



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Gestionale

**Analisi dell'implementazione di un Batch
Record Elettronico per la digitalizzazione dei
processi produttivi nell'ambito dell'industria
4.0: il caso Angelini Pharma S.p.A.**

Analysis of the implementation of an Electronic
Batch Record for the digitization of production
processes in industry 4.0: the Angelini Pharma
S.p.A. case

Relatore: *Chiar.ma*

Prof.ssa **Michela Simoncini**

Tesi di Laurea di:

Claudia Molinelli

Correlatore:

Ing. **Pamela Cerasa**

A.A. 2021/2022

“È nel momento delle decisioni che si plasma il tuo destino”

Anthony Robbins

INDICE

INDICE DELLE FIGURE.....	3
INDICE DELLE TABELLE	5
INTRODUZIONE	6
Capitolo 1 CONCETTI DI QUALITÀ.....	9
1.1 Evoluzione del concetto di qualità nel tempo	9
1.2 Metodi per il miglioramento continuo della qualità	12
1.2.1 Metodo PDCA	12
1.2.2 Diagramma di Pareto	13
1.2.3 Diagramma di Ishikawa	15
1.3 Manufacturing Execution System (MES)	16
Capitolo 2 IL SETTORE FARMACEUTICO	18
2.1 La digitalizzazione del settore farmaceutico	18
2.1.1 Sfide da affrontare	19
2.2 Il settore farmaceutico in Italia.....	21
2.3 Ruolo delle Good Manufacturing Practices	25
2.3.1 Documentazione	27
2.3.2 Campionamento	29
2.3.3 Data integrity	29
Capitolo 3 CONTESTO AZIENDALE: ANGELINI PHARMA.....	31
3.1 La storia.....	31
3.2 I valori	32
3.3 Aree terapeutiche.....	32
3.3.1 Salute mentale.....	33
3.3.2 Dolore e infiammazione.....	33
3.4 Stabilimenti di produzione	33
3.4.1 Lo stabilimento di Ancona.....	34
3.4.2 Reparto di Assicurazione Qualità	35
Capitolo 4 IL BATCH RECORD	36
4.1 Definizione e utilità.....	36
4.2 Metodi di lavorazione.....	40
4.3 Review, approvazione e rilascio.....	44
Capitolo 5 ANALISI AS IS.....	48

5.1	Flusso operativo di confezionamento.....	48
5.1.1	Panoramica generale	48
5.1.2	Gestione confezionamento con EBR attuale	52
5.1.3	Metodo cartaceo di sicurezza.....	58
5.2	Criticità e obiettivi.....	59
5.2.1	Gestione degli equipments.....	60
5.2.2	Gestione della BOM	61
5.2.3	Gestione della documentazione cartacea aggiuntiva	61
5.3	Attività di allestimento della documentazione cartacea di un lotto	63
5.3.1	Documentazione per l'avvio del lotto.....	65
5.3.2	Documentazione per il campionamento	66
5.4	Gestione in linea della documentazione cartacea.....	69
5.4.1	Documentazione per l'avvio del lotto in linea.....	69
5.4.2	Documentazione per il campionamento in linea.....	70
5.5	Prelievo e flusso della documentazione cartacea	71
5.5.1	Documentazione della lavorazione del lotto.....	71
5.5.2	Documentazione del campionamento	71
5.6	Monitoraggio e analisi del flusso documentale cartaceo	72
5.6.1	Approccio adottato.....	72
5.7	Analisi temporale	73
5.7.1	Allestimento della documentazione cartacea.....	73
5.7.1.1	Operazione A.....	75
5.7.1.2	Operazione B	76
5.7.1.3	Operazione C	78
5.7.2	Utilizzo documentazione cartacea in linea	79
5.7.2.1	Preparazione della linea.....	79
5.7.2.2	Campionamento.....	80
5.7.3	Prelievo della documentazione e dei campioni.....	82
5.7.4	Analisi delle criticità.....	83
5.7.4.1	Approfondimento delle cause.....	84
5.8	Analisi qualitativa	85
Capitolo 6 PROGETTO E PROPOSTE DI MIGLIORAMENTO.....		88
6.1	Gestione del progetto	88
6.1.1	Analisi dei rischi di progetto.....	90
6.2	Potenzialità del nuovo sistema	91

6.3 Proposte di miglioramento per il flusso di campionamento.....	94
6.3.1 Analisi costi-benefici delle proposte di miglioramento	99
6.3.2 Simulazione	101
6.4 Proposte di miglioramento per la documentazione cartacea aggiuntiva e simulazione	106
6.4.1 Pre-ODL.....	106
6.4.2 Disposizioni di confezionamento e modulo controllo dati variabili.....	110
CONCLUSIONI.....	116
BIBLIOGRAFIA	118
SITOGRAFIA	118

INDICE DELLE FIGURE

Figura 1-Schema metodo PDCA	13
Figura 2-Esempio diagramma di Pareto	14
Figura 3-Esempio diagramma di Ishikawa.....	15
Figura 4-L'Italia nel contesto dell'industria farmaceutica UE	21
Figura 5-Valore medio dell'export di medicinali dei principali paesi europei	22
Figura 6-Spesa in Ricerca e Innovazione in Italia.....	23
Figura 7-Evoluzione del valore aggiunto nel periodo 2011-2021	24
Figura 8-Presenza regionale dell'industria farmaceutica e dei settori fornitori.....	25
Figura 9-Principi delle GMP	27
Figura 10-Logo aziendale.....	31
Figura 11-Stabilimento produttivo di Ancona.....	34
Figura 12-Disegno di una linea di produzione	36
Figura 13-Diagramma a blocchi del processo	41
Figura 14-Schermata sottopasso EBR apertura lotto.....	54
Figura 15-Schermata sottopasso EBR identificazione	55
Figura 16-Schermata sottopasso EBR inizio lotto.....	55
Figura 17-Schermata sottopasso EBR fine lotto	56
Figura 18-Schermata sottopasso EBR resa e riconciliazioni.....	56
Figura 19-Pulsante.....	57

Figura 20-Variabile.....	57
Figura 21-Schema svolgimento attività di allestimento	65
Figura 22-Esempio di marcatura e codice anti-frammischiamento.....	66
Figura 23-Esempio di modulo di controllo dati variabili al cambio lotto/prodotto	66
Figura 24-Esempio di modalità di campionamento.....	67
Figura 25-Esempio di etichetta di campionamento	69
Figura 26-Promemoria prelievo campioni di inizio lotto	70
Figura 27-Diagramma di Pareto	84
Figura 28-Diagramma di Ishikawa	85
Figura 29-Esempio di Unit Procedures	93
Figura 30-Schema di integrazione.....	95
Figura 31-Schema Master data proposta 1	96
Figura 32-Schema Control data proposta 1	97
Figura 33-Schema Master data proposta 2	98
Figura 34-Schema Control Data proposta 2	98
Figura 35-Template di riferimento	102
Figura 36-Fasi di riferimento.....	103
Figura 37-Workflow campionamento	104
Figura 38-Output prelievo campioni	104
Figura 39-Output stampa etichette	105
Figura 40-Output modalità di campionamento.....	105
Figura 41-Visualizzazione change EBRS attuale.....	107
Figura 42-Workflow change.....	109
Figura 43-Output alert change.....	109
Figura 44-Output testo change	109
Figura 45-Workflow DC e modulo	113
Figura 46-Output selezione file con modalità di marcatura	113
Figura 47-Output file modalità di marcatura.....	114
Figura 48-Output compilazione modulo parte 1.....	114
Figura 49-Output compilazione modulo parte 2.....	114
Figura 50-Output controllo conformità e firma.....	115
Figura 51-Output upload esempi	115

INDICE DELLE TABELLE

Tabella 1-Esempio BOM.....	53
Tabella 2-Tempi operazione A	75
Tabella 3-Tempi totali giornalieri operazione A	75
Tabella 4-Tempi per singolo lotto operazione A.....	76
Tabella 5-Tempi operazione B	76
Tabella 6-Tempi totali operazione B	77
Tabella 7-Tempi per singolo lotto operazione B.....	77
Tabella 8-Tempi operazione C	78
Tabella 9-Tempi totali giornalieri operazione C	78
Tabella 10-Tempi per singolo lotto operazione C.....	79
Tabella 11-Tempi DC e modulo.....	80
Tabella 12-Tempi campionamento in linea	81
Tabella 13-Tempi per singolo lotto campionamento in linea.....	81
Tabella 14-Tempo per singolo lotto prelievo	82

INTRODUZIONE

In un mondo che sta diventando sempre più tecnologico, le aziende stanno vivendo un periodo di transizione verso un'industria sempre più informatizzata ed automatizzata.

È il caso di Angelini Pharma, che da qualche anno sta lavorando alla digitalizzazione dei propri processi mediante l'implementazione di nuovi sistemi di gestione della produzione.

Già nel lontano 2008, nello stabilimento di Ancona, l'azienda ha intrapreso un percorso di digitalizzazione implementando un EBRS (Electronic Batch Record System) che è attualmente in uso e gestisce tutti i metodi di lavorazione.

Questa digitalizzazione ha permesso di rivoluzionare il modo di lavorare all'interno dell'azienda, garantendo un aumento della produttività e della qualità dei prodotti realizzati, diminuendo eventuali errori e il rischio di rilavorazioni dovuti all'utilizzo di un metodo cartaceo, il quale viene attualmente utilizzato solo in caso di malfunzionamento del sistema EBR, prendendo il nome di "Metodo cartaceo di sicurezza".

Si tratta però di una digitalizzazione incompleta, perché alcune informazioni relative al processo sono ancora cartacee. Nello specifico, alcuni esempi di documenti rimasti cartacei sono i seguenti:

- Cartellini del pulito: documenti necessari per l'identificazione e il tracciamento della pulizia delle attrezzature e degli impianti utilizzati per la lavorazione.
- Scontrini per la registrazione dei controlli in process: riportano il risultato della misurazione effettuata dalla specifica attrezzatura.
- Logbook/giornali macchina: registri in cui vengono riportate le operazioni eseguite su una linea o attrezzatura in modo da tracciarne gli stati, gli eventi e le condizioni. Ad esempio, lavorazione, pulizia, manutenzione o, nel caso di uno strumento di misura, taratura.
- Documentazione necessaria per la lavorazione ed integrata a quella in formato elettronico.

Ovviamente, ad oggi è molto difficile raggiungere una digitalizzazione completa, perché alcuni documenti che servono a segnalare visivamente uno stato non possono essere

eliminati a causa delle normative vigenti o delle limitazioni tecnologiche degli impianti esistenti, ma l'obiettivo rimane quello di ridurre l'utilizzo di carta il più possibile.

Questo processo di digitalizzazione avverrà tramite l'utilizzo di sistemi MES (Manufacturing Execution System), ossia software che permettono la gestione integrata del processo produttivo tramite il collegamento diretto alle macchine e forniscono dati in tempo reale sullo stato fisico delle risorse, dei materiali e dell'avanzamento degli ordini.

Questo progetto è tra i principali dell'azienda, perché ha impatto su molti reparti, a partire dall'ente che si occupa della modellizzazione del processo produttivo fino ad arrivare direttamente agli operatori di linea. Per questo motivo, tale progetto accompagnerà l'azienda ancora per molto tempo e dovrà essere implementato garantendo una continuità dell'attività produttiva e il rispetto dei criteri che contraddistinguono la realtà farmaceutica: qualità, efficienza e sicurezza.

Il presente lavoro di tesi ha lo scopo di descrivere come sta avvenendo questo cambiamento, soprattutto dal punto di vista della qualità, passando per un'analisi della situazione attuale con i relativi punti deboli e necessità, arrivando ad una descrizione della situazione desiderata e di ciò che è stato implementato fino ad ora.

Essendo un progetto molto vasto e di lunga durata, la trattazione sarà focalizzata sull'attività di confezionamento e sul relativo flusso di campionamento, in particolare, sulle attività di allestimento e consegna della documentazione e sul prelievo dei campioni destinati al Laboratorio di Controllo Qualità.

Il tirocinio si è svolto nel reparto di Assicurazione Qualità e ha avuto una durata di sei mesi; questo arco temporale è stato suddiviso in una prima parte di studio approfondito dei processi aziendali, una seconda parte di analisi dello stato attuale e una terza parte di discussione del progetto e delle proposte di miglioramento. Tale percorso ha previsto la partecipazione ai team interfunzionali che stanno lavorando al progetto, intervallata da sopralluoghi nei reparti operativi (Produzione e Controllo Qualità).

Nel primo capitolo vengono introdotti i concetti base della qualità e gli strumenti utilizzati durante l'analisi.

I tre capitoli successivi sono necessari per descrivere il settore farmaceutico insieme alle regole e agli strumenti necessari per operare in tale contesto.

Il quinto capitolo rappresenta il cuore dell'elaborato, perché riporta la mappatura del processo di confezionamento e l'analisi puntuale delle attività, sottolineandone le criticità.

L'ultimo capitolo descrive l'approccio adottato per l'implementazione del progetto e le proposte di miglioramento che potrebbero essere adottate grazie al nuovo sistema.

Capitolo 1

CONCETTI DI QUALITÀ

1.1 Evoluzione del concetto di qualità nel tempo

Il concetto di qualità è così vasto e interdisciplinare che non possiede un'unica definizione. Nel linguaggio comune indica l'eccellenza di un determinato prodotto o attività, ma nel contesto aziendale è possibile identificare tre tipologie: qualità del prodotto o servizio, qualità del processo e qualità dell'impatto.

La qualità gioca un ruolo fondamentale nelle aziende e la comprensione dell'importanza del suo miglioramento continuo è fondamentale per il successo.

È un concetto dinamico che si è evoluto nel tempo e ancora oggi è in mutamento con le esigenze del mercato e dei clienti.

Un primo approccio alla qualità lo si può ritrovare nel lavoro artigianale, quando l'artigiano oltre a produrre e ad eseguire, era anche il controllore del proprio operato.

Con la nascita delle corporazioni nel Medioevo, si è cominciato a regolamentare le attività e ad imporre un rigido controllo sull'utilizzo dei materiali, degli strumenti e sulle modalità di lavorazione.

