

Gestione integrata del flusso di materiali

Maurizio Mangiarotti

Il livello di automazione presente negli impianti di processo farmaceutici deve necessariamente far fronte sia alla criticità della gestione impiantistica sia alle esigenze dettate dagli organi preposti al controllo sulle produzioni farmaceutiche (ministero della Sanità/Fda). L'applicazione dello standard Ansi Isa S88.01 è rilevante per quanto concerne la creazione di ricette di processo in quanto consente la creazione di strutture modulari esportabili e di facile integrazione che possono essere sottoposte alla fase di convalida singolarmente garantendo velocità di esecuzione e sicurezza.

nei processi batch

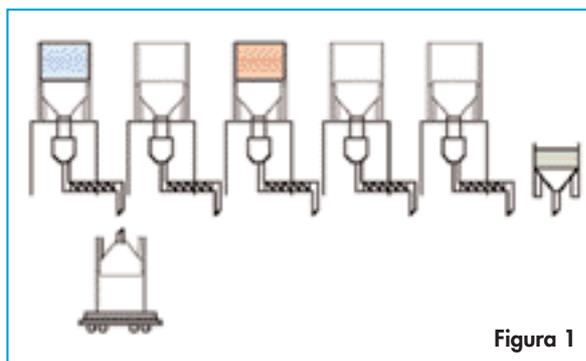


Figura 1

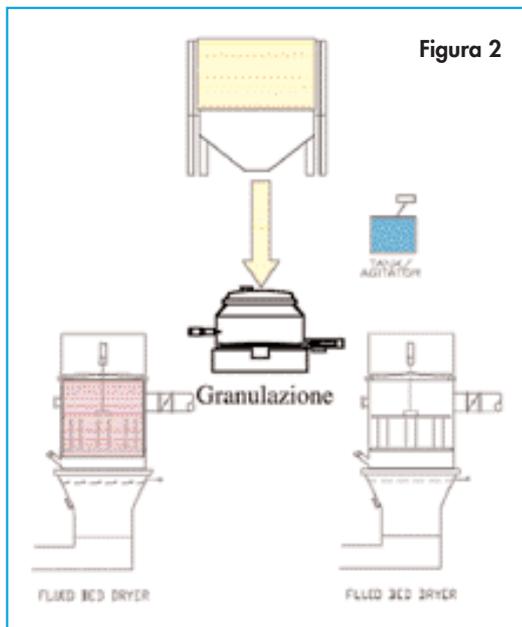


Figura 2

Il processo di produzione farmaceutica compresse consiste di una sequenza di fasi fondamentali:

- Dispensing;
- Granulazione;
- Blending;
- Compressione;
- Filmatura.

Dispensing

È la fase del processo nella quale avviene la pesatura e il dosaggio dei materiali per la produzione, sia gli eccipienti sia i principi attivi. I materiali sono dosati tramite un sistema automatico all'interno di contenitori Ibc di acciaio, i quali vengono trasportati

su sistemi di convogliamento e resi disponibili alla restante parte degli impianti per continuare il ciclo produttivo (Figura 1).

Granulazione

Il materiale in uscita dal dispensing e contenuto negli Ibc, è inviato tramite veicoli a guida laser all'ingresso dell'unità di granulazione dove viene posizionato sul miscelatore tramite un sistema di accoppiamento automatico (Figura 2). Dopo aver caricato la polvere

nel granulatore avviene l'aggiunta della soluzione proveniente dal modulo di preparazione. Completata l'aggiunta dei componenti parte la fase di miscelazione al termine della quale il granulato passa negli essiccatrici a letto fluido per la fase di asciugamento a dewpoint controllato da dove è poi trasferito tramite sistema automatico in un Ibc di raccolta. L'Ibc è trasferito tramite veicoli a guida laser alla fase successiva di processo.

Blending

La fase di miscelazione o blending consiste in un'unità in grado di sollevare e ruotare l'Ibc contenente il granulato. In questa fase di processo possono eventualmente essere aggiunti ulteriori componenti. La fase di blender ha lo scopo di rendere omogeneo il granulato prima della compressione. Al termine della fase, e sempre per mezzo di Agy, l'Ibc è portato sulle baie di compressione.

Compressione

La fase di compressione consiste nell'accoppiare l'Ibc contenente il granulato miscelato con un sistema di carico della comprimitrice (Figura 3). Al termine della fase di compressione, le compresse ottenute sono inserite in contenitori d'acciaio (bulk). A questo punto sono pronte per l'ultima eventuale fase di lavorazione: il rivestimento o filmatura oppure direttamente per il confezionamento.

