



Marino Nebuloni
Redox, Monza (MI)
marino.nebuloni@fastwebnet.it

L'APPLICAZIONE DELLA PAT NELLE VARIE FASI DI UN PROCESSO CHIMICO IN SUPPORTO ALLA SICUREZZA

L'obiettivo primario della PAT è quello di controllare la qualità ed il comportamento dei prodotti durante un processo garantendone anche la **sicurezza**. L'utilizzo simultaneo di tecniche micro o macro e la combinazione con l'analisi multivariata dei dati, sono metodologie efficaci per prevenire l'insorgere di pericoli potenziali nella gestione di un processo chimico.

Storicamente la produzione di un prodotto chimico (farmaco, polimero, prodotto di base, ecc.) è convalidata con la certificazione della qualità del prodotto finito attraverso il controllo delle caratteristiche desiderate (specifiche) con test di laboratorio ed analisi specifiche. Questo tipo di approccio naturalmente conferma solo la bontà del prodotto finito mentre la relativa documentazione ne certifica l'idoneità e la messa in commercio; poco o nulla è documentato sulle variabili incontrate dal prodotto lungo tutto il processo di ottenimento.

Questa documentazione, che attesterebbe la strada percorsa dal processo, potrebbe essere ottenuta dal controllo e dal monitoraggio in tempo reale di processi di lavorazione, certificando inequivocabilmente la qualità finale ancora prima di eseguire le analisi sul prodotto finito.

L'applicazione di metodi analitici on-line offre all'industria chimica l'opportunità di ridurre i tempi di lavorazione e controllare la variabilità dei prodotti finali con il beneficio di accorciare il tempo di messa in commercio di un prodotto e ridurre possibili errori di qualità, soprattutto se si tratta di farmaci.

Comunicazione presentata al 22° Convegno "La calorimetria di reazione per la sicurezza e lo sviluppo dei processi chimici", Stazione sperimentale per i Combustibili - San Donato Milanese, 4 dicembre 2007.

CHIMICA & SICUREZZA



Fig. 1 - Contributi scientifici su cui si fonda la PAT

Questo approccio trova uno sviluppo nella Process Analytical Technology (PAT), largamente applicata nelle industrie, alimentari, cartiere, tessili e raccomandata dalla Food and Drug Administration (FDA) per la produzione di specialità farmaceutiche [1-2].

Cosa è la PAT?

Le iniziative PAT prendono l'avvio proprio dalla stretta collaborazione tra la produzione, l'ingegneria di processo e le analisi on-line. Esse sono nate allo scopo di incoraggiare e migliorare la qualità dei prodotti, attraverso la *ricerca*, l'uso di *dati ottenuti per via computerizzata* con metodi di monitoraggio dei prodotti e dei processi, la *strumentazione* avanzata e sofisticata nonché *l'elaborazione* di dati registrati (Fig. 1).

Metodi applicati dalla PAT (quali ad esempio la chemiometria per l'analisi dei dati) sono stati studiati ed applicati da molto tempo in altri campi merceologici quali quelli alimentari, della carta, dei polimeri ecc. e recentemente trovano un grande sviluppo in campo chimico-farmaceutico [3-5].

Naturalmente il controllo in continuo dei pericoli potenziali legati ad un processo in fase industriale necessita di uno studio del processo attraverso l'applicazione di metodi analitici idonei partendo dalla scala di laboratorio alla fase di sviluppo, giungendo fino alla loro implementazione su scala industriale. Tutti i punti critici del processo dovranno essere monitorati e dalla loro variazione nel tempo sarà possibile prevedere quali possono essere le conseguenze in termini di pericolo.

L'utilizzo della PAT porta l'industria chimica a darsi una risposta a diverse domande quali:

- 1) cosa comprende realmente la PAT?
- 2) è una nuova tecnologia oppure è l'insieme di una serie di principi scientifici già noti?

3) come può essere usata la PAT in un processo chimico e quali finalità persegue nell'ottica della sicurezza? (Fig. 2):

- capire meglio come è il processo
- migliorare l'efficienza riducendo le variabili indesiderate
- eliminare situazioni di rischio di incidenti
- ridurre i tempi di lavorazione associati ai costi anche attraverso riduzione di scarti o rilavorazioni.