Verso la fine del XVIII secolo in Gran Bretagna con la prima rivoluzione industriale, la produzione si è spostata dalla bottega dell'artigiano alle fabbriche, dando vita alla produzione di massa, caratterizzata da una standardizzazione delle operazioni e basata su manodopera poco specializzata e meno costosa rispetto alla produzione artigianale. In questo modo, la qualità dipendeva sempre di più dalla progettazione dei processi produttivi e meno dalle abilità degli operatori.

Con l'avvento della seconda rivoluzione industriale, grazie al progresso in campo tecnologico e all'introduzione dell'energia elettrica, si è cominciato a parlare di catena di montaggio con Henry Ford, il quale applicò i concetti dell'organizzazione del lavoro di Taylor, secondo cui le operazioni dovevano essere semplici e gli operai dovevano eseguirle

sempre allo stesso modo e con velocità costante. In questo contesto si può assistere ad una suddivisione del lavoro sempre più spinta e ad un'elevata specializzazione dei lavoratori.

Il problema della qualità cominciava a nascere in questi anni, soprattutto a causa della crescente domanda e della concorrenza, oltre allo sviluppo della produzione.

Le aziende si concentravano su una ridotta varietà di prodotti, in modo da ridurre i costi e, di conseguenza, il prezzo per il cliente, le cui esigenze erano scarsamente considerate al tempo.

Intorno al 1920, il concetto di qualità cominciava a prendere sempre più forma grazie alla comprensione dell'importanza delle ispezioni e del monitoraggio della conformità dei prodotti, con l'obiettivo di garantire un certo livello di qualità e ridurre al minimo i reclami dei clienti.

Si cominciava quindi a parlare di "Controllo della qualità", con l'istituzione da parte di alcune aziende di reparti appositi volti ad esaminare la qualità dei prodotti al termine del processo di produzione, in modo da individuare l'eventuale presenza di difetti o non conformità.

Il controllo era eseguito esclusivamente alla fine del processo produttivo non consentendo quindi di effettuare un'analisi delle cause per poter implementare e mettere in atto delle azioni correttive.

Dopo la Seconda Guerra Mondiale, con l'aumento della produttività a seguito della crescita demografica e dello sviluppo economico, nasce il "Controllo statistico della qualità", basato su teorie matematiche e statistiche per intercettare non solo le non conformità del prodotto finale, ma anche l'influenza delle variazioni del processo produttivo sulla qualità.

Si agiva attraverso un campionamento, ossia il prelievo di campioni durante varie fasi del processo, in modo da poter tracciare in un diagramma di controllo l'andamento dei dati rispetto alla media del processo oggetto di studio. In questo modo, la conformità dei prodotti poteva essere dedotta statisticamente dal campione, il quale deve essere rappresentativo della popolazione di prodotti.

Nel corso degli anni successivi cambia la visione della qualità e proprio tra gli anni '60 e '80 cambia l'approccio, sia per volontà degli Stati Uniti che puntavano all'espansione economica durante il dopoguerra, che dei Giapponesi. Quest'ultimi cominciavano a parlare

di qualità in modo più sistematico utilizzando la qualità come strumento di rivalse agli occhi del mondo per dimostrare la ripresa dalla crisi economica di quegli anni.

Al contrario, gli Stati Uniti erano ossessionati dalla crescita, ma non vedevano la qualità come uno strumento per alimentarla; quindi, non si vedeva la necessità di attuare una procedura per migliorare la qualità, la quale veniva utilizzata solo nel settore della difesa con la cosiddetta Assicurazione di Qualità. Quest'ultima prevedeva una prima fase di definizione degli standard di gestione della qualità per assicurare che i prodotti e i processi rientrassero nei limiti e una seconda fase di esecuzione di audit, ossia ispezioni interne o esterne (rivolte ai fornitori).

Nonostante ciò, gli Stati Uniti hanno riscontrato una grande perdita di quote di mercato a causa della spietata concorrenza da parte del Giappone. Quest'ultimo puntava alla qualità dei processi e della produzione mediante l'utilizzo di specifiche procedure con lo scopo di realizzare prodotti migliori, ma a costi più bassi.

Si tratta quindi di un approccio proattivo basato sulla riduzione della probabilità di errore, sulla prevenzione degli incidenti mediante la progettazione e l'applicazione di un Sistema di Qualità formale e sulla rimozione della non qualità.

Tra gli studiosi che hanno aiutato il Giappone nel sorpasso degli Stati Uniti è possibile trovare Deming, colui che ha introdotto il concetto di qualità, Juran, che ha introdotto il controllo della qualità come strumento manageriale e Feigenbaum, colui che ha introdotto il concetto di "Total Quality Control" (TQC), ossia l'integrazione tra le diverse funzioni di un'azienda per lo sviluppo, il mantenimento e il miglioramento della qualità mirata al raggiungimento della soddisfazione del cliente.

L'applicazione di tali concetti ha permesso la realizzazione di prodotti più affidabili, economici e con prestazioni migliori.

Dal TQC tipico del mondo giapponese, oggi negli Stati Uniti si parla di Total Quality Management (TQM), dove la qualità non è più vista come un costo, ma come un investimento strategico per le aziende, le quali interpretano e sviluppano prodotti al fine di soddisfare i requisiti dei clienti.

Negli anni '90 sono nate le norme ISO 9000 con lo scopo di definire delle linee guida comuni per garantire la qualità di tutto il sistema di gestione aziendale e negli anni 2000 si

cominciava a parlare di Total Quality System, una ulteriore evoluzione della qualità che si estende alle sensazioni che il cliente prova del prodotto o servizio.

Oggi si parla di Quality 4.0 che combina le nuove tecnologie dell'Industry 4.0 con i metodi tradizionali per aumentare la produttività, la flessibilità e ridurre i costi.

1.2 Metodi per il miglioramento continuo della qualità

1.2.1 Metodo PDCA

Nell'ottica delle metodologie per il miglioramento continuo della qualità trova ampio utilizzo il metodo PDCA, un approccio scientifico per la risoluzione dei problemi.

Il nome deriva dalle 4 fasi da cui è composto:

- **Plan:** pianificazione delle attività. Si compone di una prima parte di identificazione e descrizione del problema oggetto di discussione e di una successiva raccolta di dati utili, validi e attendibili per l'analisi del problema.

Il processo può essere mappato facendo ricorso a strumenti utili come i diagrammi di flusso o l'attività di brainstorming.

Si passa poi all'individuazione delle cause principali che generano il problema e si predispongono le azioni da intraprendere e i risultati che ci si aspetta di ottenere.

Anche in questo caso è possibile utilizzare degli strumenti per l'identificazione delle cause.

- **Do:** esecuzione sperimentale di ciò che è stato pianificato. Vengono applicate tutte le azioni precedentemente discusse e ne viene verificata la corretta applicazione.
- **Check:** verifica dei risultati rispetto a quanto pianificato. Nel caso in cui le azioni applicate forniscano un risultato coerente con quanto stabilito è possibile passare alla fase successiva, altrimenti occorre implementare un nuovo ciclo PDCA relativo al medesimo problema.
- **Act:** implementazione e standardizzazione della soluzione trovata.

È un'attività ciclica volta al miglioramento continuo e per tale ragione viene rappresentato dal punto di vista grafico come una ruota in movimento detta "Ruota di Deming".



Figura 1-Schema metodo PDCA

Ad oggi tale concetto è stato esteso a tutte le fasi del management e un esempio di applicazione lo si può trovare nella norma ISO 9001 che impiega l'approccio per processi incorporando il ciclo PDCA e il Risk based Thinking¹. In particolare, il ciclo PDCA consente di assicurare che i processi del sistema di gestione per la qualità abbiano le risorse adeguate, siano gestiti e siano determinate e perseguite le opportunità di miglioramento.

1.2.2 Diagramma di Pareto

Il diagramma di Pareto, così come il diagramma di Ishikawa, fa parte dei sette strumenti della qualità per il miglioramento delle prestazioni aziendali.

È una tecnica grafica che consente di identificare facilmente la causa più impattante tra tutte le possibili cause, in modo da poter intervenire puntualmente sul problema.

Graficamente è rappresentato attraverso un istogramma e la relativa distribuzione di frequenza cumulata di dati qualitativi divisi per categoria e ordinati in base alla frequenza con cui si manifestano. Quindi, il diagramma di Pareto identifica le cause più frequenti e non quelle più importanti.

¹ *Approccio basato sull'individuazione dei fattori che ostacolano i processi e il Sistema di Gestione Qualità e sull'implementazione dei controlli necessari affinché non si verifichino.*

Il principio alla base di tale metodologia stabilisce che, suddividendo per tipologia i problemi che si verificano, è possibile notare che la maggior parte di essi e dei costi associati è attribuibile a una o a poche cause tra le molte individuate.

Può essere costruito seguendo i seguenti passi:

1. Identificazione delle voci da riportare sul diagramma;
2. Definizione dell'orizzonte temporale di analisi (è importante fissare lo stesso per tutti i diagrammi in modo da poter effettuare un confronto);
3. Calcolo del totale di ciascuna voce per il periodo scelto;
4. Rappresentazione grafica dei dati raccolti attraverso delle barre partendo da sinistra ed inserendo prima la classe più numerosa, poi la successiva e così via;
5. Per ogni intervallo, rappresentazione della linea corrispondente alla frequenza cumulata.

In questo modo risulta subito chiara qual è l'attività più rilevante su cui è necessario intervenire immediatamente.

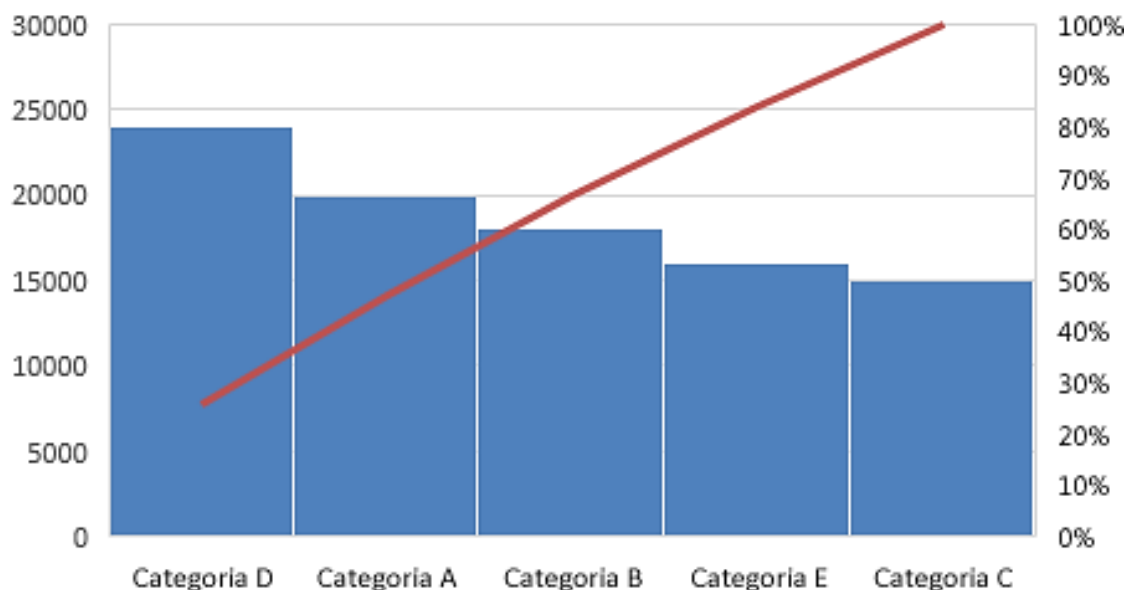


Figura 2-Esempio diagramma di Pareto

1.2.3 Diagramma di Ishikawa

Una volta individuato un problema è necessario indagare sulle possibili cause; lo strumento che si utilizza è il diagramma di Ishikawa, anche detto “diagramma causa-effetto” o “diagramma a lisca di pesce” (per la sua forma).

Evidenzia graficamente le relazioni che intercorrono tra una caratteristica o un problema (effetto) e le sue cause. In questo modo è possibile identificare in maniera chiara le cause che hanno generato un effetto, così da poter implementare delle azioni correttive.

La costruzione del diagramma di Ishikawa prevede i seguenti passi:

1. Identificazione del problema che si vuole studiare;
2. Preparazione del team che eseguirà l’analisi;
3. Definizione delle categorie di cause (solitamente si fa riferimento alle 4M: Men, Methods, Materials e Machines);
4. Per ogni categoria, definizione di tutte le possibili cause;
5. Ordinamento delle cause in modo decrescente in base alla probabilità di accadimento;
6. Definizione e implementazione delle azioni correttive.

Tale strumento è molto semplice sia dal punto di vista applicativo che di comprensione dei problemi ed è inoltre applicabile a numerosi contesti.

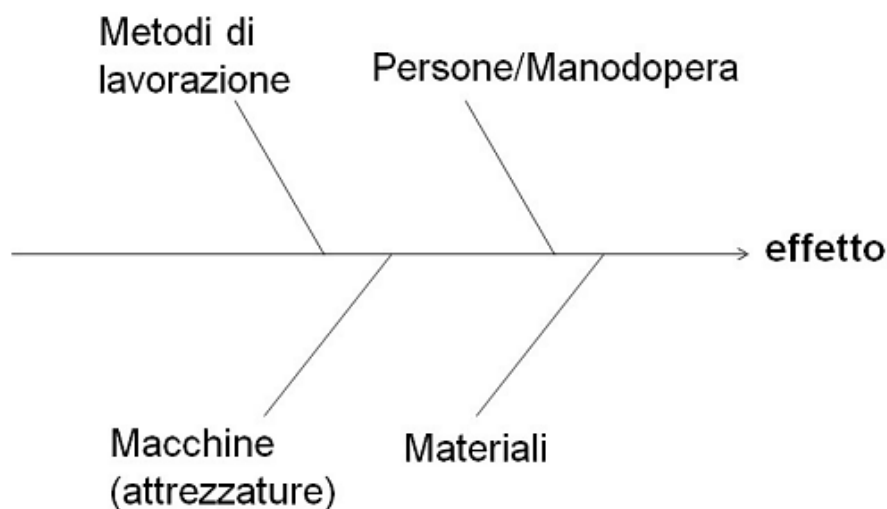


Figura 3-Esempio diagramma di Ishikawa

1.3 Manufacturing Execution System (MES)

Come accennato in precedenza, in questi anni è in atto la Quarta Rivoluzione Industriale (Industry 4.0) con l'implementazione di nuove tecnologie per una produzione industriale completamente automatizzata ed interconnessa.

