



**Politecnico
di Torino**

Politecnico di Torino

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Meccanica

A.a. 2023/2024

Sessione di Laurea Luglio 2024

**Miglioramento delle prestazioni aziendali
attraverso l'integrazione del MES nella
roadmap di digitalizzazione**

Analisi degli impatti sulla qualità dei processi produttivi di Merck Serono
S.p.A.

Relatori:

Maurizio Galetto

Giuseppe Di Vietri (Merck Serono S.p.A.)

Candidato:

Marco Marzulli

ABSTRACT

Negli ultimi anni, l'industria farmaceutica ha affrontato una profonda trasformazione digitale per migliorare l'efficienza operativa, la qualità del prodotto e la conformità normativa. In questo contesto, il Manufacturing Execution System (MES) ha assunto un ruolo cruciale. Questo studio si propone di esaminare come l'implementazione del MES influenzi i processi produttivi e le prestazioni complessive delle aziende farmaceutiche. L'industria farmaceutica si trova di fronte alla sfida di adottare nuove tecnologie per rimanere competitiva. Il MES emerge come strumento chiave per ottimizzare la produzione, migliorando la trasparenza dei processi, riducendo gli errori e garantendo la conformità normativa. L'implementazione del MES viene analizzata nel dettaglio, evidenziando le fasi coinvolte, le sfide affrontate e le soluzioni adottate. Si nota come il MES favorisca l'integrazione tra le varie funzioni aziendali, migliorando la comunicazione e riducendo le inefficienze operative. Particolare enfasi viene posta sugli impatti del MES sulla qualità e sull'efficienza dei processi produttivi. Grazie al monitoraggio continuo e alla rapida risoluzione delle deviazioni, il MES contribuisce a una produzione più stabile e conforme alle normative di settore. In conclusione, l'integrazione del MES rappresenta un passo cruciale verso la modernizzazione e l'ottimizzazione dei processi produttivi nell'industria farmaceutica. Si evidenzia come questa digitalizzazione non solo migliori l'efficienza operativa, ma influisca positivamente sulla qualità del prodotto e sulla conformità normativa, offrendo opportunità significative per il settore.

Indice

Elenco delle tabelle.....	10
Introduzione	11
Capitolo 1 Industria 4.0	13
1.1 Tecnologie Abilitanti.....	14
1.1.1 Internet delle cose	14
1.1.2 Intelligenza artificiale e machine learning.....	15
1.1.3 Cloud computing ed Edge computing	16
1.1.4 Big data e analisi dei dati	18
1.1.5 Automazione avanzata e robotica	20
1.1.6 Convergenza IT e OT	22
1.1.7 Sicurezza e Cybersecurity	23
1.2 Digitalizzazione	24
Capitolo 2 Manufacturing Execution System	25
2.1 Gli organi ANSI-ISA-MESA	25
2.1.1 ANSI American National Standard Institute	25
2.1.2 ISA International Society of Automation.....	26
2.1.3 MESA International.....	26
2.2 Struttura dello Standard ANSI/ISA-95	26
2.3 Modello Gerarchico	28
2.3.1 Gerarchia Funzionale	28
2.3.2 Gerarchia dell'Equipaggiamento	31
2.4 Manufacturing Execution System MES	32
2.4.1 Definizione.....	32
2.4.2 Funzioni del MES all'interno di un'azienda farmaceutica	33

2.4.3 Vantaggi del MES all'interno di un'azienda farmaceutica	34
Capitolo 3 Analisi AS IS	37
3.1 MERCK SERONO SPA.....	37
3.2 Processo di Simulazione Asettica	42
3.3 Fasi del processo produttivo.....	44
3.3.2 Approvvigionamento e trasporto materiali area magazzino.....	50
3.3.3 Preparazione materiali	53
3.3.4 Formulazione (Compounding).....	63
3.3.5 Riempimento (Filling).....	69
3.3.6 Ispezione visiva (Visual Inspection)	80
3.3.7 Laboratorio Microbiologico	82
3.4 Criticità e Bottleneck.....	83
Capitolo 4 Analisi del Progetto.....	89
4.1 Scelta del Software Commerciale.....	89
4.2 Requisiti necessari	93
4.3 Aree di lavoro in PAS-X	95
4.3.1 Master Batch Record.....	96
4.3.2 Supervisore EBR.....	98
4.3.3 Shop Floor EBR	100
4.3.4 Dati di Base.....	102
4.3.5 WMS.....	105
4.4 I Tre Diversi Ambienti in PAS-X	107
4.4.1 DEV.....	107
4.4.2 QA.....	108
4.4.3 PROD.....	108
4.4.4 Processo di validazione	109
Capitolo 5 Analisi TO BE	114
5.1 Risoluzione delle Criticità e Colli di Bottiglia.....	114

5.2	Analisi e confronto KPI	138
	5.2.2 Numero di Deviazioni durante il Processo di Media Fill	140
	5.2.3 Tempi di Revisione.....	142
	Conclusioni	144
	Bibliografia e Sitografia	149

Elenco delle figure

2.1	Piramide dell'Automazione	28
2.2	Gerarchia dell'Equipaggiamento.....	31
3.1	Flusso del Processo di Produzione Media Fill.....	45
3.2	Classificazione aree produzione.....	45
3.3	Esempio di interfaccia SAP: Bill Of Materials Media Fill.....	48
3.4	Esempio di Component List.....	49
3.5	Esempio di etichetta semaforica indicante lo Status del materiale.....	53
3.6	Esempio di BR cartaceo: COP/SOP dei Serbatoi di Formulazione.....	55
3.7	Esempio di Registro COP/SOP.....	56
3.8	Esempio di Registro Washer	57
3.9	Esempio di BR cartaceo: Carico Autoclave	58
3.10	Esempio di Registro Autoclave.....	59
3.11	Esempio di BR cartaceo: Carico Forno	59
3.12	Esempio di Registro Forno.....	60
3.13	Esempio di etichetta semaforica indicante lo Status del materiale.....	61
3.14	Esempio di BR cartaceo: Note di non conformità	62
3.15	Esempio di BR cartaceo: Verifica cleaning locale e taratura strumenti	64
3.16	Esempio di BR cartaceo: Pesata eccipienti Media Fill.....	65
3.17	Esempio di BR cartaceo: Agitazione magnetica delle soluzioni.....	66

3.18 Esempio di BR cartaceo: Trasferimento della soluzione all'interno del vessel.....	67
3.19 Esempio di BR cartaceo: Simulazione della filtrazione	68
3.20 Esempio di BR cartaceo: Programmazione degli Interventi Inerenti	70
3.21 Esempio di BR cartaceo: Programmazione degli Interventi Inerenti	70
3.22 Esempio di BR cartaceo: Programmazione degli Interventi Correttivi	73
3.23 Esempio di BR cartaceo: Cicli di CIP/SIP isolatore.....	75
3.24 Esempio di BR cartaceo: Cicli di CIP/SIP isolatore.....	75
3.25 Esempio di BR cartaceo: Connessione del Serbatoio di Formulazione .	76
3.26 Esempio di BR cartaceo: Fase di Riempimento.....	77
3.27 Esempio di BR cartaceo: Firma degli operatori ai rispettivi Interventi effettuati.....	78
3.28 Esempio di BR cartaceo: Registrazione delle tubofiale riempite.....	79
3.29 Esempio di BR cartaceo: Riconciliazione delle tubofiale	80
3.30 Esempio di BR cartaceo: Controllo Qualità delle tubofiale.....	81
3.31 Esempio di BR: Registrazione Operatori alle attività di Sperlatura in base al livello di Esperienza.....	82
3.32 Banchetto per l'Ispezione Visiva Manuale delle Tubofiale	83
3.33 Esempio di BR: Risultati delle operazioni di Sperlatura.....	84
3.34 Formula per il calcolo tubofiale a partire dal secondo vassoio	89

3.35	Formula per la ricoliazione delle tubofiale da consegnare al Reparto di Sperlatura	89
4.1	Funzionalità di PAS-X	92
4.2	Aree di lavoro in PAS-X	95
4.3	Area di Lavoro: Master Batch Record.....	96
4.4	Design dell'MBR utilizzato per MEDIA FILL	97
4.5	Area di Lavoro: Supervisore EBR	98
4.6	Area di Lavoro: Shop Floor EBR	100
4.7	Esempio di Diagramma di Stato relativo alla pulizia Isolatore.....	102
4.8	Area di Lavoro: Dati di Base	103
4.9	Area di Lavoro: WMS	105
4.10	Validation Lifecycle	109
4.11	Approccio di Validazione in MERCK SERONO SPA.....	113
5.1	Gestione MBR: come visualizzare le versioni dei documenti ed il loro relativo stato.....	115
5.2	Esecuzione MBR: tracciamento e monitoraggio delle attività grazie allo storico ed eventuale possibilità di firma di verifica.....	115
5.3	Esecuzione MBR: PAS-X inteso come guida per gli operatori.....	116
5.4	Esempio di Scanner BarCode utilizzati durante la produzione.....	117
5.5	Esempio BR cartaceo: tabella per la Programmazione delle Simulazioni Asettiche.....	118
5.6	Esempio MBR elettronico: Programmazione delle Simulazioni Asettiche Step 1	119
5.7	Esempio MBR elettronico: Programmazione delle Simulazioni Asettiche Step 2	119
5.8	Esempio MBR elettronico: Programmazione delle Simulazioni Asettiche Step 3	120

5.9	Esempio MBR elettronico: Programmazione delle Simulazioni Asettiche Step 4.....	120
5.10	Gestione MBR: Blocco che governa la scelta del carico preliminare all'avvio del ciclo di lavaggio	121
5.11	Gestione MBR: Blocco che seleziona la corretta ricetta di produzione in base al carico preselezionato.....	122
5.12	Terminali mobili MES	123
5.13	Esecuzione MBR: Valore di pesata previsto ed effettivo.....	124
5.14	Esecuzione MBR: Formula in grado di segnalare un errata pesata rispetto un range di accettabilità predefinito.....	124
5.15	Esecuzione MBR: Esempio di Pesata Becker da 5L Step 1.....	125
5.16	Esecuzione MBR: Esempio di Pesata Becker da 5L Step 2.....	125
5.17	Esecuzione MBR: Esempio di Pesata Becker da 5L Step 3.....	126
5.18	Esecuzione MBR: Esempio di Pesata Becker da 5L Step 4.....	126
5.19	Esecuzione MBR: Esempio di Pesata Becker da 5L Step 5.....	126
5.20	Esecuzione MBR: Esempio di Pesata Becker da 5L Step 6.....	127
5.21	Esecuzione MBR: Esempio di Pesata Becker da 5L Step 7.....	127
5.22	Esecuzione MBR: Esempio di Verifica PH soluzione Step 1	128
5.23	Esecuzione MBR: Esempio di Verifica PH soluzione Step 2	128
5.24	Esecuzione MBR: Esempio di Verifica PH soluzione Step 3	129
5.25	Esecuzione MBR: Esempio di Verifica PH soluzione Step 4	129
5.26	Esecuzione MBR: Esempio di Monitoraggio Real Time sullo stato di avanzamento delle Simulazioni Asettiche Step 1	130
5.27	Esecuzione MBR: Esempio di Monitoraggio Real Time sullo stato di avanzamento delle Simulazioni Asettiche Step 2	130
5.28	Esecuzione MBR: Esempio di Monitoraggio Real Time sullo stato di avanzamento delle Simulazioni Asettiche Step 3	131

5.29	Esecuzione MBR: Esempio di Monitoraggio Real Time sullo stato di avanzamento delle Simulazioni Asettiche Step 4	131
5.30	Esempio di Registrazione dei Vassoi in Cartaceo	132
5.31	Esempio di Registrazione dei Vassoi in PAS-X Step 1	133
5.32	Esempio di Registrazione dei Vassoi in PAS-X Step 2	133
5.33	Formula per il Calcolo del valore "V" in modalita Cartacea	134
5.34	Formula per il Calcolo del valore "V" integrata in PAS-X.....	134
5.35	Formula per il Calcolo del valore di "Nr Totale Tubofiale" integrata in PAS-X.....	134
5.36	Gestione MBR: Esempio di MBR Design che abilita la sperlatura simultanea fino a 15 postazioni.....	135
5.37	Esecuzione MBR: Esempio di Sperlatura in contemporanea fino a 2 operatori per la singola postazione di lavoro Step 1	135
5.38	Esecuzione MBR: Esempio di Sperlatura in contemporanea fino a 2 operatori per la singola postazione di lavoro Step 2.....	136
5.39	Esecuzione MBR: Esempio di Sperlatura in contemporanea fino a 2 operatori per la singola postazione di lavoro Step 3.....	136
5.40	Esecuzione MBR: Esempio di Calcolo automatico delle tubofiale massime sperlabili Step 1.....	136
5.41	Esecuzione MBR: Esempio di Calcolo automatico delle tubofiale massime sperlabili Step 2.....	137
5.42	Grafico di Confronto tra Processo di Revisione Cartaceo vs. MES	143

Elenco delle tabelle

5.1	Confronto del Numero di Formule eseguite tra processo Cartaceo e Digitale	139
-----	--	-----

Introduzione

L'evoluzione digitale sta trasformando radicalmente il panorama aziendale, inclusa l'industria farmaceutica, che si trova di fronte alla sfida di sfruttare le nuove tecnologie per migliorare l'efficienza operativa, la qualità del prodotto e la conformità normativa. In questo contesto, l'integrazione del Manufacturing Execution System (MES) assume un ruolo fondamentale nella strategia di digitalizzazione aziendale, consentendo di ottimizzare i processi produttivi e di massimizzare le prestazioni aziendali.

Il presente studio si concentra sull'analisi dell'impatto dell'integrazione del MES nella roadmap di digitalizzazione di un'azienda farmaceutica, con particolare attenzione agli effetti sulla qualità dei processi produttivi. Attraverso un'indagine dettagliata, ci proponiamo di valutare come l'adozione del MES possa influenzare la qualità e l'efficacia delle attività produttive, con benefici tangibili per l'intera organizzazione.

Nella prima parte di questa tesi, verrà esplorato il contesto attuale dell'industria farmaceutica in relazione alla digitalizzazione e alle sfide che le aziende affrontano nel perseguire la trasformazione digitale. Si analizzeranno le tendenze emergenti nel settore e le opportunità offerte dalle tecnologie digitali per migliorare le operazioni aziendali.

Successivamente, si approfondirà il concetto di MES e il suo ruolo nel miglioramento dei processi produttivi. Attraverso l'analisi di casi studio e l'esame di esperienze pratiche, si cercherà di comprendere come l'integrazione del MES possa

influenzare positivamente la qualità e l'efficienza delle attività produttive.

Infine, verrà condotta un'analisi approfondita dell'implementazione del MES all'interno della roadmap di digitalizzazione dell'azienda farmaceutica presa in esame. Si esploreranno gli impatti sulla qualità dei processi produttivi e come un sistema MES possa risolvere criticità e problemi legati al processo di produzione cartaceo.

Capitolo 1

Industria 4.0

La Quarta Rivoluzione Industriale è un termine che si riferisce ad una nuova fase di trasformazione industriale e sociale caratterizzata dall'integrazione di tecnologie digitali avanzate nei processi produttivi, nella comunicazione e nei servizi. Questa fase è stata associata ad una serie di innovazioni tecnologiche che stanno cambiando radicalmente il modo in cui viviamo, lavoriamo e interagiamo con il mondo intorno a noi. Essa è strettamente correlata al concetto di **Industria 4.0**, termine coniato in Germania, ma di portata globale. Rappresenta la quarta rivoluzione industriale, che segue le fasi della meccanizzazione, della produzione in serie e dell'automazione. Questo nuovo modello non riguarda solo l'adozione di singole tecnologie, ma l'integrazione sinergica di molteplici sistemi per migliorare la produzione, l'efficienza e la flessibilità. In sintesi, la Quarta Rivoluzione Industriale è un termine più ampio che descrive una fase di trasformazione economica e sociale guidata dalla tecnologia digitale, mentre l'Industria 4.0 è una visione specifica di come queste tecnologie possono essere applicate per trasformare l'industria manifatturiera. Entrambi i concetti rappresentano la transizione verso un futuro digitale e interconnesso, in cui le tecnologie digitali sono sempre più integrate nei processi industriali e nella vita quotidiana. Il termine **industrie 4.0** (scritto così, in tedesco) sarebbe stato utilizzato per la prima volta all'Hannover Messe, una fiera sulle tecnologie industriali, per

poi essere sdoganato negli anni successivi da gruppi di lavoro del governo federale. Oggi la Germania è, non a caso, considerata uno dei paesi di avanguardia in un processo che vede coinvolti grossi gruppi industriali, poli universitari e startup tecnologiche agevolate a livello fiscale. Le fabbriche del futuro non saranno più semplici centri di produzione, ma "**fabbriche intelligenti**" in cui macchinari, dispositivi e sistemi sono interconnessi attraverso l'Internet delle cose e l'analisi dei dati. Questa interconnessione consente una maggiore automazione, monitoraggio in tempo reale e gestione basata sui dati, portando ad un significativo aumento dell'efficienza, flessibilità e personalizzazione nella produzione. Con l'uso esteso di tecnologie come l'intelligenza artificiale, il machine learning, la stampa 3D e la robotica avanzata, l'Industria 4.0 offre opportunità senza precedenti per ottimizzare i processi produttivi, ridurre i costi e creare nuovi prodotti e servizi innovativi.

1.1 Tecnologie Abilitanti

Le tecnologie che abilitano il concetto di Industria 4.0 sono riportate di seguito.

1.1.1 Internet delle cose

Una delle tecnologie abilitanti fondamentali dell'Industria 4.0 è l'**Internet of Things (IoT)**. Questa tecnologia consente agli oggetti di comunicare tra loro attraverso reti digitali, consentendo la raccolta e l'analisi in tempo reale di grandi quantità di dati. I sensori integrati in macchinari, prodotti e processi consentono la creazione di una "**fabbrica intelligente**". L'Internet delle cose è una rete di dispositivi fisici, come sensori, telecamere, veicoli, elettrodomestici e altri oggetti incorporati con software, sensori e connessioni di rete che consentono loro di raccogliere e scambiare dati. In altre parole, si tratta di un sistema di oggetti interconnessi attraverso Internet, capaci di comunicare tra di loro e con altri sistemi, senza richiedere l'intervento umano diretto. L'obiettivo principale dell'IoT è quello di consentire agli oggetti di

raccogliere e condividere informazioni in tempo reale per migliorare l'efficienza, creare nuove opportunità di business, ottimizzare processi e migliorare la qualità della vita, prevedere guasti, ridurre gli sprechi e aumentare l'efficienza complessiva.

1.1.2 Intelligenza artificiale e machine learning

Negli ultimi anni un concetto di particolare interesse in ambito tecnologico è quello di **Intelligenza Artificiale**. Si tratta di un ramo dell'informatica che permette la programmazione e progettazione di sistemi sia hardware che software che permettono di dotare le macchine di determinate caratteristiche che vengono considerate tipicamente umane quali, ad esempio, le percezioni visive, spazio-temporali e decisionali. Si tratta cioè, non solo di intelligenza intesa come capacità di calcolo o di conoscenza di dati astratti, ma anche e soprattutto di tutte quelle differenti forme di intelligenza che sono riconosciute dalla teoria di Gardner, e che vanno dall'intelligenza spaziale a quella sociale, da quella cinestetica a quella introspettiva. Un sistema intelligente, infatti, viene realizzato cercando di ricreare una o più di queste differenti forme di intelligenza che, anche se spesso definite come semplicemente umane, in realtà possono essere ricondotte a particolari comportamenti riproducibili da alcune macchine. Associato a questo concetto vi è quello del **machine learning** (in italiano apprendimento automatico), una particolare branca dell'informatica che può essere considerata una parente stretta dell'intelligenza artificiale. Il machine learning è costituito da differenti meccanismi che permettono a una macchina intelligente di migliorare le proprie capacità e prestazioni nel tempo. La macchina, quindi, sarà in grado di imparare a svolgere determinati compiti migliorando, tramite l'esperienza, le proprie capacità, le proprie risposte e funzioni. Alla base dell'apprendimento automatico ci sono una serie di differenti algoritmi che, partendo da nozioni primitive, sapranno prendere una specifica decisione piuttosto che un'altra o effettuare azioni apprese nel tempo. Ambedue i concetti possono apportare numerosi vantaggi all'interno di un'industria 4.0 quali ottimizzazione della produzione, miglioramento della

manutenzione preventiva e sviluppo di sistemi di produzione autonomi.

1.1.3 Cloud computing ed Edge computing

L'espressione «**cloud computing**», letteralmente, significa «nuvola informatica» e, in buona sostanza, consiste in risorse informatiche distribuite in remoto. Con tale termine ci si riferisce ad un insieme di tecnologie e di modalità di fruizione di servizi informatici che favoriscono l'utilizzo e l'erogazione di software, la possibilità di conservare e di elaborare grandi quantità di informazioni via internet. Esso costituisce, quindi, una forma d'immagazzinamento e archiviazione di dati, informazioni e contenuti digitali (file, fotografie etc.) in una piattaforma intangibile; un nuovo modo di salvare e conservare dati sorto con lo sviluppo delle nuove tecnologie. È, pertanto, quell'insieme di tecnologie che permette l'erogazione di un servizio offerto da un provider a un utente, consistente nel memorizzare/archiviare e/o elaborare dati, grazie all'utilizzo di risorse hardware/software che sono allocate in internet. Il cloud computing svolge un ruolo fondamentale nell'ambito dell'Industria 4.0, offrendo una serie di vantaggi e possibilità di innovazione per le aziende manifatturiere. Il cloud permette alle aziende di accedere ai dati provenienti dai loro impianti e macchinari da qualsiasi luogo e in qualsiasi momento. Questo è particolarmente utile per la **gestione remota delle operazioni**, il monitoraggio delle prestazioni e il controllo della produzione. I dati raccolti dai sensori e dai dispositivi connessi possono essere archiviati e analizzati nel cloud. Le capacità di **analisi avanzate**, come il machine learning e l'intelligenza artificiale, possono essere sfruttate per estrarre insight preziosi dai dati e ottimizzare i processi produttivi. Il cloud facilita la **collaborazione** tra diversi team e partner aziendali, consentendo la condivisione sicura dei dati e delle informazioni. Questo favorisce la cooperazione tra reparti aziendali, fornitori e clienti, migliorando l'efficienza e la trasparenza delle operazioni. Esso offre alle aziende la flessibilità di scalare le risorse informatiche in base alle esigenze del momento. Questo è particolarmente importante in un'industria in cui le richieste di

produzione possono variare notevolmente nel tempo. Un altro aspetto importante è la **sicurezza dei dati** infatti i fornitori di servizi cloud investono pesantemente in misure di sicurezza per proteggere i dati dei loro clienti. Utilizzare soluzioni cloud può quindi offrire un livello aggiuntivo di sicurezza rispetto all'archiviazione dei dati su server locali. Inoltre molte aziende potrebbero non avere le risorse per sviluppare internamente soluzioni avanzate come l'analisi dei big data o l'intelligenza artificiale. Utilizzando servizi cloud, possono accedere a queste tecnologie senza dover investire in hardware o competenze specializzate.

Il termine in lingua inglese, **edge computing** (in lingua italiana elaborazione al margine), prende spunto dalla parola "edge" che significa "angolo, estremità o margine" per fare riferimento al fatto che con questo approccio progettuale l'elaborazione dei dati avviene in maniera decentralizzata, in opposizione a quella centralizzata tipica del cloud computing. Il termine si riferisce più a un'architettura che a una tecnologia specifica. Esso permette di elaborare grosse quantità di dati prodotti localmente ed eventualmente inviare a sistemi remoti una loro elaborazione molto più compatta. L'edge computing è un modello di calcolo distribuito nel quale l'elaborazione dei dati avviene il più vicino possibile a dove i dati vengono generati, migliorando i tempi di risposta e risparmiando sulla larghezza di banda. Elaborando i dati più vicino alla loro fonte, l'edge computing riduce il **tempo necessario per il trasferimento** dei dati tra i dispositivi e i data center, garantendo tempi di risposta più veloci per le applicazioni. L'edge computing può aiutare a ridurre la quantità di dati che deve essere trasmessa ai data center centrali o al cloud, il che può portare a significativi risparmi di **larghezza di banda**, specialmente in ambienti con connettività di rete limitata o volumi elevati di dati. Le architetture di edge computing sono più resilienti alle interruzioni o ai guasti di rete, poiché possono continuare a **operare autonomamente** anche quando la connettività al cloud è persa. Inoltre esso consente l'elaborazione distribuita, consentendo alle organizzazioni di scalare le proprie risorse di calcolo in modo più efficiente mediante il dispiegamento di no-

di edge aggiuntivi secondo necessità. In ambito di **Privacy e sicurezza** dei dati, elaborando i dati sensibili localmente, l'edge computing può contribuire a risolvere le preoccupazioni sulla privacy e i requisiti normativi minimizzando la necessità di trasmettere dati su reti pubbliche o memorizzarli in luoghi centralizzati. Infine l'edge computing consente l'analisi in tempo reale dei flussi di dati, consentendo alle organizzazioni di ottenere **insight immediati**.

Molte organizzazioni adottano un **approccio ibrido**, combinando cloud computing ed edge computing. I dati vengono elaborati inizialmente sul campo (edge) per le necessità immediate, mentre alcuni dati vengono inviati al cloud per l'analisi approfondita e l'archiviazione. Il cloud computing e l'edge computing si integrano per offrire una soluzione più completa. L'edge computing fornisce l'elaborazione locale, mentre il cloud offre risorse di archiviazione scalabili e potenza di calcolo.

1.1.4 Big data e analisi dei dati

Il termine **'Big data'** si riferisce a insiemi di dati estremamente grandi e complessi che non possono essere gestiti, elaborati o analizzati facilmente utilizzando le applicazioni tradizionali di elaborazione dati. Questi insiemi di dati comprendono tipicamente dati strutturati, semistrutturati e non strutturati provenienti da varie fonti, tra cui sensori, social media, registrazioni di transazioni, attività su internet e altro. Nel 2001, l'allora vicepresidente e Service Director dell'azienda Meta Group descrisse in un report il "Modello delle 3V", relativo alle 3 V dei Big Data: Volume, Velocità, Varietà. Con il passare degli anni e con il conseguente sviluppo della letteratura in tal senso, ci si rese conto della necessità di mettere in risalto altre caratteristiche tali da definire come questi nuovi dati debbano essere utilizzati: Veridicità e Valore.

- **Volume:** "More isn't just more. More is different" così scriveva Chris Anderson sul magazine Wired nel 2008.

Il volume dei dati rappresenta sicuramente la caratteristica che più facilmente si può accostare ai big data, visto che con questo termine si fa riferimento alla dimensione del fenomeno che genera la cosiddetta datasfera. Una mole di dati sempre maggiore deriverà dal consumo di video online e dalla presenza di sensori legati all'IoT, dai quali ci si aspetta una crescita esponenziale, grazie all'avvento delle connessioni 5G. Altro fattore che contribuisce all'aumento dei volumi di dati raccolti è sicuramente la riduzione dei costi di raccolta degli stessi.

- **Varietà:** La varietà dei dati si riferisce all'eterogeneità nelle fonti sorgenti dei dati, nei formati con cui vengono acquisite le informazioni e nella rappresentazione e analisi dei dati immagazzinati che vengono classificati in tre categorie differenti: dati strutturati, semistrutturati e non strutturati. I **dati strutturati** sono organizzati secondo uno schema rigido e predefinito. Sono tipicamente memorizzati in database relazionali, dove ogni elemento di dati è associato a un campo o attributo specifico. I **dati semistrutturati** non seguono uno schema rigido come i dati strutturati, ma hanno una struttura parziale o flessibile. Anche se hanno una certa struttura, non tutti i dati devono rispettare lo stesso formato. Questi dati sono comuni in molte applicazioni web e sistemi di gestione delle informazioni. Infine i **dati non strutturati** non seguono alcuno schema specifico e possono essere di natura molto diversa. Questo tipo di dati comprende testo libero, come e-mail, documenti di testo, post sui social media, ma anche immagini, audio e video.
- **Velocità:** La velocità è un aspetto critico dei big data che indica la rapidità con cui i dati vengono generati, raccolti e processati. Con l'avvento dell'elaborazione dei dati in tempo reale, i sistemi di big data devono essere in grado di gestire flussi di dati ad alta velocità senza ritardi significativi. Questo è particolarmente importante in scenari in cui è necessario prendere decisioni istantanee o monitorare continuamente eventi in tempo reale, come nel caso

delle transazioni finanziarie, del monitoraggio dei sensori IoT, o nell'analisi delle interazioni degli utenti sui social media. L'elaborazione in tempo reale richiede una combinazione di tecnologie e architetture progettate per gestire i flussi di dati in modo efficiente e affidabile.

- **Veridicità:** Tra gli addetti al settore, alcuni usano dire “Bad data is worse than no data”. I dati devono essere affidabili, raccontare il vero. Con i Big Data questa sfida è ancora più difficile da affrontare: cambiando le tecnologie di gestione dei dati, cambia la velocità con la quale i dati vengono raccolti e aumentano le fonti. La qualità e l'integrità delle informazioni rimane però un pilastro imprescindibile per dar vita ad analisi che siano utili e affidabili. Per garantire la veridicità dei dati, le organizzazioni devono adottare pratiche e processi adeguati, tra cui: validazione dei dati; gestione della qualità dei dati; sicurezza dei dati; monitoraggio dei dati; documentazione dei dati.
- **Valore:** Questa V si concentra sull'importanza di estrarre valore dai dati attraverso l'analisi e l'applicazione dei risultati ottenuti. L'obiettivo finale dei big data è utilizzare le informazioni per prendere decisioni migliori, scoprire nuove opportunità, migliorare l'efficienza operativa e generare valore per le organizzazioni.

1.1.5 Automazione avanzata e robotica

In un momento storico contraddistinto da una domanda che cambia a ritmi sempre più veloci e da frequenti quanto improvvisi shock dell'offerta, alle aziende manifatturiere servono sistemi produttivi flessibili, oltre che efficienti, che consentano loro di ridurre i tempi di consegna e i costi operativi. L'insieme delle tecnologie che risponde oggi a questa esigenza di flessibilità ed efficienza è ricompreso tra le tecnologie abilitanti dell'Industria 4.0 sotto il nome di Advanced Manufacturing Solutions. Fulcro di queste soluzioni è l'**Automazione avanzata**. L'automazione avanzata si rife-

risce all'uso di tecnologie e sistemi avanzati per automatizzare processi complessi, ridurre il coinvolgimento umano e migliorare l'efficienza, la precisione e la velocità delle operazioni. Questa forma di automazione va oltre la semplice sostituzione delle attività manuali con procedure automatiche e coinvolge l'impiego di tecnologie avanzate come l'intelligenza artificiale, l'apprendimento automatico, la robotica, l'IoT e la blockchain per automatizzare processi più sofisticati e decisioni più complesse. L'Automazione, infatti, esiste sin dalla metà del Novecento, quando l'avvento di PLC e robot consentì, appunto, di automatizzare le catene di montaggio. Si trattava però di tecnologie che erano unicamente appannaggio delle grandi imprese con produzioni fortemente standardizzate e quindi sinonimo di rigidità. Concetto gemello a quello dell'automazione avanzata è la **Robotica**. Secondo il RIA (Robot Institute of America) il robot è “un manipolatore multifunzionale riprogrammabile, progettato per movimentare materiali, pezzi, utensili o attrezzi speciali attraverso movimenti variabili programmati per l'esecuzione di una varietà di operazioni”. La robotica svolge un ruolo fondamentale nell'ambito dell'Industria 4.0, contribuendo a trasformare i processi produttivi e migliorare l'efficienza, la precisione e la flessibilità delle operazioni industriali. Grazie all'integrazione di tecnologie avanzate come l'intelligenza artificiale, il machine learning, la computer vision e IoT, i robot possono operare in modo autonomo e collaborativo all'interno degli ambienti di lavoro. I robot possono eseguire una vasta gamma di compiti senza la necessità di intervento umano diretto, aumentando l'efficienza e riducendo gli errori. Una particolare tipologia di robot è denominata COBOT ovvero robot collaborativi che sono progettati per lavorare in stretta collaborazione con gli esseri umani, consentendo la flessibilità nelle operazioni di produzione e adattandosi facilmente a diverse attività. I robot sono integrati in reti intelligenti e possono comunicare tra loro e con altri sistemi di produzione per ottimizzare le operazioni e rispondere alle esigenze in tempo reale. Grazie ai sensori integrati e all'analisi dei dati in tempo reale, i robot possono rilevare precocemente i guasti imminenti e pianificare interventi di manutenzione prima che si verifichino

problemi critici. La robotica inoltre consente la produzione personalizzata su larga scala, consentendo alle aziende di soddisfare le esigenze specifiche dei clienti in modo efficiente ed economicamente conveniente, sempre in accordo con il concetto di ambiente di lavoro sicuro poiché progettati con sistemi di sicurezza avanzati.

