

il mondo dell'industria farmaceutica è finemente regolamentato, così che ai prodotti finali è richiesto di soddisfare specifiche molto stringenti. Tuttavia, questo concetto, basilare per assicurare la qualità del prodotto e di conseguenza la qualità della terapia farmacologica, non deve scontrarsi con il concetto parimenti importante di progresso in termini di sviluppo e di implementazione dei processi produttivi.

L'intervento normativo del Settembre 2004 da parte della Food and Drug Administration (FDA) che ha pubblicato una Guida per l'Industria intitolata: ***"PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance"*** si inserisce bene in questo concetto.

## Process Analytical Technologies (PAT)

L'obiettivo finale dei PAT è raggiungere una comprensione scientifica più approfondita dei processi di produzione. Una delle più innovative promesse derivante dall'utilizzo dei PAT è data dall'affermazione: **'quality should not be tested into products; it should be built in'**. Il PAT dovrebbe pertanto svolgere un ruolo fondamentale nella progettazione, nell'analisi e nel controllo dei processi produttivi attraverso misure in-line, on-line e at-line dei Critical Process Parameters (CPPs) che impattano direttamente o meno sui Critical Quality Attributes (CQAs), con l'obiettivo di incrementare la qualità del prodotto finale garantendo un'ottimizzazione del processo stesso.

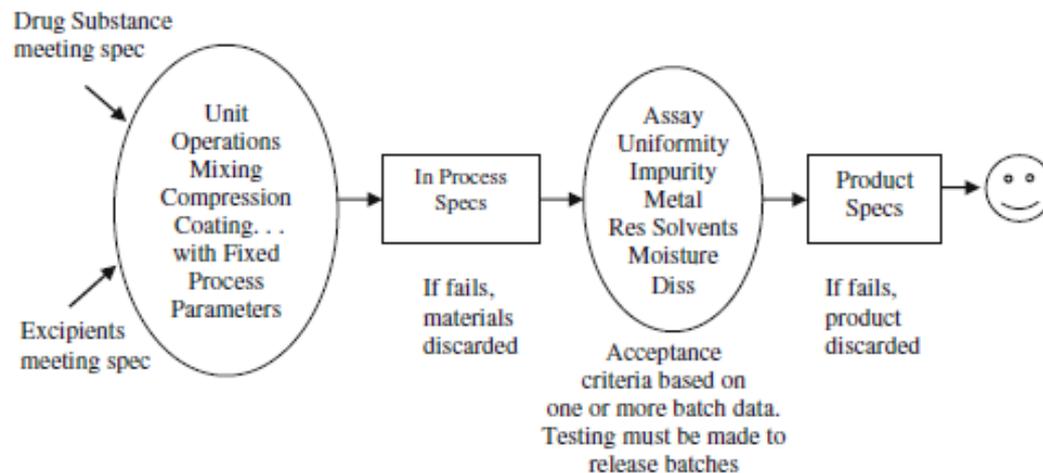


Diagramma semplificato del controllo di qualità in un generico flusso di produzione farmaceutica.

L'iniziativa PAT è ad oggi fortemente incoraggiata dalle più importanti autorità di regolamentazione farmaceutica (ad esempio, la FDA e l'Agenzia europea per i medicinali, EMA).

## Applicazioni: BLEND UNIFORMITY

La miscelazione — *blending* o *mixing* — è una fase operativa critica nel ciclo di produzione di formulazioni farmaceutiche solide orali in quanto pre-requisito per l'omogenea distribuzione dei componenti all'interno del farmaco.



Schema di un generico processo farmaceutico.

Ovvia è l'importanza che possiede l'**omogeneità di contenuto degli API (ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS)** nella formula di dosaggio finale. Infatti, le compresse fuori dalle specifiche comportano costose rilavorazioni e, più spesso, sono soggette a veri e propri rigetti.