Persone, macchine e dati sono collegati in modi nuovi e le tecnologie che in precedenza erano accessibili solo a pochi specializzati ora sono alla portata di tutti.

Queste tecnologie sono fondamentali per la qualità, perché consentono una trasformazione in termini di cultura, collaborazione e conformità.

Le aziende che implementano strategie di Quality 4.0 tracciano i dati di qualità, i dati di ispezione e le operazioni di produzione, compresi i dati dei sensori e dei macchinari di produzione. Tutte queste informazioni permettono di tracciare digitalmente qualsiasi componente.

In questo modo, nel caso in cui si ricevesse un reclamo, ciascun prodotto ha a disposizione uno storico che può essere verificato per identificare le correlazioni tra le attività eseguite in produzione e le prestazioni del prodotto durante l'utilizzo.

Quando si parla di Quality 4.0 è doveroso citare il Manufacturing Execution System (MES), un software che consente di gestire e controllare la produzione identificando e riducendo i colli di bottiglia, le lavorazioni critiche e i vincoli presenti tra le macchine e gli operatori.

Tra le principali funzioni sono di particolare interesse:

- La raccolta e l'elaborazione dei dati;
- Il controllo della produzione;
- La tracciabilità del prodotto;
- Il controllo qualità.

MES è in grado di raccogliere ed elaborare in tempo reale grandi volumi di dati riducendo lo svolgimento di attività senza valore aggiunto e massimizzando la produttività.

Tali dati fanno riferimento ad ogni anello della supply chain (catena di fornitura), partendo dall'approvvigionamento con la raccolta di dati di inventario, di previsione della domanda e dei livelli di fornitura, passando per la produzione vera e propria con informazioni sui volumi, sulle condizioni del personale, sullo stato delle attrezzature e del prodotto e sui costi,

arrivando all'anello della distribuzione con le tempistiche di consegna, il numero di resi, la gestione delle spedizioni e infine, del magazzino.

Grazie ai sensori presenti lungo la linea o sui macchinari, il MES è in grado di monitorare in tempo reale tutti i flussi produttivi calcolando i costi e gli indicatori di prestazione² (KPI, Key Performance Indicator).

Tra le potenzialità di un MES c'è anche il controllo della qualità, ossia il monitoraggio di tutti quei parametri di interesse qualitativo per i prodotti, con lo scopo di effettuare in tempo reale analisi statistiche per la rilevazione di eventuali non conformità, sprechi o necessità di rilavorazioni.

In generale, i dati raccolti vengono archiviati in modo da avere a disposizione uno storico dei processi eseguiti da consultare in caso di problemi o miglioramenti che si vogliono eseguire.

I vantaggi dell'adozione di un MES all'interno dell'azienda possono essere riassunti nel seguente elenco:

- Riduzione della documentazione cartacea grazie al collegamento tra le macchine;
- Miglioramento della qualità del prodotto mediante la riduzione delle rilavorazioni e degli scarti di produzione;
- Snellimento dei processi produttivi;
- Eliminazione delle attività non a valore aggiunto;
- Sincronizzazione e standardizzazione dei processi;
- Tracciabilità dei processi;
- Monitoraggio in tempo reale;
- Riduzione dei costi;
- Attivazione automatica di procedure, workflow e allarmi per la gestione delle non conformità;
- Decisioni più consapevoli e basate su fatti reali.

² *Indicatori utilizzati per quantificare i risultati ottenuti dall'azienda.*

Capitolo 2

IL SETTORE FARMACEUTICO

2.1 La digitalizzazione del settore farmaceutico

L'industria farmaceutica è il settore economico in cui fluiscono le attività di ricerca e sviluppo, produzione e commercializzazione dei farmaci per uso umano e veterinario.

È tra i settori che negli ultimi anni ha visto una rapida crescita delle vendite a livello mondiale e, in particolare, dal 2017 è cresciuto con un tasso annuo del 5,8%.

Questo contesto è estremamente sensibile agli errori che, anche se piccoli, possono avere conseguenze gravi sui pazienti e un elevato impatto commerciale, legale e reputazionale sul produttore: per questo motivo, un maggiore utilizzo delle soluzioni che fanno parte dell'Industria 4.0 consente alle aziende di ridurre tali errori.

In generale, il processo di digitalizzazione comprende un maggiore utilizzo della robotica, dell'automazione e dell'informatica consentendo di migliorare l'efficienza, la qualità, la produttività e la flessibilità, diminuendo i costi.

Nello specifico dell'industria farmaceutica, questo processo è necessario vista la costante crescita di domanda di farmaci e della loro tipologia.

Infatti, la qualità della produzione, oltre alla capacità di non commettere errori, si rispecchia nell'abilità di produrre continuamente il prodotto ad un ritmo e ad una quantità sufficiente da garantire il soddisfacimento della domanda per lunghi periodi di tempo. La digitalizzazione dei processi implica una riduzione dell'utilizzo delle materie prime, delle risorse umane, del tempo impiegato e dei rischi di fabbricazione di prodotti di bassa qualità, aumentando così la redditività.

Per quanto concerne la qualità del prodotto, un'azienda farmaceutica è tenuta a raccogliere dati e a redigere una documentazione che, in alcuni casi, è ancora cartacea rappresentando una fonte di errori. L'utilizzo delle tecnologie di digitalizzazione può aiutare a gestire i dati in maniera più efficiente, semplificandone la raccolta e l'analisi.

Quando si parla di digitalizzazione in ambito farmaceutico, ci si riferisce alla cosiddetta Pharma 4.0, che consiste nell'implementazione di tecnologie emergenti basate sull'Industria 4.0.

2.1.1 Sfide da affrontare

Nonostante la digitalizzazione dei processi in ambito farmaceutico porti un elevato vantaggio dal punto di vista gestionale, è bene considerare che, come tutti i progetti di innovazione, comporta degli ostacoli da affrontare.

Le principali sfide che si presentano sono:

- Sfide normative
- Sfide tecniche
- Sfide logistiche

Per quanto concerne gli ostacoli normativi, nonostante l'innovazione dei processi possa aumentare la qualità nel lungo periodo, operare nel contesto normativo esistente può essere penalizzante.

Da qualche anno si sta cercando di migrare da una regolamentazione basata sui processi ad una regolamentazione basata sulle prestazioni, in modo da potersi basare su risultati misurabili.

Per fare ciò, è necessario individuare degli indici di prestazione che garantiscano margini di sicurezza adeguati, nonché incentivi per il raggiungimento degli stessi.

Attualmente, gli approcci di convalida dei processi mirano al controllo degli stessi al fine di realizzare costantemente prodotti farmaceutici di qualità. Tali approcci consistono in una prima fase composta dalla progettazione del processo, una seconda fase di validazione durante la fase di avvio e infine, il costante monitoraggio durante l'intero ciclo di vita.

In un contesto di Industria 4.0, queste fasi possono avvenire prima e contemporaneamente grazie all'elevata quantità di dati disponibili e alla capacità di raccogliarli in modo continuo. Inoltre, la convalida del processo può trasformarsi in un'attività costante grazie all'acquisizione dei dati sulle variazioni, sugli errori associati e sulla mitigazione del rischio rendendo più elevati i livelli di fiducia e abbassando i tempi per i rilasci dei prodotti.

È necessario tenere conto della transizione da un modello di industria ad un altro, considerando che il quadro normativo deve essere flessibile e deve supportare la coesistenza di vecchi e nuovi paradigmi tecnologici per un periodo non definito, anche all'interno della stessa azienda.

Le sfide tecniche riguardano i dati.

Al fine di monitorare un processo è necessario acquisire un'elevata quantità di dati in tempo reale ed elaborarli. La maggior parte dei settori si sta avvicinando ai "Big Data", che rappresentano una delle principali risorse per la realizzazione di un'Industria 4.0, ma il loro utilizzo non sempre è semplice.

Infatti, è necessaria un'infrastruttura che sia in grado di sostenere l'integrazione tra sistemi hardware e software per l'acquisizione e l'elaborazione.

Una delle sfide consiste nel decidere come utilizzare i dati e le informazioni raccolte, perché senza un'elaborazione adeguata non sono in grado di fornire soluzioni.

Le sfide logistiche sono relative ai cambiamenti culturali e alle innovazioni che verranno adottate dai vari protagonisti del settore. L'adozione di un paradigma di Industria 4.0 comporta un'adeguata formazione di tutte le parti coinvolte nel processo e un'infrastruttura industriale basata su sistemi informatizzati ed interconnessi.

Naturalmente, oltre ai tre ostacoli citati se ne aggiunge un altro che è presente in tutti i nuovi progetti; si tratta degli investimenti finanziari necessari per l'implementazione del paradigma.

Come qualsiasi altro investimento, quello relativo all'Industria 4.0 potrebbe non portare i risultati sperati immediatamente. Tuttavia, è necessario proiettarsi in un'ottica di lungo periodo focalizzandosi sui vantaggi che la digitalizzazione può portare sulla riduzione degli errori, sull'aumento della flessibilità e della reattività al cambiamento e molto altro.

2.2 Il settore farmaceutico in Italia

Negli ultimi anni le imprese farmaceutiche sono state tra i motori di crescita dell'Italia dal punto di vista economico e digitale.

La pandemia di Covid-19 ha sicuramente dato una spinta a tale crescita, costringendo alcune aziende a reinventarsi e ad investire in ricerca. Ancora oggi, tali aziende garantiscono la continuità della fornitura di farmaci, vaccini e terapie indispensabili per la cura e la prevenzione di malattie incrementando il valore aggiunto in rapporto al fatturato e agli addetti e aumentando il valore medio delle esportazioni.

Secondo un report di Farindustria, nel 2021 la produzione italiana ammontava a circa 34,4 miliardi di euro con 67 mila addetti, riuscendo ad essere competitiva rispetto a Francia e Germania e concorrendo allo sviluppo dell'Unione Europea.

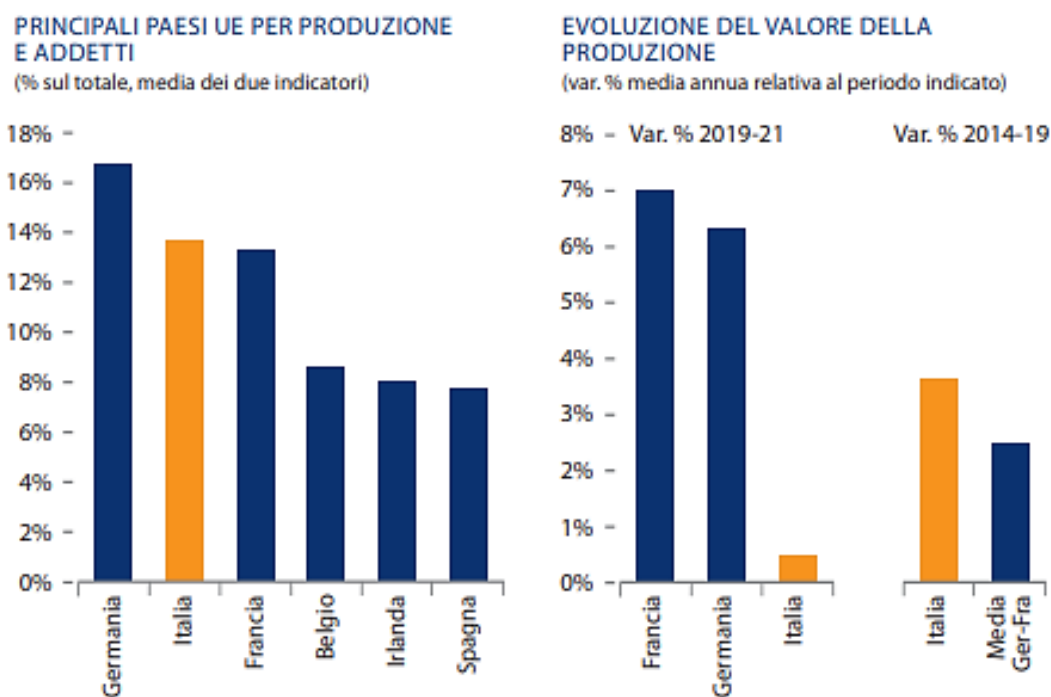


Figura 4-L'Italia nel contesto dell'industria farmaceutica UE

Fonte-Elaborazioni su dati Efpia, Eurostat

Negli ultimi 10 anni l'export ha avuto un incremento elevato rispetto alla media UE e dal 2016 al 2021 il valore medio dei farmaci esportati è aumentato del 52%.

