



La famiglia di analizzatori in fase liquida sviluppata da K-Patents Oy, misurando e controllando parametri come l'indice di rifrazione e quindi la concentrazione, contribuisce in modo significativo all'efficienza del processo e alla riduzione dei costi.

RIFRATTOMETRIA in linea per processi validati

Nella Ricerca & Sviluppo e nella produzione di principi farmaceutici la Food And Drug Administration (FDA), di concerto con le Good Manufacturing Practices GMPs, origina un insieme di regole e di obiettivi che convergono su procedure operative validate e corroborate da una esaustiva documentazione relativa ad ogni segmento del processo di produzione. K-Patents Oy ha sviluppato una famiglia di analizzatori di processo in fase liquida realmente idonei per soddisfare appieno i requisiti delle regole cogenti e nelle produzioni di eccipienti, penicillina, glucosio, proteine, sciroppi, vitamine... La capacità di misurare e controllare parametri come l'indice di rifrazione e quindi la concentrazione contribuisce in modo significativo all'efficienza ed alla riduzione dei costi.

FDA richiede che ogni processo sia scrupolosamente testato per garantire che il prodotto farmaceutico finale sia realizzato secondo gli standard necessari: questa è la cosiddetta validazione e come definizione

è la "prova di una specifica performance". In particolare una delle colonne portanti del processo di validazione è la determinazione e la verifica dell'idoneità della strumentazione di processo per la funzione dedicata e il suo uso appropriato da parte degli operatori in campo. Pertanto qualsiasi nuovo strumento necessita di essere sottoposto a più severi cicli di test all'interno del laboratorio e solo dopo un risultato positivo può essere implementato in un impianto pilota. La possibilità di essere sottoposto ad un ciclo di test adeguato e il supporto di una documentazione esaustiva permette una facile migrazione dell'installazione del rifrattometro di processo all'interno dell'impianto produttivo.

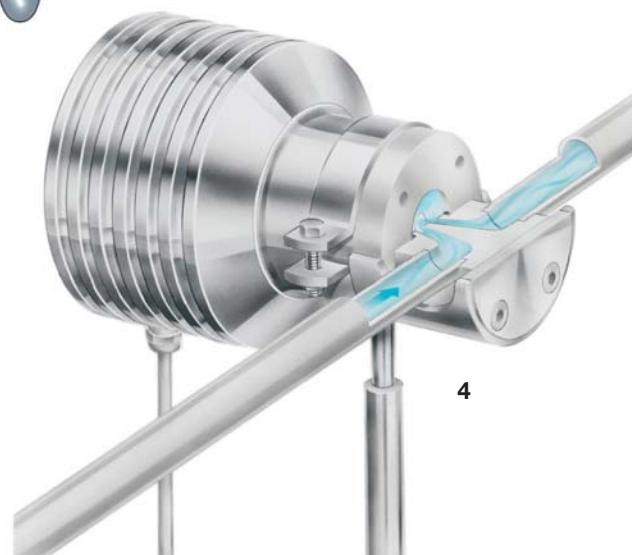
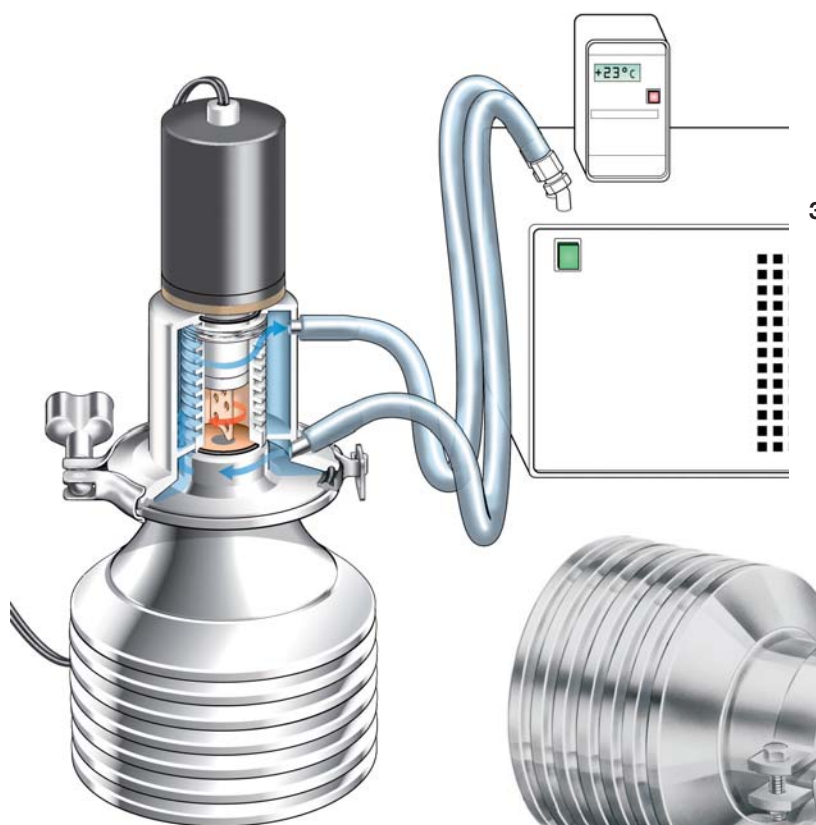
Un'integrazione di principi e strumenti

