

# Producción de formas sólidas en contención

## Estrategias y soluciones técnicas

**S. Barzanti**

División Solid Dose de IMA, Bolonia, Italia

En los últimos años se ha observado en el sector farmacéutico una tendencia hacia la fabricación de productos de alta potencia (citotóxicos, hormonas, etc.), lo que ha implicado un cambio en las formas de producción y, sobre todo, en la aplicación de sistemas para evitar la transferencia de producto al medioambiente.

La empresa IMA lleva trabajando en el desarrollo de instalaciones en contención desde hace muchos años, tanto a nivel de equipos como a nivel de filosofía de trabajo. En general, la aparición de equipos en el mercado con posibilidad de sistemas de limpieza “*Cleaning in Place*” y de sistemas de transferencia con válvulas especiales tipo *TwinValve* ha favorecido el éxito y ha dado un *know how* a la empresa IMA en el desarrollo de procesos de contención.

There has been in the last few years an increasing trend in the Pharmaceutical Sector towards the manufacturing of highly powerful products (e.g. cytotoxic drugs, hormones, etc.). This implied a change in the production ways and, above all, it meant an important change in the application of systems to avoid product transfers to the environment.

The company IMA has been working for many years in the development of high containment installations, both in relation to equipments and work philosophy. In general, the emergence of *Cleaning in Place* systems in the market and transfer systems with special valves (*TwinValve*) facilitated the success and provided a know-how for IMA in the development of high containment processes.

### Introducción

Gracias al desarrollo de las máquinas de comprimir Comprima, en 1994, y de las llenadoras de cápsulas Imatic, en el 2000, IMA es el primer proveedor de equipos de dosificación de productos sólidos en la fabricación de máquinas con la posibilidad de *Clean-In-Place* (en adelante CIP) [1]. Los sistemas de limpieza automática se desarrollaron con el objetivo de reducir los tiempos de limpieza y, por tanto, los tiempos no productivos. Sin embargo, desde el principio se observó que las máquinas CIP resultaban ser particularmente adecuadas para las aplicaciones en contención.

De hecho, la característica principal de un equipo CIP es el aislamiento completo del área de proceso para que ni el polvo ni los medios de limpieza (agua y/o detergente) puedan pasar al área mecánica. La reducción de las partes contaminadas, la posibilidad de rociar con agua todas las partes antes del desmontaje, y el CIP del área de proceso completamente automático y validable, son características requeridas en el proceso de productos muy potentes. El incremento en el número de sustancias altamente activas (aproximadamente el 50% de los nuevos principios activos farmacéuticos) y una normativa más restrictiva en términos de operadores y seguridad ambiental han traído consigo un crecimiento considerable de la demanda de instalaciones en contención en todo el mundo.

Desde la entrega de la primera máquina Comprima para categoría de producto IV [2] en 1998, IMA ha suministrado más de 130 instalaciones diferentes para *dispensing, handling*, compresión y llenado de cápsulas para la categoría de productos III, IV y V, tanto para producción como para aplicaciones I+D. Con los años se han desarrollado numerosas estrategias de contención, diferentes sistemas y soluciones técnicas que han permitido la producción de sólidos sin necesidad de que el operador se equipe con protección personal.

### Estrategias de contención en el equipo

Con carácter general, la contención tiene que diseñarse considerando el flujo de fabricación completo, no solo el proceso de producción, lo que significa que también se han de tener en cuenta la alimentación y descarga del producto, el muestreo y las operaciones de limpieza.

Las medidas de contención en los distintos pasos del proceso normalmente incluyen:

- El uso de aisladores para las operaciones, previendo el contacto del operador con el principio activo (ej. *dispensing*), o para operaciones de producción complementarias (*In-Process-Control*, desempolvado de cápsulas/comprimidos y detección de metales, recogida de muestras, etc.). En este caso, el aislador se utiliza para la contención de los accesorios rociados y los equipos periféricos.

- El uso de áreas de proceso aisladas dentro de las máquinas: se aplica una serie de soluciones técnicas, incluyendo las *gaskets*, juntas V-RING, juntas hinchables y presión negativa dentro del área de operación, que recoge el producto en un espacio limitado para que el área de trabajo de la máquina actúe como un aislador (Figura 1).