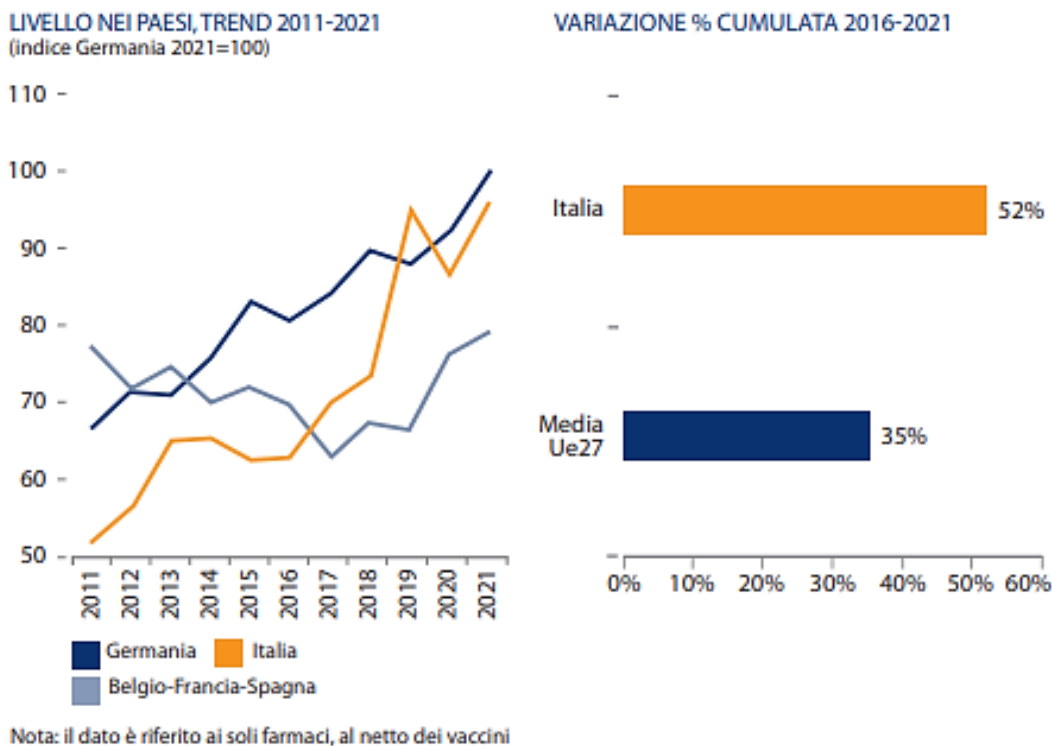


Figura 5-Valore medio dell'export di medicinali dei principali paesi europei

Fonte-Elaborazioni su dati Eurostat

Nel corso degli anni, la ricerca e sviluppo farmaceutica in Italia ha raggiunto i seguenti risultati:

- 1,7 miliardi di euro di investimento nel 2021;
- 14% in più di investimenti dal 2016 al 2021;
- 17% del valore aggiunto: 10 volte più elevato della media nazionale;
- 95% di crescita per la ricerca e sviluppo in partnership negli ultimi 10 anni;
- Al primo posto per percentuale di imprese innovative con collaborazioni in open innovation³.

³ Si intende un approccio strategico che consiste nel creare valore ricorrendo a idee e risorse esterne (start up, università, istituti di ricerca ecc.) oltre a quelle interne.

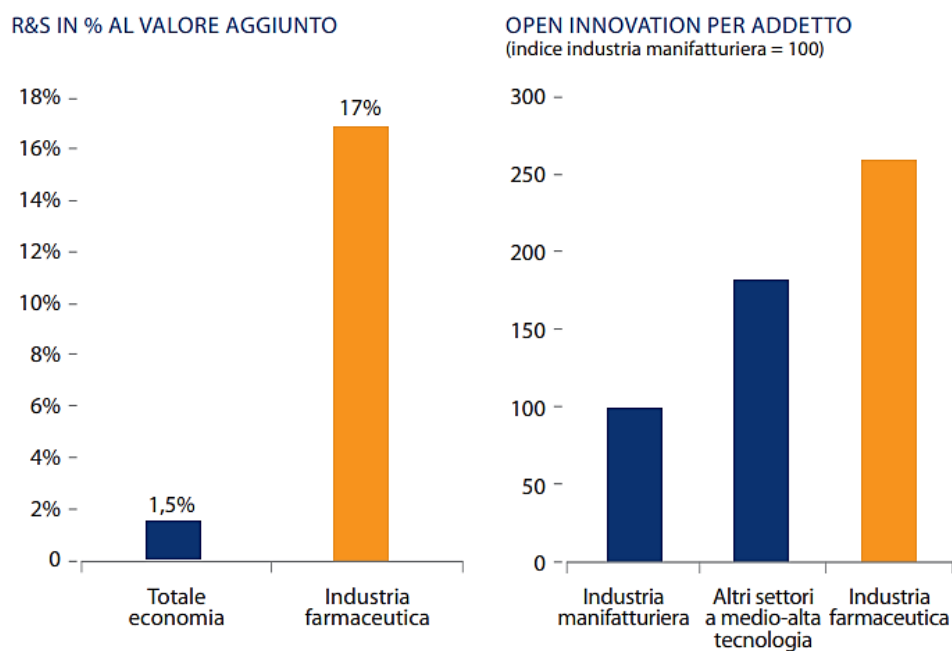


Figura 6-Spesa in Ricerca e Innovazione in Italia

Fonte-Elaborazioni Farindustria su dati Istat

In particolare, nel 2021 sono stati investiti 1,4 miliardi di euro nella produzione ad alto tasso di innovazione, costituendo così l'1,8% degli investimenti totali dei settori industriali.

Ad oggi, le imprese farmaceutiche in Italia sono 285 di cui 222 produttrici di specialità medicinali.

Il settore è composto per il 42% da imprese a capitale italiano, mentre per il restante 58% da imprese a capitale estero, contribuendo ad accrescere il valore aggiunto del Paese negli ultimi 10 anni.

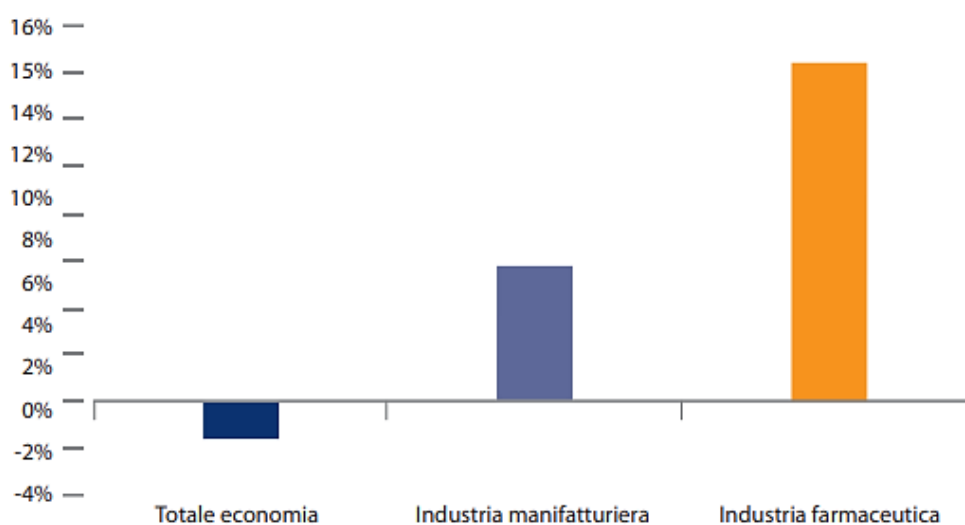


Figura 7-Evoluzione del valore aggiunto nel periodo 2011-2021

Fonte-Elaborazioni Farindustria su dati Istat

Dal punto di vista regionale, le aziende farmaceutiche sono maggiormente concentrate in cinque regioni italiane, determinando circa l'80% della presenza totale sul territorio.

In particolare, si parla di Lombardia, Lazio, Toscana, Veneto ed Emilia-Romagna.

La regione Marche si trova comunque nella prima metà delle varie classifiche, risultando discreta sotto vari punti di vista, come la presenza sul territorio, il commercio estero, il numero di addetti e il valore delle esportazioni.

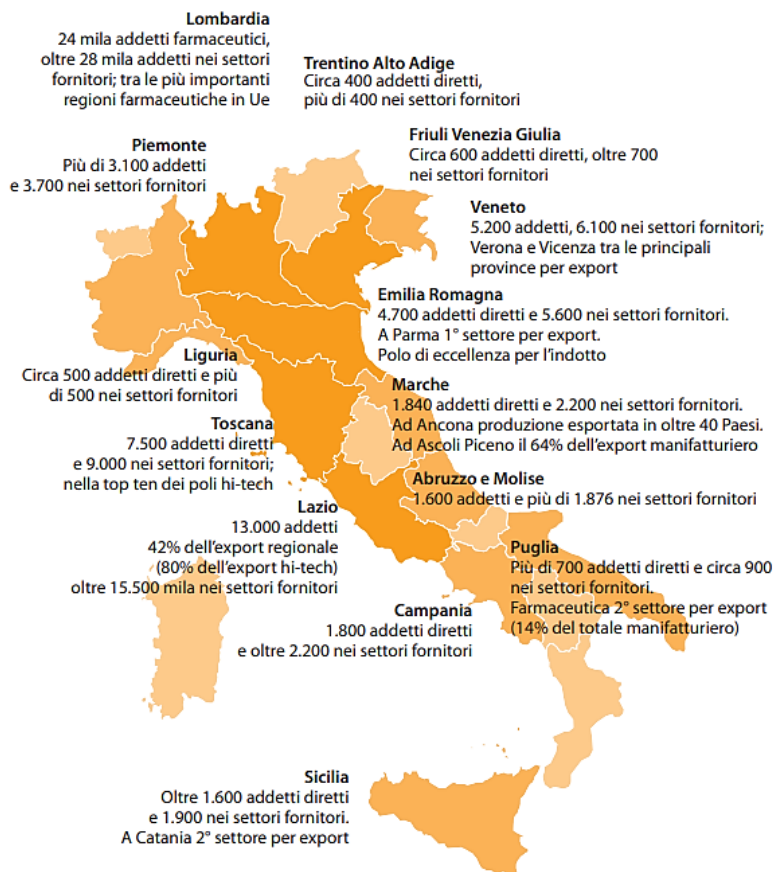


Figura 8-Presenza regionale dell'industria farmaceutica e dei settori fornitori

Fonte-Elaborazioni su dati Istat, Efpia, Farmindustria

2.3 Ruolo delle Good Manufacturing Practices

Qualità, efficienza e sicurezza sono i tre pilastri su cui si basa il settore farmaceutico, uno dei settori più regolamentati, con norme a livello nazionale, europeo e mondiale che impongono totale trasparenza in tutte le attività svolte.

Le Good Manufacturing Practices (GMP), note in Italia come “Norme di Buona Fabbricazione”, sono un insieme di regole obbligatorie che descrivono la buona operatività da adottare per assicurare che i prodotti farmaceutici soddisfino gli standard di qualità appropriati all’uso a cui sono destinati e in modo da minimizzare i rischi non previsti per la salute dei pazienti.

La conformità di un’azienda farmaceutica alle prescrizioni delle GMP viene verificata tramite ispezioni periodiche da parte delle Autorità Competenti che, nel caso italiano,

corrisponde all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Le ispezioni riguardano sia stabilimenti che producono materie prime farmacologicamente attive, sia quelli che producono prodotti finiti.

Il responsabile della certificazione di conformità dei farmaci prima che vengano rilasciati all'uso sul mercato è la Persona Qualificata (PQ) che viene nominata in Italia con una determina dall'AIFA.

Le GMP non riguardano solo prodotti farmaceutici, ma sono obbligatorie anche in altri settori come quello alimentare, cosmetico, dei derivati biologici e dei dispositivi medici.

I requisiti fondamentali dettati dalle GMP riguardano sia la produzione che il controllo della qualità e sono i seguenti:

- Qualsiasi attività relativa al processo produttivo deve essere documentata in modo da certificare che tutte le fasi richieste dalle procedure e dalle istruzioni siano state svolte e che il prodotto soddisfi le specifiche di qualità;
- Tutti i processi di fabbricazione devono essere definiti in modo chiaro e ridiscussi periodicamente;
- Si deve essere in grado di dimostrare che i prodotti fabbricati rispettano il livello di qualità richiesto e risultano conformi alle specifiche definite;
- Si devono archiviare i documenti relativi alla fabbricazione e alla distribuzione in modo che si possa accedere alla storia di un lotto;
- È necessaria una convalida dei processi critici e delle modifiche che vengono apportate;
- È necessario predisporre un'adeguata formazione del personale di linea per la corretta esecuzione delle procedure;
- Si deve disporre dei locali, dello spazio, dei servizi e delle attrezzature adeguate;
- I materiali, i contenitori e le etichette necessarie alla fabbricazione devono essere corretti;
- Le infrastrutture per l'immagazzinamento e il trasporto devono essere idonee;
- È necessario rendere minimo il rischio di danneggiare il prodotto e pregiudicarne la qualità durante la distribuzione dello stesso;
- Deve essere possibile ritirare qualunque lotto di prodotto dal mercato in caso di problemi;

- Si devono riesaminare i reclami relativi ai prodotti commercializzati, in modo da indagarne le cause ed applicare, se necessario, azioni correttive per eliminare il fattore che ha generato la non conformità e prevenirne il ripetersi.

Nella figura seguente sono rappresentati i temi principali delle GMP.

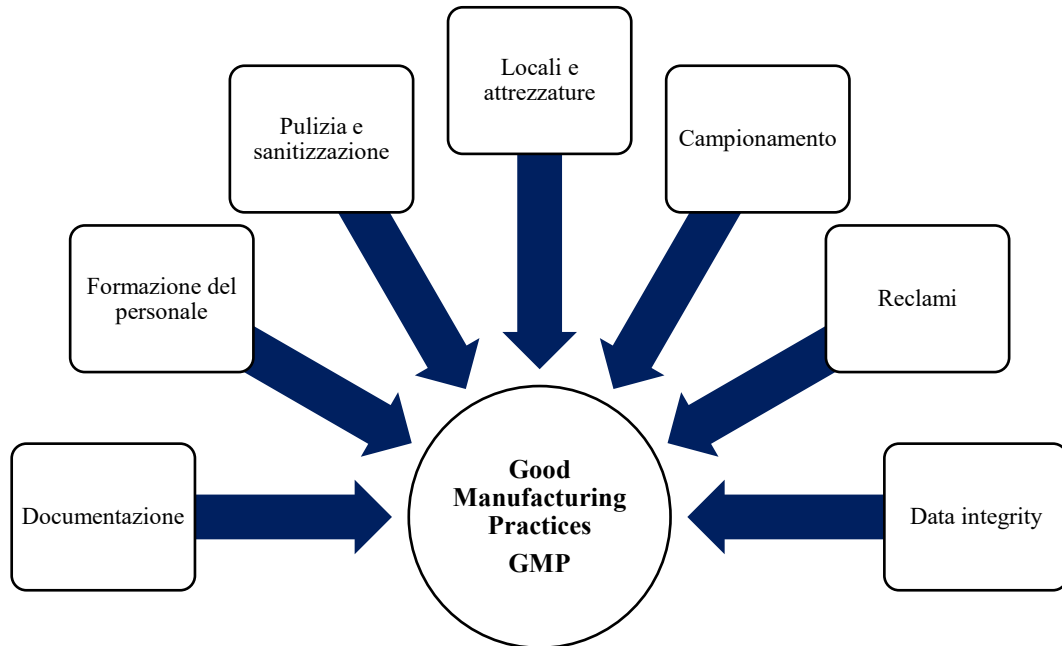


Figura 9-Principi delle GMP

Nei prossimi paragrafi saranno approfondite le tematiche interessanti ai fini del lavoro di tesi: la documentazione, il campionamento e il concetto di data integrity.