1.1.6 Convergenza IT e OT

Il settore dell'**Information Technology** riguarda i sistemi e le infrastrutture informatiche utilizzate per la gestione dei dati, il networking, il software aziendale, la sicurezza informatica e altre attività legate alla gestione delle informazioni all'interno dell'azienda mentre quello dell'**Operation Technology** racchiude sistemi utilizzati per monitorare, controllare e automatizzare i processi fisici all'interno delle attività industriali, come macchinari, sensori di produzione, sistemi di controllo industriale e sistemi di automazione. La convergenza tra IT e OT funge da catalizzatore per l'interazione sinergica di queste tecnologie, consentendo una maggiore automazione, ottimizzazione e innovazione nei processi industriali. Attraverso questa interconnessione, le aziende possono creare ecosistemi digitali integrati in grado di adattarsi rapidamente alle mutevoli esigenze di produzione e di rispondere in modo efficiente alle sfide del mercato. Unendo i dati provenienti dai sistemi IT e OT, le aziende possono ottenere una visione più completa e approfondita delle loro operazioni. Questo consente una migliore analisi dei dati e una presa di decisioni più informata. L'integrazione di sistemi IT e OT consente l'automazione e l'ottimizzazione dei processi industriali, migliorando l'efficienza operativa e riducendo i costi. L'utilizzo dei dati provenienti dai sistemi OT integrati con le analisi avanzate fornite dalle tecnologie dell'informazione consente la manutenzione predittiva delle apparecchiature e dei macchinari industriali, riducendo il downtime non pianificato e ottimizzando la manutenzione preventiva. Infine la convergenza tra IT e OT richiede una maggiore attenzione alla sicurezza informatica, poiché aumenta il rischio di minacce e vulnerabilità. Tuttavia, un approccio integrato alla sicurezza può aiutare

a proteggere sia i sistemi IT che quelli OT da cyber attacchi e intrusioni.

1.1.7 Sicurezza e Cybersecurity

La **sicurezza e la cybersecurity** giocano un ruolo fondamentale nell'Industria 4.0, dove le aziende integrano sempre più tecnologie digitali nei loro processi produttivi e nelle infrastrutture industriali. L'adozione di tecnologie come l'IoT, i sistemi cyber-physical (CPS), l'edge computing e il cloud computing comporta un aumento della superficie di attacco e delle potenziali minacce alla sicurezza. L'aumento dell'interconnessione e della digitalizzazione espone le infrastrutture industriali a una serie di minacce, tra cui malware, attacchi ransomware, hacking, furto di dati, manipolazione dei dispositivi IoT e interruzioni delle operazioni. Gli oggetti connessi all'IoT presentano vulnerabilità uniche a causa della loro natura distribuita e della limitata capacità di sicurezza. È essenziale implementare misure di sicurezza a livello di dispositivo, come l'autenticazione, la crittografia e gli aggiornamenti regolari del firmware. I dati sensibili raccolti dagli ambienti industriali devono essere protetti da accessi non autorizzati e da potenziali violazioni della privacy. Ciò richiede l'implementazione di misure di crittografia, accesso controllato e monitoraggio costante dei dati. I sistemi cyber-physical, inoltre, integrano informatica e controllo fisico dei processi industriali, rendendoli vulnerabili ad attacchi che possono influenzare direttamente il mondo fisico. È necessario implementare misure di sicurezza per proteggere questi sistemi da intrusioni e manipolazioni. Un aspetto molto delicato è quello della gestione delle identità e degli accessi, fondamentale per garantire che solo le persone autorizzate possano accedere ai sistemi e ai dati sensibili. Questo include l'implementazione di politiche di accesso basate sui ruoli e l'autenticazione a più fattori. La consapevolezza e la formazione degli utenti sono quindi cruciali per prevenire le minacce alla sicurezza, poiché la maggior parte degli incidenti di sicurezza è causata da errori umani. È importante educare il personale sull'importanza della sicurezza informatica e sulle best practice per evitare attacchi. In ottica

industriale è necessario implementare sistemi di monitoraggio in tempo reale per rilevare e rispondere rapidamente agli eventi di sicurezza. Questo include l'uso di sistemi di rilevamento delle intrusioni, analisi dei log e procedure di risposta agli incidenti. Le aziende devono essere conformi alle normative e ai regolamenti relativi alla sicurezza dei dati e alla privacy, come il GDPR in Europa o il NIST Framework negli Stati Uniti. Ciò richiede la messa in atto di politiche e procedure per garantire la conformità alle normative.

1.2 Digitalizzazione

Il concetto che permette l'utilizzo di queste tecnologie è quello della **Digitalizzazione**, profondamente ed intrinsecamente collegato con l'Industria 4.0. La digitalizzazione è il processo di conversione di informazioni analogiche in forma digitale, cioè in dati che possono essere rappresentati, elaborati e memorizzati utilizzando numeri binari (0 e 1). Questo processo coinvolge la trasformazione di segnali fisici, come testo, immagini, suoni e video, in una forma digitale che può essere facilmente manipolata, trasmessa e archiviata su dispositivi elettronici, come computer o dispositivi mobili. La digitalizzazione ha avuto un impatto significativo in numerosi settori, tra cui l'industria, la comunicazione, l'istruzione, la medicina e molti altri. Ha reso possibile l'automazione di molti processi, la condivisione rapida ed efficiente delle informazioni attraverso reti di computer e Internet, nonché lo sviluppo di nuove tecnologie e servizi basati su dati digitali. Alcuni dei vantaggi della digitalizzazione includono una maggiore efficienza operativa, una migliore accessibilità alle informazioni, la riduzione dei costi di archiviazione e distribuzione dei dati, nonché la creazione di nuove opportunità per l'innovazione e lo sviluppo di nuovi prodotti e servizi. Tuttavia, la digitalizzazione presenta anche sfide, come la sicurezza informatica, la privacy dei dati e la necessità di garantire l'accesso equo e universale alle tecnologie digitali.

Capitolo 2

Manufacturing Execution System

La norma ANSI/ISA-95, o semplicemente ISA-95, è uno standard internazionale sviluppato dall'International Society of Automation (ISA) che fornisce un framework completo per l'integrazione dei sistemi di controllo dei processi industriali (livello di produzione) con i sistemi di gestione aziendale (livello aziendale). Questo standard è progettato per aiutare le aziende a migliorare l'efficienza operativa, la qualità del prodotto e la visibilità lungo l'intera catena del valore.

2.1 Gli organi ANSI-ISA-MESA

Lo standard ANSI/ISA-95 nasce dalla cooperazione di due organizzazioni internazionali: l'American National Standard Institute (ANSI) e l'International Society of Automation (ISA)

2.1.1 ANSI American National Standard Institute

ANSI è una delle principali organizzazioni americane che si occupa della creazione, promulgazione e uso di standard. ANSI è un'organizzazione privata non-profit fondata il 19 Ottobre 1918, la sua mission è quella di accrescere sia la competitività del business americano sia la qualità della vita promuovendo la conformità e l'ade-

sione a standard comuni. ANSI è affiliata con altre importanti organizzazioni che si occupano di standard quali:

- **ISO: International Organization for Standardization**
- **IEC: International Electrotechnical Commission**

2.1.2 ISA International Society of Automation

ISA è un'organizzazione internazionale non-profit che si occupa di redigere standard sull'automazione. Fu fondata nel 1945 in Pennsylvania, USA, e oggi conta ben 28.000 soci proveniente da più di 100 paesi diversi. L'obiettivo dell'organizzazione è, oltre a quello di redigere standard sull'automazione per l'industria, fare studi di ricerca e sviluppo per nuove tecnologie, fornire formazione professionale, pubblicare libri e tenere conferenze sui temi emergenti dell'automazione.

2.1.3 MESA International

Vi è inoltre una terza organizzazione internazionale che si occupa di sistemi MES è la MESA International (MESA, Manufacturing Execution Systems Association). MESA è un'associazione di commercio fondata nel 1992 e rappresenta gli sviluppatori e i venditori di MES, dei prodotti e dei servizi relativi al MES. MESA si occupa di redigere periodicamente documentazione legata ai sistemi MES, di organizzare conferenze e corsi di formazione.

2.2 Struttura dello Standard ANSI/ISA-95

Lo standard ANSI/ISA-95 è suddiviso in quattro parti e definisce un modello di riferimento comprensivo di gerarchie e interfacce standard tra i vari livelli di un'organizzazione manifatturiera.

- **Modelli e terminologia:** questa parte contiene la definizione della terminologia e dei modelli adottati nello standard, inoltre in essa è presente la definizione di un modello di riferimento gerarchico che suddivide i sistemi di produzione e di gestione aziendale in diversi livelli funzionali. Questo modello aiuta a comprendere le interazioni tra i sistemi e a stabilire interfacce standard tra di essi.
- **Definizione degli attributi dei modelli:** se nella prima parte sono stati presentati dei modelli E-R(Entità-Relazione) per la gestione delle informazioni, nella seconda parte si definisce in dettaglio gli attributi delle entità e delle relazioni. La norma fornisce linee guida per integrare i sistemi di controllo dei processi (come SCADA e PLC) con i sistemi di gestione aziendale (come ERP e MES). L'integrazione dei dati e delle informazioni tra questi sistemi consente una maggiore visibilità e un controllo più efficace delle operazioni.
- **Definizione dei protocolli di comunicazione:** questa parte definisce protocolli di comunicazione standard per lo scambio di dati e informazioni tra i vari livelli del sistema. Questo assicura una comunicazione affidabile e consistente tra i sistemi, riducendo la complessità e i costi di integrazione.
- **Definizione dell'interoperabilità dei sistemi:** l'obiettivo principale della norma è garantire l'interoperabilità tra i sistemi di produzione e di gestione aziendale, consentendo il flusso efficiente di informazioni e dati attraverso l'intera organizzazione.

2.3 Modello Gerarchico

Il modello gerarchico evidenzia il rapporto tra il dominio delle operazioni e del controllo manifatturiero e i domini degli altri sistemi di impresa tramite due modelli di gerarchie:

- Gerarchia funzionale
- Gerarchia dell'equipaggiamento

2.3.1 Gerarchia Funzionale

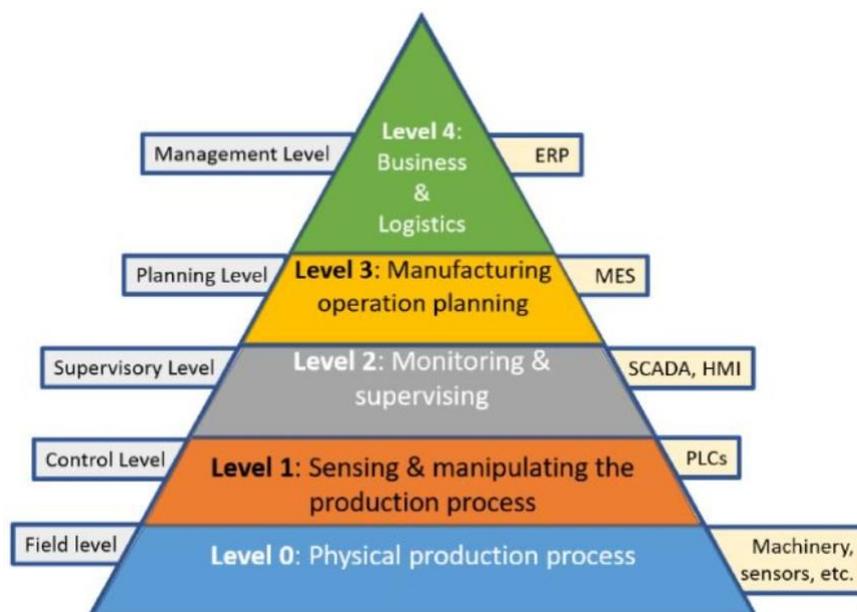


Figura 2.1: Piramide dell'Automazione

La gerarchia funzionale ha lo scopo di mettere in evidenza le macro funzioni aziendali di un'organizzazione coinvolta nel manifatturiero. Lo standard definisce cinque livelli gerarchici, ognuno dei quali delinea una macrofunzione:

- **LIVELLO 4:** definisce le attività correlate al **business**. A questo livello si trovano i sistemi di gestione aziendale come ERP (Enterprise Resource Plan-

ning). Questi sistemi sono progettati per gestire le attività aziendali a livello strategico, coordinando una vasta gamma di funzioni e processi aziendali. Un sistema ERP consente la **pianificazione e l'allocazione efficiente delle risorse** aziendali, compresi materiali, manodopera e macchinari. Questo può includere la gestione degli inventari, la pianificazione della produzione e la gestione dei fornitori. I sistemi ERP gestiscono l'intero ciclo di vita degli **ordini**, dall'acquisizione dei materiali alla consegna dei prodotti finiti ai clienti. Ciò include la gestione degli ordini di acquisto, la pianificazione della produzione, la gestione delle consegne e la fatturazione. Questi sistemi inoltre integrano funzionalità di **contabilità finanziaria** per la gestione delle transazioni finanziarie, la generazione di report finanziari e la gestione delle attività di bilancio. Questo comprende anche la gestione dei conti fornitori e dei conticlienti. Essi includono anche funzionalità per la gestione delle risorse umane, come la gestione della presenza, la gestione delle prestazioni e la formazione del personale e forniscono strumenti per l'analisi dei dati e la generazione di report aziendali, consentendo ai dirigenti di monitorare le prestazioni aziendali, identificare tendenze e prendere decisioni informate.

- **LIVELLO 3:** definisce le attività concernenti il **flusso di lavoro** finalizzate alla produzione. Questo livello gestisce le attività di pianificazione, scheduling e controllo della produzione. Include sistemi come MES (Manufacturing Execution Systems), che coordinano le attività di produzione e ottimizzano l'utilizzo delle risorse. Questo livello sarà in seguito ulteriormente approfondito.
- **LIVELLO 2:** definisce le attività di **monitoraggio e controllo** dei processi fisici. Qui si trovano i sistemi di supervisione del processo, come SCADA (Supervisory Control and Data Acquisition). I sistemi SCADA **monitorano in tempo reale i dati** provenienti dai dispositivi di campo e dai sistemi di controllo del processo, come sensori e PLC. Questi dati includono informazioni su vari parametri come temperatura, pressione, flusso e livello. SCADA forn-

sce un'**interfaccia utente grafica** che consente agli operatori di visualizzare i dati di processo in forma di grafici, diagrammi e schemi facilitando la comprensione delle condizioni operative e l'individuazione di eventuali anomalie. Essi inoltre consentono un'attività molto importante nelle Industrie 4.0, ovvero il **controllo remoto** delle attrezzature e dei processi attraverso l'invio di comandi ai dispositivi di campo. Questo consente agli operatori di intervenire sul processo anche da remoto, ad esempio per modificare i setpoint o attivare/-disattivare dispositivi. Lo SCADA è in grado di generare **allarmi e notifiche** in caso di situazioni anomale o di superamento dei limiti predefiniti. Questo avvisa gli operatori di potenziali problemi e consente loro di prendere provvedimenti immediati per risolverli. I sistemi SCADA registrano e **archiviano i dati di processo** nel tempo, consentendo l'analisi delle tendenze e delle prestazioni passate. Questo supporta il miglioramento continuo dei processi e l'ottimizzazione delle operazioni.

- **LIVELLO 1:** definisce le attività coinvolte nel **rilevamento e manipolazione** dei processi fisici. A questo livello si trovano i sistemi di controllo di processo, come PLC (Controller Logico Programmabile) e DCS (Sistemi di Controllo Distribuito), responsabili della supervisione e del controllo delle operazioni di produzione in tempo reale. I sistemi al livello 1 sono responsabili della **supervisione e del controllo** delle attività di produzione in tempo reale. Monitorano costantemente i parametri di processo e regolano le attrezzature per garantire che il processo funzioni in modo efficiente e sicuro. I PLC e i DCS **regolano gli input e gli output** del processo in base alle istruzioni di controllo programmate. Ciò include il monitoraggio dei sensori per rilevare variazioni nelle condizioni di processo e l'attivazione degli attuatori per regolare il flusso di materiali o l'operatività delle apparecchiature. I sistemi al livello 1 infine si integrano con i sistemi di supervisione del processo al livello 2, come lo SCADA, per consentire agli operatori di monitorare e controllare i processi

in tempo reale attraverso un'interfaccia utente intuitiva.

- **LIVELLO 0:** riguarda i **processi fisici**. Questo è il livello più basso dellagerarchia e comprende i dispositivi fisici di campo come sensori, attuatori e strumenti di misurazione direttamente connessi ai processi di produzione. I dispositivi di campo sono fisicamente connessi ai processi di produzione, posizionati direttamente sul campo di lavoro o all'interno degli impianti industriali. Questa vicinanza fisica consente un monitoraggio e un controllo più immediato e reattivo delle operazioni.

2.3.2 Gerarchia dell'Equipaggiamento

Il modello gerarchico dell'equipaggiamento definisce per ogni livello funzionale l'area di responsabilità:

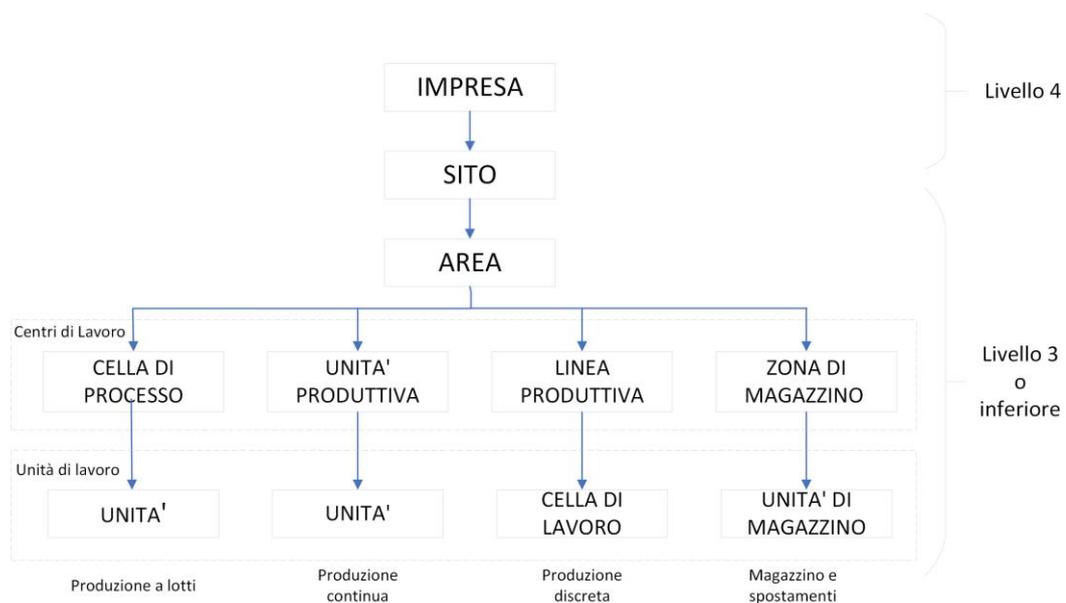


Figura 2.2: Gerarchia dell'Equipaggiamento

2.4 Manufacturing Execution System MES

2.4.1 Definizione

Il MES, acronimo di Manufacturing Execution System (Sistema di Esecuzione della Produzione), è un tipo di sistema informatico utilizzato nell'ambito dell'automazione industriale e della gestione della produzione. È definito come un insieme coordinato di hardware e software, che implementa le attività della gestione delle operazioni manifatturiere secondo lo standard ANSI/ISA-95. I suoi scopi principali sono di:

- **Fornire un modello reale per la pianificazione** grazie al controllo delle capacità delle risorse (personale, equipaggiamento e materie prime) e al monitoraggio delle attività del campo con precisione dell'ordine di ore o minuti. In tale modo i MES si rendono flessibili a cambiamenti di qualsiasi natura e pronti a rischedulare tempestivamente i piani di produzione.
- **Ottimizzare le operazioni manifatturiere** inteso come incremento delle performance della produzione a breve termine ossia nel contesto di un'attività manifatturiera si intende: riduzione dei costi, miglioramento della qualità e riduzione del tempo di ciclo. Tali ottimizzazioni sono rese possibili dai MES poiché essi prevedono per ogni operazione l'analisi dei relativi dati raccolti, consentendo così di individuare i miglioramenti attuabili o le eventuali cause che limitano il valore degli indici di performance (**KPI - Key Performance Indicator**).
- **Aumentare l'integrazione con il livello di business**, che costituisce un cardine fondamentale della progettazione dei sistemi MES. Tale obiettivo è perseguito definendo chiaramente quali siano i flussi di informazione scambiati dal MES al sistema di business e viceversa: l'efficienza dello scambio di tali informazioni incide sull'efficienza generale dell'intero processo di impresa. Questo obiettivo è stato raggiunto anche grazie alla stesura dello standard

ANSI/ISA-95, il quale specifica tutti i flussi informativi che possono essere inviati o ricevuti dal MES.

I sistemi MES appartengono al terzo livello della piramide e consentono la comunicazione tra Enterprise Resource Planning ERP e SCADA.

2.4.2 Funzioni del MES all'interno di un'azienda farmaceutica

Il ruolo principale di un sistema MES è quello di garantire un **monitoraggio** in tempo reale delle operazioni di produzione, raccogliendo e analizzando dati provenienti dai dispositivi di campo e dai sistemi di controllo. Attraverso questo monitoraggio costante, il MES permette di mantenere sotto controllo lo stato delle attività di produzione, identificando tempestivamente eventuali deviazioni o problemi.

Inoltre, il MES svolge un ruolo attivo nel **controllo delle operazioni di produzione**, regolando le attività in base alle specifiche di processo e alle richieste del programma di produzione. Questo include l'avvio e l'arresto delle macchine, il cambio di settaggi e la gestione delle risorse disponibili, come manodopera e materiali.

Grazie alle funzionalità di **pianificazione e scheduling**, il MES supporta la gestione delle attività di produzione, aiutando a determinare l'ordine delle operazioni, le priorità di lavorazione e le tempistiche necessarie per rispettare gli obiettivi produttivi. Inoltre, offre **strumenti di tracciabilità** che consentono di seguire il percorso di produzione di ciascun prodotto, garantendo la conformità normativa e facilitando la gestione dei reclami o delle richieste di rintracciabilità.

Infine, il MES fornisce **report** dettagliati sulle prestazioni di produzione e strumenti di analisi per identificare tendenze, inefficienze e opportunità di miglioramento. Queste informazioni sono fondamentali per prendere decisioni informate e ottimizzare le operazioni di produzione, contribuendo così al successo complessivo dell'organizzazione manifatturiera.

2.4.3 Vantaggi del MES all'interno di un'azienda farmaceutica

L'implementazione di un Manufacturing Execution System (MES) all'interno di un'azienda produttiva farmaceutica offre una serie di vantaggi cruciali che contribuiscono a migliorare diversi aspetti delle operazioni di produzione e della gestione complessiva dell'azienda.

Innanzitutto, il MES migliora significativamente la **qualità** del prodotto farmaceutico. Grazie al monitoraggio continuo dei processi di produzione, il sistema assicura il rispetto delle specifiche di processo e delle rigorose normative di qualità proprie del settore farmaceutico. Questo è di fondamentale importanza per garantire la sicurezza e l'efficacia dei farmaci prodotti, riducendo al minimo i rischi di difetti o non conformità. Nei processi di produzione basati su documentazione cartacea, fino al 20% delle deviazioni sul lotto sono causate da errore umano. Le soluzioni MES, invece, guidano l'operatore attraverso l'intero processo di produzione, riducendo così l'incidenza degli errori umani, implementando le migliori pratiche comprovate e garantendo la trasparenza necessaria per l'analisi dei dati dei processi critici per la qualità.

In aggiunta, il MES contribuisce a ridurre il **tempo di produzione**. Attraverso la pianificazione e l'ottimizzazione delle attività di produzione, il sistema permette di ridurre i tempi di ciclo e di aumentare l'efficienza complessiva dei processi. Questo si traduce in una maggiore reattività dell'azienda alle esigenze del mercato e nella possibilità di produrre e consegnare i farmaci in modo più rapido ed efficiente. Una soluzione MES progettata ad hoc per le aziende farmaceutiche e biotecnologiche, come Werum PAS-X MES, ottimizza il passaggio dalla fase preclinica alla fase di produzione industriale. Inoltre, i MES permettono lo sviluppo di **Master Batch Record** di alta qualità in una fase iniziale del processo grazie all'uso di librerie standardizzate e al ricorso alle migliori pratiche di progettazione del settore. Le soluzioni

MES consentono quindi di velocizzare la modellazione del processo produttivo garantendo la scalabilità dei volumi di produzione ed un tempo di commercializzazione più veloce.

Un altro beneficio importante è la **digitalizzazione** dei processi di produzione (PAPERLESS). Eliminando la dipendenza dai processi cartacei, il MES consente una gestione completamente digitale delle attività di produzione. Questo non solo riduce il rischio di errori umani migliorando quindi la qualità del processo, ma semplifica anche la tracciabilità dei dati e migliora la gestione dei documenti, contribuendo a una maggiore efficienza operativa complessiva. Infatti, nei processi che si basano su documentazione cartacea, gli errori umani sono inevitabili, così come i ritardi dovuti a flussi informativi subottimali e lenti. I processi digitali sono più veloci, meno soggetti ad errori e possono essere controllati molto più efficacemente. Tutto questo sottintende, anche grazie al MES, una riorganizzazione coerente dei processi in supporto alla produzione per soddisfare richieste di mercato sempre più specifiche e complesse. Le soluzioni MES possono essere sfruttate per innovare le Operations con uno sguardo rivolto al futuro ed ottenere così livelli di competitività più elevati.

Inoltre, il MES aumenta l'**efficienza generale** delle operazioni aziendali. Grazie alla gestione centralizzata delle attività di produzione e alla riduzione dei processi manuali, il sistema permette di massimizzare l'utilizzo delle risorse disponibili e di ridurre i costi operativi complessivi. Il MES è sinonimo di **garanzia della qualità** ed aiuta a creare processi più efficienti con tempi di revisione dei lotti e di produzione più brevi. Nei processi di produzione basati su documentazione cartacea, il controllo qualità dei lotti prodotti richiede diverse ore. Nella produzione digitalizzata, invece, il controllo qualità può avvenire parallelamente alla produzione, ed è automaticamente monitorato dal MES sui parametri critici ed anomalie riscontrate potendo così rilasciare un lotto entro pochi minuti. Inoltre, i processi digitalizzati possono essere automatizzati facilmente e la disponibilità di dati di produzione in tempo reale aiuta ad ottimizzare i processi stessi e ad aumentare l'efficienza delle

linee produttive.

Il MES può contribuire a garantire la **conformità alle GMP** (Good Manufacturing Practice) e ridurre i rischi in tre aree cruciali: processi conformi, integrità dei dati e documentazione sufficiente. L'utente è guidato elettronicamente durante l'intero processo di produzione, dalla pesatura e dosaggio alla produzione dei lotti fino al confezionamento. Il sistema guida l'operatore tramite semplici istruzioni, quali ad esempio, scansionare i codici a barre delle materie prime, o eseguire controlli sulle fasi di lavorazione. Inoltre, il MES impedisce l'utilizzo attrezzature o materiali non idonei, rileva le deviazioni e le misure in tempo reale senza dover necessariamente accedere al Batch Record Report. In questo, il MES può aiutare a garantire conformità alle linee guida di qualità FDA ed alle GMP, a condizione che il sistema risponda pienamente ai requisiti funzionali della produzione farmaceutica e biotecnologica secondo lo standard ANSI/ISA 95 e supporti verticalmente tutta la produzione compresi vaccini, biofarmaci, solidi o liquidi. Il MES consente inoltre il tracciamento del prodotto e fornisce la documentazione digitale completa delle azioni e dell'utilizzo del materiale ad ogni destinazione con la massima trasparenza. Naturalmente, le aziende devono assicurarsi che il proprio MES supporti i requisiti di integrità dei dati proposti dagli organismi di regolamentazione quali, ad esempio, FDA, EMA, AIFA, CFDA e OMS.

Complessivamente, l'implementazione di un MES rappresenta un investimento prezioso per un'azienda farmaceutica, portando una serie di vantaggi tangibili che contribuiscono a rafforzare la competitività e la reputazione dell'azienda nel settore. Grazie alla sua capacità di migliorare la qualità del prodotto, ridurre i tempi di produzione, digitalizzare i processi, aumentare l'efficienza e garantire la conformità normativa, il MES si conferma come uno strumento essenziale per l'eccellenza operativa e il successo nel mercato farmaceutico.

Capitolo 3

Analisi AS IS

3.1 MERCK SERONO SPA

Merck è una delle aziende farmaceutiche e biotecnologiche leader a livello mondiale, con una vasta presenza internazionale. La divisione Merck Serono è un'importante sottosezione dell'azienda, che si è concentrata sulla ricerca, lo sviluppo e la produzione di farmaci innovativi.

- **Storia e Background**

Merck Serono rappresenta una presenza significativa a Bari, contribuendo allo sviluppo scientifico e tecnologico della regione. L'azienda si impegna costantemente nella ricerca e nello sviluppo di farmaci innovativi, concentrandosi su aree terapeutiche cruciali come neurologia, oncologia, malattie metaboliche e fertilità. Lo stabilimento Merck Serono S.p.A. di Modugno-Bari sorge nell'area industriale di Modugno. Il sito si trova in una posizione strategica, data la prossimità con le principali arterie di comunicazione stradale, ferroviaria ed aerea e la vicinanza al prestigioso e completo polo universitario barese. Presente su una estensione di 125.000 metri quadri, lo stabilimento consta di più corpi di fabbrica: quelli più significativi ed estesi della Produzione, il complesso dei Laboratori, il Magazzino, i corpi ancillari di servizio delle officine e

utilities, e quelli degli uffici amministrativi e di Direzione. Lo Stabilimento di Modugno-Bari, in qualità di impianto “fill & finish”, garantisce l’intero processo produttivo a partire dalla preparazione del farmaco biotecnologico fino alla spedizione in circa 150 Paesi nel Mondo. Avviato nel 1992, lo stabilimento ha iniziato le attività con le produzioni di prodotti liofilizzati iniettabili. Nel corso degli anni, grazie ad una serie di investimenti mirati e all’installazione di due nuove linee di riempimento asettico per forme liquide, è divenuto centro di eccellenza e stabilimento di punta del Gruppo Merck per la produzione di farmaci aseptici in siringhe, tubofiale (cartucce) e flaconi. Continuando nel percorso di crescita e miglioramento dei processi, lo stabilimento ha sviluppato un’elevata competenza tecnica finalizzata all’assemblaggio ed al confezionamento di dispositivi medici (medical devices), a mezzo di linee dedicate robotizzate di ultima generazione. Lo Stabilimento Merck di Modugno-Bari produce una elevata percentuale dei farmaci biotecnologici del Gruppo e dispone di sofisticati sistemi di **controllo della qualità**. Il Sito di Modugno-Bari è autorizzato da numerose Autorità Sanitarie Internazionali tra cui AIFA ed FDA. Il 20 maggio 2014 Merck ha avviato un nuovo progetto di realizzazione di una linea di produzione sotto isolatore completamente automatizzata, in grado di confezionare farmaci in flaconi. A completare la maxi operazione di ammodernamento e potenziamento anche un magazzino automatizzato con una capacità di stoccaggio di 5400 posti Pallet suddivisi tra temperatura ambiente e temperatura controllata e una nuova area di ispezione visiva (sperlatura) dei farmaci con macchine altamente innovative.

