



# PROTECCIÓN DEL PRODUCTO CON MEMBRANA DE EPTFE PARA DAR RESPUESTA A LA NUEVA VERSIÓN DEL ANEXO 1 EN LA CARGA Y DESCARGA DE LIOFILIZADORES

*La nueva versión del Anexo 1 de las GMP da un salto significativo a nivel de exigencia, manteniendo el objetivo clave de prevenir la contaminación del producto de microorganismos, partículas inertes y pirógenos.*



**Jaume Vallet**, CEO de COMSER

## INTRODUCCIÓN

Sin duda hay muchos puntos que merecen una reflexión profunda de como implementar los cambios, ya que muchos de ellos impactan en el sistema de gestión de la calidad, la forma de proceder de las personas e incluso modificaciones en instalaciones y equipos.

Este artículo se centra en el impacto de la nueva norma europea en el proceso de carga y descarga de un liofilizador en entorno aséptico.

## ANEXO 1 GMP. CARGA Y DESCARGA DE UN LIOFILIZADOR

La norma se enfoca en gran medida a eliminar el riesgo de contaminación, minimizando o eliminando el contacto

entre personas y producto, conscientes que las personas son la fuente más importante de contaminación.

En esta línea, el Anexo 1 obliga a esterilizar el equipo antes de cada ciclo siempre que se realice la carga de forma manual. Por lo contrario, si la carga es automática o se implementan sistemas que excluyan la intervención de personas, se flexibiliza la frecuencia de esterilización. En este caso, la frecuencia deberá justificarse y documentarse como parte de la estrategia de control de la contaminación (CCS).

En la misma línea, la norma insta a la industria a que el producto expuesto, o parcialmente expuesto, esté permanente en entorno clase A y separado de las personas mediante barreras físicas (aisladores o RABS) u otras medidas.

## EL PROCESO DE CARGA Y DESCARGA DE UN LIOFILIZADOR

El proceso de carga y descarga de un liofilizador ha sido históricamente un proceso complejo. Analizando el proceso completo de llenado y acabado (fill & finish), la carga del liofilizador es la transferencia de un proceso continuo (lavado de contenedores, despirogenación, llenado y pretaponado) a un proceso discontinuo (liofilización). En el caso de la descarga, se trata de una transferencia de proceso discontinuo a continuo (capsulado, lavado, inspección y acondicionamiento secundario).

Así pues, la industria ha implementado mayoritariamente sistemas automatizados en toda la línea, dejando



Figura 1. Carga manual de bandeja metálica con viales de producto en un liofilizador ubicado dentro de una zona con entorno aséptico y aislamiento físico mediante RABS.

la carga y descarga del liofilizador como la única operación manual en rutina en los procesos de fill & finish de productos liofilizados.

Es cierto, también, que en los últimos diez años se han implementado sistemas de carga y descarga total o parcialmente automatizados en plantas o áreas nuevas que incorporan equipos nuevos.

## SISTEMAS DE CARGA Y DESCARGA AUTOMÁTICOS

Existen diferentes tecnologías de carga y descarga automática para un liofilizador. A grandes rasgos, existen dos grupos de tecnologías:

- Grupo 1, sistemas de carga fila a fila. Estos sistemas tienen un mecanismo para empujar las filas de viales que vienen de la llenadora. De esta forma, se llena de viales cada placa del liofilizador, fila a fila. Para la descarga se puede utilizar un sistema de empuje instalado en la parte posterior de la cámara o utilizar el mismo sistema de empuje de la carga para sacar los viales fila a fila, haciendo la operación inversa.
- Grupo 2, sistemas de carga placa a placa: Este sistema incorpora un vehículo que es capaz de acumular todos los viales (u otros contenedores) que caben en una placa y cargar la placa del liofilizador entera. La descarga se realiza de forma análoga. Este sistema requiere mucho más espacio en clase A para el movimiento del vehículo de carga, pero tiene la ventaja de poder dar servicio a varios liofilizadores con un único vehículo.

