

LIFE SCIENCES E PAT: UN'ACCOPPIATA VINCENTE

L'obiettivo principale della Process Analytical Technology è offrire all'industria farmaceutica processi che diano origine coerentemente a prodotti di qualità prestabilita. La sua effettiva implementazione si basa sulla comprensione dettagliata e scientifica delle proprietà chimiche e meccaniche di tutti gli elementi del prodotto farmaceutico proposto. Per elaborare un processo che conduca a un prodotto pienamente coerente, occorre stabilire le caratteristiche chimiche, fisiche e biofarmaceutiche del farmaco e di altri componenti dello stesso. I sistemi di misura avanzata on-line hanno un ruolo cardine nello sfruttamento dei vantaggi offerti dalla PAT. Tuttavia, la trasformazione delle performance dei processi per una maggiore efficienza e riduzione dei costi richiede, oltre a una qualità garantita, molto più dell'applicazione di tecnologie di misura. Per realizzare tali vantaggi è necessario anche un ambiente di misura, controllo, gestione del flusso di lavoro e informatizzazione che soddisfi i requisiti di ricerca e sviluppo, produzione e qualità all'interno dell'azienda. Ed è in questo senso che il contributo della PAT risulta particolarmente efficace. Con il suo utilizzo, infatti, si ottengono soluzioni industriali che permettono alle imprese del settore Life Sciences di potenziare i loro processi per estendere, di conseguenza, i vantaggi della tecnologia suddetta, dall'indagine dei processi fino al conseguimento dell'eccellenza operativa.



di Jean-René Roy
ABB Bomem - Canada

Soluzioni PAT integrate

Innovazioni introdotte nelle tecnologie IT di controllo e misura consentono alle società del settore Life Sciences di gestire in modo più efficiente i propri processi incrementando, di conseguenza, la produttività.



L'obiettivo principale della PAT è offrire all'industria farmaceutica processi che diano origine coerentemente a prodotti di qualità prestabilita

Acronimo di Process Analytical Technology, PAT è una tecnica per progettare, analizzare e controllare i processi di produzione, basata sulla comprensione dei principi scientifici e tecnici interessati, nonché sull'identificazione delle variabili che influenzano la qualità del prodotto. L'iniziativa PAT si fonda sulla convinzione della statunitense FDA (Food and Drug Administration) che "la qualità non può essere testata all'interno dei prodotti, bensì deve essere intrinseca o esistere per progetto". L'obiettivo principale di questa tecnologia è offrire all'industria farmaceutica processi che diano origine coerentemente a prodotti di qualità prestabilita. La sua effettiva implementazione si basa sulla comprensione dettagliata e scientifica delle proprietà chimiche e meccaniche di tutti gli elementi del prodotto far-

maceutico proposto. Per elaborare un processo che conduca a un prodotto pienamente coerente, occorre stabilire le caratteristiche chimiche, fisiche e biofarmaceutiche del farmaco e di altri componenti dello stesso. I sistemi di misura avanzata on-line hanno un ruolo cardine nello sfruttamento dei vantaggi offerti dalla PAT. Tuttavia, la trasformazione delle performance dei processi per una maggiore efficienza e riduzione dei costi richiede, oltre a una qualità garantita, molto più dell'applicazione di tecnologie di misura. Per realizzare tali vantaggi è necessario anche un ambiente di misura,

controllo, gestione del flusso di lavoro e informatizzazione che soddisfino i requisiti di ricerca e sviluppo, produzione e qualità all'interno dell'azienda. Utilizzando la PAT, **ABB** offre una soluzione industriale che permette alle aziende del settore Life Sciences di potenziare i loro processi per estendere, di conseguenza, i vantaggi della tecnologia suddetta, dall'indagine dei processi fino al conseguimento dell'eccellenza operativa.

Utilità e benefici della PAT

I vantaggi di questa tecnologia sono così sintetizzabili: miglioramento dei tempi di uptime e di disponibilità degli asset del 40%; riduzione dei costi del 30%, pur mantenendo invariata la qualità fondamentale del prodotto. Come ciò sia possibile è illustrato nei paragrafi successivi.

Migliore comprensione dei processi

I processi chimici e fisici coinvolti nella fabbricazione di prodotti farmaceutici sono complessi e non interamente compresi. Tuttavia, sia durante le fasi di sviluppo che di produzione, i processi abilitati alla PAT permettono di accedere, in tempo reale, a dati ricchi di informazioni, che possono essere tracciati per trovare i parametri di qualità critici mediante un'analisi multivariata. Una volta determinati tali parametri, è più facile stabilire piani di controllo precisi per i rispettivi parametri di processo allo scopo di elaborare un processo più efficace in un intervallo temporale più breve e garantire una produzione corretta sin dall'inizio. ABB dispone di tecnologie analitiche di prim'ordine, dalla spettroscopia FT-IR/NIT alla spettroscopia di massa e gas-cromatografica.

Traiettorie di processo ripetibile

Il controllo qualità richiede un livello di comprensione dei processi molto dettagliato. ABB offre una combinazione di tecniche di controllo avanzato basate su solidi modelli di processo che producono risultati verificabili. Le soluzioni PAT individuano e gestiscono punti di controllo critici nel processo, pertanto consentono di gestire correttamente eventuali discrepanze rispetto a un profilo richiesto, riportandole entro la zona di controllo ad alta performance.

Riduzione del tempo ciclo globale

La gestione che mira a un esito basato sulla qualità è un punto chiave nel regime di controllo qualità PAT. Tale gestione permette di eliminare sprechi di tempo ciclo, associati a una gestione finalizzata a un esito basato su un tempo fisso e su conseguenti tempi di

rielaborazione. Garantisce, inoltre, un flusso di lavoro più regolare in tutto lo stabilimento.

