

## PAT, come fare?

Tre team di esperti, alleati per indicare la soluzione ottimale. L'obiettivo è un processo nel quale sia possibile apportare correzioni in tempo reale, così da poter produrre e consegnare al committente un farmaco che rientri esattamente nelle specifiche di qualità definite.



Un momento della Giornata di studio sul PAT nell'industria del farmaco, organizzata nel novembre scorso, a San Donato Milanese, da ServiTechno, CSV Life Science e Fasinternational

Con la recente introduzione di alcune direttive riguardanti PAT, acronimo di Process Analytical Technology, la statunitense Food & Drug Administration sta cercando di cambiare il modo di pensare come si producono i farmaci, per fare un salto nel futuro: è un impatto e un cambio culturale non indifferente, con benefici previsti che vanno ben al di là della semplice sfida di applicare alcune innovative tecnologie ai processi di produzione. Del resto, di PAT si discute da lungo tempo, soprattutto nel settore chimico e in quello petrolchimico, dove è impiegata da diversi lustri. Anche in certi ambienti nel mondo farmaceutico, i produttori hanno avvertito la necessità di conoscere a fondo il loro processo onde impiegare al meglio le tecnologie disponibili per tagliare costi, sprechi e non conformità. La novità non sta quindi in PAT, ma nell'accet-

tazione della stessa da parte di FDA. Gli obiettivi che quest'ultima ha cercato di centrare con il documento di guida emesso nel settembre del 2004 sono quelli di promuovere approcci più scientifici per la produzione di farmaci, basati sull'analisi e gestione del rischio, anche per incoraggiare l'innovazione in un ambiente tradizionalmente conservatore e restio all'adozione di nuovi strumenti di produzione come quello farmaceutico.

### Apportare correzioni in tempo reale

PAT, che comprende una serie di tecnologie relative a sensori di misura e molto altro ancora a livello di strumentazione e sistemi, comporta uno studio dettagliato per la progettazione, la misura, il controllo, le analisi e le possibilità di prevedere come un pro-

cesso si potrà comportare: il tutto deve essere realizzato per avere le informazioni in tempo reale o ad esso molto vicino. L'obiettivo finale di una soluzione PAT è fornire una conoscenza approfondita del processo in modo tale da identificare, capire e controllare ogni fonte di variabilità, per poter monitorare e prevedere in maniera accurata quali saranno i valori degli attributi di qualità che sono considerati critici e hanno un impatto diretto sulla qualità del prodotto e quindi sulla sua conformità agli standard definiti. Il risultato è un processo nel quale sia possibile apportare correzioni in tempo reale, così da poter produrre e consegnare al committente un prodotto che rientri esattamente nelle specifiche di qualità definite. Estremizzando il concetto, si tratta di una migrazione da una produzione batch a una di tipo continuo.

Del resto, l'industria farmaceutica deve far fronte a diversi problemi: il richiamo-ritiro di lotti prodotti, l'assottigliamento e la differenziazione dei canali di business, l'ascesa abnorme dei costi per la ricerca di nuovi medicinali, la richiesta da parte dei governi per la riduzione e il contenimento dei prezzi dei farmaci, nonché il consolidamento e la concentrazione nel settore. I modelli tradizionali non hanno certo, in tale contesto, molti anni di vita; al contrario, può fornire un valido contributo il sistema PAT, il quale è sinonimo di capire il processo, dove la comprensione di quest'ultimo si verifica quando: tutte le sorgenti critiche di variabilità sono identificate e spiegate, la variabilità è gestita dal processo stesso e gli attributi

di qualità del prodotto possono essere accuratamente e affidabilmente predetti; senza dimenticare, inoltre, che previsioni accurate e affidabili riflettono un processo ben capito e che la sua comprensione è inversamente proporzionale al rischio.

### Un servizio integrato

La qualità e omogeneità del prodotto dipendono dalle materie prime utilizzate, dalla ricetta, dalle procedure, dal processo di produzione e dalle attrezzature. Spesso però sono difficilmente identificabili le variabili che hanno un impatto diretto sulla qualità del prodotto finale: a volte sono necessarie correlazioni tra misure, parametri e variabili rilevate durante il processo di produzione. Soltanto un team integrato di ingegneri, processisti e tecnici farmaceutici può essere preparato per effettuare una valida analisi del processo per identificare queste correlazioni e portare a definire quali sono le variabili da tenere sotto osservazione e che possano avere impatto sulla qualità e omogeneità del prodotto. **CSV Life Science** è in grado di offrire questo tipo di servizio integrato percorrendo interamente il *Life Cycle* di un prodotto farmaceutico,



dalla definizione concettuale e di analisi di un reparto o di un intero sito produttivo, attraverso l'ingegneria di base e di dettaglio, e quindi affrontando le tematiche di qualifica e convalida (con proposte orientate principalmente alla risoluzione delle non conformità riscontrate, più che alla loro identificazione). Una tale multidisciplinarietà, oltre all'utilizzo di avanzati strumenti per l'analisi del rischio, di altre tecniche e metodologie consolidate consente agli specialisti di questa società di identificare i parametri utili e di poter guidare il committente verso la più corretta implementazione di tecniche PAT specifiche per ogni processo produttivo.

