



**Il contenimento nella lavorazione di sostanze  
attive e altamente attive:**



**I sistemi di trasferimento**

**Ing. Marco Falorni, CO.RA.**

# Agenda

---



- Concetti base per l'elaborazione di una strategia di contenimento
- Le connessioni: importanza, criteri di progettazione, obiettivi
- Sistemi di connessione ad alto contenimento
- Sistemi a contenimento intermedio
- Accessori: ruolo, importanza e tipologie
- Accessori: esempio di integrazione con sistemi ad alto contenimento
- Conclusioni



# Concetti base per l'elaborazione di una strategia di contenimento



## Rischio di esposizione

Valore numerico estrapolato da appositi strumenti di analisi che calcolano la combinazione di quantità gestita, tempo di esposizione e potenziale di emissione



## Bande di esposizione

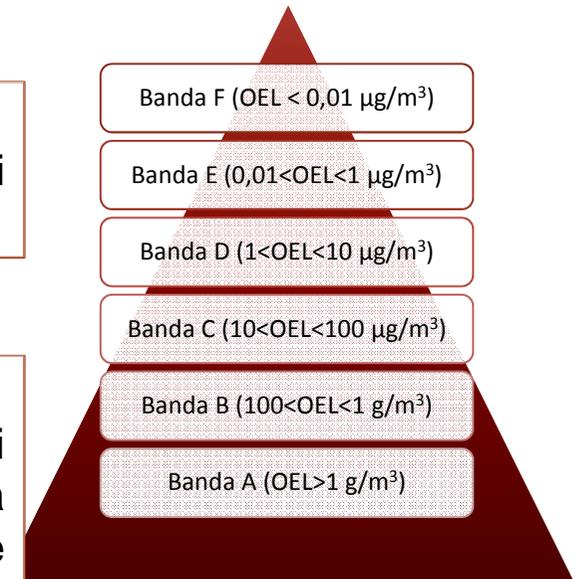
Accanto al rischio di esposizione si tiene conto del grado di pericolosità del materiale



## Strategia

Sulla base del *rischio di esposizione* e della *banda di esposizione* si definisce la strategia di contenimento da adottare: una combinazione di fattori non soltanto impiantistici, ma che determinano anch'essi la riuscita del progetto:

- SOP
- Addestramento del personale
- L'invecchiamento dell'impianto e manutenzione



# Concetti base per l'elaborazione di una strategia di contenimento



		Rischio di esposizione			
		1	2	3	4
Banda di contenimento	A	STRATEGIA 1	STRATEGIA 1	STRATEGIA 1	STRATEGIA 2
	B	STRATEGIA 1	STRATEGIA 2	STRATEGIA 2	STRATEGIA 3
	C	STRATEGIA 2	STRATEGIA 3	STRATEGIA 3	STRATEGIA 4
	D	STRATEGIA 3	STRATEGIA 3	STRATEGIA 4	STRATEGIA 4
	E	STRATEGIA 4	STRATEGIA 4	STRATEGIA 4	STRATEGIA 5
	F	STRATEGIA 5	STRATEGIA 5	STRATEGIA 5	STRATEGIA 5

STRATEGIA	ESEMPIO
1	Scarico aperto, uso di contenitori a bocca libera
2	Ventilazione generale, uso di contenitori a bocca libera, trasferimento con uso di dispositivi di protezione individuale
3	Aspirazione localizzata trasferimento contenitori chiusi con uso di connessioni flessibili, uso di dispositivi di protezione individuale
4	Contenitori chiusi con valvole ad alto contenimento, sistemi di intercettazione localizzata, uso di connessioni flessibili, uso di dispositivi di protezione individuale, uso di sistemi a liner continuo
5	Operazioni ad operatore remoto, isolatori, manipolatori robotici

# Le connessioni: importanza nella definizione della strategia



**Dalla strategia 3 in poi è necessario implementare adeguati sistemi di connessione:**

Indipendentemente dalla tipologia di operazione produttiva e dall'impianto usato – essiccatori, miscelatori, mulini, ecc.- sarà necessario trasferire gli API da un'attrezzatura ad un'altra:



- *Tale fase è ubiquitaria ad ogni passaggio da un sistema a un altro*
- *Le connessioni intervengono sul punto di emissione che inevitabilmente si creano sulle macchine (A,B) per consentire le fasi produttive*
- *Le connessioni devono seguire le fasi di sviluppo del processo produttivo (operazioni, macchine, impianti, lay out) per garantire un'elevata efficienza nell'uso degli impianti*