Diminuzione dei costi di controllo qualità

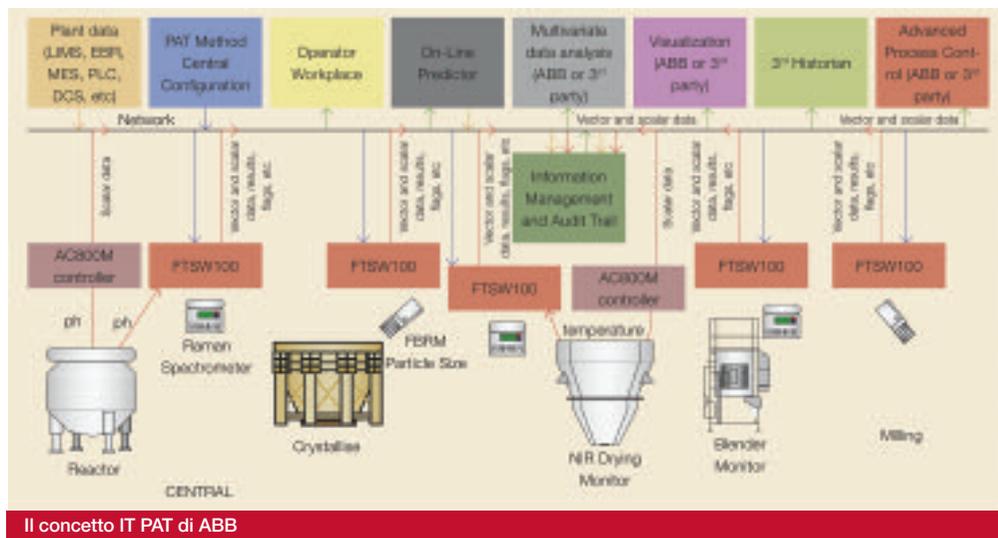
La riduzione degli eventi fuori dalle specifiche e delle conseguenti indagini comporta un notevole risparmio di costi. Le attività aziendali abilitate alla PAT riducono la dipendenza dalle prove di laboratorio e dai conseguenti tempi di risposta, abbattendo quindi le spese generali associate alla qualità del prodotto.

Miglioramento del rendimento globale degli impianti

OEE – acronimo di Overall Equipment Effectiveness –, parametro accettato dall'industria per misurare e monitorare il rendimento della produzione, può essere applicato alla macchina, all'unità produttiva o al processo dello stabilimento. Rendendo ripetibili i tempi ciclo e riducendo quelli di inattività in batch mediante un miglior controllo e un rilevamento precoce dei guasti, è possibile ottenere asset più flessibili e agili con un rendimento globale degli impianti sensibilmente migliore.



La Process Analytical Technology induce un consistente miglioramento dei tempi di uptime e di disponibilità degli asset



Il concetto IT PAT di ABB

Un Centro di Eccellenza ad hoc

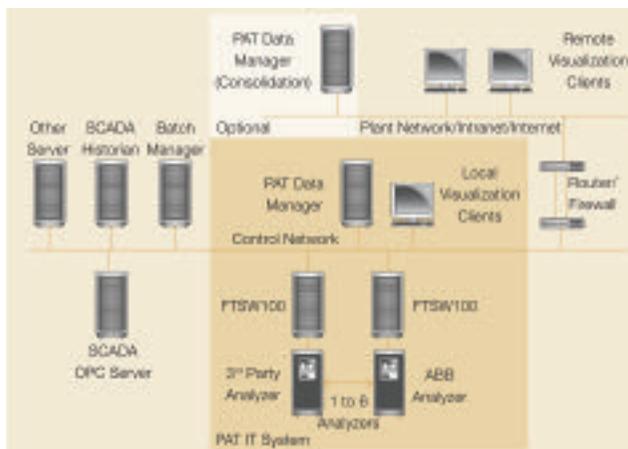
In linea con l'esigenza di offrire un approccio integrato alla PAT, nel 2004 ABB ha creato un CoE (Centro di Eccellenza), il cui obiettivo è sviluppare prodotti e servizi che consentano alla committenza di raccogliere i frutti di questa tecnologia. Il CoE PAT si fonda sull'esperienza maturata negli ultimi 10 anni dall'unità Analytical della società per ciò che concerne la fornitura della spettroscopia infrarossa a trasformata di Fourier (FTIR) per la tecnologia PAT farmaceutica e degli analizzatori nel vicino infrarosso a trasformata di Fourier (FT-NIR). Si basa, inoltre, sulla posizione dell'azienda come punto di riferimento nel settore dell'automazione e del controllo, soprattutto grazie alla sua piattaforma 800xA. Il Centro fa leva sulle risorse globali di questa multinazionale, che comprendono esperti in R&D e in chemometria, specialisti di applicazione, tecnici sia di processo che IT, consulenti senior in validazione e specialisti di controllo di processo avanzato. Le funzioni del Centro coprono l'intera gamma di applicazioni PAT:

- integrazione iniziale con programmi di eccellenza di produzione,
- analisi multivariata,
- analizzatori base e avanzati,
- ricerca, raccolta e archiviazione dati,

- integrazione di sistema,
- connettività con sistemi produttivi e aziendali,
- controllo di processo avanzato.