Conseguenza ancor più critica, dovuta ad una disomogeneità di contenuto, risulta essere la somministrazione di una forma di dosaggio non conforme alla finestra terapeutica ad un paziente, che si ritrova in una condizione potenzialmente a rischio (insufficienza terapeutica o effetti collaterali).

La spettrofotometria NIR viene definita nella FU come una tecnica con un'ampia variabilità di applicazione nel mondo analitico-farmaceutico:

### ***Analisi chimiche***

Identificazione di sostanze attive, eccipienti, formulazioni, intermedi di produzione, materie prime e materiali di packaging.

Quantificazione di sostanze attive ed eccipienti, determinazione di valori determinanti un processo quali il contenuto di acqua, il pH ecc.

Controllo del processo.

### ***Analisi fisiche***

Forma cristallina, polimorfismo, pseudopolimorfismo, particle size distribution (PSD).

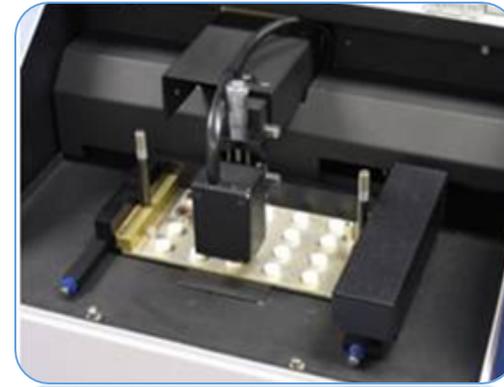
Comportamento alla dissoluzione, la disintegrazione, durezza.

Esaminazione delle proprietà del film.

Monitoraggio di processo, come ad esempio della miscelazione, della granulazione ecc.

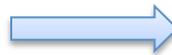
# Spettroscopia NIR

- ✓ Ottimizzazione del processo produttivo
- ✓ Misure rapide e dirette



## Vantaggi Spettroscopia NIR

Riduzione tempi di analisi



minori costi

Non si utilizzano solventi



sicurezza

Cristallinità - polimorfismo



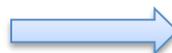
determinazione

Non si altera la granulometria



dosaggio quantitativo

Non distruttiva



riutilizzo campione

Semplicità di utilizzo

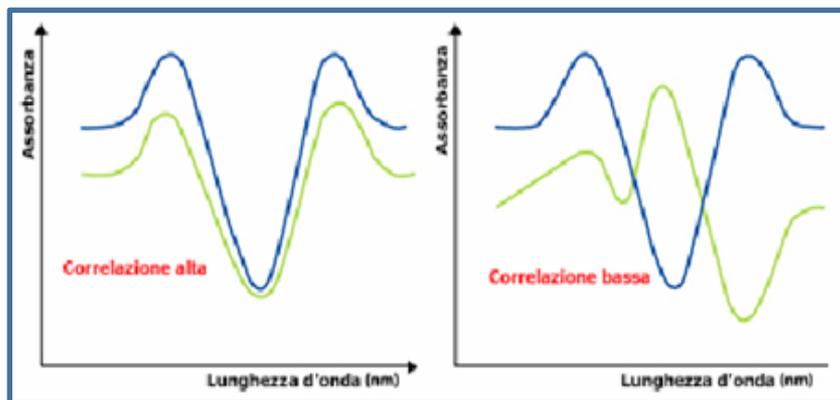
# Principali applicazioni della spettroscopia NIR in campo farmaceutico

## Analisi qualitativa:

utilizzata per test di identificazione e conformità:

- Materie prime
- Principi attivi
- Miscele

Confronta lo spettro NIR del campione con una libreria di riferimento

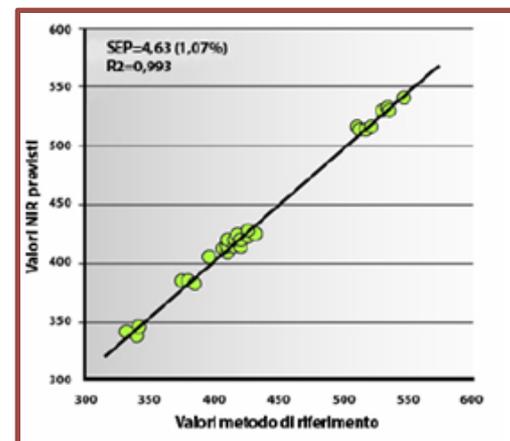


## Analisi quantitativa:

utilizzata per determinazioni:

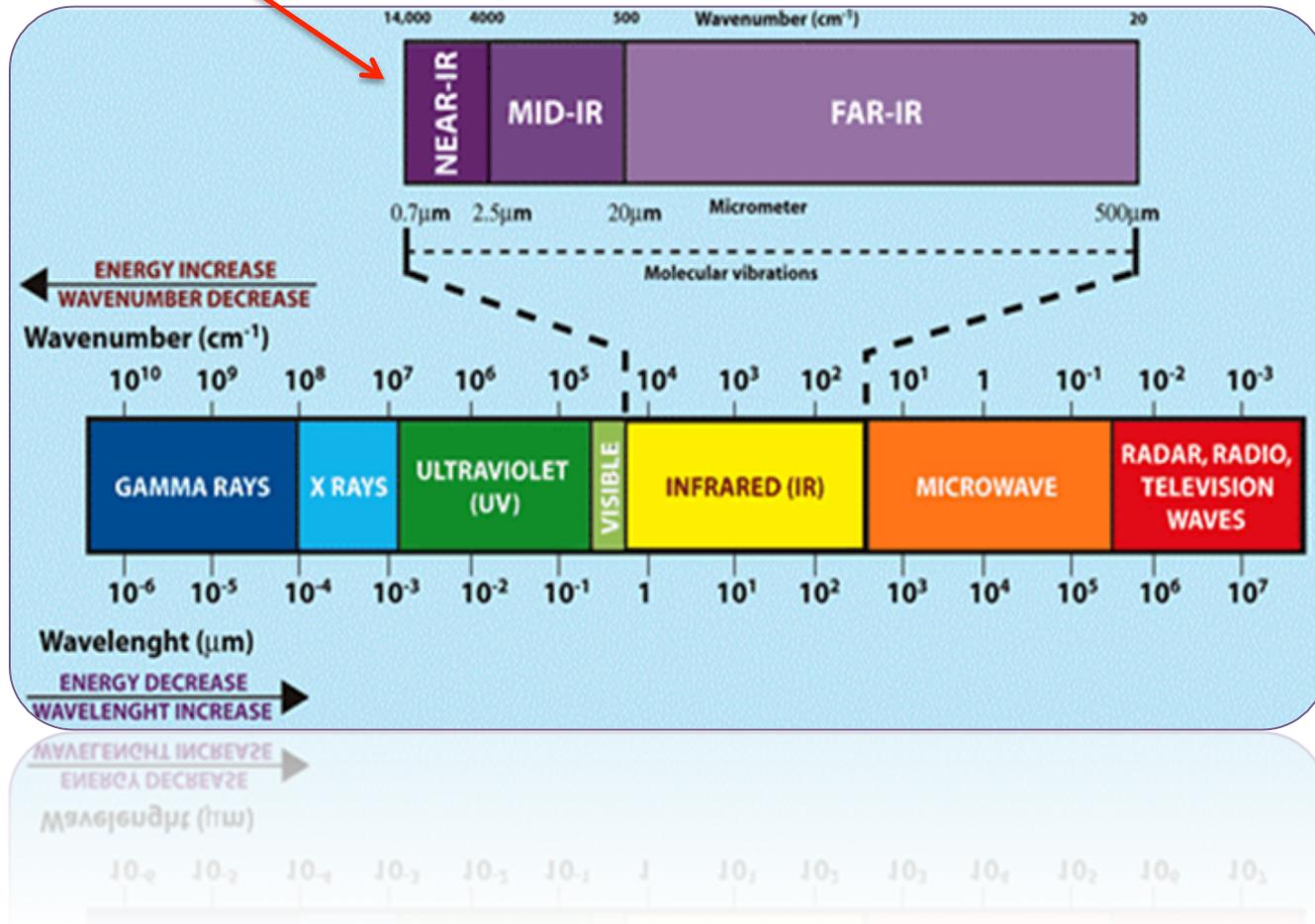
- Umidità
- Miscelamento polveri
- Titolo

