

RSA PREMIUM 3 IN 1

DIVISIONE
PHARMA

SOLUZIONE
cGMP





La necessità del cliente

PROGETTO PER UNO STERILIZZATORE CON PROCESSI COMBINATI 3 IN 1

Con l'avvento dell'industria 4.0, molte aziende hanno sentito l'esigenza di dotarsi di macchine polifunzionali e flessibili, in grado di potervariare la tipologia di processo e trattare materiali di diversa natura rispetto al passato. Questo tipo di necessità è stata spinta dal tentativo di contenere i costi di produzione e dal rivedere di conseguenza, i layout produttivi.

Dato che l'industria farmaceutica prevede processi personalizzabili e differenti l'uno dall'altro a seconda del prodotto da processare, si intuisce con facilità perché fino ad oggi venissero costruite macchine per il trattamento di una o dell'altra natura del carico da trattare.

Se nella sterilizzazione ospedaliera e clinica la richiesta è quella del trattamento di soli ferri chirurgici, teli e gomme non termolabili; il settore pharma aumenta lo spettro con sostanze solide e liquide disposte in molteplici tipologie di confezionamenti, come fiale, flaconi, blister, siringhe pre-riempite, contenitori BFS, etc.

Nello specifico, il cliente, che opera come contoterzista (CDMO), chiedeva un unico macchinario che potesse sterilizzare tipologie differenti di carico a seconda della richiesta da parte dei loro clienti. In tal modo,

avrebbe ovviato alla richiesta di diversi macchinari prodotti per singole tipologie di carico differenti.

Per una più agile trattazione, distinguiamo quindi i carichi in funzione del loro stato fisico: solidi o liquidi.

I **solidi** sono a loro volta di diversa natura, ma generalmente accomunati da un unico processo che utilizza il **vapore saturo in una camera ermetica e sottovuoto**. Questo comporta l'ausilio di particolari pompe.

I **liquidi** invece a seconda del tipo di confezionamento, possono richiedere una moltitudine di processi differenti. Infatti essi possono essere in materiale plastico o in vetro, sigillati o aperti. Allo stato attuale sono utilizzati cicli in cui si utilizza miscela composta da **aria + vapore** e cicli in cui l'agente sterilizzante è **l'acqua surriscaldata**.

Le configurazioni di queste macchine sono ben diverse tra loro e difficilmente il mercato offre soluzioni che concentrino in un unico processo o in un'unica macchina tutto il necessario per il trattamento di differenti tipologie di carichi.

Punti propedeutici alla corretta realizzazione della macchina

Il team ingegneristico di LAST Technology, prima di focalizzarsi sulla ricerca di soluzioni innovative per far fronte alla necessità del cliente, ha fissato dei punti irremovibili dai quali partire per un'analisi dettagliata:

- La macchina doveva rispettare le direttive CE, Eudralex, FDA e le norme di buona fabbricazione cGMP, dato la sua destinazione d'uso farmaceutico;
- Doveva mantenere caratteristiche di flessibilità al fine di poter parametrizzare la macchina per sterilizzare carichi di diversa natura;
- Le superfici interne ed esterne dovevano essere accessibili per facilitarne la pulizia e la rimozione dello sporco e i vani tecnici dovevano essere agevoli per una facile manutenzione;
- Le condizioni di sicurezza all'interno della camera dovevano essere stabilite senza compromettere la sterilità del prodotto trattato.
- Si doveva realizzare un sistema di campionamento software per la registrazione di dati del processo (temperatura e pressione) durante tutte le sue fasi.
- Doveva creare un sistema di reportistica con l'integrazione dei punti campionati, allarmi intervenuti e operazioni effettuate dall'operatore durante l'intero ciclo;
- Alla macchina si doveva applicare un sistema di automazione e controllo gestibile da un pannello utente che permettesse di limitare le operazioni dell'operatore;
- Si doveva introdurre soluzioni volte al risparmio energetico che consentissero di recuperare il calore prodotto e ridurre al minimo la dispersione;
- Si dovevano realizzare sistemi di sicurezza tali da evitare l'apertura dei portelli della macchina in presenza di vuoto o di pressione;
- Si dovevano impiegare valvole di sicurezze atte a proteggere la macchina e l'operatore dalle alte pressioni che si potessero generare nel circuito a vapore e in quello pneumatico;
- Si dovevano utilizzare soluzioni costruttive per limitare la propagazione del rumore prodotto dalla macchina.



