

Applicazioni Pat in ambito farmaceutico

Marco Bellentani, Sandro De Caris

L'articolo si propone di descrivere gli aspetti metodologici che sono alla base della Pat (Process Analytical Technology) e come l'applicazione di soluzioni basate su questi principi nel processo specifico di riempimento capsule, può portare benefici in termini di miglioramento della qualità del prodotto e di comprensione ed efficienza del processo stesso.

Parole chiave

Comprensione del processo, Soluzioni cost-effective, Design of Experiments, Processo di riempimento capsule, Sistemi di controllo peso.

Attraverso un corretto approccio alla Pat è possibile cambiare il tradizionale paradigma per il controllo del processo, ottimizzando i passaggi tra le varie fasi.

Tradizionalmente, le attività di controllo della qualità (ad esempio, i test sul prodotto) vengono svolte su campioni prelevati al termine di ogni singola fase (spesso in laboratori distanti dall'ambiente produttivo e in tempi differiti), per poter poi passare a quella successiva.

Con la metodologia Pat si mira invece a garantire la qualità del prodotto attraverso controlli inseriti all'interno del processo, con l'obiettivo di garantire i Critical Quality Attributes del prodotto (CQA) tenendo sotto controllo i Critical Process Parameters (CPP). La qualità, infatti, non si ottiene solo con una buona produzione ma anche attraverso una buona conoscenza e progettazione del processo (Process understanding and Quality by Design).

Questo nuovo approccio, illustrato nella figura 1, permette di rimuovere le inefficienze, eliminare i costi aggiuntivi e i ritardi non necessari. Ad esempio il rilascio del lotto, può essere effettuato immediatamente al termine del processo di produzione, senza ulteriori analisi o ispezioni (Real-time release).

Per ottenere un'applicazione efficace di questi principi la soluzione dev'essere "Cost effective", ed i controlli devono essere effettuati più a monte possibile nel processo.

Durante lo sviluppo di progetti in ottica Pat, è fondamentale

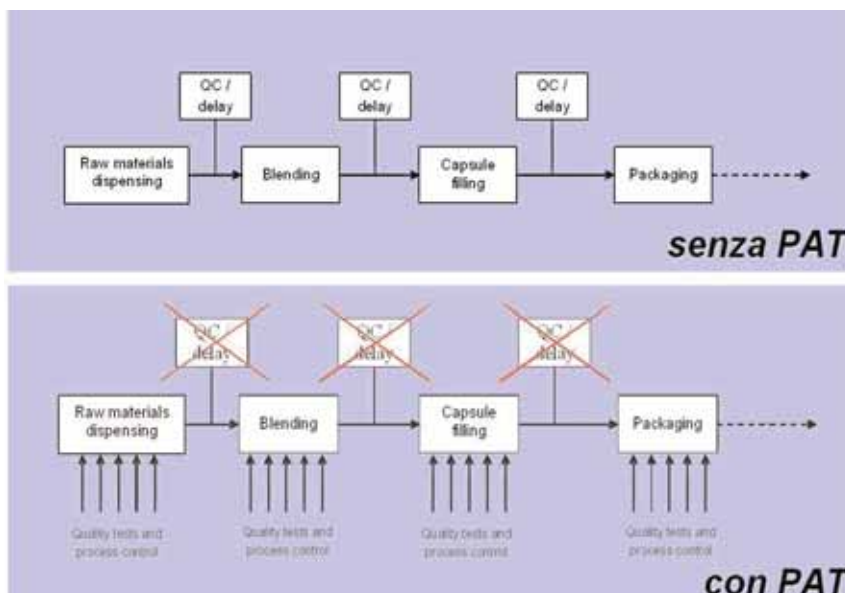


Figura 1 - Paradigma di processo con e senza Pat

una stretta collaborazione tra cliente e fornitore, dalla fase di progetto fino alla fase di utilizzo e manutenzione.

Definizione di Pat da parte di FDA ed EMEA

Process Analytical Technology è un sistema per la comprensione del processo che permette di ottenere e documentare la qualità nei processi farmaceutici attraverso la progettazione. La definizione di Pat concordata da FDA (Food and Drug Administration) ed EMEA (European Medicines Agency), è "a system for designing, analyzing, and controlling manufacturing through timely measurements (i.e., during processing) of critical quality and performance attributes of raw and in-process materials and processes with the goal of ensuring final product quality".