A queste domande le autorità regolatorie e manageriali di una società rispondono con una perentoria affermazione: *“La qualità del prodotto chimico ha priorità assoluta per vincere la competizione commerciale e possiede tutto quello che porta ad una miglior conoscenza dei processi ed al suo ottenimento eliminando i rischi per il personale e la comunità in cui una unità produttiva opera”*.

È facile capire il connubio tra qualità e sicurezza di un processo chimico e perché molte autorità di controllo hanno introdotto linee guida a questo proposito. Un esempio su tutti è quello introdotto in campo farmaceutico dall'ICH (International Conference on Harmonization) con l'emissione di guidelines da applicare alla produzione, quali Pharmaceutical Development (Q 8), Quality Risk Management (Q 9) e Quality System (Q 10). Un esempio di come gestire il rischio è indicato dalla norma ICH Q 9 [6] in cui sono descritti i vari step attraverso cui condurre un'analisi di un processo (Fig. 3). Da queste analisi verranno evidenziati i parametri critici di un processo che attraverso l'applicazione della PAT verranno monitorati durante tutte le varie fasi di sviluppo e di produzione (Fig. 4).

È in questa ottica che la PAT è da considerare come:

- un sistema di analisi e di controllo di un processo, attraverso la misurazione di parametri critici per la qualità e la pericolosità connessi con le proprietà delle materie prime e dei materiali;

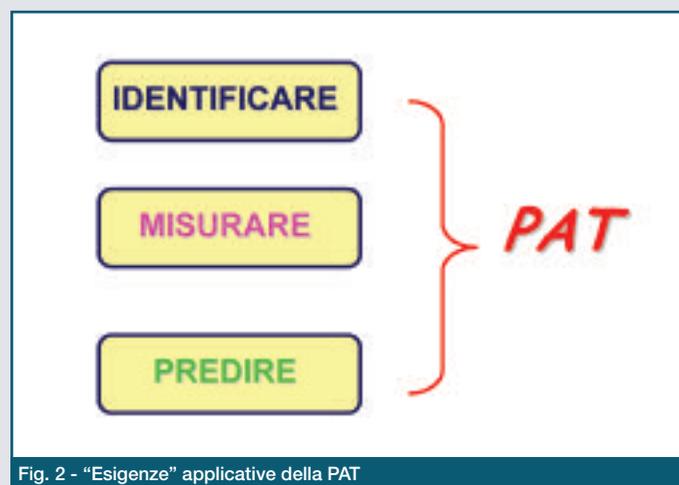


Fig. 2 - “Esigenze” applicative della PAT

- un sistema che controlla costantemente la qualità desiderata e le proprietà di un prodotto durante la lavorazione senza dover interrompere il processo in attesa delle analisi del prodotto finito;

- un sistema in cui la qualità è strettamente correlata alla sicurezza della gestione di un processo chimico.

Basandosi sulla strategia per l'ottimizzazione della qualità dei prodotti attraverso Design of Experiment (DOE), Validazioni, Qualificazioni, Simulazione di situazioni non controllate ecc. la PAT può essere definita come la simultanea applicazione (Fig. 5):

- degli strumenti di Controllo Analitici di Processo (PAC);
- della strategia di controllo feed-back di un processo;
- della gestione ed interpretazione dei dati generati dalla strumentazione.

Alcuni esempi degli strumenti e delle strategie della PAT sono:

- la misura in continuo dei parametri di qualità attraverso una varietà di strumenti e tecniche di misura come il vicino infrarosso (NIR), le spettroscopie X-ray, vibrazionale, acustica, l'effusività, ecc.
- un approccio chemiometrico per l'analisi dei dati strumentali attraverso l'analisi statistica della "varianza" associata a metodi di "pattern recognition".
- sistemi di controllo di processo gestiti in tempo reale sulla base delle informazioni raccolte [3].

