RIDUZIONE DELL'IMPATTO AMBIENTALE DEI PRODOTTI FARMACEUTICI DURANTE L'INTERO CICLO DI VITA

Luca Donati, Elisa Ficiarà - *Global R&D, Angelini Pharma*

- PROCESSO A LOTTI
- NUMEROSI FASI E ATTREZZATURE
- PIÙ AMBIENTI DI PRODUZIONE

- PRODUZIONE CONTINUA
- LINEA DI APPARECCHIATURE PIÙ PICCOLA
- MENO FASI E SPAZI DI PRODUZIONE
- MINORE CONSUMO ENERGETICO
- MINORE UTILIZZO DI RISORSE

In **passato**, il consumo energetico e l'impatto ambientale **non erano considerati fattori rilevanti** durante lo sviluppo di una linea di produzione nell'industria farmaceutica. La produzione tradizionale a lotti (*batch manufacturing*) spesso comportava processi **lunghi**, **discontinui** e **articolati in più fasi**, che richiedevano impianti con un ingombro fisico considerevole e un elevato consumo energetico a causa degli elevati requisiti di climatizzazione e controllo ambientale.

Oggi, le aziende farmaceutiche, sempre più orientate verso la sostenibilità, stanno cercando di adottare **approcci** e **tecnologie innovative** che permettano una produzione continua, **migliorando** così l'**efficienza** e **riducendo** l'**impatto ambientale**. Una tecnologia che offre grandi potenzialità per migliorare la formulazione dei prodotti farmaceutici è l'**estrusione a doppia vite** (TSE), un processo continuo in grado di produrre in modo flessibile agglomerati granulari di alta qualità con una vasta gamma di proprietà. La TSG (granulazione a doppia vite) può supportare processi di granulazione a secco, ad umido e a fusione e l'utilizzo di diversi eccipienti, facilitando ulteriormente l'accesso a una gamma di profili di prestazione del prodotto finale.

CARATTERISTICHE E VANTAGGI

GRANULAZIONE CON DOPPIA VITE

- PRODUZIONE CONTINUA
- FLESSIBILITÀ OPERATIVA
- RIDUZIONE / ELIMINAZIONE DELL'UTILIZZO DI ACQUA
- MACCHINARI DI DIMENSIONI RIDOTTE
- TEMPI DI LAVORAZIONE PIÙ BREVI
- MAGGIORE SICUREZZA PER I LAVORATORI
- PROPRIETÀ DIFFERENZIATE DEI GRANULI
- MINORE UTILIZZO DI MATERIE PRIME
- MONITORAGGIO IN TEMPO REALE (TECNOLOGIE PAT)

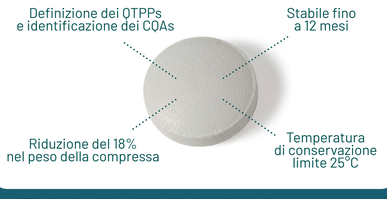
I sistemi di **estrusione a doppia vite** consistono di una coppia di viti co-rotanti o controrotanti. Il principio attivo del farmaco e gli eccipienti vengono automaticamente caricati sotto forma di **polveri solide** nell'estrusore, dove la combinazione di miscelazione, l'impastatura e riscaldamento controllato li trasforma in **granuli**, idonei per ulteriori lavorazioni fino alla forma finale del prodotto.

Grazie alla tecnologia di **granulazione a fusione con doppia vite** (TSMG - Twin Screw Melt Granulation), è possibile ottenere **granuli più uniformi** e con una migliore comprimibilità rispetto ai processi convenzionali. Altri vantaggi includono:

- **Risparmio energetico**, grazie alla riduzione del numero di fasi di produzione e all'efficienza spazio-temporale del processo, che diminuiscono il trattamento e i ricambi d'aria necessari, abbattendo il fabbisogno energetico.
- **Riduzione dell'impatto ambientale**, ottimizzando l'uso delle materie prime e dell'acqua.
- **Condizioni di lavoro più sicure** grazie all'automazione.
- **Qualità del prodotto costante**, garantita dal monitoraggio in tempo reale.

