

Módulo de Formas Orales Sólidas de CEMILFARDEF (Colmenar Viejo)

Pérez Cortés, FJ; Cruz López, FJ; Sánchez Ramos, JJ

Introducción

El módulo de Formas Orales Sólidas en las nuevas instalaciones del CEMILFARDEF en Colmenar Viejo ha sido diseñado para cumplir con los requerimientos exigidos por la Directiva 2003/94/CE de medicamentos y medicamentos en investigación de uso humano. Y para poder cumplir con garantías con la OM 53/2004 por la que se establece el peltilorio de farmacia del Ministerio de Defensa, en la fabricación de comprimidos y cápsulas como único laboratorio productor de medicamentos adscrito a la Administración General del Estado.

Objetivos

El módulo de Formas Orales Sólidas se ha diseñado y construido con el objetivo de adecuarse a las operaciones a realizar, minimizando el riesgo de errores y permitiendo una limpieza y mantenimiento eficaces que eviten la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos. La instalación dispone de la iluminación, temperatura, humedad y ventilación adecuada para proteger a los productos durante las etapas de fabricación; además de evitar la entrada de insectos u otros animales, así como personal no autorizado.

Contextualización del módulo de FOS

• Climatización:

La Unidad de Tratamiento de aire (UTA) es un sistema complejo compuesto por distintos módulos, dependientes unos de otros, para finalmente proporcionar aire que cumpla con las especificaciones marcadas en cada sala. Podemos diferenciar dos grupos de salas en lo que a suministro de aire se refiere:

a) **Las conectadas al módulo central de producción de aire primario para producción (sistema central):** Se trata de un módulo de tratamiento de aire primario, formado por un filtro grueso G-4, filtro fino F-7, ventilador impulsor y baterías de frío y calor para la obtención de la humedad relativa adecuada a las especificaciones, apoyadas por un sistema de humectación mediante vapor limpio. Este módulo es capaz de tratar un volumen de 21.193 m³/hora, para entregárselo a los 17 módulos de generación de aire secundario, que a su vez lo distribuyen por las distintas salas a las que se encuentran conectados. El módulo de producción de aire secundario dispone de un filtro fino F-7, filtro fino F-9, ventilador impulsor y baterías de frío y calor para el ajuste de humedad relativa. A nivel de salas, en función de la parte del proceso y su criticidad, éstas disponen o no de filtro de alta eficacia HEPA H-14, que constituye la última fase de tratamiento del aire antes de su entrega en sala.

b) **Las no conectadas a un módulo central de producción de aire primario (sistema dedicado):** En estos casos existen módulos independientes de tratamiento primario, que trabajan con volúmenes de aire mucho menores que en el caso anterior. Se trata de módulos autónomos con la misma filosofía: un filtro grueso G-4, un filtro fino F-7, sistema secador para controlar la humedad relativa y un ventilador impulsor. Cada uno de los módulos de tratamiento de aire primario abastece de aire pretratado a sus correspondientes módulos de tratamiento de aire secundario, que en todos los casos están compuestos por una bomba de frío, una bomba de calor, un sistema impulsor de aire y un filtro fino F-9. Las salas con esta configuración requieren un mayor ritmo de renovación de aire por ser zonas en las que se genera una mayor cantidad de polvo (muestreo, pesadas, lavado, compactado, mezcla, compresión, encapsulado, etc.). La disposición de módulos de tratamiento primario del aire independientes, tiene la ventaja de que el control de las variables del sistema es más simple, y también dota a la UTA de flexibilidad para la creación de pequeñas zonas HVAC autónomas. Todas las salas que tienen abastecimiento de aire con esta configuración, disponen de filtros HEPA H-14, para realizar la entrega final de aire.