Il termine "analytical" nella Pat è considerato in modo ampio ed include analisi chimiche, fisiche, microbiologiche, materiche e dei rischi condotte in modo integrato.

M. Bellentani, Responsabile Validazioni, Coordinatore MG2 Pat Team MG2 S.r.l., Pianoro (BO); S. De Caris, Consulente Informatica e Qualità nelle Life Sciences, Coordinatore Gamp Italia, Pianoro (BO)

Strumenti e metodologia

L'applicazione della Pat richiede una combinazione appropriata di strumenti, applicabile a singole unità operative o ad un intero processo di produzione e alla sua assicurazione qualità: strumenti di acquisizione e analisi dati multivariata; moderni analizzatori di processo o strumenti analitici chimici; strumenti di controllo e monitoraggio del completamento dei processi; strumenti per il miglioramento continuo della gestione della conoscenza.

Gli obiettivi della Pat

Gli obiettivi sono: migliorare la Qualità del Prodotto tramite il controllo degli attributi critici di qualità (CQA); migliorare la Comprensione del Processo tramite la raccolta di misure e analisi delle variabili di processo relative alla Qualità del Prodotto, per diventare più fiduciosi e padroni del processo; migliorare l'Efficienza del Processo tramite funzionalità per incrementare l'efficienza e l'affidabilità del sistema e dell'intero processo.

In generale, le soluzioni Pat aggiungono nuove funzionalità a sistemi standard.

I fornitori spesso dispongono già di soluzioni tecniche e capacità per implementare la Pat con successo, in cooperazione con il cliente attraverso l'utilizzo di metodologie standard e la disponibilità di soluzioni tecniche standard.

La macchina "Pat enabled" richiede cambiamenti per migliorare il modello di processo e migliorare i controlli di processo. L'obiettivo finale è comunque di garantire la sicurezza e l'efficacia del prodotto, comprendere e tenere sotto controllo la variabilità del processo per assicurare una qualità di prodotto costante.

I vantaggi dell'applicazione della Pat

I principali vantaggi nell'applicare la Pat sono: ridurre il tempo di produzione usando misure e controlli "on-line", "in-line" o "at-line"; prevenire scarti, difetti, e riprocessamenti; "Real time release" (rilascio in tempo reale) dei prodotti; aumentare l'automazione per migliorare la sicurezza degli operatori e ridurre gli errori umani; migliorare l'uso di energia e materiali e aumentare la capacità produttiva; facilitare la produzione in continuo per migliorare e gestire la variabilità.

Criteri di selezione delle soluzioni Pat

Le soluzioni adottate dovrebbero essere "Cost Effective". Alcune considerazioni a tale riguardo:

- Gli analizzatori di processo sono strumenti complessi e costosi.
- Solo le misure ed i controlli relativi a CQA o CPP identificati durante il processo di Risk Management dovrebbero essere implementate.
- Affidabilità delle misure e robustezza dei controlli sono fattori di rischio.
- L'impatto sul business (benefici) dovrebbero essere valutati.
- Evitare complessità, almeno per i prototipi: cercare soluzioni già pronte "off-the-shelf"; considerare soluzioni meno critiche per una successiva implementazione; valutare soluzioni modulari, scalabili ed aperte.

- È possibile raccogliere dati in un prototipo per condurre studi a titolo di ricerca per il miglioramento di processo: questo può giustificare dispositivi aggiuntivi; è necessario chiarire bene gli obiettivi.

La gestione del rischio è lo strumento decisionale giusto per definire: soluzioni che realmente coprano gli Attributi Critici di Qualità (Prospettiva del Cliente); Priorità sulle soluzioni da sviluppare (Prospettiva del Fornitore); un pacchetto di validazione adeguato sia per il Cliente che per il Fornitore.

Pat nel processo di riempimento capsule

Il processo di riempimento capsule consiste in estrema sintesi nell'aprire capsule vuote, introdurre del prodotto farmaceutico (per esempio: polvere, cronoidi) in una quantità predeterminata e richiudere le capsule riempite.

L'aspetto più critico che si può identificare in tale processo è l'uniformità di dosaggio ovvero la capacità del processo di introdurre nelle capsule quantità il più possibile omogenee ed allineate al valore target da raggiungere.

