



COMO PLANTEAR UN PROYECTO DE MANIPULACIÓN DE PRODUCTOS DE ALTA POTENCIA BAJO AISLADOR

La contención en el uso y manejo de productos de alta potencia tiene varios aspectos que deben de ser analizados antes de afrontar un proyecto con este tipo de producto.



JAVIER ALONSO GÓMEZ, Industrial Engineer. General Manager of Litek Pharma.

ALEX GARCÍA, Mechanical Designer. R&D Engineering Department. Litek Pharma.

GASTÓN ARIEL ESTRUCH, Operations Director, Gentec Pharmaceutical Group, Pharmanoid HPAPI Site, and General Manager AppChem.

La contención no es algo absoluto. Los diferentes niveles de contención que se puedan obtener van a depender del sistema y soluciones técnicas que apliquemos y de la capacidad de análisis y detección del producto contenido.

El desarrollo de nuevos principios activos cada vez más potentes y con dosis terapéuticas más bajas, obliga a extremar las medidas de contención y en definitiva obliga también a utilizar técnicas analíticas de detección cada vez más sofisticadas.

Un proyecto de producción de un fármaco con un principio activo de alta potencia requiere de un estudio pormenorizado, desde el concepto hasta su validación. En este artículo queremos centrarnos en el ámbito de la contención primaria que podemos conseguir con un diseño adecuado del proceso bajo aislador. En particular analizaremos un proceso de pesada de producto.

FASES DEL PROYECTO

Las fases de un proyecto para la realización de pesadas de un producto de alta potencia, requiere los siguientes pasos que deben realizarse de forma ordenada.

1. Análisis de Requerimientos de Usuario.
 - a. Producto o productos a pesar.
 - b. Caracterización de los productos.
 - c. Tamaños de los lotes a pesar.

d. N.º de lotes por turno.

e. Formatos de recepción de los productos.

2. Análisis de Riesgos.

3. Estrategia de contención (Sistemas abiertos o Sistemas Cerrados: Aislador).

4. Diseño Conceptual del equipo de contención.

5. Diseño Básico del equipo de contención.

6. Diseño de Detalle del equipo de contención.

7. Mock-Up de la solución propuesta.

a. Prueba de ergonomía.

b. Pruebas de transferencia de materiales.

c. Validación del Mock-Up.

8. Construcción del equipo.

9. Pruebas FAT.

10. Cualificación completa del Equipo.

11. Validación de la Contención (SMEPAC) [3].

CASO DE ESTUDIO

1. Análisis de Requerimientos de Usuario.

En Este artículo estudiamos un caso de pesadas con los siguientes datos de partida:

- API, caracterizado como OEL <0,01 µg/m³.
- Producto en polvo.
- Contenedor Origen: Drum diferentes dimensiones.
- Pesadas de lotes 0,1 a 7 kg.

- Formato salida cerrado, para transferir al proceso en un reactor.

2. Análisis de Riesgos.

Antes de iniciar un análisis de riesgos de esta naturaleza, será necesario establecer unas bases que permitan la gestión adecuada.

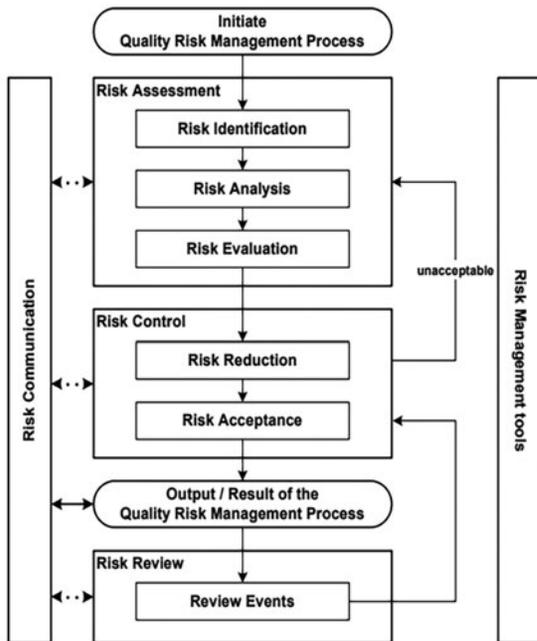


Fig. 1. Typical Risk Management Process [1].