Parecchi sono gli strumenti disponibili sul mercato capaci di controllare un processo durante lo sviluppo, la produzione e alla fine certificarne la qualità e la sicurezza.

Nell'ottica dell'analisi on-line di un processo, si possono distinguere quattro categorie di strumenti che possono essere utilizzati a questo scopo:

- 1) apparecchiature capaci di acquisire e memorizzare in tempo reale una grande quantità di dati analitici;
- 2) strumenti capaci di essere collocati all'interno di un processo senza alterarne le condizioni;
- 3) apparecchiature capaci di registrare con una buona accuratezza il punto finale di un processo desiderato o le condizioni prossime a reazioni fuggitive;
- 4) registratori in grado di certificare l'operabilità e l'affidabilità dei valori rilevati dallo strumento in relazione alle variazioni di processo.

L'utilizzo simultaneo di queste quattro categorie di apparecchiature può fornire il controllo di una singola unità operativa o di un processo più complesso, oppure assicurare in ogni istante la qualità finale del prodotto desiderato (Fig. 6).

In un'industria, questo approccio deve essere supportato da esperti nell'applicazione della "process engineering" e dalle

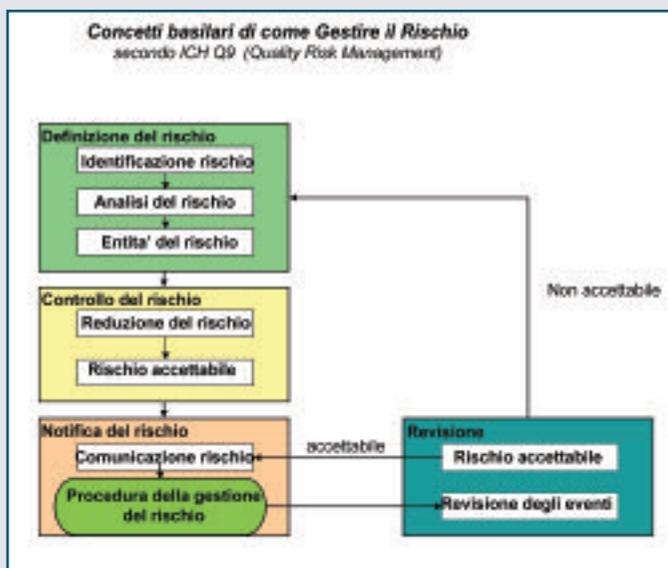


Fig. 3 - Metodologia di analisi del rischio secondo la Quality Risk Management (ICH - Q9)

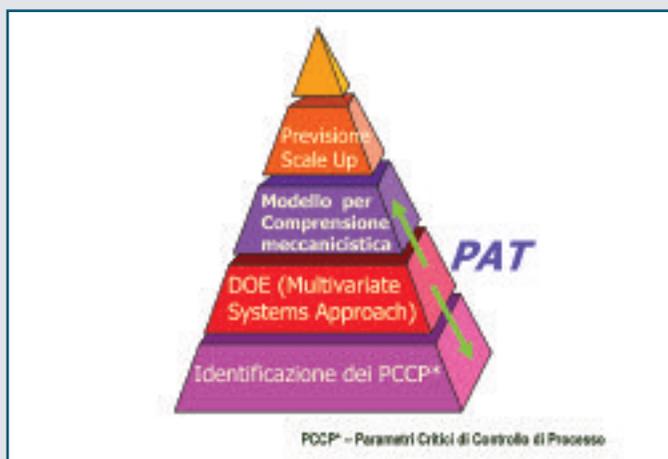


Fig. 4 - Applicazione della PAT sulla base della conoscenza dei parametri critici di controllo di un processo

autorità di controllo (Quality Assurance); infatti queste misure e modelli di controllo possono essere eseguite in tempo reale per monitorare il profilo di una lavorazione.

Da un punto di vista regolatorio (ad esempio in campo farmaceutico o alimentare) questo controllo, essendo basato sulla registrazione elettronica dei dati, più che sull'analisi in laboratorio del prodotto finito, assicura che la qualità e la costanza di un processo rispecchiano la qualità globale del farmaco dall'inizio alla fine del ciclo produttivo.