Variazioni che possono verificarsi sul prodotto in termini di densità vengono trasferite completamente sulle dosate in termini di variazione di peso. Al fine di migliorare il processo è importante avere azioni (figura 2) che lo mantengano sotto controllo quali:

- Azioni "feed-forward": dati che vengono inseriti a priori anticipando una variazione per eseguire correttamente le attività produttive (per esempio il peso delle capsule vuote utilizzate dal controllo peso per ottenere il peso netto dal peso lordo).
- Azioni "feed-back": usando i dati raccolti si eseguono delle azioni per migliorare la qualità del prodotto (per esempio la variazione della quantità di prodotto agendo sulla camera di dosaggio se la media delle pesate risulta fuori target).

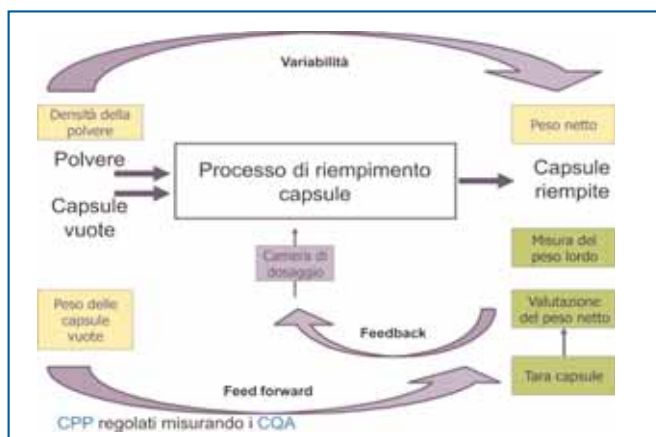


Figura 2 - Il processo di riempimento capsule e azioni di feedback e feed forward

Ma cosa si può fare di più oltre a lavorare sul peso delle dosate?

L'idea raffigurata nella figura 3 è quella di ottenere delle misurazioni in-line sulla composizione del prodotto in modo da agire direttamente in ottica feed forward sul peso da otte-

nere, garantendo così non tanto l'uniformità del peso ma l'uniformità della quantità di principio attivo. Le misure in-line possono essere co-adiuvate anche da misure on-line o at-line sul contenuto già dosato nelle capsule.

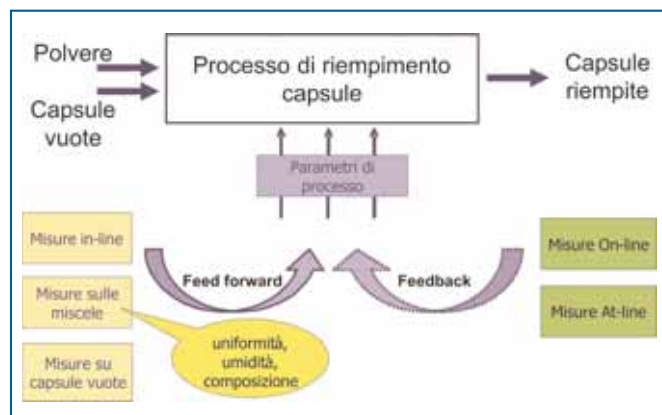


Figura 3 - Opportunità Pat nel processo di riempimento capsule

La stessa idea è rappresentata nella figura 4 come soluzioni applicabili in precise fasi del processo: il controllo di identità e purezza dell'API quando si alimenta il prodotto nella macchina da riempimento, il controllo dell'uniformità di miscela prima di dosare il prodotto nella capsula mentre il controllo dell'uniformità di contenuto quando il prodotto è già stato dosato nella capsula. Queste soluzioni innovative si andrebbero ad aggiungere a soluzioni già consolidate che agiscono sui parametri di processo relativi al peso della dosata.

