



SCHEMA DI SINTESI

PROGETTAZIONE E REALIZZAZIONE LABORATORI DI RICERCA E DI OFFICINA FARMACEUTICA “DIATHEVA S.R.L.” Cartoceto (PU).

Dott. Ing. Stefano G. Carnevale, Ph.D.

Sommario – Il presente documento propone una sintesi schematica delle soluzioni tecniche sviluppate da Technores nella progettazione preliminare, nelle successive fasi di messa a bando, assistenza nella realizzazione dell'opera, collaudo e richiesta di parere preliminare ed autorizzazione AIFA per l'officina farmaceutica di Diatheva s.r.l. (Sol Group) sita in Cartoceto (PU).

1 CARATTERISTICHE DEI LABORATORI

Le esigenze di Diatheva s.r.l. erano molteplici e complesse: da un lato era necessario realizzare dei laboratori da impiegarsi sia per attività di ricerca e sviluppo in ambito biotecnologico e produzione di prodotti nuovi ed innovativi sia interni che conto terzi, dall'altro era necessario realizzare un'officina farmaceutica deputata alla produzione di Principi Attivi Farmaceutici (APIs) da impiegarsi in studi preclinici e clinici e rispondenti ai requisiti GMP e conseguentemente conformi agli standard delle autorità regolatorie di riferimento quali AIFA, FDA etc. Diatheva offre servizi di sviluppo e produzione customizzati di biofarmaci da sistemi micròbici. Il grado di biosicurezza determinato dalla pericolosità degli elementi trattati è Biosafe 2 anche se, data la criticità dei processi svolti da Diatheva s.r.l. e le potenzialità di sviluppo dei prodotti, nella progettazione si è deciso di prendere a riferimento il Biosafe 3 in modo che, in caso di necessità, con specifici accorgimenti procedurali e lievi modifiche impiantistiche e di dotazione si potesse garantire anche questo livello di contenimento e biosicurezza. Si è dunque sviluppata la progettazione di tutte le aree necessarie ai processi di Diatheva s.r.l. tramite un approccio tridimensionale innovativo così da generare un progetto preliminare “avanzato” che definisse, in estremo dettaglio, tutti i requisiti specifici che avrebbero dovuto determinare l'opera finale. Il suddetto progetto prevedeva la realizzazione delle aree sintetizzate nelle seguenti tabelle 1 e 2 rispettivamente per il piano terra riportato nell'immagine 1 ed il primo piano riportato nell'immagine 2. Nelle immagini 3, 4, 5 e sono rappresentate alcune viste del progetto tridimensionale.

PIANO TERRA - SUPERFICI INDICATIVE	
	AREA LORDA
	mq
AREA 1: ingresso, sala attesa e uffici	282,43
AREA 2: produzione GMP	391,80
AREA 3: laboratorio controllo qualità	212,93
AREA 4: magazzino prodotti in ingresso	77,85
AREA 5: magazzino prodotti finiti e area criobanca	118,86
AREA 6: area generale, corridoi e servizi	234,14
AREA 7: spogliatoi e archivio	40,36
TOTALE PIANO TERRA	1.358,37

Tabella 1 – Aree Piano Terra

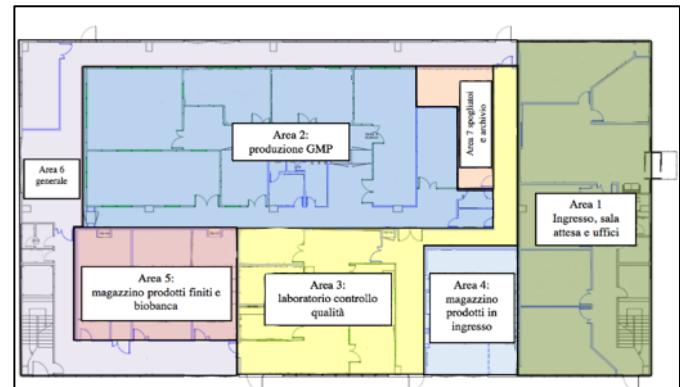


Immagine 1 – Aree Piano Terra (GMP)

PIANO PRIMO - SUPERFICI INDICATIVE	
	AREA LORDA
	mq
AREA 8: laboratorio ricerca e sviluppo	466,35
AREA 9: uffici e archivio	66,41
AREA 10: locale ristoro	33,28
AREA 11: spazio non utilizzato	176,42
AREA 12: corridoi e servizi	120,92
TOTALE PIANO PRIMO	863,38