Ambos sistemas de carga requieren que los liofilizadores a los que dan servicio estén adaptados para poder integrarse en ellos.

Los dos sistemas dan respuesta al requerimiento sobre carga y descarga de liofilizadores del nuevo Anexo

1, minimizando el contacto entre personas y producto. Pero ¿En todos los escenarios es viable la instalación de este tipo de sistemas?

En muchos escenarios es, sin duda, la mejor opción. Pero en otros no es viable por motivos como coste de la inversión, imposibilidad de utilizar los liofilizadores existentes, cargas pequeñas, formatos especiales, etc. Estos casos representan un porcentaje muy significativo del sector y requieren soluciones adaptadas a sus necesidades.

## SISTEMA DE PROTECCIÓN DEL PRODUCTO CON MEMBRANA DE EPTFE DURANTE LA CARGA, LA DESCARGA Y EL PROCESO DE LIOFILIZACIÓN

Así como los sistemas automatizados de carga y descarga se basan en la idea de aislar las personas del producto, el sistema que se presenta en este artículo se basa en la idea de aislar el producto de las personas. Para ello, se aprovecha la capacidad de la membrana de ePTFE de ser permeable al paso del vapor de agua (u otros solventes), pero en cambio tiene la capacidad de ser impermeable a cualquier partícula, microorganismo o agente contaminante. Estas propiedades hacen de esta membrana un elemento ideal para proteger el producto de posibles contaminaciones durante la carga y la descarga manual, permitiendo la evacuación del vapor de agua del producto durante el proceso de liofilización a través de ella.

Es posible implementar esta solución para cualquier tipo de contenedores (viales, jeringas, ampollas, etc.) e incluso en procesos de liofilización a granel donde, aparte de evitar contaminaciones del exterior, se elimina el fenómeno de pérdida de producto por arrastre del caudal de vapor saliente (flying out).

En el caso de productos de alta potencia donde es necesario proteger al operario, esta solución permite no

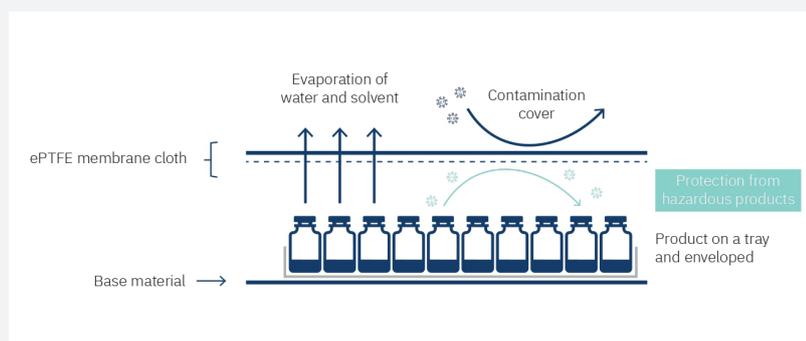


Figura 2. Imagen ilustrativa de las características de la membrana ePTFE, como la permeabilidad al vapor de agua y la capacidad de aislamiento bidireccional, que hacen posible mantener un entorno aséptico en su interior durante un proceso de liofilización.

1

**GARANTIZA** tu proceso de carga y descarga del liofilizador en entorno aséptico.

2

Membrana ePTFE permeable al paso del vapor de agua durante la liofilización.

3

Previene la contaminación del producto y protege al operario.

4

Solución validada, single-use y customizable para cada proyecto.

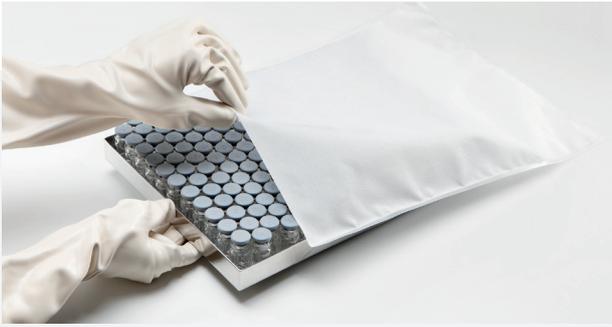


Figura 3. Introducción de la bandeja metálica con viales de producto en el sistema con membrana ePTFE para aislarla del exterior manteniendo el flujo del paso del vapor a través de ella durante el proceso de liofilización.

solo proteger a la persona, sino también asegurar que no quedan residuos en las superficies de los equipos que han estado en contacto con el producto.