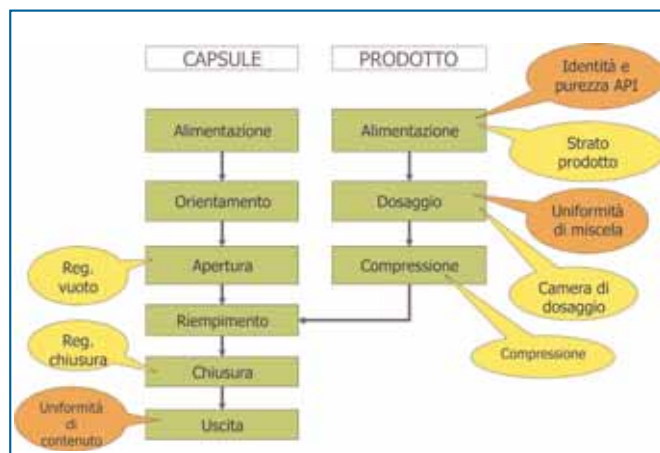


Figura 4 Opportunità Pat nel processo di riempimento capsule

Attributi critici di qualità nel riempimento capsule

Uno dei più importanti attributi di qualità (CQA) nel processo di riempimento capsule è l'uniformità di dosaggio. Tramite la tecnica della FTA (Fault Tree Analysis) molto utilizzata in ambito di Risk Management è possibile analizzare i motivi per cui il problema principale si genera, esaminando il processo a livelli di dettaglio sempre crescenti. Nel caso del CQA "Uniformità di dosaggio" il problema principale (root cause) è identificato dalla condizione "Principio

attivo fuori specifica".

Come si può vedere nella figura 5, tale condizione può essere causata da una delle seguenti condizioni: dosaggio (peso) fuori specifica; proporzione corretta di principio attivo ed eccipienti ma quantità totale di prodotto errata; composizione chimico/fisica fuori specifica; peso corretto ma proporzione errata tra principio attivo ed eccipienti.

Queste cause possono essere dettagliate ulteriormente fino a raggiungere le foglie dell'albero FTA alle quali è possibile associare le soluzioni Pat come la risposta al problema.

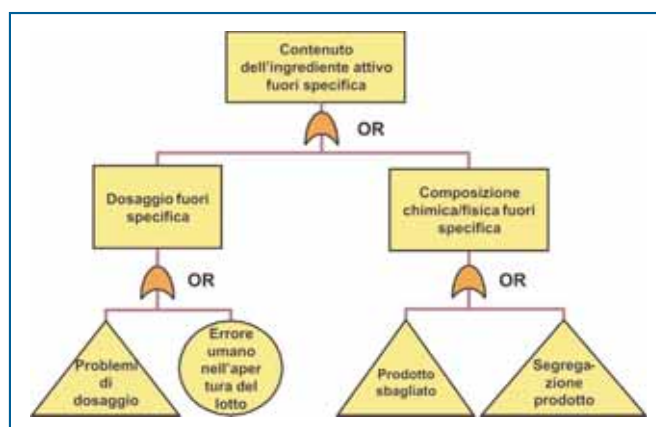


Figura 5 - FTA di uniformità di dosaggio

Oltre al prodotto, è importante considerare anche il contenitore (le capsule), per le quali possono essere identificati importanti CQA. Capsule danneggiate o non chiuse correttamente possono causare la fuoriuscita del prodotto e comprometterne quindi l'efficacia nei confronti del paziente finale. Capsule danneggiate possono essere causate da problemi in apertura e chiusura oppure per capsule vuote introdotte in origine nel processo di riempimento.

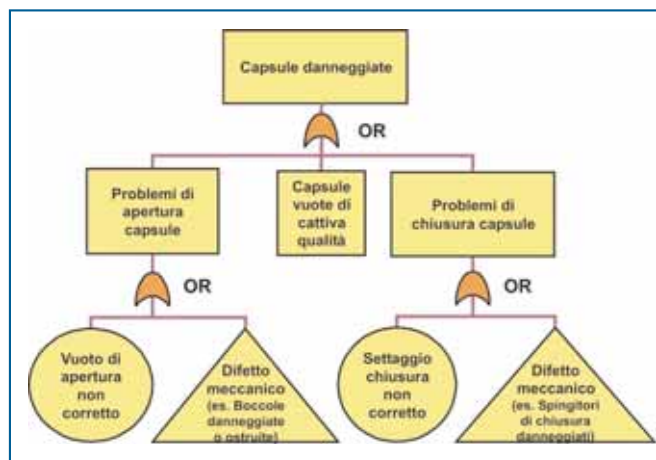


Figura 6 - FTA dei difetti delle capsule

DoE: uno strumento per la conoscenza del processo

Tramite un "Design of Experiments" appropriato è possibile migliorare ulteriormente la comprensione e la modellazione del processo.