El acceso seguro al área aislada durante la producción se consigue mediante puertos de guantes, Rapid Transfer Ports (RTPs) y/o dispositivos BAG-IN BAG-OUT, lo que permite al operador trabajar en el área protegida sin romper la contención. La cantidad y la posición de los puertos de

guantes, RTPs y BAG-RINGs, se pueden evaluar en los requisitos de funcionamiento (Figura 2).

Aunque estos sistemas permiten un acceso seguro al área de proceso y la toma de muestras en contención, está aumentando la utilización de diferentes estrategias para controlar los procesos de fabricación en contención con métodos indirectos, limitando así -si no eliminando-, el número y la cantidad de muestras que deben recogerse. Estas estrategias incluyen el control de peso neto al 100% mediante fuerza de compresión (técnica aplicada desde hace muchos años en las máquinas de comprimir y que IMA también ha utilizado en las llenadoras), los sistemas NIR u otras técnicas PAT, como el análisis de la imagen para la determinación del punto final de granulación/secado, control de la uniformidad de mezclado, uniformidad del contenido, etc.

Todo el interior, las partes contaminadas del área en contención (tanto dentro del aislador como dentro de un área de trabajo de la máquina aislada), deben rociarse con agua para reducir las partículas en el aire, antes de que el operador acceda al área para realizar un cambio de formato y/o para las operaciones de limpieza. Además de la función de rociado, cada vez más máquinas de producción están equipadas con un sistema de limpieza completamente automático, que se ajusta a las características de los diferentes productos y que incluye la fase de secado; en este caso no se necesita una operación manual final para conseguir la limpieza completa del equipo y la validación del proceso de limpieza.

**Figura 1.** Gasket y junta V-RING en la comprimidora Comprima



**Figura 2.** Una unidad IPC que se rocía está incluida dentro del aislador: puertos de guantes y RTPs permiten un acceso seguro y la toma de muestras en contención.



**Figura 3.** Nuevo filtro metálico IMA, en un lecho fluido Ghibli



ciado de activos, o colectores de polvo con filtros estándar y sistema BAG-IN BAG-OUT para un cambio seguro.

También están disponibles otras técnicas adicionales, como los innovadores filtros metálicos (Figura 3), diseñados y patentados por IMA y aplicables tanto a equipos granuladores-mezcladores como a unidades de lecho fluido. Presentan un sistema patentado de desatasco y limpieza, formado por un dispositivo rotatorio con una válvula de drenaje en el fondo que, accionada neumáticamente, puede abrirse para la descarga de agua y fragmentos de productos insolubles durante el ciclo de lavado. Se consigue un proceso completo de CIP de toda la máquina sin desmontar los filtros.

#### Estrategias de contención en la transferencia de producto

Además de las máquinas y sus grupos auxiliares, uno de los aspectos más críticos en el proceso de sustancias altamente activas es la conexión entre las diferentes partes del equipo y la transferencia de producto desde una fase del proceso a la siguiente.

Los IBCs se utilizan preferiblemente para el transporte del producto, ya que un BIN estándar puede equiparse fácilmente con válvulas de aislamiento para garantizar la carga/descarga del producto en contención. La mezcla del producto normalmente se desarrolla en un mezclador de bins, por lo que no se requiere ni alimentación de producto ni descarga.

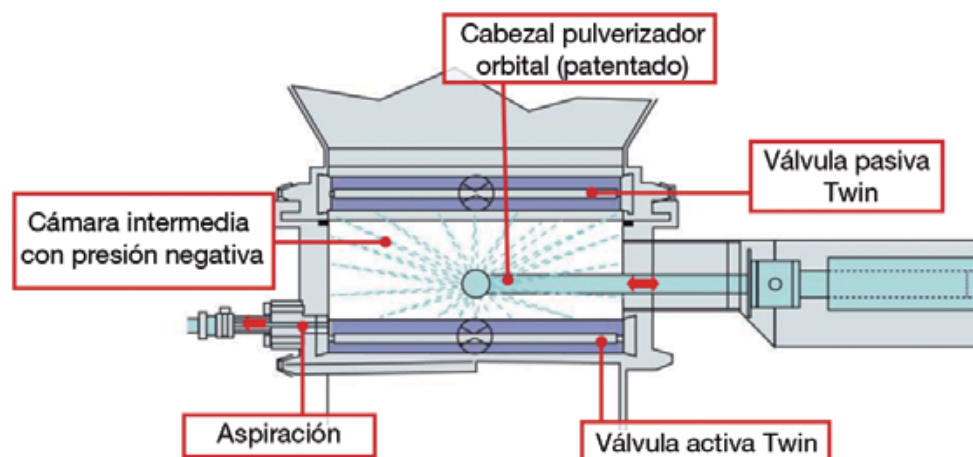
Cuando un proceso tiene que desarrollarse en una línea con diferentes máquinas (ej.: un granulador-mezclador combinado con un lecho fluido para granulación), se aplica una alta automatización y sistemas cerrados para la transferencia de producto. El uso de válvulas de alta contención es especialmente importante para conseguir la contención en las conexiones y en las operaciones de transferencia de producto, incluyendo sistemas de acoplamiento herméticos para el polvo en la alimentación y descarga de las má-

