamente introdotta in stampi di alluminio (*valve*), e lì lasciata fino a raffreddamento.

Per compressione:

I principi attivi vengono addizionati agli eccipienti precedentemente tagliuzzati; la pasta così ottenuta viene spinta, tramite una pressa a vite, dentro gli stampi metallici.

Dopo la formatura, le supposte vengono introdotte in alveoli di plastica termoformabile oppure di alluminio (*blister*). Negli impianti moderni si utilizzano macchine operanti in automatico, in cui la massa è mantenuta in ricircolo alla temperatura di collaggio, e quindi ripartita in alveoli di materiale flessibile, quale alluminio accoppiato con PE, o plastica (PVC accoppiato con PE), preformati o formati in linea nello stesso impianto.

Nel caso di unguenti idrofobi, la prima fase di preparazione consiste nella fusione e miscelazione dei componenti lipofili, e nella dispersione in tale fase del principio attivo, se solubile. Seguono le operazioni di filtrazione, miscelazione,

raffreddamento e omogeneizzazione. Se il principio attivo è insolubile nella fase lipofila, esso viene addizionato nel corso dell'omogeneizzazione.

Per la produzione di gel idrofili, il principio attivo viene sciolto o disperso nella soluzione acquosa. Seguono le operazioni di filtrazione, miscelazione, gelificazione, mediante l'introduzione di un agente viscosizzante, e di omogeneizzazione. Anche qui il principio attivo, se insolubile, viene addizionato nel corso dell'ultima operazione di omogeneizzazione.

Nella preparazione delle creme idrofile/idrofobe, le due fasi, acquosa e oleosa, vengono preparate contemporaneamente e il principio attivo è disciolto in quella in cui esso è solubile. L'instaurarsi della dispersione di una fase oleosa in una acquosa (crema idrofila) o viceversa (crema idrofoba) dipende unicamente dalla composizione di partenza del preparato. Dopo la preparazione delle soluzioni, seguono le operazioni di filtrazione e di emulsione. L'emulsione si prepara per mezzo di un *turboemulsore*, avente la duplice funzione di miscelare e omogeneizzare le due fasi immiscibili, poste a contatto. Il turboemulsore è un recipiente di acciaio, di elevata capacità, munito al suo interno di un braccio meccanico rotante, a movimentazione elettrica o magnetica. Il recipiente viene alimentato con i principi attivi, gli eccipienti e gli opportuni *stabilizzanti*, i quali evitano la disgregazione dell'emulsione; generalmente, sono costituiti da *tensioattivi* (lipofili o idrofili, a seconda se si vuole ottenere un'emulsione di acqua in olio, oppure di olio in acqua) e da altri *emulsionanti* (es. gomma arabica). La pasta così ottenuta viene trasferita, mediante tubazioni automatiche, all'interno di grossi recipienti (*bulk*) d'acciaio, nei quali viene provvisoriamente depositata, in attesa dell'intubettatura.

La preparazione, proveniente dai serbatoi di stoccaggio, viene inviata, tramite tubi a circuito chiuso, all'*intubettrice*, macchina in grado di dosare esatte quantità di pomata all'interno di tubetti (di alluminio o di plastica). Il riempimento dei tubetti avviene tramite un ugello, collegato a un sistema automatico a pistone.

Il tubetto riempito, se metallico, viene chiuso sul fondo con l'ausilio di pinze, che ne schiacciano la porzione terminale, la piegano e la stringono due volte successive, una in un senso e una nell'altro. Se invece il tubetto è di plastica, esso viene chiuso per saldatura a caldo con un "fondello" di alluminio.

Una volta riempiti e chiusi, i tubetti vengono tappati. I tappi di plastica vengono forniti in continuo all'intubettrice da un alimentatore basato su una *guida vibrante*.

2.6.3 Le forme farmaceutiche liquide

Le forme farmaceutiche liquide (in soluzione o in sospensione) comprendono:

- preparati iniettabili
- preparati per uso orale o topico.

La soluzione di partenza si prepara sciogliendo i principi attivi e gli eccipienti in un idoneo solvente. I principali sono l'acqua e l'alcool etilico, ma si possono impiegare anche glicerina, poliglicoli (miscibili con l'acqua), oppure oli vegetali. L'acqua, se utilizzata come solvente di preparati iniettabili, deve essere deionizzata, sterilizzata ed esente da *pirogeni*, di solito microbi, prodotti microbici o tossine, in grado di provocare un brusco innalzamento della temperatura corporea. I *pirogeni* più conosciuti sono lipopolisaccaridi dei batteri Gram negativi (anche detti endotossine) e tossine di *Staphylococcus aureus*.

Per preparare le *soluzioni* si utilizza un **dissolvente**, recipiente d'acciaio inox di grande capacità, sollevato da terra e munito, sul fondo, di un rubinetto di scarico. Il coperchio è provvisto di diverse aperture, tra le quali una per fissare l'agitatore, una per il termometro, una conduttura per l'immissione di gas (azoto o CO₂) allo scopo di favorire le operazioni di scarico, e un collegamento a una pompa da vuoto. I componenti vengono caricati nel dissolvente tramite tubazioni automatiche. Le soluzioni possono essere preparate sia a freddo sia a caldo; il dissolvente è, infatti, fornito di un'intercapedine nella quale circola un opportuno fluido riscaldante e/o refrigerante. Le *sospensioni* vengono preparate disperdendo una miscela in polvere di principi attivi ed eccipienti in un solvente. A differenza delle soluzioni, le particelle di materiale non si sciolgono completamente, bensì rimangono sospese nel liquido, tendendo a sedimentare. La preparazione industriale delle sospensioni comprende:

- macinazione di principi attivi ed eccipienti solidi e loro riduzione in particelle fini
- trattamento della polvere ottenuta con un agente *bagnante* (tensioattivo)
- dispersione della miscela nell'opportuno solvente, cui si aggiunge un agente *ispessente* (es. gomma arabica), oppure *flocculante* (es. fosfato).

I medicinali in sospensione devono sempre essere agitati prima dell'uso, per evitare la sedimentazione. Se nella preparazione sono presenti impurità si procede alla filtrazione per azione meccanica o per effetto elettrostatico. I filtri possono essere di carta, tela, vetro, ceramica, o membrane polimeriche.

Ai fini del confezionamento è essenziale che i contenitori vuoti (fiale o flaconi) siano lavati e sterilizzati. Le fiale sono di vetro, mentre i flaconi possono essere anche di plastica (PVC).

Il **lavaggio** viene effettuato tramite soluzioni acquose acide, alcaline o saline, oppure con antisettici; a questa operazione fanno seguito un prolungato e accurato risciacquo, con acqua deionizzata, e l'asciugatura, tramite insufflazione di aria pulita. I lavafiale tradizionali sono costituiti da vassoi provvisti di iniettori che erogano il liquido di lavaggio e, successivamente, l'aria filtrata. Un tipo di lavaggio più moderno ed efficace è quello a ultrasuoni: le vibrazioni staccano le particelle di sporcizia adese al vetro e inoltre determinano la rottura delle fiale

incline o imperfette, evitando che ciò si verifichi in una fase successiva, ad esempio dopo il riempimento. Per quanto riguarda i flaconi, generalmente destinati a contenere preparati per uso orale o topico, vengono lavati in modo analogo alle fiale o semplicemente sottoposti a un getto di aria compressa (soffiatura). Per la **sterilizzazione** si può ricorrere all'uso di forni se il processo è discontinuo, oppure di tunnel di essiccazione se il processo è continuo. I forni, in particolare, presentano due porte, una di carico che si affaccia sull'ambiente non sterile e una di scarico che dà sull'ambiente sterile. Il valore della pressione è regolato all'interno del forno in modo che esso sia leggermente superiore a quello dell'ambiente non sterile e leggermente inferiore a quello dell'ambiente sterile, allo scopo di evitare contaminazioni. La parte metallica del forno è in acciaio inox.

Nel caso di sterilizzazione in continuo si ricorre ai *tunnel di essiccazione*, posti in linea dopo la lavatrice e prima della macchina riempitrice presente in zona sterile. I contenitori giungono nel tunnel di essiccazione tramite un nastro trasportatore; all'interno del tunnel, essi vengono asciugati e sterilizzati, nonché depirogenati mediante getti di aria calda a temperatura compresa tra i 250°C e i 350°C. Il riscaldamento dell'aria avviene mediante resistenze elettriche. All'uscita del tunnel, per evitare shock termici, i contenitori vengono raffreddati a una temperatura superiore del 10% ÷ 15% a quella dell'ambiente sterile in cui vengono convogliati. Tutta l'aria che circola all'interno del tunnel è filtrata mediante filtri HEPA.

Il riempimento delle fiale o dei flaconi si svolge in un reparto *completamente sterile*. Nel caso delle *fiale*, qualora esse siano destinate a contenere preparati iniettabili, anche la soluzione deve essere sterilizzata. Si opera per filtrazione con setto poroso da 0,22 µm. Il preparato, dopo la sterilizzazione, viene raccolto in palloni di vetro (o acciaio inox), dai quali raggiunge direttamente la macchina *infialatrice*. L'infialatrice per fiale aperte è provvista di siringhe dosatrici, contenenti quantità stabilite di farmaco. Le fiale vengono collocate sotto gli aghi delle siringhe, per essere riempite. Al riempimento segue la chiusura, tramite saldatura a fiamma. Nel caso delle fiale chiuse, queste devono essere aperte prima di essere riempite. L'apertura avviene per mezzo di una taglierina rotante o per mezzo del calore. Se il principio attivo è termoresistente, le fiale possono essere sterilizzate anche dopo il riempimento (si opera in autoclave a 121° C).

I *flaconi* vengono riempiti per opera dell'*inflaconatrice*. Tale macchina funziona in maniera sostanzialmente simile all'infialatrice: anche il riempimento dei flaconi avviene per mezzo di siringhe, ma, a differenza delle fiale, i flaconi vengono chiusi avvitando su di essi dei tappi di plastica, eventualmente del tipo *a prova di bambino*. Dopo la chiusura viene effettuata la verifica dell'ermeticità delle fiale (*prova di tenuta*): queste vengono immerse in soluzioni fortemente colorate, contenute in autoclave, e sottoposte prima a un vuoto e successivamente a sovrappressione. Se le fiale presentano fessurazioni, la soluzione colorata penetra al loro interno, rendendo possibile la loro immediata individuazione e successiva eliminazione.