2.3.1 Documentazione

Il principio di base della filosofia farmaceutica è il seguente: *“If it isn’t written down, it’s just a rumor”*, che tradotto significa *“Se non è scritto, non esiste”*.

Normalmente, in un processo sono coinvolte più persone con funzioni e responsabilità differenti all’interno dell’azienda e il loro coordinamento è gestito tramite l’utilizzo di documenti che prendono il nome di procedure.

Una buona documentazione costituisce una parte essenziale del sistema di Assicurazione Qualità di un'azienda farmaceutica e ha l'obiettivo di definire, controllare, monitorare e registrare tutte le attività che hanno impatto sulla qualità del farmaco, direttamente o indirettamente.

Al fine di fissare delle regole di operatività, trovano una larga applicazione in campo farmaceutico le Standard Operating Procedures (SOP), procedure interne che hanno l'obiettivo di delineare in modo dettagliato e standardizzato le modalità operative dell'azienda dal punto di vista del processo prodotto, materiale o per la gestione di un sistema, costituendo una linea guida per tutto il personale coinvolto nelle attività.

Sono necessarie per il miglioramento dei processi, della sicurezza e dell'efficienza e per la riduzione degli sprechi.

Alle SOP possono essere collegati due tipologie di allegati: le istruzioni operative, dette Work Instruction (WI) e i FORM. In particolare, le WI descrivono in modo dettagliato come svolgere le attività, il relativo responsabile e il tempo di esecuzione, mentre i FORM sono documenti da compilare in modo manuale o automatico e possono essere relativi, ad esempio, alla creazione/modifica/annullamento di un metodo.

Oltre alle SOP, esistono vari documenti che fanno parte dell'intero sistema documentale di un'azienda farmaceutica. I principali sono:

- Batch Record: contiene tutte le informazioni relative ad uno specifico lotto di prodotto.
- Manuale di qualità: contiene i dettagli organizzativi, politici e tutti i processi e le relative responsabilità aziendali.
- Metodi di analisi: contengono le istruzioni per effettuare i test sulle apparecchiature, materie prime e prodotti finiti.
- Specifiche di analisi: contengono tutti i requisiti che deve soddisfare una materia prima o un prodotto finito prima del rilascio.
- Logbooks: registri necessari per annotare le attività svolte in una precisa apparecchiatura o reparto, come la pulizia o la manutenzione.

Le SOP vengono scritte da personale competente e, così come le WI e i FORM, devono essere redatte utilizzando un apposito template.

2.3.2 Campionamento

Una tipologia di controllo che viene eseguita prima di poter commercializzare un lotto riguarda i controlli analitici su alcuni prodotti prelevati durante la produzione.

Il campionamento avviene in conformità a procedure scritte che ne dettagliano la modalità, la quantità, le apparecchiature da utilizzare ed eventuali precauzioni da adottare.

I campioni in questione devono essere il più rappresentativi possibile del lotto da cui sono stati prelevati e la frequenza di campionamento dipende dal processo e/o dal prodotto.

Le metodologie analitiche utilizzate devono essere precedentemente convalidate e i risultati delle analisi di conformità eseguite sui campioni devono essere opportunamente registrati e revisionati per verificarne l'attendibilità.

2.3.3 Data integrity

Alla base del Sistema di Qualità aziendale c'è l'integrità del dato (data integrity); nell'ambito della sicurezza informatica, con il termine Data Integrity si intende la protezione del dato da eventuali modifiche accidentali o volute.

Nel contesto FDA (Food and Drug Administration), si prende in considerazione l'integrità dell'intero ciclo di vita del dato e dei processi in cui è manipolato.

In azienda, tale integrità è garantita dalla Data Governance, ossia l'insieme di pratiche che assicura la completezza, la consistenza e l'accuratezza del dato lungo tutto il ciclo.

È un aspetto fondamentale per la sicurezza e l'efficacia dei prodotti realizzati e per eventuali ispezioni da parte di esterni.

Per essere "integro", un dato deve rispettare il paradigma ALCOA, un modello importante nel settore farmaceutico che riporta i seguenti principi:

- **Attribuibile:** è sempre possibile risalire alla persona che ha generato o modificato il dato.
- **Leggibile:** deve essere possibile leggere il dato lungo tutto il suo periodo di vita.
- **Contemporaneo:** il dato deve essere registrato esattamente nel momento in cui si sta svolgendo l'attività.
- **Originale:** il dato deve essere originale.
- **Accurato:** il dato deve riflettere la realtà.

Negli ultimi anni, si sono aggiunti altri quattro principi andando a definire il paradigma ALCOA+:

- Completezza: un dato deve riportare tutte le informazioni disponibili fino a quel momento.
- Coerenza: il dato deve essere coerente con l'utilizzo che se ne fa.
- Durabilità: il dato deve durare nel tempo e quindi essere conservato adeguatamente.
- Disponibilità: il dato deve essere accessibile.

Capitolo 3

CONTESTO AZIENDALE: ANGELINI PHARMA



Figura 10-Logo aziendale

3.1 La storia

L'azienda nasce ad Ancona nel 1919 in seguito all'apertura di un piccolo laboratorio farmaceutico da parte del fondatore Francesco Angelini.

Un primo consolidamento si ha nel 1941 quando viene fondata la società A.C.R.A.F. (Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco) che si occupava delle attività di produzione e di distribuzione di prodotti farmaceutici.

L'azienda ha avuto una forte espansione durante la Seconda Guerra Mondiale, periodo durante il quale la maggior parte della popolazione soffriva di anemia a causa della carenza di cibo; infatti, Francesco Angelini è riuscito a realizzare e a distribuire un farmaco per la cura di tale malattia riscuotendo molto successo.

Agli inizi degli anni '50 l'azienda comincia ad ampliare le proprie sedi spostandosi a Roma, dove attualmente è ubicata la sede direzionale ampliando la produzione e attuando una politica di diversificazione per i propri prodotti.

Negli stessi anni, viene realizzato un prodotto che ancora oggi risulta ampiamente utilizzato nel nostro paese, rappresentando uno tra i farmaci più venduti.

Il periodo tra il 1960 e il 1970 ha rappresentato per l'azienda un'epoca d'oro, perché sono state sviluppate importanti molecole per la cura di patologie diverse.

Negli anni successivi vengono aperti ulteriori stabilimenti produttivi all'estero e vengono acquisite una serie di importanti aziende per espandere il commercio a livello internazionale. Ancora oggi è un'azienda in forte crescita che punta all'internazionalizzazione e al commercio di prodotti diversificati per cura di patologie differenti.

Dal 2021 il Gruppo Angelini si chiama Angelini Industries, un nome che sottolinea la natura di un'impresa multinazionale che punta all'innovazione.

Con i suoi 5.800 dipendenti e la presenza in 21 paesi del mondo, non si parla più solo di settore farmaceutico, ma anche di prodotti legati all'ambito vitivinicolo, alla profumeria e dermocosmesi, alla tecnologia industriale e prodotti di largo consumo.

3.2 I valori

Angelini Pharma è un'azienda che tiene molto alle persone, sia che si parli di pazienti che di dipendenti.

I valori su cui si fonda l'azienda sono i seguenti:

- Etica e responsabilità: si prende cura dei dipendenti, dei pazienti e dei consumatori, rispettando e salvaguardando l'ambiente e le comunità.
- Prestazione: ogni persona è responsabile del raggiungimento degli obiettivi personali e di squadra, cercando di fare il meglio possibile.
- Innovazione: promuove soprattutto la cultura dell'innovazione tecnologica incoraggiando lo sviluppo e la sperimentazione di soluzioni concrete.
- Impegno: promuove la collaborazione tra le persone valorizzando le competenze e premiando il successo.

3.3 Aree terapeutiche

Angelini Pharma produce sia medicinali a prescrizione medica che farmaci per automedicazione, oltre a prodotti per la disinfezione, l'igiene e la cura della persona e integratori alimentari.

Nel primo caso, offre prodotti che coprono le aree di salute mentale, terapia del dolore e antibioticotераpia.

Nel secondo caso, si occupa del trattamento di febbre e malattie da raffreddamento, mal di testa e dolori muscoloscheletrici.

Nei prossimi paragrafi vengono approfondite le aree terapeutiche su cui l'azienda si focalizza maggiormente.

3.3.1 Salute mentale

L'azienda opera per curare le malattie della mente e l'epilessia.

Nel campo della salute mentale, soprattutto dei disturbi dell'umore, Angelini è riconosciuta a livello mondiale e, ancora oggi, sta investendo nella ricerca clinica sull'efficacia a lungo termine dei farmaci per il trattamento di tali disturbi, cercando di trovare soluzioni anche per i pazienti pediatrici.

Nel campo dell'epilessia è stato di recente lanciato sul mercato un nuovo farmaco e si sta continuando a lavorare per scoprirne degli altri.

3.3.2 Dolore e infiammazione

Nel campo del dolore e dell'infiammazione, Angelini Pharma è da sempre presente con lo studio di nuovi principi attivi, ma anche di sostanze già presenti al fine di migliorarne l'efficacia clinica.

L'offerta dell'azienda è ampia in questo settore, andando da farmaci a base di paracetamolo per il dolore lieve, arrivando a farmaci a base di caffeina e paracetamolo, ibuprofene e codeina.

Offre quindi prodotti antinfiammatori non steroidei, ma anche oppioidi in caso di dolore più intenso.

3.4 Stabilimenti di produzione

I siti produttivi di Angelini Pharma si trovano ad Ancona, Aprilia, Casella, Barcellona (Spagna) e Albany (USA).

Lo stabilimento di Ancona è adibito alla produzione di farmaci, Aprilia è dedicato alla produzione di materie prime farmaceutiche, Casella è predisposto per la realizzazione di prodotti per la disinfezione e l'igienizzazione, mentre a Barcellona e ad Albany si producono rispettivamente integratori alimentari e dispositivi medici.

I 3 siti italiani hanno ottenuto già da molti anni le certificazioni di qualità UNI EN ISO 9001:2015 e UNI EN ISO 13485:2016, oltre alle autorizzazioni per la produzione e la commercializzazione di prodotti farmaceutici.

Oltre alla qualità, gli stabilimenti sono certificati anche dal punto di vista della salvaguardia dell'ambiente e della sicurezza dei lavoratori.

3.4.1 Lo stabilimento di Ancona

Lo stabilimento di Ancona è il più grande e si estende per un totale di 177.000 m^2 , così ripartiti:

- 15.000 m^2 adibiti alla produzione di farmaci destinati alla vendita;
- 660 m^2 dedicati alla produzione di prodotti farmaceutici sperimentali;
- 3.500 m^2 dedicati ai laboratori;
- 5.000 m^2 per le materie prime e lo stoccaggio degli imballaggi;
- 24.750 m^2 dedicati all'immagazzinamento per la distribuzione;
- 22.000 m^2 dedicati agli uffici e ai sistemi.



Figura 11-Stabilimento produttivo di Ancona

Vengono realizzati farmaci per circa 67 paesi suddivisi in tre tipologie di forme farmaceutiche: solidi, semisolidi e liquidi non sterili, ma l'attività di punta riguarda la produzione di medicinali solidi.

Il processo di produzione prevede generalmente una fase di preparazione ed una successiva fase di confezionamento, a cui segue la fase di controllo analitico e rilascio sul mercato. In particolare, nel sito produttivo di Ancona è possibile distinguere diverse tipologie di prodotto in relazione alle attività che vengono eseguite. Infatti, è possibile trovare:

- Prodotti finiti confezionati, analizzati e rilasciati dal sito di Ancona, il cui sfuso viene preparato ad Ancona;

- Prodotti finiti confezionati, analizzati e rilasciati dal sito di Ancona, il cui sfuso viene preparato da terzi;
- Sfusi preparati, analizzati e rilasciati da Ancona ed inviati a terzi per il confezionamento.

3.4.2 Reparto di Assicurazione Qualità

In generale, il reparto di Assicurazione Qualità (AQ) si occupa di controllare in maniera accurata tutti gli aspetti che hanno impatto sulla qualità del prodotto, in questo caso del prodotto farmaceutico.

Ha finalità preventive, infatti ha l'obiettivo di assicurare che i processi rispettino gli standard qualitativi concordati con il cliente finale e che la variabilità del processo produttivo rimanga adeguata.

Nello stabilimento di Ancona è presente una Quality Unit presieduta sotto la responsabilità della Persona Qualifica e suddivisa tra le funzioni di Assicurazione Qualità e Controllo Qualità.

All'interno del reparto di Assicurazione Qualità confluiscono molte attività differenti, tra cui:

- Si effettua la revisione e il rilascio dei lotti per la commercializzazione;
- Si rendono disponibili i metodi di lavorazione ai reparti produttivi;
- Si gestiscono le non conformità, i reclami e le relative CAPA (Azioni Correttive, Azioni Preventive);
- Si gestiscono i Change Control e le attività di convalida.

Il reparto di Controllo Qualità esegue tutte le attività analitiche previste dalle normative, tra cui le analisi sulle materie prime e sui materiali di confezionamento in ingresso e sui campioni di prodotto prelevati durante la lavorazione.