Questa è l'opportunità fornita dalla PAT nel dare credibilità ed affidamento ai dati raccolti durante il processo come misura della qualità del prodotto finale e dalla documentazione delle condizioni di sicurezza.

CHIMICA & SICUREZZA



Fig. 5 - La PAT si basa su tutti quegli strumenti capaci di acquisire e registrare, in tempo reale, una grande quantità di dati analitici

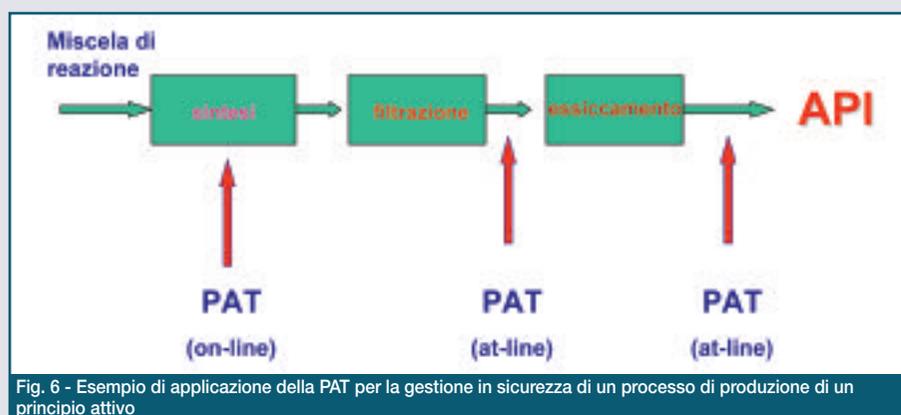


Fig. 6 - Esempio di applicazione della PAT per la gestione in sicurezza di un processo di produzione di un principio attivo

Per essere applicata, questo tipo di metodologia naturalmente richiede sia la raccolta di un grande numero di dati che di una grande correlazione tra i parametri considerati e la qualità finale del prodotto [3-5].

Secondo molti autori, il crescente interesse per le tecniche di monitoraggio on-line (PAC) di un processo porta ad enfatizzare maggiormente il processo più che la qualità finale del prodotto, la quale dipende dalle caratteristiche delle lavorazioni. Molte nuove tecnologie sono state sviluppate negli ultimi anni con questa finalità dando il via a collaborazioni tra gruppi di ricerche dell'industria e del mondo accademico [7-8]. È infatti sempre maggiore il numero delle industrie chimiche che stanno investendo in questo campo.

Sempre di più sono gli esempi riportati in letteratura dell'utilizzo e dell'affidabilità di strumentazione sviluppata a questo scopo. Metodologie che comprendono:

- la spettroscopia NIR, la radiofrequenza e le microonde per determinare l'umidità residua
- la X-ray per il controllo nelle fasi di cristallizzazioni
- la X-ray in fluorescenza per l'analisi degli inquinanti inorganici
- la fotoacustica per il controllo di superfici di manufatti
- la spettroscopia Raman ed FT-IR/ATR per l'identificazione di com-

posti di degradazione, di intermedi indesiderati o potenzialmente pericolosi (Fig. 7-8) o di forme polimorfe durante le lavorazioni

- la Focus Beam Reflectance Measurement (FBRM) accoppiata all'analisi FT-IR/ATR per il controllo della granulometria, della morfologia e del polimorfismo delle particelle durante la cristallizzazione (Fig. 9)

- ecc.

Poiché queste tecniche risultano estremamente sofisticate, è importante capire che il compito della PAT non si concentra sulle modalità tecnologiche di raccolta dei dati, ma sulla scelta dei dati, e nell'ottica della qualità e sicurezza, sulle conclusioni che se ne possono trarre.

Chemimetria

Per capire pienamente la PAT, bisogna prima capire l'approccio scientifico che sta alla base del controllo del processo, la maniera in cui questo opera e quali siano i limiti e i risultati attesi.