L'ingegnerizzazione del processo è la conversione delle informazioni sulla formulazione del prodotto integrate dai requisiti normativi all'interno della produzione: sia i prodotti che il processo devono essere

di Andrea Giovane*,
*Tecnova HT S.r.l.



progettati secondo precise strategie basate sia su principi scientifici sia sulla possibilità di gestire efficacemente eventuali variazioni chimico-fisiche nella reale produzione. Per arrivare a tutto ciò si è resa necessaria l'integrazione di principi e strumenti come da PAT Process Analytical Technology: questo permette di sviluppare migliori opportunità di costruire, mantenere ed espandere la propria conoscenza del Processo attraverso il ciclo di vita del Prodotto. Questa conoscenza è alla base di una produzione consolidata, di un controllo di processo pro-



attivo, di una seria minimizzazione dei rischi per il personale e di una qualità garantita e verificata del prodotto. Attraverso gli analizzatori di processo K-PATENTS il Fornitore possiede un formidabile strumento inquadrato nelle PAT che gli permette realmente di ridurre i tempi di sviluppo e di aumentare il grado di ripetibilità della produzione di massa utilizzando lo stesso rifrattometro sia durante la fase R&D che in produzione.

In estrema sintesi:

- viene studiato l'impatto di eventuali

- produzioni fuori tolleranza all'interno del ciclo di vita del prodotto
- vengono definiti dei requisiti minimi per il rifrattometro di processo e la sua gestione in campo
- K-Patents attraverso il proprio sistema qualità certificato e di concerto con il cliente costruisce l'analizzatore che rispetti le specifiche esplicite ed implicite
- presso il cliente lo strumento viene testato per garantirne l'accuratezza ed affidabilità richiesta
- la calibrazione dello strumento avviene secondo protocollo con l'utilizzo di liquidi aventi un Indice di Rifrazione certificato.
- il laboratorio è sempre in grado di eseguire cicli di test off-line a banco o su appropriati impianti pilota
- l'analizzatore è ora installabile in produzione.

Tutto ciò precedentemente descritto è condizione necessaria e ma non sufficiente per poter essere accettabile in un moderno impianto farmaceutico: fondamentale per l'FDA è la compliance alla ben

1. Operatore in campo

2. La serie PR-23-AC con sensore per farmaceutica

3. Validazione in laboratorio con mixer

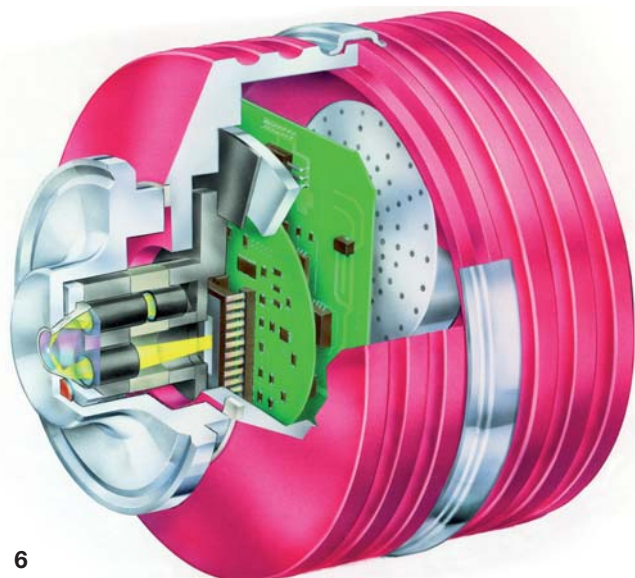
4. Rifrattometro su impianto pilota

5. Raggi rifratti e riflessi su sensore CCD

6. Spaccato del rifrattometro K-patents.

7. Rifrattometro su skid

conosciuta 21 CFR Parte 11 che interessa la registrazione elettronica e inalterabilità dei dati raccolti dal processo del tutto equivalenti alle classiche registrazioni cartacee. Questo serve non solo come mero archivio di validazioni, audits, firme elettroniche, documentazione di software... per soddisfare la FDA ma è uno strumento completo per dimostrare l'aderenza del processo ai requisiti necessari. K-Patents ha introdotto sulla propria linea