Tabella 2 – Aree primo piano

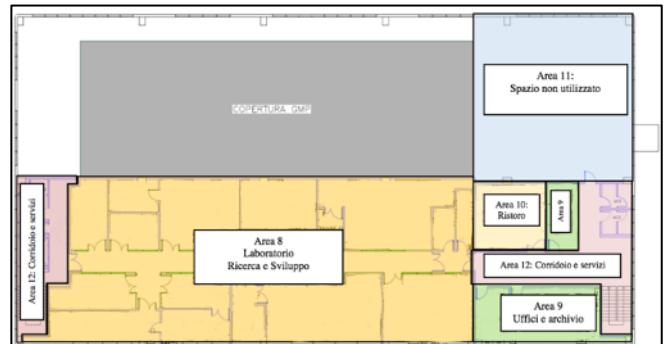


Immagine 2 – Aree Primo Piano (R&S)

Con il progetto preliminare avanzato pertanto si sono individuate nel dettaglio tutte le specifiche tecniche che avrebbero dovuto caratterizzare l'opera in ogni singolo locale al fine di rispettare, per ciascun ambiente, gli standard di riferimento per poter successivamente acquisire le relative certificazioni.

Successivamente il personale di Technores ha predisposto, sulla base del suddetto progetto, il “Capitolato speciale descrittivo e prestazionale delle opere”, un dettagliatissimo documento di oltre 200 pagine ed oltre 50 tavole con il quale Diatheva, previa acquisizione del progetto definitivo in fase di partecipazione alla gara da parte dei diversi concorrenti, ha appaltato la progettazione esecutiva comprensiva del coordinamento per la sicurezza in fase di progettazione e la realizzazione “chiavi in mano” del nuovo stabilimento di produzione in oggetto.