Rispetta normativa ce



Flessibilità per tipologia di carico



Facile pulizia e manutenzione



Alti standard qualitativi di sicurezza



Sistema di campionamento software



Sistemi di reportistica



Automazione utente



Limitazioni propagazione del rumore

La sterilizzazione

La sterilizzazione è quel processo che permette la rimozione di microrganismi come batteri o spore da oggetti o sostanze mediante la somministrazione di calore, agenti chimici e radiazioni.

Il progetto qui trattato prevede di unificare in un solo macchinario diversi processi di sterilizzazione mediante la somministrazione di calore umido escludendo tutte le pratiche a calore secco o agenti chimici come l'ossido di etilene e le radiazioni.

Il calore umido è chiamato così per l'impiego di acqua nella forma liquida o gassosa per la formazione di energia termica. I processi di sterilizzazione che vengono presi in esame per essere integrati in un unico dispositivo sono quindi riassumibili in:

- Sterilizzazione a vapore saturo
- Sterilizzazione con miscela aria + vapore
- Sterilizzazione ad acqua surriscaldata

In un primo meeting si sono confrontati i vari processi per delineare quali sono le caratteristiche che accomunano i tre processi e in quali differiscono. In generale tutti i processi sono caratterizzati da una fase di pretrattamento o condizionamento, una di esposizione (sterilizzazione) e l'ultima di raffreddamento ed asciugatura.

I singoli processi

1. VAPORE SATURO

Il vapore saturo, inteso come fluido di processo, entra in contatto con il carico solido da trattare cedendo una grande quantità di energia termica.

Affinché ciò avvenga in modo uniforme e su tutte le superfici del carico, si elimina totalmente l'aria dall'interno della camera di sterilizzazione, saturandone il volume con il solo vapore saturo.

L'eliminazione dell'aria avviene mediante l'alternarsi di fasi di depressione generate tramite aspirazione di una pompa da vuoto e repentine pressurizzazioni tramite l'immissione di vapore. Oltre ad eliminare completamente l'aria, si va aumentando la temperatura fino a raggiungere il valore impostato per la sterilizzazione.

Questa è la fase del pretrattamento o condizionamento. Segue la fase di sterilizzazione vera e propria mantenendo la temperatura per un tempo prestabilito.

La fase finale di raffreddamento ed asciugatura

del carico, si ottiene generando vuoto spinto per favorire l'evacuazione di eventuali condense ed introducendo acqua in intercapedine.

Al termine della fase di vuoto la pressione all'interno della camera viene ripristinata ai valori ambientali esterni (pressione atmosferica). Con questo processo è possibile trattare anche liquidi aperti o chiusi.

L'unica differenza risiede nel non poter agire nella fase di pretrattamento e raffreddamento mediante vuoto spinto. Esistono delle immissioni di vapore che spingono meccanicamente l'aria fuori dalla camera.

Si instaura quindi una pressurizzazione seguita da una depressurizzazione che non discende mai al disotto di una pressione tale da danneggiare il carico. In questo modo si espelle gran parte dell'aria presente in camera aumentando progressivamente la temperatura.



POROSI, NON POROSI E LIQUIDI



60°C - 134°C



VAPORE SATURO + MISCELA ARIA/VAPORE
+ ACQUA SURRISCLADATA



2. ARIA + VAPORE

In questo tipo di sterilizzazione è sempre il vapore il fluido di processo, ma si andranno a trattare liquidi contenuti in contenitori sigillati ermeticamente.

Si procede al solo riscaldamento dell'aria iniettando vapore all'interno della camera. Ventilatori che permettono la miscelazione continua tra vapore ed aria saranno in funzione per garantire l'omogeneità di temperatura sul carico; tendenzialmente contenitori in vetro o plastica.

Si sussegue dunque con la fase di sterilizzazione e si conclude con quella di raffreddamento. Per ovviare alla rottura dei contenitori in

quest'ultima fase, si introduce in camera aria sterile in contropressione per bilanciare la sovrappressione interna al contenitore/prodotto.

