

LB BOHLE Tendencias en la producción farmacéutica, la fabricación en continuo se hace realidad

“No hay nada más constante que el cambio”, ya lo dijo Charles Darwin. Pocas veces los tiempos en la industria farmacéutica han sido tan turbulentos como en la actualidad. La OMS declara el fin del COVID-19 como una emergencia sanitaria mundial y tres tendencias clave están configurando el futuro de la industria.

MANUEL MORALES Y LORENA DÍAZ
LB BOHLE

En primer lugar, al menos las “grandes farmacéuticas” producirán menos lotes grandes de comprimidos o “best-sellers” en el futuro. En su lugar, aumentará la demanda de comprimidos individualizados. El Instituto IQVIA predice que, para 2025, más del 60% del gasto en el lanzamiento de nuevos medicamentos se destinará al grupo de los “medicamentos especializados”. Se trata principalmente de terapéuticas oncológicas o medicamentos para enfermedades raras o para la terapia de enfermedades autoinmunes. En la producción, por tanto, habrá menos demanda de instalaciones a gran escala o mono-producto. Más bien, lo que se necesitan son plantas más pequeñas y complejas que produzcan con la mayor celeridad y seguridad posible, y puedan realizar procesos de limpieza automatizados.

En segundo lugar, sigue aumentando la demanda de equipos capaces de procesar principios activos o muy potentes. Más del 60% de los productos farmacéuticos se fabrican en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos o similares. Especialmente en el caso de los productos más nuevos, los principios activos farmacéuticos (API) son cada vez más decisivos en términos de efecto. En algunos mercados, el segmento de los principios activos farmacéuticos de alta potencia (HPAPI) crece a tasas de dos dígitos, impulsado principalmente por los medicamentos oncológicos. L.B. Bohle como empresa tecnológica alemana independiente, que suministra máquinas y procesos a la industria farmacéutica, ofrece sistemas estandarizados e individualizados para todos los niveles de toxicidad con apli-

caciones versátiles de contención para equipos de manipulación y proceso. Todas las máquinas garantizan la máxima seguridad posible para el medio ambiente, operario y, por supuesto, pacientes. Nos adaptamos tanto si se trata de máquinas para procesos individuales o de líneas de producción completas.

El tercer tema de tendencia muy debatido, es la fabricación continua (CM). Después de durante mucho tiempo sólo se hablara de ella como estrategia de futuro, los procesos continuos se utilizan cada vez más en la producción de sólidos farmacéuticos. L.B. Bohle es pionera en la fabricación continua desde hace más de diez años. En los últimos seis años, la empresa ha intensificado aún más sus actividades en este campo invirtiendo de una forma considerable en el desarrollo de productos, personal e infraestructura.

No menos importante, debido a las orientaciones de la FDA sobre tecnologías analíticas de procesos (PAT) y a las directrices de la ICH (la última ICH Q13 “Directrices para la fabricación continua”) sobre desarrollo farmacéutico, basada en la calidad de gestión de riesgos y sistemas de calidad, la idea de la CM de medicamentos ha experimentado un gran impulso. La industria farmacéutica espera obtener muchos beneficios de la implantación de procesos de CM. La capacidad de monitorizar más de cerca un proceso de producción mediante PAT y, de este modo, fabricar sistemáticamente productos de alta

la idea de la CM de medicamentos ha experimentado un gran impulso.

La industria farmacéutica espera obtener muchos beneficios de la implantación de procesos de CM

calidad es el punto central de estas ideas e implica muchos otros beneficios, por mencionar algunos, como una mayor seguridad del paciente, menores costes y un mejor entendimiento del control y proceso

Fabricación continua en la industria farmacéutica

La fabricación continua de productos farmacéuticos es un proceso indispensable e innovador en la industria farmacéutica. En comparación con la producción por lotes, las ventajas de la fabricación continua son numerosas, y no todos los fabricantes de productos farmacéuticos consideran prioritarios los mismos beneficios. Las ventajas van desde una mayor calidad en la producción y, por tanto, productos más seguros, hasta la posibilidad de obtener ahorros significativos gracias a áreas GMP más reducidas con menos costes de transporte y almacenamiento, pasando por una mayor flexibilidad de la producción en el ciclo de vida del producto.

Al igual que los distintos procesos a nivel mundial, de fabricación basado en lotes, la fabricación continua de formas de dosificación sólidas también ofrece distintos métodos de fabricación. Los más destacados son la producción de comprimidos (recubiertos con película) basada en granulación vía seca continua, granulación y secado vía húmeda continua y compresión directa continua.