La Liofilizzazione

Alcuni farmaci (es. antibiotici) possono alterarsi chimicamente in seguito a esposizione a luce, calore o umidità. In tali casi, si ricorre alla **liofilizzazione (o criodesiccazione)**. Detta tecnica consente di disidratare i preparati e ridurli in polvere, da ridisciogliere al momento dell'uso. La liofilizzazione consta di tre fasi:

- **Congelamento:** i contenitori aperti, contenenti il materiale da liofilizzare, vengono appoggiati su una serie di ripiani e raffreddati rapidamente, fino a circa - 40° C, mediante un gruppo frigorifero.
- **Sublimazione:** il ghiaccio formatosi in seguito a congelamento *sublima*, ossia passa direttamente da solido a vapore. Per far avvenire tale transizione, si riscaldano uniformemente i ripiani, operando sotto vuoto spinto, raggiungibile mediante apposita pompa.
- **Condensazione:** i vapori che si formano durante la sublimazione del ghiaccio sono convogliati verso la serpentina di un condensatore (portata a circa - 60° C, sempre per mezzo del gruppo frigorifero), ove vengono nuovamente liquefatti, indi allontanati all'istante dalla pompa.

Un tipico impianto di liofilizzazione è composto di due compartimenti (*camere*) tra loro comunicanti: 1) *camera di sublimazione*, in cui avviene prima il congelamento, poi la sublimazione; 2) *camera di condensazione*, contenente il condensatore. La liofilizzazione può richiedere fino a 24 ore; al termine, i contenitori con i prodotti essiccati vengono chiusi (saldati se fiale, tappati se flaconi).

La Sperlatura

Prima del confezionamento finale, i preparati sono sottoposti a **sperlatura**. Tale operazione consiste in un controllo visivo di fiale e flaconi pieni, per accertare l'assenza di particelle estranee al loro interno (frammenti di vetro o di metallo). La sperlatura può essere sia manuale, sia automatica. Nel primo caso, un operatore ispeziona, con l'ausilio di una lente d'ingrandimento, ciascuna fiala o flacone, posti in controluce sotto una lampada. Nel secondo caso, un nastro trasporta le fiale o i flaconi all'interno di una macchina sperlatrice, contenente un dispositivo a raggi infrarossi che analizza le fiale, individuando eventuali particelle in sospensione. Le fiale o i flaconi difettosi vengono scartati, facendoli ricadere in una botola.

2.7 Il Confezionamento

Per confezionamento s'intende, in ambito farmaceutico, l'insieme delle operazioni mediante le quali si inserisce la forma farmaceutica in un contenitore adatto ad ospitarla.

Il confezionamento si distingue in primario e secondario. Il primo è quello che va a diretto contatto con il medicamento, il secondo è quello che racchiude l'imballo primario. Alcuni esempi di contenitori primari sono, per i solidi: flaconi o flaconcini per le polveri, opercoli, blister e pillolieri; per i liquidi: flaconi per sciroppi, flaconcini, fiale e siringhe pre-riempite; per i semisolidi: tubetti in metallo o in plastica monostrato o triplo strato, valve, strip. Per il confezionamento secondario si usano, invece, astucci di diversa forma e materiale, cassonetti in plastica o in altro materiale e *device*; questi ultimi comprendono tutti quei dispositivi che non sono facilmente classificabili e che vengono usati per facilitare l'assunzione del medicamento anche se non vanno a diretto contatto con esso. Sia sul confezionamento primario che su quello secondario vengono stampigliate la data di scadenza e il numero del "lotto" di produzione; all'interno degli astucci viene inserito il foglietto illustrativo e all'esterno l'etichetta autoadesiva con numerazione progressiva a lettura automatica. A loro volta, le confezioni secondarie vengono assemblate in colli.

La Figura 1 schematizza il ciclo produttivo dell'industria farmaceutica nel suo complesso, mentre le Figure 2 e 3 mostrano, in particolare, la preparazione delle forme farmaceutiche solide e di quelle liquide.

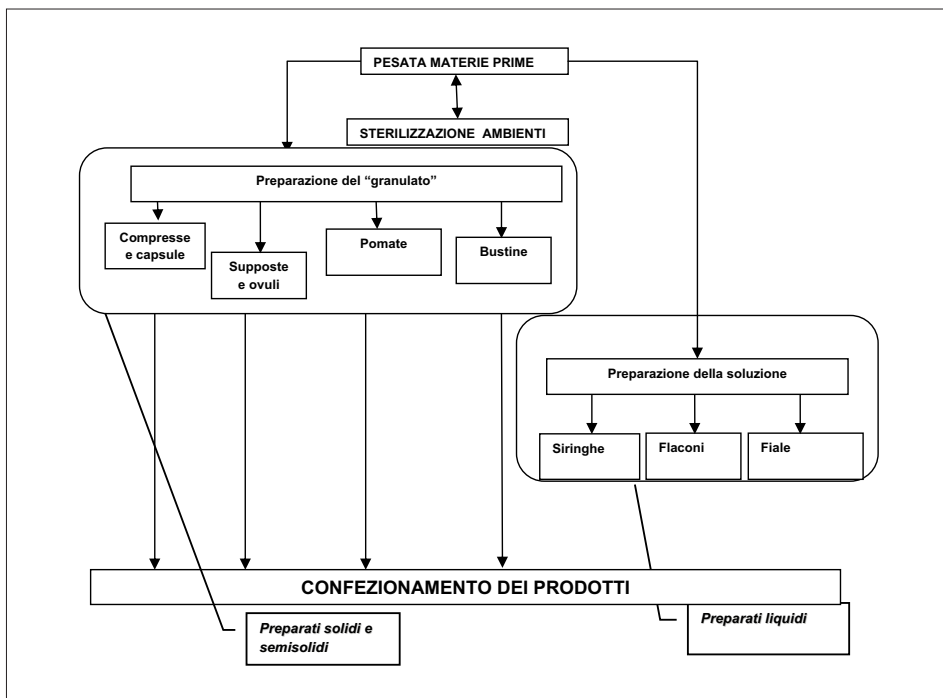


Fig. 1: Schema riassuntivo del confezionamento delle diverse forme farmaceutiche.

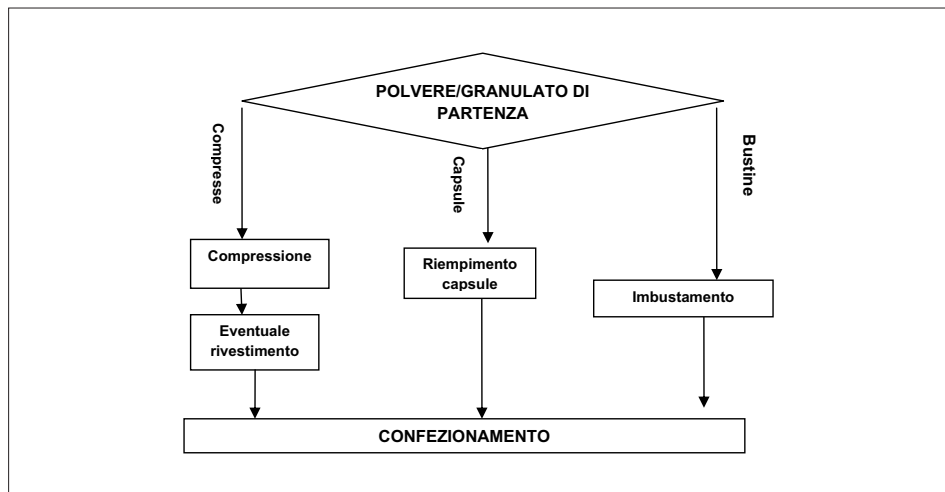


Fig. 2: Schema riassuntivo della preparazione delle forme farmaceutiche solide.

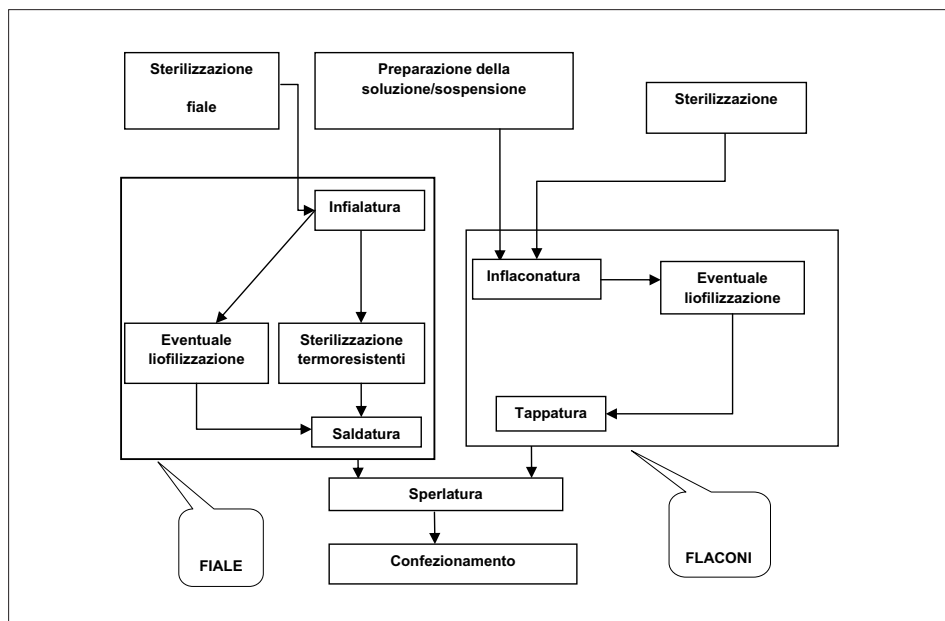


Fig. 3: Schema riassuntivo della preparazione delle forme farmaceutiche liquide.