# Concetti guida nella progettazione e scelta delle connessioni:



- **Accessori:** tutte le connessioni dovranno essere dotate di sistemi adiuvanti per adattarne il funzionamento alle modalità operative richieste in reparto
- **Contenimento delle fasi operative:** oltre che nel suo normale funzionamento, la connessione deve limitare gli interventi “aperti” e con operatore esposto- es. lavaggio- che devono essere ridotti e resi sicuri
- **Sicurezza a 360°:** oltre al rischio chimico è necessario proteggere l’operatore dal rischio fisico e da altre situazioni pericolose dell’ambiente di lavoro (es. zone classificate ATEX)
- **Integrazione progettuale:** la visione globale del processo può aiutare a inserire l’impianto di contenimento e il suo funzionamento in modo organico all’interno del ciclo produttivo, in modo da avere un upgrade equilibrato e lineare con le operazioni produttive (non deve generare “colli di bottiglia”)
- **Integrazione GMP:** l’uso delle tecniche di Quality Risk Management deve seguire la scelta, progettazione e vita operativa del sistema, al fine di garantire che esso si inserisca nel contesto GMP non solo per i criteri inerenti alla cross contamination



## Obiettivi del sistema di connessione

---

- Mantenere la conformità alle **GMP**
- Integrarsi con le attrezzature esistenti: elevata **personalizzazione** costruttiva e **flessibilità** di utilizzo
- Essere efficaci tramite l'esecuzione di **procedure** a carico dell'operatore **semplici, concise e "a prova di errore"**
- Riduzione con tendenza fino all'eliminazione del rischio di contaminazione
- In caso di contaminazione garantire che la stessa sia localizzata un **area di processo e facilmente pulibile**
- Integrarsi con le attrezzature di contenimento **"ridondanti"** o **previste dai piani di emergenza**

# Sistemi di connessione ad alto contenimento:

## Sistemi ad anello mobile



### Anello mobile:

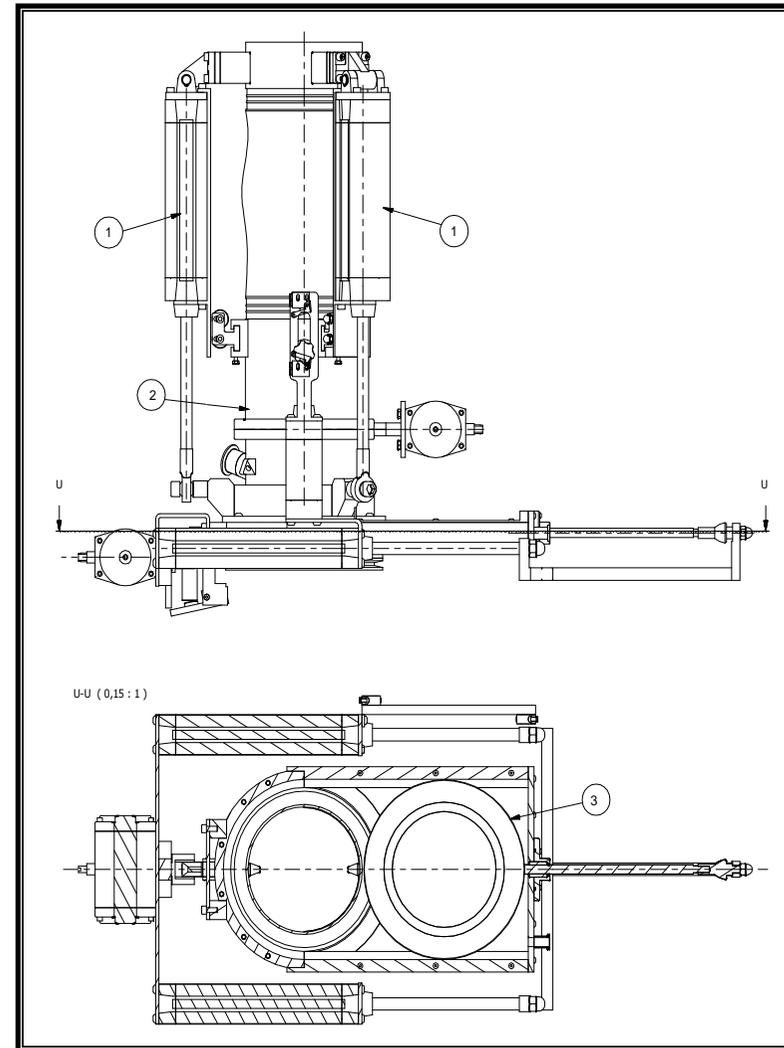
- la valvola di chiusura della *macchina ricevente* (es. *BIN*) una volta connessa al sistema viene messa in contatto con la tubazione di scarico della *macchina da servire* (es. *essiccatore rotante*) grazie ad un anello mobile che scendendo va a contatto direttamente con la guarnizione di tenuta della *macchina ricevente*.

