



micromacchine  
engineering

Welcome



# Isolatori per produzione di API citotossici

2011  
2012

Ing. Matteo Gamberoni (Micromacchine)  
Ing. Marco Soardi (Helsinn)

## Quale containment?



sharing  
knowledge

### IH Terminology refresher

#### OEL Occupational Exposure Limit

A level of exposure to an Airborne Contaminant that is considered safe to nearly all employees

#### OEB Occupational Exposure Banding

- Aligns chemicals in groupings based on OEL if known or inherent toxicity & potency characteristics if no data exists in order to establish safe handling guidelines
- Almost every company has their own version

#### TWA Time Weighted Average

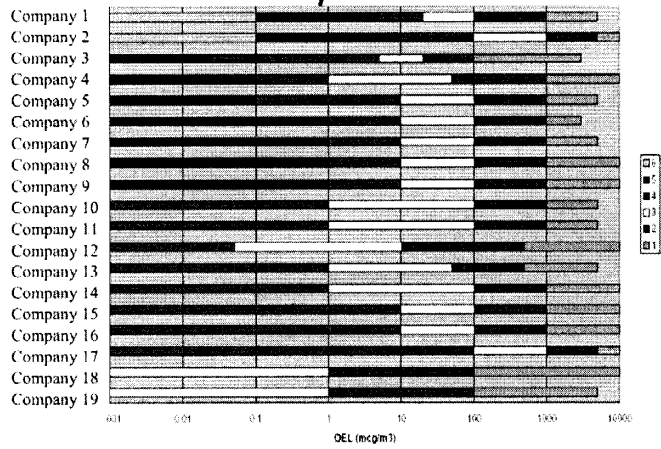
The exposure divided over a time (typically 8 or 12 hours)

#### Task Based

- The exposure over the specific task time
- Also termed "STEL – Short Term Exposure Level"

# Bending cutoff

## Pharma Industry Bands:



## Immaginiamo $10 \text{ ng/m}^3$ :

Un granello di Zucchero pesa circa 3 mg:

- Prendi un terzo di questo granello di Zucchero
- Dividilo per 100'000
- Disperdilo in un contenitore di  $1 \text{ m}^3$
- Hai ottenuto una concentrazione di  $10 \text{ ng/m}^3$

## Concetto di contenimento non solo “OEL”

- > Il posizionamento di un prodotto all'interno di una Categoria o Banda non è determinato esclusivamente dai valori di OEL, ma principalmente sugli aspetti qualitativi di tossicità ed attività dell'API.
- > In base a quanto sopra, in conseguenza ad una valutazione del rischio, ci sono **altri** fattori da considerare:
  - Training;
  - Quantità manipolate;
  - Tipo e frequenza della manipolazione;
  - Proprietà fisica (polveroso, elettrostatico, liquido, ...);
  - Vie di assorbimento;
  - Ambiente di lavoro (spazio disponibile, ricambi ventilazione, ...);



## Il progetto

Nel corso del 2011 Helsinn avvia la costruzione di un impianto per la produzione di prodotti Citotossici.

Impianto **Multiprodotto, non Sterile**, grado di contenimento di riferimento: fino a 50 ng/m<sup>3</sup>.

Da questa necessità, si avviano le fasi di progettazione e richieste di offerta ai fornitori.

sharing  
knowledge



## Target di contenimento

Quando Micromacinazione viene interpellata, un dato risalta tra le specifiche: **OEL=50 ng/mc**

Realizzare impianti con quel grado di contenimento è una sfida molto difficile.

sharing  
knowledge



## Analisi del processo e delle operazioni da svolgere negli isolatori



Il processo è molto diversificato, si tratta di un laboratorio di ricerca e sviluppo completo per il primo isolatore e di una stazione di dispensing per polveri per il secondo isolatore.