#### Estrategias de contención en el tratamiento del aire

Cuando se trabaja con sustancias altamente activas se deben aplicar soluciones especiales en el tratamiento del aire expulsado del área de proceso, para el secado (en procesos de granulación y recubrimiento) y/o la extracción de polvo (en procesos de granulación, compresión, encapsulado o recubrimiento).

Estas medidas de contención pueden limitarse a la aplicación de una de las unidades de recogida de polvo presentes en el mercado y especialmente diseñadas para instalaciones en contención, como colectores de polvo, donde se produce la inertización automática mediante ro-

**Figura 4.** Estructura TwinValve



quinas. Las últimas instalaciones IMA están equipadas con *TwinValve* (Figura 4), una novedosa válvula de contención que está revolucionando el mercado actual de sistemas de conexión para contención (válvulas *split*).

El sistema *TwinValve* está compuesto por una válvula pasiva (una válvula de mariposa estándar) y una válvula activa. La válvula de mariposa estándar está completamente integrada en una minitolva cilíndrica: se crea, por tanto, una pequeña cámara que puede limpiarse antes y después de la descarga del producto.

Se utiliza un cabezal pulverizador telescópico de rotación orbital para limpiar la cámara, con aire comprimido y/o agua y/u otros fluidos. En caso de que se utilice agua y/u otros fluidos, se ha de desarrollar una fase de secado. El sistema también incluye un puerto de aspiración para mantener la cámara en vacío durante cada fase del ciclo de limpieza.

En mayo de 2004 se llevaron a cabo algunas pruebas experimentales, siguiendo las directrices SMEPAC [3], para determinar los Límites de Exposición del Operador (OEL, en sus siglas en inglés) del sistema *TwinValve*. Los resultados mostraron que la válvula es capaz de alcanzar un OEL de  $< 200 \text{ ng/m}^3$  en limpieza con aire comprimido, y de  $< 150 \text{ ng/m}^3$  en limpieza con agua.

A diferencia de las otras válvulas de contención presentes en el mercado, la estructura *TwinValve* asegura el mantenimiento de la contención sin depender de un posicionamiento perfecto ni de unas operaciones de mantenimiento continuas. Además, la válvula pasiva, al tratarse de una válvula de mariposa estándar, hace que el sistema *TwinValve* pueda aplicarse fácilmente en instalaciones ya existentes.

## Conclusiones

IMA, uno de los principales proveedores de equipos de formas sólidas para la fabricación en contención de productos con principios activos altamente potentes, ha adquirido a lo largo de los años una amplia experiencia en este campo, lo que le permite desarrollar numerosas innovaciones técnicas y soluciones específicas para aplicar a nuevas instalaciones y más aún; concienciar de que la contención debe ser abordada como una cuestión global, en la que la mejor solución para los diferentes problemas específicos se encuentra en afrontarlos como parte de un sistema de producción más amplio, que incluye los productos de los clientes, las estructuras existentes y las necesidades y procedimientos de fabricación.

## Referencias

- [1] P. Colombo, P.L. Catellani et al., Clean-In-Place System Evaluation of a Rotary Tableting Machine, *Pharmaceutical Technology Europe*, vol. 9 n.º 4 (1997).
- [2] P. Colombo, R. Bettini et al., Validation of a Clean-In-Place System on a Capsule Filling Machine, *Pharmaceutical Technology Europe*, October 2003.
- [3] S. Kaplan, Containment: Reducing Operator Exposure, *Pharmaceutical Engineering*, March/April 2000.
- 4] véase también P. Gurney-Read, M. Koch, Guidelines for Assessing the Particulate Containment Performance of Pharmaceutical Equipment, *Pharmaceutical Engineering*, May/June 2002.