### Pistoni di movimentazione:

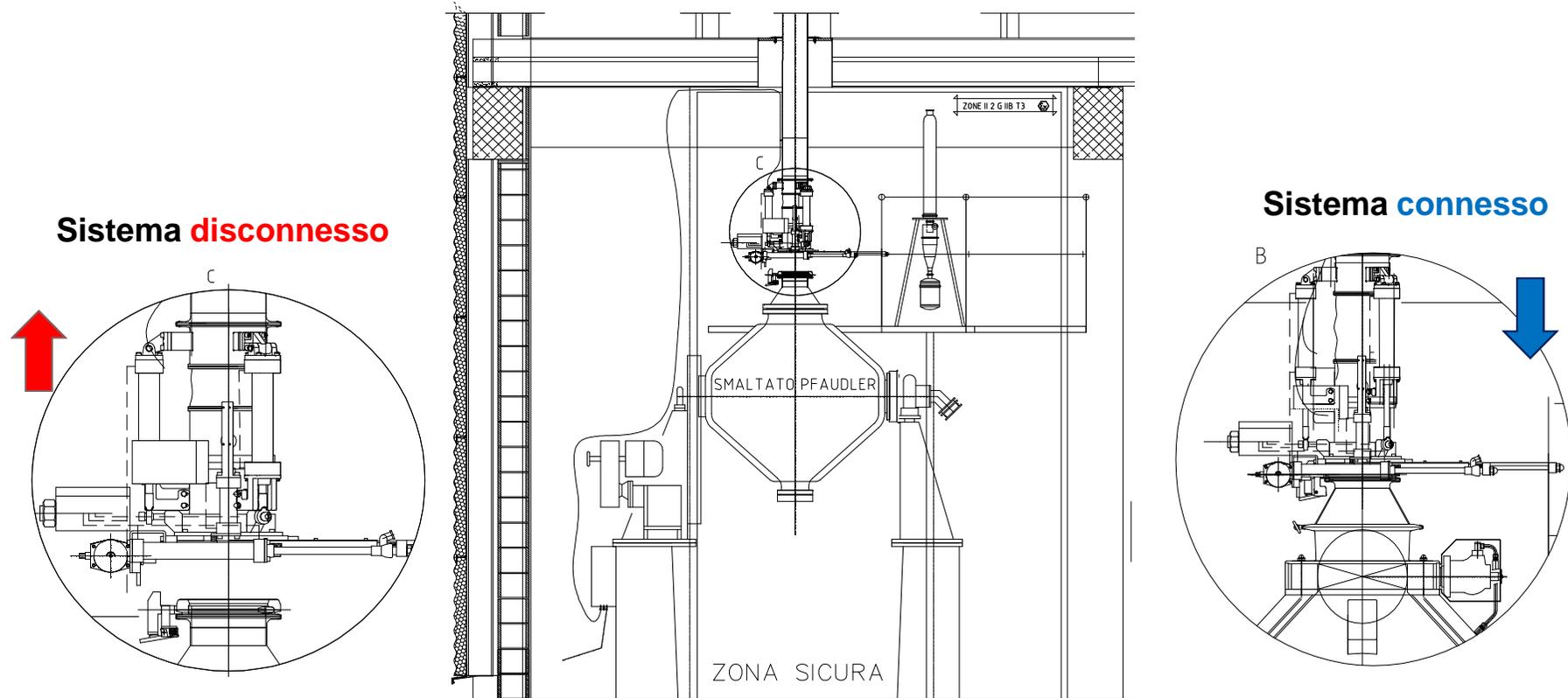
- sono gli attuatori pneumatici che consentono la salita/discesa e che garantiscono il recupero di eventuali disassamenti in caso di assenza di planarità della *macchina ricevente*; inoltre la loro corsa è variabile per il recupero delle quote.

### Sistema di chiusura con estrattore:

- è un sistema che tramite lo scorrimento di un disco di chiusura garantisce che alla disconnessione la porzione di tubo usata per lo scarico (anello mobile) non venga in contatto con l'esterno.



# Sistemi di connessione ad alto contenimento: Sistemi ad anello mobile



## Vantaggi

- Alto livello di contenimento
- WIP/CIP integrati
- Recupero quote e decentramento macchine

## Svantaggi

- Sistema complesso
- Richiede progettazione accurata

# Sistemi di connessione ad alto contenimento:

## Sistemi di connessione a valvole accoppiate

---



Il loro funzionamento prevede:

- che i punti di connessione di due impianti siano dotati di una speciale valvola a farfalla “*di accoppiamento*”, in posizione di chiusura
- in fase di connessione una delle due valvole a farfalla si *accoppia* con l'altra in modo da formare una valvola unica, in cui le facce esterne delle singole valvole a farfalla vengono a contatto.
- quando la valvola si apre (le due farfalle unite girano sullo stesso asse di rotazione), lungo il corpo della valvola le facce a contatto con il prodotto sono le stesse che, a impianti disconnessi, erano a esposte verso l'interno degli impianti.