Una piattaforma specifica

Al centro di tutti i sistemi PAT sta una serie di misure effettuate su processi reali in condizioni realistiche di produzione. I dati ricavati dai sistemi tradizionali di misura dei processi (ad es. temperatura, pressione e flusso) offrono qualche spunto per raggiungere un livello base di comprensione degli stessi. Tuttavia, i processi produttivi sono spesso troppo complessi per consentirne la comprensione e il controllo mediante semplici approcci. Un livello approfondito di conoscenza e uno stretto monitoraggio possono essere raggiunti esclusivamente adottando le corrette tecnologie di misurazione dei parametri di processo. Tali tecnologie si fondano spesso su misurazioni della composizione chimica e/o della forma fisica; si tratta cioè di tecniche analitiche, che in ABB si chiamano, in tal caso e come già accennato, spettroscopia FT-IR/NIR, spettroscopia di massa e gas-cromatografia. Completamente integrati nei concetti IndustrialIT di questa azienda, i sistemi presentano una notevole capacità di connettività e offrono una robusta piattaforma di misura



Architettura di rete IT PAT

per tutte le applicazioni PAT. Collegati allo scheletro informativo IIT, i dati di processo sono utilizzabili ovunque: dal controllo avanzato all'ottimizzazione e ricerca guasti dei processi.

Soluzioni analitiche

FT-NIR è senz'altro la tecnologia analitica più ampiamente utilizzata e comprovata per le applicazioni della Process Analytical Technology. ABB conta su un'esperienza di 10 anni nella fornitura di sistemi turn key PAT FT-IR/NIR on-line, at-line e off-line per la ricerca e lo sviluppo nei revamping, nella produzione dei farmaci e nei principi attivi. Relativamente a questi ultimi, soluzioni caratteristiche includono il monitoraggio della reazione, della fermentazione, della cristallizzazione e del recupero del solvente. Applicazioni tipiche per la produzione del farmaco comprendono l'identificazione della materia prima, il monitoraggio delle miscele, dello spray coating e dell'essiccatore, l'omogeneità del dosaggio solido e l'umidità in solidi liofilizzati.

La connettività non è più un problema

Sebbene la tecnologia analitica disponibile soddisfi un'ampia gamma di esigenze di

misurazione, esiste nella tecnologia dell'informazione un gap ancora molto esteso che impedisce all'industria di raccogliere questi dati in modo efficiente e di utilizzarli in tempo reale per la comprensione e il controllo dei processi. Più specificamente, gran parte degli analizzatori PAT avanzati attualmente disponibili non condivide un'interfaccia utente e un formato dati

comune; pertanto non offre la connettività richiesta per scambiare efficacemente questi dati con i sistemi aziendali. Inoltre, i dati sono molto disseminati e non disponibili in tempo reale in una postazione centralizzata. Per ovviare a questi limiti, ABB sta attualmente sviluppando una piattaforma integrata, denominata suite IT PAT, che utilizza comprovate componenti chiave analitiche e di automazione, che si basa sulla tecnologia di automazione IndustrialIT 800xA e il cui concetto si articola intorno a un'architettura aperta, scalabile, modulare e flessibile, la quale impiega OPC, un protocollo di comunicazione standard, per scambiare i dati fra i moduli.

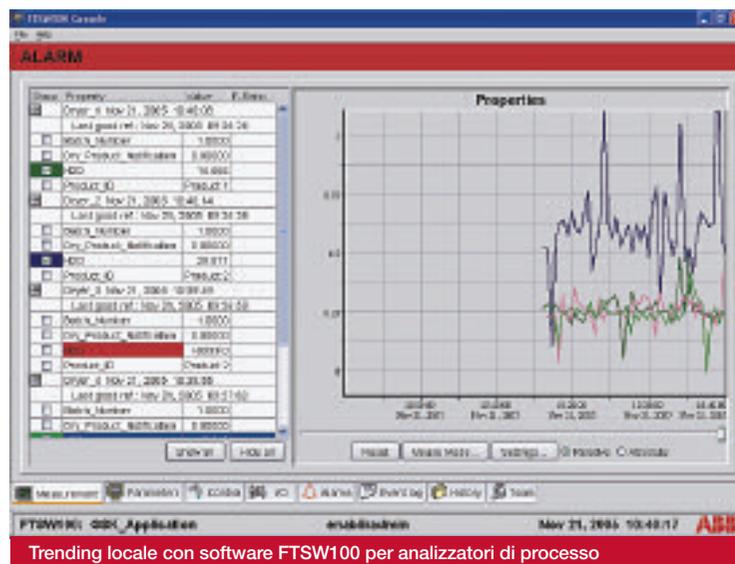
Software di processo spettroscopico per la generazione di dati

Il software FTSW100 per analizzatori di processo ad architettura aperta e flessibile è progettato per implementare i metodi analitici e le sequenze di controllo. Offre una piattaforma unica nel suo genere

per il controllo locale di analizzatori multipli, dalla spettroscopia (IR, UV-VIS, Raman ecc.) ad altri tipi di analizzatori (dimensione delle particelle, acustica, HPLG ecc.). Inoltre, presenta una sola interfaccia operatore e tool per analisi multivariate e previsioni.

Archiviazione dei dati: gestore di informazioni PAT

La gestione dei dati PAT è notevolmente complessa, non solo in quanto il flusso di informazioni è enorme, ma anche perché include un mix di formati di dati (spettrali, vettoriali e scalari) difficili da gestire secondo gli approcci standard. E ancora: la centralizzazione di tali dati non è sufficiente poiché deve essere associata alle informazioni di batch provenienti dal sistema di controllo di processo (PCS) e dai sistemi aziendali. Il gestore di informazioni PAT di ABB archivia tutti i dati in un solo database e può gestire enormi flussi sia di dati scalari che vettoriali provenienti dagli analizzatori e dal sistema SCADA: gestisce dati strutturali del batch, dati vettoriali e scalari, allarmi ed eventi, oltre all'audit trail. Può inoltre scambiare dati con sistemi storici di marche differenti.