Desde el punto de vista de recursos humanos es necesario nombrar a un responsable, y crear un equipo multidisciplinar que permita analizar y enfocar el análisis desde todas las perspectivas:

En nuestro caso el equipo de proyecto está formado por:

- Responsable: Director Ingeniería Laboratorio.
- Recursos Necesarios:
 - » Director Producción del Laboratorio.
 - » Operador de área de pesadas del Laboratorio.
 - » Responsable de HSE Laboratorio.
 - » Proveedor Fabricante del Aislador
 - » Proveedor de Materias Primas.

Caracterización detallada del producto.

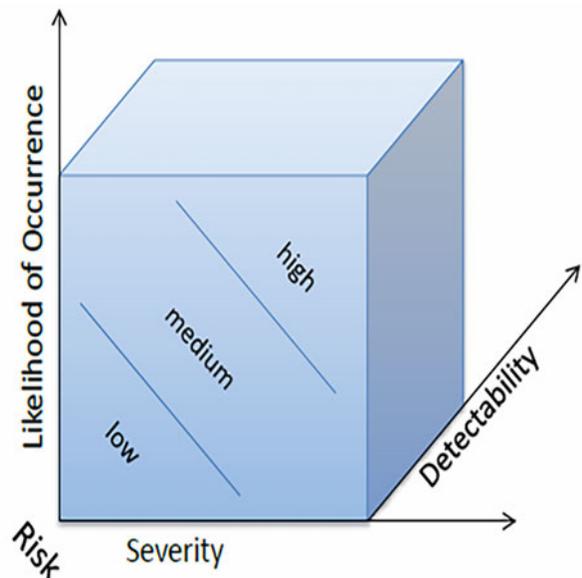
Otro punto importante es determinar la toxicidad del producto a manejar. En muchas ocasiones no se dispone de una caracterización detallada de un producto. Añadido a que no existe un sistema universal y único de categorización de bandas de control de exposición, en muchas ocasiones las propias compañías farmacéuticas definen unos valores en base a su conocimiento del propio producto, compuestos terapéuticos, entorno de trabajo, equipos, controles y otros factores [5,6].

Un ejemplo habitual puede ser Occupational Exposure Band 1 (OEB 1) (>1000 µg/m3), OEB 2 (10 to 1000 µg/m3), OEB 3A (1 to 10 µg/m3), OEB 3B (0.01 to 1 µg/m3), OEB 4 (<0.01 µg/m3).

Cada categoría tendrá su correspondiente OEL.[7,9]

Estas categorías se fijan en base a una detallada evaluación toxicológica, de todos los posibles efectos adversos. La determinación final de la categoría del producto no depende de un solo factor, como la dosis terapéutica. El perfil toxicológico total se fijará cuando se finalice la categoría.

- Planificación. Es importante una planificación detallada, y contar con el conocimiento adecuado del personal involucrado y su disponibilidad.
- Contenidos del análisis de riesgos:
 - » Datos de Partida.
 - » Análisis, por ejemplo, siguiendo el FMEA (Failure Mode Effects Analysis).



$$\text{Risk Priority Number} = \text{Likelihood of Occurrence} \times \text{Detectability} \times \text{Severity}$$

Fig. 2. FMEA method [4].

- » Documento de Conclusiones.
- Comunicación de los RIESGOS:
 - » Grupo de Distribución de la información.
 - » Comunicación con Autorizadas regulatorias.
- Revisión y seguimiento de los riesgos del proceso.

- Análisis FMEA (Failure Mode Effects Analysis).