3. Analisi dei fattori di pericolo

Alla luce di quanto esposto in precedenza, nelle tabelle sottostanti sono sintetizzati alcuni dei fattori di pericolo e le relative fasi operative in cui essi sono presenti; sono riportate altresì le principali conseguenze che li caratterizzano, nonché gli effetti potenziali dell'esposizione ai principi attivi.

Tabella 3

Fattori di pericolo per le diverse fasi lavorative.

FATTORE DI PERICOLO	CONSEGUENZE	FASI LAVORATIVE
Caratteristiche dei luoghi e degli ambienti di lavoro in generale	<ul style="list-style-type: none"> • Infortuni conseguenti a cadute, scivolamenti, inciampi, urti.... 	<ul style="list-style-type: none"> • Pulizia e sterilizzazione degli ambienti e delle apparecchiature • Pulizia e sterilizzazione dei m.d. (medical devices) e dei contenitori • Preparazione e purificazione dei principi attivi • Pesata delle materie prime • Preparazione del granulato • Produzione di compresse e capsule • Produzione di supposte, ovuli e pomate • Produzione di fiale o flaconi • Confezionamento dei prodotti finiti
Macchine e apparecchiature elettriche in generale	<ul style="list-style-type: none"> • Elettrocuzione • Ustioni 	<ul style="list-style-type: none"> • Pulizia e sterilizzazione degli ambienti e delle apparecchiature • Pulizia e sterilizzazione dei m.d. (medical devices) e dei contenitori • Preparazione del granulato • Produzione di compresse e capsule • Produzione di supposte, ovuli e pomate • Produzione di fiale o flaconi • Confezionamento dei prodotti finiti
Posture incongrue e sovraccarico biomeccanico	Disturbi muscolo-scheletrici	<ul style="list-style-type: none"> • Pulizia e sterilizzazione degli ambienti e delle apparecchiature (pulizia manuale) • Produzione di fiale o flaconi (sperlatura manuale)
Movimentazione manuale dei carichi	<ul style="list-style-type: none"> • Patologie a carico del rachide e degli arti superiori • Contusioni per caduta di oggetti pesanti 	<ul style="list-style-type: none"> • Pesata delle materie prime • Confezionamento dei prodotti finiti
Rumore	<ul style="list-style-type: none"> • Danni uditivi • Danni extrauditivi: disturbi del sonno, nervosismo, depressione, perdita di concentrazione 	<ul style="list-style-type: none"> • Preparazione del granulato (granulatori) • Produzione di compresse e capsule (comprimitrici e incapsulatrici) • Produzione di supposte, ovuli e pomate (intubettatrice) • Produzione di fiale o flaconi (infiatatrice o inflaconatrice)
Contatto con parti meccaniche in movimento	Infortuni conseguenti a: <ul style="list-style-type: none"> • Urto, agganciamento, crollo • Ribaltamento, rovesciamento di parti meccaniche 	<ul style="list-style-type: none"> • Preparazione del granulato

Segue: Tabella 3

FATTORE DI PERICOLO	CONSEGUENZE	FASI LAVORATIVE
Presenza di polveri disperse nell'ambiente di lavoro	<ul style="list-style-type: none"> • Esplosione, incendio • Schiacciamento • Intrappolamento e trascinarsi per opera di parti mobili delle macchine 	<ul style="list-style-type: none"> • Preparazione del granulato
Esposizione a polveri	<ul style="list-style-type: none"> • Asma, allergia, dermatiti da contatto 	<ul style="list-style-type: none"> • Pesata delle materie prime • Preparazione del granulato
Esposizione ai principi attivi	<ul style="list-style-type: none"> • Effetti particolari legati alla tipologia di principio attivo (vedi tabella 4) 	<ul style="list-style-type: none"> • Preparazione e purificazione dei principi attivi • Pesata delle materie prime • Preparazione del granulato
Utilizzo di agenti chimici in generale	<ul style="list-style-type: none"> • Inalazione e contatto cutaneo con sostanze/miscela pericolose • Incendio o esplosione 	<ul style="list-style-type: none"> • Pulizia e sterilizzazione degli ambienti e delle apparecchiature • Produzione di compresse e capsule • Produzione di supposte, ovuli e pomate • Produzione di fiale o flaconi
Autoclavi che utilizzano ossido di etilene e possibile contatto con la sostanza	<ul style="list-style-type: none"> • Irritazioni gravi della pelle, occhi e naso • Ustioni • Edema polmonare • Cefalea, nausea, vomito • Depressione del sistema nervoso centrale • Incendio o esplosione 	<ul style="list-style-type: none"> • Pulizia e sterilizzazione dei md (medical devices) e dei contenitori
Sterilizzazione con radiazioni ionizzanti (β e γ) e non (UV)	<ul style="list-style-type: none"> • Danni al DNA cellulare, • Patologie (invecchiamento cutaneo, eritema, melanoma maligno cutaneo) e/o visive (congiuntivite, cataratta), tumori, irritazione delle vie respiratorie 	<ul style="list-style-type: none"> • Pulizia e sterilizzazione degli ambienti e delle apparecchiature • Pulizia e sterilizzazione dei md (medical devices) e dei contenitori
Utilizzo di autoclavi per la sterilizzazione con calore umido	<ul style="list-style-type: none"> • Possibile taglio, ferimento, investimento di frammenti di vetro per esplosione dei recipienti sterilizzati • Ustioni per contatto con recipienti non ancora raffreddati 	<ul style="list-style-type: none"> • Pulizia e sterilizzazione dei md (medical devices) e dei contenitori
Contatto con parti surriscaldate, aria calda, fluidi riscaldanti/refrigeranti	<ul style="list-style-type: none"> • Ustioni o congelamento • Discomfort termico 	<ul style="list-style-type: none"> • Preparazione del granulato • Produzione di compresse e capsule (uso della bassina) • Produzione di supposte, ovuli e pomate • Produzione di fiale o flaconi (dissolvente, forni, tunnel di essiccazione, liofilizzatore)

Segue: Tabella 3

FATTORE DI PERICOLO	CONSEGUENZE	FASI LAVORATIVE
Movimentazione di materiale fragile	<ul style="list-style-type: none"> • Ferite da taglio 	<ul style="list-style-type: none"> • Pesata delle materie prime • Produzione di fiale o flaconi (speratura manuale)
Ultrasuoni per lavaggio delle fiale	Danni uditivi ed extrauditivi	<ul style="list-style-type: none"> • Produzione di fiale o flaconi
Fughe di gas (azoto, CO ₂)	Esplosioni, intossicazioni	<ul style="list-style-type: none"> • Produzione di fiale o flaconi

Tabella 4

Effetto potenziale dell'esposizione ai principi attivi.

FATTORE DI PERICOLO	CONSEGUENZE POTENZIALI PER LA SALUTE
Esposizione a ormoni estrogeni	Tumore alla mammella nei maschi; disordini mestruali e ipertrofia dell'endometrio nelle femmine
Esposizione a progesterone	Patologie testicolari
Esposizione a ormoni androgeni	Disordini mestruali e ovarici, riduzione della fertilità, incremento della frequenza degli aborti spontanei, sintomi di mascolinità nelle femmine
Esposizione ad antibiotici	Reazioni allergiche (arrossamento oculare, asma, rash cutaneo, shock anafilattico) Deficienze vitaminiche Infezioni micotiche, cutanee e delle mucose Edema polmonare (esposizione a penicilline) Sviluppo di infezioni a carico di ceppi ad alta resistenza
Esposizione a nitroglicerina	Cefalea severa, tachicardia, svenimento, attacchi cardiaci
Esposizione a tranquillanti e sedativi	Dipendenza Perdita di coscienza In caso di assunzione di alcool, coma e morte
Esposizione ad antidepressivi	Aritmia cardiaca
Esposizione ad antitumorali	Possibile sviluppo di neoplasie Effetti mutageni, teratogeni, danni al ciclo riproduttivo (oligospermia nei maschi, abortività nelle femmine) Mielodepressione Danni epatici Reazioni allergiche (dermatite, orticaria, asma)

4. Analisi del fenomeno infortunistico nel quinquennio 2006-2010

Obiettivo di questo paragrafo è descrivere il fenomeno infortunistico dei lavoratori delle industrie farmaceutiche. Per individuare i rischi connessi a tali attività sono state considerate tutte le posizioni assicurative territoriali (PAT) con voce di tariffa 2112; quest'ultima comprende la produzione di prodotti della chimica farmaceutica e i preparati farmaceutici.

Prima di descrivere le caratteristiche degli infortuni sul lavoro, un sintetico cenno alle aziende e agli addetti che svolgono queste lavorazioni.

Come si evince dalla tabella che segue (tabella 5) le aziende, intese come PAT, sono poco meno di 650, mentre gli addetti-anno sono poco più di 43mila. Due numeri che servono a dare sommariamente la dimensione del comparto composto da poche aziende per lo più di grandi dimensioni (circa 67 addetti per azienda). Un settore di nicchia, dunque, che rappresenta appena lo 0,2% di tutte le PAT assicurate all'INAIL e che assorbe il 2,5% degli addetti dell'Industria e Servizi.

Tabella 5

Aziende assicurate e addetti nel periodo 2006-2009 ().*

Anno	Aziende	Addetti-anno	Dimensione media aziendale
2006	641	43.175	67,4
2007	645	42.996	66,7
2008	637	43.006	67,5
2009	645	43.207	67,0

(*) Al momento non si dispone dei dati relativi all'anno 2010

Per quanto riguarda gli infortuni sul lavoro ogni anno si registrano circa 1.000 denunce. Fortunatamente pochissimi i casi mortali, che sono stati complessivamente 9 nel quinquennio 2006-2010 osservato e che in questo lavoro, vista l'esiguità del fenomeno, non verranno analizzati.

Dalla tabella che segue (tabella 6) risulta che gli infortuni delle industrie farmaceutiche rappresentano una piccolissima quota degli eventi registrati per l'Industria e Servizi: nel 2010 appena lo 0,14%.