*Ricerca dei dati, visualizzazione,
analisi multivariata e gestione lotti*

La suite IT PAT offre un'ampia gamma di moduli come la postazione di lavoro

operatore, la configurazione del metodo centrale e il gestore batch, tutti con la capacità di collegarsi a tool di analisi multivariata di costruttori diversi, per previsioni off-line e in tempo reale.

Controllo

Il monitoraggio dei processi in maniera flessibile e ripetibile richiede la comprensione degli stessi per poter essere implementato all'interno di ambienti regolamentati, sfruttando contemporaneamente un'ampia gamma di modelli di processo. Questo sviluppo viene agevolato da soluzioni dinamiche, piattaforme inferenziali, di controllo e previsione che si integrano con l'interfaccia operatore, il controllo regolatore e le componenti di gestione dei dati di processo.

Verso una qualità intrinseca o per progetto

La PAT offre l'opportunità di abbandonare l'attuale modello basato sulla necessità di "testare secondo la qualità del documento" per adottarne uno nuovo, che consente di "assicurare costantemente la qualità" e in grado di migliorare la capacità delle aziende di garantire una qualità "intrinseca" o "per progetto".

Tale tecnologia fornisce alle società farmaceutiche un valido strumento per comprendere in profondità i rispettivi processi, abbattere significativamente i tempi ciclo di produzione (e di sviluppo) e minimizzare il rischio di processi di scarsa qualità.

Efficace controllo di pH

Il monitoraggio dei processi biotecnologici presenta diverse variabili critiche: tra queste, la concentrazione degli ioni idrogeno, che non è semplice tenere d'occhio. Ancora una volta, Mettler-Toledo si distingue per la qualità costruttiva e l'innovazione tecnologica delle soluzioni proposte.

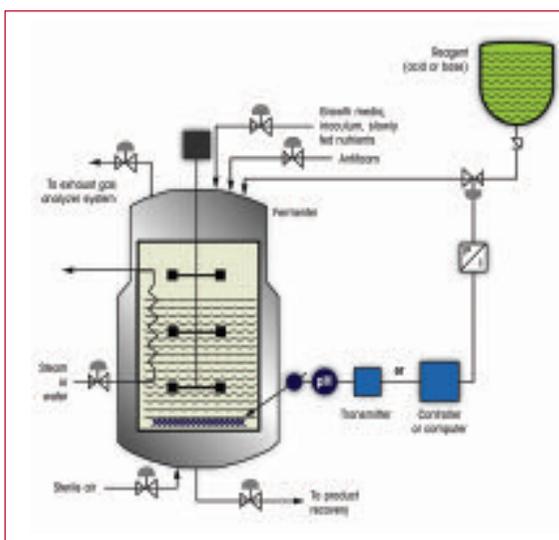


Figura 1 - Ciclo di controllo di pH effettuato su un bioreattore standard

Molti principi attivi farmaceutici (API) sono oggi prodotti mediante fermentazione microbica. Nella sua forma più semplice, questo processo può essere visto come la reazione tra microrganismi e un brodo nutritivo. Il controllo di pH è di fondamentale importanza ai fini della riproducibilità e della resa del processo suddetto, poiché l'attività enzimatica, e quindi il metabolismo, è estremamente sensibile alle variazioni di acidità. Nella maggior parte dei casi la riduzione di pH deriva dal consumo di ammoniaca, quando viene impiegato come fonte di azoto ione ammonio.

Una tecnologia risolutiva

La penicillina, ad esempio, può essere prodotta dalla fermentazione del fungo *Penicillium Chrysogenum*. In tale processo il valore di pH deve essere controllato attentamente nelle fasi di crescita e di produzione. Nella fase di crescita, infatti, il pH deve esse-

re mantenuto entro valore 4,5 e 5,5. Il metabolismo del glucosio e il rapido consumo di ammoniaca producono invece un abbassamento del valore. Se la miscela reagente non ha pH corretto, la crescita viene inibita e la fermentazione può richiedere tempi molto lunghi. Nella fase di produzione, l'organismo inizia a metabolizzare altri zuccheri (lattosio) e composti amminici. La liberazione e l'accumulo di ammoniaca causa un lento aumento del valore di pH, che deve essere controllato sino a fine produzione. È dimostrato che il valore ottimale per la produzione di penicillina si trova tra 6,8 e

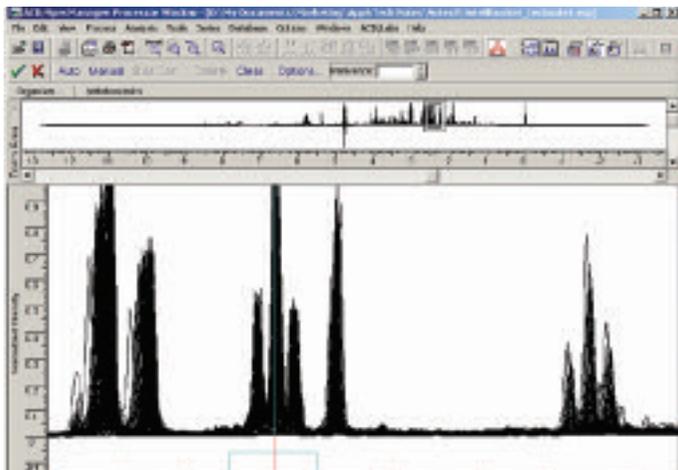
7,8. A fine fermentazione il pH aumenta e la produzione si arresta. La figura 1 descrive il ciclo di controllo di pH effettuato su un bioreattore standard. L'elettrodo proposto da **Mettler-Toledo** in questo genere di applicazioni è il modello InPro 3253, un elettrodo biocompatibile appartenente alla famiglia Inpro 3250 con elettrolita di riferimento liquido pressurizzato, che assicura misure precise e veloci, prestazioni e riproducibilità costanti nel tempo. Con una pressione massima di esercizio di 4 bar, questo elettrodo può essere anche installato in bioreattori di grandi dimensioni. L'elettrodo è sterilizzabile in autoclave e grazie ai sistemi automatizzati EasyClean può essere ciclicamente pulito, verificato e calibrato in situ senza alcun intervento di manutenzione da parte dell'operatore. L'elettrodo InPro 3253 è progettato per temperature di sterilizzazione fino a 140 °C e mantiene inalterate le sue prestazioni anche dopo ripetuti cicli di ste-