RISK IDENTIFICATION		RISK ANALYSIS		RISK EVALUATION		TOTAL	RISK CONTROL STRATEGY	
PRODUCT & PROCESS PERSPECTIVE								
PRODUCT CHARACTERIZATION	POTENTIAL RISK	DETECTABILITY	SEVERITY	PROBABILITY	RISK PRIORITY NUMBER	RISK REDUCTION METHOD	FINAL RISK	COMMENTS
Product Toxicity OEL OEL <0,01µg/m3	Exposure during sampling/weighting	3	3	3	27	Use Isolator	Accepted	Exposure <0,01µg/m3
Number Batch per day - Value 2	Total Exposure Risk Time, per day.	2	2	2	8	Use Isolator	Accepted	
Batch Size - Value 0.5 to 7 kg	Bigger batch, bigger risk.	2	2	2	8	Use Isolator	Accepted	
Product Persistence	Product remaining floating in the air	3	3	3	27	Use Isolator	Accepted	
PRIMARY BARRIER: MATERIAL TRANSFER PERSPECTIVE								
RAW MATERIAL PACKAGING	POTENTIAL RISK	DETECTABILITY	SEVERITY	PROBABILITY	RISK PRIORITY NUMBER	RISK REDUCTION METHOD	FINAL RISK	COMMENTS
Drums	Product loses during opening and close the container. Different drum sizes.	2	3	2	12	Drum Docking System compatible with different drums sizes (see Picture XX)	Accepted	Raw material supplier have to provide double seal and container bag inside.
Cans with threaded cap.	Product loses during opening and close the container	2	3	2	12	Use Air Lock chamber big enough, and open the cans inside the Isolator.	Accepted	Only valid for small containers.
Bottles, cans to transfer the product to production.	Product loses during opening and close the container	3	3	2	18	Spill Entry Valve or Single use full transfer System with special connections.	Accepted	Useful for transfer the product to production.
PRIMARY BARRIER: HUMAN RESOURCES PERSPECTIVE								
REGULAR PRODUCTION	POTENTIAL RISK	DETECTABILITY	SEVERITY	PROBABILITY	RISK PRIORITY NUMBER	RISK REDUCTION METHOD	FINAL RISK	COMMENTS
Normal Operation	Mistakes due to lack of training.	3	3	3	27	Training in HAPI sampling and weighing, GMP, Containment. Use of Mix Ready Technology.	Accepted	
Docking Systems and RTP	Mistakes due to lack of training in transfer systems.	3	3	2	18	Training to use transfer systems, docking systems and RTP connectors.	Accepted	
Primary barrier use.	Mistakes due to lack of training in primary barriers and Containment requirements.	3	3	2	18	Training to use Isolators.	Accepted	
PPE use.	PPE selection, clothes, gloves, mask, cap. Risk during gowning and degowning during the entrance and exit from containment area.	2	3	2	12	Training about PPE in containment environment.	Accepted	
Exposure during the Degowning process.	After an incident where an operator has been exposed to an abnormally large amount of product. Risk during degowning.	3	3	2	18	Mist shower before degowning. Emergency management training.	Accepted	
PRIMARY BARRIER: CLEANING AND MAINTENANCE PERSPECTIVE								
MAINTENANCE	POTENTIAL RISK	DETECTABILITY	SEVERITY	PROBABILITY	RISK PRIORITY NUMBER	RISK REDUCTION METHOD	FINAL RISK	COMMENTS
Open Isolator	Exposure of maintenance staff	3	3	3	27	Emergency management training, and containment training.	Accepted	
Filter Change	Exposure to the powders in the filters.	3	3	2	18	Use BMD filters.	Accepted	
Isolator Ventilation System Monitoring	Loss tightness and containment, for any technical reason.	2	3	2	12	Monitoring: pressure inside isolator, inflatable gasket status. Periodically HEPA filters integrity	Accepted	Including an Alarm management system.
CLEANING PROCESS	POTENTIAL RISK	DETECTABILITY	SEVERITY	PROBABILITY	RISK PRIORITY NUMBER	RISK REDUCTION METHOD	FINAL RISK	COMMENTS
Regular Cleaning	Exposure of staff. Cross contamination.	3	3	3	27	Primary Barrier Cleanability, rounded corners, drainability. Cleaning Validation.	Accepted	
WIP & Spray Balls	Insufficient cleaning possibilities, manual process.	3	3	3	27	Wet cleaning, manual and semiautomatic cleaning process with spray balls. Cleaning Validation.	Accepted	
Waste Material	Exposure during waste removal.	3	3	2	18	Safe waste material transfer. Containes liner or disposable betabag with RTP.	Accepted	
Waste Water	Product loses through drain point, after WP.	3	3	3	27	Connect drain point to a controlled drain network.	Accepted	

Fig. 3. Resultados del análisis de riesgos.

RISK PRIORITY NUMBER (RPN)	PRIORITIES FOR ACTION AND DEDICATION OF RESOURCES
19 < RPN < 27 : HIGH RISK	Priority and immediate action Maximum dedication of resources and information
9 < RPN < 18: MODERATE RISK	Secondary action, through an action plan Less dedication of resources and information
1 < RPN < 8. LOW RISK	Deferred action or not required Minimum dedication of resources and information

Fig. 4. Interpretación del RPN.