Keyword

Control Module, Equipment Module, Phase Module, Plc.

Filmatura

La fase di filmatura consiste nel rivestire la compressa di una pellicola atta a identificare il prodotto (colore) oppure a rivestirla di strati necessari ai fini del processo.

Integrazione

Uno dei problemi fondamentali nella gestione automatizzata della movimentazione di materiali nella produzione farmaceutica consiste nella sequenzialità e nei collegamenti delle varie fasi di processo le quali sono per esigenze produttive "batch" e modulari e quindi di difficile integrazione tra loro.

Lo stabilimento Merck di Pavia ha cercato di strutturarsi seguendo le indicazioni delle normative S88.01 studiando e implementando nuove soluzioni integrative in modo da garantire il controllo del flusso di materiali attraverso tutte le fasi del processo garantendo la completa autonomia dei moduli di produzione. Ogni singolo modulo di produzione (Dispensing, granulazione ecc.) è identificato come unit e composto di equipment module azionabili tramite comandi provenienti dalle fasi delle ricette o direttamente da un'unità di interfaccia operatore (Hmi).

Ogni modulo è quindi dotato di un server batch all'interno del quale sono individuate le fasi del processo e tramite il quale sono create le relative ricette di produzione. Il flusso di materiali nel processo batch è schematizzato nel layout di Figura 5. In dettaglio i contenuti. I work order provenienti da MRP tramite una coda di messaggi sono inviati a un Coordinating Batch Server, il quale si occupa di attivare le ricette nei vari server di processo (Typical Batch Server).

Il Cbs è strutturato seguendo le normative Ansi Isa S88.01 ed è in grado di attivare ricette di produzione complesse e classificate per prodotto. I dati contenuti nel work order innescano un sistema di gestione della ricetta che partendo dall'identificativo del codice di prodotto è in grado di inviare l'elenco dei materiali necessari alla composizione del granulato al modulo di dispensing semplicemente attivandone la relativa ricetta che risiede sul server locale.

Se per esempio immaginiamo di dover produrre A e per farlo si rende necessario una fase di dispensing materiali, una di granulazione e una di compressione, la ricetta che risiede sul Cbs avrà una struttura schematica come da Figura 4. Lo start della ricetta sul

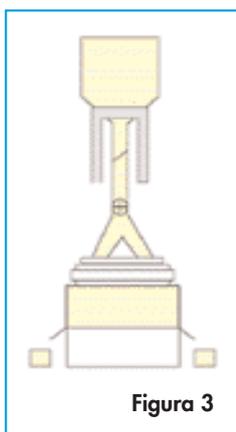


Figura 3

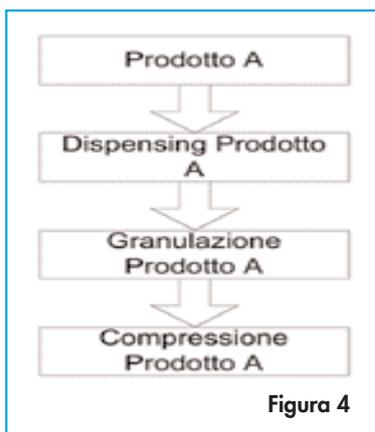


Figura 4

Cbs genera l'attivazione delle varie fasi ognuna delle quali va a interagire con i singoli moduli di produzione scaricando sui server locali i parametri necessari per effettuare il wake-up della ricetta dalla batchlist trasparente all'operatore. La fase Dispensing Prodotto A avrà come parametro il nome della