## Analisi delle richieste tecniche

- > All'interno degli isolatori è previsto l'utilizzo di solventi aggressivi, questo richiede la ricerca di materiali resistenti anche per componenti delicati come le guarnizioni gonfiabili, necessarie per garantire la tenuta in ogni momento
- > Le porte interne devono essere automatiche per facilitare l'utilizzo, la scelta ricade su porte a ghigliottina a movimento pneumatico



### **Utilizzatore (Helsinn)**

→ contenimento + facilità + flessibilità

### **Costruttore (Micromacinazione)**

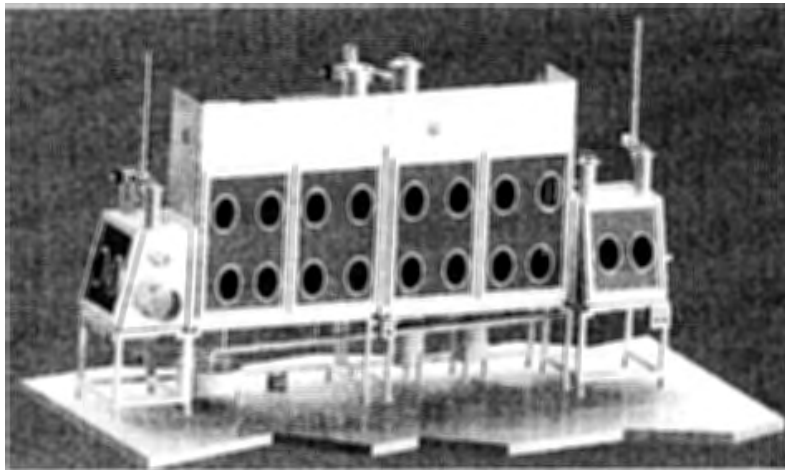
→ dispositivi di protezione + soluzioni tecniche realizzabili

La soluzione è un compromesso, ed è formato da soluzioni progettuali (hardware...) insieme a soluzioni procedurali (SOP, software...)

sharing  
knowledge



## Isolatore Ricerca e Sviluppo

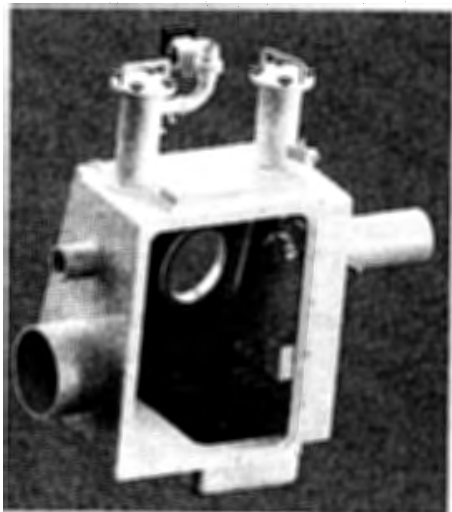


Questa è la soluzione proposta per R&D: grande camera centrale senza divisioni interne per reattori, bilance, dispositivi.

Una pass-box d'ingresso, una pass-box d'uscita e di lavaggio. Porte interne a ghigliottina pneumatiche.

sharing  
knowledge

## Guarnizioni



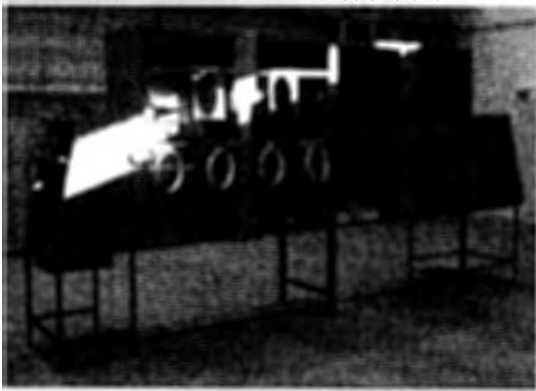
sharing  
knowledge

Le giunzioni tra i moduli (vedi immagine) e le porte sono sigillate da guarnizioni gonfiabili che garantiscono la tenuta anche con un isolatore di queste dimensioni.

Queste guarnizioni sono di sezione tubolare con superficie liscia per semplificare il ripristino in caso di manutenzione, sono semplici camere d'aria, il materiale prescelto è una miscela di EPDM e PTFE.