### Vantaggi

- Alto livello di contenimento
- WIP/CIP integrati

### Svantaggi

- Sistema complesso che richiede spesso interventi sulla movimentazione delle macchine oggetto dell'implementazione
- Richiede progettazione accurata



# Sistemi di connessione ad alto contenimento:

## Sistemi ad alto contenimento vari

---



### Sistemi con valvola sovrapposta

- Hanno il vantaggio di essere molto semplici, in quanto lungo la connessione la valvola della macchina da servire e quella della macchina ricevente sono messe in contatto tramite una porzione di tubo dotato di sistema di lavaggio.
- Tale sistema di lavaggio consente di aspirare residui di lavorazione prima che la tubazione di collegamento sia disconnessa, riducendo i fenomeni di contaminazione.

### Sistemi con valvola a cono

- Sono stati ideati per lo scarico di grossi quantitativi di materiale e per evitare la formazione di ponti e altri fenomeni di aggregazione delle polveri che impediscono lo scarico.
- La valvola è costituita da un cono che penetra all'interno del prodotto, creando un lume nella tubazione di scarico all'interno del quale fluisce il Bulk.
- I modelli base sono stati integrati con sistemi di lavaggio (con fluido gassoso o liquido) che consente l'eliminazione dei residui di prodotto al momento della disconnessione del sistema, riducendo i fenomeni di contaminazione.



# Sistemi di connessione ad alto contenimento:

## Sistemi ad alto contenimento vari

---



### Sistemi con valvola a porta

- Sono stati inizialmente ideati per essere associati ad un glove box o altra struttura all'interno della quale è possibile intervenire manualmente per azionare la connessione
- Il principio di funzionamento è il seguente:
- all'interno del glove box risiede la *parte attiva* del sistema, cioè un disco incernierato alla bocca di collegamento
- quando il tubo di trasferimento è connesso al glove box, l'estremità di chiusura del tubo (*parte passiva*) si accoppia alla *parte attiva* e viene trascinato solidalmente con essa al momento dell'apertura della valvola
- Si crea una connessione in cui le parti a contatto con il prodotto non vengono in contatto con l'ambiente esterno, riducendo così i fenomeni di contaminazione



# Sistemi di connessione a contenimento intermedio:

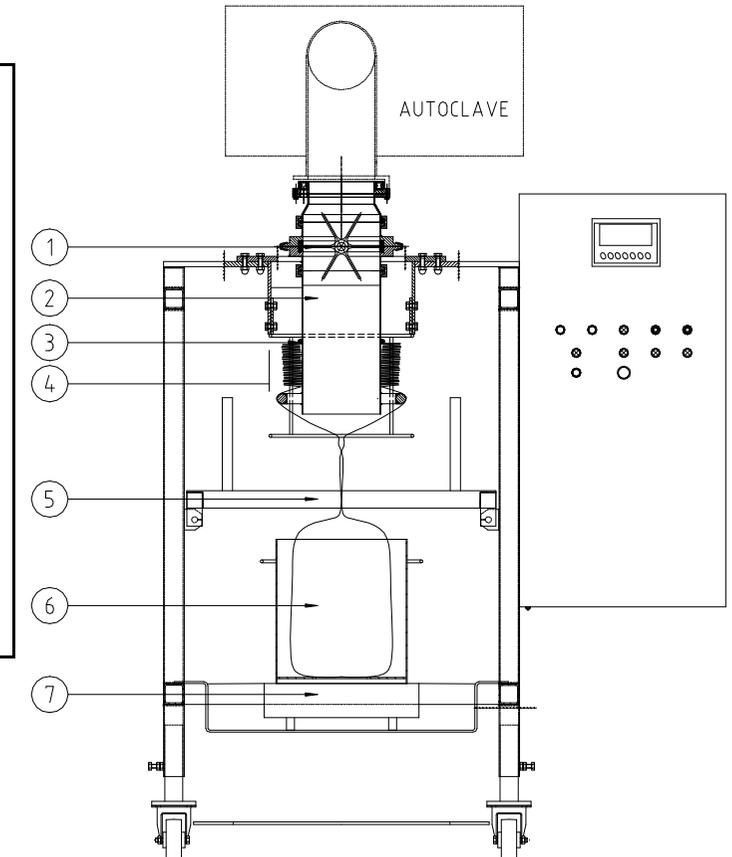
## Sistema di chiusura a liner continuo



1. Compensatore di silicone integrato con valvola dosatrice
2. Tubazione in Acciaio Inox
3. Giunzione clamp per fissare ermeticamente la testa del liner
4. Raggiera di accumulo del liner
5. Piastra di termosaldatura
6. Fustino contenente il liner già formato
7. Bilancia pesa fusti interfacciata con il sistema di dosaggio dell'impianto