3. Estrategia de contención.

Con respecto a la barrera primaria, el análisis de riesgos, y en concordancia con la normativa aplicable, concluye que debemos seleccionar como estrategia de contención el aislador.

En esta fase el laboratorio, deberá redactar el documento de URS, con tanta definición como sea posible. Lo que se pretende es que en este documento recoja los aspectos más importantes del aislador desde la perspectiva del usuario final.

Muchos de estos aspectos se recogen en los puntos siguientes de diseño conceptual y de detalle.

4. Diseño Conceptual del equipo de contención.

Desde el punto de vista de diseño conceptual planteamos un aislador con las siguientes características:

- Aislador en contención, con Airlock de entrada de materiales, con dos guantes para manipulación y cámara principal de 4 guantes, con integración de balanza de pesadas.

- Cámara y Airlock con clasificación ISO 8 interior, flujo turbulento, y puerta con juntas hinchables.
- Filtración a través de filtros H-14 Push-Push, y doble filtración H-14 de extracción. No se realiza recirculación de aire.
- El aislador debe de ser estanco de acuerdo clase 3 según ISO 14644-7.
- La cámara del aislador debe de ser soldada, sin fisuras, con acabados redondeados, autodrenables, y fácilmente limpiable. La rugosidad interior $Ra < 0,6$.
- Se debe de integrar un sistema de pesada, por bascula adecuada al tamaño de lote y con la pantalla de dicha bascula fácilmente accesible por parte del operador dentro del propio aislador.
- Sistema de control automático con HMI, que permita monitorizar el equipo y los procesos, con un sistema integrado de registro electrónico de datos validable de acuerdo a GAMP5.
- Sistema de gestión integral de alarmas del aislador.
- Integración con sistema de MES del laboratorio.

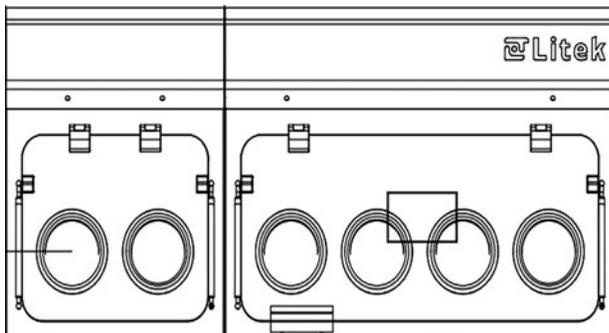


Fig. 5. Diseño Básico, airlock y cámara principal.

Puertos de Entrada/Salida de materiales:

- Entrada:
 - » Airlock de entrada de materiales y utensilios de tamaño suficiente. Dos guantes para permitir tareas de desembolsado.
 - » Elevador de DRUM, preparado para diferentes tamaños, y sellado con juntas hinchables durante operación.
- Salida
 - » Puerto Válvula Partida, a bolsa o botella metálica.
 - » Waste Port, a continues liner, con puerto de junta hinchable o RTP.

En esta fase se debe de redactar el documento FDS (Funtional Design Specification), que recoja los aspectos funcionales del diseño del aislador.

5. Diseño de Detalle del equipo de contención.

En cuanto al diseño de detalle, distinguimos 4 apartados principales. CONSTRUCCION MECANICA, SISTEMA DE TRANSFERENCIA DE MATERIALES, SISTEMA DE CONTROL, SISTEMA DE VENTILACION Y FILTRACION.



Fig. 6. Modelado 3D de la solución propuesta.

a. Construcción Mecánica.

b. Sistemas de Transferencia de Materiales.

Entrada:

Airlock de entrada de materiales y utensilios de tamaño suficiente. Dos guantes para permitir tareas de desembolsado.

Elevador de DRUM, preparado para diferentes tamaños, y sellado con juntas hinchables durante operación.



Fig. 7. Carga de Drum en la base del aislador.

Salida:

Puerto Válvula Partida, a betabag o botella metálica.

Waste Port, a continous liner, con puerto de junta hinchable o RTP.



Fig. 8. Salida producto pesado a través de válvula mariposa partida.

c. Sistema de Control.

El sistema de control esta basado en un PLC Industrial al que conectamos todos los sensores y detectores del aislador para su correcto funcionamiento. Este software dispone de registro electrónico validable según GAMP 5.

Este sistema de control permite su integración con el sistema MES del laboratorio.