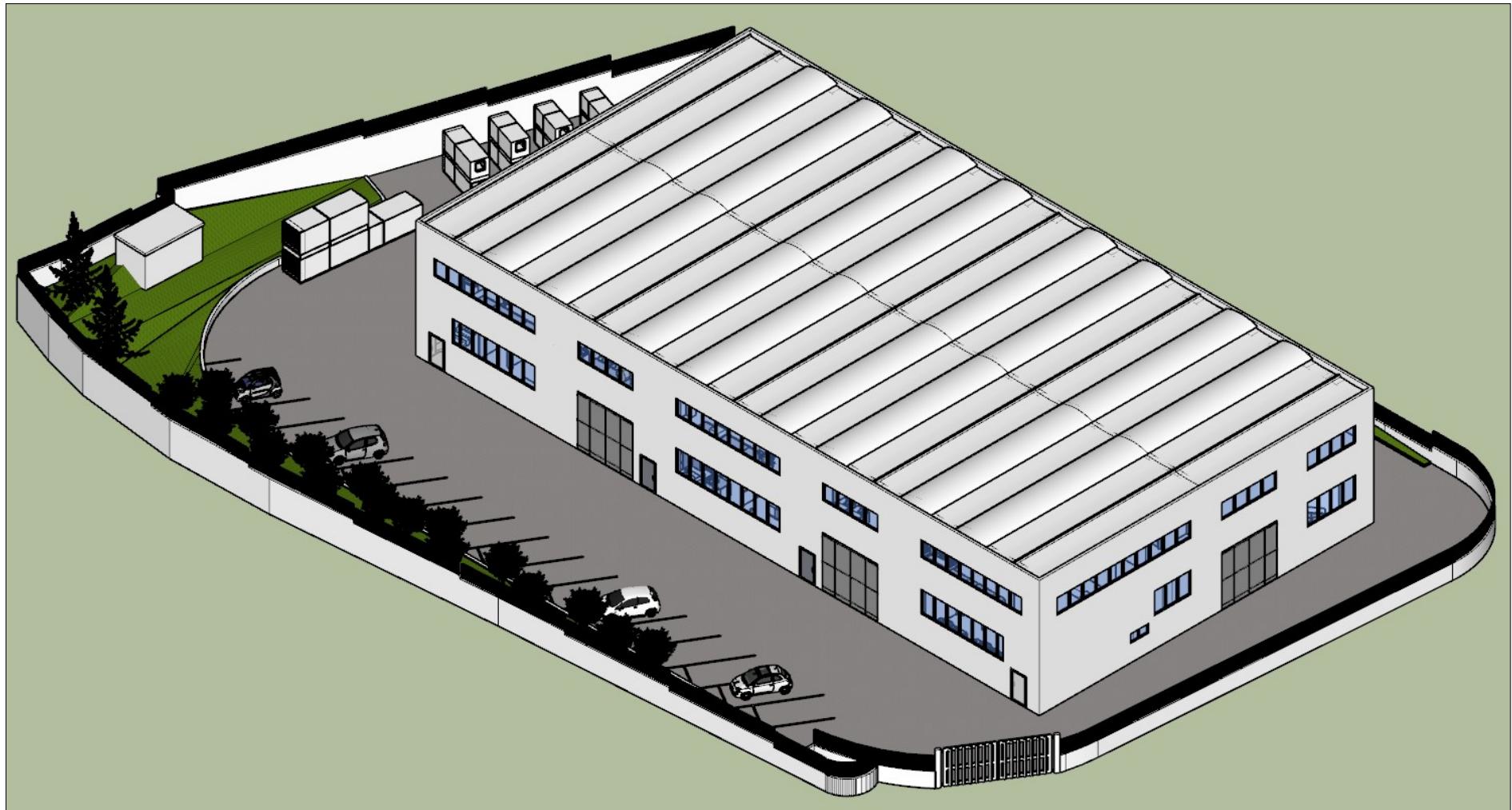


Immagine 3 – Modello tridimensionale vista generale

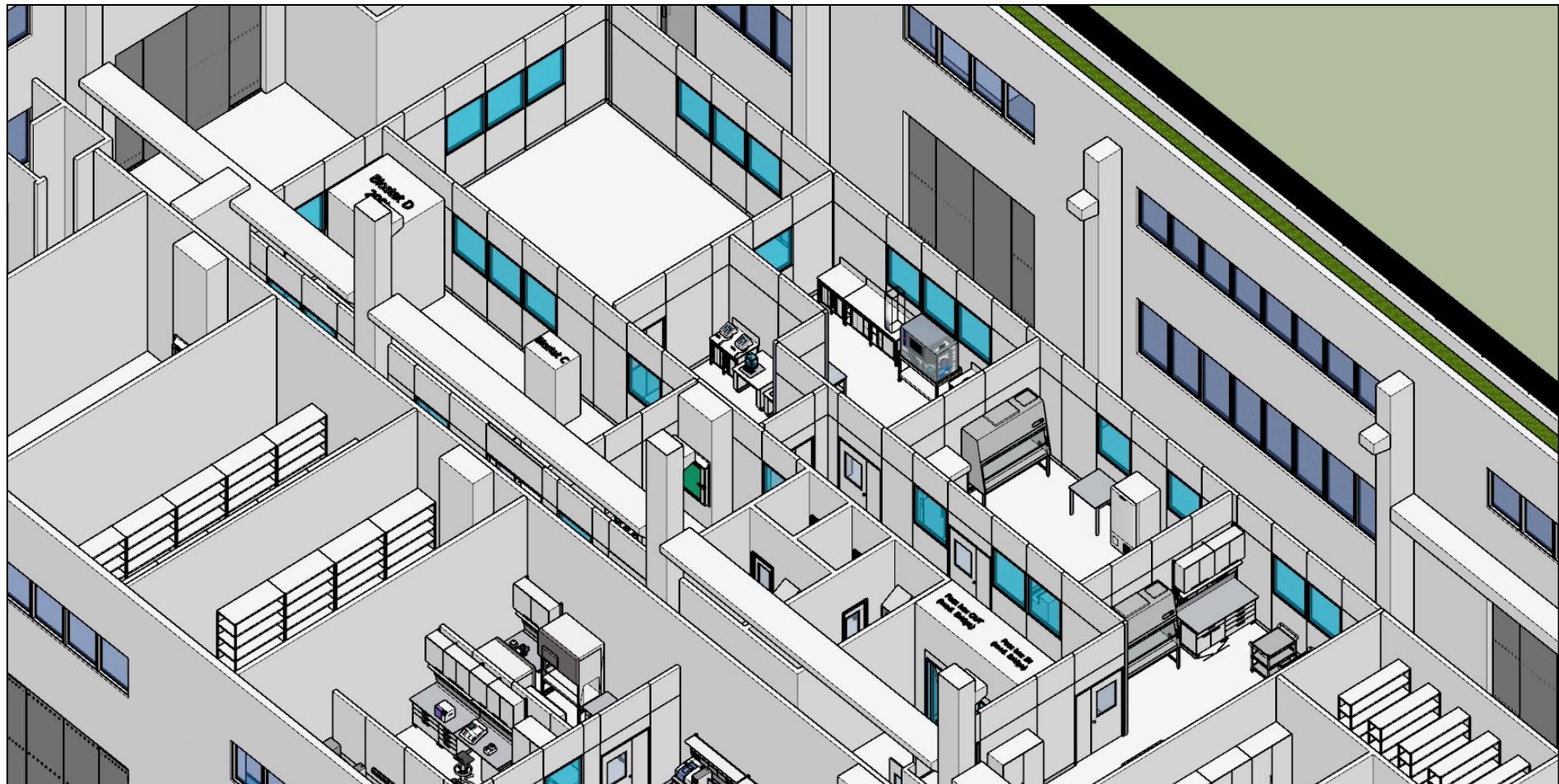


Immagine 4 – Modello tridimensionale particolare piano terra

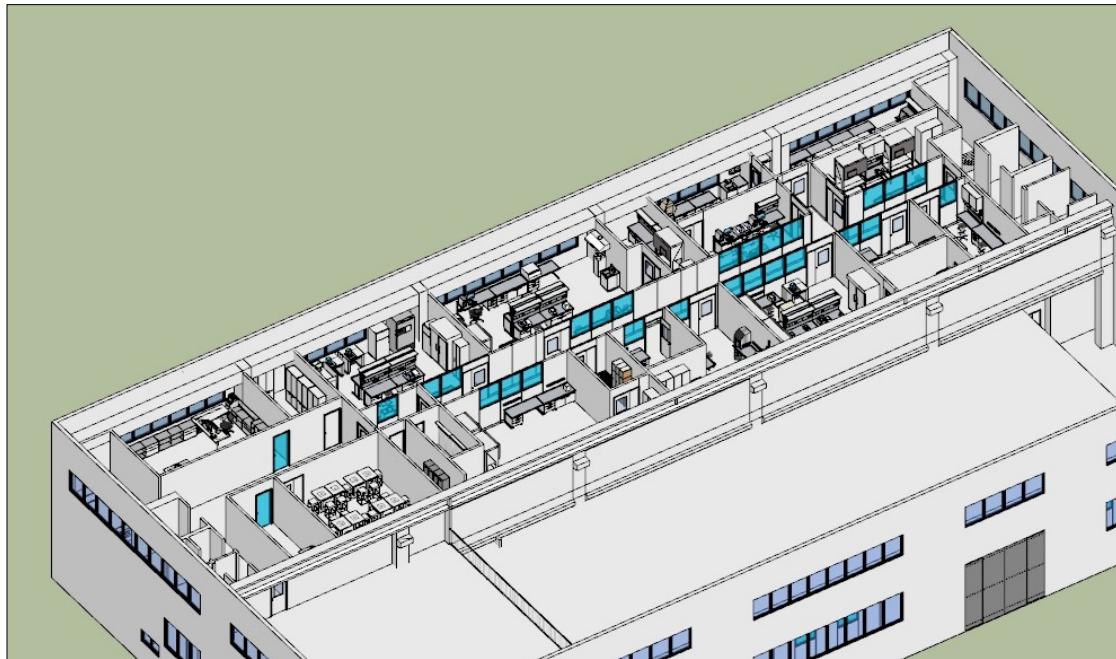


Immagine 5 – Modello tridimensionale vista generale primo piano



Immagine 6 – Modello tridimensionale particolare primo piano

2 SINTESI DELLE SOLUZIONI TECNICHE

L'area tecnicamente più critica del progetto era l'area dedicata alle attività connesse con la produzione di Principi Attivi farmaceutici (Area GMP) che doveva garantire due livelli di controllo della qualità dell'aria e della pulizia, da un lato impedendo la contaminazione di processi e prodotti e dall'altro isolando le aree più critiche anche contro eventuali sversamenti di prodotti stessi. La progettazione dell'intera area è stata effettuata tenendo conto dell'analisi del rischio di processo/prodotto. Si è pertanto suddivisa l'area GMP in una prima serie di locali classificati D ed una seconda serie di locali successivi classificati C determinando, per i processi svolti ed in base alle norme Ashrae, che detti impianti, gestiti da unità di trattamento aria (UTA) separate, fossero alimentati con sistemi a tutta aria esterna per impedire l'accumulo e/o il ricircolo di concentrazioni di eventuali contaminanti liberatisi nei locali.