Las dos modalidades de climatización para las salas de FOS permiten alcanzar las prestaciones requeridas, y que se reflejan en la figura 1. En el siguiente cuadro se define el número máximo de partículas por m³ (EN ISO 14644):

Para poder contener la contaminación que genera el proceso en forma de polvo, existe sobrepresión en los SAS, con respecto a las salas de proceso y al pasillo circundante. De esta forma se consigue contener el polvo generado en las salas de proceso, y evitar posibles contaminaciones cruzadas de materias primas entre los distintos

Grado	Número máximo de partículas de tamaño igual o superior al indicado en la tabla permitido por m ³			
	En reposo		En funcionamiento	
0,5 µm	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Sin definir	Sin definir

productos que se van a manufacturar de forma simultánea. En este módulo de producción (cápsulas y comprimidos) el principal riesgo es la contaminación entre productos. Por eso en todos los SAS de acceso a las salas de proceso, existe la mayor presión del módulo de FOS y de la planta (45 Pa). El pasillo de la zona de sólidos orales (30 Pa) también está sobrepresionado respecto a las salas de proceso (15 Pa), actuando como una segunda barrera a la contaminación cruzada.

La zona de lavado de equipos y utensilios, por su especial criticidad, se encuentra infrapresionada respecto a las salas circundantes. De esta forma se genera una contención de forma inversa a como se hace en las salas de proceso de FOS, y se evita que los posibles contaminantes salgan de ella.



Fig. 1: Clasificación GMP de las Salas Limpias

Contextualización módulo de FOS

• Captación de polvo:

El sistema de captación de polvo de la instalación está compuesto por un sistema de conductos y un equipo de captación con ventilador capaz de aspirar un caudal de 11.600 m³/h, que permiten extraer el polvo que se genera debido al proceso en sala. De esta forma se pretende minimizar el riesgo de contaminación cruzada y el riesgo para la salud del operador presente en sala. Todas las salas de compactación, de mezcladores, encapsuladoras, máquinas de comprimir, blisteadoras para acondicionamiento primario de comprimidos y lavadero: disponen de servicio para retirada de polvo en suspensión.

De esta forma, mediante el equipo de captación, se centraliza el punto para extracción y almacenamiento de polvo de la instalación, en un equipo que se encuentra aprobado para uso ATEX para grupo II (industria de superficie para nivel de protección normal) 3D (por atmósfera de polvo).

• Aire comprimido:

La planta dispone de un servicio de aire comprimido, para dotar a los equipos de proceso que lo requieran y para facilitar el secado tras las operaciones de limpieza. El sistema está constituido por: dos compresores de tornillo estacionarios de una etapa con inyección de agua accionados por motor eléctrico, que trabajan de forma alterna, para mejorar su rendimiento y alargar la vida de los mismos; dos secadores de aire por adsorción para la eliminación de la humedad del aire comprimido generado; un depósito pulmón de 2000 L para almacenamiento de aire comprimido para alimentar al lazo de aire comprimido y alargar la vida de los compresores; un filtro submicrónico de 0,1 µm al inicio del lazo y filtros terminales en los puntos de uso de 0,22 µm en aquellos puntos en los que el aire comprimido entre en contacto con producto y de 5 µm en el resto de equipos de proceso. Este sistema permite ofrecer 6 bar de presión en todos los puntos de uso del lazo de aire comprimido.



Fig. 2: Cascada de presiones en planta de producción

Contextualización módulo de FOS

• Agua purificada:

En el módulo de FOS es necesario servicio de agua purificada en algunos puntos de uso como las salas de compactado, sala de tamizado y molienda, sala de mezcladores, sala de coating o granulación húmeda y sala de control en proceso. En las salas de coating o granulación húmeda se requiere este servicio para el proceso de fabricación en sí, en el resto, el agua purificada se requiere para realizar el aclarado final de los equipos una vez se ha efectuado la limpieza. Para la obtención de esta agua purificada se emplea un proceso de ósmosis inversa a partir de agua sanitaria de red, pretratada previamente en salas técnicas de la instalación. El proceso de obtención del agua purificada comprende:

- Filtración (luz de membrana de 50 µm).
- Suavización (proceso de eliminación de cationes como Ca²⁺, Mg²⁺, reemplazándolos por cationes Na⁺).
- Dosificación de metabisulfito sódico (eliminación del Cl⁻ del agua para proteger las membranas de ósmosis inversa).
- Filtración (luz de membrana de 5 µm).
- Ósmosis inversa (capacidad de producción de 500 L/h).
- Lámpara de U.V. para la eliminación de posible contaminación biológica.