L'efficienza del raffreddamento viene incrementata grazie ai ventilatori sopra menzionati che permettono alla miscela calda di aria + vapore di lambire le superfici di scambiatori collocati all'interno della camera ed alimentati con acqua raffreddata o glicolata.



ARIA COMPRESSA



VAPORE

3. ACQUA SURRISCALDATA

Questo processo risulta l'ideale per la sterilizzazione di tutti quei prodotti confezionati in contenitori di plastica che potrebbero deformarsi a contatto con il vapore; come bottiglie, sacche e flaconi contenenti soluzioni iniettabili farmacologiche o fisiologiche.

Il carico viene irrorato direttamente con acqua surriscaldata. L'acqua viene caricata in macchina e riscaldata fino alla temperatura di trattamento (tipicamente variabile tra i 105 °C ed i 121°C) attraverso degli scambiatori di calore alimentati a vapore.

Nel frattempo la differenza tra la pressione (Delta P) interna al carico e interna alla camera viene compensato con l'introduzione di aria compressa. L'acqua viene continuamente

ricircolata tra la camera e gli scambiatori garantendo così una stabilità di temperatura per un tempo impostato. La pressione interna della camera viene modulata in tutte le fasi di processo mediante l'aria compressa.

Al termine della sterilizzazione si procede al raffreddamento del carico sempre utilizzando la medesima acqua ma questa volta raffreddandola attraverso degli scambiatori alimentati ad acqua raffreddata o glicolata.



ACQUA



VAPORE



ARIA COMPRESSA



Il progetto

È necessario realizzare una camera capace di facilitare l'espulsione dell'aria nelle fasi di pretrattamento/condizionamento soprattutto per i processi aria + vapore e rendere omogenea il più possibile la temperatura.

Per tale motivo si decide di costruire la camera con sezione circolare e con la presenza di due porte che verranno automatizzate mediante spostamento lineare orizzontale. Inoltre si dota la stessa di intercapedine per garantire un maggiore stabilità in fase di sterilizzazione ed effettuare il raffreddamento per i liquidi trattati con processi a vapore saturo o con miscela aria + vapore.

La progettazione della camera e dell'intera macchina è stata affrontata per l'utilizzo della stessa in condizioni di temperature pari $-10 \div + 143^{\circ}\text{C}$, corrispondenti alla minima e massima temperatura ammissibile, e in condizioni di pressione pari a $-1 \div + 3$ bar corrispondenti rispettivamente alla massima depressione e massima pressione ammissibile.

Questi dati fanno rientrare la macchina nella categoria III come indicato dalla normativa 2014/68/CE. La progettazione del recipiente è stata eseguita secondo le indicazioni di calcolo del codice ASME VIII Div. 1-15. La progettazione del piping è avvenuta in linea con le normative farmaceutiche (ASME BPE-2019), utilizzando

connessioni igieniche "tri-clamp". La saldatura orbitale del piping è effettuata a piena penetrazione TIG, al fine di promuovere la circolazione e il drenaggio dei liquidi in superfici idonee.

Per il connubio dei tre processi vengono inserite valvole a membrana automatiche con corpo in AISI 316L capaci di sezionare il circuito idraulico all'occorrenza.

Nel dettaglio si dota la macchina di una linea per la rottura del vuoto durante l'asciugatura del carico trattato con vapore saturo e filtrazione per l'aria compressa. La linea permette l'introduzione di aria in camera previo filtraggio in un filtro assoluto idrofobico (0,22 micron), prelevata dall'ambiente esterno o dalla linea di aria compressa.

La ricerca di un corretto sistema di filtraggio ha rivestito un importante investimento in termini di tempo in quanto il team ha cercato di ricercare il miglior sistema capace di garantire la sterilità del prodotto al termine della fase di sterilizzazione. Grande sforzo è stato profuso nella realizzazione del software di controllo. L'intenzione principale del team è quello di automatizzare quanti più processi della macchina limitando all'operatore la sola selezione del processo ed eventuali operazioni manuali come il carico e lo scarico.

Rsa Premium

L'interno della camera come tutti gli elementi che entrano in contatto con i fluidi di processo sono realizzati in AISI 316L, mentre le strutture esterne in AISI 304.