La clave de esta solución es poder adaptar el tamaño y formato de la membrana, los procedimientos de trabajo (PNT) de carga y descarga, así como el proceso de liofilización a las necesidades de cada usuario. Dando total cumplimiento a los requerimientos del nuevo Anexo I de la forma más simple posible.

Este artículo se centra en la implementación de esta solución en un laboratorio donde se realiza una carga y descarga manual de viales liofilizados en entorno aséptico.

Proceso de carga:

De la línea de llenado, se obtienen los viales dosificados, pretaponados y posicionados sobre bandejas porta producto en entorno clase A.

El producto se separa de las personas mediante una barrera física, como podría ser un RABS. En este caso, se accede a él a través de los guantes.

La bandeja con el producto se posiciona dentro de una bolsa donde la cara superior es de ePTFE y la cara inferior

es de polipropileno. Cuando la bandeja está en el interior de la bolsa, se sella el conjunto con un sistema de pinza estanca. Una vez cerrada la bolsa, ésta puede ser cargada manualmente dentro del liofilizador por un operario.

Cuando el proceso de liofilización ha finalizado y los tapones han sido introducidos totalmente dentro de los viales, se inicia el proceso de descarga manual. Cada bandeja se posiciona en una mesa donde un operario, a través de una barrera física y guantes, saca los viales de la bolsa y los posiciona en la entrada de la línea de capsulado.

¿Qué implicaciones tiene en el proceso de liofilización el hecho de tener los viales embolsados?

1. Protección del producto en el interior del liofilizador  
El interior del liofilizador no cumple condiciones de clase A, no hay flujo laminar ni en la cámara, ni en el condensador y tampoco existe un sistema de monitorización de partículas. El movimiento del castillo de placas, que se debe realizar durante la carga del producto y al finalizar el ciclo para cerrar los viales, incorpora un rozamiento metal-metal que genera partículas en el entorno donde se encuentran los viales abiertos y, por lo tanto, el producto expuesto.

2. Proceso de liofilización  
Como se ha mencionado anteriormente, la membrana de ePTFE es permeable al vapor de agua, aunque su presencia genera una pérdida de carga ( $\Delta P$ ) que depende del caudal de vapor de salida. A más caudal más diferencia de presión entre el interior y el exterior de la bolsa. Una subida de presión en el interior de la bolsa, es decir,