Elementi da investigare: Interazione tra variabili di processo (tra cui attributi di qualità legati alla Pat); Analisi multivariata. L'obiettivo principale è di minimizzare la variabilità del peso e migliorare l'uniformità di dosaggio identificando l'insieme ottimale dei parametri in input del processo.

Definire un modello che permetta di predire i risultati del processo conoscendo i parametri di input.

Nella figura che segue sono schematizzati i fattori principali e le risposte del processo nel caso di un processo di riempimento capsule con prodotto farmaceutico.

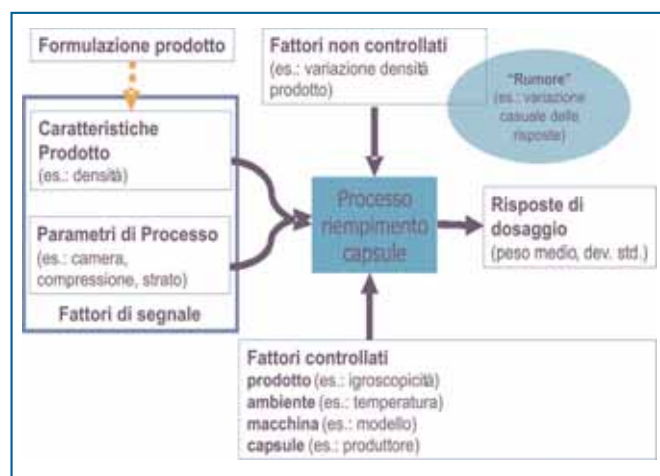


Figura 7 - Fattori e risposte del modello di processo riempimento capsule

L'approccio del fornitore alla Pat: il caso MG2

L'approccio che MG2 ha applicato nei confronti della Pat si può riassumere nelle macro-fasi descritte di seguito:

- acquisizione di conoscenza generale su Pat;
- costituzione di un Pat Team in MG2 formato dalle persone più qualificate delle varie aree (meccanica, elettronica, software, validazione, controllo di processo, business) e persone esterne all'azienda che supportano in discipline specifiche come ad esempio tecnologia farmaceutica o compliance;
- formazione sulla filosofia Pat ai membri del Pat Team;
- identificazione delle soluzioni già esistenti allineate con la filosofia Pat;
- incontri con fornitori di soluzioni NIR (Near Infrared) ed altre tecnologie per identificare possibili sviluppi;
- formazione su teoria e sistemi NIR;
- studi di fattibilità e test su macchine opercolatrici con strumenti NIR e sensori di visione;
- identificazione di nuove soluzioni allineate con la filosofia Pat;
- incontri con Clienti per mostrare le soluzioni Pat identificate e definire le priorità per i progetti futuri.

In pratica il Pat Team costituisce l'interfaccia ottimale tra l'azienda, i fornitori di tecnologia ed i clienti finali.

Casi pratici nel processo di riempimento capsule

MG2 ha identificato diverse soluzioni allineate alla filosofia

Pat applicabili alle proprie macchine opercolatrici. Alcune di queste sono già disponibili da diversi anni (per esempio controlli di processo, controlli di qualità ecc.), altre sono obiettivo di progetti in corso che possono avvalersi di nuove tecnologie (per esempio controllo dell'uniformità di miscelazione e/o contenuto tramite tecnologia NIR) o richiedere l'applicazione di nuove metodologie di sviluppo (per esempio Design of Experiment - DoE).

Tutte le soluzioni hanno in comune il proposito di aumentare la conoscenza e il controllo del processo di produzione con approcci più scientifici orientati al miglioramento dell'efficienza, in linea con la filosofia Pat.

Le soluzioni sono descritte secondo un approccio basato sul rischio usando come linea guida i diagrammi di Fault Tree Analysis (FTA) descritti nella sezione "Attributi critici di qualità del processo di riempimento capsule" di questo stesso articolo che sono stati sviluppati sugli attributi di qualità maggiormente critici (CQA) in prospettiva GxP. Ogni soluzione è perciò presentata come la giusta "risposta" allo specifico CQA.