### Vantaggi

- Costo basso
- Semplicità di integrazione con le attrezzature esistenti



### Svantaggi

- Il livello di contenimento dipende dalla manualità dell'operatore



## Accessori

---

Sono fondamentali per ottenere connessioni ad alto contenimento; spesso ovviano a problemi applicativi delle migliori tecnologie consentendo l'implementazione laddove senza è impossibile.

- **Aspirazioni localizzate:** sono usate come sistemi di protezione ridondante in caso di malfunzionamenti del sistema (sistemi di emergenza). Possono essere fissi o mobili ed esiste grande varietà di soluzioni tecniche
- **Cicloni:** ogni punto di emissione sottoposto a contenimento genera particelle -in genere caratterizzate da moto turbolento- che dovranno essere appositamente canalizzate, dall'interno degli impianti fino alla filtrazione/smaltimento finale. Esistono modelli in grado di recuperare particelle dimensionalmente inferiori ai 5  $\mu$ .
- **Valvole per pressioni elevate:** qualsiasi sistema di contenimento deve accoppiarsi con la bocca di carico/scarico dell'impianto, che a sua volta sarà dotata di un apposito sistema di chiusura: è fondamentale che lo stesso garantisca la tenuta alle condizioni operative richieste. In tal caso possono essere progettate valvole che garantiscono tenuta fino a 3 Bar e Temperature operative fino a 140°C.



## Accessori:

### Compensatori elastomerici



- **Uso:** riducono/annullano le vibrazioni tra gli impianti connessi; recuperano quote/decentramenti tra le macchine da accoppiare
- **Criticità produttiva:** come per tutti gli elastomeri, oltre alle caratteristiche del materiale conforme alle GMP, è fondamentale che l'ambiente dove avviene il processo produttivo (stampaggio a caldo) sia "di livello farmaceutico" al fine di evitare l'inclusione di particelle contaminanti all'interno dell'elastomero e il rilascio nel prodotto durante l'uso.

#### Vantaggi

- elevata compatibilità chimica (vedi figura rivestimento interno in PTFE)

#### Svantaggi

- Costo, maggiore di analoghi in Acciaio Inox





# Integrazione con sistemi ad alto contenimento: **Manipolatori, colonne di sollevamento oleodinamico**

---

Adeguati strumenti di manipolazione consentono di avere lay out e disegno delle operazioni produttive tesi a minimizzare o annullare gli eventi a rischio di contaminazione.

## **L'uso dei manipolatori:**

- consente l'esecuzione dell'operazione produttiva con controllo da remoto, quindi evitando la presenza dell'operatore nella zona d'intervento.
- è l'unica via percorribile quando il rischio di esposizione e la banda di esposizione raggiungono livelli critici (OEL in banda E-F, rischio elevato)

## **Evitando l'intervento dell'operatore si ottiene:**

- **Riduzione del rischio fisico:** si elimina lo spostamento manuale di oggetti pesanti
- **Ridurre del rischio chimico:** l'operatore non è più presente in prossimità del punto di emissione
- Globale aumento di **efficienza del processo produttivo**



# Integrazione con sistemi ad alto contenimento: **Manipolatori, colonne di sollevamento oleodinamico**



**Braccio:** è la struttura fissata allo stelo interno del pistone di sollevamento; essendo solidale con esso, il braccio trasmette i movimenti dello stesso al Bin consentendone la traslazione ed il sollevamento/discesa; è dotato di elemento prensile ad attacco rapido per la connessione dell'attrezzatura da manipolare.

**Pistone di sollevamento:** è formato da 3 steli collegati telescopicamente e solidali tra loro, il Braccio è applicato allo stelo più interno. L'estensione ed il raccoglimento degli steli del pistone di sollevamento determinano rispettivamente i movimenti di salita/discesa.

**Basamento:** all'interno di esso lo stelo più esterno è calettato ad una ruota dentata che viene fatta ruotare per mezzo del motore idraulico. Tramite la ruota dentata la rotazione è trasmessa allo stelo esterno e con esso quella di tutto il pistone.

La rotazione degli steli non è meccanicamente rigida: escluse le posizioni di in cui sono completamente estesi o raccolti, essi sono liberi di scorrere uno sull'altro lungo la loro circonferenza.

Pertanto l'urto della campana contro un ostacolo fortuito non provoca danni in quanto si arresta appoggiandosi contro l'ostacolo: questo è un vantaggio notevole che diminuisce il rischio fisico associato all'attrezzatura.