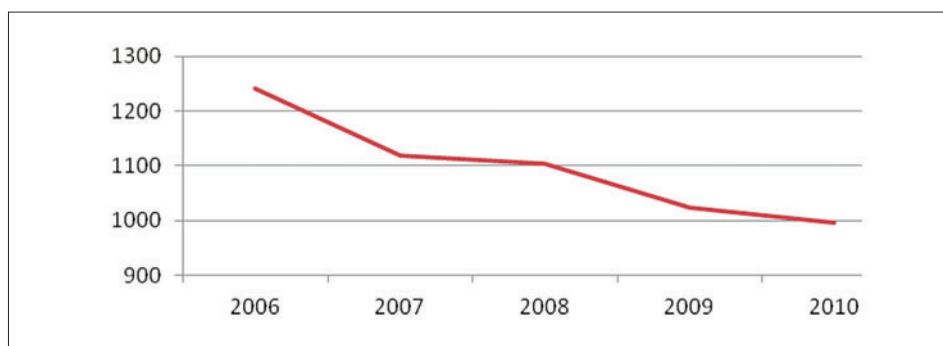
Per essere più precisi, nell'ultimo anno si sono contate 995 denunce, il 2,7% in meno rispetto al 2009 e circa il 20% in meno se si considera l'intero arco temporale preso in esame. Il trend decrescente (grafico 1) è abbastanza in linea con quanto osservato per il complesso delle attività dell'Industria e Servizi (-1,7% nel biennio e -17,2% nel quinquennio).

Tabella 6

Infortunati sul lavoro avvenuti nel periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
Infortunati Industria e Servizi	836.329	825.974	790.279	705.241	692.795
di cui ind. farmaceutica	1.242	1.118	1.104	1.023	995
<i>% su inf. Industria e Servizi</i>	<i>0,15</i>	<i>0,14</i>	<i>0,14</i>	<i>0,15</i>	<i>0,14</i>

Nota: dati aggiornati al 30 aprile 2011

Grafico 1: *Infortunati sul lavoro avvenuti nel periodo 2006-2010.*

Annualmente sono circa 60 le denunce di infortunio dei lavoratori di origine straniera. Esse rappresentano il 5-6% di quelle del comparto; si tratta di una quota pari appena a 1/3 di quella osservata per il complesso dell'Industria e Servizi (16%).

Tabella 7

STRANIERI - Infortunati sul lavoro avvenuti nel periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
Infortunati	64	60	63	60	58
<i>% su ind. farmaceutica</i>	<i>5,2</i>	<i>5,4</i>	<i>5,7</i>	<i>5,9</i>	<i>5,8</i>

I Paesi che danno il maggior contributo, in termini di denunce sul lavoro, sono anche quelli che forniscono la maggior manodopera; si tratta di Germania, Marocco e Romania cui imputare circa 1/4 degli infortuni complessivamente occorsi ai migranti. Da segnalare la prima posizione della Germania con una quota di infortuni pari all'8,9%. La Nazione, nelle statistiche relative a tutti gli

infortuni sul lavoro, occupa solitamente posti più in basso nella graduatoria. L'Albania, invece, Paese che notoriamente denuncia un gran numero di infortuni, nel caso delle industrie farmaceutiche si colloca in ottava posizione con il 3,9% di infortuni insieme al Brasile e al Senegal. In quarta posizione la Svizzera col 6,8% dei casi; in genere si tratta in buona parte di eventi che riguardano lavoratori di confine.

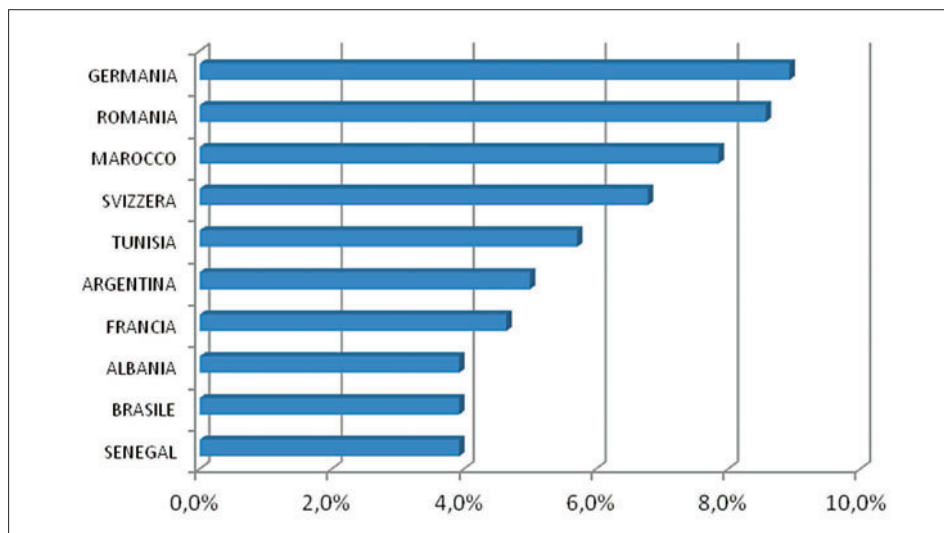


Grafico 2: *STRANIERI - Infortuni sul lavoro avvenuti nel periodo 2006-2010 per principali Paesi di nascita (percentuali sul quinquennio).*

Nel 2010 gli infortuni in itinere, quelli che avvengono nel tragitto casa-lavoro-casa, sono stati 190, vale a dire poco meno del 20% del totale. Tale percentuale è molto più alta di quella osservata per la sola Industria e Servizi che è, per lo stesso anno, del 12% circa. Nel quinquennio gli infortuni in itinere sono diminuiti del 18%, contestualmente si sono ridotti anche quelli in occasione di lavoro del 20% circa.

Tabella 8

Infortuni sul lavoro avvenuti nel periodo 2006-2010 per modalità di accadimento.

Modalità di accadimento	2006	2007	2008	2009	2010
in occasione di lavoro	1.010	870	866	818	805
in itinere	232	248	238	205	190
Totale	1.242	1.118	1.104	1.023	995
% inf. in itinere sul totale	18,7	22,2	21,6	20,0	19,1

A meno di eccezioni, legate a specifiche attività produttive, gli infortuni sul lavoro interessano in maniera preponderante il sesso maschile, cui afferiscono oltre i 2/3 delle denunce. Nel caso delle industrie farmaceutiche si osserva che le proporzioni tra i due sessi sono abbastanza in linea con quelle osservate nell'Industria e Servizi. Gli infortuni femminili si attestano per il 2010 al 27,7% (tabella 9); tale quota è, però, diminuita rispetto al 2008 e al 2009, anni in cui era attorno al 30%. Rispetto all'anno precedente, nel 2010, gli infortuni delle donne sono diminuiti del 10% con un calo sostenuto in corrispondenza delle età giovanili (quasi il -30% per le under 35). Nello stesso periodo, per gli uomini si è registrato, invece, un lievissimo incremento dovuto a 4 casi in più, si è passati infatti da 715 denunce nel 2009 a 719 nel 2010. Da rilevare la riduzione di una quarantina di denunce per i giovani sotto i 34 anni e contestualmente un incremento analogo per la classe di età 35-49.

In generale, nel lungo periodo le contrazioni più significative hanno interessato i giovani, per i quali si sono quasi dimezzati gli infortuni sul lavoro. Va precisato che nel 2010 gli infortuni si distribuiscono per il 32% tra coloro che hanno meno di 35 anni e per il 52% nella fascia 35-49 anni, in particolare, in quest'ultima classe di età l'incidenza sul totale degli infortuni è più elevata rispetto a quella osservata per l'Industria e Servizi (44,2%).

Tabella 9

Infortuni sul lavoro avvenuti nel periodo 2006-2010 per sesso e classe di età.

	2006	2007	2008	2009	2010
Femmine					
fino a 34 anni	169	143	129	118	83
35-49	121	122	157	136	143
50-64	50	36	46	53	48
65 e oltre					1
Totale	340	301	332	307	275
Maschi					
fino a 34 anni	412	329	312	276	237
35-49	396	400	355	336	379
50-64	94	87	105	103	103
Totale	902	816	772	715	719
Femmine+Maschi	1.242	1.117	1.104	1.022	994
% F su F+M	27,4	26,9	30,1	30,0	27,7

Focalizzando l'attenzione sui nati all'estero si rileva che la percentuale di straniere infortunate è più elevata rispetto a quella osservata prescindendo dalla

nazionalità. Sulla base del quinquennio risulta, infatti, che il 34,1% delle denunce afferisce alle migranti, contro il 28,4% complessivo (grafico 3). Per le immigrate, anche se si tratta di piccoli numeri, va osservato che è cresciuto nel periodo anche il numero di infortuni, passati da 17 del 2006 a 24 del 2010. Dei 275 casi di infortunio delle donne del 2010, 70 sono avvenuti in itinere, praticamente uno su quattro. Il rapporto è inferiore per i maschi, per i quali su 719 infortuni, 120 sono avvenuti nel tragitto casa-lavoro-casa (16,7%).

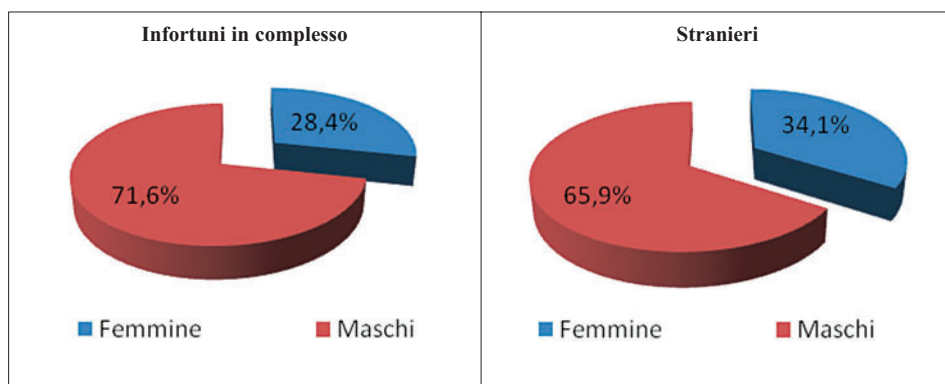


Grafico 3: *Infortuni sul lavoro avvenuti nel periodo 2006-2010 per sesso (percentuali sul quinquennio).*

Le professioni che fanno registrare il maggior numero di infortuni nelle industrie farmaceutiche sono quelle proprie del comparto, in primo luogo l'operaio chimico con il 45,3% di denunce; a seguire il confezionatore e il magazziniere entrambi con poco più dell'8% di casi, il meccanico col 6,6% e per finire l'analista chimico (3,2%) e il tecnico di laboratorio (2,5%).