A conferma dell’importanza strategica del sito di Modugno-Bari per il Gruppo Merck, le attività di ammodernamento e potenziamento proseguono: il 3 ottobre 2017 è stato ufficializzato un progetto per una nuova linea di produzione sotto isolatore completamente automatizzata per farmaci in tubofiale (cartucce). Successivamente, il 04 Aprile 2019 è stato ufficializzato un investimento

per un nuovo edificio che ospiterà l'area di produzione dedicata ad accogliere la nuova linea di riempimento per siringhe sotto isolatore. In parallelo, è stata costruita anche una nuova palazzina che ospita i nuovi uffici amministrativi e direzionali, oltre alla nuova area di vestizione per l'ingresso alle aree di produzione per il personale di produzione e confezionamento. Lo stabilimento di Modugno-Bari nel periodo 2015 – 2019 ha realizzato un valore di esportazione annuo medio di oltre 1 Miliardo di Euro, ed è il primo esportatore di Bari e Provincia (32% dell'export per quest'area). Tale valore è pari al 4% all'export farmaceutico italiano. In tema di certificazioni, un importante traguardo è stato raggiunto nel 2008: lo stabilimento di Modugno-Bari consegue la Best 4, ovvero ottiene le certificazioni ambientale ISO 14001:2004, di salute e sicurezza nei luoghi di lavoro OHSAS 18001:2007, di qualità ISO 9001:2008 e di responsabilità sociale SA 8000:2008. Negli anni a seguire si è aggiunta la certificazione EN 16001 convertita poi nella ISO 50001:2011 (Certificazione per l'uso e la gestione dell'Energia), grazie ai suoi elevati standards tecnici: a partire dal Gennaio 2007, infatti, lo stabilimento di Modugno-Bari produce in totale autonomia l'energia elettrica e termica necessaria al suo funzionamento grazie ad un sistema di trigenerazione, completamente rinnovato nel 2019. Il miglioramento continuo dei processi e il mantenimento del sistema di gestione dell'energia ha permesso al sito di Bari-Modugno di completare con successo durante l'anno 2020 la transizione alla nuova versione della norma ISO 50001:2018. Strategiche inoltre sono state le transizioni alle nuove norme ISO 14001:2015 e ISO 45001:2018, che hanno introdotto un approccio innovativo in merito alla valutazione rispettivamente del rischio ambientale e della salute e sicurezza nei luoghi di lavoro. Ad oggi il sito Merck Serono di Modugno-Bari ha in essere e mantiene le certificazioni ISO 14001:2015, ISO 45001:2018, e ISO 50001:2018.

- **Contributi e Innovazioni**

La sede di Merck Serono a Bari svolge un ruolo fondamentale nella produzione di farmaci di alta qualità, investendo in tecnologie all'avanguardia e adottando processi innovativi per garantire la produzione di medicinali affidabili e sicuri per i pazienti. La collaborazione con istituti di ricerca e università locali ha contribuito allo sviluppo di nuove terapie e alla crescita del settore farmaceutico nella regione. Merck Serono ha investito in programmi di ricerca avanzata e sviluppo farmaceutico nella regione della Puglia. Collaborazioni con istituti di ricerca locali, università e centri di eccellenza scientifica hanno portato alla creazione di sinergie per lo sviluppo di nuove terapie e trattamenti per malattie croniche e gravi.

- **Impegno Sociale e Ambientale**

Merck Serono dimostra un forte impegno sociale e ambientale, adottando pratiche sostenibili nell'ambiente lavorativo e promuovendo iniziative di responsabilità sociale d'impresa. L'azienda ha supportato progetti volti a migliorare la salute e il benessere della comunità locale, oltre a impegnarsi attivamente nella riduzione dell'impatto ambientale delle proprie attività.

- **Ruolo nella Comunità Locale**

La presenza di Merck Serono a Bari contribuisce alla creazione di opportunità occupazionali qualificate e ha sostenuto lo sviluppo economico della regione, mantenendo alti standard di ricerca e produzione farmaceutica. La presenza di Merck Serono fornisce opportunità di impiego per ricercatori, scienziati, professionisti del settore biotecnologico e farmaceutico, migliorando così l'offerta occupazionale per la comunità locale.

- **Sviluppo Economico e Industriale**

La presenza di Merck Serono ha un impatto significativo sullo sviluppo economico della regione, attraendo investimenti nell'industria farmaceutica e biotecnologica, promuovendo la crescita economica e l'innovazione nel settore.

– **Responsabilità Sociale d'Impresa e Iniziative Comunitarie**

L'azienda mostra costantemente un forte impegno nella responsabilità sociale d'impresa, supportando progetti e iniziative a beneficio della comunità locale. Queste iniziative potrebbero includere programmi educativi, iniziative sanitarie, progetti di volontariato e sostenibilità ambientale, contribuendo al miglioramento della qualità della vita nella regione.

– **Riconoscimenti e Collaborazioni**

Merck Serono ha ricevuto riconoscimenti o premi per i suoi contributi alla regione della Puglia, oltre a instaurare collaborazioni con enti locali, istituzioni pubbliche e organizzazioni non governative per promuovere lo sviluppo sociale, scientifico ed economico della zona. La presenza e l'operato di Merck Serono in Puglia sicuramente rappresentano un importante pilastro per la crescita e lo sviluppo della regione, contribuendo sia al progresso scientifico che alla crescita economica e sociale.

3.2 Processo di Simulazione Asettica

Il processo di simulazione asettica o più tecnicamente **Media Fill** è una pratica utilizzata nell'industria farmaceutica per valutare l'efficacia del processo di sterilizzazione di un determinato prodotto o di una formulazione farmaceutica. Consiste nell'eseguire simulazioni del processo di riempimento e chiusura delle fiale o degli altri contenitori utilizzando un mezzo di coltura sterile al posto del principio attivo. Il terreno nutritivo viene scelto in base alla quantità del prodotto e alla selettività, trasparenza, concentrazione e idoneità del terreno per la sterilizzazione. La simulazione del processo deve imitare nel modo più fedele possibile il processo asettico di routine e comprendere la sequenza di tutte le fasi produttive critiche.

Durante il test di Media Fill, vengono seguite le stesse procedure e parametri di sterilizzazione utilizzati per la produzione reale del prodotto. Le fiale o i contenitori riempiti con il mezzo di coltura vengono quindi sottoposti a processo di sterilizzazione, come l'autoclavaggio o l'irradiazione. Una volta sterilizzate, le fiale vengono analizzate per la presenza di eventuali contaminazioni.

Il Media Fill viene effettuato per garantire che il processo di riempimento e sterilizzazione sia in grado di produrre prodotti farmaceutici sterili e sicuri. È un importante strumento di controllo di qualità per la validazione dei processi di produzione e per soddisfare i requisiti normativi e le linee guida stabiliti dagli enti regolatori.

Per comprendere appieno il Media Fill, è importante delineare i passaggi che caratterizzano questo processo. Prima di tutto, è necessaria una fase di pianificazione e progettazione dettagliata che definisce le condizioni del test, compresi materiali, attrezzature, volumi coinvolti e criteri di accettazione dei risultati. Successivamente, è fondamentale preparare l'area di lavoro e le attrezzature, assicurandosi che siano sterilizzate e conformi agli standard asettici.

La preparazione del mezzo di riempimento è un altro passaggio chiave, poiché questo sostituto del principio attivo deve essere preparato e sterilizzato secondo le

procedure aziendali. Una volta completate queste fasi preliminari, si procede con l'esecuzione vera e propria del Media Fill. Durante questa fase, il mezzo di riempimento viene utilizzato per riempire le fiale o i flaconi seguendo le procedure standard, con estrema attenzione alla sterilità.

Il monitoraggio e il controllo giocano un ruolo essenziale durante l'intero processo di Media Fill. Vengono eseguiti controlli di qualità e monitoraggi per garantire la conformità alle specifiche stabilite, compreso il controllo della pressione dell'aria, la verifica della temperatura e dell'umidità e il campionamento per test microbiologici. Una volta completato il Media Fill, i risultati vengono attentamente analizzati per valutare l'efficacia del processo di riempimento e identificare eventuali deviazioni o anomalie.

Normalmente i test di simulazione del processo devono essere ripetuti per ogni squadra di lavoro e per ogni processo, due volte l'anno nell'industria farmaceutica e una volta all'anno in quella delle bevande. Nel caso di nuova facility, nuovo processo, nuova linea di produzione devono essere effettuati almeno tre Media Fill consecutivi con risultati conformi. Nessun lotto prodotto in seguito alla validazione con i tre Media Fill potrà essere rilasciato prima del rilascio di questi ultimi. Inoltre, è richiesta l'esecuzione dei test Media Fill ogni volta che si apporta qualche modifica sostanziale al processo asettico (es. cambio del personale, di componenti o attrezzature) o che insorgano prove della mancata sterilità del prodotto.

Durante i test "Media Fill" si parte dall'assunzione che tutti gli altri fattori che potrebbero interferire con la sterilità dei prodotti, come la sterilità dei contenitori e dei corrispondenti dispositivi di chiusura e l'efficienza dell'attrezzatura e delle fasi di filtrazione, siano soddisfacenti e convalidati separatamente. I risultati dei test "Media Fill" indicano quanto è probabile che durante il normale processo di riempimento si verifichi la contaminazione di un'unità.

3.3 Fasi del processo produttivo

Per analisi **AS IS** di un processo produttivo si intende un metodo utilizzato per comprendere lo stato attuale di un processo, sistema o situazione. Questa analisi si concentra sul documentare il modo in cui viene attualmente svolto il processo produttivo di simulazione aseptica Media Fill in una linea produttiva di cartucce/tubofiale sotto isolatore, senza apportare alcuna modifica o ottimizzazione al processo esistente. L'obiettivo principale di analisi è di fornire una base solida per l'identificazione delle inefficienze, dei problemi e delle opportunità di miglioramento del processo. Le fasi specifiche per la produzione del Media Fill sono le seguenti:

- **Pianificazione e ordine dei materiali tramite sistema ERP aziendaleSAP**
- **Approvvigionamento materiali magazzino**
- **Preparazione materiali (depirogenazione, lavaggio, sterilizzazione)**
- **Formulazione (Compounding)**
- **Riempimento (Filling)**
- **Ispezione visiva (Visual Inspection)**
- **Laboratorio microbiologico**

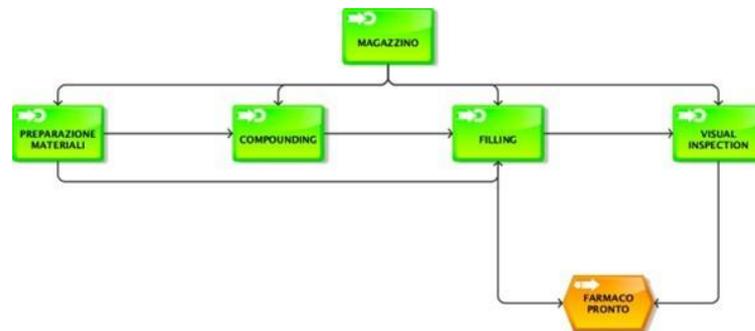


Figura 3.1: Flusso del Processo di Produzione Media Fill

Classificazione aree di produzione

Prima di approfondire ciascuna fase è necessario descrivere come le varie aree di produzione sono classificate. Esse sono classificate in base ai requisiti di controllo ambientale, come le aree di produzione standard e le aree a controllo ambientale rafforzato (ad esempio, le clean room) che richiedono standard più rigorosi per mantenere la purezza del prodotto oppure possono essere differenziate in base al livello di sterilità richiesto per il processo produttivo.

Grade	At rest (b)		In operation (b)	
	Maximum permitted number of particles/m ³ equal to or above (a)			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm (d)	5 µm
A	3 500	1 (e)	3 500	1 (e)
B (c)	3 500	1 (e)	350 000	2 000
C (c)	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D (c)	3 500 000	20 000	Not defined (f)	Not defined (f)

Figura 3.2: Classificazione aree produzione

- **CLASSE A:** locale ad atmosfera controllata, di classe ISO 5, che non deve superare il limite massimo di 3500 particelle per m³ di aria. Si tratta di aree in cui si eseguono operazioni ad alto rischio di contaminazione nella produzione dei farmaci, come ad esempio: zone di infialamento, tappatura e ghieratura
- **CLASSE B:** locale ad atmosfera controllata analogo al locale di classe A in fase “at rest”, ma che presenta una maggiore quantità di particelle durante la fase “in operation”. Si tratta di aree in cui si eseguono operazioni a rischio di contaminazione, come ad esempio l’area di preparazione materiali
- **CLASSE C:** locale ad atmosfera controllata dove non si deve superare il limite massimo di 352.000 particelle per m³ di aria. Nel locale devono essere garantiti un numero minimo di 20 ricambi/ore d’aria filtrata con filtri HEPA.
- **CLASSE D:** locale ad atmosfera controllata dove non si deve superare il limite massimo di 3.520.000 particelle per m³ di aria. Nel locale devono essere garantiti un minimo di 20 ricambi/ora d’aria filtrata con filtri HEPA
- **AREE A CONTAMINAZIONE CONTROLLATA:** ambiente costruito ed utilizzato in modo da minimizzare l’introduzione, la generazione e la ritenzione di particelle vitali e non vitali al suo interno, consentendo attività sensibili alla contaminazione. È un ambiente dove sono monitorati parametri rilevanti quali: temperatura, umidità relativa, numero di particelle, pressioni differenziali tra vari ambienti. In tutte le condizioni di operatività la ventilazione ad aria filtrata deve mantenere una sovrappressione rispetto alle zone circostanti di classe inferiore e garantire un efficace ricambio d’aria. Gli ambienti a contaminazione controllata sono progettati in modo da garantire il grado di purezza dell’aria voluto sia nella condizione di riposto (at rest: impianto completamente installato ed in funzione senza operatori) che in condizioni di operatività (in operation: impianto in funzione nella modalità stabilita ed in presenza di un numero specifico di operatori addetti)

- **PAL(Personal Air Lock):** locale necessario per il passaggio degli operatori da una stanza di classe inferiore ad una stanza di classe inferiore o viceversa
- **MAL(Material Air Lock):** locale necessario per il transito dei materiali da una stanza di classe inferiore ad una stanza di classe inferiore o viceversa.

3.3.1 Pianificazione e ordine dei materiali tramite sistema ERP aziendale SAP

Nel contesto di Merck Serono, il sistema ERP utilizzato è il software commerciale fornito da **SAP**, che offre una suite completa di soluzioni per la gestione aziendale. Per iniziare, è necessario avviare il software SAP e accedere utilizzando le credenziali personali, costituite da **nome utente** e **password**. Una volta effettuato l'accesso, si procede selezionando il modulo **Production Planning (PP)**.

All'interno di questo modulo, è possibile creare un nuovo ordine di produzione selezionando la transazione per la creazione del **Planned Order**, che consente di garantire la pianificazione della disponibilità di tutti i componenti necessari per la produzione. A questo punto, il sistema eredita automaticamente la **Bill Of Materials (BOM)** e i relativi cicli di lavoro precedentemente definiti nei **Master Data**. I Master Data sono dati fondamentali che definiscono materiali, prodotti, processi e controlli di qualità. Queste informazioni guidano tutte le fasi della produzione, garantendo coerenza, sicurezza e conformità normativa. Essenziali per un funzionamento efficiente e affidabile.

The screenshot displays the SAP 'Display material BOM: General Item Overview' window. The material is 'MEDIA FILL TUBO-FIALE B24' from plant 'Merck Serono S.p.A. Bari'. The table below lists the components:

Item	ICt	Component description	Quantity	U...	A...	Sls	P...	SortString
0100	L	SODIO IDRATO GOCCE PPA G	2	G				
0110	L	TSB VEGETABLE IRRADIATED	900	G				
0120	L	DIMETHICONE NF EMULSION 35%	0,171	KG				
0200	L	KLEENPAK CONNECTOR KPCHT02F6	2	PC				
0210	L	KLEENPAK CONNECTOR KPCHT02M6	3	PC				
0220	L	COVER TYVEK Ø31 CM / Ø51 CM	1	PC				
0230	L	COVER TYVEK Ø66 CM / Ø76 CM	3	PC				
0240	L	COVER TYVEK 91CM X 91CM X 86CM	2	PC				
0250	L	F.MIL MTGR05000 AERVENT 50	2	PC				
0260	L	NOVASEPTUM GO BOTTLE 125ML	3	PC				
0270	L	NOVASEPTUM GO PORT PLUG	2	PC				
0280	L	Y CONNECTOR 1/2" PVDF	4	PC				
0300	L	F-MILLIDISK IDROF 02MMCGL20503	2	PC				
0310	L	FLT MILLI BARRIER 0.22MM	2	PC				
0320	L	DPTE BETABAG PU 100 L	4	PC				
0330	L	DPTE BETABAG PU 35 L	4	PC				
0340	L	CAPS CART 3ML WEST 6174 4023/50 RTP	30.000	PC				
0350	L	STOPPER CART WEST 4023/50 GREY 2229 R...	22.500	PC				
0360	L	CARTRIDGE 3ML NEXA PLUS	25.000	PC				
0370	L	CAPS 3ML V9967 FM 257/2 RTP	25.000	PC				
0380	L	STOPPER CART WEST 4023/50 GREY 2230 R...	21.000	PC				
0390	L	CARTR 3ML SCHOTT - FORMA VITRUM	25.000	PC				
0395	L	STOPPER DATWYLER V9282 FM 457/0 RTP	20.000	PC				
0400	L	SCATOLA TUBOFIALE PP500 (B+C)	50	PC				
0410	L	POLYETHYLENE 345X175X5 MM	100	PC				

Figura 3.3: Esempio di interfaccia SAP: Bill Of Materials Media Fill

Dopo aver completato questa fase, è possibile rilasciare il **Process Order**, che schedula temporalmente l'ordine all'interno del piano di produzione e rende disponibile l'esecuzione della produzione dopo aver eseguito numerosi controlli di coerenza ed integrità dei dati da parte del sistema SAP. Successivamente, viene stampata la **Component List**, un documento cartaceo che contiene informazioni dettagliate sui singoli materiali necessari e inviato alle diverse aree di produzione. Questo documento segue le norme GMP e include informazioni sul tipo di componente, lotto di riferimento, date di scadenza, quantità consumata e quantità avanzante (differenza tra la quantità pallettizzata inviata in produzione e la

3.3. FASI DEL PROCESSO PRODUTTIVO

quantità effettivamente utilizzata).

MERCK Component List		Material Number		Material Description		
Plant	Production scheduler	Order Type	Process Order	Batch Number	Quantity	
FIL		YTP1	50000010540	BA001463	12.000,000 PC	
Manufacturing date		Expiry date		Rounding Rule	Total Shelf life (D)	
				Q	0	
Comment				Date / Time	Signature	

Item	Material Code	Batch	Qty	Conver. factor	Consumed	Returned	Date
Lcat	Material Description	Manuf.Date	UOM	UOM	UOM	UOM	Signature
		Expiry Date					
0250		ITD73560	2,000				
L	F.MIL MTSR05000 AERVENT 50	01.03.2021 29.02.2024	PC				
0240		ITD80083	2,000				
L	COVER TYVEK 91CM X 91CM X 86CM	02.03.2022 01.03.2027	PC				
0230		ITD80537	2,000				
L	COVER TYVEK Ø66 CM / Ø76 CM	24.03.2022 23.03.2027	PC				
0220		ITD71192	1,000				
L	COVER TYVEK Ø31 CM / Ø51 CM	08.02.2021 07.02.2026	PC				
0360		ITD79208	20,000,000				
L	CARTRIDGE 3ML NEXA PLUS	28.01.2022 27.01.2027	PC				
0310		ITD80664	2,000				
L	FLT MILLI BARRIER 0.22MM	01.01.2022 31.12.2026	PC				
0300		ITD71692	2,000				
L	F-MILLIDISK IDRCF 02MMOGL20S03	01.02.2021 31.01.2026	PC				
0400		ITD80098	40,000				
L	SCATOLA TUBO FIALE PP500 (B+C)	18.03.2022 17.03.2027	PC				

Figura 3.4: Esempio di Component List

3.3.2 Approvvigionamento e trasporto materiali area magazzino

Approvvigionamento

In accordo con la schedulazione delle attività, nel momento in cui sono effettivamente necessari i materiali per ciascuna area di produzione, i responsabili dell'area magazzino si occupano della creazione del relativo **Warehouse Order** che raggruppano determinati **Warehouse Task** a seconda della posizione dei componenti all'interno del magazzino.

A questo punto iniziano le operazioni di prelievo e pallettizzazione dei componenti da parte degli operatori di magazzino. Essi prendono informazioni riguardo il tipo di componente e rispettive quantità dal loro ambiente di lavoro **Sap Extended Warehouse Management (EWM)**.

Una volta preparati i componenti viene stampato un documento **Picking Report** che dichiara le quantità effettivamente trasferite da parte dell'area di magazzino relative ad ogni singolo lotto e componente. Il Picking Report viene quindi consegnato ai reparti di produzione per poter essere confrontato, al termine della produzione, con la Component List per ottenere la riconciliazione delle quantità di ciascun componente.

Le quantità trasferite, infatti, sono spesso eccedenti (**Overpicking**) rispetto la richiesta della BOM per motivi relativi alla logistica e/o al mantenimento della sterilità dei componenti.

I pallet vengono quindi fisicamente inviati alle rispettive aree di produzione.

Trasporto

Lo spostamento dei componenti verso le aree di formulazione, che nel caso specifico del Media Fill sono esclusivamente eccipienti, quali Dimeticone, Soda(NaOH) e

TSB (brodo vegetale) avviene all'interno del **MAL** di magazzino e poi trasportato attraverso il corridoio CNC.

La ricezione di tutti gli altri materiali (non destinati alle operazioni di formulazione), avviene direttamente all'interno del corridoio principale, classificato come locale CNC (locale ad atmosfera controllata non classificata). Questo ambiente, non classificato, viene utilizzato al fine di controllare i parametri di temperatura e umidità relativa.

Inoltre tale locale è adibito alle seguenti attività:

- **Ricezione** dei materiali destinati alle attività di riempimento quali:
 - **Contenitori:** Flaconi, bottiglie, fiale, sacchetti o altri contenitori utilizzati per contenere il prodotto finito
 - **Tappi e chiusure:** Tappi, coperchi o altri dispositivi utilizzati per chiudere e sigillare i contenitori
 - **Strumenti di dosaggio:** Siringhe, pompe dosatrici o altri strumenti utilizzati per dosare e riempire i contenitori con il prodotto
 - **Materiali di imballaggio:** Guarnizioni, filtri, adesivi o altri materiali utilizzati per migliorare il processo di riempimento o garantire la qualità del prodotto finito

- **Stoccaggio** dei materiali da rendere al reparto magazzino ed allo stoccaggio temporaneo dei materiali destinati alle successive attività di sperlatura

I MAL sono caratterizzati da due porte interbloccate che prevengono l'apertura delle porte nelle due direzioni e in contemporanea, in sostanza, funziona come una sorta di camera a doppia porta. Gli operatori aprono una porta per entrare nell'area pulita o sterile, chiudendola dietro di loro, quindi solo dopo che questa porta è stata sigillata, si apre l'altra porta per entrare effettivamente nell'area pulita o sterile. Questo riduce la possibilità di contaminazione attraverso il flusso d'aria o il

contatto diretto. Il tempo in cui entrambe le porte restano chiuse è quello che serve a riportare in classe il locale. Questa modalità di funzionamento consente di “flussare” il materiale all’interno del MAL prima del trasferimento nell’area di destinazione.

3.3.3 Preparazione materiali

La prima fase dell'area di preparazione materiali consiste nel controllo della data di scadenza della taratura della strumentazione e del cleaning dei locali.

Ricezione materiali reparto Preparazione Materiali

Successivamente gli operatori effettuano la ricezione dei materiali nel MAL di magazzino confrontando i valori del Batch Record (BR) con quelli del picking report. Successivamente, dichiarano le quantità prelevate e quelle non utilizzate nella component list, inserendo il proprio nome, cognome, data e ora. I materiali, che in questo caso sono filtri, connettori (già sterilizzati), cover, vetreria vengono trasportati attraverso il corridoio CNC. Dopo, il materiale passa attraverso il MAL di Classe D, dove viene effettuata la pulizia del carrello di classe D presente all'interno del MAL. I materiali vengono trasferiti dal carrello di Classe D a quello di Classe C durante questo passaggio vengono decontaminati con panni al perossido e viene applicata un'etichetta "DA LAVARE" che identifica lo stato dei materiali. Quest'ultimo viene poi trasportato nel corridoio di Classe D e infine nel MAL di Classe C per il passaggio nella rispettiva classe. Nel MAL di Classe C, il materiale viene nuovamente decontaminato con panni al perossido e trasportato nel locale LAVAGGIO.

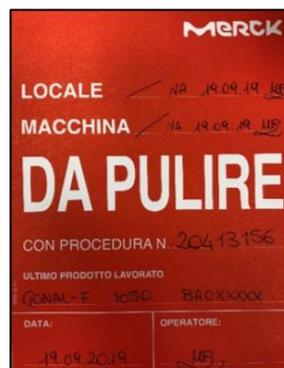


Figura 3.5: Esempio di etichetta semaforica indicante lo Status del materiale

L'operatore è tenuto, sia per il passaggio in Classe D che per quello in Classe C ad eseguire le operazioni di vestizione in accordo alle procedure.

Dunque, il processo sarà monitorato tramite un documento cartaceo, **Batch Record**, nel quale verranno inseriti tutti i dati relativi alla lavorazione che sta venendo eseguita. Il batch record rappresenta un documento essenziale e altamente regolamentato che accompagna ogni fase del processo di produzione di un particolare lotto di farmaci. È un resoconto dettagliato e completo di tutte le attività svolte durante la produzione, dalla preparazione delle materie prime alla consegna del prodotto finito. Questo documento inizia con le informazioni di base, come il numero del lotto, la data di produzione e le specifiche del prodotto. Ogni fase del processo di produzione è descritta in dettaglio, inclusi i metodi di preparazione, miscelazione, granulazione, compressione, rivestimento e confezionamento, se applicabili. Le condizioni operative come temperature, tempi e velocità sono accuratamente registrate, insieme a qualsiasi altra variabile critica del processo. Un aspetto cruciale del batch record è il **controllo di qualità**. Ogni batch viene sottoposto a una serie di test e verifiche per garantire che il prodotto finale soddisfi gli standard di qualità e le specifiche stabilite. Questo può includere test di purezza, potenza, uniformità, dissoluzione e sterilità, a seconda del tipo di farmaco. Ogni fase del batch record deve essere approvata e firmata da personale qualificato e autorizzato, dimostrando la conformità alle procedure stabilite e la revisione accurata di tutti i dati registrati. Inoltre, il batch record documenta ogni modifica apportata al processo di produzione o alle procedure, insieme alle giustificazioni e alle revisioni necessarie. Questo assicura una tracciabilità completa e trasparente di tutte le attività svolte durante la produzione del lotto. Una volta completato, il batch record viene conservato in modo sicuro e accessibile per un periodo di tempo specificato dalle normative, per consentire ispezioni, audit e ricerche in caso di necessità.

Questi registri sono dei documenti cartacei elaborati e stampati dagli operatori stessi che servono a dettagliare ulteriormente le loro attività in modo tale da tenere traccia più precisamente della data relativa a ciascuna attività come ad esempio veriche di taratura, shelf life (il periodo di tempo durante il quale la macchina può essere stoccata senza essere utilizzata prima che si deteriori o perda la sua efficacia), test di integrità (es. filtri o sonde di monitoraggio), allarmi precedenti o la verifica della scadenza di sterilità di ciascun materiale.

Pag. 2 di 2			
Verifica consequenzialità dei cicli da SCADA <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme			
Eseguito _____	Data _____	Controllato _____	Data _____
Note: _____			
Vessel utilizzato: <input type="checkbox"/> V da 25L <input type="checkbox"/> V da 60L <input type="checkbox"/> V da 80L <input type="checkbox"/> V da 200L			
Attività preliminari per SIP:			
Verifica dei flessibili necessari per connessioni:			
<input type="checkbox"/> SIP su COP per V <i>(Utilizzare rispettivamente gli allegati 3e 4 per effettuare la verifica dei relativi rischi/flessibili da utilizzare)</i>			
Eseguito _____	Data _____	Controllato _____	Data _____
SIP: <input type="checkbox"/> SIP su COP			
Data avvio ciclo: _____			
Data sterilizzazione _____	Data lavaggio _____	$\Delta =$ _____	gg _____
Eseguito _____	Data _____	Controllato _____	Data _____
<input type="checkbox"/> Verificare la corrispondenza tra la versione della ricetta presente su HMI e la versione della ricetta riportata in procedura <i>(Notificare sempre prima dell'avvio ciclo di SIP che all'interno dell'usung sia presente la cartuccia filtrante)</i>			
<input type="checkbox"/> Utilizzo clamp con sensore			
<input type="checkbox"/> Avvio ciclo SIP			
Eseguito _____	Data _____	Controllato _____	Data _____
Verifica fine ciclo: Batch ID _____			
<input type="checkbox"/> Verifica parametri previsti nell'istruzione operativa (sezione SIP)			
<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme			
Controllato: _____ Data: _____			
Verifica rugosità effettuata il _____ Prossima verifica da effettuare entro il _____			
Dati riportati da _____ Data _____			
<input type="checkbox"/> Notifica e messa al Riparto Manutenzione e/o Riparto Automazione: Notifica SAP n°: _____			
Compilato da: _____			
<input type="checkbox"/> Rif. Deviazione: _____ (in caso di non conformità)			
Note: _____			

* Ciclo inviato dal Riparto			
Nome programma: _____	Batch ID _____		
In accordo a Notifica n° _____	Protocollo _____	Albo _____	
Eseguito _____	Data _____	Controllato _____	Data _____
Note: _____			

*campo da compilare in caso di invio sull'equipment di un ciclo non produttivo a carico di personale non afferente al Riparto Preparazione Materiali (Technical Service, Environmental Monitoring...) E barrare i campi non compilati.			

Figura 3.7: Esempio di Registro COP/SOP

come attrezzature in acciaio inossidabile, contenitori in vetro o in plastica resistente al calore, tubi, tappi e altri componenti duri) o depirogenati tramite forno (Componenti in vetro, come fiale, flaconi, ampolline, cartucce e siringhe preriempite oppure materiali sensibili al calore, come materiali in plastica o gomma che potrebbero deformarsi o danneggiarsi se esposti a temperature elevate).