rilizzazione. L'elettrodo è installabile in un'armatura statica InFit 761, rispondendo in tal modo ai più severi standard igienici richiesti dall'industria farmaceutica (EHEDG). La combinazione dell'elettrodo InPro 3253 con il trasmettitore M700 (figura 2) e l'armatura InFit 761 rappresenta un sistema altamente evoluto per il controllo di pH nei processi biologici. La tecnologia ISM (Intelligent Sensor Management), che caratterizza questa generazione di elettrodi ed è pienamente compatibile con i trasmettitori della serie M700, consente il riconoscimento automatico dell'elettrodo installato in modalità Plug and Measure. Questa tecnologia, oltre che facilitare le operazioni di installazione e manutenzione dell'elettrodo, permette di accedere ad avanzate funzioni di diagnostica predittiva, monitorando lo stato di usura della membrana e suggerendo la sostituzione dell'elettrodo solo quando effettivamente necessario.



Figura 2 - Elettrodo InPro 3253 e trasmettitore M700

Strumenti di calcolo per la metabonomica



La tecnica NMR viene sempre più spesso impiegata nello studio di biofluidi complessi. Generalmente è richiesta l'analisi di un gran numero di campioni, anche dell'ordine delle centinaia. **ACD/Labs**, rappresentata in Italia da **S-IN Soluzioni Informatiche**, ha sviluppato un'apposita serie di algoritmi che vengono implementati in ACD/1D NMR Manager al fine di fornire una serie di strumenti avanzati per l'elaborazione di un elevato numero di spettri. Ciò permette di ottenere in brevissimo tempo una maggiore quantità e qualità di informazione rispetto agli strumenti tradizionali che facilita la successiva fase di analisi statistica e ne migliora i risultati. Tali strumenti riguardano la possibilità di realizzare Group Macro, cioè di applicare una stessa procedura automatica di elaborazione a tutti gli spettri di interesse, il Group Treatment Mode, che permette di sovrapporre tutti gli spettri in una unica finestra di lavoro al fine di poter applicare loro, in modo istantaneo e manuale, le diverse procedure di analisi, avendo così un controllo diretto del risultato sull'intero insieme dei dati e non limitato a un singolo spettro alla volta.

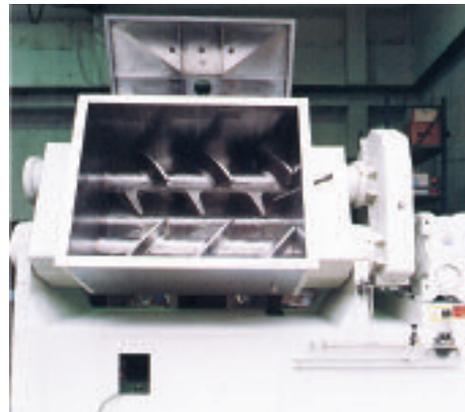
Una funzione importante

Intelligent Bucketing Integration è la funzione che permette di migliorare i risultati ottenuti mediante la tradizionale Bucketing Integration. Questo strumento, infatti, consente di modulare l'ampiezza dei bin in modo che i picchi risultino divisi nel minor numero possibile di parti a differenza della tecnica tradizionale nella quale i bin mantengono un'ampiezza fissa, contribuendo così a una dispersione dell'informazione. Una particolare attenzione merita la Baseline Correction nella

modalità Spectrum Averaging che, utilizzando un efficiente algoritmo, calcola linee di base considerando l'intero insieme di spettri da elaborare al fine di migliorare le successive fasi di analisi e la generazione dei dati da sottoporre all'analisi statistica. Questi strumenti si affiancano alla capacità dei manager di ACD/Labs di produrre database spettrali nei quali tutta la conoscenza chimica prodotta in fase di elaborazione del dato analitico diventa ricercabile in modo completo. La capacità di costruire query complesse da effettuare su più database contemporaneamente comprende, infatti, anche le caratteristiche strutturali degli spettri NMR: è possibile fare ricerche per posizione del picco, struttura fine del picco e similarità fra spettri. Una volta ottenuto lo spettro di una miscela complessa è possibile, quindi, interrogare il proprio database contenente l'informazione relativa alle precedenti analisi al fine di ricercare gli spettri più simili a esso oppure quelli che contengono una particolare struttura di multipletti.

Per lavorazioni di prodotti in pasta

Le impastatrici A Sigma serie IP e IP-I costruite da **Battaglion** sono concepite, in particolare, per la lavorazione di prodotti in pasta, ivi compresi quelli farmaceutici. Per esempio, il modello IPI 175 AP/TS è caratterizzato da: vasca rovesciabile con capacità totale da 175 l, doppio fondo per raffreddamento, operatori a sigma compenetranti, potenza installata pari a 37 kW, esecuzione delle parti a contatto con il prodotto realizzate in acciaio inossidabile Aisi 316. A richiesta, sono fornibili macchine a funzionamento sotto vuoto, con doppio fondo per riscaldamento fino a 300 °C e polmonazione del prodotto con gas inerti. Sempre della stessa gamma, l'azienda realizza il tipo IPI 1200 AP/T/S, che conserva le caratteristiche di quello precedente, ma presenta una superiore capacità della vasca rovesciabile (1.200 l) e una maggiore potenza installata (55 kW). Cambia anche la tipologia dell'acciaio inox, che in tal caso è l'Aisi 304.