Prima di partire a sviluppare o applicare la

PAT è perentorio conoscere da test di laboratorio tutte le variabili critiche del processo. È a questo punto che risulta fondamentale raccogliere sperimentalmente attraverso test di laboratorio i parametri chimico fisici che descrivono le situazioni di pericolosità di un processo.

L'interpretazione e l'elaborazione di tanti dati generati in tempo reale non è realizzabile da una o più persone, ma richiede la capacità di utilizzare differenti modelli matematici e statistici capaci di rappresentare un processo considerato in una relazione matematica. In parole povere è proprio attraverso metodi di "multivariate analysis" comunemente definiti "metodi chemiometrici" [9-10] che è possibile convertire in conoscenza i dati analitici raccolti.

È in questo contesto che, per una efficace impiego della PAT, dovrebbero essere applicati i seguenti metodi statistici:

- 1) studi di idoneità da test di laboratorio di una serie di parametri scelti e registrati in laboratorio nel rappresentare il raggiungimento e la descrizione delle specifiche desiderate,
- 2) disegno sperimentale di una serie di valutazioni condotte cambiando uno o più parametri del processo e misurando i risultati ottenuti in confronto al prodotto desiderato.

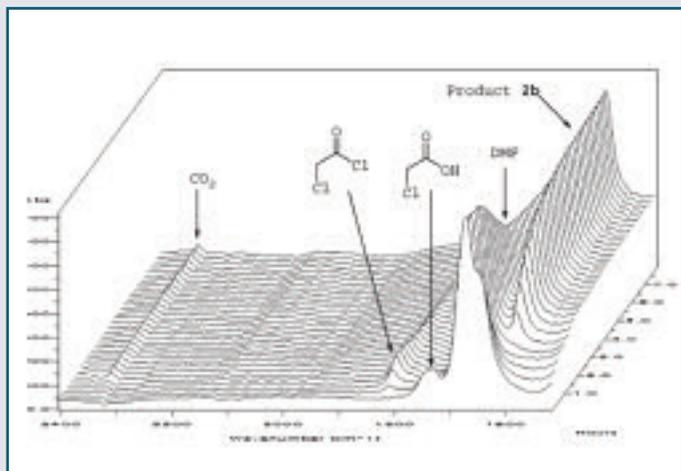


Fig. 7 - Controllo on-line della sintesi di un prodotto chimico attraverso la tecnica FT-IR/ATR

Applicazione della PAT nella produzione di composti chimici o principi attivi farmaceutici

Un'ulteriore domanda che subito viene da porsi è: in quale settore chimico questa tecnologia può essere sviluppata ed applicata con reali benefici per il controllo della qualità?

Proprio perché la PAT è un insieme di metodologie (Fig. 3) e strumentazioni capaci di identificare la variabilità delle proprietà delle materie prime durante le lavorazioni, questa può essere applicata sia nel campo della sintesi di principi attivi (API) (durante la sintesi, la purificazione, la cristallizzazione, ecc) come pure nelle varie fasi della produzione (mescolamento, granulazione, essiccamento, compressione, ecc). In pratica essa è utilizzata in tutti quei processi dove si hanno possibili variazioni (misurabili) delle caratteristiche del composto chimico le quali si riflettono sulla pericolosità e qualità del prodotto finale.

Se da un lato possono esserci delle difficoltà oggettive nell'applicazione e nel monitoraggio di un processo in continuo (tempo, costi, apparecchiature, specializzazioni, ecc.), molti sono però i benefici che derivano da questi sforzi. Essi possono essere riassunti nei seguenti punti [11]:

- migliorare la comprensione e ridurre gli errori nella gestione, nonché pericoli per la sicurezza globale di un processo
- assicurare la qualità attraverso un disegno di ottimizzazione, con monitoraggio in continuo e "feed-back control"
- ridurre il tempo di lavorazione con miglioramento dell'efficienza e riduzioni di costi
- identificare le cause che stanno alla base di una deviazione di un processo
- controllare e definire i pericoli di deviazione di un processo con

un approccio scientifico e documentabile da sottoporre alle autorità regolatorie.

