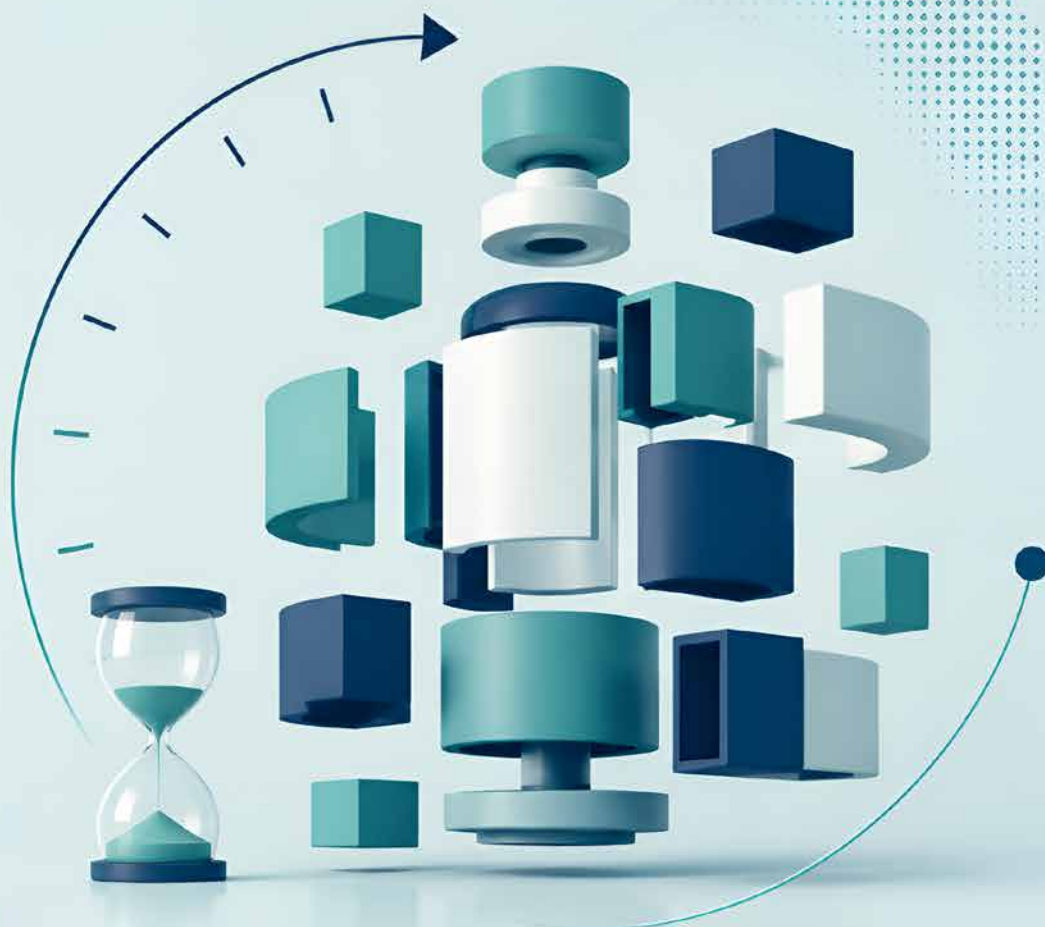


Impianti pilota per la nuova era delle New Chemical Entities

NCE sempre più potenti, lotti ridotti e tempi di sviluppo compressi richiedono impianti pilota modulari, riconfigurabili e capaci di garantire contenimento, flessibilità e continuità operativa.

Simone Frattini



Negli ultimi venticinque anni lo sviluppo farmaceutico ha subito una profonda trasformazione. Le nuove molecole oggi in fase di sviluppo sono caratterizzate da una crescente complessità chimica, da un'elevata attività farmacologica e da requisiti di contenimento sempre più stringenti. Parallelamente, il mercato richiede una continua riduzione del Time to Market (TTM), ossia del tempo necessario per trasformare una promettente scoperta di laboratorio in un farmaco disponibile per i pazienti. In questo scenario assumono un ruolo centrale le New Chemical Entities (NCE), nuove molecole con potenziale attività terapeutica che non sono mai state approvate come principio attivo e che sono destinate a diventare, al termine di un lungo percorso di sviluppo, nuovi medicinali.

UNA PIPELINE SEMPRE PIÙ ORIENTATA ALL'INNOVAZIONE

I dati confermano chiaramente questa tendenza. Dal 2000 a oggi la FDA ha approvato 950 "Novel Drugs" tra cui oltre

680 NCE, con una media superiore a 25 nuove molecole ogni anno. Negli ultimi dieci anni questo valore è ulteriormente aumentato, superando le 31 approvazioni annuali (n.d.r. elaborazione dell'autore su dati FDA, *Compilation of CDER New Molecular Entity Drug and New Biologic Approvals*, consultati nel 2026.). Il trend evidenzia come la pipeline farmaceutica sia sempre più orientata verso l'innovazione e come il numero di molecole da sviluppare e produrre sia destinato a crescere ancora. Le analisi delle approvazioni mostrano inoltre il peso rilevante dell'area Oncology/Hematology, uno dei settori che negli ultimi anni ha registrato la maggiore crescita. Molte di queste sostanze sono caratterizzate da un'elevata potenza farmacologica e richiedono pertanto livelli di contenimento particolarmente elevati durante le fasi di sviluppo e produzione.