El equipo cuenta con un sistema de intercambiadores calor/frío para mantener el agua durante su tratamiento y distribución mediante el lazo, a una temperatura de 18°C, minimizando así la proliferación microbiana.

• Drenajes:

En la instalación conviven dos tipos de drenaje para evacuar los residuos líquidos de proceso y limpieza. Uno que vierte directamente a la red de saneamiento de la base, para aquellos vertidos que no contengan residuos potencialmente tóxicos, y un sistema de drenaje controlado que vierte a un depósito para su posterior tratamiento por gestor de residuos autorizado.

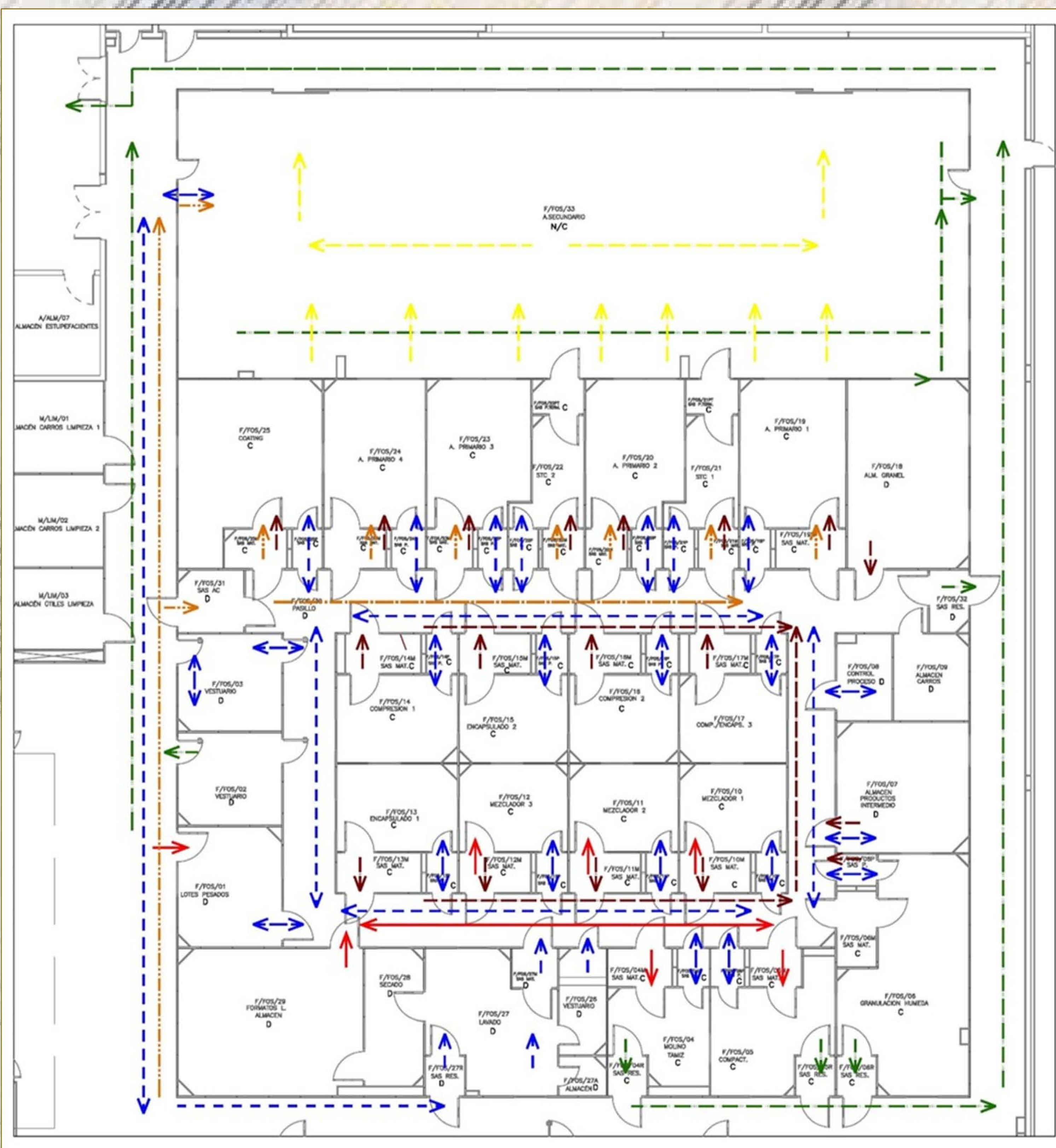


Fig. 3: Flujos en el módulo de Formas Orales Sólidas

Contextualización módulo de FOS

• **Flujos:** En la figura 3 se reflejan los flujos de personal, de producto (intermedio y terminado), de materias primas, de materias de acondicionamiento y de residuos. Dichos flujos, junto con el diseño y uso de la instalación y equipos, las características físico-químicas de las sustancias activas, las características del proceso y los procesos de limpieza son de gran importancia para controlar los riesgos de contaminación cruzada que aparecen en las distintas etapas de fabricación. En el módulo de FOS, que por su actividad es el más susceptible de sufrir este tipo de eventos, se ha dotado a todas las salas de proceso de un SAS de materiales y otro de personal para diferenciar convenientemente los flujos. El flujo de residuos también se ha segregado mediante los correspondientes SAS.

Lineas de producción de sólidos: El módulo de Formas Orales Sólidas dispone de 4 líneas de fabricación compuestas por:

- Equipos compactador, tamizadores y molino: Permiten la compactación, tamización y molienda, de aquellos polvos que por su naturaleza muy cohesiva dificultan su compresión o encapsulación, de esta forma se mejoran sus propiedades granulométricas y de flujo.
- Mezcladores: Se dispone de tres mezcladores, 2 en "V" (400 y 600 litros de capacidad máxima útil), y 1 mezclador biconico (200 litros de capacidad útil), para el proceso de mezcla de los principios activos y excipientes de cada lote.
- Encapsuladoras: Se dispone de dos equipos para dosificación en cápsulas de la mezcla de producto. Uno con de ellos con capacidad máxima para producir hasta 40.000 cápsulas/hora y otro para alcanzar hasta 60.000 cápsulas/hora. Ambos equipos cuentan con un grupo de control estadístico de peso para realizar un control en proceso representativo, que verifique que la dosificación que se está realizando del producto es la correcta. En el módulo de FOS existe capacidad para trabajar con cápsulas de tamaños: 2, 0 y 0L.