Soluzioni per uniformità di dosaggio

Gli strumenti base a disposizione per ottenere uniformità di dosaggio del prodotto sono:

- Regolazioni macchina motorizzate: la motorizzazione permette la ripetitività nel posizionamento dei parametri critici di dosaggio. Nel caso di dosaggio polvere il corretto dosaggio è ottenuto regolando i seguenti parametri (cfr figura 8): camera - determina la quantità di prodotto da dosare nella capsula; compressione - determina l'eventuale compattazione della carota di prodotto formata con la camera; strato - identifica l'altezza del letto di polvere in cui il dosatore entra per formare la carota di prodotto.
- Funzioni di setup macchina utili per la ripetitività del processo come: Quick Start-up - funzione che permette di determinare il valore della camera di dosaggio necessaria per dosare un nuovo prodotto; cambio ricetta automatico - permette di richiamare tutti i parametri incluse le regolazioni motorizzate associate ad uno specifico prodotto.
- Controllo della compressione: in alcuni prodotti tale parametro assume una importanza fondamentale per ottenere un corretto tempo di dissoluzione. In tali applicazioni è possibile dotare la macchina di un sistema che controlla per ciascuna capsula se è stata applicata la giusta forza di compressione e scartare le capsule o arrestare la produzione in caso di condizioni anomale.



Figura 8 - Regolazioni per dosaggio polvere

Ogni prodotto ha la sua combinazione ottimale di regolazioni (per esempio camera, compressione,

strato) per mantenere la sua produzione entro il Design Space. Per permettere una determinazione più rapida delle regolazioni ottimali, MG2 sta sviluppando un modello di processo utilizzando la metodologia DoE (Design of Experiment). Questo modello sarà utile per predire la qualità del prodotto in termini di media e variabilità del peso. Il modello utilizza non solo i valori di camera, compressione e strato ma anche le caratteristiche del prodotto come densità, granulometria, scorrevolezza ecc. Per applicazioni di bassi dosaggi (per esempio 5 mg di polvere per inalazione) esistono inoltre soluzioni specifiche: sensore laser per controllo dello strato con maggior precisione; regolazione camera di dosaggio centesimale per un feedback sul processo più preciso. Oltre a tali funzionalità base esistono strumenti sofisticati che servono per mantenere sotto controllo il processo e migliorarlo tramite azioni di feedback:

- Sistema di controllo peso per garantire la qualità di dosaggio: controllo peso statistico standard - permette di controllare con una sola bilancia dosaggi in cui l'influenza del peso della capsula vuota non incide sulla qualità della stima del peso netto (per esempio 200 mg); controllo peso statistico per bassi dosaggi (per esempio 5 mg) - permette di controllare tramite due bilancie il peso netto delle capsule in maniera statistica; controllo peso statistico per prodotti combinati - è prevista una ulteriore configurazione che permette di controllare in modo statistico il peso di ogni singola componente oltre che il peso totale; controllo peso al 100% - esegue un controllo qualitativo su ogni singola capsula riempita ed elimina le capsule fuori tolleranza prima che raggiungano la produzione.
- Sistema di controllo di processo: in combinazione con uno qualsiasi dei sistemi di controllo peso sopra descritti, tale sistema attua un feedback sul processo per regolare la camera automaticamente in modo da mantenere la media sul target richiesto.
- Funzioni di analisi: strumenti fondamentali per migliorare la conoscenza del processo valutando in generale la qualità del lotto e nel dettaglio la performance di ciascuna stazione di dosaggio.

Per conoscere e capire il processo di produzione con una prospettiva più ampia e di conseguenza poterlo migliorare, risulta utile il trasferimento dei dati raccolti localmente dalle varie macchine di produzione in un unico database centrale (cfr figura 9).

L'analisi comparata dei dati provenienti dalle varie macchine possono infatti portare ad identificare i loro punti di forza e di debolezza al fine di definire un piano per il miglioramento del processo sia dal punto di vista qualitativo che dal punto di vista

dell'efficienza (per esempio modifica di parametri di processo, attività di manutenzione preventiva ecc.).