Con la tecnología QbCon, L.B. Bohle (Ennigerloh, Alemania) ofrece la posibilidad de producir desde la materia prima básica, pol-



Figura 1: Fabricación Continua mediante Granulación vía Húmeda - QbCon

vo, hasta el proceso final del recubrimiento de los comprimidos, mediante tres escenarios de producción: compresión directa continua, granulación vía húmeda y granulación vía seca con un rendimiento de 5 a 25 kg/h. El sistema QbCon se caracteriza por su diseño modular, que garantiza al cliente la máxima flexibilidad y eficiencia.

La mayoría de los proveedores de tecnología y maquinaria para la producción continua de comprimidos limitan la producción al proceso de compresión directa. La razón para centrarse en este único proceso es probablemente que no pueden implementar la parte más compleja que es granulación húmeda realmente continua y, especialmente, el secado en lecho fluido continuo.

Como pionero en el mercado de los procesos continuos, L.B. Bohle es titular de numerosas patentes, incluida una para el secado continuo en lecho fluido. Con esta tecnología, no hay interrupciones debidas a bloqueos de filtros, y el tiempo total de funcionamiento no está limitado, ya que los filtros se limpian durante el proceso de funcionamiento. Además, se mejora la calidad del producto, ya que éste es idéntico durante un largo periodo de tiempo no hay sub-lotes de calidad variable.

Encontrar el punto de partida óptimo para la fabricación continua

Dado que todos los desarrollos comienzan en el laboratorio, y aunque es inherente a los procesos continuos que, dentro de ciertos límites, se pueda apuntar a tiempos de producción más largos en lugar de aumentar el escalado, existe la necesidad de equipos en laboratorio que ahorren espacio y que también sean adecuados para producciones más reducidas.

La granulación y el secado, también desempeñan un papel importante en la producción continua, ya que las razones por las que se realiza una granulación (mejora del flujo, prevención de la segregación, reducción del polvo, etc.) no se eliminan necesariamente con la producción en continuo. Un secado continuo que pueda cumplir los requisitos de calidad de la producción farmacéutica es elemental. En primer lugar, hay que mencionar un tiempo de residencia corto de los gránulos en el secador combinado con una distribución ajustada del tiempo de residencia. Esto es importante para poder rechazar el producto defectuoso sin tener que descartar una cantidad excesiva, lo que ocurriría con un alto grado de retro- mezcla.

Además, la distribución reducida del tiempo de residencia simplifica la trazabilidad del material en el proceso continuo, haciendo más fácil y menos compleja la búsqueda de los comprimidos acabados hasta los productos de partida o la búsqueda de los productos de partida hasta el comprimido acabado. Otros requisitos de calidad importantes para un secado es la uniformidad y reproducibilidad de todos los gránulos -especialmente los de diferentes tamaños- durante toda la duración del proceso, una cámara de proceso lo más pequeña posible para mantener el volumen en el proceso de secado lo más bajo posible y, en particular, una larga vida útil de los filtros de aire de salida sin tener que interrumpir el proceso de secado o incluso sustituirlos.

Recubrimiento semicontinuo de comprimidos

El recubrimiento de películas farmacéuticas es un paso crucial del proceso de producción de sólidos. A menudo, los comprimidos se recubren para modificar la liberación del principio activo, para protegerlo de la luz o la humedad, o para enmascarar un sabor amargo en la formulación. Además, los comprimidos también se enmascaran de color o se recubren con una película para que sean más fáciles de ingerir.

El tratamiento de principios activos en el recubrimiento de comprimidos, recubri-



Figura 2 El secado en lecho fluido patentado garantiza el flujo de material desde la materia prima hasta los gránulos secos en funcionamiento continuo cerrado. El filtro puede limpiarse de forma totalmente automática durante el secado.



Figura 3 Vista recubridor continuo. Con dispositivo Raman ayuda al operario en determinar el fin del recubrimiento.

miento con principios activos, es cada vez más importante. Son factibles tanto los preparados combinados como la asociación de dos principios activos incompatibles en una misma forma farmacéutica. Además, se pueden combinar diferentes perfiles de liberación del mismo principio activo. El núcleo contiene el componente de liberación lenta y el recubrimiento del comprimido la dosis inicial de liberación rápida. Los enfoques de formulación consisten a veces en hasta cuatro tipos diferentes de aplicación de la película. Esto conlleva largos tiempos de proceso. Para desarrollar y producir con éxito este tipo de formulaciones, la uniformidad de la aplicación del comprimido, la uniformidad del recubrimiento, son requisitos indispensables.

En el recubrimiento de comprimidos, la interacción de mezcla, pulverización y secado es elemental. Los tres procesos deben llevarse a cabo simultáneamente con los ajustes correctos para conseguir una uniformidad de recubrimiento óptima.

Mezclado

Una operación básica importante del recubrimiento, es la mezcla del lecho de comprimidos. Lo ideal es mezclar los comprimidos en el tambor para que se recubran a intervalos estadísticamente uniformes. Al mismo tiempo, la mezcla debe realizarse con delicadeza para no dañar comprimidos que puedan ser sensibles.