PROCESSI FLESSIBILI, EFFICIENTI, EFFICACI E SICURI CON UN INGOMBRO RIDOTTO

PROTOTIPO DEFINITO



PROCESSO SNELLITO

- MISCELAZIONE
- TSMG
- MACINAZIONE
- MISCELAZIONE FINALE
- COMPRESSIONE IN COMPRESSE

RIMOSSI I PASSAGGI AD ALTO CONSUMO ENERGETICO

- ESSICAZIONE
- RIVESTIMENTO
- PREPARAZIONE DELLA SOLUZIONE
- NESSUNA AGGIUNTA DI ACQUA
- NESSUNA ENERGIA TERMICA DA GAS NATURALE

QTPP = Quality Target Product Profiles; **CQA** = Critical Quality Attributes

RISULTATI

Uno **studio di stabilità della durata di 12 mesi** è stato condotto per confermare la stabilità chimico-fisica e la qualità microbiologica dei prodotti in forma di compresse, confermando il tipo di confezionamento e le condizioni di conservazione. Durante le fasi iniziali di scale-up, sono state esplorate in modo approfondito il rilascio del principio attivo e la dimensione delle particelle, e questi studi sono stati estesi alle fasi successive di sviluppo.

I metodi di produzione continua, tra cui la TSG, possono essere utilizzati per **sviluppare nuovi farmaci**, per regolare con precisione le proprietà come il rilascio immediato/prolungato, per migliorare la **solubilità** o per **mascherare il gusto** senza ricorrere a rivestimenti, e per produrre farmaci **in modo più sostenibile**. Grazie all'automazione e al monitoraggio in tempo reale, è possibile migliorare la sicurezza degli operatori e mantenere o addirittura migliorare la qualità del prodotto, riducendo al contempo il consumo di materie prime e di energia e minimizzando l'impatto ambientale

Questo progetto ha ricevuto finanziamenti dal **Programma Quadro Horizon Europe dell'Unione Europea** (HORIZON) nell'ambito dell'accordo di sovvenzione n. 101057668. Il lavoro dei Partner Associati con sede nel Regno Unito è stato finanziato da UK Research and Innovation (UKRI) nell'ambito della garanzia di finanziamento di Horizon Europe del governo britannico.

SCOPRI DI PIÙ SU: WWW.ETERNALPROJECT.EU

Life INNOVATING FOR THE FUTURE GREENAPI

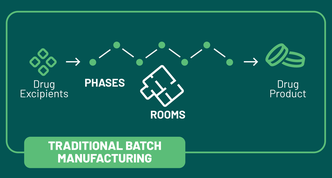
Angelini Pharma

Co-funded by the European Union

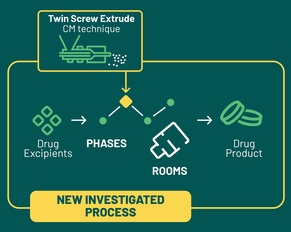
ETERNAL

BOOSTING THE REDUCTION OF THE ENVIRONMENTAL IMPACT OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS THROUGHOUT THEIR ENTIRE LIFE CYCLE

Luca Donati, Elisa Ficiarà - *Global R&D, Angelini Pharma*



- BATCH PROCESS
- NUMEROUS PHASES AND EQUIPMENT
- MULTIPLE PRODUCTION ROOMS



- SUITABLE FOR CONTINUOUS MANUFACTURING
- SMALLER EQUIPMENT TRAIN
- MANUFACTURING STEPS AND SPACES REDUCTION
- LOWER ENERGY CONSUMPTION
- LESS RESOURSES USE

In the **past**, energy consumption and environmental impact were **not considered major factors** to be taken into account during the development of a manufacturing production line in the pharmaceuticals industry. Traditional batch manufacturing often involved **long**, **discontinuous**, **multi-phase processes** that required facilities with a considerable physical footprint and high energy consumption, due to demanding air-conditioning and environmental control requirements.