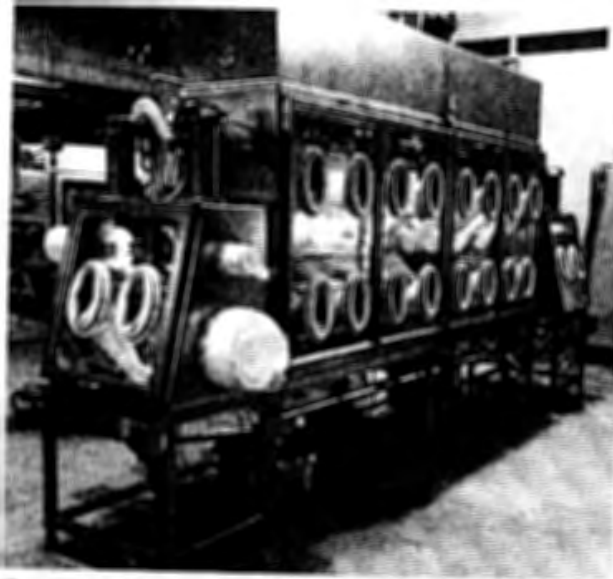


## Simulacro

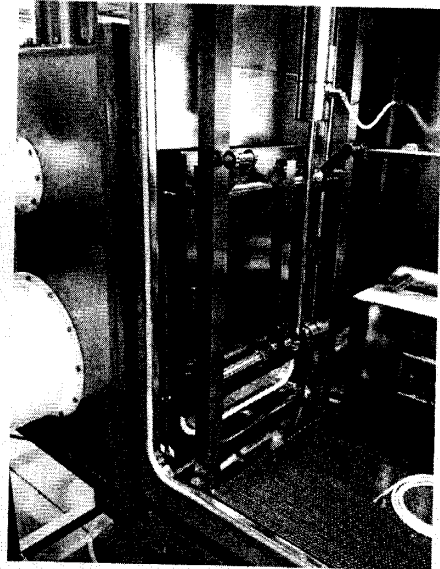


Dopo la fase di progettazione con CAD 3D, è stato costruito un simulacro a dimensione reale per la scelta migliore della posizione guanti, provando le operazioni direttamente con le « braccia » del tecnico scelto per lavorare con questo impianto.

sharing  
knowledge

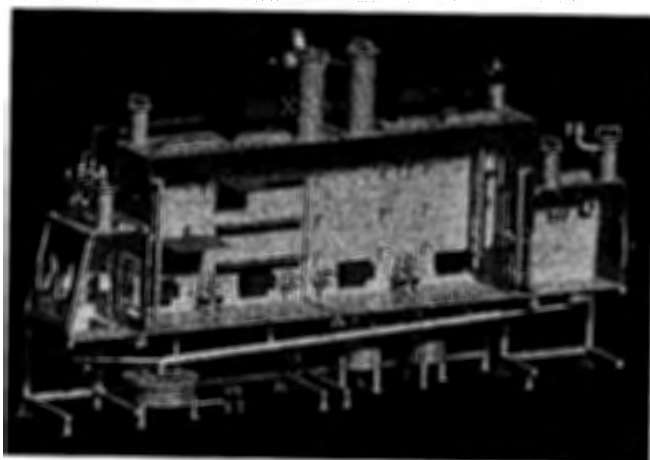


Ecco come è stato realizzato l'isolatore di R&D,  
visto dal lato della pass-box di lavaggio e uscita  
materiale