Soluzioni per limitare errori umani in apertura lotto

Per limitare il più possibile errori umani nell'inserimento dei dati da parte dell'operatore durante l'apertura del lotto è disponibile una soluzione che permette di trasferire i dati del prodotto e capsule (ricetta) e i dati identificativi del lotto direttamente da un sistema MES centrale alla macchina di produzione. Ulteriori dati come le caratteristiche dei lotti di capsule vuote che vengono via via utilizzate durante l'esecuzione del lotto di produzione, possono essere trasferiti in tempo reale dallo stesso sistema MES centrale.

Soluzioni per la corretta identificazione del prodotto

È possibile utilizzare un'analisi qualitativa tramite sonda NIR per verificare che il prodotto sia quello atteso prima del suo caricamento in macchina. Questo controllo è particolarmente utile quando la macchina è stand-alone. In un sistema integrato questo controllo infatti normalmente è già previsto da un sistema a monte.

Soluzioni per uniformità della miscela e del contenuto

La soluzione ideale che è stata identificata e su cui sono stati eseguiti test di fattibilità consiste nell'adozione di una sonda NIR in-line a riflessione per controllare l'uniformità di miscela (Blend Uniformity) con un'analisi quantitativa sul prodotto (identità e proporzioni di API ed eccipienti). Tale controllo agisce prima di dosare il prodotto nella capsula.

Soluzione alternativa o in aggiunta alla precedente, consiste nel dotare la macchina di un sistema On-Line a trasmittanza per controllare in modo statistico l'uniformità di contenuto (Content Uniformity) delle capsule riempite (prodotto già dosato). Queste misurazioni sono utili in generale per fermare il processo e/o scartare la produzione in caso di condizioni anomale. La tecnologia NIR è un valido strumento ma è comunque solo uno dei possibili strumenti utilizzabili nelle applicazioni Pat, la cui adozione va valutata attentamente considerando che è realmente efficace solo se le sostanze da controllare sono rilevabili dalle sonde NIR e se la proporzione di API da rilevare non è troppo bassa. Dal punto di vista del fornitore, è importante essere pronti per una rapida integrazione in macchina di soluzioni NIR esistenti e consolidate disponibili sul mercato quando il cliente finale ne richiede l'utilizzo.

Soluzioni per rilevare problemi sulle capsule

Le soluzioni principali che si possono adottare sulle macchine operatrici per eliminare il più possibile la presenza di capsule difettose in uscita sono: dispositivi di selezione su capsule vuote per eliminare capsule danneggiate in ingresso; dispositivi di selezione su capsule già riempite per eliminare capsule danneggiate in uscita; eliminatore di capsule non aperte; dispositivo automatico di pulizia dei cannotti di alimentazione ostruiti e delle bocche porta fondello per evitare arresti macchina e quindi aumentare l'efficienza del sistema; eliminatore di capsule senza coperchi; regolazione motorizzata della chiusura e del contrasto chiusura capsule. È possibile inoltre inte-

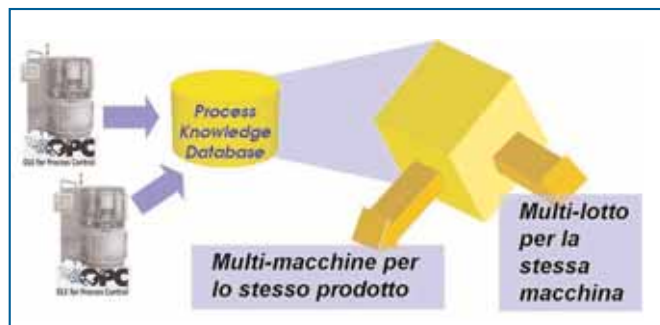


Figura 9 - Trasferimento dati in un database centrale

grare la macchina in linea con dispositivi esterni quali pulitori di capsule e rilevatori di metallo.

Sviluppi futuri

Al fine di aumentare ulteriormente la comprensione del processo e di eseguire feedback per migliorarlo, MG2 sta completando il progetto della MultiFlexa 250, una nuova macchina con le seguenti caratteristiche in consegna per il primo semestre 2010: controllo peso al 100% con accuratezza adatta anche per applicazioni di bassi dosaggi (per esempio 5 mg di polvere); esclusione del dosaggio in caso la capsula non sia presente (no capsule no dosage); controllo delle condizioni ambientali nella zona di dosaggio per garantire il livello qualitativo del prodotto; controllo del livello di contenimento per garantire la sicurezza dell'operatore; controllo automatico del vuoto per l'apertura delle capsule vuote; velocità di 250.000 capsule/ora.