E' necessario costruire una curva di calibrazione utilizzando lotti già approvati

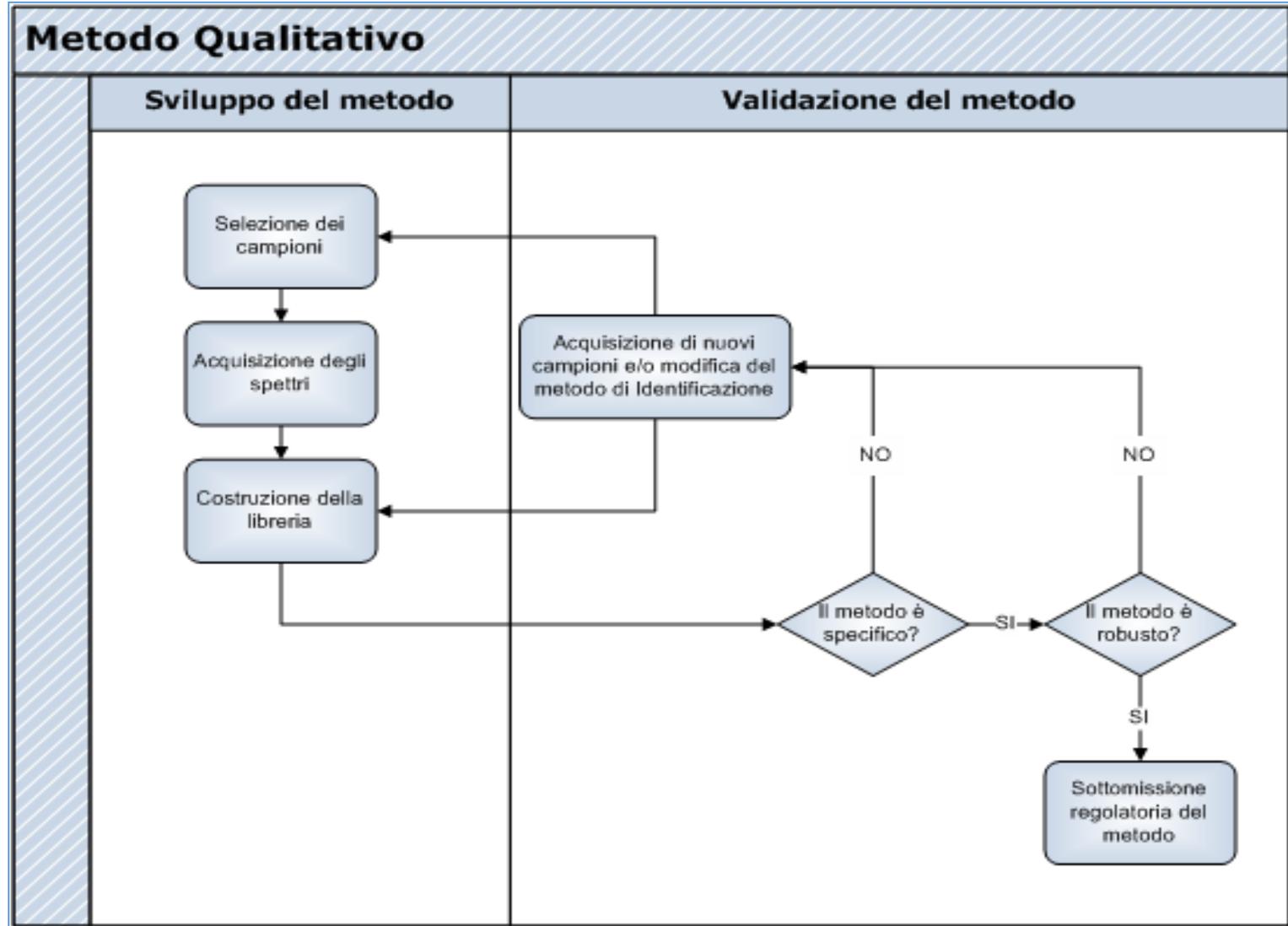


# La radiazione infrarossa (IR) ha lunghezze d'onda comprese