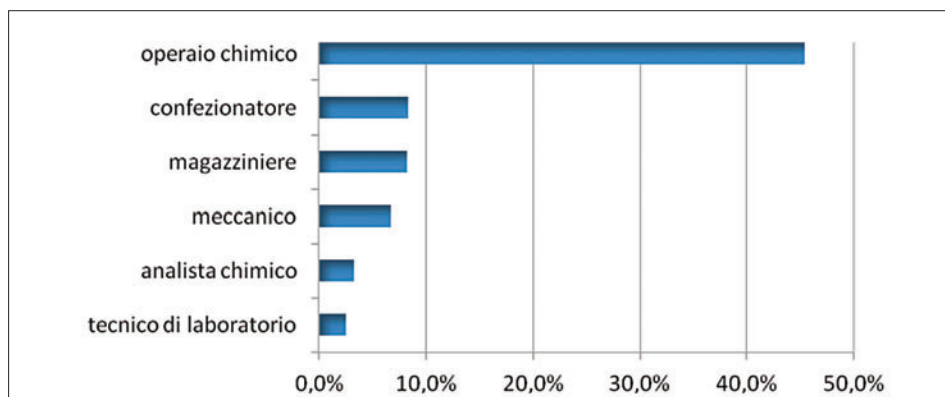


Grafico 4: *Infortuni sul lavoro per principali professioni - Anno 2010 (valori percentuali).*

Andando ad analizzare il fenomeno dal punto di vista territoriale, si osserva che nel 2010 gli infortuni si distribuiscono per il 44% nel Nord-Ovest, per il 27% circa nel Centro e per la restante parte tra Nord-Est e Mezzogiorno. Tali proporzioni sono rispettate se si considerano i lavoratori di origine straniera.

Rispetto al 2009 va rilevata l'invarianza, nel 2010, delle denunce nel Mezzogiorno (98 casi) e il lieve aumento dei casi nel Nord-Est che è passato da 172 a 185 infortuni sul lavoro. Sull'intero arco temporale si registra, invece, una flessione degli infortuni su tutta la linea con contrazioni più significative nel Mezzogiorno (-28% circa).

Tabella 10

Infortuni sul lavoro avvenuti nel periodo 2006-2010 per ripartizione geografica.

Ripartizione geografica	2006	2007	2008	2009	2010
Nord-Ovest	559	479	500	468	441
Nord-Est	204	181	146	172	185
Centro	343	309	340	285	271
Mezzogiorno	136	149	118	98	98
Italia	1.242	1.118	1.104	1.023	995

Nel dettaglio per regioni, nel periodo 2006-2010, si rileva una diminuzione degli infortuni pressoché generalizzata.

Osservando il fenomeno dal punto di vista dei valori assoluti si nota che il maggior numero degli infortuni del 2010 è concentrato al Nord con 626 casi (il 52% del totale), questo è dovuto alla maggior concentrazione di industrie farmaceutiche in questa parte d'Italia. Tra le regioni spicca per il maggior numero di denunce la Lombardia con 383 casi (pari al 38,5% del totale), a seguire il Lazio e la Toscana entrambe con il 12% circa di infortuni.

La Lombardia risulta prima anche quando si considerano gli stranieri, in media ogni anno circa il 40% degli infortuni dei migranti avvengono in questa regione.

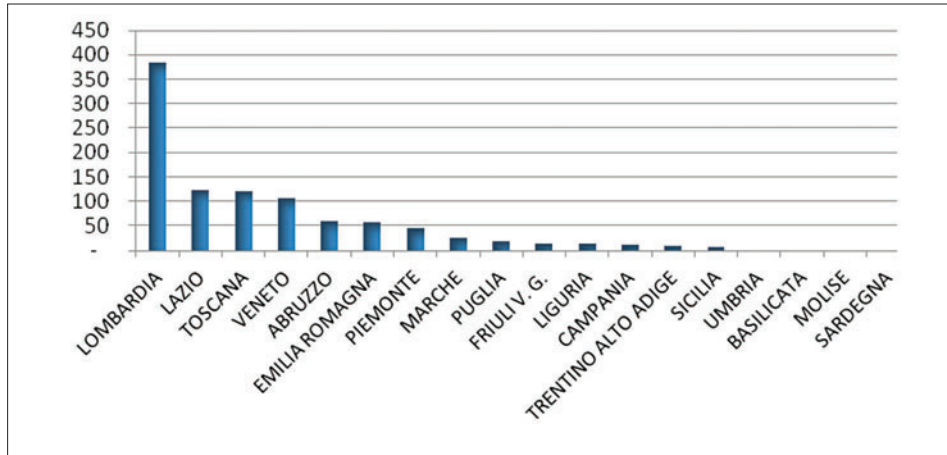


Grafico 5: Infortuni sul lavoro per regione - Anno 2010.

Spostando l'attenzione sul quando si verificano gli infortuni e partendo dal mese di accadimento, si osserva che è a luglio che si registrano più casi: nel 2010 l'11,2%, seguito in maniera molto ravvicinata da ottobre con il 10,9%; probabilmente si tratta di due mesi in cui la produzione subisce un incremento prima e subito dopo il periodo di ferie estive.

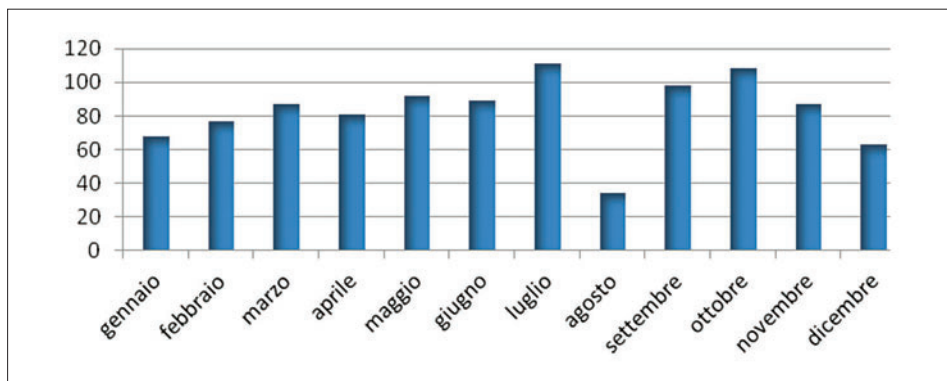


Grafico 6: Infortuni sul lavoro per mese di accadimento. Anno 2010.

Per giorno di accadimento si evince (grafico 7) che gli infortuni nel 2010 si distribuiscono in modo quasi omogeneo dal lunedì al giovedì, con una leggera

flessione nel venerdì. La giornata, nella quale si verificano più infortuni è nello specifico il giovedì con oltre il 20% di casi.

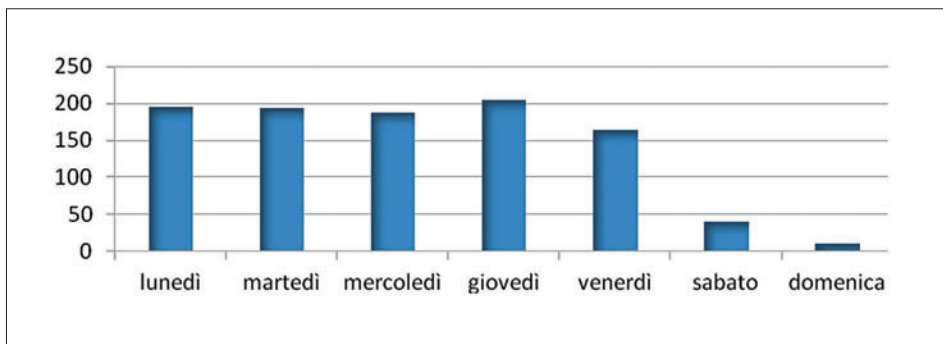


Grafico 7: Infortuni sul lavoro per giorno di accadimento - Anno 2010.

Rispetto all'ora di accadimento è evidente una tendenziale concentrazione degli eventi infortunistici nelle ore del mattino, in particolare, dalle 8 alle 11 si verificano oltre 1/4 degli infortuni. Seguono, poi le ore della pausa pranzo tra le 13 e le 15 con oltre il 13% dei casi.

Una buona parte degli infortuni mattutini e di quelli avvenuti in corrispondenza della pausa pranzo e dell'uscita dal lavoro sono in itinere. In alcune ore della giornata, in particolare, la quota di quelli in itinere rappresenta quasi la metà, ciò si verifica per esempio nelle fasce 13-14 (45,6%), 7-8 (42,0%) e tra le 5 e le 6 dove di 22 infortuni, 11 sono avvenuti nel tragitto casa-lavoro-casa.

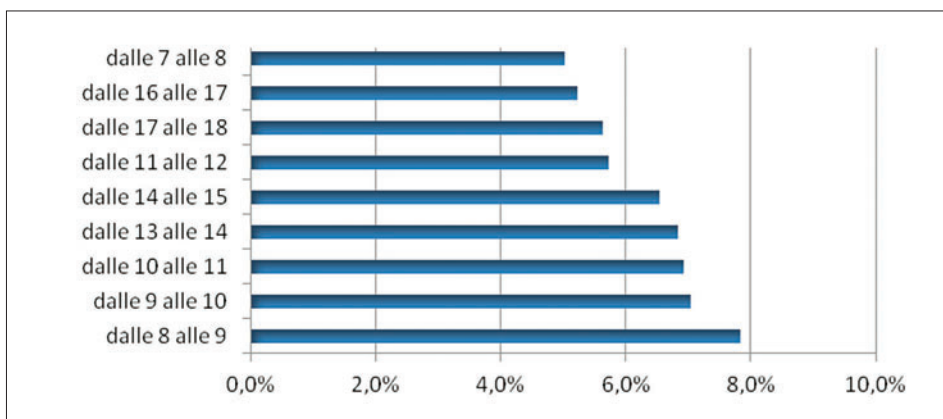


Grafico 8: Infortuni sul lavoro per principali ore di accadimento - Anno 2010 (valori percentuali).