Capitolo 4

IL BATCH RECORD

4.1 Definizione e utilità

La priorità assoluta per la realizzazione di un prodotto farmaceutico è la qualità dei processi; è fondamentale che tutte le operazioni vengano eseguite rispettando gli standard di qualità definiti per garantire la sicurezza del prodotto.

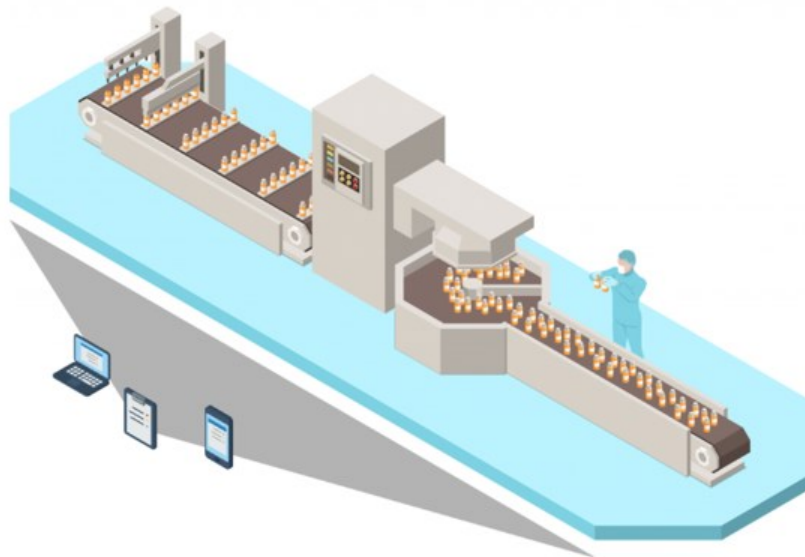


Figura 12-Disegno di una linea di produzione

Le aziende del settore farmaceutico hanno la responsabilità di fornire una documentazione dettagliata dei lotti prodotti, in modo da poterne ricostruire la storia.

Tra i documenti principali è presente il Batch Record (BR), che contiene la registrazione puntuale del processo di produzione di uno specifico lotto e costituisce una prova della corretta esecuzione di ogni fase.

È costituito dal Master Batch Record, un template che descrive tutte le fasi di lavorazione, i controlli, i macchinari e le procedure di riferimento per la realizzazione del prodotto. La sua redazione costituisce uno dei lavori più importanti per un'azienda farmaceutica.

In particolare, ha lo scopo di documentare l'intero processo riportando tutte le fasi di produzione del lotto e le relative informazioni puntuali come la dimensione, il peso e la misura, oltre alle indicazioni sulla corretta manipolazione dei materiali, salvaguardando la salute e la sicurezza degli operatori, le informazioni sulla manutenzione, sulla pulizia e sulla sanificazione.

Deve essere il più dettagliato possibile, perché è il primo documento che viene controllato in caso di anomalie su un lotto e, per questo motivo, deve essere conservato in archivio per un certo tempo.

Il BR può presentarsi in forma cartacea o elettronica: nel caso di Batch Record Elettronico (EBR), si parla di un documento costituito dal Master EBR che, a sua volta, è caratterizzato da una procedura tradotta in forma digitale e interattiva che ha lo scopo di guidare il personale nella realizzazione di un lotto di prodotto secondo gli standard qualitativi stabiliti e di registrare l'avvenuta esecuzione di operazioni e/o controlli eseguiti nelle varie fasi del processo di lavorazione.

Le sezioni principali del Master Batch Record comprendono:

- La formula di fabbricazione;
- Le istruzioni per la preparazione ed il confezionamento;
- Il rendiconto della lavorazione.

All'interno della formula di fabbricazione è riportata la ricetta del prodotto con le dosi e gli ingredienti da utilizzare. In particolare:

- Il nome del prodotto con il relativo codice;
- La forma farmaceutica, il dosaggio e la dimensione del lotto;
- L'elenco di tutte le materie prime, il relativo codice e quantità utilizzata.

Le modalità operative per la realizzazione di un prodotto sia dal punto di vista della preparazione che del confezionamento, sono dettate dal metodo di lavorazione che deve comprendere:

- Le procedure da eseguire;
- L'indicazione dell'area di produzione e le principali attrezzature da utilizzare;
- La modalità e il momento in cui eseguire i controlli in process e i campionamenti del prodotto per le analisi di laboratorio effettuate dal reparto di Controllo Qualità;
- La descrizione del materiale di confezionamento e le relative marcature.

Il Master Batch Record è una guida per gli operatori e deve essere da loro compilato durante lo svolgimento dell'operazione costituendo così il Batch Record.

Il rendiconto della lavorazione riporta tutta la storia del lotto prodotto comprendendo tutto ciò che è rilevante per la qualità del prodotto.

In generale, le informazioni che tutti i Batch Record devono riportare sono le seguenti:

- Nome del prodotto;
- Codice del prodotto;
- Numero di lotto;
- Dimensione del lotto;
- Data di preparazione e di scadenza;
- Quantità e numero di lotto delle materie prime e dei materiali di confezionamento utilizzati;
- Data, ora e firma dell'operatore ad ogni step eseguito;
- Attrezzatura utilizzata durante il processo;
- Risultati delle misurazioni effettuate;
- I parametri critici misurati durante il processo;
- La resa finale e quella teorica: la resa è il risultato ottenuto da un rapporto percentuale tra il valore ottenuto ed il corrispondente valore atteso.
- Numero di scarti di produzione;
- Campionamenti effettuati;
- Controlli in process effettuati e relativi risultati;
- Spazio per le note di eventuali segnalazioni o deviazioni;
- Firme di revisione.

Il Batch Record è spesso il punto di partenza di audit ed ispezioni, strumenti fondamentali per la valutazione della conformità delle attività aziendali in relazione alle normative e alle procedure in vigore e per il miglioramento del Sistema di Gestione della Qualità.

Gli audit possono essere di due tipi: interni ed esterni. Nel primo caso, l'obiettivo è di accertare e migliorare l'applicazione delle regole all'interno dell'organizzazione aziendale, mentre nel secondo caso, l'obiettivo è di selezionare e valutare un determinato fornitore di beni e/o servizi.

In particolare, le ispezioni sono audit regolatori effettuati da Enti Regolatori con lo scopo di confermare o revocare determinate certificazioni già in possesso dell'azienda.

Per questo motivo, il Batch Record deve essere scritto da persone competenti e deve riportare informazioni corrette.

Soprattutto, deve essere comprensibile agli operatori durante la produzione e alle persone che si occupano della revisione. Il BR deve essere compilato dagli operatori in tempo reale e controllato da una seconda persona per intercettare e correggere possibili errori.

È chiaro quindi come solo con un BR completo, conforme ed approvato è possibile distribuire e commercializzare il prodotto.

Per questo motivo, i vantaggi che può offrire il formato elettronico in termini di flessibilità ed efficienza sono molteplici, in particolare:

- Riduzione degli errori di compilazione;
- Riduzione dei tempi di compilazione;
- Aumento della produttività;
- Facilità nella gestione delle anomalie;
- Archiviazione e storicizzazione dei dati;
- Agevolazione della fase di review (revisione);
- Data integrity;
- Riduzione dei costi;
- Riduzione dell'impatto ambientale.

L'utilizzo di un BR cartaceo è una procedura onerosa che implica una maggiore attenzione da parte di tutto il personale e un incremento della probabilità di commettere errori: i dati vengono acquisiti manualmente e ogni tipologia di controllo viene fatta solo a posteriori.

Al contrario, tramite un EBR è possibile compilare e gestire il documento tramite dei dispositivi installati a bordo macchina o collegati ad altri sistemi come ERP (Enterprise Resource Planning) dai quali è possibile acquisire informazioni fondamentali per la lavorazione.

Inoltre, è evidente come il tempo per la compilazione del Batch Record in forma elettronica risulti essere di molto inferiore rispetto ad uno in formato cartaceo, perché la raccolta e la

registrazione delle informazioni è immediata, garantendo una riduzione dei tempi anche durante la fase di rilascio dei lotti.

L'utilizzo di un EBR può eliminare o almeno ridurre sensibilmente la necessità di conservare in archivio i record di lotti, riducendo anche i costi.

Digitalizzando la raccolta dei dati si è coerenti con il rispetto dei requisiti di Data Integrity; ad esempio, l'impossibilità di manipolazione del dato o la registrazione automatica della data e dell'ora di acquisizione del dato.

Un vantaggio da non sottovalutare è relativo all'impatto ambientale: con un BR di tipo cartaceo si consuma una quantità industriale di carta, cosa che potrebbe essere evitata con il formato elettronico.

4.2 Metodi di lavorazione

Il processo di produzione di un lotto di un farmaco è costituito dalle seguenti fasi:

- Dispensing
- Preparazione
- Confezionamento
- Controllo qualità
- Revisione (Review)
- Approvazione
- Rilascio

È possibile che alcuni prodotti debbano subire solo la fase di confezionamento, in quanto provenienti da terzi. Analogamente per la preparazione, è possibile che alcuni prodotti vengano preparati internamente e poi inviati a terzi per il confezionamento.

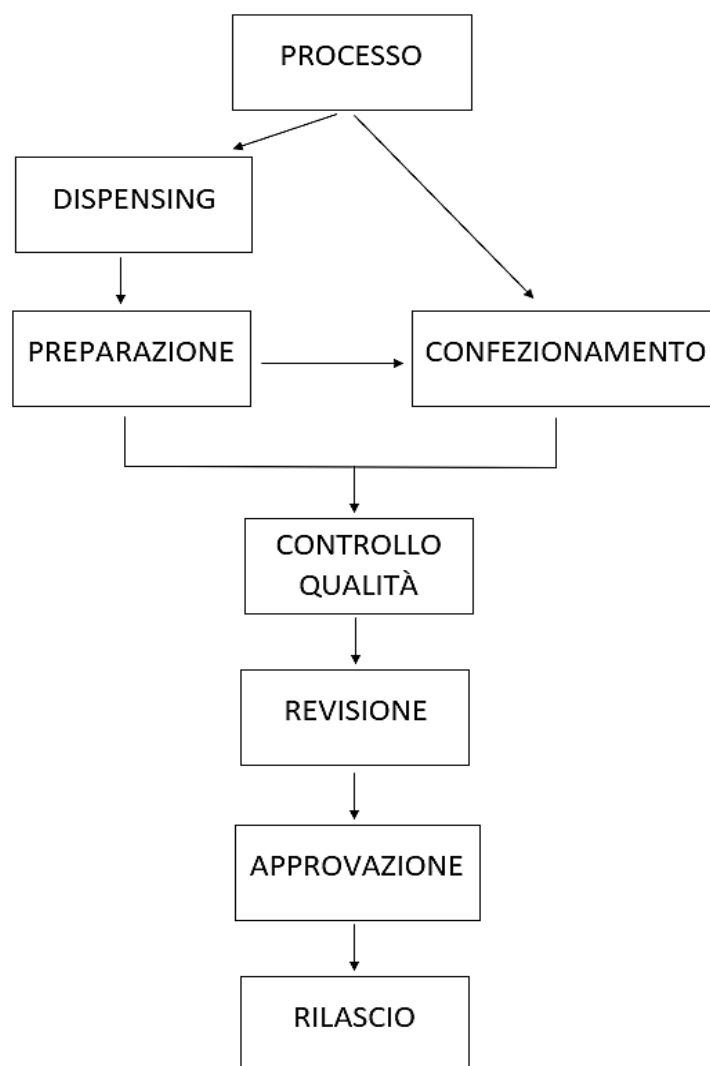


Figura 13 – Diagramma a blocchi del processo

La fase di dispensing è una delle fasi più critiche, perché richiede attenzione e precisione: consiste nel pesare le materie prime corrette e nelle quantità richieste dalla formula di fabbricazione.

Una volta pesato, il materiale viene stoccato in appositi contenitori e movimentato verso il reparto di preparazione.

Come già accennato nel paragrafo precedente, i metodi di lavorazione possono essere di due tipologie:

- Metodo di preparazione (o Master BR di preparazione)
- Metodo di confezionamento (o Master BR di confezionamento)

Nello specifico, nel caso della preparazione, le fasi, i controlli, i macchinari e le procedure riguardano la realizzazione dello sfuso (bulk), mentre nel caso del confezionamento si parla di prodotto finito.

Con il termine sfuso, si intende un prodotto per cui sono state completate tutte le fasi di produzione ad eccezione della ripartizione e/o del confezionamento primario, ossia quello a stretto contatto con il farmaco.

Un prodotto finito, invece, è andato incontro a tutte le fasi di produzione incluso il confezionamento nel suo contenitore finale (confezionamento secondario).

Il processo di confezionamento è ripartito in tre fasi a seconda del contenitore in cui si trova il prodotto. Si parla di:

1. Confezionamento primario: è a diretto contatto con il farmaco e ha il compito di preservarne le caratteristiche e l'efficacia impedendo la contaminazione da parte di agenti esterni.
Esempi: blister, flaconi, fiale ecc.
2. Confezionamento secondario: si intende l'astuccio e contiene a sua volta il confezionamento primario. Ha il compito di proteggerlo da eventuali danni.
3. Confezionamento terziario: si intende il cartone al cui interno si trovano più astucci.

Una volta terminate le fasi di lavorazione, seguono le fasi di controllo della qualità del prodotto e di revisione del metodo.

Il reparto di Controllo Qualità esegue le analisi chimico-fisiche e microbiologiche sullo sfuso e le analisi di conformità dei materiali di confezionamento, al fine di testarne la validità e la sicurezza per il cliente finale.

La fase di review viene svolta dal reparto di Quality Assurance (QA) e consiste nel revisionare sia la documentazione in forma cartacea che quella in forma elettronica, in modo da individuare eventuali errori o discrepanze.

Segue la fase di approvazione in cui si allestisce la documentazione finale del lotto, la quale verrà poi visionata e firmata per abilitare il rilascio del lotto.

Ogni metodo di lavorazione possiede un codice identificativo riportato su ogni pagina.

Da tale codice è possibile risalire alla tipologia di metodo, al campo di applicazione e alla forma farmaceutica interessata.