L'impastatrice IPI 1200 AP/T/S

Centrifuga ad asse orizzontale



Centrifuga orizzontale in esecuzione farmaceutica (GMP)

La macchina realizzata da **Comi Condor** è quella con coltello il cui design è il più adatto alle esigenze della chimica fine. Tale centrifuga si fa infatti preferire a quella

ad asse verticale (scarico dall'alto e dal fondo) in molte applicazioni pharma per numerosi motivi: dimensioni d'ingombro compatte, installazione a pavimento su tamponi antivibranti senza bisogno di base d'inerzia (la massa stabilizzante è costituita da zavorra incorporata nella macchina stessa); possibilità di semplice installazione attraverso parete. È così realizzata la separazione (tramite membrana elastica) fra la camera bianca (anteriore) e quella servizi (posteriore); completa ispezionabilità della camera di processo aprendo totalmente il fasciame frontale. Il cestello è del tutto accessibile in ogni sua parte (facile esecuzione di Swab test); possibilità di pulizia (CIP) nel passare da una campagna di produzione a un'altra evitando cross contamination, il che rende la centrifuga ad asse orizzontale idonea alle applicazioni multiuso. I materiali disponibili sono: Aisi 316 L e 904 L, Avesta 254 SMO, Hastelloy, titanio, ferro ebanitato e rivestimenti fluorocarbonici (per esempio, Halar, Kynar e Tefzel). Ulteriori peculiarità sono: eliminazione pressoché totale di viti e filetti all'interno della camera di processo; accessibilità, anche visiva, delle guarnizioni nella camera suddetta; smontaggio di albero e cuscinetti dalla parte posteriore della macchina (area di servizio) senza contaminare la camera bianca; rimozione completa del pannello residuo tramite sistema a pressione di N₂ (con consumo ottimizzato di azoto) dalla parte sterna del cestello; coltello con lama non sporcabile e con disegno adatto al massimo recupero dei solidi scaricati; scivolo di scarico di questi ultimi con inclinazione sulla verticale da 30 a 37° (a seconda dei modelli e comunque particolarmente indicato per prodotti pastosi). Come opzione, lo scivolo è rimovibile e rivestito con Halar o PTFE. In alcuni casi è utilizzata una coclea di scarico lucidata a specchio in esecuzione farmaceutica (agevolmente smontabile). Completano le caratteristiche di questa centrifuga: la disponibilità di un anello automatico di serrag-

gio fasciame anteriore per facilitare l'apertura/chiusura dello stesso; la possibilità, per le macchine più piccole (dia. 500/650/850) di un'esecuzione senza utilizzo di olio per azionare i servizi (coltello, anello di chiusura fasciame, lubrificazione dei cuscinetti e cilindro movimento sistema rimozione pannello residuo).

Filtri rotativi sotto vuoto

Della Toffola progetta e realizza macchine concepite per trattare una vasta gamma di materie prime o derivate, per applicazioni in diversi settori, tra cui quello farmaceutico. La filtrazione è di tipo continuo grazie a un raschiatore a lama che elimina le sostanze di scarto a ogni giro del tamburo. L'estrazione del liquido filtrato, separata da quella dell'aria, limita più di ogni altro sistema la formazione di schiuma e l'ossidazione del prodotto. Nei filtri rotativi di questo costruttore la formazione del vuoto avviene in modo uniforme e non in settori separati, garantendo un'ideale distribuzione della depressione con aumento della produzione oraria. Il pannello filtrante, in caso di momentanea interruzione dell'energia elettrica, permane integro sul tamburo per un buon periodo di tempo. Queste le più significative peculiarità della macchina: filtri senza settori a pre-panello, interamente realizzati in acciaio inossidabile, compreso il tessuto filtrante; controlli e regolazioni completamente elettronici, eseguibili da un unico pannello elettrico; formazione del pannello filtrante semplice e rapida (20-30 min); tamburo ispezionabile e pulibile anche con sterilizzazione; possibilità di variare la superficie di tamburo immersa nel liquido. Di serie, questi filtri sono anche dotati di pompe centrifughe per alimentazione ed estrazione del filtrato e di pompa per vuoto. Da rilevare l'integrale costruzione in acciaio inox Aisi 304, come pure le valvole e le varie tubazioni di collegamento ai filtri.



Il modello di filtro rotativo sotto vuoto da 2,5 m³

Sistemi di mescolazione



Sistema di mescolazione EB/HB

Le macchine di mescolazione proposte da **Enrico Molteni** sono realizzate per la lavorazione di prodotti di media e alta viscosità (per esempio, come avviene nell'industria farmaceutica e in quella cosmetica). Nel mescolatore con girante a tre pale a farfalla, la piccola tolleranza tra l'organo di mescolazione e la vasca crea un'azione di taglio. La combinazione fra tale girante e una lama di dispersione il cui compito è rompere gli agglomerati di particelle solide rende la macchina efficiente, affidabile e versatile. La trasmissione a velocità variabile sia essa motorizzata meccanicamente con controllo tramite inverter (tipo EB) o idraulica (linea HB) consente una scelta della potenza e della coppia per raggiungere il rendimento voluto. Il controllo elettronico della potenza richiesta è una caratteristica standard dei mescolatori di questo costruttore azionati meccanicamente e ottimizza i tempi di produzione e il risparmio di potenza (optional sulle macchine idrauliche). I sistemi di controllo tramite PLC non sono solo capaci di monitorare il mescolatore, ma possono essere anche collegati a un PC remoto con programmi di lavoro per l'automazione del processo per ogni tipo di prodotto (la presenza d'aria in quest'ultimo viene eliminata con l'opzionale esecuzione sotto vuoto). Per impieghi pericolosi è disponibile anche la versione antideflagrante (EEx-d) secondo le norme ATEX.