Come in tutte le innovazioni accanto ai benefici, all'inizio esistono delle limitazioni, le quali possono essere ricondotte a:

- ritardi dell'approvazione di prodotti a seguito dell'inserimento della tecnologia PAT in attività di sviluppo e di validazioni di un processo (specie se si tratta di un farmaco)
- mancanza (al momento) di linee guide scritte per la corretta applicazione della PAT
- incremento di dati che devono essere generati per analisi statistiche comprensive e considerati come possibile implementazione della 21CFR parte 11 "guidance documents"
- incremento della tensione per la raccolta di dati per la documentazione e, a volte, mancanza di risorse e supporto da parte del management con mentalità troppo tradizionale e poco innovativa.

L'impatto della PAT sul futuro dell'industria chimica

Tutt'oggi l'industria chimica (di base, farmaceutica, polimerica, ecc) è chiamata ad una sfida maggiore di quanto non lo fosse nel passato. La competizione molto spesso è aggressiva ed in continua crescita; ad esempio le industrie farmaceutiche, siano esse *research-oriented*, o *generic/OTC*, non possono sperare solo ed esclusivamente nella scoperta di nuovi prodotti da immettere sul mercato così da incrementare gli utili. Sempre maggiore enfasi quindi è riservata al controllo dei costi anche in un contesto di competizione proveniente da nuovi mercati asiatici. Questo aspetto è diventato un punto cruciale per l'industria, la quale ora più che mai è orientata sia all'ottimizzazione della produzione che al massimo utilizzo degli impianti. È generalmente corretto dire che, a seguito delle direttive regolatorie

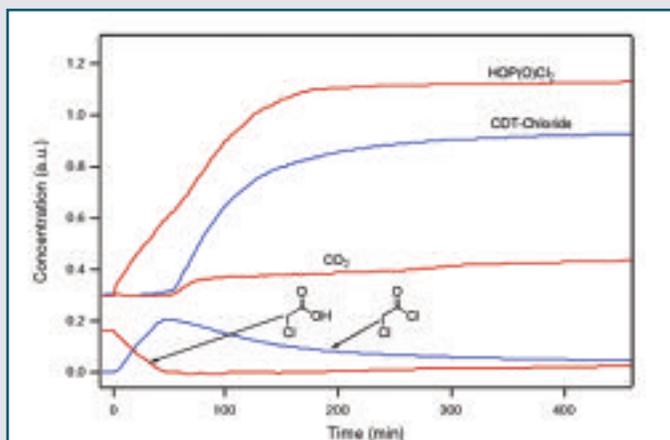


Fig. 8 - Profilo della conversione di reagenti e formazione di prodotti e sottoprodotti registrati con tecnica FT-IR/ATR

CHIMICA & SICUREZZA

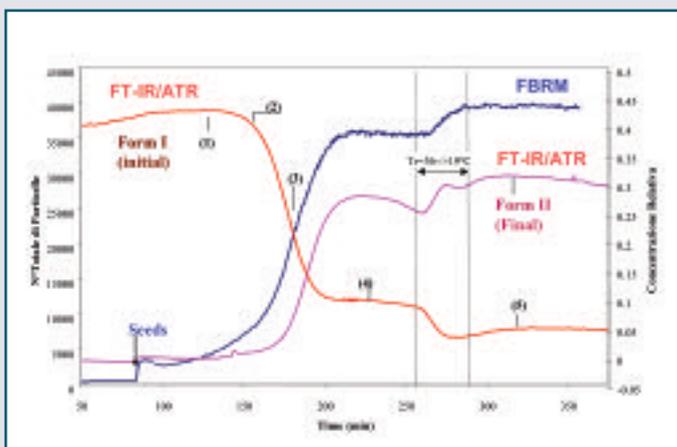


Fig. 9 - Cristallizzazione e controllo del polimorfismo di un principio attivo attraverso tecniche FT-IR/ATR e FBRM

(norme di sicurezza, impatto ambientale, autorizzazioni per nuovi impianti) in base alle quali l'industria chimica si trova a dover operare, l'efficienza produttiva è relativamente bassa in confronto ad altre realtà. Industrie non chimiche (alimentari, cartiere, tessili, ecc.) per anni hanno raccolto benefici nell'applicazione della PAT, mentre l'industria chimico-farmaceutica, operando sotto regole severe, non ha potuto usufruire di simili vantaggi.