È comune a tutte le pagine del metodo di lavorazione riportare le seguenti informazioni:

- Il nome dell'azienda produttrice del farmaco;
- Il codice identificativo del metodo di lavorazione;
- Il numero di revisione del metodo di lavorazione;
- Il numero progressivo di pagine ed il numero totale delle pagine che costituiscono il metodo di lavorazione;
- La tipologia di metodo di lavorazione (preparazione/confezionamento);
- La data effettiva di emissione;
- Il nome del prodotto;
- Il codice del prodotto;
- Lotto;
- La dimensione del lotto.

Nel Batch Record sono inoltre riportati:

- Il numero dell'Ordine di Lavorazione (ODL);
- Le date di inizio e fine lavorazione;
- Il numero di lotto.

Attualmente, al metodo è allegata una documentazione che comprende:

- L'ODL: codice identificativo dell'ordine che riporta il codice del prodotto, il lotto corrispondente, i materiali, le quantità e le date di inizio, fine e scadenza.
- Le disposizioni di confezionamento (nel caso del confezionamento): documento che riporta i dati del prodotto, gli esempi di marcatura dell'astuccio, del foglietto illustrativo e del cartone, lo schema di pallettizzazione ecc.
- Il modulo di controllo dei dati variabili al cambio lotto/prodotto: nel caso in cui le marcature debbano essere inserite manualmente e non recepite automaticamente dal sistema gestionale. I dati variabili comprendono il numero di lotto, il prezzo, la data di preparazione e la data di scadenza.

Affinché un dato variabile sia conforme, deve essere leggibile e deve corrispondere con quanto previsto dal metodo e dalle disposizioni di confezionamento.

- Eventuali report cartacei della lavorazione: scontrini stampati dalle attrezzature utilizzate e riportanti il valore della misurazione effettuata, cartellini riportanti l'identificazione dello stato di pulizia della linea/macchina/attrezzatura.

L'attività di emissione di un nuovo metodo inizia con la richiesta, da parte del redattore dello stesso, del codice identificativo da assegnare al documento di lavorazione e con la compilazione e la firma del relativo allegato.

Se il nuovo documento deve essere inserito nel Batch Record Elettronico viene aperto un change. In generale, nel settore farmaceutico, con il termine change si intende una modifica programmata, volontaria e definitiva al processo produttivo.

Una volta approvato, il metodo viene lavorato in produzione mediante il Master BR e, se è tutto conforme, si prosegue con la modellizzazione del metodo in EBR, trascrivendolo così in formato digitale.

Ogni modifica effettuata sul metodo deve essere valutata in base al rischio che comporta sulla qualità e sull'integrità del prodotto e deve essere presentata agli operatori e a tutto il personale coinvolto.

I metodi sono redatti da personale qualificato e sono preparati sulla base degli obiettivi produttivi, previa convalida di processo e delle apparecchiature, secondo le procedure.

4.3 Review, approvazione e rilascio

Come accennato nel paragrafo precedente, una volta prodotto un lotto è necessario revisionare tutto il Batch Record al fine di individuare eventuali discordanze tra i dati, oltre a mancanze ed errori.

La fase di revisione dei farmaci avviene spesso in due fasi differenti, perché si fa una valutazione sia dello sfuso che del prodotto finito.

Una volta eseguita la review, è necessaria l'approvazione del Batch Record e della relativa documentazione da parte di una persona diversa da quella che ha eseguito precedentemente la review.

Infine, affinché il lotto in questione possa essere rilasciato e successivamente distribuito è necessaria la firma da parte di una persona competente ed autorizzata, chiamata Persona Qualificata.

L'attività di revisione viene eseguita dall'ente di Quality Assurance, più nello specifico dal reparto di Batch Record Review (BRR).

È una fase di estrema importanza, perché costituisce la prova che il lotto in questione sia stato prodotto secondo le normative e gli standard di qualità stabiliti e deve quindi essere eseguita in modo consapevole e attento.

Ovviamente, i controlli da eseguire variano a seconda che il Batch Record sia in formato cartaceo o elettronico e al grado di digitalizzazione dei processi dell'azienda.

In generale, su un metodo di confezionamento in forma cartacea viene eseguito il controllo qualitativo dei seguenti parametri, nonché la completezza e l'accuratezza:

- Corrispondenza dell'ODL;
- Corrispondenza del prodotto;
- Corrispondenza del periodo di validità/scadenza;
- Corrispondenza dei codici dei materiali;
- Controlli in process;
- Verifica dello scarico, dell'utilizzo e dell'identificazione dello sfuso;
- Ricontrollo dei calcoli;
- Ricontrollo delle rese e delle riconciliazioni;
- Conformità delle correzioni;
- Conformità delle registrazioni allo standard;
- Corrispondenza del numero e della tipologia di allegati;
- Completezza delle firme;
- Conformità dei dati variabili;
- Controllo delle quantità di prodotto finito;
- Completezza della documentazione (numero totale di pagine);
- Presenza di variazioni al processo;
- Eventuale presenza di insuccessi interni;
- Eventuale presenza di Change Control;
- Certificati di analisi del fornitore;
- Verifica e trasmissione dei seriali.

In realtà, vanno distinti i casi in cui i prodotti sono realizzati internamente o esternamente, perché possono cambiare i parametri da tenere sotto controllo.

Nel caso di formato elettronico i controlli sono in numero minore, perché alcuni sono garantiti dal sistema informatico che evidenzia tutti i disallineamenti.

Terminati i controlli viene generato il Certificato Batch Record Review, ossia un documento informatico di registrazione della qualità che contiene tutti i dati riportati e revisionati nel Batch Record. In particolare, contiene informazioni sul metodo di confezionamento, sui controlli di processo, sulla resa ecc.

Oltre a tale certificato, ne viene generato un altro, chiamato Certificato di Analisi, che contiene tutte le analisi (microbiologiche/chimiche) e i controlli (stabilità, confezione) eseguiti dal reparto di Controllo Qualità sui campioni prelevati in linea durante la produzione, al fine di avere un quadro completo di analisi del lotto.

I controlli da eseguire vengono chiamati saggi e il certificato prima della compilazione viene chiamato capitolato.

Ogni certificato contiene i dati del prodotto come:

- Nome del farmaco e dosaggio
- Codice del lotto
- Numero del lotto
- Quantità
- Data di produzione, data di emissione e data di scadenza

Una volta realizzati i due certificati, vengono approvati dai relativi reparti che li hanno generati.

Una volta approvato il lotto, si stampano e si allegano al metodo i certificati in questione, insieme al Certificato di Affidabilità, che viene creato dalla Persona Qualificata per stabilire che il lotto è stato realizzato seguente tutte le norme e le procedure definite, nonché gli standard di qualità richiesti.

In particolare, la Persona Qualificata autorizza o non autorizza il rilascio dell'intera quantità prodotta o di una sola porzione di essa, valutando eventuali attività di rilavorazione, non conformità rilevate durante la produzione, i dati riportati nei certificati di analisi e la conformità della Batch Record Review.

Dopo averlo approvato e rilasciato, la documentazione del lotto in questione viene archiviata in modo da essere reperibile in caso di problemi futuri o eventuali ispezioni.

Questo procedimento viene eseguito per tutti i lotti e naturalmente viene gestito da procedure specifiche che spiegano il flusso della revisione e dell'approvazione finale, così come la gestione in caso di problemi legati a mancanze o errori sui dati.

È chiaro come la digitalizzazione completa del processo produttivo possa facilitare queste attività, permettendo di eliminare le parti che risultano ancora oggi cartacee rendendo tutti i dati digitali e il collegamento tra i vari sistemi più agevole. In questo modo, è possibile accorgersi in maniera più facilitata di eventuali errori durante la fase di revisione del Batch Record e, anche meglio, evitarli durante la fase di produzione.

Capitolo 5

ANALISI AS IS

Per implementare un progetto mirato al miglioramento dei processi all'interno di un'azienda, è necessario analizzare in maniera approfondita la situazione attuale al fine di individuare i punti di forza e i punti di debolezza che caratterizzano la modalità in cui si opera attualmente. È stata quindi intrapresa un'analisi AS-IS relativa alle operazioni di confezionamento, con particolare focus su alcune tematiche che sono state oggetto di valutazione durante il periodo di tirocinio.

Partendo dalla mappatura generale del flusso di confezionamento e passando per la descrizione del sistema EBR attualmente utilizzato, saranno approfondite le seguenti attività:

- Allestimento della documentazione cartacea dei lotti per il confezionamento;
- Operazioni da eseguire in linea;
- Prelievo della documentazione.

L'analisi è volta a tenere sotto controllo ciò che ruota principalmente attorno all'attività di campionamento del prodotto destinato alle verifiche analitiche, ma sono state monitorate anche le operazioni che avvengono contestualmente, perché saranno oggetto di discussione nei prossimi mesi.

5.1 Flusso operativo di confezionamento

5.1.1 Panoramica generale

All'interno dello stabilimento di Ancona vengono prodotti e confezionati farmaci solidi, semisolidi e liquidi. A seconda della forma farmaceutica, i materiali utilizzati per il packaging possono variare ma, in generale, il processo di confezionamento risulta essere standard; nel dettaglio, si distinguono generalmente tre fasi:

- Confezionamento primario;
- Confezionamento secondario;
- Confezionamento terziario.

La linea di confezionamento è solitamente divisa in due locali fisicamente separati.

Nel primo locale avviene il confezionamento primario, ovvero le fasi di lavorazione che prevedono l'eventuale dosaggio del medicinale ed il suo confezionamento all'interno di un contenitore (blister, flacone, busta, ecc.) che ne preserva le caratteristiche impedendone la contaminazione.

Nel secondo locale viene realizzato il confezionamento secondario, ovvero il contenitore primario viene inserito all'interno della confezione di vendita unitamente al foglio illustrativo. Nello stesso locale avviene anche la fase di confezionamento terziario, ovvero gli astucci vengono inseriti all'interno di cartoni, che vengono disposti su pallet e trasferiti al magazzino per la distribuzione.

In entrambi i locali è presente una postazione dotata di PC nel quale è caricato il sistema EBR, che contiene le istruzioni di confezionamento e nel quale viene registrato il risultato dei controlli effettuati.

In aggiunta, sulle linee più automatizzate è presente una ulteriore postazione con un PC che gestisce l'invio dei dati da stampare sul prodotto (es: lotto e data di produzione) ed il relativo controllo automatico. Se previsto, lo stesso sistema gestisce anche la fase di serializzazione ed aggregazione del prodotto ai fini della tracciabilità.

In ogni linea è inoltre presente un tablet per il monitoraggio della produzione e per la gestione dei fermi linea.

Di seguito viene descritto il flusso operativo di confezionamento di una forma farmaceutica e le verifiche che vengono effettuate durante il ciclo di lavorazione, partendo dal lancio dell'ordine in magazzino fino alla consegna del prodotto finito alla movimentazione.

Ad ogni sfuso e ad ogni prodotto finito viene assegnato un codice identificativo e un numero di lotto.

A monte dell'applicazione del flusso di confezionamento, è necessario verificare che siano presenti in magazzino tutti i materiali utili per l'esecuzione delle operazioni e lo sfuso, oltre al metodo di confezionamento. In particolare, i materiali vengono prelevati secondo la regola FEFO (First Expiry – First Out), perciò il materiale che scade prima rispetto agli altri è il primo ad uscire dal magazzino.

Una volta verificata la presenza di tutti i materiali, a seconda del programma di confezionamento precedentemente stabilito, il magazzino può lanciare gli ordini di lavorazione (ODL) dei lotti da produrre tramite il sistema ERP.

Ogni ODL lanciato viene poi passato al software EBR e visualizzato in funzione della distinta base, ovvero della lista dei componenti previsti per lo specifico codice prodotto.

Le informazioni dell'ODL, ossia il numero di ODL, il codice prodotto, il lotto, la data di scadenza e il prezzo, vengono trasferite automaticamente dal sistema ERP in EBR.

Successivamente viene creata la lista dei componenti necessari all'asservimento degli ordini in questione e, in parallelo, viene allestita la documentazione cartacea allegata al metodo di confezionamento; quest'ultima comprende:

- le disposizioni di confezionamento;
- le etichette e la modalità di campionamento;
- il pre-ODL (ed eventuali change);
- il modulo di controllo dati variabili al cambio lotto/prodotto (per le linee che lo necessitano).

Una volta in possesso di tutta la documentazione e dei materiali necessari, gli operatori della linea di confezionamento eseguono le operazioni di cambio lotto/prodotto, propedeutiche all'avvio della lavorazione del nuovo lotto, necessarie per evitare il rischio di frammischiamento e per garantire l'utilizzo dei corretti componenti e la timbratura dei dati variabili previsti.

Con il termine "cambio lotto" si intendono tutte le operazioni necessarie per passare da un lotto di produzione ad un altro lotto a parità di prodotto finito. In altre parole, il codice che viene assegnato al prodotto finito rimane lo stesso, ma cambia il numero associato al lotto.

Nel caso di un "cambio prodotto" invece, il prodotto finito (e quindi il codice) varia, mentre il lotto di produzione può cambiare o meno.

Una volta terminato il confezionamento di un lotto, si procede alla chiusura del metodo contabilizzando sul sistema EBR i consumi/resi dei materiali di confezionamento e calcolando la resa di confezionamento e la riconciliazione dei materiali stampati (foglietto illustrativo, astuccio, bollino ecc.).

Successivamente, i materiali non comuni alla lavorazione successiva vengono allontanati dall'area di lavoro e posizionati in apposite aree dedicate allo stoccaggio.

Vengono poi impostati i dati variabili sui sistemi di timbratura in relazione alla lavorazione successiva, insieme ai sistemi di controllo antiframmischiamento e anticontraffazione.

L'attività successiva consiste nella pulizia dell'area di lavoro (clearance), ossia la rimozione di residui di sfuso, materiale timbrato e/o non comune alla lavorazione successiva. In alcuni casi può essere necessario eseguire il lavaggio (cleaning) delle parti delle macchine venute a contatto con il prodotto.