La solución perfecta para una mezcla eficaz es un tambor de recubrimiento alargado ($\text{longitud/diámetro (L/D)} > 1$) con espirales de mezcla. Las espirales de mezcla garantizan una mezcla constante y suave del lecho

de comprimidos. Esto reduce la presión de la masa dentro del lecho de comprimidos. La mezcla radial se consigue mediante el movimiento giratorio del tambor de recubrimiento, resultando un lecho de comprimidos libre de espacios muertos. Debido al guiado continuo mediante las espirales dobles, los comprimidos no experimentan una fuerte aceleración, por lo que se evita la rotura del comprimido o incluso la formación de gemelos.

Pulverización

Aparte de la suspensión del recubrimiento, hay otros aspectos que deben tenerse en cuenta al pulverizar:

- Tipo de boquilla
- Apertura de la boquilla
- Número de boquillas
- Distancia entre boquillas y ángulo
- Velocidad de pulverización
- Presión del aire de atomización y formación

Las boquillas son clave para un recubrimiento eficaz de los comprimidos. La distancia entre boquillas debe diseñarse de forma que se evite el solapamiento del patrón de pulverización, así como una separación incorrecta del lecho de comprimidos. Debe tenerse en cuenta la distancia de las boquillas al lecho de comprimidos, ya que también influye en la anchura de la pulverización.

Secado

Una vez que la suspensión de recubrimiento se pulveriza sobre el comprimido, debe secarse lo más rápidamente posible. Garantizado el secado por el aire que entra en el lecho de comprimidos a través de la perforación del tambor.

La temperatura, humedad y volumen del aire de entrada son parámetros importantes.

En ningún momento debe producirse una sobrehumidificación o un secado por pulverización. En particular, los recubridores de comprimido con entrada de aire por la parte superior y en los que el aire de salida se expulsa lateralmente a través del tambor, se verán afectados de una forma negativa en términos de rendimiento de secado. Los recubridores de comprimidos en los que el aire de entrada y salida se guía a través del lecho de comprimidos, consiguen mejores resultados de secado. Asimismo, hay menos turbulencias y las boquillas no se calientan durante el proceso.

Además de los recubridores de comprimidos para la producción por lotes, L.B. Bohle ofrece el recubridor continuo KOCO®. Al igual que los recubridores por lotes, el KOCO® se caracteriza por un rendimiento fiable con un tiempo de permanencia constante de los núcleos. El KOCO® se basa en el diseño probado en la industria de los recubridores de tambor de L.B. Bohle. La geometría del tambor con una relación longitud/diámetro ($L/D > 1$) crea una gran superficie de pulverización en el lecho móvil de comprimido y hace posible el uso de un elevado número de boquillas de pulverización. Las espirales de mezcla en el interior del tambor de recubrimiento garantizan una distribución y mezcla homogéneas de los comprimidos en toda la zona de pulverización. El aire de proceso entra y sale a través del lecho de comprimidos, minimizando el efecto de secado por pulverización.

El brazo de boquillas dispone de ajuste automático del ángulo y distancia de pulverización. El sistema de pulverización incluye recirculación y suministro individual a las boquillas para así garantizar una aplicación homogénea y fiable de la suspensión de recubrimiento.

Gracias a las ventajas de diseño del KOCO®, el proceso de recubrimiento puede realizarse de forma repetida sin que ello afecte a la calidad del proceso y del producto.

La demanda de máquinas y procesos continuos ha aumentado en los últimos tiempos. Cada vez son más los fabricantes que deciden utilizar procesos continuos para la producción de sólidos farmacéuticos.

Participe con nosotros y no se pierda las tendencias en la industria farmacéutica.

Más actualizaciones: www.lbbohle.es ●



NUEVA GENERACIÓN

Tecnología punta y diseño de vanguardia

BRC 100

Granulador Vía Seca

El granulador vía seca BRC, desde su introducción en 2012, ha sido de accionamiento electromecánico, sin la utilización de sistemas hidráulicos.

El sistema WIP estándar garantiza una limpieza eficaz y completa. El montaje y desmontaje del BRC puede realizarse en menos de 10 minutos.

BFC 400

Recubridor
Comprimidos

Con el recubridor de comprimidos BFC, L.B. Bohle es líder en tecnología y procesos desde hace más de una década. La nueva generación de BFC se ha optimizado en los aspectos de diseño higiénico, ergonomía, seguridad del operario y equipamiento técnico.

QbCon® 1

Granulador y secador
vía húmeda, realmente
continuo

Con el QbCon® 1, ofrecemos la entrada óptima en la producción continua. Nuestro granulador vía húmeda y secador realmente continuo para investigación y desarrollo garantiza una mejor calidad del producto al tiempo que aumenta la flexibilidad y la seguridad del operario.

www.lbbohle.es