Carichi autoclave

Autoclave - Carico 1B - lotto TSB		
Attrezzatura utilizzata <input type="checkbox"/> Autoclave Steelco (AU011)	Shelf life attrezzatura [conforme] <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	Eseguito <input type="text"/> Data <input type="text"/> Controllato <input type="text"/> Data <input type="text"/>
Filtro MTGR05000 <input type="text"/>		
Avvio ciclo: nr. progressivo <input type="text"/>		
	Eseguito <input type="text"/>	Data <input type="text"/>
	Controllato <input type="text"/>	Data <input type="text"/>
Termine ciclo: <input type="checkbox"/> conforme		
	Eseguito <input type="text"/>	Data <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> non conforme	Controllato <input type="text"/>	Data <input type="text"/>

Figura 3.9: Esempio di BR cartaceo: Carico Autoclave

Allegato 1: Registro Autoclave Steelco AU011

Operazione di pulizia di inizio ciclo			
Da inizio: _____	Da fine: _____		
Eseguito da: _____	Data: _____	Controllato da: _____	Data: _____
Test i risulta vuoto?			
Verificare sul panel prova dell'incendio			
Eseguito da: _____	Data: _____	Nr. programma: _____	Batch ID: _____
Controlli di fine ciclo:			
Verificare il numero progressivo ingranato nel tempo ¹ (non quello precedentemente eseguito)			
Conforme: si o no	Eseguito da: _____	Data: _____	Controllato da: _____
Verificare parametri del ciclo sul panel sul e assenza di allarmi. In caso di non superamento, non proseguire con la sterilizzazione e avvisare immediatamente il Responsabile.			
<i>Nota: Non tenere vuoto, verificare in 10 min che la pressione non vada al 1.3 mbar, rispetto al valore rilevato dopo i 5 min di stabilizzazione iniziale.</i>			
Valore Min. riscaldato: _____	Valore Max. riscaldato: _____		
Conforme: si o no	Eseguito da: _____	Data: _____	Controllato da: _____
Ciclo di sterilizzazione: La verifica comprende che non sia steruato lo sterico con un quantitativo del 50% della temperatura e la qualità dell'umidità e che il fine ciclo non sia riuscito.			
Verifica stato senza la cura: data scadenza (incluso periodo di conservazione): _____			
Verifica stato senza la cura: data scadenza (incluso periodo di conservazione): _____			
Conforme: si o no	Verificato da: _____	Data: _____	
Verifica integrità tonde di monitoraggio: Verificato da: _____ Data: _____			
Verifica ultimo Bowie-Dick test: Verificato da: _____ Data: _____			
Data: _____	Nr. programma: <input type="checkbox"/> 7Z (Materiali / Vuoto)	Batch ID: _____ [*]	
	<input type="checkbox"/> 4 (Sterilizzazione Macchina e Filtro Aria)		
	<input type="checkbox"/> 4 (Prova Integrità Filtro Aria)		
	<input type="checkbox"/> 5 (Prova Bowie-Dick)		
Prodotto: <input type="checkbox"/> Gonil F	Lotto: _____	<input type="checkbox"/> Salben	Lotto: _____
	<input type="checkbox"/> _____		<input type="checkbox"/> _____
Descrizione carico: <input type="checkbox"/> Carico 1B	<input type="checkbox"/> Carico 4B		
<input type="checkbox"/> Carico 2B	<input type="checkbox"/> Carico 3B		
Eseguito da: _____	Data: _____	Controllato da: _____	Data: _____
Controlli di fine ciclo:			
nr. progressivo: _____ Verificare il numero progressivo ingranato nel tempo con quello precedentemente eseguito			
Conforme: si o no	Eseguito da: _____	Data: _____	Controllato da: _____
Verificare parametri del ciclo sul panel sul e assenza di allarmi. In caso di non superamento, non proseguire con la sterilizzazione e avvisare immediatamente il Responsabile.			
Ora inizio ciclo: _____	Ora fine ciclo: _____	Tempo di sterilizzazione: _____	130 min (sterilizzazione F1100)
			130 min (sterilizzazione Car 200)
			130 min (test Bowie-Dick)
Temperatura di sterilizzazione: Min. _____ (NLT 121) Max: _____ (NMT 122) p ≥ 2090 mbar			
Ciclo Conforme: si o no	Materiali conforme (assenza di condensa) si o no		
Eseguito: _____	Data: _____	Controllato: _____	Data: _____
Verifica viraggio indicatore chimico Bowie-Dick test			
conforme: si o no	_____		
Eseguito da: _____	Data: _____	Controllato da: _____	Data: _____
Notifiche emesse al Reparto Manutenzione: n° _____			
Operazione di pulizia di fine ciclo			
Da inizio: _____	Da fine: _____		
Eseguito da: _____	Data: _____	Controllato da: _____	Data: _____

*E: tempo non utilizzato verranno annullati con data e sigla

Pag. 1/1

Figura 3.10: Esempio di Registro Autoclave

Carichi Forno

Forno		
Attrezzatura utilizzata	Shelf life attrezzatura [conforme]	Eseguito _____ Data _____
Forno Steelco SD-P 804 130-47/1-003	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Controllato _____ Data _____
<input type="checkbox"/> Carico F2		
Avvio ciclo:		
nr. progressivo _____	Eseguito _____ Data _____	
	Controllato _____ Data _____	
Termine ciclo:		
<input type="checkbox"/> conforme	Eseguito _____ Data _____	
<input type="checkbox"/> non conforme	Controllato _____ Data _____	

Figura 3.11: Esempio di BR cartaceo: Carico Forno

Allegato 1: Registro Forno STEELCO 130-47/L-003 MOD. SD-P 804

Operazione di pulizia di inizio ciclo	
Ors inizio: _____	Ors fine: _____
Eseguito da _____	Data _____ Controllato da _____ Data _____
<p>Avvio ciclo: <i>Prima di procedere con le deprogenazioni dei carichi, verificare la velocità della macchina e, se scaduta, avvisare il Responsabile di Riparto o persona da lui delegata.</i></p> <p>Verifica shelf life macchina: <input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME</p> <p><i>Prima dell'avvio ciclo, verificare sul pannello operatore della macchina che i Set Point impostati corrispondano a quelli validati</i></p> <p>Verifica set points: <input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME</p> <p>Identificativo Programma: <input type="checkbox"/> 30 (deprogenazione)</p> <p>Verifica pulizia materiale: <input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME</p> <p>Descrizione carico: <input type="checkbox"/> Carico F2 (ciclo 30 Deprogenazione)</p> <p>Prodotto: <input type="checkbox"/> Genal-F Lotto: _____ <input type="checkbox"/> Salsen Lotto: _____ <input type="checkbox"/> _____ Lotto: _____</p> <p>Eseguito da _____ Data _____ Controllato da _____ Data _____</p> <p>Controlli di fine ciclo: <i>Verificare parametri del ciclo sul print out e assenza di allarmi.</i></p> <p>Batch ID: _____ ora fine ciclo _____</p> <p>Temperatura di Deprogenazione: $\geq 224^{\circ}\text{C}$ (Ciclo 30) Tempo di Deprogenazione: ≥ 144 min Ciclo conforme: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no</p> <p>Eseguito da _____ Data _____ Controllato da _____ Data _____</p> <p>Notifiche emesse al Riparto Manutenzione: n° _____</p> <p>Descrizione notifica: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
Operazione di pulizia di fine ciclo	
ora inizio: _____	ora fine: _____
Eseguito da _____	Data _____ Controllato da _____ Data _____
<p>* Ciclo inviato dal Riparto</p> <p>Id programma: _____ Batch ID: _____</p> <p>In accordo a Notifica n° _____ Protocollo _____ Altro _____</p> <p>Eseguito da _____ Data _____ Controllato da _____ Data _____</p> <p>Note:</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
<p><small>Evitare di compilare in caso di invio sull'equipaggiamento di un ciclo non produttivo a carico di personale non afferente al Riparto (Progenazione Materiali/Techinal Service, Environmental/Idontamop...), Se non è campo non compilare.</small></p>	

Figura 3.12: Esempio di Registro Forno

A questo punto i materiali pronti vengono stoccati in armadi e resi disponibili al prelievo da parte delle varie aree di produzione, durante questa fase viene applicata su ciascun materiale un'etichetta "**MATERIALE PULITO**" che identifica il loro stato.

Etichetta MERCK MATERIALE PULITO con campi per dati e codice a barre.

MERCK

MATERIALE PULITO

ultimo prodotto lavorato

lotto

data

scadenza

firma

Rit. WI Cod:

<input type="checkbox"/> 20000341	<input type="checkbox"/> 20131441	<input type="checkbox"/> 20000355
<input type="checkbox"/> 20013208	<input type="checkbox"/> 20C13503	<input type="checkbox"/> 20034109
<input type="checkbox"/> 20076445	<input type="checkbox"/> 20C29520	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 20179482	<input type="checkbox"/> Lavaggio	<input type="checkbox"/> Rilavaggio

Figura 3.13: Esempio di etichetta semaforica indicante lo Status del materiale

3.3.4 Formulazione (Compounding)

Ricezione materiali Reparto Formulazione

In questa fase gli operatori di formulazione si recano al Material Air Lock (MAL) di magazzino per prelevare i materiali necessari, confrontando i valori del Batch Record (BR) con quelli del picking report. Successivamente, dichiarano le quantità prelevate e quelle non utilizzate nella component list, inserendo il proprio nome, cognome, data e ora.

I materiali, eccipienti contenuti in flaconi, vengono trasportati in vaschette di sicurezza etichettate come "ESTERNO", quindi riposte in una vetrinetta scorrevole attraverso il corridoio CNC. Dopo, il materiale passa attraverso il MAL di Classe D, dove viene effettuata la pulizia del carrello di classe D presente all'interno del MAL. Gli eccipienti vengono trasferiti dalle vaschette "ESTERNO" a quelle "INTERNO", durante questo passaggio vengono decontaminati con panni al perossido; successivamente, le vaschette vengono caricate sul carrello di Classe D. Quest'ultimo viene poi trasportato nel corridoio di Classe D e infine nel MAL di Classe C per il passaggio nella rispettiva classe. Nel MAL di Classe C, il materiale viene nuovamente decontaminato con panni al perossido.

Anche in questo caso l'operatore è tenuto, sia per il passaggio in Classe D che per quello in Classe C, ad eseguire le operazioni di vestizione in accordo alle procedure.

Successivamente, l'operatore preleva il carrello dal PAL di Classe C e lo trasporta nel reparto di formulazione. Quest'area è divisa in due zone delimitate da una cortina in plastica dura, all'interno delle quali avvengono le operazioni di **"pesata"**. Poiché si tratta di un'area "Aperta", è richiesto un flusso d'aria maggiore e la massima attenzione nei movimenti; ogni volta che l'operatore esce dalla zona di pesatura e rientra, deve procedere alla decontaminazione delle mani

Attività di Formulazione

La prima fase del processo di formulazione consiste nella preparazione della stanza. Questa fase include la taratura delle bilance e del PHmetro, nonché il controllo funzionale dell'elettrodo del PHmetro. Successivamente, avviene il prelievo della vetreria dagli armadi di classe C e infine la pulizia e la sanitizzazione del locale, che comprende la pulizia dei pavimenti, delle superfici e delle pareti. La seconda fase del processo coinvolge l'accensione e la verifica funzionale della sonda per il controllo particellare. Tutte queste operazioni vengono registrate sul Batch Record cartaceo, rendendo il processo piuttosto macchinoso.

3.2.3 VERIFICA IDONEITÀ ATTREZZATURE E LOCALI DISSOLUZIONE

DESCRIZIONI OPERAZIONI	DATI OPERATIVI	ESEGUITO/ DATA
Verificata visivamente la pulizia del locale	Locale <input type="text"/>	
Verificare la taratura della strumentazione da utilizzare:	Bilancia Mettler ID _____ <input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME Bilancia Mettler ID _____ <input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME Bilancia Mettler ID _____ <input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME Pompa WM 630 DuN ID _____ <input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME	
Verificare l'avvenuta accensione delle centraline per il monitoraggio delle particelle "non viable".	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME	
Controlli pHmetro: s/n _____		
Effettuare taratura pHmetro	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME	
Effettuare verifica dell'elettrodo	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME	
Effettuare controllo funzionale pHmetro	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME	
Note:		

Figura 3.15: Esempio di BR cartaceo: Verifica cleaning locale e taratura strumenti

La terza fase è quella di "**pesata**", che avviene all'interno della zona delimitata dalle cortine. Prima di iniziare la pesata effettiva, l'operatore di formulazione controlla le grammature degli eccipienti all'esterno delle cortine, poiché il Batch Record cartaceo non può essere portato all'interno. Successivamente, avviene la fase di preparazione della soluzione, durante la quale l'operatore deve uscire ed entrare dalla cortina secondo la procedura per controllare e annotare il Batch Record cartaceo.

DESCRIZIONI OPERAZIONI	DATI OPERATIVI	ESEGUITO / DATA	Controllato / DATA															
Recipiente 1: Becker da 5 L Quantità da preparare: 3 L x 1000 ml (g) = 3.000 ml (g) Qf1 Quantità terreno da pesare = (<input type="text" value="3000"/> ml Qf1 x 30 mg/ml) / 1000 = <input type="text" value="90"/> g (Z1) (per la pesata sarà utilizzato un becker da 600 ml)																		
Preparazione del Media	Contenitore utilizzato per la pesata del TSB: <input type="text"/> Lotto TSB: <input type="text"/>																	
Verificare la shelf life del contenitore	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME <input type="checkbox"/> N.A. in caso di qualifica iniziale																	
Bilancia da utilizzare: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Modello Bilancia</th> <th>N. Autricola</th> <th>Portata max</th> <th>Pesata minima</th> <th>Scostamento consentito in fase di pesata</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mettler XP90025</td> <td>BPe553026</td> <td>≤ 100 g</td> <td>200g</td> <td>±0,06 g</td> </tr> <tr> <td>Mettler XP932001L</td> <td>BPe518667</td> <td>32100 g</td> <td>16000 g</td> <td>+ 0,6 g</td> </tr> </tbody> </table>				Modello Bilancia	N. Autricola	Portata max	Pesata minima	Scostamento consentito in fase di pesata	Mettler XP90025	BPe553026	≤ 100 g	200g	±0,06 g	Mettler XP932001L	BPe518667	32100 g	16000 g	+ 0,6 g
Modello Bilancia	N. Autricola	Portata max	Pesata minima	Scostamento consentito in fase di pesata														
Mettler XP90025	BPe553026	≤ 100 g	200g	±0,06 g														
Mettler XP932001L	BPe518667	32100 g	16000 g	+ 0,6 g														
Pesare un quantitativo di TSB pari a (Z1)	Quantità raggiunta: <input type="text"/> g (Z1a) $\Delta =$ <input type="text"/> g																	
Preparazione del Media	Contenitore utilizzato per la preparazione del Media : <input type="text"/>																	
Verificare la shelf life del contenitore	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME <input type="checkbox"/> N.A. in caso di qualifica iniziale																	
Riempire tale recipiente con WFI prelevata direttamente dall'anello di circolazione al punto d'uso	WFI al punto d'uso <input type="text"/> alla temperatura di <input type="text"/> (+20/+25 °C) 80% del volume che si intende preparare per il singolo recipiente: (Qf1) <input type="text"/> ml(g) x 0,8 = <input type="text"/> ml(g) WFI da pesare <table border="1"> <thead> <tr> <th>Modello Bilancia</th> <th>N. Autricola</th> <th>Portata max</th> <th>Pesata minima</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mettler XP90025</td> <td>BPe553026</td> <td>≤ 100 g</td> <td>20g</td> </tr> <tr> <td>Mettler XP932001L</td> <td>BPe518667</td> <td>32100 g</td> <td>200 g</td> </tr> </tbody> </table> Quantità raggiunta: <input type="text"/> g (a1) $\Delta =$ <input type="text"/> g	Modello Bilancia	N. Autricola	Portata max	Pesata minima	Mettler XP90025	BPe553026	≤ 100 g	20g	Mettler XP932001L	BPe518667	32100 g	200 g					
Modello Bilancia	N. Autricola	Portata max	Pesata minima															
Mettler XP90025	BPe553026	≤ 100 g	20g															
Mettler XP932001L	BPe518667	32100 g	200 g															

Figura 3.16: Esempio di BR cartaceo: Pesata eccipienti Media Fill

Segue la fase di agitazione magnetica, durante la quale l'operatore imposta sull'agitatore la velocità e la durata dell'agitazione come indicato nel Batch Record. La durata effettiva dell'agitazione viene cronometrata manualmente dagli operatori. Dopo ogni pesata, l'operatore attacca un'etichetta bianco e nera sul contenitore per identificare il prodotto.

DESCRIZIONI OPERAZIONI	DATI OPERATIVI	ESEGUITO / DATA	Controllato / DATA
<p>Aggiungere il quantitativo di terreno Z1a precedentemente pesato</p>	<p>(a1) <input type="text"/> g + (Z1a) <input type="text"/> g</p> <p>g = <input type="text"/> g</p> <p>Quantità raggiunta: <input type="text"/> g (b1)</p> <p>Δ = <input type="text"/> g</p>		
<p>Agitare a media velocità per almeno 10 minuti, sino a completa dissoluzione (verifica visiva)</p>	<p>Dalle <input type="text"/> alle <input type="text"/></p>		
<p>Risciacquare il contenitore usato per la pesata del TSB e aggiungere l'acqua alla soluzione in preparazione nel becker, fino a raggiungere la quantità finale Qf1. La WFI deve essere prelevata direttamente dall'anello di circolazione al punto d'uso</p>	<p>WFI al punto d'uso <input type="text"/></p> <p>alla temperatura di <input type="text"/> (+20/+25 °C)</p> <p>Quantità raggiunta: <input type="text"/> g</p> <p>Δ = <input type="text"/> g</p>		
<p>Agitare per almeno 10 minuti</p>	<p>Dalle <input type="text"/> alle <input type="text"/></p>		
<p>Verificare, al termine di tali operazioni l'avvenuta solubilizzazione del terreno, controllando la limpidezza di tale soluzione</p>	<p><input type="checkbox"/> CONFORME</p> <p><input type="checkbox"/> NON CONFORME</p> <p><input type="checkbox"/> N/A (In caso di qualifica iniziale)</p>		
<p>A dissoluzione terminata, controllare il pH della soluzione secondo BPRC013 ed eventualmente correggere</p>	<p>pH iniziale: <input type="text"/> (limiti 7,3 \pm 0,2)</p> <p>aggiunti ml <input type="text"/> di NaOH 0,1 M</p> <p>pH finale: <input type="text"/></p> <p>Temperatura: <input type="text"/> °C (+20/+25 °C)</p> <p>Volume/Peso ottenuto dopo correzione: <input type="text"/> g (Qf1a)</p>		

Figura 3.17: Esempio di BR cartaceo: Agitazione magnetica delle soluzioni

La fase successiva è quella del **trasferimento**. Questa fase è preceduta dalla verifica della sterilità dei pannelli di distribuzione, dall'allestimento e dal setup dei serbatoi (vessel) e dal relativo collegamento con i pannelli di distribuzione. Viene quindi eseguito il leak test, un test progettato per individuare perdite o falle nei contenitori o nei sistemi. Questo test è essenziale per garantire che i prodotti siano sigillati correttamente e non presentino perdite che potrebbero compromettere il loro funzionamento o la loro sicurezza. In particolare, viene eseguito un test di pressione, in cui si applica una pressione specifica all'interno del contenitore o del sistema e si monitora se questa pressione diminuisce nel tempo, il che potrebbe indicare la presenza di una perdita. Gli operatori, quindi, si occupano di controllare la shelf life del contenitore, versare la soluzione e riportare la durata del trasferimento come in figura.

DESCRIZIONI OPERAZIONI	DATI OPERATIVI	ESEGUITO/ DATA	Controllato/ DATA
Utilizzare Formulation Vessel 80 L ID <input type="text"/> Utilizzare il Pannello B di formulazione (Postazione 1 del pannello di formulazione B)			
Verificare la shelf life del contenitore	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME <input type="checkbox"/> N/A in caso di qualifica iniziale		
Aggiungere manualmente utilizzando un imbuto per polveri la quantità di soluzione <i>Media</i> precedentemente preparata nel Recipiente 1 (Becker da 5L)	Quantità di soluzione <i>Media</i> precedentemente preparata : <input type="text"/> <i>Q_{1a}</i> : Quantità raggiunta: <input type="text"/> g (r) $\Delta =$ <input type="text"/> g		
Durata trasferimento da Recipiente 1 (Becker da 5 L)	Ora inizio trasferimento <input type="text"/> Ora fine trasferimento <input type="text"/>		

Figura 3.18: Esempio di BR cartaceo: Trasferimento della soluzione all'interno del vessel

A questo punto il primo vessel viene spostato e viene collegato un secondo vessel.

I due vessel vengono collegati tramite un set di filtrazione (housing privo di filtro) per simulare il processo di filtrazione, successivamente avviene il trasferimento da un vessel all'altro tramite pompa peristaltica. Il serbatoio viene quindi trasportato al reparto di filling attraverso il MAL di formulazione.

DESCRIZIONI OPERAZIONI	DATI OPERATIVI	ESEGUITO/ DATA	Controllato/ DATA
Collegare il set di filtrazione (housing privo di filtro) al Formulation Vessel 80L posizionato in postazione B2 e al Formulation Vessel dedicato al ricevimento della soluzione <i>Media</i> in postazione B1.	ID Formulation Vessel ricevente <input type="text"/>		
Pressurizzare il Formulation vessel in posizione B1 mediante aria compressa alla pressione di 0,5 bar ed avviare il trasferimento della soluzione <i>Media</i> contenuta nel formulation vessel in posizione B2	Pressione Applicata: <input type="text"/> bar Quantità soluzione trasferita: <input type="text"/> ml (<i>Ft</i>) $\Delta =$ <input type="text"/> (<i>e - Ft</i>) Ora <input type="text"/>		

Figura 3.19: Esempio di BR cartaceo: Simulazione della filtrazione

3.3.5 Riempimento (Filling)

Ricezione materiali Reparto di Filling

La ricezione dei materiali avviene in modo analogo agli altri reparti, ovvero gli operatori prelevano dal MAL di magazzino i loro materiali che sono prevalentemente tubofiale contenute in contenitori chiamati marmotte. Successivamente le marmotte vengono spostate tramite dei carrelli da parte degli operatori attraverso il corridoio CNC per svolgere il percorso analogo agli altri materiali attraverso i vari MAL per il passaggio da una classe all'altra e sottoposti a rispettiva pulizia con panni al perossido e IPA 70% Ready to Use.

Tuttavia gli operatori di filling devono occuparsi anche di ricevere il serbatoio di soluzione formulata direttamente dal MAL che collega il compounding con il filling.

Attività di Riempimento

La prima fase delle attività del reparto di filling è quella della programmazione delle simulazioni asettiche. Essa viene effettuata dallo specialista del reparto che ha il ruolo di supervisore, in particolare si occuperà di destinare a ciascun operatore una particolare attività da effettuare durante il processo di Media Fill. Queste attività sono suddivise in:

- **Inerenti:** interventi che risultano parte integrante del processo di produzione aseptico e che devono essere effettuati per la produzione di ciascun lotto. Questi, a loro volta, sono suddivisi in:

– **Fase di assemblaggio macchina e Set-up riempimento**

INTERVENTI INERENTI - FASE DI ASSEMBLAGGIO MACCHINA E SET-UP RIEMPIMENTO						
Operatore	Campionamento At Rest	Trasferimento barre aghi di riempimento in posizione CIP/SIP	Trasferimento barre aghi di gasificazione in posizione CIP/SIP	Trasferimento barre aghi di riempimento in posizione di riempimento	Trasferimento barre aghi di gasificazione in posizione di riempimento	Connessione delle sacche (betabag) e apertura della porta RTP per il collezionamento degli scarti
Operatore 1	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 2	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 3	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 4	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 5	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 6	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 7	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 8	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 9	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 10	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 11	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 12	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 13	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 14	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 15	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 16	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO

Figura 3.20: Esempio di BR cartaceo: Programmazione degli Interventi Inerenti

– Fine lotto ad isolatore chiuso

INTERVENTI INERENTI - FINE LOTTO AD ISOLATORE CHIUSO				
Operatore	Rimozione dei pusher di fine riempimento	Smontaggio formato e chiusura mouse hole	Trasferimento in uscita dei pusher attraverso ISS	Trasferimento in uscita dei pusher attraverso canister
Operatore 1	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
Operatore 2	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
Operatore 3	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
Operatore 4	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
Operatore 5	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
Operatore 6	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
Operatore 7	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
Operatore 8	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
Operatore 9	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
Operatore 10	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
Operatore 11	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
Operatore 12	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
Operatore 13	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
Operatore 14	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
Operatore 15	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
Operatore 16	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			

Figura 3.21: Esempio di BR cartaceo: Programmazione degli Interventi Inerenti

- **Correttivi:** interventi eseguiti in reazione ad eventi che possono verificarsi nel corso di un riempimento in asepsi (utilizzo di strumenti e materiali sterilizzati per prevenire contaminazioni)

INTERVENTI CORRETTIVI				
Operatore	Rimozione cartuccia caduta sul piano vibrante	Rimozione cartuccia rotta nella stazione inserimento tappi	Rimozione cartuccia semistella in ingresso	Rimozione tappi incastrati (vibratore circolare, vibratore longitudinale, blocco tubotappi)
Operatore 1	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 2	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 3	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 4	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 5	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 6	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 7	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 8	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 9	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 10	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 11	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 12	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 13	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 14	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 15	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 16	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 17	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO

Figura 3.22: Esempio di BR cartaceo: Programmazione degli Interventi Correttivi

La seconda fase delle attività riguarda preparazione delle attrezzature come verificare la pulizia dell'isolatore, effettuare il leak test ed effettuare il ciclo CIP/SIP (Cleaning in Place e Sterilization in Place). Analogamente agli altri reparti ciascuna attività va riportata sul Batch Record cartaceo come di seguito riportato.

3.4.4 CIP/SIP e PREPARAZIONE MATERIALI IN AREA FILLING (24-00-317)

DESCRIZIONI OPERAZIONI	DATI OPERATIVI	ESEGUITO/ DATA
Verificare l'avvenuta pulizia dell'isolatore ITP/MLD	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME	
Verificare l'avvenuta esecuzione e la conformità del GIT pre-use	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME	
Eseguire il leak test before biodec (fase F36 - F02 - F01)	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME	
Verificare la conformità del ciclo di Biodecontaminazione del Isolatore ITP/MLD	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME	
Verificare la corretta accensione delle sonde HW di PWS	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME	
Posizionare la barra aghi in posizione di CIP e registrare l'esecuzione nella relativa sezione dedicata agli interventi		
Eseguire il ciclo di Cleaning In Place del CIP/SIP cabinet	Data e Ora avvio ciclo : _____ <i>Riportare l'orario visualizzato da HMI</i>	
	Data e Ora fine ciclo : _____ <i>Riportare l'orario visualizzato da HMI</i>	
Ciclo CIP correttamente eseguito	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME	

Figura 3.23: Esempio di BR cartaceo: Cicli di CIP/SIP isolatore

DESCRIZIONI OPERAZIONI	DATI OPERATIVI	ESEGUITO/ DATA
Il Leak test viene eseguito automaticamente prima dell'avvio del SIP.		
Eseguire il ciclo di Sterilization In Place (SIP) del CIP/SIP cabinet	Data e Ora avvio ciclo : _____ <i>Riportare l'orario visualizzato da HMI</i>	
	Data e Ora fine ciclo: _____ (mantenimento Pressione) <i>Riportare l'orario visualizzato da HMI</i>	
Ciclo SIP correttamente eseguito	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME	
Note:		
Controllato da [Firma/Data]		

Figura 3.24: Esempio di BR cartaceo: Cicli di CIP/SIP isolatore

Inoltre è necessaria la verifica dello status di ciascuna attrezzatura come verifica di taratura e shelf life tramite controllo sul registro del reparto di filling andando a verificarne le relative scadenze.

La terza fase delle attività consiste nella **filtrazione e riempimento**. La filtrazione sterilizzante, si effettua "in linea" facendo passare la soluzione attraverso il filtro serie di grado sterilizzante (0,22 micrometri) posto nel CIP/SIP cabinet tra la formulation vessel e macchina riempitrice. Prima di tutto gli operatori andranno ad effettuare il collegamento del Serbatoio proveniente dal reparto di formulazione come di seguito.

CONNESSIONE FORMULATION VESSEL			
DESCRIZIONI OPERAZIONI	DATI OPERATIVI	ESEGUITO/ DATA	Controllato/ DATA
Posizionare barre aghi in posizione riempimento e registrare l'esecuzione nella relativa sezione dedicata agli interventi			
Assemblare la pompa peristaltica e impostare la velocità di trasferimento a 50 rpm	Velocità pompa: _____		
Eeguire connessione asettica tra Formulation Vessel e CIP/SIP Cabinet	Orario Connessione: _____		

Figura 3.25: Esempio di BR cartaceo: Connessione del Serbatoio di Formulazione

Segue l'avvio della filtrazione e verifica della durata del riempimento effettuata tramite calcoli manuali da parte degli operatori.

<p>Avviare la filtrazione.</p> <p>Inizio Riempimento (coincide con l'inizio filtrazione, mediante l'azionamento della pompa peristaltica)</p>	<p>data <input type="text"/></p> <p>ora <input type="text"/> (T3)</p>		
<p>Istruzioni operative per avviare la fase di fine riempimento: operazione di svuotamento e passaggio a ricetta con pressione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rimuovere il tubo dai roller dalla pompa peristaltica • Collegare il tubo di pressurizzazione con aria compressa da CIP-SIP cabinet a filtro gas external tank • Avviare la ricetta con pressurizzazione (pressione < 1Bar) 	<p>Data <input type="text"/></p> <p>Ora <input type="text"/></p>		
<p>Fine riempimento (ultima cartuccia riempita)</p>	<p>Orario fine riempimento _____ (T4)</p> <p>(riportare l'orario del messaggio EP300 del completamento drenaggio tank)</p>		
<p>Quantità effettiva riempita (da Report Bosch)</p>	<p>Cartucce idonee riempite da MD: _____ (A1')</p> <p>(corrispondenti alle voci: Counter media-fill containers filled in magazine 1 or 2 + Container Sample Removal del report Bosch)</p>		
<p>Durata riempimento</p>	<p>T3 <input type="text"/> - T4 <input type="text"/> = <input type="text"/></p> <p>Verificare che la durata del riempimento sia allineata a quanto pianificato al punto 3.3</p>		

Figura 3.26: Esempio di BR cartaceo: Fase di Riempimento

Successivamente sul record cartaceo saranno dedicate diverse pagine contenenti tabelle in cui gli operatori andranno a dichiarare la loro partecipazione ai singoli interventi effettuati. Di seguito un esempio:

Trasferimento barre aghi di riempimento in posizione di CIP/SIP (minimo 1)					
Operatore	Orari		Guanto/i utilizzato	Data	Firma
	Inizio	Fine			

Trasferimento barre aghi di gassificazione in posizione di CIP/SIP (minimo 1)					
Operatore	Orari		Guanto/i utilizzato	Data	Firma
	Inizio	Fine			

Trasferimento barre aghi di riempimento in posizione di riempimento (minimo 1)					
Operatore	Orari		Guanto/i utilizzato	Data	Firma
	Inizio	Fine			

Figura 3.27: Esempio di BR cartaceo: Firma degli operatori ai rispettivi Interventi effettuati

La penultima attività è quella della riconciliazione delle tubofiale dove si andrà a calcolare manualmente il numero di cartucce effettiva da consegnare al reparto di ispezione visiva.