Particolare porta a ghigliottina,  
guarnizione gonfiabile

## Un intero reparto di ricerca



sharing  
knowledge

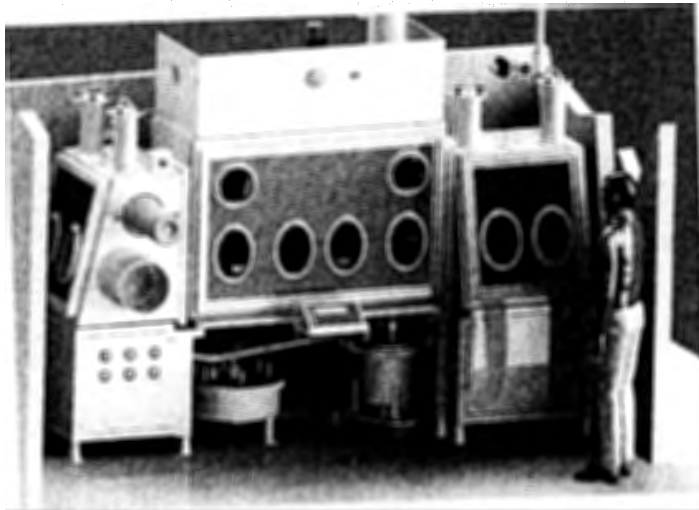
L'isolatore è stato disegnato per contenere un intero reparto di ricerca e sviluppo, con la presenza di reattori, filtri, balance e strumenti tipici di questo tipo di attività.

Per consentire questi molteplici utilizzi, non prevedibili completamente durante lo sviluppo del progetto, abbiamo dotato la schiena di molti attacchi di processo ed elettrici, ripiani e sistemi di fissaggio per rendere l'interno adatto a modifiche successive.