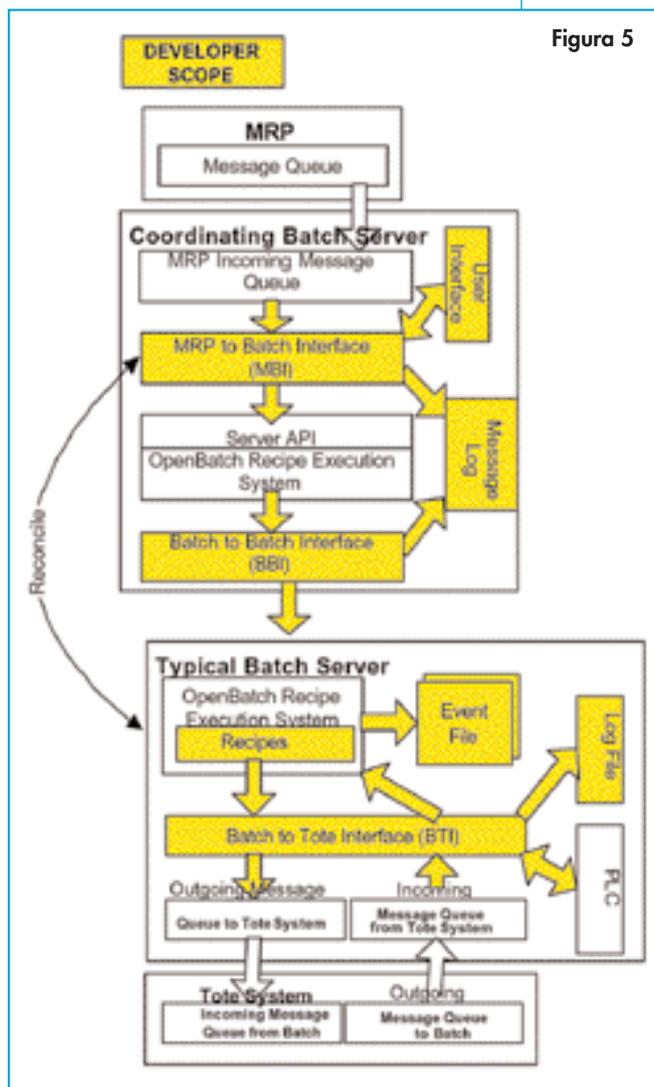


Figura 5

ricetta relativa al prodotto A che risiede nel server del dispensing. Idem per le fasi di granulazione e compressione. Sul terminale operatore (Hmi) appare la ricetta scaricata dal Cbs pronta per essere eseguita. L'operatore a questo punto può attivare la ricetta.

La prima fase consiste nell'attesa contenitore in ingresso al dispensing. In parallelo procede l'assegnazione degli Ibc da utilizzare per il lotto di produzione. Le informazioni relative agli Ibc sono contenute in un database dinamico aggiornato dai vari moduli di produzione in seguito alle varie attività eseguite sul contenuto del l'Ibc. Gli stati del tote possono essere sommariamente: Dirty, Clean.

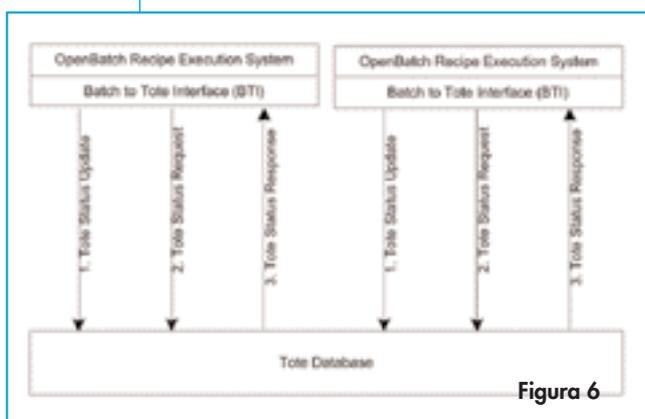


Figura 6

Lo stato di Dirty ha un parametro aggiuntivo legato alla fase della lavorazione (esempio: granulated, blended) utilizzato per identificare lo step di processo. Le informazioni relative a ogni Ibc sono disponibili tramite un codice a barre presente sullo stesso.

Il tote database assegna i necessari Ibc "clean" al work order in base alla disponibilità. In Figura 6 sono illustrati alcuni dei possibili messaggi che possono essere scambiati tra il batch server (Execution system) e il tote database. Ovviamente il dettaglio delle informazioni scambiate può essere adeguato a quanto richiesto dai singoli processi, mentre il tipo di protocollo da utilizzare è legato all'architettura.

Glossario

Plc	Programmable Logic Controller
Hmi	Human machine interface
Cbs	Coordinating Batch Server
Ubs	Unit Batch Server
Bcr	Bar Code Reader
Lgv	Laser Guide Vehicle
Ibc	Intermediate Bulk Container
Fda	Food and Drug Administration (Usa)

Il sistema di trasporto Ibc (Lgv) riceve la missione di trasferimento dell'Ibc dalla zona Ibc clean alla zona dispensing.