tra $0.7 \mu\text{m}$ a $500 \mu\text{m}$

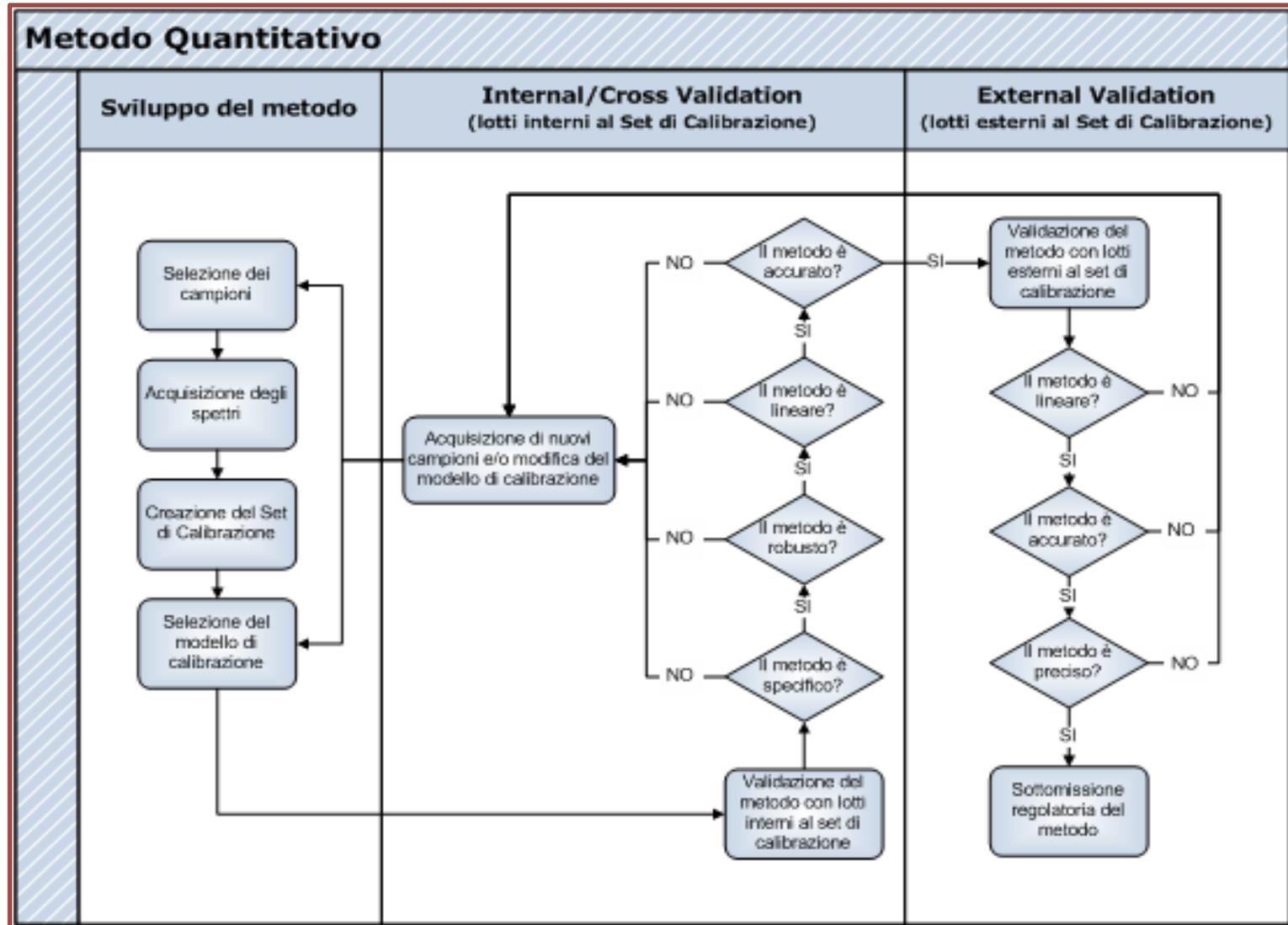
NIR:  $0,7- 2,5 \mu\text{m}$  (overtones e combinazioni di bande di vibrazioni fondamentali molecolari)