	VALORE	FIRMA	DATA
Nr. cartucce da riempire (al netto dei campionamenti) (p 3.2.9)	_____ (TF)		
Nr. Cartucce totali idonee (da Report Bosch "Counter media-fill Containers" + "Container sample removal containers") (p. 3.5)	_____ (A1')		
Nr. cartucce rotte internamente durante il riempimento (tale nr è puramente indicativo in funzione della possibilità di contare)	_____ (B)		
Nr. cartucce cadute durante il riempimento (tale nr è puramente indicativo in funzione della possibilità di contare)	_____ (C)		
Nr. Cartucce totali effettive da consegnare a VI (a netto di cartucce rotte e cadute riscontrate): _____ (A1') - _____ (B) - _____ (C)	_____ (A2)		
Volume Soluzione di recupero tank e della soluzione residua nelle tubazioni: _____ (ml) ÷ 1,68 ml = _____ (cartucce equivalenti)	_____ (D)		

Figura 3.29: Esempio di BR cartaceo: Riconciliazione delle tubofiale

L'ultima operazione del processo di riempimento è quella del **controllo di qualità delle tubofiale** e successivo trasporto in sperlatura (ispezione visiva). Ad inizio riempimento saranno prelevate manualmente le prime ventiquattro cartucce utili consecutive sulle quali sarà eseguito il controllo della conformità con l'ausilio di una lampada dotata di lente d'ingrandimento da 3,5 diottrie. Confermata l'idoneità saranno reintegrate nel primo vassoio. Successivamente, durante il riempimento, l'operatore impegnato nello scarico dei vassoi avvierà per ciascun vassoio il campionamento. La macchina campionerà nove cartucce, di queste cartucce, 8 saranno prelevate direttamente dall'apposito contenitore destinato agli IPC (In Process Control) si riferisce al controllo durante il processo di produzione di farmaci. Questo tipo di controllo viene eseguito per garantire che il processo di produzione stia avvenendo secondo le specifiche stabilite e che il prodotto finale rispetti gli standard di qualità richiesti. Tali otto cartucce saranno sottoposte ad un controllo della idoneità.

3.3.6 Ispezione visiva (Visual Inspection)

A questo punto le tubofiale, stoccate dagli operatori di filling in appositi carrelli in acciaio, vengono trasportate tramite il corridoio CNC al MAL del reparto di Sperlatura. Una volta ingressati i carrelli nell'area di visual inspection (VI), essi vengono trasportati direttamente nel locale adibito alla vera e propria sperlatura manuale. Questo locale è equipaggiato da circa dieci postazioni di sperlatura, gli operatori lavorano in parallelo separando le tubofiale idone da quelle non idonee.

REGISTRO DI SPERLATURA MANUALE DI SEMILAVORATO LIQUIDO IN TUBOFIALE Pag 1/6

Operazioni di sperlatura manuale

Data e ora inizio sperlatura _____ Data e ora fine sperlatura _____

Prodotto: _____ Lotto: _____

Lista degli operatori che eseguono le attività di sperlatura manuale:

OPERATORE [SIGLA E DATA]	DALLE/ALLE (A)	# PEZZI SPERLATI (B)	VELOCITA' EFFETTIVA = PEZZI SPERLATI (B) / MINUTI EFFETTIVI (A) x 60 (MINUTI)	VELOCITA' QUALIFICATA (1)	QUALIFICA OPERATORE IN CORSO DI VALIDITA'	VELOCITA' EFFETTIVA VS VELOCITA' QUALIFICATA (2)	CONFERMATO DA [SIGLA E DATA]
				<input type="checkbox"/> 424carti/hr <input type="checkbox"/> 339carti/hr	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non Conforme	
				<input type="checkbox"/> 424carti/hr <input type="checkbox"/> 339carti/hr	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non Conforme	
				<input type="checkbox"/> 424carti/hr <input type="checkbox"/> 339carti/hr	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non Conforme	
				<input type="checkbox"/> 424carti/hr <input type="checkbox"/> 339carti/hr	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non Conforme	
				<input type="checkbox"/> 424carti/hr <input type="checkbox"/> 339carti/hr	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non Conforme	
				<input type="checkbox"/> 424carti/hr <input type="checkbox"/> 339carti/hr	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non Conforme	
				<input type="checkbox"/> 424carti/hr <input type="checkbox"/> 339carti/hr	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non Conforme	
				<input type="checkbox"/> 424carti/hr <input type="checkbox"/> 339carti/hr	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non Conforme	
				<input type="checkbox"/> 424carti/hr <input type="checkbox"/> 339carti/hr	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non Conforme	
				<input type="checkbox"/> 424carti/hr <input type="checkbox"/> 339carti/hr	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non Conforme	
				<input type="checkbox"/> 424carti/hr <input type="checkbox"/> 339carti/hr	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non Conforme	
				<input type="checkbox"/> 424carti/hr <input type="checkbox"/> 339carti/hr	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non Conforme	
				<input type="checkbox"/> 424carti/hr <input type="checkbox"/> 339carti/hr	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non Conforme	

(1) La velocità di 424 carti/hr è data dalla sperlatura del kit di sfida composto da 424 tubofiale da sperlare in 60 min in fase di qualifica da parte di un operatore esperto, mentre la velocità di 339 carti/hr è data dalla sperlatura del kit di sfida composto da 424 tubofiale da sperlare in 75 min in fase di qualifica da parte di un operatore.

(2) In caso di non conformità avvisare il Responsabile, il quale procederà all'omissione di una deviazione.

Figura 3.31: Esempio di BR: Registrazione Operatori alle attività di Sperlatura in base al livello di Esperienza

In tale fase gli operatori eseguiranno gli opportuni movimenti di agitazione dei contenitori (incluso il capovolgimento) al fine di mettere in contatto il terreno di coltura con l'intera superficie interna del contenitore e tutti i componenti del sistema di chiusura. Durante il processo di Media Fill quindi, i tipi di scarto sono esclusivamente relativi alla conformità delle tubofiale e non di tipo microbiologico.



Figura 3.32: Banchetto per l'Ispezione Visiva Manuale delle Tubofiale

Le tubofiale idonee vengono inserite da parte degli operatori in vassoi e riposti a loro volta su un carrello sul quale viene affissa l'etichetta "IDONEO" mentre gli scarti saranno opportunamente processati. I contenitori con difetti di integrità e quelli rotti/vuoti che non contengono il terreno di coltura, vengono conteggiati, tracciati sul batch record e scartati. L'operatore di visual inspection dedicato alla verifica dei conteggi del Media Fill e alla compilazione della relativa documentazione (batch record e registri) controllerà la corrispondenza tra scarti riscontrati e categorizzazione degli stessi. Al termine delle operazioni la percentuale di scarto rilevata sul lotto di Media Fill dovrà essere inferiore o uguale al limite di controllo riportato sul Batch Record; in caso contrario, l'evento sarà gestito mediante apertura di una deviazione.

REGISTRO DI SPERLATURA MANUALE DI SEMILAVORATO LIQUIDO IN TUBOFIALE Pag 4/6

Risultati della sperlatura manuale							
	DIFETTI RICONTRATI	Op: _____ # difetti					
1	Contenitore rotto						
2	Crepe visibili						
3	Plunger mancante o mal posizionato						
4	Plunger sporco						
5	Ghiera o disco di chiusura mancante, mal posizionata						
6	Ghiera o disco di chiusura danneggiata						
7	Plunger mal posizionato (rovesciato)						
8	Plunger danneggiato (anelli o corpo)						
9	Prodotto tra tappo e vetro						
10	Distanza tra plunger e parte terminale aperta del contenitore						
11	Difetti/Deformazioni del vetro						
12	Graffi/ragature						
13	Quantità insufficiente/Quantità eccedente						
14	Presenza di particelle (*)						
15	Contenitore vuoto (non riempito)						
16	Eccesso botta tra liquido e capsula (dimensione della bolla > 3mm)						
17	Mix up (mancata identificazione)						
	TOTALE SCARTI						
	TOTALE PEZZI ISPEZIONATI						

Eseguito da [data/firma]: _____ Controllato da [data/firma]: _____

Figura 3.33: Esempio di BR: Risultati delle operazioni di Sperlatura

3.3.7 Laboratorio Microbiologico

I contenitori integri, controllati dal Reparto Produzione, verranno consegnati al laboratorio microbiologico, entro il giorno successivo alla fine del riempimento o ghieratura. Il personale del Laboratorio verificherà il numero di contenitori consegnato in fase di accettazione, contandoli; tutti i contenitori dovranno essere incubati per un minimo di 7 giorni ad una temperatura di $+20^{\circ}/25^{\circ}\text{C}$ ed ispezionati prima della successiva ulteriore incubazione per almeno altri 7 giorni (per un minimo di 14 giorni totali, ed un massimo di 21 giorni totali) ad una temperatura di $+30^{\circ}/35^{\circ}\text{C}$, ed infine nuovamente ispezionati. Il personale del lab. microbiologico del dipartimento Quality Unit effettua un controllo visivo su ciascun contenitore, al fine di evidenziare l'eventuale torbidità, flocculenza o sedimenti al'interno del terreno di coltura e, quindi, una potenziale contaminazione microbica. Durante l'ispezione i contenitori devono essere invertiti e agitati per consentire il contatto della soluzione con l'intera superficie del contenitore. Ad ogni step di ispezione dopo incubazione dovrà essere

eseguito un conteggio accurato dei contenitori presenti. Sarà necessario garantire una riconciliazione 100% tra numero di contenitori incubati e numero di contenitori ispezionati dopo l'incubazione. In caso di fallimento di questa condizione, sarà necessario procedere con l'emissione di una deviazione. La riconciliazione è parte integrante della documentazione del laboratorio. Nel caso in cui, durante l'ispezione microbiologica, dovesse essere riscontrato un contenitore non integro, anche se non contaminato, si procederà con l'emissione di una deviazione, diversamente, in caso di rottura accidentale di uno o più contenitori durante l'ispezione visiva da parte del laboratorio microbiologico, non si emetterà deviazione.

3.4 Criticità e Bottleneck

In questo paragrafo saranno analizzate le criticità e bottleneck all'interno del processo produttivo grazie alle evidenze prese direttamente all'interno delle linee di produzione e segnalate da parte degli operatori. Si tratta di operazioni manuali che hanno impatti negativi sull'efficienza e qualità della produzione e che spesso inducono all'errore umano. Infatti, un processo produttivo di tipo cartaceo in un'azienda farmaceutica richiede una gestione attenta e accurata dei documenti e delle informazioni su supporto cartaceo per garantire la qualità, la conformità e la tracciabilità delle attività di produzione.

In particolar modo saranno analizzati problemi inerenti all'utilizzo del Master Batch Record (MBR) cartaceo e alla registrazione delle attività da parte degli operatori sull'MBR stesso o su appositi registri creati ad hoc per completare i requisiti di registrazione delle attività. Le aree maggiormente impattate dalla produzione cartacea sono i quattro reparti produttivi che vanno da preparazione materiali alla visual inspection in quanto a monte e a valle di essi il processo risulta essere già digitalizzato grazie al software ERP SAP.

A cappello di tutte le criticità che verranno analizzate vi è sicuramente il proble-

ma della stampa, trasferimento, archiviazione e recupero dei documenti. Infatti, la gestione dei documenti cartacei può essere dispendiosa in termini di spazio, tempo e risorse umane. La stampa di documenti sensibili può aumentare il rischio di perdita o furto di dati. È importante adottare misure di sicurezza robuste per garantire la confidenzialità e l'integrità dei dati durante la stampa, il trasferimento e l'archiviazione. Inoltre, i documenti cartacei sono vulnerabili a danni fisici, come l'usura, l'umidità o gli incendi. Per ultimo un problema molto consistente è quello del tempo richiesto per il recupero di documenti e report di produzione nel caso si avesse la necessità di consultarli a posteriori in quanto in questi casi le risorse devono cercare manualmente tra cartelle, armadietti o archivi fisici.

Il primo problema riscontrato e comune a tutte le attività del processo produttivo è quello di registrazione degli operatori alle singole operazioni effettuate, infatti essi sono tenuti a riportare Nome, Cognome, Data e Firma su ciascuna attività realizzata, questo comporta un appesantimento delle operazioni e non sempre consente un monitoraggio coerente alle norme GMP (Good Manufacturing Practice), infatti questi campi devono essere inseriti di passo passo durante tutto il ciclo di produzione e soprattutto devono essere registrati in Real Time, ciò non può essere sempre fatto e viene demandato alla responsabilità degli operatori.

Inoltre dopo aver completato le registrazioni manuali molte attività necessitano di una revisione da parte dei responsabili di produzione per attestare l'accuratezza e precisione delle informazioni riportate questo può provocare errori nella revisione dei documenti e allunga molto i tempi di esecuzione del ciclo di lavoro.

Un altro problema ricorrente in tutti i reparti di produzione è quello di verifica della taratura e shelf life delle attrezzature in quanto prima di ogni lavorazione su una determinata macchina gli operatori sono tenuti a verificare su appositi registri, spesso anche molto voluminosi, l'idoneità della stessa andando a confrontare le date delle ultime attività eseguite. Questo controllo risulta molto macchinoso in quanto durante tutto il processo gli operatori devono andare a ricercare sui registri quella

determinata macchina e calcolarne il tempo di idoneità residuo, questa operazione di calcolo manuale può spesso trasformarsi in errore da parte degli operatori e quindi mandare l'intero processo di produzione in deviazione allungando di molto il ciclo di vita del prodotto.

Altro aspetto cruciale è la mancanza della verifica della consequenzialità delle operazioni, infatti il processo di produzione cartaceo non garantisce che tutte le attività vengano eseguite in serie al momento giusto in quanto risulta possibile saltare da un'operazione all'altra e successivamente firmare.

In aggiunta molti errori durante il processo sono imputabili proprio all'errata lettura di informazioni o errata compilazione dei record cartacei che molto spesso risultano difficili da leggere e da compilare data la loro struttura molto robusta, ed alla loro interfaccia grafica che comprende tabelle e spazi vuoti da riempire che spesso risultano confusionari rispetto alle interfacce grafiche ottenibili in digitale.

Andando sempre più nel vivo della produzione, verranno analizzati per ciascun reparto le attività più critiche. Nell'ambito della preparazione materiali, un'attività che costantemente ha generato criticità e problematiche nel ciclo produttivo è la creazione del lotto per le attrezzature impiegate. Questa fase risulta particolarmente delicata poiché per ciascun carico utilizzato è necessario seguire una specifica ricetta e registrare i valori del numero di cicli progressivo, da inserire successivamente sull'HMI dell'attrezzatura in uso. Tale processo aumenta il rischio di errori a causa della costante transizione tra la registrazione delle attività su supporto cartaceo e l'avvio dei cicli tramite gli HMI.

Nel reparto di formulazione, la fase critica e soggetta a diversi ostacoli è quella della pesata e dell'agitazione magnetica. Queste operazioni sono estremamente delicate poiché coinvolgono l'apertura dei bocconi contenenti le soluzioni, mettendole in contatto con l'ambiente circostante limitato dalle cortine. Durante questa fase, è assolutamente vietata qualsiasi forma di contaminazione degli eccipienti; gli operatori devono adottare movimenti corporei adeguati per evitare la formazione di

correnti turbolente che potrebbero favorire la diffusione di contaminanti. Per prevenire ciò, un sistema di flussaggio dall'alto garantisce un flusso laminare all'interno delle cortine, spingendo eventuali contaminanti verso il basso. La compilazione cartacea durante questa fase introduce elementi quali carta, penne e inchiostro, che possono aumentare il rischio di contaminazione. Per affrontare questo problema, gli operatori devono uscire dalle cortine dopo ogni operazione, compilare i documenti di registrazione, sterilizzare le mani e poi rientrare nella zona di pesatura. È importante notare che i documenti cartacei non possono essere sterilizzati, pertanto questo processo aggiuntivo comporta un rallentamento significativo della fase di pesatura, rappresentando così un collo di bottiglia nel processo produttivo. Inoltre, questa fase richiede numerose attività di calcolo e conversione di unità di misura, eseguite manualmente con calcolatrici apposite. Questo aumenta il rischio di errori umani da parte degli operatori, come evidenziato nella figura 3.16.

La fase di agitazione magnetica presenta delle criticità anche nella regolazione della velocità e della durata dell'agitazione. Gli agitatori, infatti, non sono dotati di cronometro integrato, quindi gli operatori devono misurare manualmente il tempo di agitazione utilizzando strumenti appositi. Questo ulteriore passaggio aumenta il rischio di errori potenziali, come indicato nella figura 3.17.

Nell'area di filling, una delle principali sfide riscontrate dagli operatori è l'incapacità di monitorare e tracciare in modo continuo il numero di interventi inerenti e correttivi durante l'intero processo di produzione. Poiché il Media Fill rappresenta una simulazione asettica della produzione, sono previsti un certo numero di interventi minimi da eseguire sulla linea. Attualmente, su supporto cartaceo, è necessario conteggiare manualmente il numero progressivo di tali interventi ad ogni occasione, anziché visualizzare direttamente un contatore che tenga traccia automaticamente di essi.

Tra le operazioni più critiche vi è la fase di registrazione dei vassoi e tubofiale riempite e riconciliazione finale tubofiale. In figura 3.35 all'operatore è affidato il

delicato incarico di effettuare calcoli per definire il numero di tubofiale per vassoio che consiste nella seguente formula:

*Es. "V" per il vassoio n.2 = "U" vassoio 2 - "U" vassoio 1;
"V" per il vassoio n.3 = "U" vassoio 3 - "U" vassoio 2,
e così via.*

Figura 3.34: Formula per il calcolo tubofiale a partire dal secondo vassoio

Mentre per il primo vassoio il nr. di tubofiale per vassoio coincide con nr. tubofiale da contatore. Ovviamente questi passaggi delicati alzano la probabilità di errore da parte degli operatori generando potenziali deviazioni, infatti un semplice numero sbagliato o un'errata digitazione sulla calcolatrice può portare ad interruzioni del processo produttivo.

Nella figura 3.36, inoltre, deve effettuare una serie di calcoli per calcolare nr. di cartucce totali effettive da consegnare al reparto di sperlatura:

Nr. Cartucce totali effettive da consegnare a VI (a netto di cartucce rotte e cadute riscontrate):
_____ (A1') - _____ (B) - _____ (C)

Figura 3.35: Formula per la ricoliazione delle tubofiale da consegnare al Reparto di Sperlatura

Dove A1' è il nr. di cartucce idonee, B è il nr. di cartucce rotte internamente durante il riempimento e C è il nr. di cartucce cadute durante il riempimento.

Infine, nel reparto di ispezione visiva le maggiori criticità sono imputabili alla compilazione simultanea da parte degli operatori del BR cartaceo e calcolo delle tubofiale massime sperlabili dal singolo operatore durante un determinato periodo

di tempo. Infatti le operazioni che concorrono alla sperlatura di un carrello di tubofiale vengono effettuate in parallelo e contemporaneamente dagli operatori mentre il BR cartaceo è uno solo, sarà quindi necessario dover girare il fascicolo cartaceo da postazione in postazione ogni qual volta un operatore volesse registrare la sua attività. Inoltre le procedure stabiliscono due velocità di sperlatura differenti in base all'esperienza degli operatori, sarà quindi necessario che ciascun operatore, tramite una proporzione matematica, calcoli il numero massimo di tubofiale sperlabili in un determinato lasso di tempo. Entrambe queste operazioni inducono quindi da un lato dilatamento dei tempi di esecuzione dovuto al passaggio tra gli operatori del BR cartaceo e dall'altro lato possibilità di errore nel calcolo delle tubofiale sperlabili.

Capitolo 4

Analisi del Progetto

La soluzione MES scelta ed utilizzata da MERCK SERONO SPA è quella offerta dal fornitore Werum IT Solutions (società specializzata in soluzioni software per l'industria farmaceutica) dal nome PAS-X.

4.1 Scelta del Software Commerciale

PAS-X è un sistema di esecuzione e gestione della produzione (Manufacturing Execution System, MES) utilizzato nell'industria farmaceutica e biotecnologica. PAS-X supporta l'automazione e la gestione di processi di produzione complessi, garantendo la conformità con la normativa, la tracciabilità e la qualità dei prodotti farmaceutici. Questo sistema viene impiegato per ottimizzare la produzione e garantire che sia conforme agli standard regolatori richiesti. Questo software è progettato per gestire l'intero ciclo di produzione, dalla pianificazione alla consegna del prodotto finito.

Una delle sue principali funzioni è garantire la **tracciabilità** completa dei materiali e dei processi lungo l'intera catena di produzione. Ciò significa che ogni passo del processo di produzione è documentato e tracciato, consentendo alle aziende di garantire la conformità normativa e la qualità dei prodotti.

4.2 Requisiti necessari

Per implementare PAS-X con successo, è necessario disporre di un'infrastruttura hardware e software adeguata e di una connettività di rete affidabile, garantendo al contempo la sicurezza dei dati e la conformità alla normativa.

Hardware

In primo luogo, è fondamentale investire in una solida infrastruttura hardware. I **server** devono essere affidabili e capaci di supportare il carico di lavoro richiesto dall'esecuzione del software PAS-X. Devono anche essere sufficientemente potenti per gestire il volume considerevole di dati generato durante i processi di produzione, assicurando una fluida operatività del sistema. In aggiunta, è importante disporre di **spazio di archiviazione** adeguato per conservare in modo sicuro i dati di produzione. Questo spazio di archiviazione deve essere dimensionato in base alle esigenze specifiche dell'azienda, considerando la frequenza di generazione dei dati e la durata della conservazione richiesta. Infine, una rete robusta e ad alta velocità è essenziale per garantire la comunicazione efficiente tra i diversi componenti del sistema PAS-X e altri sistemi aziendali. Una connettività affidabile assicura che i dati vengano scambiati in modo tempestivo e accurato, consentendo una gestione efficace della produzione e la condivisione di informazioni cruciali tra reparti e funzioni aziendali.

Software

Per quanto riguarda il software, diversi elementi sono essenziali per garantire il corretto funzionamento di PAS-X. Innanzitutto, è necessario selezionare un **sistema operativo compatibile** con PAS-X. Questo potrebbe essere Windows Server, Linux o altri sistemi UNIX, a seconda delle preferenze e delle politiche IT dell'azienda. La scelta di MERCK SERONO SPA ricade infatti nella prima opzione. È importante che il sistema operativo sia stabile, sicuro e in grado di supportare le

funzionalità richieste da PAS-X. In secondo luogo, un **database relazionale** affidabile è fondamentale per archiviare e gestire i dati di produzione in modo efficiente. Opzioni comuni includono Oracle, Microsoft SQL Server e PostgreSQL. La scelta del database dipende dalle esigenze specifiche dell'azienda, dalla scalabilità e dalle prestazioni richieste, in particolare MERCK SERONO SPA utilizza Oracle. Infine, potrebbe essere necessario utilizzare software aggiuntivo per supportare funzionalità specifiche di PAS-X. Ad esempio, potrebbe essere richiesto software per la virtualizzazione per creare e gestire ambienti virtuali per testare e implementare PAS-X. Inoltre, potrebbero essere necessari strumenti per la gestione delle reti per garantire una comunicazione affidabile e sicura tra i diversi componenti del sistema PAS-X e altri sistemi aziendali.

Connettività di rete

La connettività di rete riveste un ruolo fondamentale nell'implementazione di PAS-X, il sistema MES per l'industria farmaceutica e biotecnologica. Innanzitutto, è essenziale garantire una **connessione internet** affidabile nel caso in cui vengano utilizzate funzionalità cloud o servizi basati su Internet per PAS-X. Questo permette l'accesso remoto al sistema e la possibilità di utilizzare servizi di supporto esterni. Inoltre, una **rete locale** robusta è fondamentale per garantire la comunicazione fluida tra i vari componenti del sistema PAS-X, compresi i server, i dispositivi di produzione e altri sistemi aziendali. Una rete ben progettata e configurata assicura che i dati vengano scambiati in modo efficiente e sicuro, consentendo una gestione ottimale dei processi di produzione e la condivisione di informazioni tra le diverse funzioni aziendali. Infine, risulta importante implementare adeguate **misure di sicurezza** della rete per proteggere i dati sensibili e garantire la conformità con la normativa. Ciò può includere l'utilizzo di firewall per proteggere la rete da accessi non autorizzati e la crittografia dei dati per proteggere le informazioni durante il trasferimento attraverso la rete. Inoltre, è consigliabile adottare politiche

di sicurezza della rete robuste e aggiornate per mitigare i rischi di violazioni della sicurezza e garantire la protezione dei dati aziendali.

4.3 Aree di lavoro in PAS-X

Dopo aver avviato il software ed aver effettuato l'accesso con le proprie credenziali è possibile selezionare una delle aree presenti in figura a seconda delle attività che si vogliono effettuare.

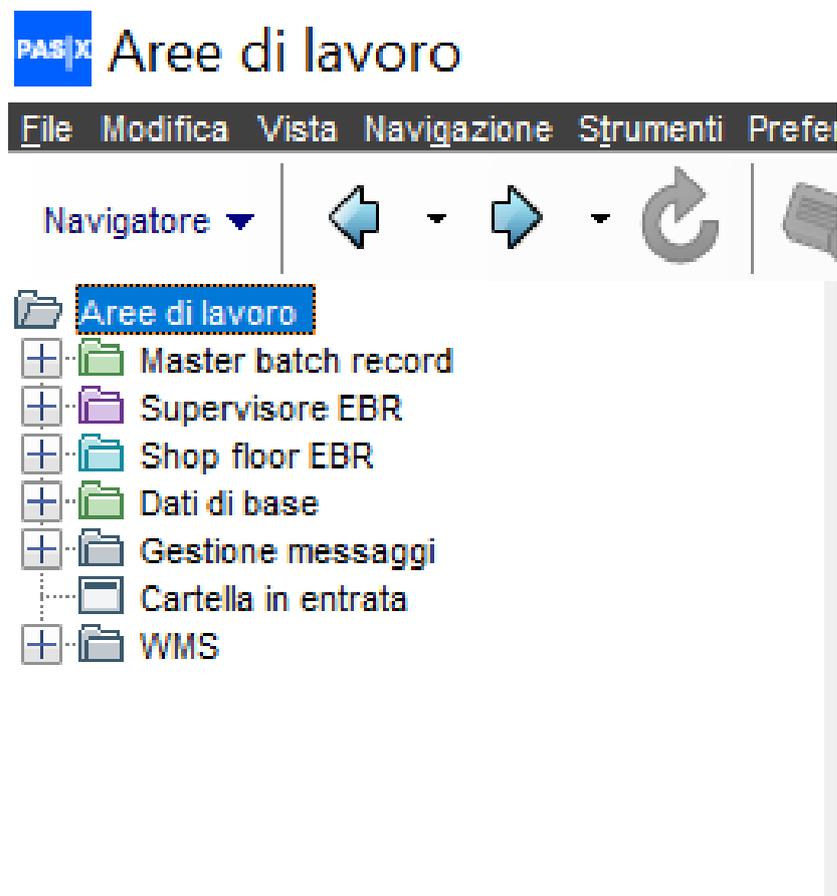


Figura 4.2: Aree di lavoro in PAS-X

4.3.1 Master Batch Record



Figura 4.3: Area di Lavoro: Master Batch Record

L'area di lavoro MBR consente agli utenti di creare, modificare e gestire i Master Batch Record o gli Equipment Specification (ESP) in modo efficiente (MBR ed ESP sono analoghi con unica differenza che i secondi non gestiscono flussi di materiale). Questa area può includere funzionalità per inserire le specifiche del processo, i parametri di produzione, le istruzioni operative standard, le formule, le modalità di produzione, le istruzioni di pulizia e tutte le altre informazioni necessarie per garantire la corretta esecuzione del processo di produzione del farmaco. Una delle caratteristiche fondamentali di questa funzione è la possibilità di configurare librerie con blocchi predefiniti standardizzati e riutilizzabili. Questi blocchi comprendono informazioni standard sul processo di produzione, procedure operative, requisiti di qualità e altro ancora. Utilizzando questi blocchi predefiniti, gli utenti possono creare rapidamente nuovi MBR o ESP, risparmiando tempo e riducendo gli errori. All'interno di questa area di lavoro, vengono gestite informazioni critiche legate al

processo produttivo. Ciò include **specifiche dettagliate sul processo**, come le fasi del processo, le condizioni ambientali come temperatura e pressione, le sequenze di produzione e altri dettagli rilevanti. Vengono anche monitorati e registrati i **parametri di produzione** controllati durante la produzione del lotto, come la velocità di miscelazione e le temperature. Le **procedure operative standard (SOP)** forniscono istruzioni dettagliate su come eseguire le attività di produzione in conformità agli standard aziendali e regolatori. Le **formule** contengono le quantità e le proporzioni degli ingredienti utilizzati nella produzione del lotto, insieme a informazioni sulle materie prime e le loro specifiche. Le **modalità di produzione** indicano la sequenza specifica di operazioni necessarie per produrre il lotto, come i tempi di miscelazione e le fasi di raffreddamento o riscaldamento. Infine, le **istruzioni di pulizia** dettagliate indicano come pulire e sterilizzare le attrezzature e gli ambienti di produzione tra un lotto e l'altro, garantendo la prevenzione della contaminazione incrociata e il mantenimento degli standard igienici.

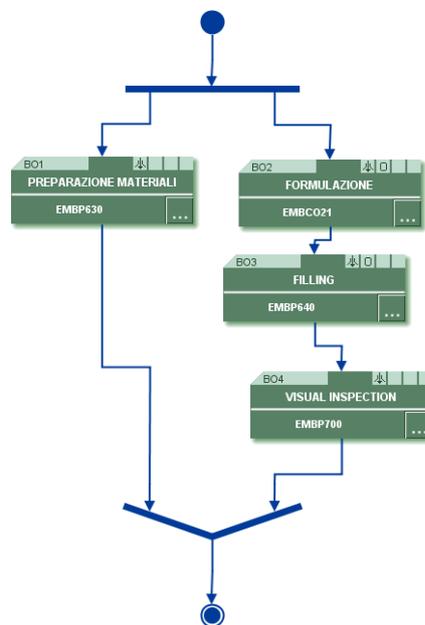


Figura 4.4: Design dell'MBR utilizzato per MEDIA FILL

4.3.2 Supervisore EBR

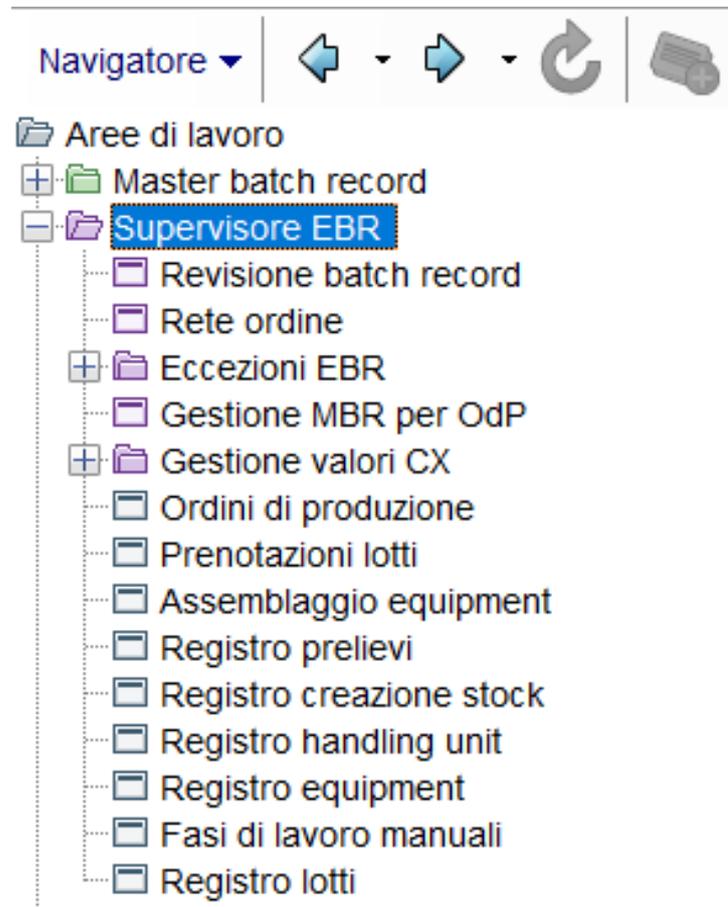


Figura 4.5: Area di Lavoro: Supervisore EBR

Il supervisore EBR svolge un ruolo fondamentale nel monitoraggio, controllo e gestione delle attività di produzione nell'industria farmaceutica e biotecnologica. Essenzialmente, agisce come un punto centrale per **supervisionare e coordinare** l'intero processo di produzione.