Dispensing

L'Ibc viene depositato all'ingresso del sistema di dispensing dove avviene il riconoscimento tramite lettore Bcr. La ricetta di dosaggio è in attesa Ibc, non appena la presenza è individuata parte la fase di check del codice letto, tramite questa operazione viene controllato lo stato dell'Ibc nel database e viene ricevuto un Ack se l'Ibc è quello corretto oppure viene ricevuto un segnale di Ko in caso l'Ibc abbia una destinazione d'uso differente. In caso positivo, ovvero alla ricezione di un Ack l'Ibc entra nel modulo di dispensing e comincia il dosaggio automatico dei componenti dalle varie celle. Nel caso in cui l'Ibc non sia corretto, il sistema non consente l'accesso all'area di dosaggio e l'Ibc viene rimosso tramite missione Agv. È effettuato un controllo di peso all'ingresso e all'uscita. Al termine del dosaggio componenti, l'Ibc è pronto sull'unità di convogliamento di uscita del dispensing in attesa di essere trasportato alla fase successiva del processo. Lo stato dell'Ibc viene aggiornato e le informazioni relative al contenuto inserite nel database. Un'etichetta aggiuntiva contenente le informazioni del lotto viene stampata e allegata all'Ibc.

Granulazione

Lo step successivo della macro-ricetta è la "granulazione prodotto A", quindi l'impianto di granulazione a questo punto è in attesa dell'Ibc che per comodità chiameremo 1-A. La ricetta presente sull'unità Hmi della granulazione e richiamata dal Cbs può essere attivata dall'operatore.

Le due fasi iniziali della ricetta consistono nel controllo input/output materiali ovvero il sistema è in attesa di un Ibc in ingresso e nel frattempo richiede un Ibc clean al fine di contenere il granulato di fine lavorazione.

L'Ibc 1-A è trasportato in ingresso alla granulazione. La fase della ricetta attiva si occupa di effettuare il check del codice Ibc con quello atteso per il lotto di produzione, se vi è corrispondenza l'Ibc viene accoppiato al granulatore e la fase di lavorazione ha inizio, altrimenti viene rifiutato e movimentato verso l'uscita al fine di essere rimosso dall'impianto. Il granulato viene raccolto in un Ibc che nel frattempo è stato inviato all'unità di

granulazione dalla zona Ibc clean. Al termine della ricetta lo stato degli Ibc (input/output) viene aggiornato e l'etichetta contenente le informazioni del lotto stampata e allegata. L'Ibc contenente il granulato è disponibile in uscita dal modulo di granulazione pronto per essere inviato all'unità di compressione.

Compressione

Nell'area di compressione l'Ibc è trasportato sulla baia assegnata al lotto di produzione in oggetto. Il modulo di compressione ha la ricetta "compressione prodotto A" pronta per essere attivata. Con lo start viene attivata la fase di controllo Ibc.

La baia è dotata di lettore di codice a barre in grado di effettuare la verifica del materiale presente nel tote tramite interfaccia con il tote database. In caso di Ack positivo la valvola di scarico dell'Ibc si apre sulla comprimitrice, in caso di report negativo non viene autorizzato lo scarico del materiale, la ricetta va in blocco e l'Ibc deve essere rimosso. Al termine della fase di compressione l'Ibc sporco di materiale viene inviato alle macchine di lavaggio (Ibc washer) per la pulizia.

Lavaggio

È l'ultima fase del ciclo di produzione legato a ogni singolo Ibc. L'Ibc sporco di prodotto A è inviato alle washer. Un lettore di codice a barre identifica l'Ibc e il suo contenuto. In base al tipo di materiale di cui è sporco e alle dimensioni dell'Ibc carica l'adeguata ricetta di lavaggio.

Interfacce

La parte maggiormente critica della gestione del flusso di materiali attraverso lo stabilimento di produzione è la struttura delle interfacce tra i server batch locali presenti su ogni unità o modulo produttivo, l'Ibc database e il server centrale. Le interfacce sono rappresentate dalle connessioni visibili in Figura 7 e sono specificate di seguito.

Cbs-Ubs

Interfaccia di collegamento tra il server centrale e i server dei moduli locali. Consiste in una PcPhase sviluppata in Vb e in grado di comunicare all'esterno utilizzando la connessione Opc.

Ubs-Ibc database

Ha la stessa struttura dell'interfaccia Cbs-Ubs.

Ubs-Plc

La struttura di questa interfaccia è stata implementata da Rockwell Automation Ias seguendo le direttive S88.01.

Plc-Bcr

La lettura del codice a barre avviene tramite un collegamento via rete del dispositivo di lettura con il Plc. Il lettore mette a disposizione su un'area dati le informazioni lette. La fase PcPhase del tipo 2) utilizza queste informazioni al fine di aggiornare lo stato degli Ibc.