# Metodo Qualitativo



# Metodo Quantitativo

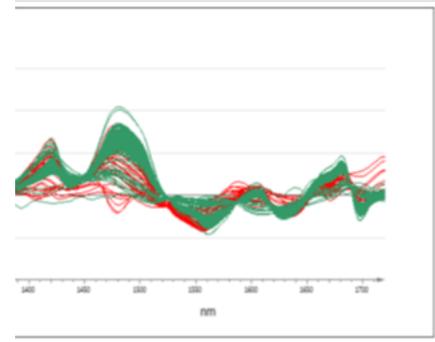
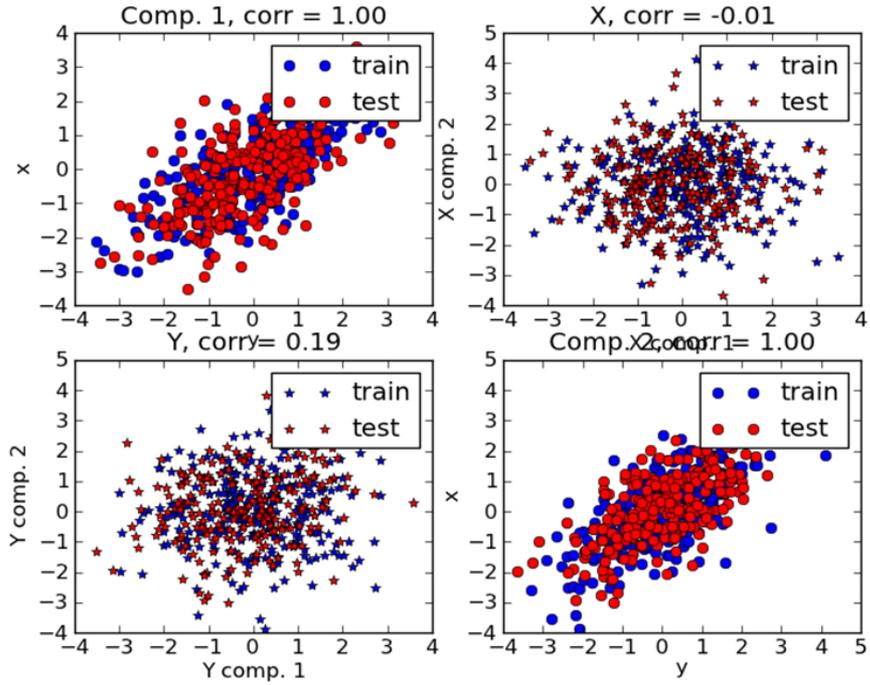


*'La Chemiometria è una disciplina chimica che utilizza matematica, statistica e logica formale (a) per progettare o selezionare ottimali procedure sperimentali; (b) per fornire la massima quantità di informazioni chimiche rilevanti; e (c) per ottenere conoscenza di sistemi chimici'*

D. I. Massart



Scelta dei campioni



retrattamento Dati



Selezione Variabili



Costruzione Modello

Partial Least Squares regression (PLS)

Validazione Modello



Interpretazione e Utilizzo Modello