Nell'ambito del presente documento, si è sinteticamente indicato come classe C e come classe D, un locale dal grado di contaminazione determinato secondo quanto riportato nell'Annex 1 dell'EUDRALEX- VOL. 4 – EU-GMP rev. Novembre 2008 ed evidenziato nella seguente tabella 3.

Grade	Maximum permitted number of particles per m ³ equal to or greater than the tabulated size			
	At rest	In operation	0.5 µm	5.0µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Not defined	Not defined

Tabella 3 –Grado contaminazione locali GMP

In funzione delle attività previste per ogni singola stanza, si sono poi definiti tutti i livelli di pressione delle aree classe D ottimizzati al fine di garantire la minor contaminazione nei locali più critici e contemporaneamente eliminare la possibilità di fuoriuscita di contaminanti dai locali più emissivi, tenendo ad esempio in leggera depressione i locali destinati ai fermentatori.

Successivamente si sono definiti i livelli di pressione da mantenere nei locali classificati C utilizzando i livelli più alti nelle stanze operative “sterili”, scendendo di livello verso i corridoi della classe C affinché da questi non potessero rientrare eventuali contaminanti verso le stanze “sterili” e si è infine separata l'area in classe C oltre che dalle classiche rampe di acceso con spogliatoi, anche con due airlock mantenuti in configurazione Bubble, ovvero bolla, caratterizzati da un livello di pressione maggiore sia dei corridoi in classe C che di quelli in classe D al fine di garantire una completa separazione tra i due ambienti. Questa tipologia di soluzione, combinata con elevati standard di materiali impiegati per rendere le superfici sanitizzabili e con opportuni sistemi di controllo della movimentazione non solo delle persone (airlocks) ma anche de materiali (pass-box), ha incontrato il parere favorevole di AIFA ed ha permesso di poter procedere alla messa a bando di un progetto che già sulla carta fosse conforme ai requisiti più stringenti per le applicazioni desiderate. Per dare un'idea dei parametri progettuali definiti, si riporta nella seguente tabella 4 per ogni locale classificato il numero di ricambi ora previsti ed i livelli di pressione.

Rif locale	Cat	Classe	Nome locale	UTA-Ric. Aria	Volume, m ³	N. ricambi ora	Pressioni		
							±	Pa	Rispetto al locale
A	GMP	D	-	UTA 2 - 20 vol/h	14,46	20	+	+5	V - Piano Terra
B	GMP	D	-	UTA 2 - 20 vol/h	234,99	20	+	+15	V - Piano Terra
C	GMP	D	-	UTA 2 - 20 vol/h	72,80	20	+	+15	V - Piano Terra
D	GMP	D	-	UTA 2 - 20 vol/h	157,79	20	+	+15	V - Piano Terra
E	GMP	D	-	UTA 2 - 20 vol/h	57,44	20	+	+15	V - Piano Terra
F	GMP	D	-	UTA 2 - 20 vol/h	164,78	20	+	+5	V - Piano Terra
G	GMP	C	-	UTA 3 - 50 vol/h	26,01	50	+	+15	V - Piano Terra
H	GMP	C	-	UTA 3 - 50 vol/h	7,74	50	++	+30	V - Piano Terra
I	GMP	C	-	UTA 3 - 50 vol/h	69,86	50	+	+15	V - Piano Terra
L	GMP	C	-	UTA 3 - 50 vol/h	102,06	50	++	+30	V - Piano Terra
M	GMP	C	-	UTA 3 - 50 vol/h	92,89	50	++	+30	V - Piano Terra
N	GMP	C (A)	-	UTA 4 - 50 vol/h	176,93	50	+++	+45	V - Piano Terra
O	GMP	C	-	UTA 3 - 50 vol/h	51,45	50	++	+30	V - Piano Terra
P	GMP	C	-	UTA 3 - 50 vol/h	7,67	50	++	+30	V - Piano Terra
Q	GMP	C	-	UTA 2 - 20 vol/h	25,48	50	+	+15	V - Piano Terra
R	GMP	D	-	UTA 2 - 20 vol/h	14,63	20	+	+5	V - Piano Terra

Tabella 4 –specifiche locali GMP

Ovviamente per ciascun locale sono stati studiati flussi d'aria conformi alle attività in esso svolte, impiegando sempre e comunque mandate in moto turbolento o semiturbolento da soffitto e riprese dal basso con griglie a parete prossime al pavimento.