- Máquinas de comprimir: Se dispone de dos prensas para obtención de comprimidos con capacidad de producción de hasta 120.000 comprimidos/hora.
- Líneas de acondicionamiento primario y secundario: Se dispone de cuatro líneas de acondicionamiento, contando cada una de ellas con 1 blisteadora para acondicionamiento primario; una estuchadora para estuchado y dotación de prospecto; un grupo de control dinámico de peso para la comprobación durante el proceso de la no ausencia de comprimidos, cápsulas o prospecto en estuche definitivo; y encajadora para acondicionamiento terciario.

Además de los equipos para producción ya indicados, en el módulo de FOS existen dos salas dotadas con los servicios necesarios para la implantación de un sistema para granulación húmeda y otro de recubrimiento de comprimidos que serán convenientemente equipadas.

Conclusiones

El módulo para fabricación de Formas Orales Sólidas de las nuevas instalaciones del Centro Militar de Farmacia, ha sido diseñado y construido para hacer posible la fabricación de comprimidos y cápsulas con todas las garantías exigidas por las Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea. Dando cumplimiento a la OM 8/2014, la instalación podría asumir con todas las garantías de calidad, la fabricación de formas sólidas que se consideran básicas para la atención a la salud de los miembros de las Fuerzas Armadas en los campos logístico-operativo y asistencial: así como la fabricación de aquellos medicamentos cuya fabricación sea necesaria por causas excepcionales o se trate de antídotos ante agresiones nucleares y químicas.



Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales e Igualdad. Guía de Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea. Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. (03-03-2014).
2. Whyte W. Cleanroom Design. Segunda Edición. Chichester: John Wiley & Sons; 1999.
3. Whyte W., Eaton T. A cleanroom contamination control system. European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences. 2002. 7(2):55-61.
4. UNE-EN ISO 14644. Salas limpias y locales anexos. (Febrero-2001).
5. Whyte W. Cleanroom Technology: Fundamentals of Design, Testing and Operation. Primera Edición. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2001.