Conclusioni

Per poter affrontare al meglio i progetti Pat è fondamentale la cooperazione cliente-fornitore.

Il fornitore dovrebbe cercare di conoscere a fondo il processo del cliente, al fine di aiutarlo ad usare al meglio le soluzioni tecnologiche disponibili e ottimizzare le prestazioni della macchina o dell'impianto. D'altro lato il cliente dovrebbe aiutare il fornitore a capire gli aspetti critici del processo per individuare assieme soluzioni realmente efficaci rispetto ai bisogni del

cliente. La cooperazione si può estendere all'integrazione delle macchine nell'ambito dell'intero processo in cui queste si collocano, utilizzando le informazioni disponibili dai sistemi a monte e fornendo informazioni agli elementi di processo a valle.

Bibliografia

- [1] US FDA. *Guidance for Industry - Pat - A Framework for Innovative Pharmaceutical Manufacturing and Quality Assurance*, FDA, 2004.
- [2] R., Branning et alii. "Quality by Design, Validation, and Pat: Operational, Statistical and Engineering Perspectives", *Pharmaceutical Engineering* Vol. 26 No. 6, 2006.
- [3] US FDA. *Code of Federal Regulations, Title 21, part 210: Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packaging, or Holding of Drugs; General*.
- [4] US FDA. *Code of Federal Regulations, Title 21, part 211: Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals*.
- [5] US FDA. *21 CFR Part 11: Electronic Records; Electronic Signatures - Final Rule*.
- [6] European Commission. "The Rules Governing Medicinal Products in the European Union", Volume 4, *Good Manufacturing Practices Medicinal Products for Human and Veterinary Use*, Annex 11; *Computerised Systems*, Annex 15.
- [7] ICH. *ICH Q9 - Quality Risk Management*, Annex 20 EU GMP, , step 4, approved Nov 2005. ■

Come pubblicare su **AUTOMAZIONE E STRUMENTAZIONE**

Tecnici, Progettisti e Ricercatori che abbiano svolto studi di particolare interesse nel campo dell'automazione industriale, della Strumentazione e del Controllo di processo e intendano divulgarli come articoli tecnici o applicativi su *Automazione e Strumentazione* possono inviare il testo integrale del lavoro all'indirizzo di posta elettronica redazione.as@fieramilanoeditore.it

La redazione sottoporrà il testo al Comitato Scientifico della rivista e fornirà al più presto una risposta all'autore contenente eventuali proposte di modifica del lavoro e indicazioni su tempistiche e modalità della pubblicazione. Articoli con evidenti finalità commerciali o promozionali non saranno presi in considerazione. Al fine di favorire la pubblicazione di un ampio numero di contributi tecnico-scientifici, l'articolo sottoposto non deve superare i seguenti limiti:

- ✓ 20.000 caratteri, spazi inclusi
- ✓ 6 figure complessive (immagini, grafici o tabelle)
- ✓ riferimenti bibliografici: da un minimo di 3 ad un massimo di 10

Per gli stessi motivi verrà accordata preferenza a quei contributi i quali - ferma restando la completezza dell'esposizione - risulteranno particolarmente sintetici ed efficaci, con un buon equilibrio tra spiegazioni testuali, sviluppi matematici e illustrazioni. Si raccomanda di rendere esplicito nel testo l'inquadramento del contributo proposto nell'ambito del panorama tecnico-scientifico nazionale e internazionale, indicando altresì i possibili sviluppi futuri e i problemi rimasti aperti. Quanto al formato, il testo va inviato in Word per PC, mentre le figure nei loro rispettivi formati originali (file di immagine in alta risoluzione in caso di foto, word in caso di grafici e tabelle). Nel file contenente il testo dell'articolo vanno indicati anche:

- ✓ titolo di 50 battute max, compresi gli spazi
- ✓ sommario-abstract di 600 battute, compresi gli spazi
- ✓ nota autore/autori (nome di Battesimo, titolo accademico e funzione svolta all'interno dell'azienda/Università)
- ✓ didascalie delle figure numerate progressivamente

Per la pubblicazione degli articoli non è previsto un compenso. Manoscritti, disegni e fotografie inviati in redazione non saranno restituiti.



**FIERA MILANO
EDITORE**