Ubs - Label Printer

La stampa delle etichette contenenti le informazioni relative al lotto di produzione in esecuzione avviene tramite una fase Pc sviluppata in Vb in grado di comunicare tra un applicativo di stampa e il server locale (Ubs). Le stampanti sono situate in prossimità delle unità produttive.

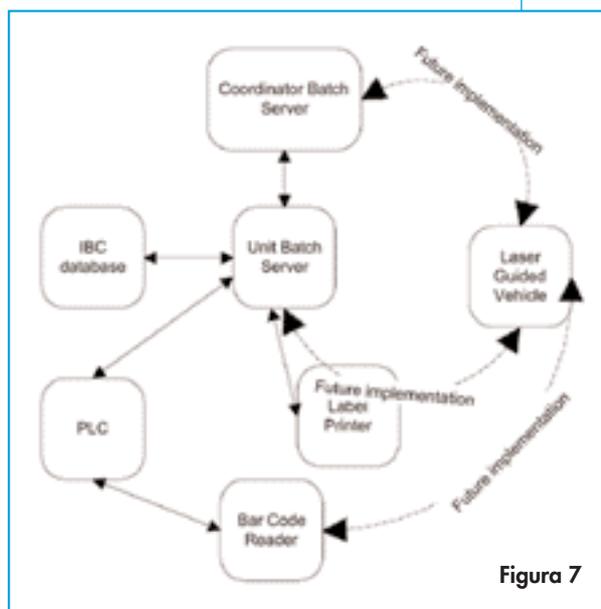
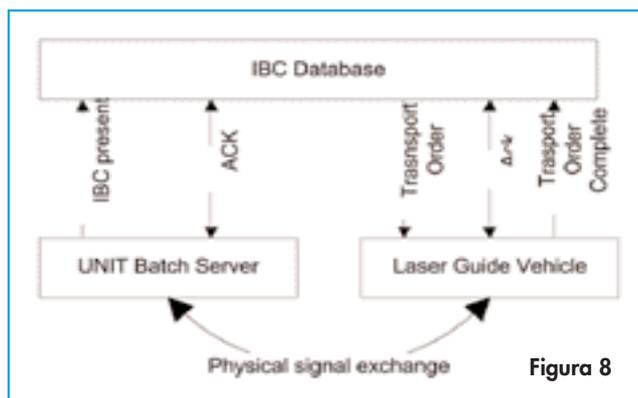


Figura 7

Sviluppi possibili

In Figura 7 sono visibili dei collegamenti identificati come *future implementation*. Si tratta delle interfacce di comunicazione non ancora installate ma che sono attualmente oggetto di studio.

L'integrazione degli Lgv consentirebbe l'invio in automatico delle missioni tra i vari moduli di produzione al fine di accelerare le operazioni di produzione. In Figura 8 è schematizzata la struttura possibile del flusso di informazioni e messaggi tra l'Ibc database, il sistema di Lgv e l'Ubs. La presenza di segnali fisici si rende necessaria per effettuare la



movimentazione in sicurezza degli Ibc tra i vari equipment di processo (fotocellule, sensori presenza ecc.). I veicoli devono essere equipaggiati di un lettore di codice a barre in grado di identificare l'Ibc movimentato.

Conclusioni

Il sistema attualmente in uso presso lo stabilimento di Pavia della Merck Sharp & Dohme

me, anche in considerazione dei possibili sviluppi futuri, è in grado di garantire un controllo completo sul flusso di materiali nei processi produttivi. La struttura modulare del sistema basato sull'S88.01 ha facilitato la fase di convalida consentendo un'attività sicura ed efficace. L'adeguamento al Cfr part 11 dei sistemi di archiviazione e report fa sì che l'intervento manuale possa essere ridotto al minimo indispensabile. I risultati visibili dell'architettura utilizzata si possono riassumere in: sicurezza, efficacia, semplicità e riduzione tempi di produzione.

Bibliografia

- [1] Ansi/Isa - S88.01 - 1995.
- [2] Federal Register, vol. 62, n. 54, Part II, Department of health and Human Services, Food and Drug Administration, 21 Cfr Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures; Final Rule; Final Rules; Electronic Submissions; Establishment of Public Docket; Notice. March 20 1997, pages 13429-13467.

M. Mangiarotti, Merck Sharp & Dohme Italia SpA, Automation Department, maurizio_mangiarotti@merck.com