### Dati di produzione sicuri e convalidati

Garantire l'efficienza operativa dei processi e la qualità dei prodotti richiede una raccolta di dati a elevata precisione con un'attenzione particolare all'affidabilità di questi dati, soprattutto in ambito farmaceutico. La scelta degli strumenti e dei sensori per l'acquisizione di dati è un'operazione strategica: un parco strumenti ben scelto e ben tenuto è necessario per sostenere il buon funzionamento e per avere una ragionevole sicurezza di conformità a quanto richiesto dalle normative. **Fasinternational** ha studiato un'intera linea di prodotti e servizi per la calibrazione e la convalida di strumenti e sensori che si possono utilizzare nei processi farmaceutici. In particolare, offre soluzioni nel campo della misura della temperatura, dell'umidità e altre grandezze fisiche; inoltre, propone una gamma completa e flessibile di strumentazione di processo e di laboratorio. Alcuni di questi prodotti sono





## Indicatore digitale per aree pericolose

La minima caduta di tensione e i terminali di ingresso analogico conformi alle specifiche di "semplice apparato" che ne permettono il collegamento in serie ad altri apparecchi a sicurezza intrinseca senza la necessità di un altro certificato di sistema, consentono allo strumento molteplici applicazioni.



Indicatore BA 324 D

Il BA 324 D, dotato di una robusta custodia in materiale GRP con grado di protezione IP 66, è *loop powered* e, grazie all'esigua caduta di tensione di 1 V, è agevolmente collegabile in serie ad altri strumenti con alimentazione analogica. Il suo utilizzo più diffuso è di visualizzare una variabile misurata o un segnale di controllo in area con pericolo di esplosione, classificata come zona 0,1 o 2. L'indicatore, proposto da **Pepperl+Fuchs Elcon**, può essere calibrato per visualizzare variabili fisiche, quali temperature, livelli, pressioni ecc., originate da un segnale analogico 4-20 mA. La calibrazione dello strumento è facilmente eseguibile con poche istruzioni con l'inizio scala (zero) indipendente dal fondo scala (span). Impiegato in abbinamento a trasmettitori di portata differenziale, visualizza e linearizza l'indicazione espressa nelle più usuali unità di misura (L/min, m<sup>3</sup>/h), grazie alla funzione di estrazione di radice quadrata disponibile come opzione.

Le altre opzioni del BA 324 D sono: due allarmi indipendenti, programmabili con funzioni NC o NO selezionabili dall'operatore; Tare Function, in grado di evidenziare la tara e il peso netto nelle operazioni di pesatura, oltre alla possibilità di richiedere il display

retroilluminato; Push Button, che consente di visualizzare la corrente in mA agli estremi della scala e in tutti i valori intermedi o la misura in percentuale del fondo scala in ogni istante della misura. Programmazione e calibrazione dell'apparecchio sono realizzate mediante un semplice menu accessibile utilizzando pulsanti frontali che può essere protetto da un codice di accesso. Un calibratore interno allo strumento, in grado di simulare una corrente di ingresso di 4/20 mA, rende possibile la calibrazione dello stesso, senza dover ricorrere alla sua sconnessione dall'anello di connessione. Tale soluzione rappresenta un modo di verificare immediatamente la corretta funzionalità dello strumento o di ricalibrarlo per un'applicazione differente.

L'indicatore digitale è certificato secondo le prescrizioni delle direttive europee ATEX. I terminali di ingresso analogico sono conformi alle specifiche di "semplice apparato" che permettono di collegare il BA 324 D in serie ad altri apparecchi a sicurezza intrinseca senza la necessità di un altro certificato di sistema. Questa peculiarità, unita alla minima caduta di tensione di 1 V, consente allo strumento molteplici applicazioni in aree con pericolo di esplosione. La certificazione FM autorizza l'installazione dell'indicatore digitale anche negli Stati Uniti e nelle nazioni che accettano tale approvazione.