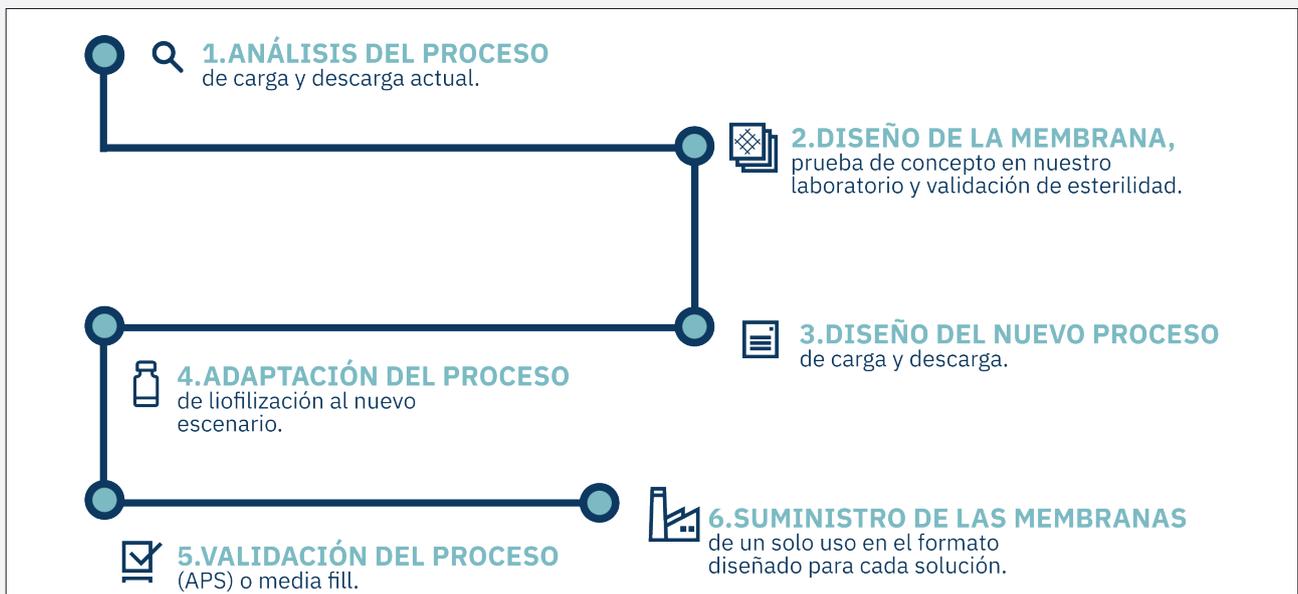


Figura 4. Hoja de ruta de pasos a seguir para la implementación de la solución del sistema con membrana ePTFE en un proceso productivo que implique carga y descarga manual de un liofilizador.

en el entorno del producto, significa un incremento de temperatura en el frente de sublimación. Sin duda será necesario adaptar el proceso de liofilización a las nuevas condiciones establecidas.

### 3. Taponado de los viales

Al finalizar el secado secundario, se realiza el proceso de taponado de viales presionándolos con la placa superior y, de esta forma, introduciendo el tapón en todos los viales. Esta operación, teóricamente simple, puede presentar algunos inconvenientes dependiendo del material del tapón y su diseño. Es común que durante esta operación algunos viales queden adheridos a la placa superior y se rompan al caer. Este fenómeno, conocido por todos los usuarios de liofilizadores industriales, es uno de los principales causantes de mermas. El sistema de protección de viales con la membrana de ePTFE elimina por completo este fenómeno ya que el tapón no tiene contacto directo con la placa superior, eliminando al 100% la posibilidad de mermas por esta causa.

4. Frecuencia de esterilización y limpieza de liofilizador. Dentro de la estrategia de control de contaminación (CCS) que introduce la nueva norma, se deberá justificar la frecuencia de esterilización y limpieza del equipo. Teniendo en cuenta que el producto se carga protegido por una membrana que solo permite la salida de vapores de agua, será posible justificar una baja frecuencia de estos procesos auxiliares.

### CONCLUSIONES

El nuevo Anexo I de las GMP incorpora cambios significativos. Este cambio normativo tiene un gran impacto en la industria, así que buscar la solución que mejor se adapte a cada escenario es clave para continuar siendo competitivos.

El sistema de protección del producto mediante membrana de ePTFE es una alternativa a los sistemas de carga y descarga automática para cumplir con los requerimientos del nuevo Anexo I de las GMP ●

*media partner*  
*líder del sector*



**F+** Farmespaña  
Industrial  
Revista Profesional para Promotores de la Industria Farmacéutica y Tecnológica en Alimentos

INDUSTRIA  
COSMÉTICA

**energética**

ECOCONSTRUCCIÓN

**FARMABIOTEC**  
Revista de biotecnología aplicada a la salud

PHARMA INDUSTRIAL  
**PI+INDIA**

**energetica**  
INDIA

📍 Pollensa, 2 - Ed. Artemisa, Of. 12 • 28290 Las Rozas (Madrid) ☎ +34 916 308 591

✉ info@grupo-omnimedia.com 🖱 grupo-omnimedia.com