Nelle seguenti immagini 5 e 6 si riportano alcune viste delle aree GMP.



Immagine 5 – Locali GMP



Immagine 6 – Locali GMP

La medesima attenzione progettuale è stata impiegata anche per tutti gli altri locali, a partire dai laboratori di ricerca e sviluppo fino alla criobanca, dalle aree di magazzino a quelle di controllo qualità.

Ovviamente per questi locali i requisiti impiantistici erano meno rilevanti rispetto alle aree GMP, cionondimeno si è mantenuto un approccio analogo, impiegando sistemi a tutta aria esterna, frazionando comunque le UTA a seconda delle diverse zone e controllando per le stanze più critiche le



pressioni al fine di garantire livelli idonei alle relative tipologie di attività e criticità che li caratterizzavano.

Per rendere un'idea delle dimensioni dell'opera nella seguente tabella 5 si riportano le principali caratteristiche tecniche degli impianti ed i macro dati delle grandezze (potenze elettriche, termiche etc.) che hanno poi caratterizzato l'opera finita. Sempre per rendere l'idea degli ottimi standard impiegati anche nelle aree non GMP si riportano nelle immagini 7 e 8 alcune foto relative ai laboratori di R&S.

Risulta evidente come l'aspetto progettualmente più critico dell'opera sia stato soddisfare tutti i requisiti necessari al fine di dimostrare che le attività svolte all'interno dell'azienda Diatheva rispondessero alle richieste degli organismi di riferimento, combinando i sistemi impiantistici di trattamento aria, controllo, ausiliari etc., con strutture speciali per camere bianche, laboratori avanzati, etc. ed accessori speciali come pass boxes, airlocks etc. in un'opera organica, altamente controllata ed in grado di integrare armonicamente tutti i sistemi sopra elencati in un assetto che fosse anche ergonomicamente e funzionalmente adatto agli operatori di Diatheva s.r.l.

Sintetizzare tutti i sistemi realizzati e dettagliati nel progetto preliminare avanzato in un capitolo chiaro, senza falce né lacuna è stato di fatto il punto chiave che ha permesso poi successivamente di mettere in grado il cliente e la società appaltatrice di realizzare un'opera assolutamente di rilievo nel panorama farmaceutico nazionale.

Potenza termica complessiva	600 kW
Potenza frigorifera complessiva	1000 kW
Ricambi d'aria minimi locali classe D	20
Ricambi d'aria minimi locali classe C	50
Ricambi d'aria laboratori non classificati	2
Numero complessivo di unità di trattamento aria	5
Potenza generatore di vapore	600 kg/h
Potenza elettrica complessiva impegnata	600 kW

Tabella 5 – Dati generali opera



Immagine 7 – Locali R&S



Immagine 8 – Locali R&S

3 REALIZZAZIONE DELL'OPERA E CONCLUSIONI

Il personale di Technores è stato coinvolto anche nella gestione delle fasi realizzative dell'opera e nella redazione e controllo dei 5 Stati di Avanzamento Lavori oltreché nelle diverse attività di collaudo e di controllo del rispetto dei requisiti del bando.

Nel corso delle fasi di realizzazione, durate circa 7 mesi, il supporto fornito da Technores ha spaziato dalla gestione corrente dei SAL, ai collaudi, alla predisposizione del documento di analisi dei rischi di processo, fino alla gestione formale dei rapporti tra i diversi soggetti coinvolti.

Il personale di Technores è stato inoltre coinvolto nelle fasi finali di allineamento di alcune non conformità realizzative dell'opera riscontrate in sede di collaudo finale.

Ad oggi l'azienda Diatheva srl situata in Cartoceto risulta funzionante ed ha ottenuto l'autorizzazione AIFA.

A conclusione delle attività il personale di Technores ha svolto anche un rilievo tramite drone come evidenziato dalla seguente immagine 9.



Immagine 9 - Diatheva