Autoclavi da sterilizzazione

Il mercato farmaceutico richiede, con una significativa frequenza, autoclavi con carico rotante. I principi di sterilizzazione sono quelli abituali (vapore saturo o metodi in contropressione, quali pioggia d'acqua surriscaldata e miscele vapo-

re+aria), ma durante l'intero processo il carico viene mantenuto in rotazione regolabile in velocità (da 1 a 5 giri/min), intermittenza e, volendo, alternanza di senso. Gli scopi di tale rotazione possono essere svariati, ma i tre più abituali sono i seguenti:

- mantenere stabili e omogenee sospensioni e emulsioni che, soprattutto per effetto della temperatura di sterilizzazione, tenderebbero a smiscelarsi;
- realizzare nel migliore dei modi il controllo di tenuta fiale con il vuoto rapido post-sterilizzazione. E' noto che tale metodo sviluppa tutta la sua efficacia quando i difetti "aperti" delle fiale sono sotto il livello della soluzione. La rotazione del carico è il sistema ideale per ottenere questa condizione in qualunque punto delle fiale si trovino i difetti;
- sterilizzare a temperatura elevata e per tempi molto brevi prodotti termosensibili. E' evidente che per far ciò razionalmente le velocità di riscaldamento/raffreddamento del prodotto devono essere molto elevate ed omogenee. La rotazione, provocando il rimescolamento del prodotto, agevola appunto la penetrazione/sottrazione del calore nel/dal prodotto, specialmente se quest'ultimo è denso e viscoso.

La realizzazione di autoclavi di tale tipo richiede una tecnologia progettuale e costruttiva decisamente raffinata, specialmente quando i carichi hanno masse notevoli. **Fedegari Autoclavi** si è specializzata nella costruzione di queste macchine basandosi anche sulla propria esperienza nella costruzione di autoclavi con cestelli rotanti per il trattamento integrale di tappi e dispositivi similari.



Autoclave da sterilizzazione con carico rotante

Estrattori centrifughi

Con la sua ampia gamma di impianti, il **Gruppo Peralisi** – Divisione industriale – è in grado di soddisfare pressoché qualsiasi esigenza di applicazione della tecnologia di centrifugazione ai cicli produttivi (per esempio del settore chimico-farmaceutico e del comparto biotecnologico) e di proporre innovative soluzioni a processi industriali. L'estrattore centrifugo viene utilizzato per la separazione di due o più fasi diverse, aventi differenti pesi specifici, in modo particolare per la chiarificazione di liquidi nei quali sono presenti solidi sospesi. La separazione del solido dal liquido avviene all'interno di un tamburo rotante dalla forma troncoconica/cilindrica, sulla cui periferia la fase solida (più pesante) sedimenta e viene continuamente espulsa dalla coclea interna. Un cenno particolare merita il rotovariante, un sistema elet-



Estrattore centrifugo

tronico programmabile elettronicamente, interamente progettato e realizzato dall'azienda. Coperto da brevetto internazionale, tale dispositivo può essere applicato a tutti gli estrattori centrifughi di questo costruttore della serie FP 600 modulare e Jumbo, anche già installati. Il rotovariante, che varia in continuo il numero di giri della coclea rispetto al tamburo della macchina, consente di: regolare lo sforzo sul riduttore dell'estrattore centrifugo fino al massimo ammissibile; ottenere, in funzione del prodotto da trattare, la più elevata percentuale di sostanza solida nel prodotto disidratato; modulare la portata in ingresso, grazie all'applicazione di un convertitore di frequenza (inverter) sulla pompa di alimentazione.

Per il controllo di qualità e la ricerca di base

Gli spettrofotometri UV/VIS/NIR della serie 600, recentemente presentati da **Jasco**, sono caratterizzati da un design compatto, elevate prestazioni ottiche, alta velocità di scansione e migliorata flessibilità di campionamento. La serie è composta da 5 diversi modelli, incluso l'ultimo nato – il V-630BIO – specificatamente progettato per analisi di tipo bio-chimico. Si tratta di uno strumento di impiego



Spettrofotometro V-630BIO progettato per analisi di tipo bio-chimico

generale, che grazie alle avanzate performance ottiche è adatto per l'esecuzione di scansioni spettrali, analisi quantitative e test cinetici, risultando pertanto ideale per i laboratori di controllo qualità, ricerca di base e scuole. V-630BIO, che è una configurazione speciale dedicata ai laboratori attivi nel campo delle analisi di tipo chimico-biologico, è composto dallo spettrofotometro V-630, dal modulo di gestione remota e da un portacelle speciale per micro-cuvette. Il software di gestione e controllo include programmi specifici per l'analisi di proteine ad acidi nucleici, studio di DNA melting, cinetiche enzimatiche e analisi quantitative di proteine. V-650 utilizza come detector due fotomoltiplicatori ad alta sensibilità che permettono analisi accurate di campioni anche a concentrazioni molto basse. L'avanzato banco ottico consente di eseguire test con banda passante fino a 0,1 nm, ideale per analisi di gas e spettroscopia in fase vapore. Può infine essere impiegato con accessori specifici per l'analisi di campioni solidi come sfere d'integrazione o accessori per riflettanza speculare. V-660 è uno spettrofotometro a doppio monocromatore.