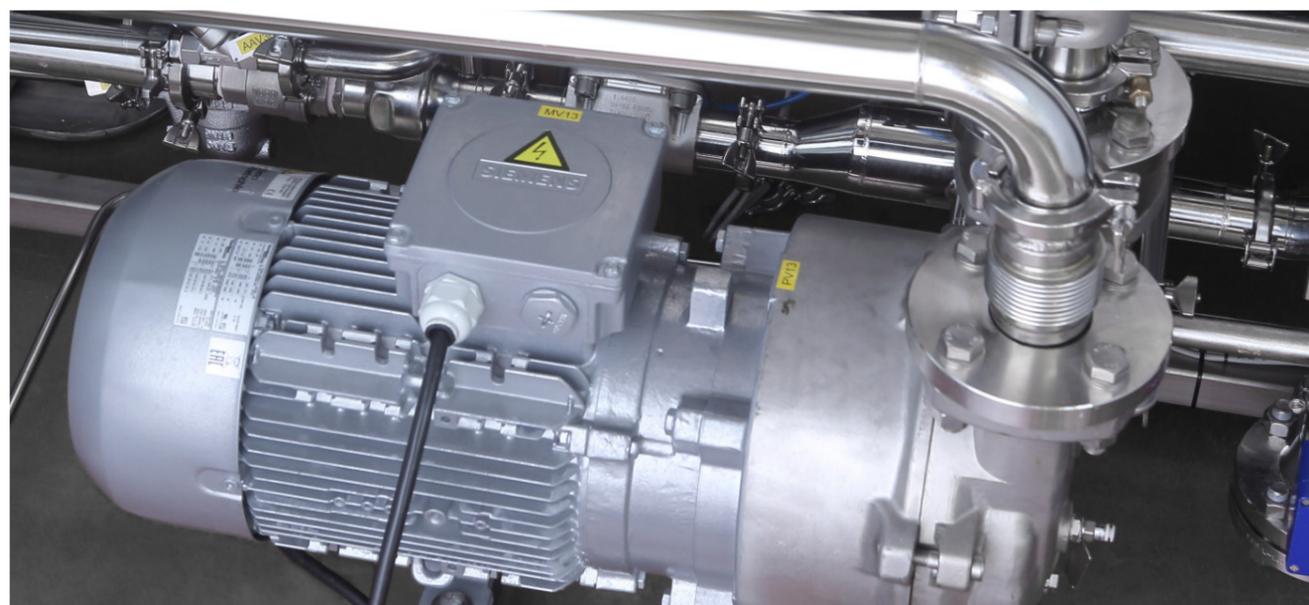
È presente un gruppo di due scambiatori esterni deputati al riscaldamento e raffreddamento dell'acqua irrorata durante il processo ad acqua surriscaldata, e quattro scambiatori interni alla camera che permettono il controllo della temperatura e il raffreddamento più repentino per i processi con miscela aria + vapore.

Due ventilatori sono installati sul cielo della camera per garantire una perfetta omogeneizzazione della miscela aria + vapore. Per garantire la sicurezza dei circuiti idraulici, la macchina è stata provvista di valvole di sicurezza opportunamente tarate per la protezione:

- della camera (taratura a 2,5 bar);
- dell'intercapedine (taratura a 2 bar);
- del circuito pneumatico (taratura a 4,5 bar).

Sensori di pressione e di livello, trasduttori di pressione e sonde di temperatura sono distribuiti per un dettagliato controllo del processo, in punti specifici della macchina. Ad esempio, all'interno della camera, per essere posizionati dall'operatore all'interno dei liquidi/contenitori campione. Così facendo la temperatura interna dei liquidi viene facilmente monitorata e paragonata con quella interna alla camera.

Per un risparmio delle risorse idriche vi è la possibilità di allocare e stipare una quantità di acqua necessaria per l'esecuzione di cicli ad acqua surriscaldata sul fondo della camera. L'operatore può decidere se scaricare l'acqua di processo o riutilizzarla per un nuovo ciclo.





LAST Technology
Via Sagree, 9 33080
Prata di Pordenone (PN), Italy
Tel.: +39 0434 1660006
E-mail: info@lasttechnology.it