**Centralina idraulica separata:** in genere locata nel vano tecnico, sono montati gli apparati di potenza, controllo del pistone di sollevamento (gruppo motore/pompa, valvole di comando e controllo).



# Criteri di integrazione con le attrezzature esistenti

---



- Le colonne a sollevamento oleodinamico sono attrezzature statiche che possono essere incluse nella dotazione di primo impianto o installate a posteriori.
- Spesso sono a supporto dei sistemi per realizzare il contenimento (es. per la manipolazione dei glove box), di impianti che richiedono una collocazione micrometrica sulle connessioni ad alto contenimento (es. accoppiamenti BIN-comprimitrice).
- In ogni caso tali attrezzature riducono le manipolazioni a carico dell'operatore ed avendo dei movimenti non vincolati (in caso di urti, ad eccezione delle posizioni tutto esteso a tutto raccolto il movimento si ferma senza recare danno) riducono sensibilmente il rischio fisico.
- Nell'ottica di un'integrazione dell'attrezzatura per abbattere i rischi sul luogo di lavoro, tali applicazioni consentono quindi vantaggi sinergici.

## Vantaggi

- Ideali per applicazioni in ambienti sterili
- Sicurezza della movimentazione

## Svantaggi

- Ingombri
- Strutture fisse ancorate al solaio



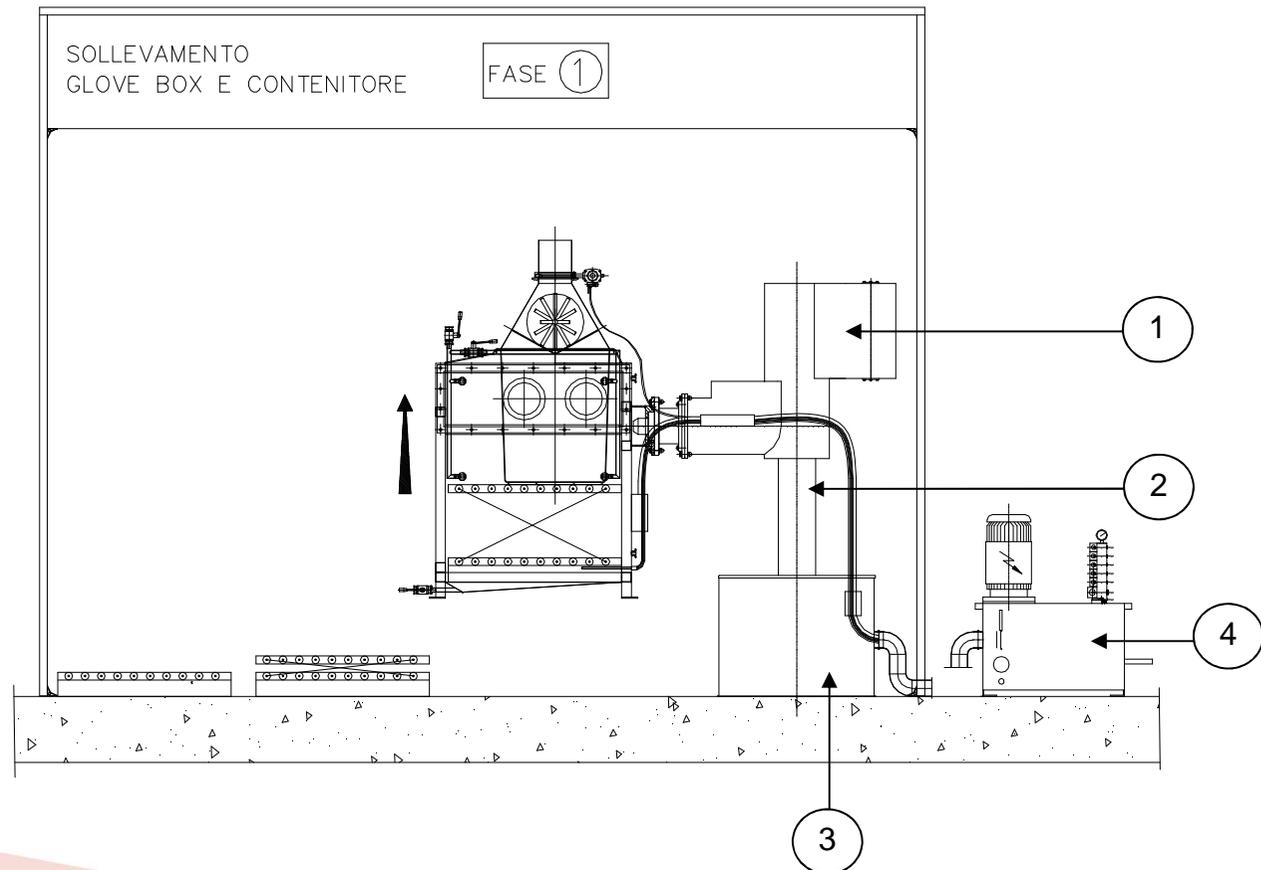
## Accessori:

# esempio d' integrazione per l'alto contenimento



Nell'esempio sotto riportato è schematizzato il funzionamento di una colonna di sollevamento oleodinamica deputata a movimentare un glove BOX dalla posizione di carico (Fase 1) fino alla connessione con un sistema ad anello mobile per lo scarico in un BIN sottostante (Fase 3).

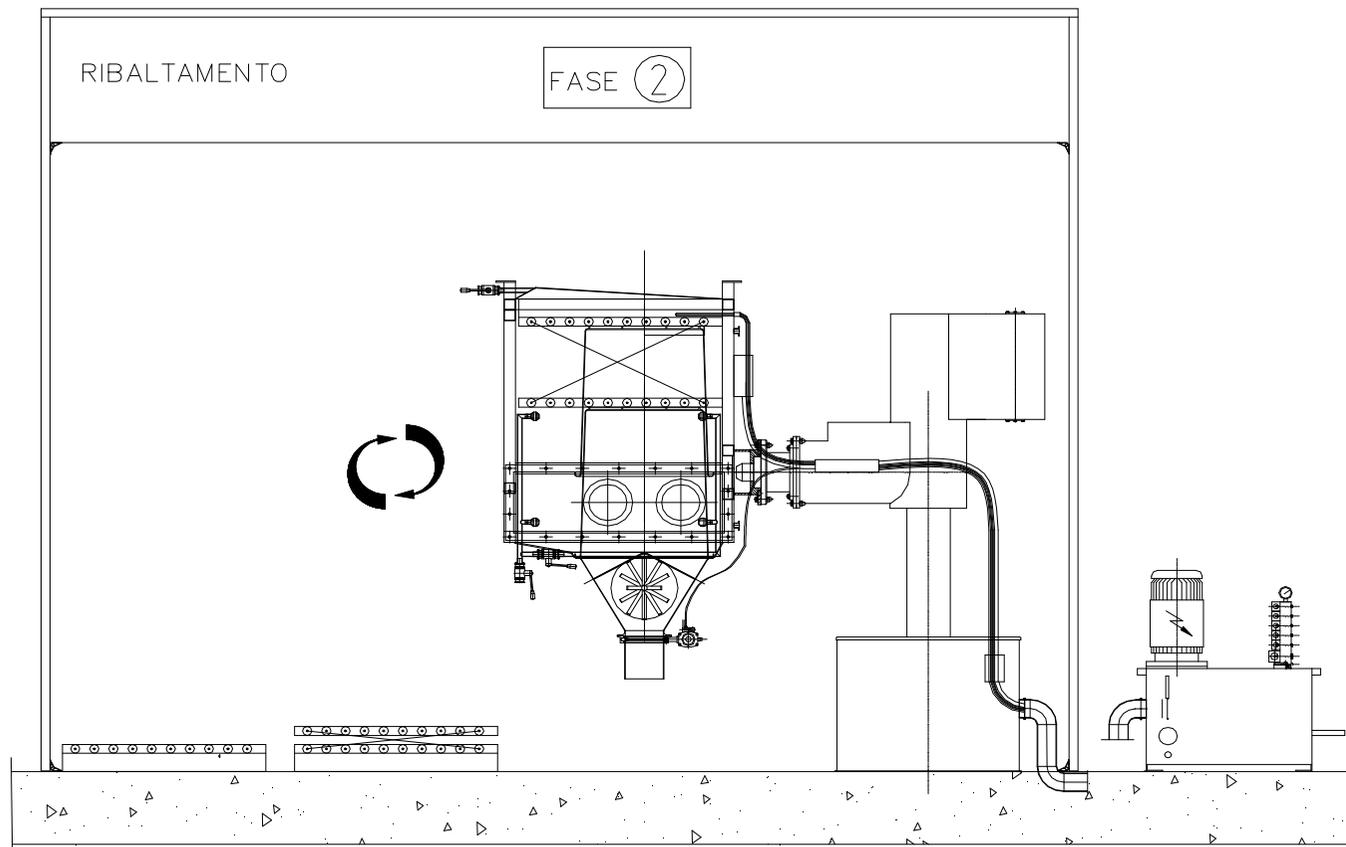
1. Braccio
2. Pistone di sollevamento
3. Basamento
4. Centralina idraulica separata