Un ulteriore innovativo strumento di Pepperl+Fuchs Elcon è il PC Ex Visuex 412, che si affianca al Visuex PC Ex 410 ed è idoneo a essere installato in aree con pericolo di esplosione, classificate come zona 1, zona 2 e zona 22 ossia approvato sia per gas che per polveri. Entrambi gli strumenti, che hanno le caratteristiche di un PC integrato con touch screen e connessione alla rete Ethernet, sono progettati per svolgere una funzione preminente di controllo e visualizzazione in processi produttivi tipici di aziende chimiche, petrolchimiche e farmaceutiche, dove spesso esistono aree con pericolo di esplosione causate dalla presenza sia di gas che di polveri combustibili. Visuex 412 ha la parte frontale (schermo) a tenuta contro polveri e spruzzi d'acqua, con grado di protezione IP 65 ed è fornibile sia nella versione standard per montaggio a pannello sia in una robusta custodia in acciaio inox.

## Trasmittitori per atmosfere aggressive

**Michell Instruments** opera nel campo dei sistemi modulari per esigenze specifiche di taratura e misura di umidità includendo, oltre alla strumentazione, un'utile gamma di accessori.

Opti-Cal, come del resto tutte le apparecchiature che questo costruttore propone per la taratura, combina i componenti base per la generazione di gas a concentrazione nota di umidità con la più avanzata tecnologia sensoristica. Semplice da utilizzare, è costituita, infatti, da un generatore di umidità con camera a temperatura controllata e da un incorporato igrometro dew point ottico di precisione, a specchio raffreddato mod. Optidew, con il quale sono visualizzabili differenti unità di misura umidità (dew point, umidità relativa e quant'altro) oltre alla temperatura.

Opti-Cal permette il controllo diretto del profilo di umidità e temperatura (questi due parametri sono regolabili tramite selettori posti sul pannello dello strumento) nella camera, che può contenere fino a 5 (dipendentemente dalle dimensioni) sensori/sonde per umidità relativa. Le sonde sono montabili su un coperchio rimovibile, configurabile dall'utente per accettare dimensioni e filettature diverse. Trasportabile, questo sistema di taratura consente la calibrazione di sensori e trasmettitori di umidità relativa localmente e in modo tracciabile. È possibile regolare la temperatura da 10 a 50 °C e ottenere un ampio campo di umidità relativa. Michell Italia rappresenta, inoltre, le società Pressure Systems (trasduttori di pressione e di livello) e Codel, dove quest'ultima realizza analizzatori di CO, CO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, polveri e opacità, nonché misuratori di portata per gas di combustione ad alta temperatura e sistemi CEM per il controllo della combustione e l'analisi delle emissioni.



Opti-Cal

## Modulo TOC da processo



Con il TOC 5000 Thornton, **Mettler Toledo** propone una soluzione nell'analisi in continuo del TOC. Da sempre associata a schemi di lavoro di tipo off-line, la misura di tale parametro evolve verso l'on-line con l'eliminazione di ogni tempo di inerzia.

Sviluppato per impianti farmaceutici per la produzione di acqua ultra pura HPW e di iniettabili WFI, il modulo è studiato per un'installazione diretta su impianto, deviando parte del campione (flusso di 15-25 ml/min) all'interno del circuito di analisi dello strumento. Il metodo di analisi basato sulla tecnica di misura della conducibilità differenziale impiega un sistema di ossidazione UV, in grado di eliminare l'uso di reagenti chimici. Caratterizzato da range di misura 0,05 - 1.000 mgC/l, limite di rilevabilità 0,025 mgC/l e intervallo di temperatura del campione tra 5 e 90 °C, il modulo risulta conforme alle richieste della farmacopea USP 643. Le procedure di qualificazione "Installation e Operational qualification DQ, IQ e OQ, Standard Suitability Test SST e calibrazione sono realizzate tramite l'impiego di resistenze tracciabili NIST e soluzioni di saccarosio e para-benzochinone (500 ppb C) USP. Analogamente a un sensore elettrochimico, il modulo TOC 5000 viene interfacciato a un trasmettitore industriale con un sistema di comunicazione Smart, senza cablaggi e con riconoscimento automatico del modulo (numero di serie, dati di calibrazione). La possibilità di collegare fino a 4 sensori elettrochimici e 2 fisici rendono il trasmettitore 770 max estremamente versatile potendo affiancare il profilo di TOC a misure di pH, conducibilità, portata, ossigeno e pressione.

Le uscite 4-20 mA e i relé di controllo consentono di interfacciare le misure a DCS, impostando set point di azione.