Considerando l'ora del turno di lavoro si osserva che il 18% degli infortuni avviene nella prima ora di servizio; va precisato che circa un quarto di questi eventi sono *in itinere*. Se si considerassero solo quelli in occasione di lavoro risulterebbero più frequenti quelli della terza e della seconda ora del turno.

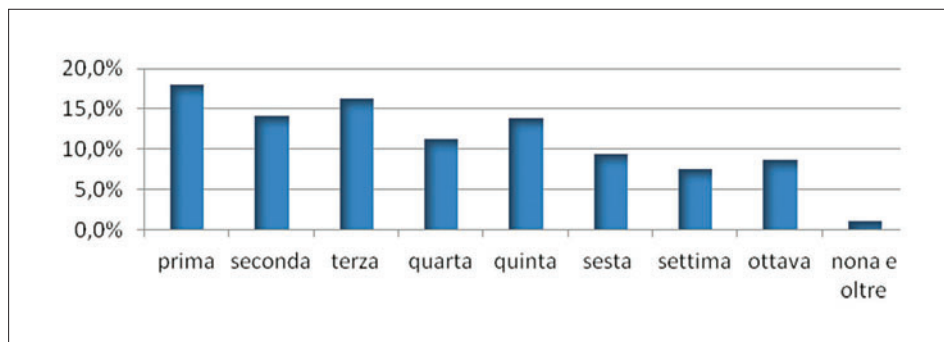


Grafico 9: Infortuni sul lavoro per ora del turno di lavoro (*) - Anno 2010 (valori percentuali).

(*) esclusi i casi non determinati

Focalizzando l'attenzione sulle conseguenze dell'infortunio e, quindi, andando ad analizzare la natura della lesione, risulta che circa 1/3 dei casi è determinato da lussazioni (321 denunce nel 2010). In generale, i 3/4 degli infortuni sono causa di lussazioni, contusioni e ferite. Rispetto al 2009, nell'ultimo anno, si registra un lieve incremento delle lussazioni con 18 casi in più. Sull'intero arco temporale, invece, la flessione è generalizzata con riduzioni significative per le ferite (-30,9%) e per le contusioni (-25,6%).

Anche tra i lavoratori stranieri, la principale natura della lesione risulta essere la lussazione (40% circa nel 2010), se a questa si sommano ferite e contusioni si supera oltre il 70% delle denunce, analogamente a quanto avviene per i lavoratori italiani.

Tabella 11

Infortuni sul lavoro avvenuti nel periodo 2006-2010 per natura della lesione

Natura della lesione	2006	2007	2008	2009	2010
Ferita	220	188	192	169	152
Contusione	355	284	294	293	264
Lussazione	326	325	337	303	321
Frattura	105	132	98	91	93
Perdita anatomica	8	3	5	2	5
Da agenti infettivi	5		2	3	
Da altri agenti	98	77	67	69	64
Da corpi estranei	27	17	16	11	17
Da sforzo	21	26	14	7	14
Non determinata	77	66	79	75	65
Totale	1242	1118	1104	1023	995

Le sedi della lesione maggiormente colpite da un infortunio sono la mano e la colonna vertebrale che assommano il 40% circa di infortuni, a seguire ginocchio e caviglia con rispettivamente, per l'anno 2010, il 7,3% e il 6,4% del totale; come si può notare, si tratta di parti che sono più facilmente esposte nei lavori manuali e in quelli in cui il corpo è più sollecitato da sforzo fisico. Nel quinquennio osservato le flessioni più significative hanno riguardato gli organi della testa (intorno al 30%).

Per i lavoratori stranieri non si rilevano variazioni rispetto all'andamento osservato su tutti i lavoratori delle industrie farmaceutiche.

Tabella 12

Infortuni sul lavoro avvenuti nel periodo 2006-2010 per sede della lesione.

Sede della lesione	2006	2007	2008	2009	2010
Cranio	53	46	39	41	32
Occhi	65	52	43	43	40
Faccia	50	40	36	48	35
Collo	57	61	46	50	56
Cingolo toracico	60	45	42	38	44
Parete toracica	46	27	27	32	33
Organi interni	5	6	10	9	3
Colonna vertebrale	161	185	171	152	159
Braccio, avambraccio	33	26	33	21	24
Gomito	18	14	18	19	13
Polso	42	35	40	28	41
Mano	331	274	290	254	235
Cingolo pelvico	4	10	5	12	6
Coscia	13	16	12	6	11
Ginocchio	56	67	53	63	73
Gamba	24	26	19	15	15
Caviglia	79	70	79	70	64
Piede	53	43	52	38	41
Alluce	8	3	6	5	3
Altre dita	7	6	4	4	2
Indeterminata	77	66	79	75	65
Totale	1.242	1.118	1.104	1.023	995

Le forme di accadimento che principalmente interessano la tipologia di infortunati esaminati (grafico 10) sono le cadute con il 15,5% dei casi, a seguire “colpito da” (14,8%) e “ha urtato contro” (13,5%). Nel quinquennio le contrazioni più significative hanno interessato le cadute e “ha urtato contro” entrambe con il 20% circa di infortuni in meno.

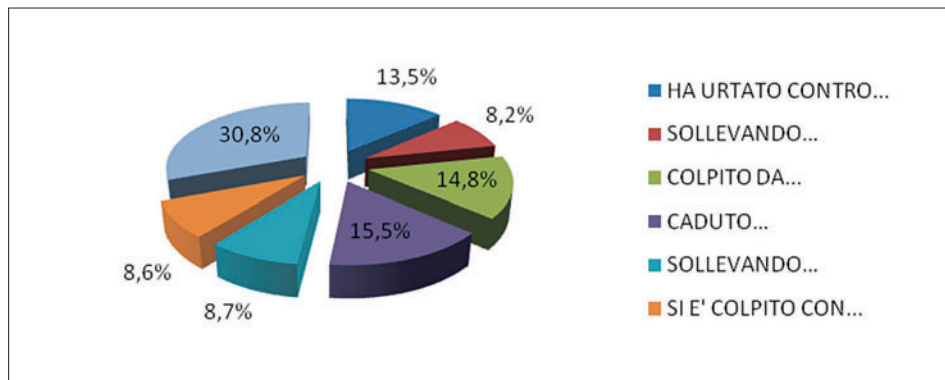


Grafico 10: *Infortuni sul lavoro per principali forme di accadimento - Anno 2010 (al netto dei non determinati).*

Disponendo degli infortuni denunciati annualmente e degli addetti stimati è possibile dare una misura dell'esposizione al rischio. Per tale valutazione è stata calcolata l'incidenza infortunistica annua, espressa come rapporto tra infortuni denunciati e addetti della voce di tariffa 2112.

Analogamente, per poter effettuare un confronto, è stata determinata anche l'incidenza infortunistica relativa a tutte le attività dell'Industria e Servizi. Considerando gli anni dal 2006 al 2009 (come già detto, al momento non si dispone dei lavoratori per il 2010), si osserva un trend decrescente sia nel caso dell'industria farmaceutica che dell'Industria e Servizi, ma i due settori si pongono su livelli differenti. Come mostra il grafico sottostante l'incidenza infortunistica dell'industria farmaceutica risulta essere più bassa di quella media dell'Industria e Servizi: per il 2009, in particolare, si osserva un valore pari a 23,7‰ contro 40,0‰. Va precisato, però, che la riduzione dell'incidenza tra il 2006 e il 2009 è stata molto simile: tra il 16 e il 17% per entrambi i comparti.

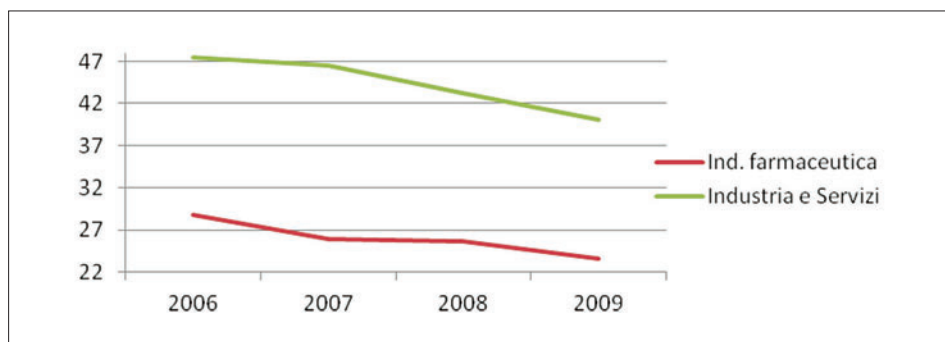


Grafico 11: *Incidenza infortunistica annua (x 1.000 addetti).*

5. Considerazioni finali

Il ciclo lavorativo dell'industria farmaceutica è molto complesso ed è costituito da processi tra loro molto diversi; alcuni sono comuni a tutte le forme farmaceutiche, altri sono specifici per la tipologia di medicamento prodotta. Da un'analisi degli infortuni denunciati nel periodo 2006-2010 emerge che i pericoli maggiori per gli addetti del settore si annidano nella movimentazione manuale dei materiali e nella manipolazione di materiale fragile. Infatti, per circa il 40% dei casi le sedi della lesione sono la mano e la colonna vertebrale, vale a dire le parti che sono più esposte nei lavori manuali. Lo stesso andamento è osservato sia per i lavoratori italiani sia per gli stranieri.

Per questi ultimi va precisato che in valori assoluti il numero di infortuni occorsi ai lavoratori tedeschi, al primo posto nella classifica di confronto con le altre nazionalità, è comunque esiguo, trattandosi nel quinquennio preso in esame di 25 denunce. A distanza ravvicinata si collocano, infatti, i rumeni che nello stesso periodo di riferimento hanno fatto registrare 24 casi, da cui si deduce che il numero di casi annuo si aggira intorno ai 4-5. La presenza di lavoratori tedeschi è probabilmente da imputare alla richiesta di personale specializzato in attività specifiche dell'industria farmaceutica e al fatto che sul territorio italiano operano molte filiali di multinazionali.