Il supervisore EBR fornisce una panoramica completa delle attività di produzione in corso, consentendo agli utenti di visualizzare gli ordini di produzione, lo stato delle linee di produzione, e le operazioni in **Real Time**. Ciò include anche il

monitoraggio delle caratteristiche chiave del processo, come temperatura, pressione, pH, e altro ancora, per rilevare eventuali deviazioni dalle specifiche o **segnalazioni di eccezioni**. Gli utenti possono utilizzare il supervisore EBR per gestire gli ordini di produzione, creando, modificando e monitorando gli ordini direttamente dall'interfaccia. Possono anche gestire i materiali necessari, le risorse e le specifiche del processo.

La registrazione elettronica di tutti i dati di processo e delle attività svolte durante la produzione è un'altra funzionalità chiave del supervisore EBR. Questo include la **registrazione automatica** dei parametri di processo, delle azioni degli operatori e degli eventi critici, garantendo una tracciabilità completa.

La gestione della conformità alla normativa è integrata nell'area di lavoro del supervisore EBR, fornendo strumenti per garantire la conformità ai requisiti regolatori, come la gestione della **firma elettronica** e la **tracciabilità** delle attività.

Infine, il supervisore EBR offre anche funzionalità di **reporting e analisi dei dati** per valutare le prestazioni del processo di produzione, identificare anomalie o tendenze e supportare il miglioramento continuo.

4.3.3 Shop Floor EBR

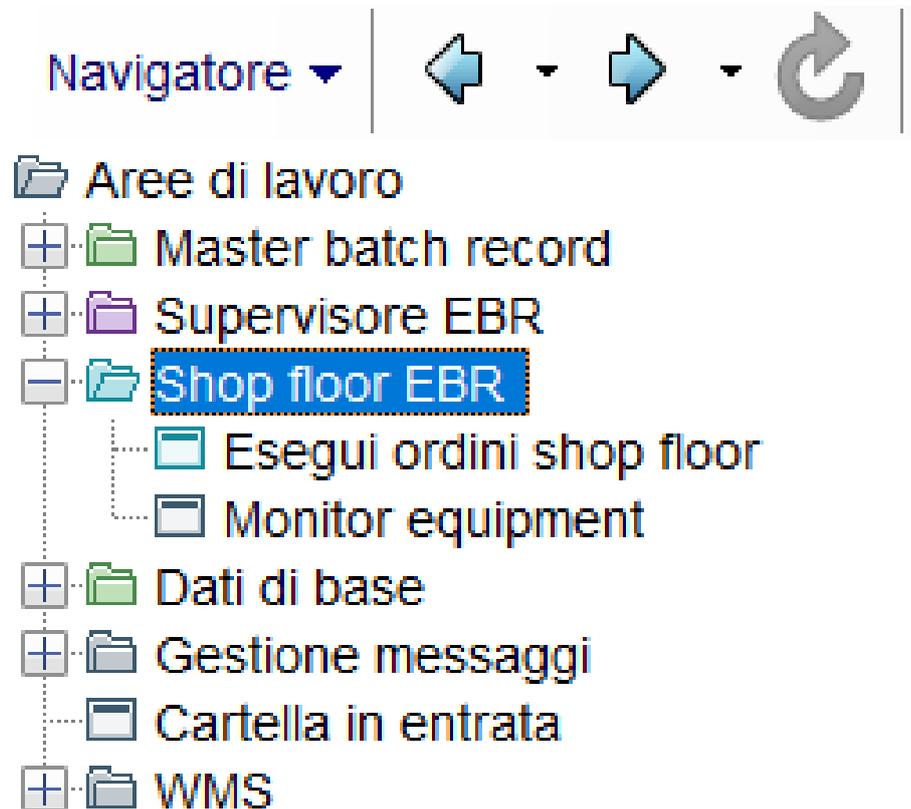


Figura 4.6: Area di Lavoro: Shop Floor EBR

L'area di lavoro Shop Floor EBR è quella prettamente destinata all'uso da parte degli operatori di produzione che possono seguire le fasi del processo produttivo direttamente su questa interfaccia andando a sostituire completamente il BR cartaceo con l'**Electronic Batch Record** (EBR)(documentazione elettronica ed efficiente dei lotti). Infatti con la funzione "**Esegui Ordini Shop Floor**", tutti gli MBR edESP vengono eseguiti elettronicamente e i processi e i risultati sono documentati in conformità con le disposizioni di legge applicabili. PAS-X EBR garantisce un'esecu-

zione guidata e priva di errori dell'intero processo di produzione e una produzione corretta.

In "**Monitor Equipment**" invece è possibile supervisionare lo stato degli Equipment ovvero elementi come serbatoi o macchinari di produzione. All'interno di PAS-X ad ogni equipment viene associato un **diagramma di stato**, una rappresentazione visiva che illustra i diversi stati operativi o condizioni in cui un determinato equipment può trovarsi durante il processo produttivo. In un diagramma di stato associato agli equipment, ogni stato rappresenta una condizione specifica dell'equipment, che può essere attiva, inattiva, in manutenzione, in fase di pulizia, in fase di setup, in fase di guasto, o altri stati pertinenti al processo produttivo. I trasferimenti tra i diversi stati possono essere regolati da eventi o azioni specifiche, come l'avvio o l'arresto di una produzione, l'avvio di una pulizia o la segnalazione di un guasto. Questi diagrammi forniscono una panoramica chiara e intuitiva dello stato corrente degli equipaggiamenti e delle transizioni tra i vari stati durante il ciclo produttivo. Ciò consente al personale di produzione di monitorare efficacemente lo stato degli equipment, anticipare eventuali problemi e pianificare le attività di manutenzione e gestione degli equipaggiamenti in modo proattivo. I diagrammi di stato associati agli equipment sono strumenti preziosi per garantire un funzionamento efficiente e sicuro dei processi produttivi soprattutto nell'industria farmaceutica, dove la precisione, l'igiene e la conformità normativa sono essenziali. Essi contribuiscono anche a ridurre i tempi di inattività non pianificati, migliorando così la produttività complessiva.

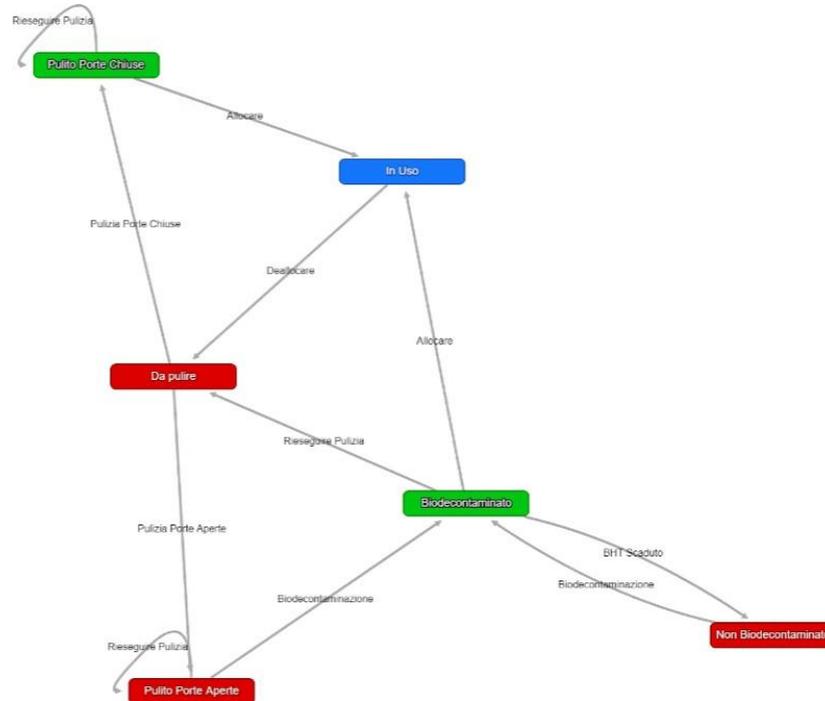


Figura 4.7: Esempio di Diagramma di Stato relativo alla pulizia Isolato

4.3.4 Dati di Base

Questa area gestisce e archivia tutti i dati di base necessari per la configurazione e l'esecuzione delle operazioni di produzione all'interno dell'azienda. I dati di base includono informazioni dettagliate su vari elementi chiave coinvolti nel processo produttivo, come prodotti, materiali, procedure, risorse, locazioni e magazzino. Questa sezione comprende dati dettagliati sui **prodotti farmaceutici**, compresi nomi, codici, descrizioni, specifiche di produzione e parametri di processo. Vi sono anche informazioni sui **materiali utilizzati nella produzione**, come materie prime, intermedi e materiali di imballaggio, insieme a dettagli sui fornitori, le specifiche di qualità e le quantità disponibili. A seguito della compilazione di questi dati infatti sarà possibile generare delle **etichette** relative ad ogni prodotto e/o materiale in

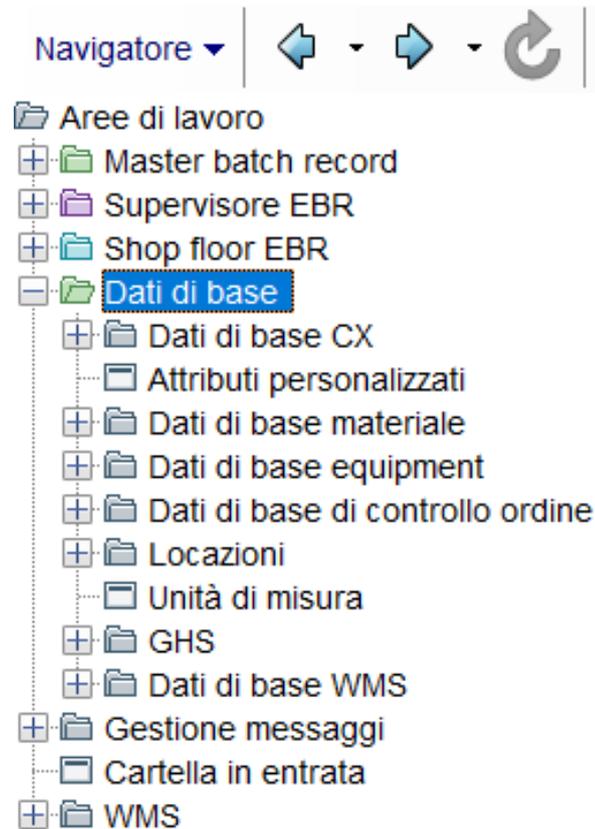


Figura 4.8: Area di Lavoro: Dati di Base

modo tale da rendere più efficiente l'identificazione di un determinato materiale e di tutte le sue caratteristiche tramite una rapida scannerizzazione tramite codice a barre. Inoltre è possibile gestire anche i **GHS**, acronimo di "Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals" (Sistema armonizzato globale per la classificazione e l'etichettatura delle sostanze chimiche). Il GHS è un sistema internazionale sviluppato dalle Nazioni Unite per standardizzare la classificazione dei pericoli chimici e le relative etichette di avvertimento, nonché le schede di dati di sicurezza (SDS) che forniscono informazioni sulla sicurezza e sulle precauzioni d'uso delle sostanze chimiche. L'obiettivo principale del GHS è armonizzare i criteri

e le regole di classificazione dei pericoli chimici a livello globale, al fine di migliorare la comunicazione dei rischi e garantire una maggiore protezione della salute umana e dell'ambiente. Ciò significa che le stesse sostanze chimiche verranno classificate in modo coerente e le informazioni sulle etichette e sulle SDS saranno comprensibili in tutto il mondo, facilitando il commercio internazionale e l'uso sicuro delle sostanze chimiche.

Le **procedure di produzione** definite sono incluse, offrendo istruzioni dettagliate per eseguire le operazioni specifiche per ciascun prodotto, come sequenze di operazioni, unità di misura, parametri di processo e istruzioni di pulizia.

Inoltre, sono memorizzate informazioni sulle **risorse utilizzate nel processo produttivo**, come equipment, strumenti, impianti e personale, inclusi dettagli sulle capacità, gli stati di manutenzione e le competenze del personale.

Infine, vengono conservate informazioni sulle strutture fisiche coinvolte nel processo come i dati relativi al **Warehouse Management System** (WMS) quindi alle aree di stoccaggio e laboratori, utili per pianificare e monitorare l'utilizzo dello spazio e delle risorse.

4.3.5 WMS

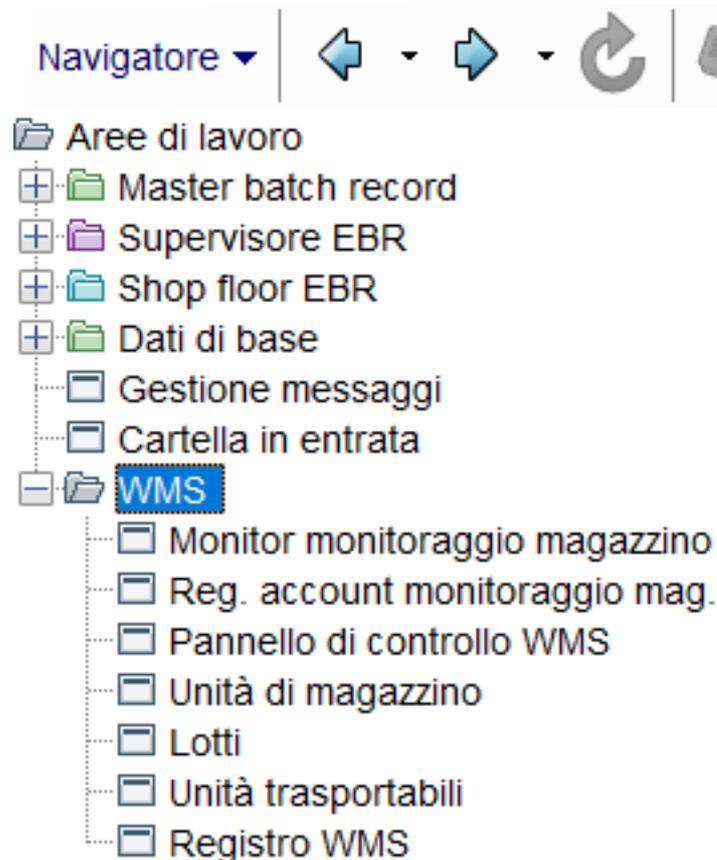


Figura 4.9: Area di Lavoro: WMS

L'area di lavoro WMS (Warehouse Management System) è una parte integrante del sistema che si occupa della gestione delle operazioni di magazzino all'interno dell'azienda. Questa area di lavoro è progettata per ottimizzare l'efficienza e l'accuratezza delle operazioni di gestione delle merci, garantendo al contempo la conformità normativa e la tracciabilità completa dei materiali. Il sistema WMS facilita il processo di ricezione delle merci nel magazzino. Questo include l'**identificazione** dei materiali ricevuti, la verifica della **quantità** e della **qualità**, la registrazione dei dati e l'assegnazione degli articoli ai rispettivi spazi di stoccaggio. Il WMS aiuta a gestire in modo efficiente lo **spazio di magazzino** disponibile, determinando la posizione

migliore per ogni articolo in base a fattori come rotazione delle scorte, dimensioni degli articoli e requisiti di temperatura. Questo assicura una facile accessibilità ai materiali quando necessario e riduce il rischio di errori durante il prelievo. Il sistema supporta le operazioni di **picking degli articoli** dal magazzino per soddisfare gli ordini di produzione. Utilizzando le informazioni sulle posizioni degli articoli e i criteri di priorità, il WMS ottimizza i percorsi di prelievo e riduce il tempo necessario per completare gli ordini. Il WMS tiene traccia di tutte le **movimentazioni di magazzino**, registrando le quantità di materiali ricevute, movimentate e spedite. Questo consente una tracciabilità completa dei materiali lungo l'intera catena di approvvigionamento, facilitando l'identificazione e la risoluzione di eventuali discrepanze o problemi. Infine il WMS risulta fondamentale per il monitoraggio dello stato di alcuni parametri di immagazzinamento del materiale come ad esempio il monitoraggio della così detta **"Cold Chain"**. Il termine "cold chain" si riferisce a una catena del freddo controllata e gestita attentamente per garantire la conservazione della temperatura ottimale dei prodotti sensibili al calore durante la loro distribuzione e stoccaggio. Questo concetto è particolarmente rilevante per prodotti come farmaci, prodotti biologici e chimici sensibili alla temperatura. Ad esempio, molti prodotti richiedono temperature specifiche per mantenere l'efficacia e la sicurezza. Questi prodotti possono includere vaccini, farmaci biologici, prodotti emoderivati e altri farmaci termosensibili. La rottura della catena del freddo potrebbe compromettere la qualità e l'efficacia di questi prodotti, mettendo a rischio la salute dei pazienti.

4.4 I Tre Diversi Ambienti in PAS-X

Affinchè un MBR e/o un ESP possano essere validati e quindi resi disponibili alla produzione seguono un iter ben definito di progettazione e validazione attraverso tre diversi ambienti. Ciascun ambiente deve essere preventivamente preparato e questo include la configurazione di server, database e altre risorse necessarie per supportare il software PAS-X. I tre diversi ambienti presenti in PAS-X sono: *DEV*, *QA*, *PROD*.

4.4.1 DEV

Per esteso **Development** è l'ambiente in cui gli sviluppatori hanno la libertà di creare, testare e sperimentare con nuove funzionalità o modifiche al software senza influenzare l'ambiente di produzione effettivo. Questo offre un'area isolata dove gli sviluppatori possono lavorare in modo sicuro e controllato, consentendo loro di risolvere problemi, apportare modifiche e migliorare il software. All'interno dell'ambiente *DEV*, gli sviluppatori possono eseguire una serie di test, inclusi test di unità per verificare singole componenti di codice, test di integrazione per garantire che le varie parti del sistema funzionino insieme correttamente e test di accettazione per assicurarsi che le modifiche soddisfino i requisiti e le specifiche del sistema. Questi test consentono agli sviluppatori di identificare e risolvere eventuali problemi o errori nel software prima che venga implementato nell'ambiente di produzione. Inoltre, l'ambiente *DEV* fornisce agli sviluppatori un ambiente di lavoro flessibile e collaborativo, dove possono comunicare e collaborare tra loro per affrontare sfide e migliorare continuamente il software PAS-X. Questo processo iterativo di sviluppo e test consente di garantire che il software sia robusto, affidabile e conforme alle esigenze e alle aspettative degli utenti finali.

4.4.2 QA

Per esteso **Quality Assurance**, è l'ambiente dedicato alla fase di controllo qualità del ciclo di vita del software. In ambiente *QA*, vengono eseguiti test più approfonditi sul software PAS-X per garantire che tutte le funzionalità siano implementate correttamente e che rispondano ai requisiti definiti. Questi test possono includere test funzionali, test di regressione, test di carico e prestazioni, e altri test specifici per garantire la qualità complessiva del software. L'obiettivo principale dell'ambiente *QA* è verificare che il software PAS-X soddisfi i requisiti funzionali e di qualità stabiliti. Questo assicura che il software sia in grado di svolgere tutte le funzioni previste e che mantenga elevati standard di qualità e affidabilità. Gli ambienti *QA* sono progettati per replicare il più possibile l'ambiente di produzione reale. Ciò significa che l'hardware, il software e le configurazioni dell'ambiente sono simili a quelle dell'ambiente di produzione effettivo. Questo aiuta a identificare e risolvere eventuali problemi o errori prima che il software venga rilasciato nell'ambiente di produzione, riducendo al minimo il rischio di interruzioni o problemi nell'ambiente di produzione. L'ambiente *QA* fornisce un'opportunità per individuare e risolvere eventuali problemi o errori nel software prima che venga rilasciato nell'ambiente di produzione. Questo include la segnalazione e la correzione di bug, problemi di prestazioni o altre problematiche che possono compromettere il funzionamento del sistema.

4.4.3 PROD

Per esteso **Production**, rappresenta l'ambiente effettivo in cui il software viene utilizzato per condurre le operazioni di produzione. Questo ambiente è rigorosamente controllato e monitorato per garantire la stabilità e l'affidabilità del sistema. Le modifiche al software vengono implementate nell'ambiente *Prod* solo dopo essere state testate e approvate negli ambienti *DEV* e *QA*. L'ambiente *PROD* è altamente critico e richiede una gestione attenta per garantire la continuità operativa e la

sicurezza dei processi produttivi.

4.4.4 Processo di validazione

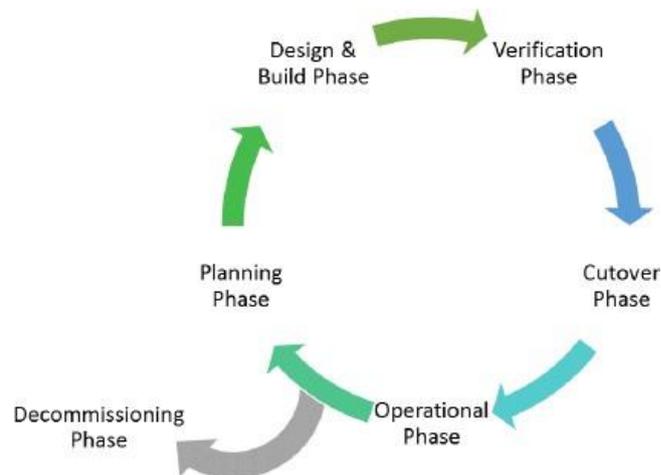


Figura 4.10: Validation Lifecycle

Il processo di validazione segue un ciclo di vita denominato **Validation Lifecycle** e viene eseguito nelle seguenti fasi:

- **Fase di Pianificazione:** In questa fase si stabiliscono chiaramente gli obiettivi che si vogliono raggiungere attraverso il processo di validazione. Questi obiettivi possono includere garantire la conformità regolamentare, assicurare la qualità del prodotto o del processo, ridurre i rischi per la sicurezza. In secondo luogo si identificano e si allocano le risorse necessarie per condurre la validazione in modo efficace. Queste risorse possono includere personale qualificato, strumentazione e attrezzature, budget, tempo. Infine si sviluppano piani dettagliati che delineano le attività specifiche da svolgere durante il processo di validazione. Questi piani includono spesso una sequenza temporale delle attività, i compiti assegnati a ciascun membro del team, i criteri di accettazione e i metodi di valutazione dei risultati.

- **Fase di Progettazione e Costruzione:** Qui avviene la progettazione e lo sviluppo del sistema o del processo che deve essere validato. Si definiscono dettagliatamente i requisiti funzionali e non funzionali del sistema o del processo da validare. Questo può includere la definizione dell'architettura del sistema, la progettazione dell'interfaccia utente, la definizione dei flussi di lavoro e dei requisiti di prestazione. In questa fase avviene lo sviluppo effettivo del codice o delle applicazioni software in conformità con i requisiti stabiliti durante la fase di progettazione. Durante questa fase vengono create tutte le documentazioni pertinenti, come documenti di progettazione, manuali utente, specifiche tecniche, rapporti di test preliminari, ecc. La documentazione è essenziale per tracciare il processo di sviluppo e per facilitare la successiva fase di verifica. Prima di passare alla fase successiva, è comune eseguire test preliminari interni per verificare il funzionamento del sistema o del processo in un ambiente controllato. Questi test possono identificare eventuali difetti o problemi che devono essere risolti prima di procedere ulteriormente.
- **Fase di Verifica:** Durante questa fase vengono eseguiti una serie di test progettati per verificare il funzionamento del sistema o del processo in diverse condizioni e situazioni. Questi test possono includere test funzionali, test di prestazioni, test di sicurezza, test di integrazione. I risultati dei test vengono confrontati con i requisiti specificati durante la fase di progettazione e costruzione. È essenziale assicurarsi che il sistema soddisfi tutti i requisiti funzionali e non funzionali stabiliti precedentemente. Se durante i test vengono identificati difetti o problemi, devono essere documentati e risolti dagli sviluppatori. Successivamente, è necessario eseguire nuovamente i test per verificare che i problemi siano stati correttamente risolti. Se il sistema è soggetto a regolamenti o normative specifiche, è importante verificare anche la conformità a tali requisiti durante la fase di verifica. Tutti i risultati dei test, inclusi eventuali difetti identificati e le azioni correttive intraprese, devono essere accuratamen-

te documentati per scopi di tracciabilità e registrazione. Una volta completati con successo i test di verifica e risolti tutti i difetti identificati, il sistema è pronto per passare alla fase successiva del ciclo di vita della validazione.

- **Fase di Transizione/Preparazione per la Fase Operativa:** Se durante la fase di verifica sono stati identificati difetti o sono state rilevate opportunità di miglioramento, è necessario apportare gli adeguamenti o gli aggiornamenti necessari al sistema o al processo per assicurare che sia pronto per l'operatività. Questo potrebbe includere correzioni di bug, ottimizzazioni delle prestazioni, aggiornamenti della documentazione. È importante assicurare che il personale che utilizzerà il sistema o il processo sia adeguatamente addestrato e preparato. Durante questa fase, può essere necessario fornire sessioni di formazione per il personale operativo e tecnico, in modo che siano pienamente a conoscenza delle procedure operative, delle funzionalità del sistema e delle loro responsabilità. Inoltre è necessario garantire che l'infrastruttura necessaria per supportare il sistema o il processo sia adeguatamente configurata e pronta per l'utilizzo. Ciò potrebbe includere la configurazione di hardware e software aggiuntivi, l'installazione di reti o dispositivi di comunicazione, la messa in funzione di sistemi di supporto. Prima di avviare completamente il sistema o il processo in produzione, è comune eseguire un'ultima serie di test di validazione per confermare che tutte le modifiche apportate durante questa fase di transizione siano state implementate correttamente e che il sistema sia pronto per l'operatività. Infine si stabilisce un piano dettagliato per il lancio del sistema o del processo in produzione, incluso il programma di attuazione, la gestione del cambiamento, la comunicazione agli interessati e la risoluzione di eventuali problemi imprevisti.
- **Fase Operativa:** Durante questa fase, il sistema o il processo viene attivato e avviato per l'utilizzo quotidiano. Questo potrebbe includere l'avvio di software, l'accensione di apparecchiature, l'avvio dei processi di produzione. È

importante monitorare costantemente le prestazioni del sistema o del processo per assicurarsi che funzioni come previsto e che soddisfi le esigenze operative. Questo può includere il monitoraggio dei parametri di produzione, la raccolta di dati di performance, l'identificazione di eventuali problemi o anomalie. Durante l'operatività, potrebbero verificarsi eventi imprevisti o situazioni di emergenza. È importante avere procedure e protocolli in atto per gestire questi eventi in modo efficace e per minimizzare l'impatto sulle operazioni. Inoltre Durante l'operatività, potrebbe essere necessario eseguire attività di manutenzione preventiva per garantire il corretto funzionamento del sistema o del processo nel tempo. Ciò potrebbe includere la pulizia, la lubrificazione, la calibrazione, l'aggiornamento del software. Durante l'operatività, è importante raccogliere i feedback degli utenti e rispondere alle loro esigenze e preoccupazioni. Questo può includere la raccolta di suggerimenti di miglioramento, la risoluzione di problemi segnalati dagli utenti, l'aggiornamento dei manuali utente.

- **Fase di Dismissione:** Durante questa fase, vengono identificati i sistemi o i processi che non sono più necessari o che devono essere sostituiti da soluzioni migliorative. Questa decisione può essere influenzata da cambiamenti nelle esigenze operative, nell'evoluzione della tecnologia, nei requisiti normativi. Si sviluppa un piano dettagliato per la dismissione del sistema o del processo, che include la sequenza delle attività da svolgere, le risorse necessarie, il programma di attuazione e la gestione dei rischi associati alla dismissione. Prima di dismettere il sistema o il processo, è importante archiviare tutti i dati e la documentazione pertinenti in modo sicuro e accessibile per futuri riferimenti e revisioni. Questo può includere dati di produzione, documentazione tecnica, report di validazione. Una volta completata la fase di pianificazione, viene eseguito il processo di smantellamento o decommissioning del sistema o del processo. Questo può includere la disinstallazione di apparecchiature, la can-

cellazione di dati, la chiusura di sistemi informatici. Durante la dismissione, è importante gestire adeguatamente qualsiasi rifiuto prodotto durante il processo di smantellamento e trattare eventuali problemi di obsolescenza tecnologica o normativa associati al sistema o al processo dismesso. Tutte le attività svolte durante la fase di dismissione devono essere accuratamente documentate per scopi di tracciabilità e registrazione. Questa documentazione può essere utile per futuri audit, revisioni o referenze.

Infine di seguito è illustrata uno schema dell'approccio di validazione utilizzato in MERCK SERONO SPA.

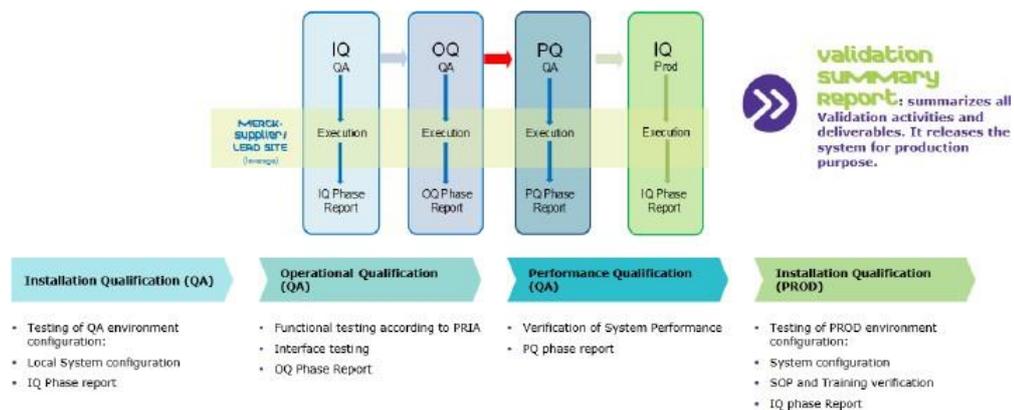


Figura 4.11: Approccio di Validazione in MERCK SERONO SPA

Capitolo 5

Analisi TO BE

L'obiettivo di questa analisi è in primo luogo quello di fornire una visione chiara e concreta di come il sistema abbia risolto le criticità riscontrate e come siano stati raggiunti gli obiettivi prefissati, in secondo luogo di confrontare parametri produttivi relativi al processo cartaceo rispetto al digitale.

5.1 Risoluzione delle Criticità e Colli di Bottiglia

In primo luogo un sistema digitale come PAS-X consente di archiviare tutti i documenti come MBR, ESP o registri delle attrezzature, dando la possibilità all'utente di creare diverse versioni di uno stesso documento che risultano comunque visualizzabili a posteriori da tutti gli utenti sul sistema. Non sarà più necessario quindi effettuare migliaia di stampe cartacee e non sarà altresì necessario avere uno spazio di archiviazione fisico dedicato ai registri di produzione. Sarà assicurata la loro integrità, infatti non essendo documenti tangibili non sarà possibile la loro distruzione, danneggiamento o smarrimento. Ecco di seguito una schermata in cui è possibile visualizzare la versione di un determinato documento ed il relativo stato (Non Attivo, Bloccato, Produttivo o Bozza).