# Accessori: esempio d' integrazione per l'alto contenimento



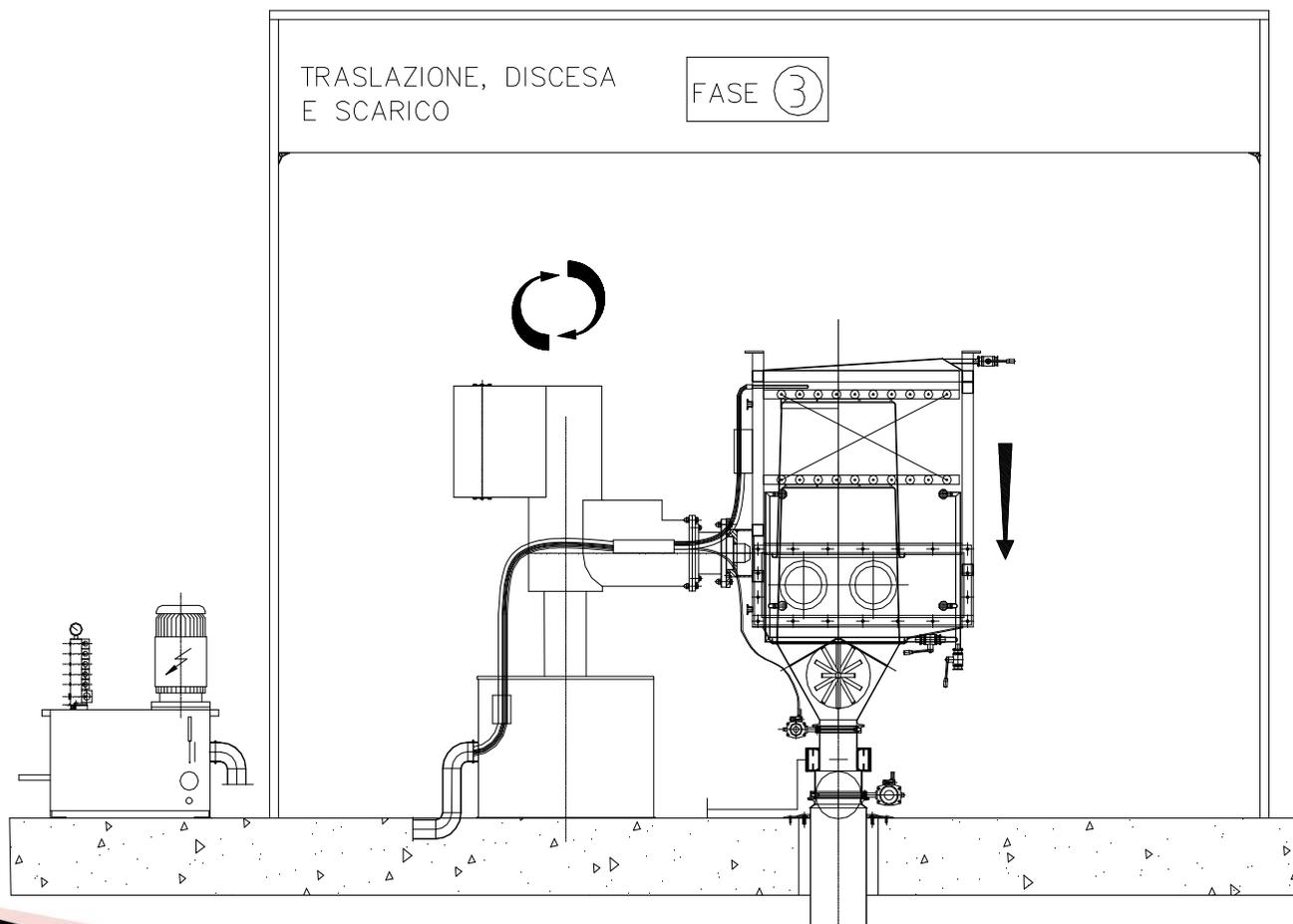
Fase 2 : ribaltamento del glove BOX per la successiva connessione e fase di scarico



# Accessori: esempio d' integrazione per l'alto contenimento



Fase 3 connessione con un sistema ad anello mobile per lo scarico in BIN (sottostante)



# Conclusioni: l'importanza delle connessioni

---



*Una sola connessione gestisce due punti di emissione: macchina A e macchina B*

Riassumendo, per un'ottimale gestione del processo produttivo è necessario:

- valutare il contesto progettuale e operativo **a monte e a valle** della fonte di emissione
- Valutare il processo produttivo in tutte le fasi che possono generare un punto di emissione
- implementare soluzioni tecnologiche di elevata **qualità**
- Adattare e **personalizzare** le connessioni al contesto operativo di reparto e al dettaglio delle macchine da connettere