La presenza del secondo reticolo garantisce una risoluzione decisamente elevata, con un livello molto basso di luce radiante diffusa. V-670 infine, permette di coprire l'intero intervallo di lunghezza nel campo UV/Visibile/NIR. L'intervallo spettrale standard 190-2.700 nm può essere espanso fino a 3.200 nm. Più di 50 diversi accessori di campionamento consentono di rispondere efficacemente a ogni esigenza di analisi di campioni liquidi, solidi e gassosi.

Opercolatrice a elevata capacità produttiva

Le aziende farmaceutiche hanno la necessità di utilizzare macchine capaci di coniugare un'elevata velocità, necessaria nelle medie e alte produzioni, con livelli ottimali di qualità e affidabilità. L'opercolatrice G250 di **MG2** è in grado di raggiungere una capacità produttiva di 200.000 capsule/ora. Tale modello può dosare differenti sostanze come polveri, cronoidi (fino a due tipi differenti nella stessa capsula), microcompresse,



Opercolatrice G250

comprese e microdosaggi di polvere, anche senza compattazione, come nel caso delle polveri da inalare (contenute nei medical device per la cura dell'asma). Inoltre, questa macchina può realizzare differenti combinazioni di dosaggi all'interno della stessa capsula (con formati da 000 a 5, comprese le capsule anti-contraffazione), come ad esempio polvere e compressa, due tipi differenti di cronoidi o microcomprese e compresse. Tutte le opercolatrici MG2 si basano sul principio di movimento continuo, che permette alle macchine di offrire prestazioni elevate in termini di capacità di produzione e, contemporaneamente, di garantire una grande precisione nel dosaggio.

Astucciatrice verticale alternata

Sulla spinta delle richieste provenienti dal mercato, **Marchesini Group** ha messo a punto un progetto di astucciatrice verticale, adatta al confezionamento di vasetti e flaconi sia cosmetici che farmaceutici. Si tratta della MAV50, una macchina caratterizzata da soluzioni costruttive che tengono conto sia dell'aspetto ergonomico, per agevolare gli interventi degli addetti alla conduzione, sia del trattamento e della salvaguardia dell'astuccio, il cui trasporto è realizzato con una soluzione, oggetto di brevetto, che consente da un lato, il trasporto positivo degli astucci e, dall'altro, impedisce che gli stessi vengano a contatto con parti statiche della macchina che possono arrecare abrasioni e attriti sulla loro superficie esterna. L'apertura degli astucci si contraddistingue per una soluzione innovativa brevettata che, dopo l'estrazione dell'astuccio dal magazzino orizzontale, ne prevede la rotazione per fare in modo che possa essere riempito dall'alto (le ripiegature longitudinali si trovano così in verticale). Il prelievo del vasetto e il suo inserimento in astuccio è operato da un sistema pick & place, integrato alla macchina; il trasporto del vasetto può avvenire sia in boccole che senza, a seconda delle esigenze. I magazzini di alimentazione del canettato e di istruzioni/libretti sono orizzontali; il loro prelievo, la ripiegatura e l'introduzione in astuccio viene garantito da un sistema pick & place. Grande flessibilità viene assicurata anche grazie alle varie possibilità di posizionamento dell'istruzione, che può essere inserita sul fondo dell'astuccio (a U sul prodotto) o sopra il vasetto stesso.

Passamateriali e doccia d'aria

Il Pass box reso disponibile da **Tecninox** risulta essere una delle migliori soluzioni per il trasferimento di un prodotto fra due locali di diversa classificazione. Inserendolo dal lato non sterile, quindi contaminato, all'interno della cabina, il prodotto subisce un lavaggio tramite un getto d'aria filtrata. In contemporanea avviene la decontaminazione da microrganismi mediante radiazioni ultraviolette prodotte da lampade U.V., disposte sulle pareti della camera di passaggio.



Pass box con regolazione automatica del flusso

L'unità filtrante è costituita da un elettroventilatore e da un filtro assoluto che permettono il ricircolo dell'aria interna, garantendo il mantenimento delle condizioni di sterilità anche dopo lo spegnimento delle lampade. La zona di transito dei materiali è delimitata da un sistema di porte interbloccate che non consente l'apertura contemporanea degli sportelli e, quindi, evita l'eventuale contaminazione dell'ambiente protetto. Tra le tecnologie proposte da Tecninox, altrettanto interessante è la Doccia d'aria, un apparecchio impiegato per la decontaminazione del personale che entra in una zona a contaminazione controllata (clean room) o esce da un'area infetta o contaminata da polveri non propagabili nei locali adiacenti. Il principio di funzionamento è basato sull'azione di getti d'aria in classe ISO 5 che, a forte velocità (25 m/s), provocano il distacco di particelle inerti o attive e, quindi, il loro allontanamento. L'aria aspirata attraverso le griglie transita all'interno di un banco di prefiltrazione laterale, costituito da celle filtranti. La portata d'aria necessaria al ciclo di lavaggio è garantita da un elettroventilatore centrifugo con portata operativa di 3.000 m³/h ad alta prevalenza (1.500 Pa), con potenza nominale di 3 kW. Una piccola quantità d'aria del totale volume ricircolato viene espulsa attraverso una serranda regolabile, posta sul tetto della macchina, così da permettere di mantenere in leggera depressione il vano interno della doccia rispetto ai locali circostanti, assicurando il contenimento dell'eventuale contaminante rimosso dagli indumenti del personale all'interno del vano di transito.