Un sistema digitale come PAS-X rappresenta il massimo dell'avanguardia dal

Tipo di...	Numero di versione	ID	Descrizione	Cod. materiale	Nome materiale	Dimensioni lotto st...	Origine	Stato att...
ESP	00000001	BRIDGEESPCOP80	COP VESSEL 80 L P...			0	Manuale	Non attivo
ESP	00000002	BRIDGEESPCOP80	COP VESSEL 80 L P...			0	Manuale	Non attivo
ESP	00000003	BRIDGEESPCOP80	COP VESSEL 80 L P...			0	Manuale	Bloccato
ESP	00000004	BRIDGEESPCOP80	COP VESSEL 80 L P...			0	Manuale	Non attivo
ESP	00000005	BRIDGEESPCOP80	COP VESSEL 80 L P...			0	Manuale	Bloccato
ESP	00000006	BRIDGEESPCOP80	COP VESSEL 80 L P...			0	Manuale	Produttivo
ESP	00000007	BRIDGEESPCOP80	COP VESSEL 80 L P...			0	Manuale	Bozza
ESP	00000008	BRIDGEESPCOP80	COP VESSEL 80 L P...			0	Manuale	Non attivo

Figura 5.1: Gestione MBR: come visualizzare le versioni dei documenti ed il loro relativo stato

punto di vista di monitoraggio e controllo degli accessi degli utenti e verifica delle singole operazioni effettuate da ognuno di essi. Infatti con questa tecnologia gli operatori sono obbligati ad effettuare l'accesso al sistema inserendo username e password personali sui terminali dedicati per poter effettuare le attività. Ne consegue che qualsiasi azione sarà registrata e monitorata in Real-Time, e con possibilità di verifica a posteriori. Inoltre PAS-X rende immediata la firma digitale di altri utenti come Supervisor, qual'ora quest'ultima fosse necessaria da procedura. Di seguito un esempio di attività con operatore, data e ora dell'esecuzione ed inoltre con presenza di firma di verifica.

Valore previsto	Valore effettivo	Commento	Voce	Firma
AVVIO	AVVIO	---	X252135 06/05/2024 16:26:26 CEST	Firma di verifica WPOPE01 06/05/2024 16:26:40 CEST

Figura 5.2: Esecuzione MBR: tracciamento e monitoraggio delle attività grazie allo storico ed eventuale possibilità di firma di verifica

Inoltre PAS-X rappresenta una vera e propria guida per gli operatori, infatti, PAS-X, consente all'utente lo svolgimento solo di determinate operazioni in accordo con le procedure di produzione, garantendo la consequenzialità delle operazioni e

riducendo la possibilità di errore. Di seguito una schermata in cui è possibile notare che l'operatore può effettuare solo ed esclusivamente l'azione evidenziata in blu per poter procedere con la produzione.

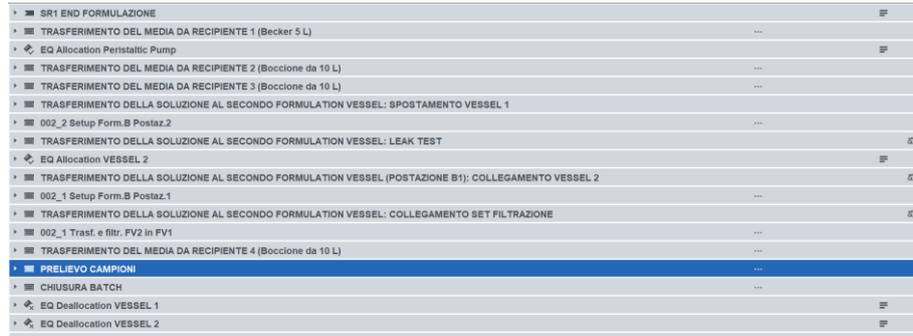


Figura 5.3: Esecuzione MBR: PAS-X inteso come guida per gli operatori

La criticità legata alla verifica della taratura e shelf life delle attrezzature viene risolta grazie all'utilizzo di appositi Scanner a codice a barre collegati direttamente con il sistema PAS-X. In questo modo tutte le attività di recupero dei registri delle attrezzature, verifiche di idoneità ed eventuali calcoli legati al tempo utile residuo rispetto gli ultimi interventi di taratura o shelf life, vengono sostituiti tramite verifica del codice a barre. Una volta scannerizzata un'attrezzatura, infatti, sarà possibile verificare a sistema tutta la sua "anagrafica" e quindi procedere con la produzione oppure segnalare la necessità di un nuovo intervento. Di seguito un'immagine rappresentativa di uno scanner.



Figura 5.4: Esempio di Scanner BarCode utilizzati durante la produzione

Analizziamo un caso in cui le interfacce grafiche in cartaceo rappresentano un'occasione di errore da parte degli operatori. In area Filling, ad esempio, in fase di Programmazione delle Simulazioni Asettiche il Supervisore deve compilare la seguente tabella andando a spuntare per ciascun operatore il tipo di intervento da eseguire. Come visibile nella foto essendo questa tabella molto fitta risulta difficile incrociare la giusta casella della tabella e molto spesso questo porta in errori da parte dei Supervisor che a questo punto sono costretti ad eliminare l'intervento secondo la procedura e ricompilare la riga della tabella.

Operatore	INTERVENTI CORRETTIVI			
	Rimozione cartuccia caduta sul piano vibrante	Rimozione cartuccia rotta nella stazione inserimento tappi	Rimozione cartuccia semistellata in ingresso	Rimozione tappi incastrati (vibratore circolare, vibratore longitudinale, blocco tubotappi)
Operatore 1	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 2	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 3	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 4	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 5	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 6	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 7	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 8	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 9	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 10	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 11	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 12	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 13	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 14	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 15	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 16	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Operatore 17	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO

Figura 5.5: Esempio BR cartaceo: tabella per la Programmazione delle Simulazioni Asettiche

Questo problema è stato risolto grazie ad un'interfaccia dinamica ed intuitiva

che guida l'utente step by step, con la possibilità di modificare un intervento assegnato senza problemi nella compilazione dei campi. Ecco di seguito il percorso per l'assegnazione degli interventi.

Prima di tutto è necessario spuntare l'opzione "SI" nella seguente foto per registrare un nuovo intervento.



The screenshot shows a dialog box titled "PROGRAMMARE INTERVENTI PER UN ALTRO OPERATORE?". It contains a "SI" (Yes) radio button which is selected, and a "NO" (No) radio button. To the right, there is a text input field labeled "NOME OPERATORE" and a "CALCOLO HT TEMPI MASSIMI?" checkbox. An "OK" button is located in the bottom right corner.

Figura 5.6: Esempio MBR elettronico: Programmazione delle Simulazioni Asettiche Step 1

Successivamente, è possibile inserire il nome dell'operatore e cliccare su "OK".



The screenshot shows a dialog box titled "NOME OPERATORE". It features a "T" icon on the left. The main area contains a "Inserisci testo:" label followed by a text input field containing "operatore 1". Below this is a "Valore effettivo:" label and a corresponding field. There is also a "Commento" checkbox. An "OK" button is in the bottom right corner.

Figura 5.7: Esempio MBR elettronico: Programmazione delle Simulazioni Asettiche Step 2

A questo punto è possibile spuntare sugli interventi da assegnare all'operatore e confermare con "OK".

Sezione	Stato	NO	SI
INTERVENTI CORRETTIVI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
INTERVENTI INERENTI - FASE DI ASSEMBLAGGIO MACCHINA E SET-UP RIPIEPIIMENTO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
INTERVENTI INERENTI - FINE LOTTO AD ISOLATORE CHIUSO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

Figura 5.8: Esempio MBR elettronico: Programmazione delle Simulazioni Asettiche Step 3

Una volta terminato l'inserimento, molto interessante è poter tenere traccia del numero progressivo di operatori a cui sono stati assegnati interventi come di seguito mostrato.

Descrizione	Operatore	Status
PROGRAMMAZIONE SIMULAZIONI ASETTICHE: AVVIO		✓
OPERATORE	114	✓
PROGRAMMARE INTERVENTI PER UN ALTRO OPERATORE?	114	✓
OPERATORE	214	✓
PROGRAMMARE INTERVENTI PER UN ALTRO OPERATORE?	214	✓
OPERATORE	314	✓
PROGRAMMARE INTERVENTI PER UN ALTRO OPERATORE?	314	✓
OPERATORE	414	✓
PROGRAMMARE INTERVENTI PER UN ALTRO OPERATORE?	414	✓

Figura 5.9: Esempio MBR elettronico: Programmazione delle Simulazioni Asettiche Step 4

Le criticità legate alla creazione di un nuovo lotto in area preparazione materiali sono state risolte, infatti, una volta selezionato il carico dell'attrezzatura corretto, non sarà più possibile seguire una ricetta sbagliata poiché il sistema caricherà automaticamente le istruzioni relativi al carico selezionato. Ecco di seguito il percorso per la creazione di un nuovo lotto nel caso di una Washer Machine in area preparazione Materiali. Ancor prima di procedere con l'esecuzione del ciclo di lavaggio il sistema richiederà di scegliere il carico desiderato come di seguito.

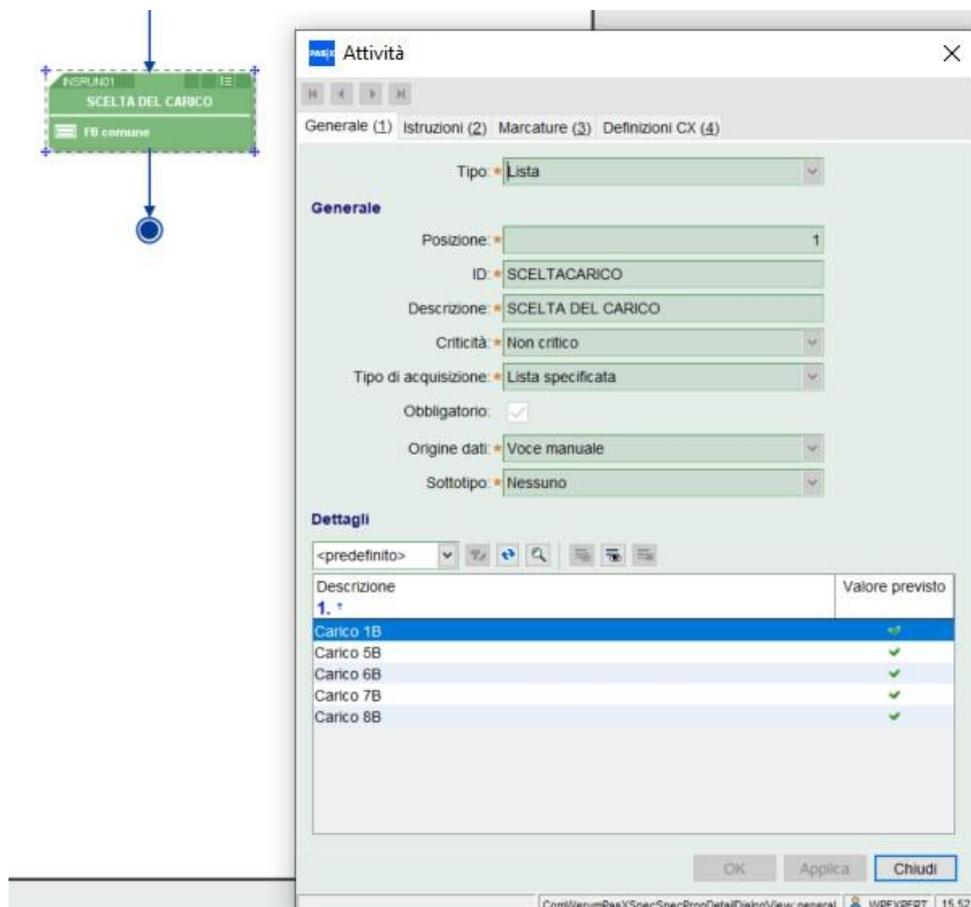


Figura 5.10: Gestione MBR: Blocco che governa la scelta del carico preliminare all'avvio del ciclo di lavaggio

Successivamente in fase di avvio del ciclo a seconda del carico selezionato il seguente blocco impone l'esecuzione della relativa ricetta.

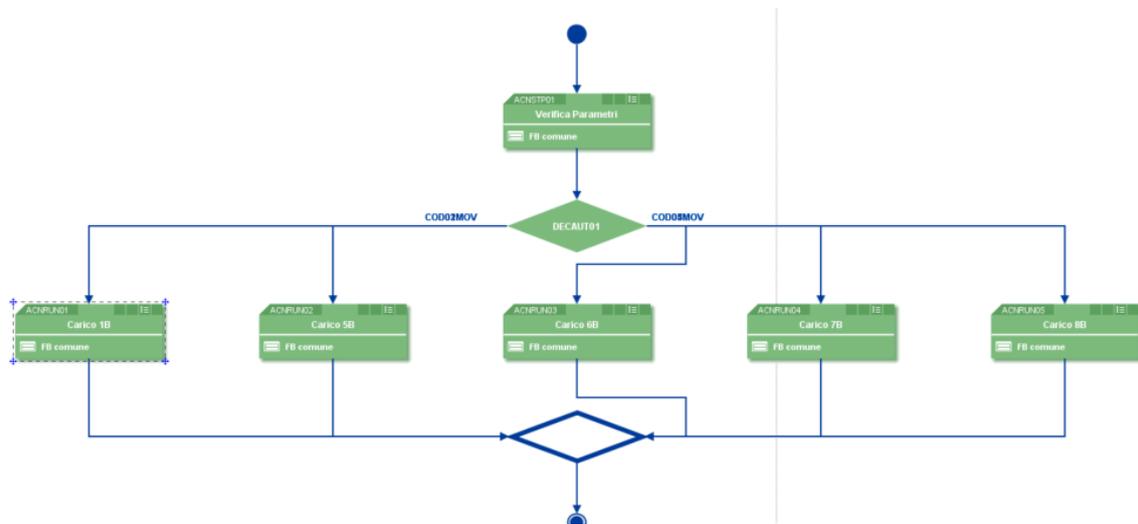


Figura 5.11: Gestione MBR: Blocco che seleziona la corretta ricetta di produzione in base al carico preselezionato

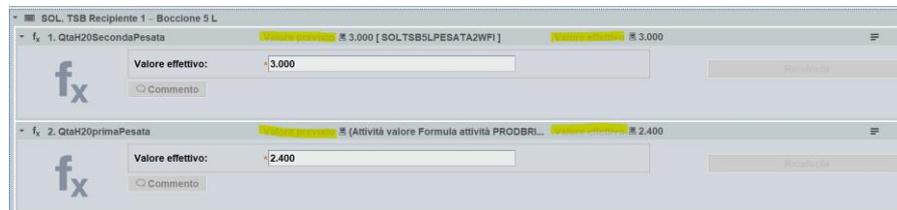
In questo modo l'operatore sarà guidato esattamente con l'esecuzione della corretta ricetta senza possibilità di errori durante il ciclo di lavaggio, al contrario di quanto accadeva con il BR cartaceo in cui era possibile selezionare un carico e seguire la ricetta di un altro carico.

Passando in reparto di Formulazione i problemi legati alla compilazione del BR cartaceo all'interno delle cortine dove avvengono le attività di pesata quindi ad ambiente "aperto" (contenitori contenenti principi attivi aperti), sono stati risolti grazie all'adozione di terminali digitali sterilizzati e mobili che sono in grado di supportare l'operatore durante tutto il processo di pesata rendendolo più efficiente dal punto di vista della velocità e precisione della compilazione.

Figura 5.12: Terminali mobili MES



Le criticità legate all'errata pesata sono state risolte grazie all'integrazione in rete delle bilance. Essendo infatti dispositivi IoT, esse sono in grado di comunicare direttamente con PAS-X e di scambiare quindi le informazioni relative alle grammature degli eccipienti. A questo punto successivamente alla conferma da parte dell'operatore del valore comunicato, PAS-X sarà in grado automaticamente di effettuare i calcoli necessari alla compilazione del BR elettronico.



The screenshot displays a software interface for MBR execution. It features two rows of data, each representing a weighing activity. The first row is labeled '1. QtaH20SecondaPesata' and shows a 'Valore previsto' (expected value) of 3.000 and a 'Valore effettivo' (actual value) of 3.000. The second row is labeled '2. QtaH20primaPesata' and shows a 'Valore previsto' of 2.400 and a 'Valore effettivo' of 2.400. Each row includes a 'Commento' (comment) field and a 'Seleziona' (select) button. The interface also shows a header with 'SOL TSB Recipiente 1 - Boccione 5 L' and a search icon.

Figura 5.13: Esecuzione MBR: Valore di pesata previsto ed effettivo

Per ogni attività di pesata il sistema avrà registrato un valore previsto da confrontare con un valore misurato, PAS-X sarà in grado tramite una formula di verificare l'idoneità del valore misurato in accordo con range di accettabilità stabiliti dalle procedure. In caso in cui le grammature abbiano superato i limiti del range, il sistema sarà in grado di segnalare l'errore. Ecco di seguito un esempio di questa funzionalità.



The screenshot displays a software interface for MBR execution. It features a single row of data for a weighing activity labeled '1. PESATA TSB VEGETABLE IRRADIATED'. The 'Valore previsto' (expected value) is 90,00 (89,94 - 90,06) g, and the 'Valore effettivo' (actual value) is 90,00 g. A horizontal bar chart shows the range of acceptability from 89,94 to 90,06 g, with the actual value of 90,00 g falling within this range. The interface also shows a 'Valore da bilancia' (balance value) of 90,00 g and a 'Commento' (comment) field. A large number '5' is displayed in a blue box on the left side of the interface. The interface also shows a header with '1. PESATA TSB VEGETABLE IRRADIATED' and a search icon.

Figura 5.14: Esecuzione MBR: Formula in grado di segnalare un errata pesata rispetto un range di accettabilità predefinito

Per quanto riguarda l'esecuzione delle numerose formule in contemporanea alle attività di formulazione sono state risolte in quanto l'operatore dovrà esclusivamente registrare i valori e non dover anche effettuare calcoli "a mano" con una calcolatrice. Il problema relativo al cronometraggio delle attività di agitazione magnetica è stato risolto grazie alle funzioni Timer di PAS-X. Infatti essendo gli agitatori magnetici dispositivi IoT, non appena si avvia l'agitatore esso è in grado di comunicare con PAS-X che a sua volta attiva un Timer secondo i parametri impostati da procedura. Ecco come l'attività di pesata di un Becker da 5L è stata ottimizzata grazie a PAS-X.

In primo luogo è necessario accedere alla sezione "SOL. TSB Recipiente1 - 5L Becker"

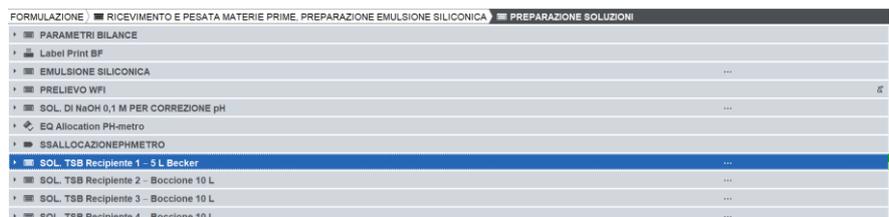


Figura 5.15: Esecuzione MBR: Esempio di Pesata Becker da 5L Step 1

PAS-X popolerà automaticamente i seguenti campi con valori fissi in base al tipo di recipiente che si sta utilizzando.

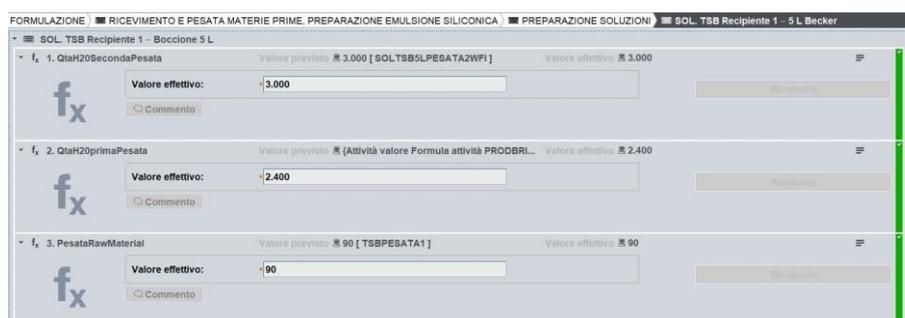


Figura 5.16: Esecuzione MBR: Esempio di Pesata Becker da 5L Step 2

L'utente sarà ora seguito con le istruzioni di verifica preliminare da effettuare. Dopo questa verifica sarà possibile entrare nella sezione Bilancia (Evidenziata in Blu

nella foto).

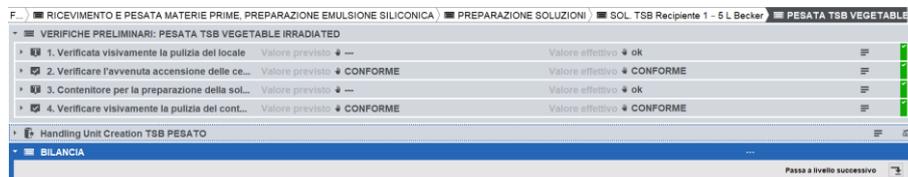


Figura 5.17: Esecuzione MBR: Esempio di Pesata Becker da 5L Step 3

All'interno della Sezione "BILANCIA" sarà possibile registrare il valore di Pesata di TSB Vegetale IRRADIATED con una quantità pari a "PesataRawMaterial" indicata nello Step 2.

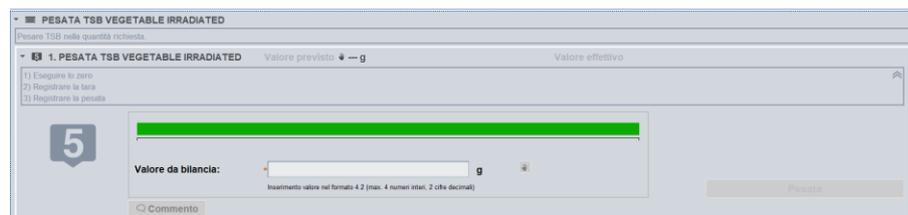


Figura 5.18: Esecuzione MBR: Esempio di Pesata Becker da 5L Step 4

A questo punto è possibile procedere con la prima pesata di H2O.

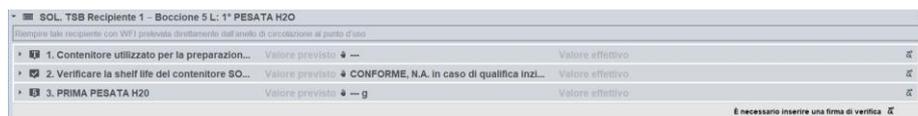


Figura 5.19: Esecuzione MBR: Esempio di Pesata Becker da 5L Step 5

Segue l'aggiunta di TSB precedentemente pesato nello Step 4 all'H₂O pesata nello Step 5. Dopo la registrazione della grammatura raggiunta, PAS-X in automatico avvierà un timer di 10 min non appena l'operatore accenderà l'Agitatore Magnetico.

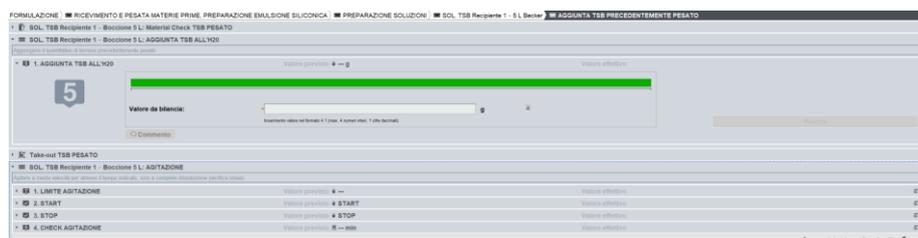


Figura 5.20: Esecuzione MBR: Esempio di Pesata Becker da 5L Step 6

Segue la seconda pesata di H₂O, quindi aggiunta alla soluzione ed ulteriore "AGITAZIONE" per 10 min.



Figura 5.21: Esecuzione MBR: Esempio di Pesata Becker da 5L Step 7

La fase finale della pesata consiste nella verifica del PH della Soluzione ottenuta. Anche questa attività è interamente guidata da PAS-X nel seguente modo.

Come primo passaggio risulta necessario compilare i seguenti campi come da procedura.



Figura 5.22: Esecuzione MBR: Esempio di Verifica PH soluzione Step 1

PAS-X chiederà automaticamente tramite decisione manuale se avviare la procedura di correzione PH. Quindi di indicare la quantità di soluzione basica aggiunta e quantità di SOLUZIONE TSB prelavata per la verifica del PH.

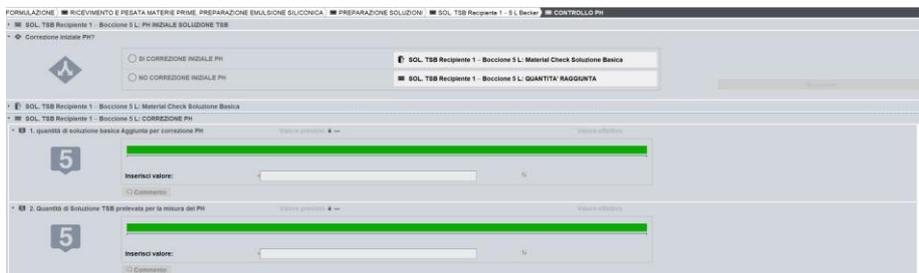


Figura 5.23: Esecuzione MBR: Esempio di Verifica PH soluzione Step 2

A questo punto è necessaria una nuova registrazione del nuovo valore di PH dopo la correzione e rispettiva Temperatura della soluzione.

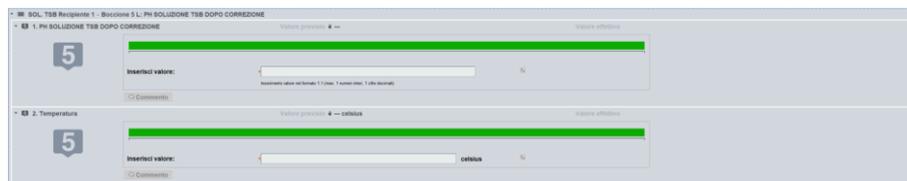
The screenshot displays a software interface for MBR execution. It is divided into two main sections, each starting with a blue circle containing the number '5'. The first section is titled '1. PH SOLUZIONE TSB DOPO CORREZIONE' and features a green progress bar at the top. Below it is a text input field labeled 'Inserisci valore:' with a small 'N' icon to its right, and a 'Commenti' button underneath. The second section is titled '2. Temperatura' and also has a green progress bar and an 'Inserisci valore:' field with a 'Celsius' unit indicator and an 'N' icon, followed by a 'Commenti' button. The interface has a light gray background and a clean, modern design.

Figura 5.24: Esecuzione MBR: Esempio di Verifica PH soluzione Step 3

Infine è stata integrata a sistema la possibilità di effettuale eventuale correzione del PH della Soluzione grazie ad una Decisione Manuale da parte dell'operatore.

This screenshot shows a decision-making screen in the MBR software. On the left, there is a blue diamond icon with a white upward-pointing arrow. To its right, the text 'Correzione successiva PH?' is displayed. Below this text are two radio button options: 'SI CORREZIONE SUCCESSIVA PH' and 'NO CORREZIONE SUCCESSIVA PH'. On the right side of the screen, there are two buttons: 'SOL. TSB Recipiente 1 - Boccione 5 L. Material Check Soluzione Baseca' and 'Take-out SOLUZIONE NUOVA'. The interface is clean and functional, with a light gray background.

Figura 5.25: Esecuzione MBR: Esempio di Verifica PH soluzione Step 4

Spostando l'attenzione in area Filling il problema del monitoraggio in Real Time del numero di interventi effettuati, è stato risolto grazie ad una funzione in grado di conteggiare il numero di interventi svolti e di calcolare una percentuale rispetto l'esecuzione completa degli interventi. Ecco di seguito il percorso per visualizzare in Real Time l'avanzamento degli interventi di Simulazione Asettica.

Per prima cosa è necessario accedere ad "Avanzamento Simulazioni Asettiche".

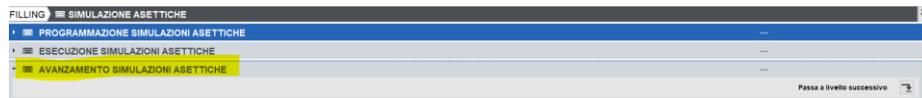


Figura 5.26: Esecuzione MBR: Esempio di Monitoraggio Real Time sullo stato di avanzamento delle Simulazioni Asettiche Step 1

A questo punto cliccare su "SI" per ottenere un Report aggiornato sullo stato di avanzamento.

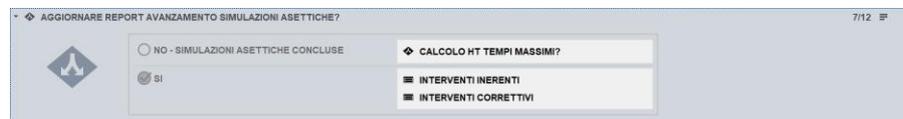


Figura 5.27: Esecuzione MBR: Esempio di Monitoraggio Real Time sullo stato di avanzamento delle Simulazioni Asettiche Step 2

Questa tabella è stata sostituita dalla seguente procedura. Innanzitutto è possibile spuntare su "INIZIO ATTIVITÀ", quindi il sistema registrerà in automatico l'orario di inizio registrazione senza doverlo inserire manualmente. Quindi sarà possibile inserire il vassoio di riferimento ed infine la "FINE VASSOIO" in modo analogo ad "INIZIO VASSOIO".

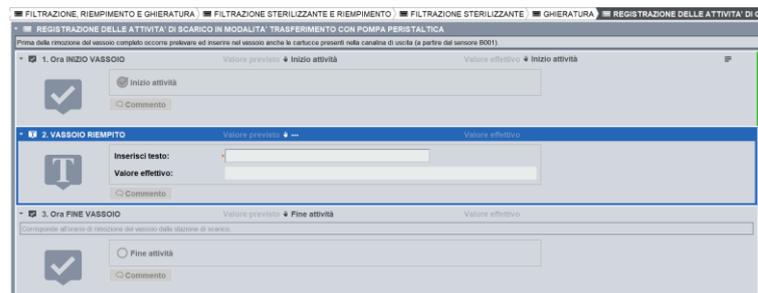


Figura 5.31: Esempio di Registrazione dei Vassoi in PAS-X Step 1

Successivamente potrà registrare come in figura il "Numero Tubofiale Campionate", "Nr Tubofiale da Contatore" e "Tubofiale Cadute/Rotte".



Figura 5.32: Esempio di Registrazione dei Vassoi in PAS-X Step 2

Di seguito le istruzioni riguardo il valore "V" di Nr Tubofiale per Vassoio.

- (3) (V) Nel primo vassoio il valore (V) corrisponde al valore (U); **a partire dal vassoio n.2, (V) è uguale alla differenza tra il valore attuale del contatore "U" al momento dello scarico ed il valore "U" riportato in corrispondenza del vassoio precedente.**

Es. "V" per il vassoio n.2 = "U" vassoio 2 - "U" vassoio 1;
 "V" per il vassoio n.3 = "U" vassoio 3 - "U" vassoio 2,
 e così via.