Per una riduzione del fenomeno infortunistico sopra esposto, le misure di prevenzione da mettere in campo potrebbero consistere in una movimentazione dei materiali completamente automatizzata con lavorazioni a ciclo chiuso, mediante l'invio dei materiali in sala pesate direttamente dal magazzino e pesata anch'essa automatica e l'utilizzo di vetro infrangibile o materiale plastico, laddove possibile, per realizzare i contenitori dei diversi preparati farmaceutici.

In generale, se si osservano le modalità di accadimento, si nota che nella maggior parte di casi si tratta di infortuni legati alle caratteristiche del posto di lavoro: "cadute", "colpito da", "ha urtato contro", per la riduzione dei quali è necessaria un'attenta opera di formazione ed informazione e l'adozione di adeguate pause di riposo durante il turno lavorativo, nonché una delimitazione delle aree di lavoro che tenga conto anche degli spazi operativi necessari al personale.

Nessun riferimento è, invece, presente sui trascinamenti, segno questo che le parti meccaniche in moto sono in genere ben isolate mediante opportune barriere di protezione, quali carter e cellule fotoelettriche che, se oltrepassate, provocano l'arresto immediato della macchina.

Le ferite rappresentano una percentuale consistente degli infortuni e possono prodursi anche ad opera di oggetti taglienti quali forbici o trincetti nella fase di apertura degli involucri dei materiali da consegnarsi in produzione. Allo scopo di ridurre il numero degli infortuni è consigliabile utilizzare guanti di protezione.

Se si analizza l'ora di accadimento, si nota che la maggior parte degli infortuni si collocano nella seconda e terza ora del turno lavorativo e tendenzialmente di

mattina, tra le otto e le nove, orario per il quale si potrebbe prevedere una pausa allo scopo di recuperare la soglia di attenzione necessaria allo svolgimento delle diverse attività.

Per quanto riguarda la fascia di età si nota la maggior contrazione degli infortuni giovanili, rispetto alle altre: va precisato che essa è da imputare anche al fatto che sono di più i giovani a scontare la crisi economica; la riduzione degli infortuni è una conseguenza del minor ricorso alle assunzioni di questa categoria di lavoratori.

C'è da aggiungere che in ogni caso l'incidenza percentuale degli infortuni sul numero degli addetti del settore è molto bassa e che per un quarto di essi si tratta di infortuni *in itinere*, che hanno luogo nel tragitto casa-lavoro-casa, per i quali le misure di sicurezza da mettere in campo sono piuttosto limitate e in genere consistono in corsi di guida sicura per tutte le diverse tipologie di lavoratori, essendo questo un fenomeno trasversale comune a tutti i comparti produttivi.

Va precisato che i dati statistici relativi agli infortuni sul lavoro avvenuti nell'industria farmaceutica italiana mostrano una rischiosità, espressa in termini di incidenza infortunistica, più bassa rispetto a quella propria dell'Industria e Servizi. L'industria farmaceutica, dunque, pur presentando una pericolosità potenziale molto elevata per la complessità dei suoi cicli lavorativi e la numerosità delle sostanze pericolose utilizzate, in virtù delle molteplici ed efficaci misure di prevenzione e protezione attuate presenta una rischiosità inferiore a quella media delle industrie dello scenario italiano.

Trascurabile, infatti, è anche il numero delle malattie professionali: si tratta di circa 30 malattie denunciate l'anno, il cui andamento e consistenza non sono stati descritti in termini statistici. Se si prendono in considerazione gli ultimi dieci anni si osserva che si tratta per lo più di ipoacusie e di patologie legate al rachide e ai dischi intervertebrali. Seguono le tendiniti, le sindromi del tunnel carpale e le dermatiti.

Le affezioni alla colonna vertebrale possono essere concausate anche da sforzi sostenuti nel periodo extra-lavorativo, per cui stabilirne l'eziologia non è affatto semplice. In generale, le grosse industrie farmaceutiche si avvalgono di dispositivi automatici per la movimentazione dei materiali, dotandosi assai spesso di magazzini completamente automatizzati, dove le merci in ingresso ed uscita vengono movimentate mediante trasloelevatori controllati da software che leggono le etichette dei materiali e li posizionano opportunamente all'interno del magazzino. L'operatore è chiamato soltanto a depositare la merce in ingresso su nastro trasportatore o a prelevarla in uscita dallo stesso, movimentandola successivamente con transpallet elettrici o muletti diesel o elettrici. Le quantità di merci movimentate sono in genere commisurate alle esigenze produttive, per evitare che nella zona di produzione ci sia un accumulo di materiali. Il rischio maggiore, dunque, non è tanto per gli operatori che si trovano in magazzino, quanto per quelli che si trovano nella sala pesate, dove la pesata degli ingredienti potrebbe essere manuale e richiedere il sollevamento di sacchi del peso fino a 30 kg.

È opportuno ricordare che la normativa vigente richiede che il peso massimo spostato dalle donne sia di 15 kg, e dagli uomini di 25 kg.

Il rischio da rumore è in genere legato al lavoro svolto nei reparti di produzione dei principi attivi presso pompe e compressori o, nei reparti di preparazione, al confezionamento presso molini e granulatori, macchine con livelli di emissione rumorosa anche rilevanti. In genere, tali macchine sono insonorizzate, ma possono costituire una fonte di pericolo anche elevato per individui con particolare suscettibilità ai danni uditivi derivanti dall'esposizione al rumore, anche ai livelli consentiti dalla normativa vigente. Per questi lavoratori è consigliabile un cambio della mansione.

Da un'analisi della diversa tipologia delle malattie professionali emerge che le neoplasie sono quasi del tutto assenti, mentre le allergie e le dermatiti sono in numero statisticamente poco significativo.

Gli effetti sulla salute derivanti dall'esposizione agli agenti chimici quali disinfettanti, sterilizzanti e solventi e agli agenti biologici che rientrano nei cicli di lavorazione dei prodotti farmaceutici sono ormai noti. Come detto, oltre ai suddetti agenti di pericolo, i lavoratori dell'industria farmaceutica sono potenzialmente esposti anche a principi biologicamente attivi tra i quali ormoni, antibiotici, antitumorali, antidepressivi, tranquillanti e sedativi, le cui conseguenze sulla salute umana sono schematizzate nella tabella 4.

È ormai condiviso che la produzione e la manipolazione di principi farmacologicamente attivi o dei loro intermedi possa condurre a effetti indesiderati o a patologie (TEICHMAN *et al.*, 1988; HERON *et al.*, 2003; SCOTT, 2003) che in molti casi si sommano ai ben noti effetti tossicologici degli agenti chimici, di più generico utilizzo industriale, impiegati nella linea di produzione (BINKS, 2003).

Vanno inoltre presi in considerazione i rischi che sono completamente indipendenti dall'attività farmacologica specifica di un principio attivo: un esempio tipico è rappresentato dagli antimicrobici appartenenti alle famiglie delle penicilline e cefalosporine, che possono indurre reazioni allergiche quali dermatiti da contatto e asma negli individui esposti.

Pertanto, sebbene i dati a disposizione dell'INAIL relativamente alle malattie professionali siano senza dubbio interpretabili come conseguenza di una buona gestione da parte delle aziende delle misure di prevenzione e protezione, efficaci nel contenimento del pericolo legato all'inalazione e all'involontaria ingestione dei principi attivi e degli eccipienti, nonché al contatto con questi e altri agenti chimici, quali disinfettanti, sterilizzanti e solventi (alcooli, fenoli, aldeidi, ossido di etilene, ipocloriti, acqua ossigenata, acidi e alcali) appare comunque interessante analizzare molto sinteticamente i risultati di alcuni studi epidemiologici condotti sui lavoratori dell'industria farmaceutica e pubblicati nella letteratura di settore. Il primo studio epidemiologico condotto sui lavoratori dell'industria farmaceutica evidenziò un significativo eccesso di mortalità legata a specifiche patologie, sia negli uomini che nelle donne (THOMAS e DECOUFLE 1979) e qualche anno più

tardi queste osservazioni furono confermate da BAKER *et al.* (1986) relativamente a polmoniti e alcune neoplasie (tumore del colon, della mammella e della cervice). I risultati dei precedenti lavori furono contraddetti da HARRINGTON e GOLDBLATT (1986), che analizzarono due grandi coorti di addetti, concludendo che non vi era evidenza di eccesso di rischio di mortalità nei lavoratori dell'industria farmaceutica. Queste osservazioni furono indirettamente confermate da EDLING *et al.* (1995) che studiarono l'incidenza di neoplasie (cervello, pancreas, stomaco e polmone). In un successivo studio, DOLAN *et al.* (2004) non osservarono alcun significativo eccesso di mortalità in una coorte di lavoratori seguita nell'arco temporale di 50 anni.

Tuttavia, un recente studio di YOUK *et al.* (2009) condotto su una coorte di 1466 lavoratori ha evidenziato un significativo incremento del rischio di tumori a carico dei sistemi linfatico ed emopoietico correlabili all'esposizione lavorativa.

L'accresciuto rischio di compromissioni epatiche nei lavoratori dell'industria farmaceutica esposti a varie sostanze tra le quali eritromicina, cortisone e disinfettanti è stato dimostrato da TOMEI *et al.* (1995).

Inoltre, una correlazione significativa tra esposizione lavorativa a lungo termine (dai 20 ai 30 anni) e bronchite cronica è stata descritta da MILOVANOVIC *et al.* (2007). La scarsità degli studi epidemiologici condotti non permette di trarre considerazioni conclusive in merito ai nessi di correlazione fra esposizione professionale e sviluppo di specifiche patologie nell'ambito delle lavorazioni dell'industria farmaceutica, ma i risultati fino a oggi ottenuti suggeriscono la necessità di ulteriori approfondimenti in materia.

Un'ultima considerazione riguarda il fatto che i continui progressi della ricerca di settore portano alla produzione di principi attivi sempre più specifici, ovvero direzionati su recettori "target" ben definiti, e più potenti dal punto di vista delle modificazioni biologiche che possono indurre.