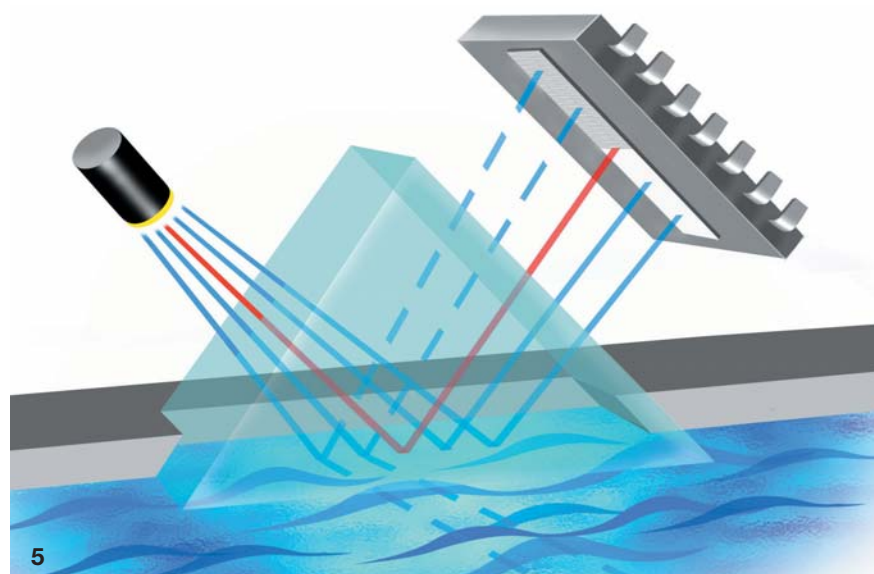


6



7

di analizzatori i protocolli Ethernet per poter trasmettere i dati necessari e garantirne l'inviolabilità come da FDA 21 CFR Parte 11. La possibilità di utilizzare il protocollo IP permette di trasferire i dati da verso un PC standard eliminando le trascrizioni manuali. L'insieme di questi dati viene gestito completamente dal software a corredo che attraverso livelli di password permette la gestione dell'ana-



5

lizzatore senza compromettere l'integrità dei dati raccolti ed accessibili solo dal personale autorizzato.

La rifrattometria K-Patents

A parte l'inalterabilità dei dati, l'accuratezza del principio di misura rifrattometrico è uno dei cavalli di battaglia di K-Patents: la rifrattometria si basa sull'emissione di un raggio di luce proveniente da un led con lunghezza d'onda 589 nm, tipica del Sodio-D, che essendo il classico riferimento in letteratura permette immediatamente al Responsabile di laboratorio una verifica dei risultati dell'analisi in tempo reale.

In dettaglio la serie PR-23 vanta su tutto il full range 0-100% Brix una ripetibilità pari a ± 0.0001 dell'Indice di Rifrazione che tradotto in peso corrisponde a $\pm 0.05\%$.

I vantaggi acclarati della Rifrattometria K-Patents sono ad esempio l'insensibilità alla presenza di colore più o meno intenso, al particolato o ai conglomerati di sintesi circolanti nel processo o anche alle bolle dovute alla prossimità di condizioni di equilibrio. Questo è fisicamente dovuto al principio stesso di misura che non necessita da parte del raggio di luce l'attraversamento del campione, come ad esempio nelle sonde spettro-fotometriche, ma semplicemente la sua riflessione e rifrazione sul lato bagnato dell'ottica, creando quindi una precisa immagine ottica sul sensore CCD integrato. La posizione della linea di demarcazione fra l'area chiara e l'area scura è l'indice di rifrazione stesso che tradotto in termini ma-

tematici non è null'altro che il calcolo della cuspidè tra la parte concava e convessa del grafico generato e visualizzabile sul grande display grafico retroilluminato via led. Si noti che la variazione di temperatura del processo che influenza direttamente il calcolo dell'indice di rifrazione viene gestita dalla Pt-1000 nascosta all'interno della parte bagnata del sensore con linearizzazione in accordo alle IEC 751.

Le caratteristiche tecniche esclusive della serie PR-23-AC dedicata alle produzioni farmaceutiche sono basate su diversi brevetti internazionali quali il sistema CORE-Optics® (US Patent #US6067151) che permette di separare l'elettronica presente all'interno del sensore in linea per evitare che eventuali vibrazioni indotte ad esempio da mixer o valvole o pompe nelle vicinanze possano influenzare in qualsiasi modo l'analisi in corso. L'estrema compattezza del sensore, meno di 5" x 5" x 5", permette una sua agevole installazione non solo su piping di diametro minimo grazie alle sue celle di flusso customizzate, ma soprattutto non richiede spazi particolari magari anche su skid pre-strumentati.

Oltre alla vasta scelta di materiali a contatto come AISI 316L, PTFE, EPDM, Viton... K-Patents garantisce nei processi di finitura e pulizia superficiale l'assenza dell'utilizzo di qualsiasi media di origine animale, mentre la custodia in AISI 304 del trasmettitore permette una sua pulizia accurata e preserva lo strumento anche in ambienti critici. ●●●