IL CONTENIMENTO NELLE PRIME FASI DI SVILUPPO

Nelle prime fasi di vita di una NCE, tuttavia, il profilo tossicologico è spesso ancora incompleto. In molti casi non è ancora disponibile un Occupational

Exposure Limit (OEL) definitivo e, di conseguenza, anche la classificazione dell'Occupational Exposure Band (OEB) è soggetta a successive rivalutazioni. Per questo motivo è prassi adottare un approccio precauzionale, progettando i processi e gli impianti affinché garantiscano il massimo livello di protezione compatibile con le conoscenze disponibili, in attesa che gli studi tossicologici consentano una classificazione più accurata. L'incremento delle NCE a elevata attività farmacologica si accompagna inoltre a una progressiva riduzione delle dimensioni dei lotti produttivi. Le produzioni destinate agli studi preclinici e clinici richiedono quindi impianti pilota estremamente flessibili, capaci di adattarsi rapidamente a processi differenti, frequenti cambi di campagna e continue ottimizzazioni delle modalità produttive.

I LIMITI DEGLI IMPIANTI TRADIZIONALI

È proprio in questa fase che emergono alcune delle principali criticità degli impianti tradizionali. Molte strutture oggi operative sono state progettate quando il

numero di nuove molecole era inferiore, le campagne produttive erano più lunghe e la variabilità dei processi decisamente più contenuta.

Oggi, invece, lo stesso impianto può essere chiamato a gestire, nell'arco di pochi mesi, diverse NCE, ciascuna con specifiche caratteristiche chimiche, requisiti di contenimento e sequenze di processo.

La rigidità dell'architettura impiantistica rischia quindi di trasformarsi in un limite allo sviluppo, soprattutto quando ogni nuova campagna richiede riconfigurazioni complesse, interventi di cleaning prolungati o una lunga sequenza di attività preparatorie.

RIDURRE IL TIME TO MARKET

In questo contesto il Time to Market assume un'importanza strategica. Ridurre il TTM non significa semplicemente accelerare una reazione chimica o diminuire la durata di una cristallizzazione, ma ottimizzare l'intero ciclo di sviluppo. Ogni settimana risparmiata può tradursi in una riduzione dei costi di sviluppo, in un più rapido ritorno dell'investimento e, soprattutto, in un accesso anticipato dei pazienti a nuove terapie.

L'ingegneria di processo può offrire un contributo determinante. La progettazione di impianti facilmente riconfigurabili, l'utilizzo di apparecchiature flessibili, la semplificazione delle attività di cleaning, la riduzione dei tempi di cambio campagna e l'ottimizzazione delle operazioni di qualifica rappresentano leve concrete per accelerare lo sviluppo delle NCE.

IL PESO DEI TEMPI NON PRODUTTIVI

Esiste però un aspetto spesso sottovalutato. Nella maggior parte dei casi il tempo realmente dedicato alla trasformazione del prodotto rappresenta soltanto una parte del tempo complessivo di occupazione dell'impianto. Accanto al

Per le NCE sempre più complesse, il vero limite non è la velocità delle apparecchiature, ma la rigidità degli impianti: modularità e riconfigurabilità diventano leve decisive per ridurre il Time to Market.

tempo a valore aggiunto, costituito dalle operazioni che modificano il prodotto (es. reazione, cristallizzazione, filtrazione, essiccamento, micronizzazione), esiste infatti un tempo non a valore aggiunto, composto da attese, trasferimenti, line clearance, cleaning, riconfigurazioni, campionamenti e tempi necessari per il rilascio analitico del lotto. Ridurre questi tempi improduttivi rappresenta oggi una delle principali opportunità di miglioramento per gli impianti pilota dedicati alle NCE. In molti casi il limite non è costituito dalla velocità delle singole apparecchiature, bensì dalla rigidità dell'architettura complessiva dell'impianto e dalla difficoltà nell'adattarsi rapidamente a nuove campagne produttive.

LA SFIDA PER LE CDMO

Questa esigenza è ancora più evidente nel caso dei Contract Development and Manufacturing Organizations (CDMO). Diversamente dalle aziende farmaceutiche che possono dedicare un impianto a uno specifico portafoglio prodotti, una CDMO deve gestire contemporaneamente clienti differenti, molecole diverse e requisiti di contenimento variabili, massimizzando al tempo stesso l'utilizzo delle

apparecchiature e la disponibilità dell'impianto.

La crescente complessità delle NCE, la diffusione degli HPAPI e la continua pressione sulla riduzione del Time to Market suggeriscono quindi la necessità di ripensare il concetto stesso di impianto pilota. Modularità, riconfigurabilità, continuità del contenimento e ottimizzazione del tempo a valore aggiunto stanno emergendo come requisiti progettuali fondamentali per la prossima generazione di impianti ad alto contenimento.

OLTRE L'ARCHITETTURA LINEARE

Per rispondere a queste nuove esigenze non è probabilmente sufficiente evolvere il singolo isolatore o introdurre apparecchiature sempre più sofisticate. È necessario ripensare l'architettura stessa dell'impianto pilota, superando il tradizionale concetto di treno di produzione lineare in favore di soluzioni modulari, riconfigurabili e progettate per adattarsi rapidamente alle caratteristiche delle diverse NCE.

L'Isolator Atoll Concept non nasce come un nuovo isolatore, ma come un nuovo modello architetture per gli impianti pilota ad alto contenimento. Il modello si basa su alcuni principi fondamentali: modularità, riconfigurabilità, continuità del contenimento, indipendenza funzionale dei moduli e ottimizzazione del tempo a valore aggiunto. L'obiettivo è quello di realizzare un impianto capace di adattarsi rapidamente a processi e campagne produttive differenti, migliorando la flessibilità operativa, aumentando l'utilizzo delle apparecchiature, riducendo il Time to Market e mantenendo elevati standard di qualità, sicurezza e conformità alle GMP.



I criteri progettuali, l'architettura del sistema e le applicazioni operative sono stati approfonditi in un white paper dedicato.