Alcune autorità regolatorie come l'FDA, riconoscendo che l'applicazione di questa tecnologia potrebbe avere un forte impatto sulla produttività ed essere un ostacolo, hanno emesso un documento (*PAT Framework for Innovative Pharmaceutical Manufacturing and Quality Assurance*) col preciso scopo di incoraggiare il mondo chimico-farmaceutico ad esplorare ed applicare la PAT.

Molte industrie (soprattutto multinazionali), desiderose di otte-

nere vantaggi da questa opportunità, stanno investendo grandi risorse in questo campo attraverso una rapida valutazione e fattibilità di utilizzo di queste nuove tecnologie. Infatti in molte realtà la PAT è vista come un veicolo che può spingere la produzione a livelli di sicurezza e di qualità superiore attraverso la creazione di nuove tecnologie per una moderna produzione chimico farmaceutica.

Molti nel mondo chimico possono pensare che la PAT sia l'ultima trovata delle autorità regolatorie (qualità, certificazione, sicurezza ecc.) un approccio destinato a sparire nei prossimi anni a seguito dei costi di applicazione e delle difficoltà che si presentano nel modificare i processi consolidati e validati da anni di utilizzo.

È augurabile invece che la PAT si consolidi nelle nuove produzioni e quindi abbia un futuro solido. In questa direttiva si muovono le numerose iniziative di cooperazione tra le autorità di controllo (FDA, Ministero della Salute, Ispettorati, ICH, ISO, ecc), le industrie, i fornitori di apparecchiature ed il mondo accademico promosse con l'obiettivo di trovare e sviluppare nuove tecnologie di analisi on-line, a basso cost, da poter applicare con successo nelle varie fasi di produzione.

Molte autorità regolatorie hanno creato le infrastrutture per sviluppare quanto più possibile l'implementazione della PAT: ora tocca all'industria cimentarsi in questa avventura, con la certezza che gli sforzi per applicare questa tecnologia porteranno all'incremento della qualità della produzione, ad una miglior sicurezza dei processi e ad un sicuro ritorno in termini economici e di credibilità della chimica nel contesto sociale.

Bibliografia

- [1] CDER, Office of Pharmaceutical Sciences, "Process and Analytical Technologies Initiatives", www.FDA.gov/OPS/PAT
- [2] A. Hussain, J. Famulare, "FDA's PAT Initiatives and its Role in the Proposed Drug Quality System for the 21st Century", presented at AAPS Arden House Conference, 2003.
- [3] T. Layloff, "Process Analytical Technology (PAT) Subcommittee Report" presented at the ACPS meeting, 2002.
- [4] D. Ciurczak, PAT2, 2005, 24.
- [5] U. Henningsson, PAT2, 2005, 8.
- [6] Quality Risk Management - ICH Harmonised Tripartite Guideline - regulatory bodies of the European Union, Japan and USA for registration of Pharmaceuticals for Human use - 9, Nov. 2005
- [7] Illman, *Trends in Analytical Chemistry*, 1986, **5**(7), 164.
- [8] M. Geoffroy, *Pharmaceutical Engineering*, 2004, **24**, 1.
- [9] B Glennon, "In-Process Monitoring of Pharmaceutical Crystallisation Processes", International Conference "Process Analytical Technologies (PAT) in Process R & D", Boston, 2005.
- [10] T. Kourti, PAT1, 2004, 13.
- [11] J.B. Wise, N. Gallager, *Proc. Ctrl.*, 1996, **6**(6), 329.
- [12] M.V. Koch, PAT1, 2004, 12.

Application of Process Analytical Technology (PAT) to Monitor and Control Chemical Process Potential Hazards

The primary goal of PAT is to control quality and performance attributes of raw and in-process materials and ensure consistent process safety. Macro and micro scale techniques in combination with multivariate data analysis are powerful methods to control and prevent potential hazards in a chemical process.