Figura 5.33: Formula per il Calcolo del valore "V" in modalita Cartacea

Esse sono state integrate a sistema grazie la seguente Formula.

```

Formula
if (Num. di ripetizioni elaborate FB comune PRODBRIDGEMF / BOS / OPERUN08 / ACTRUN01 / INSRUN03 / ACNRUN03 / JOBRUN02 / WORUN01) = 1 then (lastValid(Attività valore Valore misurato attività PRODBRIDGEMF / BOS / OPERUN08 / ACTRUN01 / INSRUN03 / ACNRUN03 / JOBRUN02 / WORUN01 / TubofialeContatore)) - lastValid(Attività valore Valore misurato attività PRODBRIDGEMF / BOS / OPERUN08 / ACTRUN01 / INSRUN03 / ACNRUN03 / JOBRUN02 / WORUN01 / TubofialeRotecadute)) else
lastValid(Attività valore Valore misurato attività PRODBRIDGEMF / BOS / OPERUN08 / ACTRUN01 / INSRUN03 / ACNRUN03 / JOBRUN02 / WORUN01 / TubofialeContatore)) - getvalueOfferation(Attività valore Valore misurato attività PRODBRIDGEMF / BOS / OPERUN08 / ACTRUN01 / INSRUN03 / ACNRUN03 / JOBRUN02 / WORUN01 / TubofialeContatore)) - (Elemento percorso FB comune PRODBRIDGEMF / BOS / OPERUN08 / ACTRUN01 / INSRUN03 / ACNRUN03 / JOBRUN02 / WORUN01); ( # (Num. di ripetizioni elaborate FB comune PRODBRIDGEMF / BOS / OPERUN08 / ACTRUN01 / INSRUN03 / ACNRUN03 / JOBRUN02 / WORUN01) = 1 then 1 else (Num. di ripetizioni elaborate FB comune PRODBRIDGEMF / BOS / OPERUN08 / ACTRUN01 / INSRUN03 / ACNRUN03 / JOBRUN02 / WORUN01) - 1) endif )) - lastValid(Attività valore Valore misurato attività PRODBRIDGEMF / BOS / OPERUN08 / ACTRUN01 / INSRUN03 / ACNRUN03 / JOBRUN02 / WORUN01 / TubofialeRotecadute))
endif
  
```

Figura 5.34: Formula per il Calcolo del valore "V" integrata in PAS-X

Il "Nr Totale di Tubofiale" è stato invece integrato con la seguente formula in PAS-X.

```

Formula
if lastValid(Attività valore Valore misurato attività PRODBRIDGEMF / BOS / OPERUN08 / ACTRUN01 / INSRUN03 / ACNRUN03 / JOBRUN02 / WORUN01 / TubofialeCampionate) = 24 ( CAMPIOMPRIMOASSOIO) then
lastValid(Attività valore Valore misurato attività PRODBRIDGEMF / BOS / OPERUN08 / ACTRUN01 / INSRUN03 / ACNRUN03 / JOBRUN02 / WORUN01 / TubofialeVassoio)) else lastValid(Attività valore Valore misurato attività PRODBRIDGEMF / BOS / OPERUN08 / ACTRUN01 / INSRUN03 / ACNRUN03 / JOBRUN02 / WORUN01 / TubofialeCampionate)) + lastValid(Attività valore Valore misurato attività PRODBRIDGEMF / BOS / OPERUN08 / ACTRUN01 / INSRUN03 / ACNRUN03 / JOBRUN02 / WORUN01 / TubofialeVassoio)) endif
  
```

Figura 5.35: Formula per il Calcolo del valore di "Nr Totale Tubofiale" integrata in PAS-X

Per quanto riguarda il reparto di Sperlatura invece risulta ora possibile compilare ed aggiornare il BR elettronico con i dati di sperlatura di un vassoio, contemporaneamente fino a 15 operatori alla volta. Questa funzionalità è stata resa disponibile grazie alla seguente struttura.

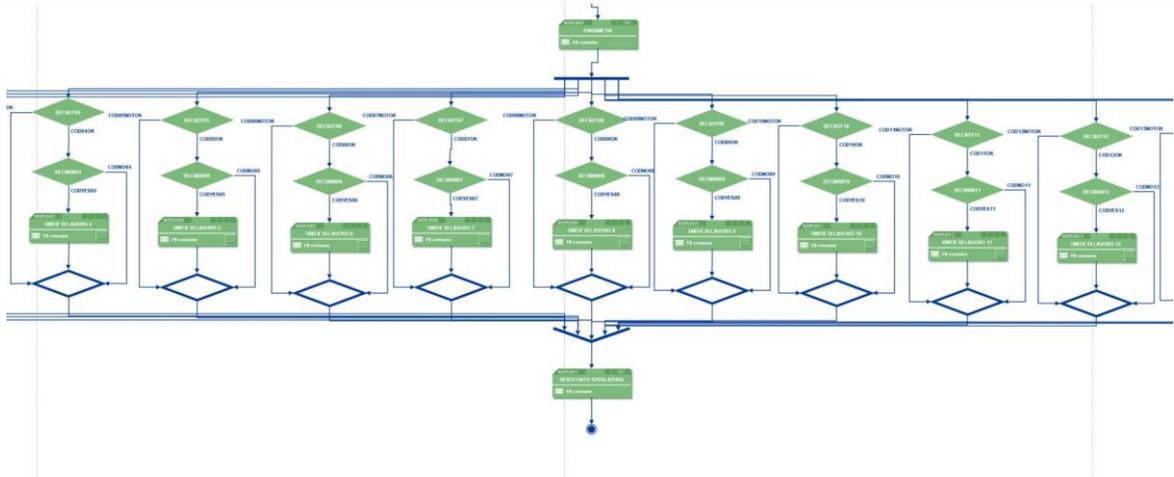


Figura 5.36: Gestione MBR: Esempio di MBR Design che abilita la sperlatura simultanea fino a 15 postazioni

A questo punto all'interno di ogni postazione è possibile la partecipazione alla sperlatura dello stesso vassoio fino a 2 operatori. Ecco di seguito il percorso.

Innanzitutto è necessario cliccare su "OK" per iniziare l'attività di sperlatura.



Figura 5.37: Esecuzione MBR: Esempio di Sperlatura in contemporanea fino a 2 operatori per la singola postazione di lavoro Step 1

Successivamente occorre spuntare "INIZIO SPERLATURA".



Figura 5.38: Esecuzione MBR: Esempio di Sperlatura in contemporanea fino a 2 operatori per la singola postazione di lavoro Step 2

A questo punto basterà cliccare su "SI" per poter sperlare lo stesso vassoio in parallelo da un' altra postazione e poter registrare comodamente la quantità di tubofiale sperlate.



Figura 5.39: Esecuzione MBR: Esempio di Sperlatura in contemporanea fino a 2 operatori per la singola postazione di lavoro Step 3

Ecco come PAS-X ha potuto automatizzare in base al livello di esperienza dell'operatore selezionato, il calcolo del numero di tubofiale sperlabili in un determinato lasso di tempo. Ancor prima di poter iniziare l'attività di sperlatura sarà obbligatorio dichiarare il livello di esperienza personale, quindi, scegliere tra "ESPERTO" o "NEOASSUNTO".

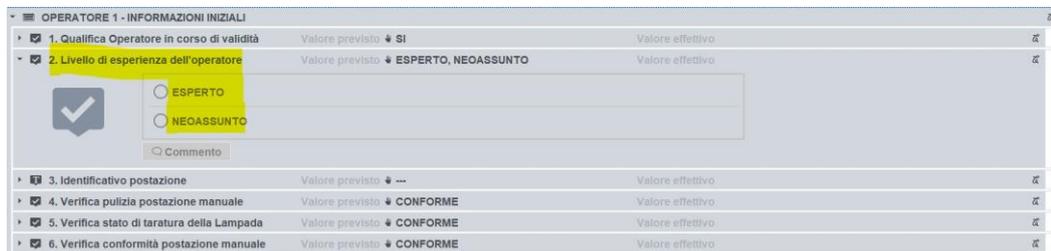


Figura 5.40: Esecuzione MBR: Esempio di Calcolo automatico delle tubofiale massime sperlabili Step 1

Subito dopo l'inizio dell'attività di sperlatura, il sistema avvierà in automatico un "Timer Sperlatura" che si disattiva automaticamente quando l'operatore è in pausa, "TIMER PAUSA", in modo tale da conteggiare esattamente i minuti di attività.

OPERATORE 1 - INIZIO ATTIVITA'					
OPERATORE 1 - TIMER SPERLATURA 00:00:00					
Valore previsto	Valore effettivo	Commento	Voce	Firma	
Eseguito					
OPERATORE 1 - STOP ATTIVITA'					
OPERATORE 1 - Sperlatura conclusa o operatore in pausa?					
OPERATORE 1 - TIMER PAUSA +00:05:00					
Valore previsto	Valore effettivo	Commento	Voce	Firma	
Eseguito					

Figura 5.41: Esecuzione MBR: Esempio di Calcolo automatico delle tubofiale massime sperlabili Step 2

5.2 Analisi e confronto KPI

I Key Performance Indicator (KPI) sono misure utilizzate per valutare il successo di un'organizzazione, di un dipartimento o di un processo rispetto a determinati obiettivi. Sono indicatori quantificabili che forniscono informazioni sul rendimento e sull'efficacia delle attività svolte. I KPI possono essere indicatori di quantità, di costo, di qualità e di tempo. Essi vengono utilizzati per monitorare il progresso verso gli obiettivi prefissati, identificare aree di miglioramento e guidare le decisioni strategiche. Sono strumenti fondamentali per valutare le prestazioni e guidare il successo di un'organizzazione.

Caratteristiche dei KPI

Innanzitutto, devono essere **rilevanti** e strettamente legato agli obiettivi strategici dell'organizzazione, in modo da riflettere ciò che è veramente importante per il successo complessivo. Poi, devono essere **misurabili**, non possiamo migliorare ciò che non possiamo misurare. Un buon KPI deve essere quantificabile in modo **chiaro e oggettivo**, in modo da consentire un monitoraggio efficace delle prestazioni nel tempo. Un KPI deve anche essere **specifico**. Deve essere definito in modo chiaro e preciso, in modo che tutti sappiano esattamente cosa si sta misurando e come verrà valutato il successo. Questo è fondamentale per evitare confusioni e ambiguità. Infine, un buon KPI deve essere **reattivo**. Deve essere in grado di adattarsi ai cambiamenti nelle condizioni aziendali o di mercato, in modo da rimanere sempre rilevante nel contesto in cui opera.

5.2.1 Numero di Formule eseguite manualmente durante il Processo del Media Fill

Numero di Formule Eseguite Manualmente		
	Processo Cartaceo	Processo Digitale
Preparazione	0	0
Materiali		
Formulazione	50	0
Filling	10	0
Sperlatura	46	0

Tabella 5.1: Confronto del Numero di Formule eseguite tra processo Cartaceo e Digitale

Grazie a questa analisi risulta evidente l'annullamento completo delle formule manuali affidate agli operatori. Con l'eliminazione delle formule manuali, si riduce la dipendenza dall'input umano, che è spesso soggetto a errori. Gli operatori non dovranno più inserire dati manualmente, il che riduce significativamente il rischio di errori di trascrizione o di calcolo. Affidando la compilazione dei Batch Record a un sistema automatizzato, si minimizzano le possibilità di errori. Gli errori umani, come la scrittura di cifre sbagliate, la dimenticanza di dati o l'uso di formule errate, vengono eliminati. Questo porta a una maggiore accuratezza e affidabilità dei dati registrati oltre che ad un indiretto miglioramento della qualità del prodotto. L'automazione garantisce che ogni Batch Record sia compilato con precisione e consistenza, eliminando variazioni causate da errori umani. Questo assicura che ogni lotto prodotto rispetti gli standard di qualità predefiniti. La diminuzione degli errori di compilazione riduce la probabilità di difetti nei prodotti finali. Un Batch Record accurato è fondamentale per mantenere la qualità del prodotto durante tutte le fasi della produzione. Gli operatori possono dedicare più tempo ad attività critiche per la qualità, come il monitoraggio dei processi e la risoluzione

di problemi. L'automazione e la digitalizzazione liberano risorse umane che possono essere impiegate per migliorare ulteriormente il processo produttivo, infatti il calcolo automatico velocizza anche i processi produttivi.

5.2.2 Numero di Deviazioni durante il Processo di Media Fill

Durante il processo produttivo, una deviazione si verifica quando c'è un allontanamento o una variazione rispetto alle specifiche, alle procedure o agli standard stabiliti. Queste deviazioni possono riguardare la qualità del prodotto, le tempistiche, le procedure operative o altri elementi critici del processo produttivo. Le deviazioni durante il processo produttivo sono di particolare importanza poiché possono influire sulla qualità del prodotto finale e sulla conformità alle normative e agli standard di sicurezza. È essenziale identificare, documentare e valutare le deviazioni al fine di comprendere le cause sottostanti e prendere le misure correttive necessarie per mantenere l'integrità del processo produttivo e la qualità del prodotto.

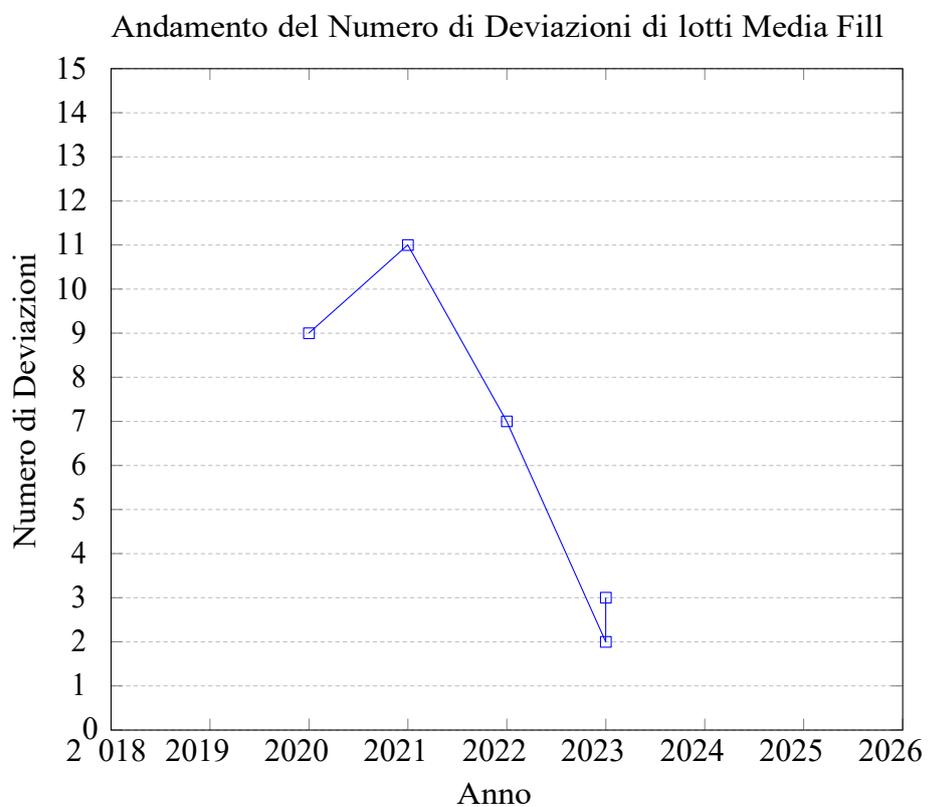
Per effettuare questa analisi, sono stati presi in considerazione i lotti Media Filla partire dal 2020, uno per anno solare, e messi a confronto con i due lotti Media Fill eseguiti con sistema MES nell'ultimo anno solare. I dati sono stati raccolti utilizzando TrackWise, un software di gestione della qualità che consente ispezioni e gestione dei documenti posteriori. Questo ha permesso di evidenziare un trend molto positivo a favore dei lotti eseguiti in MES.

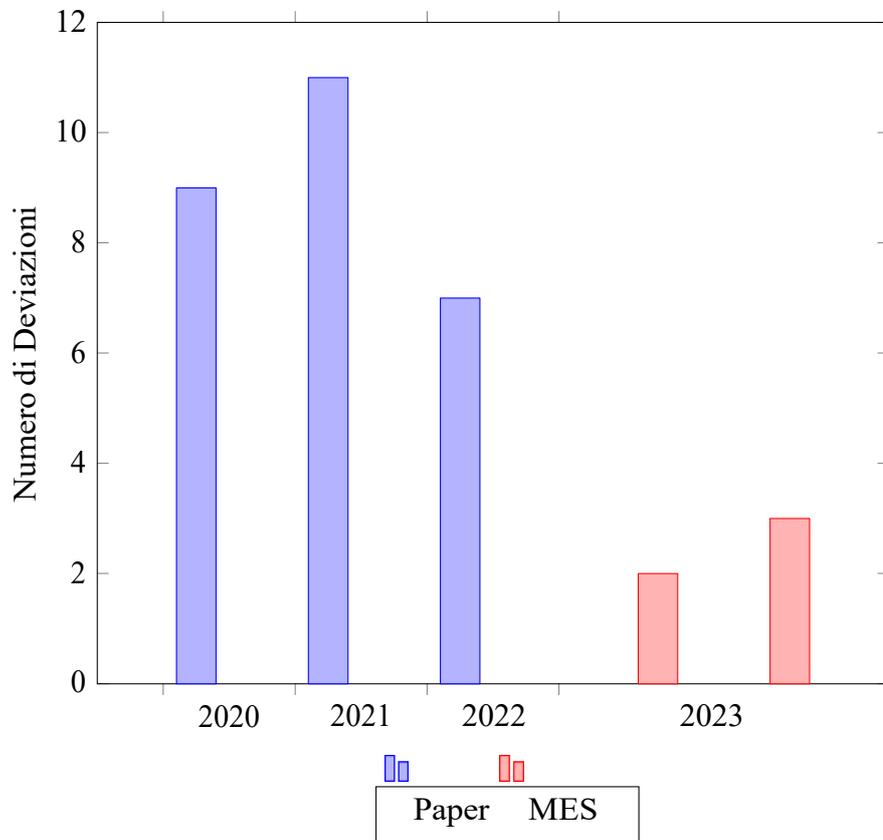
- **Lotti Media Fill (Cartacei, 2020-2022):**
 - **Media Fill 2020:** 9 deviazioni
 - **Media Fill 2021:** 11 deviazioni
 - **Media Fill 2022:** 7 deviazioni
 - **Media Media Fill Paper:** 6,67

- **Lotti Media Fill (MES, 2023):**
 - **Media Fill Giugno 2023:** 2 deviazioni
 - **Media Fill Dicembre 2023:** 3 deviazioni
 - **Media Media Fill MES:** 2,5

I lotti Media Fill gestiti con il sistema MES hanno riportato un numero significativamente inferiore di deviazioni rispetto ai lotti gestiti manualmente. La media delle deviazioni per i lotti con MES è di 2,5, contro la media di 6,67 per i lotti tradizionali. La riduzione delle deviazioni dimostra che il sistema MES aumenta la precisione e la consistenza nella compilazione dei Batch Record. Questo contribuisce a mantenere

elevati standard di qualità durante il processo produttivo. La diminuzione delle deviazioni implica meno interruzioni e meno necessità di azioni correttive, migliorando così l'efficienza operativa. Una riduzione delle deviazioni migliora la conformità alle normative, poiché vengono segnalati meno problemi e meno necessità di interventi correttivi.





5.2.3 Tempi di revisione

In questa analisi è stato possibile confrontare il processo di Revisione dei BR di produzione. Il processo di revisione di un batch record standard coinvolge la revisione dettagliata di ogni singolo elemento del record, verificando che ciascuna fase del processo di produzione sia stata eseguita correttamente e che tutti i requisiti siano stati soddisfatti. Questo processo richiede tempo e risorse considerevoli poiché ogni aspetto del batch record viene esaminato attentamente.

D'altra parte, il processo di revisione per eccezione prevede la revisione solo dei casi in cui si verificano deviazioni o eccezioni rispetto alle procedure standard. Questo metodo cerca di identificare e concentrarsi solo sui problemi o sui punti critici, permettendo un processo di revisione più efficiente.

La revisione per eccezione può portare a una significativa riduzione dei tempi medi di revisione rispetto alla revisione dettagliata standard. Anche se le percentua-

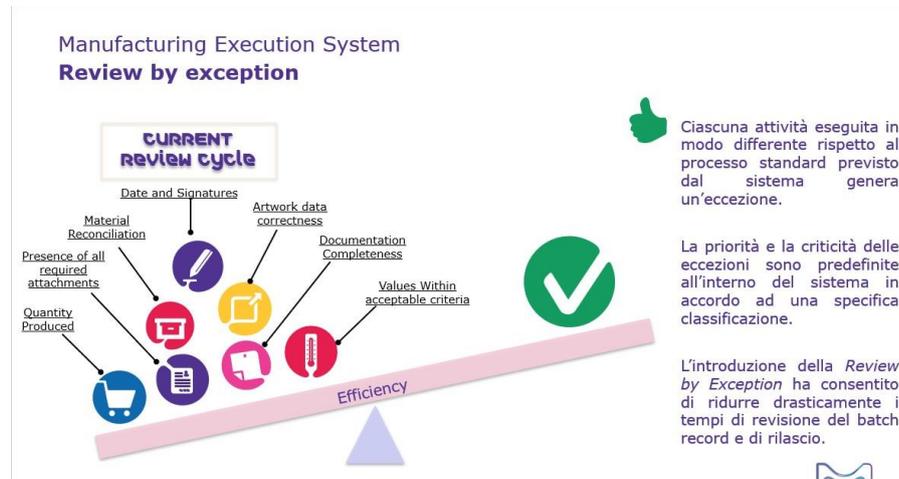


Figura 5.42: Grafico di Confronto tra Processo di Revisione Cartaceo vs. MES

Le esatte possono variare in base al contesto specifico, è ragionevole aspettarsi una riduzione dai 20% al 50% o più nei tempi di revisione. In particolare confrontando il processo di Revisione del Media Fill MES con uno cartaceo si è passati da un totale effettivo di 38 giorni ad un totale effettivo di 11 giorni grazie alla Review by Exception, evidenziando un miglioramento del 35%. Un altro esempio può essere la Revisione degli Equipment Specification, documenti dedicati alle specifiche Attrezzature che completano il Batch Record. Essi sono documenti notevolmente meno voluminosi che presentano solitamente un numero di eccezioni ≤ 5 , per i quali il processo di Revisione diventa quasi immediato.

Conclusioni

Il lavoro di tesi si è concentrato sull'analisi dell'impatto dell'integrazione di un Manufacturing Execution System (MES) all'interno della roadmap di digitalizzazione di un'azienda farmaceutica. L'obiettivo principale è stato quello di valutare come l'adozione del MES possa migliorare la qualità e l'efficienza dei processi produttivi, risolvendo problemi critici e colli di bottiglia, particolarmente in un contesto ancora legato a processi basati su carta. Le premesse di partenza includevano l'inefficienza dei processi cartacei tradizionali, la difficoltà di gestione delle versioni dei documenti e la necessità di un sistema più integrato e sicuro per la gestione delle attività di produzione.

Il Capitolo 1 introduce il concetto di Industria 4.0, che rappresenta la quarta rivoluzione industriale caratterizzata dall'integrazione di tecnologie digitali avanzate nei processi produttivi, nella comunicazione e nei servizi. Questo concetto mira a migliorare produzione, efficienza e flessibilità attraverso l'uso di tecnologie chiave come l'Internet delle cose (IoT), l'intelligenza artificiale (AI), la robotica avanzata, la realtà aumentata (AR), i Big Data, il cloud computing, la simulazione e i sistemi cyber-fisici. La digitalizzazione implica la conversione di informazioni analogiche in formato digitale, migliorando l'efficienza operativa e creando nuove opportunità di innovazione.

Il Capitolo 2 si focalizza sul Manufacturing Execution System (MES), un sistema che monitora, traccia, documenta e controlla la produzione e il flusso di materiali nei processi produttivi. L'adozione del MES è fondamentale per ottimizzare i processi

produttivi e migliorare la qualità e l'efficienza delle attività produttive. La norma ANSI/ISA-95 fornisce un framework per l'integrazione dei sistemi di controllo dei processi industriali con i sistemi di gestione aziendale, aiutando le aziende a migliorare l'efficienza operativa, la qualità del prodotto e la visibilità lungo l'intera catena del valore. Le organizzazioni coinvolte nella creazione di questi standard sono l'American National Standard Institute (ANSI) e la International Society of Automation (ISA).

Il Capitolo 3 si focalizza sull'analisi dello stato attuale dei processi produttivi nell'azienda farmaceutica Merck Serono S.p.A. Lo stabilimento di Modugno-Bari, in particolare, è stato oggetto di un esame dettagliato. Questo sito rappresenta un centro di eccellenza per la produzione di farmaci biotecnologici, con una lunga storia di innovazione e sviluppo. La struttura dello stabilimento è suddivisa in vari comparti, inclusi produzione, laboratori, magazzino, e uffici amministrativi. L'analisi AS IS ha messo in luce diverse criticità, tra cui l'uso estensivo di processi cartacei che ostacolano l'efficienza operativa e la qualità del prodotto finale. L'implementazione di un MES si è rivelata cruciale per affrontare queste sfide, digitalizzando i processi e migliorando il controllo e la tracciabilità delle operazioni.

Il sistema MES ha permesso un monitoraggio e un controllo in tempo reale delle operazioni di produzione. L'obbligo per gli operatori di utilizzare credenziali personali per l'accesso ha aumentato la tracciabilità delle attività, migliorando la sicurezza e l'accountability all'interno del processo produttivo (in accordo ai principi ALCOA+). L'automazione di vari passaggi del processo, come il calcolo del numero di tubofiale sperlabili in base al livello di esperienza dell'operatore e la gestione dei timer per le attività, ha contribuito a migliorare l'efficienza operativa e a ridurre gli errori umani.

Il capitolo 4 della tesi analizza il progetto di implementazione del sistema MES (Manufacturing Execution System) PAS-X all'interno dell'azienda MERCK SERONO SPA. Questo capitolo si focalizza sulla scelta del software commerciale PAS-X, fornito da Werum IT Solutions, e sui requisiti necessari per la sua implementazione.

Il software PAS-X è un sistema MES utilizzato nell'industria farmaceutica e biotecnologica per supportare l'automazione e la gestione di processi di produzione complessi. Il suo obiettivo principale è garantire la conformità normativa, la tracciabilità e la qualità dei prodotti farmaceutici. PAS-X gestisce l'intero ciclo di produzione, dalla pianificazione alla consegna del prodotto finito, assicurando che ogni fase del processo produttivo sia documentata e tracciata. Questo permette alle aziende di mantenere elevati standard di qualità e conformità.

PAS-X integra i dati provenienti da vari sistemi aziendali, come i sistemi ERP e i sistemi di automazione industriale, per garantire un flusso di informazioni coerente e completo. Ciò consente un controllo più efficace dei processi produttivi e una maggiore efficienza operativa. Il sistema supporta anche l'implementazione e il monitoraggio dei controlli di qualità lungo l'intero processo di produzione, inclusa la gestione dei campioni, le analisi di laboratorio e la registrazione dei risultati dei test. Infine, PAS-X offre strumenti di reportistica e analisi per generare report dettagliati sui processi di produzione e identificare inefficienze e opportunità di miglioramento.

Il capitolo prosegue esaminando le aree di lavoro in PAS-X, come il Master Batch Record, il supervisore EBR, lo Shop Floor EBR, i dati di base e il WMS (Warehouse Management System). Inoltre, vengono descritti i tre diversi ambienti in PAS-X: DEV (Development), QA (Quality Assurance) e PROD (Production), ognuno dei quali ha un ruolo specifico nel processo di implementazione e gestione del sistema.

Il Capitolo 5 si concentra sull'analisi dello stato futuro (TO BE) del sistema integrato PAS-X, evidenziando la risoluzione delle criticità e i miglioramenti ottenuti rispetto ai metodi tradizionali. In primo luogo, il capitolo descrive come il sistema digitale PAS-X abbia risolto le criticità e i colli di bottiglia presenti nel processo produttivo. Ad esempio, grazie all'archiviazione digitale di documenti quali Master Batch Records (MBR), ESP e registri delle attrezzature, il sistema ha facilitato l'accesso e la gestione delle informazioni da parte degli utenti, riducendo il tempo impiegato nella ricerca e nell'aggiornamento dei documenti.

Successivamente, l'analisi si concentra sul confronto tra i parametri produttivi del processo cartaceo e quello digitale, mettendo in luce i benefici tangibili dell'adozione del MES. Vengono confrontati diversi Key Performance Indicators (KPI) come il numero di formule eseguite manualmente durante il processo del Media Fill, il numero di deviazioni riscontrate e i tempi di revisione. I dati mostrano chiaramente una riduzione significativa delle deviazioni e dei tempi di revisione, indicando un aumento dell'efficienza e della qualità dei processi produttivi grazie alla digitalizzazione.

L'analisi evidenzia come il sistema MES abbia contribuito a ottimizzare il flusso di lavoro, migliorare la tracciabilità e la conformità normativa, e aumentare la produttività complessiva. Il capitolo conclude affermando che l'integrazione del sistema PAS-X rappresenta un passo fondamentale nella roadmap di digitalizzazione dell'azienda, con impatti positivi sulla qualità e l'efficienza delle operazioni.

L'adozione del MES si allinea perfettamente con le direttive dell'Industria 4.0, integrando tecnologie avanzate come l'Internet delle Cose (IoT), l'Intelligenza Artificiale, il Cloud Computing e l'Edge Computing, per massimizzare le prestazioni organizzative. Queste tecnologie permettono di creare una fabbrica intelligente, capace di monitorare e gestire i processi in tempo reale, basandosi su dati accurati e aggiornati. Questo non solo migliora ulteriormente l'efficienza operativa, ma riduce anche i costi e aumenta la flessibilità produttiva.

Guardando al futuro, si prospettano ulteriori sviluppi per consolidare e ampliare i risultati ottenuti. Un'area di sviluppo riguarda l'integrazione avanzata tra il MES e i sistemi di business, come l'ERP (Enterprise Resource Planning), per migliorare ulteriormente la sinergia e l'efficienza tra i diversi livelli organizzativi. Questa integrazione permetterà una gestione più fluida e integrata delle informazioni aziendali, ottimizzando la pianificazione e l'esecuzione delle attività produttive.

Un altro importante sviluppo futuro è l'adozione di ulteriori tecnologie dell'Industria 4.0. Si suggerisce di continuare l'indagine sull'impatto a lungo termine del MES, esplorando ulteriori integrazioni tecnologiche e valutando l'efficacia del sistema in

diverse configurazioni produttive. Inoltre, potrebbe essere utile estendere lo studio ad altre aziende del settore per confrontare i risultati e perfezionare ulteriormente le strategie di implementazione del MES.

In conclusione, il lavoro ha raggiunto pienamente gli obiettivi prefissati, dimostrando che l'implementazione del sistema MES PAS-X ha significativamente migliorato i processi produttivi dell'azienda farmaceutica. Gli sviluppi futuri promettono di portare ulteriori miglioramenti, aprendo nuove possibilità per l'ottimizzazione e l'innovazione continua dei processi produttivi.

Bibliografia e Sitografia

- [1] <https://www.ilsole24ore.com/art/perche-si-parla-tanto-industria-40-che-cos-e-e-quanti-lavori-puo-creare-AEZYmnlC>
- [2] Christian Floerkemeier. *The Internet of Things: First International Conference, IOT 2008, Zurich, Switzerland, March 26-28, 2008, Proceedings*, volume 4952. Springer Science & Business Media, 2008.
- [3] <https://www.intelligenzaartificiale.it/>
- [4] <https://www.intelligenzaartificiale.it/machine-learning/>
- [5] Nayan B Ruparelia. *Cloud computing*. Mit Press Cambridge, MA, 2016.
- [6] Edge Computing Fundamentals, Advances and Applications ByK. Anitha Kumari, G. Sudha Sadasivam, D. Dharani, M. Niranjnamurthy
- [7] Il mondo dei dati, Tesi di laurea Magistrale Ing Gestionale, Autore Giovanni Peluso, Relatore Prof. Carlo Cambini 2022-2023
- [8] <https://www.wired.com/2008/06/pb-theory/>
- [9] RIA (Robot Institute of America) Robotics Glossary ISSN07419473, 1984.
- [10] ANSI/ISA-95.00.01-2010 (IEC 62264-1 Mod) Enterprise-Control System Integration - Part 1: Models and Terminology
- [11] ANSI/ISA-95.00.02-2018, Enterprise-Control System Integration - Part 2: Objects and Attributes for Enterprise-Control System Integration
- [12] ANSI/ISA-95.00.06-2014, Enterprise-Control System Integration--Part 6: Messaging Service Model
- [13] ANSI/ISA-95.00.07-2017, Enterprise-Control System Integration-Part 7: Alias Service Model
- [14] Jürgen Kletti, Manufacturing Execution System – MES, 2007th Edition, 14 October 2010