Now, as they increasingly pursue sustainability in their operations, pharmaceutical companies are seeking to adopt **innovative approaches** and technologies enabling continuous manufacture, which **improves efficiency** and **reduces environmental impact**.
One technology with exciting potential for enhancing downstream, drug product formulation is **Twin screw extrusion** (TSE), a continuous technique capable of flexibly producing high-quality granular agglomerates with a range of properties. TSG can support dry, melt, or wet processes and the use of several excipients, further facilitating access to a range of final product performance profiles.

FEATURES AND ADVANTAGES

TWIN-SCREW GRANULATION

- CONTINUOUS MANUFACTURING
- OPERATIONAL FLEXIBILITY
- REDUCTION ELIMINATION OF WATER
- SMALL DIMENSION EQUIPMENT
- SHORTER PROCESSING TIMES
- INCREASED WORKER SAFETY
- DIFFERENT GRANULES PROPERTIES
- LESS RAW MATERIALS
- REAL-TIME MONITORING (PAT TOOLS)

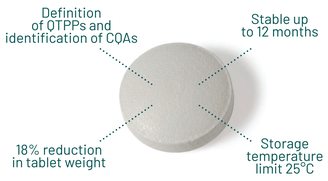
Twin-screw extrusion systems consist of a pair of co- or counter-rotating screws. The drug active and excipients are automatically fed as **solid powders** into the extruder, where the combination of mixing, kneading and controlled heating causes them to **agglomerate into granules**, suitable for further processing into the final product form.

Through **twin screw melt granulation** (TSMG), it is possible to obtain more **uniform granules** with better compressibility than is possible by conventional processing. Other advantages are:

- **Energy savings** associated with the reduced number of manufacturing steps and the space-time efficiency of the process, which reduces the requirement for energy-intensive air-conditioning.
- **Environmental impact reduction** through optimised use of raw materials and water.
- **Safer working conditions** through automation.
- **Consistent product quality** through real-time monitoring.

FLEXIBLE, EFFICIENT, EFFECTIVE AND SAFE OPERATIONS WITH A SMALL FOOTPRINT

PROTOTYPE DEFINED



PROCESS STREAMLINED

- MIXING
- TSMG
- MILLING
- BLENDING
- TABLETING

HIGH ENERGY CONSUMING STEPS REMOVED

- DRYNG COATING
- COATING
- SOLUTION PREPARATION
- NO ADDED WATER
- NO THERMAL ENERGY BY NATURAL GAS

QTPP = Quality Target Product Profiles; **CQA** = Critical Quality Attributes

RESULTS

A **twelve-month stability study** has been carried out to confirm the chemical-physical stability and microbiological quality of the product tablets, confirming the packaging type and storage conditions. Drug release and particle size have been explored extensively during initial scale-up trials, which are being extended into further phases of development. Continuous production methods including TSG may be used to **develop new drugs**, to target and finely tune properties like immediate/prolonged release, to improve **solubility** or to **mask taste without coating**, and to produce pharmaceuticals in a **greener way**. Thanks to automation and real-time monitoring, operator safety can be enhanced while maintaining or even improving product quality, and raw material and energy consumption can be reduced, minimising environmental impact.

This project has received funding from the **European Union's Horizon Europe Framework Programme** (HORIZON) under grant agreement No 101057668. The work of UK-based Associated Partners has been funded by UK Research and Innovation (UKRI) under the UK government's Horizon Europe funding guarantee.

FIND OUT MORE AT: WWW.ETERNALPROJECT.EU

Life INNOVATING FOR THE FUTURE GREENAPI

Angelini Pharma

Co-funded by the European Union

ETERNAL