In questa ottica appare indispensabile la continua implementazione di efficaci misure di prevenzione e protezione finalizzate alla tutela della salute dei lavoratori del comparto.

In particolare, si ricorda che è necessario seguire scrupolosamente le indicazioni per la manipolazione sicura delle sostanze e delle miscele, riportate nelle Schede Dati di Sicurezza (SDS). Ove tecnicamente possibile, i prodotti pericolosi devono essere sostituiti con altri che non lo sono, o che lo sono meno.

La pesata delle materie prime (principi attivi ed eccipienti) e la miscelazione delle stesse per la produzione delle varie forme farmaceutiche, possono essere effettuate in maniera automatizzata, a ciclo chiuso (prelievo, tramite sistemi di tubazioni, degli ingredienti dai contenitori, trasferimento nei recipienti di miscelazione e scarico dei prodotti finiti), con controllo a distanza da parte dell'operatore. L'installazione di dispositivi di aspirazione nei pressi delle bilance durante la pesatura, inoltre, evita la dispersione di polveri nell'ambiente.

Del resto, gli impianti di aspirazione localizzata e quelli centralizzati di tratta-

mento dell'aria, se correttamente mantenuti, garantiscono non solo la sicurezza dei lavoratori, ma anche la qualità dei prodotti farmaceutici posti in commercio, che seguono delle rigorosissime tecniche di buona fabbricazione (GMP), finalizzate a impedire ogni possibile contatto tra la forma farmaceutica e il lavoratore. In caso di manifestazioni allergiche, a livello respiratorio o cutaneo, ove la sostituzione degli agenti responsabili non sia praticabile, può rendersi necessario, anche in base ai risultati della sorveglianza sanitaria degli addetti, l'allontanamento dalla mansione a rischio.

Infine, l'uso e la manipolazione in sicurezza dei prodotti non possono prescindere da un'adeguata informazione e formazione degli addetti; in particolare, chi manipola l'ossido di etilene deve essere munito di patentino di abilitazione all'uso di gas tossici. Qualora, nonostante la messa in atto di tutte le misure di prevenzione o protezione collettiva, permanga un rischio residuo di esposizione ad agenti chimici, esso può essere agevolmente ridotto al minimo mediante l'uso di appropriati DPI (maschere filtranti o autorespiratori, occhiali, guanti, tute, creme barriera per le mani).

NOTA:

Dalla trattazione sono stati esclusi gli impianti di depurazione dell'acqua di processo, che pure possono essere fonti di gravi incidenti in quanto gli operai possono trovarsi ad operare in presenza di esalazioni tossiche nei lavori di manutenzione delle vasche di depurazione, il laboratorio chimico e microbiologico e la centrale termica.

RIASSUNTO

Il settore dell'industria farmaceutica, in Italia, rappresenta appena lo 0,2% di tutte le posizioni assicurative dell'INAIL e assorbe il 2,5% degli addetti dell'Industria e Servizi (circa 640 aziende e oltre 43000 addetti).

Pur componendosi di poche aziende, per lo più di grandi dimensioni (in media 67 addetti per azienda), costituisce, tuttavia, un settore industriale di nicchia tra i più importanti.

Il presente lavoro si propone di descrivere in dettaglio le complesse fasi della filiera produttiva dalla preparazione dei principi farmaceutici attivi al confezionamento del prodotto nella sua forma finita (solida, semisolida e liquida) e di analizzare i rischi per la salute degli operatori che caratterizzano in modo specifico tali fasi di lavorazione. Dall'analisi del fenomeno infortunistico, relativo al quinquennio 2006-2010, risulta che gli infortuni nelle industrie farmaceutiche rappresentano lo 0,14% degli eventi registrati per l'Industria e Servizi, con 995 denunce nel 2010, mostrando una rischiosità espressa in termini di incidenza infortunistica più bassa rispetto alla media. Per quanto riguarda le malattie professionali il loro numero è trascurabile: si tratta di circa 30 malattie denunciate

l'anno, il cui andamento e consistenza non sono stati descritti in termini statistici. I fenomeni infortunistico e tecnopatico vengono interpretati e discussi alla luce sia delle misure di prevenzione e protezione da adottare in questo specifico settore che dei risultati, pubblicati in letteratura, della ricerca epidemiologica dedicata.

SUMMARY

In Italy, pharmaceutical industry is represented by only 0,2% of the total number of INAIL (Italian Workers' Compensation Authority) policyholders, involving 2,5% of people employed in the industrial and tertiary fields (about 640 enterprises with more than 43000 workers).

Despite of the low number of operating companies, mostly big ones (an average of 67 employees for each enterprise), yet pharmaceuticals represents one of the most important niche industrial sectors.

This paper means to describe in detail the complex phases of the entire pharmaceutical production process, starting from preparation of active principles and going up to packaging of drugs in their ultimate form (solid, semi-solid or liquid), and to analyze the specific occupational hazards characterizing each phase. The survey upon accidents' trend, during the half-decade 2006 - 2010, points out that accidents occurred in pharmaceutical industries correspond to 0,14% of the events registered for industrial and tertiary activities on the whole (995 reports in 2010), showing a riskiness level, expressed as accidents' incidence, lower than the average one. With regard to occupational diseases, its number is negligible: about 30 cases reported every year. From the statistical point of view, the trend and relevancy of the above mentioned diseases haven't been described.

The phenomena of work-related accidents and diseases are interpreted and discussed, in the light of the preventive and protective measures to be implemented in this sector, as well as of the outcomes of the epidemiological researches concerning pharmaceutical industry, available in literature.

RIFERIMENTI NORMATIVI

DECRETO LEGISLATIVO 9 APRILE 2008 N. 81 E S.M.I.: *Attuazione dell'Art. 1 della legge 3 agosto 2007 n.123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro*”, altrimenti detto “*Testo Unico sulla salute e sicurezza nei luoghi di lavoro*”.

REGOLAMENTO N. 1907/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 18 dicembre 2006 concernente *la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), che istituisce un'agenzia europea*

per le sostanze chimiche, che modifica la direttiva 1999/45/CE e che abroga il regolamento n.793/93 del Consiglio e il regolamento n.1488/94 della Commissione, nonché la direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive della Commissione 91/155/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE.

REGOLAMENTO N. 453/2010 DELLA COMMISSIONE DEL 20 MAGGIO 2010: *Modifica del regolamento n.1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH).*

REGOLAMENTO N. 1272/2008 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO DEL 16 DICEMBRE 2008: *Classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006, Allegato VI, parte 3, Tabelle 3.1 e 3.2.*

DECRETO LEGISLATIVO 4 DICEMBRE 1992, N. 475: *Attuazione della direttiva 89/686/CEE del Consiglio del 21 dicembre 1989, in materia di ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi di protezione individuale.*

DECRETO LEGISLATIVO 2 GENNAIO 1997, N. 10: *Attuazione delle direttive 93/68/CEE, 93/95/CEE e 96/58/CE relative ai dispositivi di protezione individuale.*

DECRETO MINISTERIALE 10 MARZO 1998: *Criteri generali di sicurezza antincendio e per la gestione dell'emergenza nei luoghi di lavoro.*

CIRCOLARE DEL MINISTERO DELLA SANITÀ N. 56 DEL 22/6/1983: *Impiego del gas tossico ossido di etilene.*

BIBLIOGRAFIA

A.R.P.A.T. (Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale della Toscana): *Profili di rischio per comparto produttivo - Industria farmaceutica, 2002.*

BAKER C.C., RUSSEL R.A., RODER D.M., ESTERMAN A.J.: *A nine year retrospective mortality study of workers in a British pharmaceutical company, J. Soc. Occup. Med., 1986, 36: 95-98.*

BINKS S.P.: *Occupational toxicology and the control of exposure to pharmaceutical agents at work, in Occupational Medicine, 2003, 53: 363-370.*

DOLAN D.G., YOUK A.O., MARSH G.M., BUCHANICH J.M.: *A 50-year historical cohort mortality study of workers in a pharmaceutical plant*, in *J. Occup. Environ. Med.*, 2004, 46: 161-166.

EDLING C., FRIIS L., MIKOCZY Z., HAGMAR L., LINDFORS P.: *Cancer incidence among pharmaceutical workers*, in *Scand. J. Work Environ. Health*, 1995, 21: 116-123.

HARRINGTON J.M., GOLDPLATT P.: *Census based mortality study of pharmaceutical industry workers*, in *Br. J. Ind. Med.*, 1986, 43: 206-211.

HERON R.J.L., PICKERING F.C.: *Health effects of exposure to active pharmaceutical ingredients (APIs)*, in *Occup Med.*, 2003, 53: 357-362.

MILOVANOVIC A., JAKOVljeVIC B., MILOVANOVIC J., PAUNOVIC K., ILIC D., TORBICA N., CORAC A., SAMARDZIC S., BLAGOJEVIC T.: *Morbidity patterns of workers employed in pharmaceutical-chemical industry*, in *Srp. Arh. Lek.*, 2007, 135: 184-190.

SCOTT A.J.: *Occupational health in the pharmaceutical industry: an overview*, in *Occup. Med.*, 2003, 53: 354-356.

TEICHMAN R.F., FALLON F., BRANDT-RAUF P.W.: *Health effects on workers in the pharmaceutical industry - a review*, in *J. Soc. Occup. Med.*, 1988, 38: 55-57.

THOMAS T.L., DECOUFLE P.: *Mortality among workers employed in the pharmaceutical industry: a preliminary investigation*, in *J. Occup. Med.*, 1979, 21: 619-623.

TOMEI F., IAVICOLI S., IAVICOLI A., PAPALEO B., BACCOLO T.P.: *Liver damage in pharmaceutical industry workers*, in *Arch. Environ. Health*, 1995, 50: 293-297.

YOUK A.O., BUCHANICH J. M., MARSH G.M., CUNNINGHAM M., ESMEN N.A.: *Pharmaceutical production workers and the risks of mortality from respiratory system cancer and lymphatic and hematopoietic tissue cancers*, in *J. Occup. Environ. Med.*, 2009, 51: 903-915.