## Isolatore dispensing

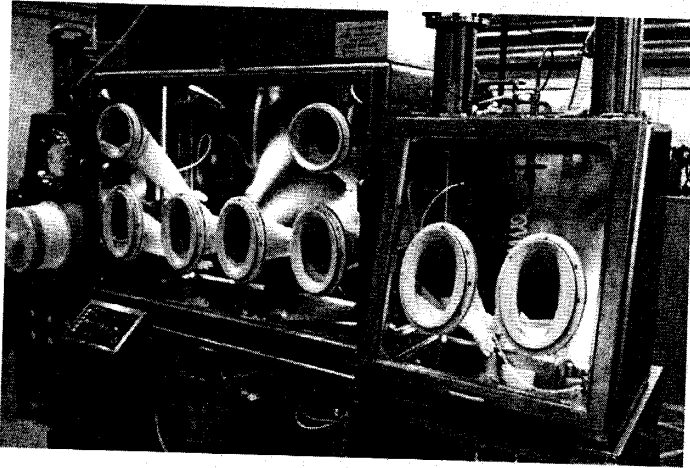


Questa invece è la  
soluzione proposta  
per l'isolatore  
dispensing

sharing  
knowledge



## Isolatore dispensing



Isolatore dispensing,  
realizzazione

sharing  
knowledge

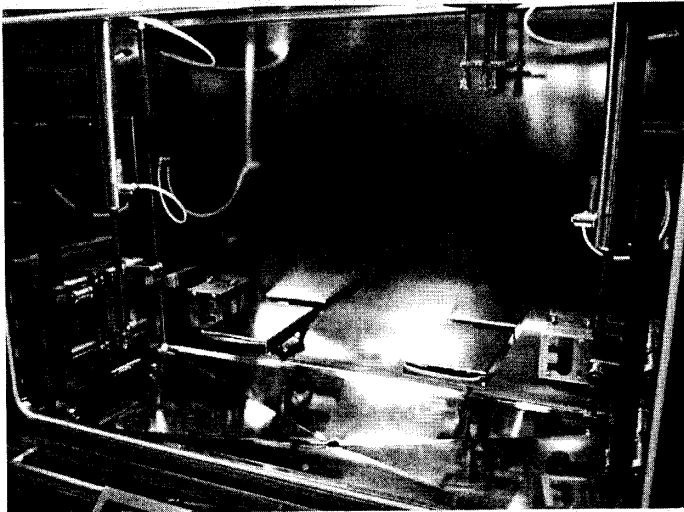


micromacinazione  
engineering

**HELSINN**

Shaping alliances, building pharmaceuticals

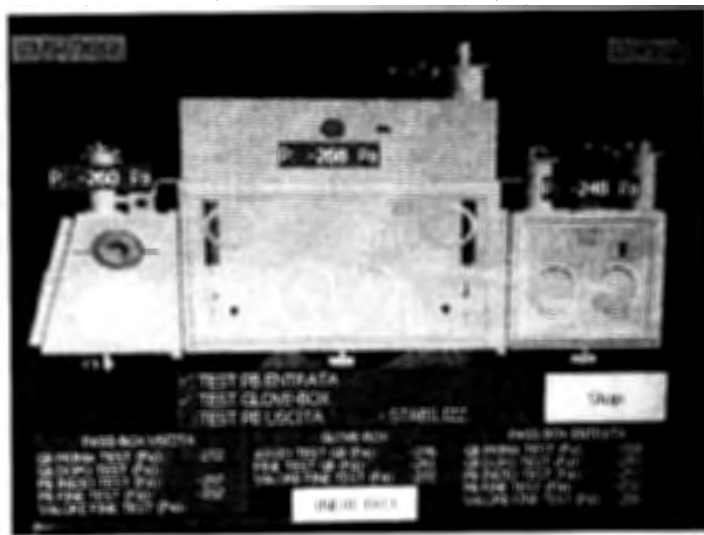
## Isolatore dispensing



Interno con i due piatti  
bilancia.

Si vedono le meccaniche  
con i pistoni pneumatici

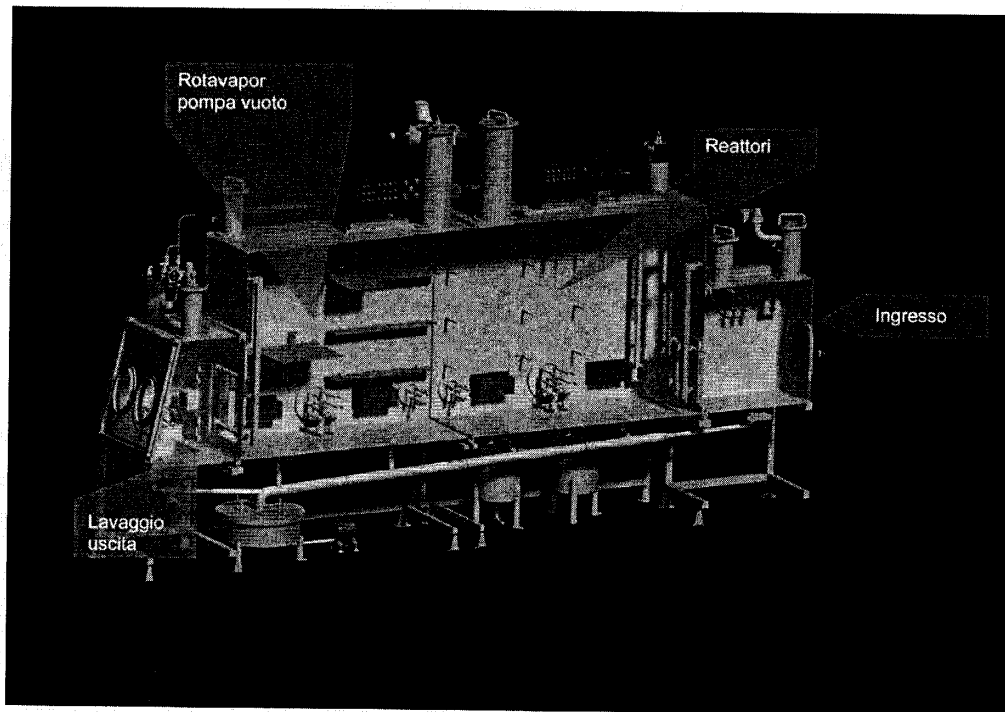
sharing  
knowledge



Per quanto riguarda l'automazione, vediamo l'esecuzione leak test automatico.

La depressione nelle camere viene regolata da un controllo proporzionale.

Le camere sono inertizzate con azoto, ma esiste anche un ciclo di « mantenimento » che lavora con aria compressa e consente il contenimento per lunghi periodi di inattività (per esempio ferie) con costi minori.





## Test SMEPAC



sharing  
knowledge