Se integra una solución de interface basada en tecnología de realidad mixta, en la que el operario que usa el aislador tendrá acceso en tiempo real a toda la información necesaria para el correcto uso del mismo. Por ejemplo, tiene acceso en tiempo real a los procedimientos normalizados de trabajo, de tal modo que pueda revisar cada paso del proceso a través del sistema de realidad mixta, y evitar errores durante el mismo.

Del mismo modo, el propio operario, podrá informar, a través del sistema de realidad mixta, al sistema de los avances del proceso, de tal manera que se pueda tener total trazabilidad y registro electrónico del proceso.



Fig. 9. Arquitectura del Sistema de Control.

d. Sistema de Ventilación y Filtración.

El sistema de ventilación y filtración esta formado de un módulo de ventilación compacto con ventiladores EC de impulsión y de extracción independientes. La clasificación obtenida dentro de la cámara es ISO 8 según ISO14644.

Tanto en el airlock como en la cámara del aislador se prevé un sistema idéntico de componentes, y con las mismas funcionalidades. Se prevé la colocación de filtración HEPA H-14 en la impulsión de aire y un doble filtro HEPA H-14 en la extracción tanto del airlock como en la cámara principal.

Los filtros son tipo PUSH-PUSH de tal modo que su cambio se puede hacer desde el interior del aislador, permitiendo realizar un cambio seguro del filtro.

6. Mock-Up de la solución propuesta.

La fabricación de una maqueta de aislador en material desechable (madera o cartón) escala 1:1, es muy recomendable para realizar el estudio ergonómico del aislador. De este modo el usuario puede evaluar la funcionalidad del aislador para los procesos específicos definidos y se podrán modificar y finalmente aprobar previa construcción del modelo definitivo en acero inoxidable.

CONCLUSIÓN

Lo proyectos de manipulación de productos de alta potencia, se recomienda ser estudiados y evaluados siguiendo algunas de las guías de referencia [1,2,3,4], y por supuesto la normativa GMP vigente. Es necesario formar un equipo multidisciplinar, para afrontar el proyecto con el máximo nivel de conocimiento, y realizar un análisis de riesgos minucioso. Cuando se decide establecer como barrera primaria el aislador, será necesario hacer un proyecto específico, que contemple todos los detalles que aseguren la fabricación de un aislador adecuado para la aplicación definida, y cumpliendo con todos los requerimientos establecidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. ICH guideline Q9 on quality risk management.
2. ISPE Baseline Guide Volume 1- Active Pharmaceutical Ingredients.
3. ISPE Good Practice Guide - Assessing the particulate Containment Performance of Pharmaceutical Equipment (SMEPAC).
4. ISPE Containment Manual- D/A/CH Affiliate 2016.
5. Ader A.W., Farris J.P., Ku R.H., Occupational health, categorization and compound handling practice systems - roots, application and future. *Chemical Health and Safety*, 12(4), 20-26 (2005).
6. Farris J.P., Ader A.W., Ku R.H., History, implementation and evolution of the pharmaceutical hazard categorization and control system, *Chimica oggi - Chemistry Today*, 24(2), 5-10 (2006).
7. SafeBridge Consultants, Inc., Occupational Health Toxicity/Potency Categorization and Handling Practices - SafeBridge, Fifth Revision - January 2002, pp. 12.
8. Naumann B.D., Sargent E.V., Starkman B.S., et al., Performancebased exposure control limits for pharmaceutical active ingredients, *American Industrial Hygiene Association Journal*, 57(1), 33-42 (1996).
9. Naumann B.D. Control banding in the pharmaceutical industry: www.aioh.org.au/downloads/documents/ControlBandingBNaumann.pdf (last checked on Feb. 3rd 2014).
10. Manufacturing Highly Potent Drugs, reducing the risks, *Pharmaceutical Visions*, SafeBridge.
11. Markets and Markets, "High Potency APIs /HPAPI Market worth 26.84 Billion USD by 2023," Press Release, 04/18.

..... 20 - 21 SEPTIEMBRE 2023

PABELLÓN 14
IFEMA
MADRID

Cosméticaforu!!!

farmaforu!!!

Labforu!!!

..... CON LAS ÁREAS ESPECIALIZADAS

Health+Researchforu!!!

Biotechforu!!!

Innovaforu!!!

APIsforu!!!

Cannabisforu!!!

Nutraforu!!!

INFORMACIÓN

☎ +34 91 630 85 91 / +34 672 050 625 ✉ info@farmaforum.es 🌐 farmaforum.es