L'avvenuta pulizia viene controllata da una seconda persona, diversa da quella che ha eseguito l'attività, in modo da verificare che sia stata eseguita correttamente. L'operazione viene registrata sul giornale macchina operativo e identificata attraverso appositi cartellini, che riportano: il codice, il nome del prodotto, il numero di lotto e la data della pulizia della lavorazione precedente, il nome della macchina/linea/attrezzatura in questione, la validità e la data di scadenza della pulizia, informazioni sul prodotto successivo e data di utilizzo, oltre alle firme.

Al termine della pulizia viene identificato e caricato sulla linea lo sfuso e tutti i materiali previsti per la lavorazione successiva.

Vengono poi realizzati gli esempi di marcatura dei materiali stampati secondo quanto riportato sulle disposizioni di confezionamento.

In seguito, viene verificata la conformità dei dati variabili relativi al confezionamento primario e secondario e viene verificata la correttezza e la completezza della documentazione cartacea.

Eseguite tutte le attività, è possibile iniziare con la lavorazione del lotto avviando le macchine in sequenza ed eseguendo le seguenti azioni:

- Effettuazione dei controlli in process (IPC) previsti dal metodo;
- Prelievo dei campioni per il Controllo Qualità;
- Contabilizzazione su EBR dei consumi dei materiali a mano a mano identificati ed utilizzati;
- Stampa dell'etichetta per l'identificazione del pallet a mano a mano che escono dalla linea.

Al termine della lavorazione, viene raccolta tutta la relativa documentazione ed avviata la revisione del metodo di confezionamento secondo le modalità già definite nel capitolo precedente.

5.1.2 Gestione confezionamento con EBR attuale

Il software attualmente in uso nello stabilimento Angelini Pharma di Ancona per la gestione del sistema EBR permette di controllare l'attività di dispensing (pesata) delle materie prime e tutti i metodi di preparazione e confezionamento, che risultano quindi fruibili in formato digitale.

Il sistema è suddiviso in moduli, in particolare:

1. Un modulo rende visibile all'operatore le operazioni da eseguire durante la produzione e permette di inserire i dati relativi alla lavorazione in corso. Tale modulo viene poi revisionato da chi si occupa dell'attività di Batch Record Review.
2. Un modulo permette di creare e gestire i metodi di lavorazione attraverso l'attività di modellizzazione del processo.
3. Un modulo gestisce la fase di dispensing e di assembling, ossia l'allestimento dei kit di preparazione. È gestito separatamente rispetto agli altri due.

La struttura generale di un metodo all'interno di tale sistema è la seguente:

- Distinta di base (DB);
- Ciclo di lavoro;
- Fasi (o passi) di processo;
- Sottopassi;
- IPC (in-process-control).

Analizzando nello specifico le seguenti componenti, una distinta di base, anche detta BOM (Bill Of Materials), contiene la lista dei componenti necessari alla realizzazione di un prodotto (sfuso o finito).

Nel caso di un prodotto finito, la BOM contiene lo sfuso e i materiali per il confezionamento primario e secondario, compresi i materiali stampati (astuccio, foglio illustrativo, ecc.).

All'interno della distinta di base è possibile trovare un numero che identifica la posizione del materiale all'interno della BOM, un codice identificativo dell'articolo, una breve descrizione, la relativa quantità teorica e l'unità di misura.

Posizione della DB	Codice articolo	Descrizione	Quantità teorica	Unità
10	XXXXXX	Bobina in alluminio	30.000	KG
20	YYYYYY	Bobina in PVC	150.000	KG
30	ZZZZZZ	Astuccio	50.000	PZ

Tabella 1-Esempio BOM

La distinta di base viene creata e gestita sul sistema ERP.

Il ciclo di lavorazione comprende tutte le fasi di un metodo ed è associato ad un codice che contiene le indicazioni sulla tipologia di lavorazione (preparazione o confezionamento), sul tipo di prodotto e sul nome della linea in cui avviene la lavorazione.

L'unione di un ciclo di lavorazione e di una distinta di base prendono il nome di istruzione di lavorazione (IdL).

All'interno di un ciclo di lavoro sono contenute le fasi che, a loro volta, contengono i sottopassi.

Nello specifico del confezionamento, nel sistema EBR le fasi sono due:

- Confezionamento primario
- Confezionamento secondario

Ad ogni fase è associato un centro di lavoro (CdL), ossia una postazione fisica in cui avviene la lavorazione.

All'interno delle fasi è possibile identificare i materiali in entrata e quelli contabilizzati con le relative quantità teoriche, effettive e da rendere.

I sottopassi contenuti nelle fasi costituiscono la parte del processo elementare all'interno di un metodo e danno indicazioni sull'istante in cui eseguire una determinata operazione o controllo.

Solitamente sono analoghi per ogni tipologia di confezionamento.

In generale, per il primario sono i seguenti:

1. Apertura del lotto
2. Identificazione sfuso e attrezzatura di linea
3. Inizio del lotto
4. Lavorazione
5. Fine lotto

“Apertura lotto” riporta le informazioni relative al numero di lotto, al prezzo e alla data di scadenza. In questo sottopasso viene richiamata la checklist di ispezione, che viene utilizzata per registrare le operazioni di verifica della clearance.


Check List Ispezione											
Attività	Premere il seguente tasto e lavorare la check list d'ispezione nella maschera "IPC" 										
Registrazione	CHECKLIST ISPEZIONE 19/05/2022 15:49:12										
Risultato	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td colspan="2">Firma 1</td> </tr> <tr> <td>Firma eseguita da</td> <td>EBR Operatore</td> </tr> <tr> <td>Significato della firma</td> <td>Conferma</td> </tr> <tr> <td>Firmato da</td> <td>XXXXXXXXXX</td> </tr> <tr> <td>Timestamp</td> <td>19/05/2022 15:49:38</td> </tr> </table>	Firma 1		Firma eseguita da	EBR Operatore	Significato della firma	Conferma	Firmato da	XXXXXXXXXX	Timestamp	19/05/2022 15:49:38
Firma 1											
Firma eseguita da	EBR Operatore										
Significato della firma	Conferma										
Firmato da	XXXXXXXXXX										
Timestamp	19/05/2022 15:49:38										

Figura 14-Schermata sottopasso EBR apertura lotto

“Identificazione sfuso e attrezzatura di linea” consiste nell'identificare tutti i materiali di confezionamento, lo sfuso e le attrezzature di linea per il lotto da lavorare e nella preparazione degli esempi di marcatura per i materiali stampati, previsti dalle disposizioni di confezionamento.

Identificazione materiali e preparazione esempi di marcatura

Attività	<ul style="list-style-type: none"> • Identificare i materiali di confezionamento relativi al lotto da lavorare nella maschera CFM. 📄 • Se previsti, preparare gli esempi di marcatura del confezionamento primario 										
Risultato	<table border="1"> <tr><td>Firma 1</td><td></td></tr> <tr><td>Firma eseguita da</td><td>EBR Operatore</td></tr> <tr><td>Significato della firma</td><td>Conferma</td></tr> <tr><td>Firmato da</td><td></td></tr> <tr><td>Timestamp</td><td>19/05/2022 15:52:51</td></tr> </table>	Firma 1		Firma eseguita da	EBR Operatore	Significato della firma	Conferma	Firmato da		Timestamp	19/05/2022 15:52:51
Firma 1											
Firma eseguita da	EBR Operatore										
Significato della firma	Conferma										
Firmato da											
Timestamp	19/05/2022 15:52:51										

Identificazione sfuso e attrezzature di linea

Attività	<ul style="list-style-type: none"> • Verificare la validità della pulizia e se previsto il lavaggio delle parti a contatto con lo sfuso • Premere il seguente tasto e lavorare la check list di identificazione sfuso e, se previsto, delle attrezzature di linea nella maschera "IPC" 📄 										
Registrazione	<table border="1"> <tr> <td style="background-color: yellow;">IDENTIFICAZIONE SFUSO</td> <td>19/05/2022 15:54:46</td> </tr> </table>	IDENTIFICAZIONE SFUSO	19/05/2022 15:54:46								
IDENTIFICAZIONE SFUSO	19/05/2022 15:54:46										
Risultato	<table border="1"> <tr><td>Firma 1</td><td></td></tr> <tr><td>Firma eseguita da</td><td>EBR Operatore</td></tr> <tr><td>Significato della firma</td><td>Conferma</td></tr> <tr><td>Firmato da</td><td></td></tr> <tr><td>Timestamp</td><td>19/05/2022 15:57:16</td></tr> </table>	Firma 1		Firma eseguita da	EBR Operatore	Significato della firma	Conferma	Firmato da		Timestamp	19/05/2022 15:57:16
Firma 1											
Firma eseguita da	EBR Operatore										
Significato della firma	Conferma										
Firmato da											
Timestamp	19/05/2022 15:57:16										

Figura 15-Schermata sottopasso EBR identificazione

All'interno di "inizio lotto" viene richiamata la checklist con i controlli riguardanti il settaggio delle macchine, le sfide degli automatismi e i controlli di qualità da eseguire sul prodotto.

Inoltre, viene ricordato il prelievo dei campioni destinati alle analisi e all'archivio del controllo qualità.

Inizio Lotto

Attività	Premere il seguente tasto e lavorare la check list dei controlli di inizio lotto nella maschera "IPC" 📄										
Registrazione	<table border="1"> <tr> <td style="background-color: yellow;">CONTROLLI INIZIO LOTTO</td> <td>19/05/2022 16:28:41</td> </tr> </table>	CONTROLLI INIZIO LOTTO	19/05/2022 16:28:41								
CONTROLLI INIZIO LOTTO	19/05/2022 16:28:41										
Risultato	<table border="1"> <tr><td>Firma 1</td><td></td></tr> <tr><td>Firma eseguita da</td><td>EBR Operatore</td></tr> <tr><td>Significato della firma</td><td>Conferma</td></tr> <tr><td>Firmato da</td><td></td></tr> <tr><td>Timestamp</td><td>19/05/2022 16:29:24</td></tr> </table>	Firma 1		Firma eseguita da	EBR Operatore	Significato della firma	Conferma	Firmato da		Timestamp	19/05/2022 16:29:24
Firma 1											
Firma eseguita da	EBR Operatore										
Significato della firma	Conferma										
Firmato da											
Timestamp	19/05/2022 16:29:24										

Figura 16-Schermata sottopasso EBR inizio lotto

In seguito, è possibile procedere con l'avvio del confezionamento sulla linea e, quindi, con il sottopasso "inizio lavorazione". All'interno di tale sottopasso è presente un tasto per l'attivazione del timer, sulla base del quale vengono generati i controlli durante la lavorazione.

In "Fine lotto" vengono richiamati i controlli e la checklist relativa alle "difettosità statistiche", ossia un riepilogo dei risultati di tutti i controlli effettuati e viene ricordato il prelievo dei campioni per il controllo qualità.

Fine Lotto											
Attività	<p style="text-align: center;">Premere il seguente tasto e lavorare la check list dei controlli di fine lotto nella maschera "IPC" </p> <p style="text-align: center;">CONTROLLI FINE LOTTO 19/05/2022 21.02.25</p>										
Registrazione	<p style="text-align: center;">Dopo aver eseguito i controlli di fine lotto premere il seguente tasto e lavorare l'eventuale check list delle difettosità statistiche nella maschera "IPC" </p> <p style="text-align: center;">DIFETTOSITA' STATISTICHE 19/05/2022 21.02.25</p>										
Risultato	<p style="text-align: center;">CI SONO CHECK LIST SCADUTE? NO 19/05/2022 21.02.26</p> <p style="text-align: center;">Identificare la linea come previsto dalla procedura ████████ e proseguire con le attività indicate nella procedura ████████.</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>Firma 1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Firma eseguita da</td> <td>EBR Operatore</td> </tr> <tr> <td>Significato della firma</td> <td>Conferma</td> </tr> <tr> <td>Firmato da</td> <td>████████</td> </tr> <tr> <td>Timestamp</td> <td>19/05/2022 21.02.52</td> </tr> </table>	Firma 1		Firma eseguita da	EBR Operatore	Significato della firma	Conferma	Firmato da	████████	Timestamp	19/05/2022 21.02.52
Firma 1											
Firma eseguita da	EBR Operatore										
Significato della firma	Conferma										
Firmato da	████████										
Timestamp	19/05/2022 21.02.52										

Figura 17-Schermata sottopasso EBR fine lotto

I sottopassi del secondario sono analoghi al primario, con l'aggiunta del calcolo del numero di astucci presenti sull'ultimo pallet, la resa di confezionamento⁴, gli scarti dello sfuso e le riconciliazioni dei bollini e dei materiali stampati e, infine, i parametri per la compilazione del capitolato.





Resa e Riconciliazioni	
Attività e Registrazione	<p style="text-align: center;">Calcolo Astucci Ultimo Pallet e Resa di Confezionamento</p> <p style="text-align: center;">Premere il seguente tasto e lavorare la check list di resa di confezionamento e calcolo astucci ultimo pallet nella maschera "IPC" </p> <p style="text-align: center;">RESA DI CONFEZIONAMENTO 19/05/2022 21.51.27</p>
	<p style="text-align: center;">Scarti di Sfuso</p> <p style="text-align: center;">Premere il seguente tasto e, se previsto, lavorare la check list per il calcolo degli scarti di sfuso nella maschera "IPC" </p> <p style="text-align: center;">SCARTI DI SFUSO 19/05/2022 21.51.28</p>
	<p style="text-align: center;">Riconciliazioni</p> <p style="text-align: center;">Premere il seguente tasto e, se previsto, lavorare la check list di riconciliazione nella maschera "IPC" </p> <p style="text-align: center;">RICONCILIAZIONI 19/05/2022 21.51.29</p>
	<p style="text-align: center;">Parametri per il Capitolato</p> <p style="text-align: center;">Premere il seguente tasto e, se previsto, lavorare la check list dei parametri per il capitolato nella maschera "IPC" </p> <p style="text-align: center;">PARAMETRI PER IL CAPITOLATO 19/05/2022 21.51.30</p> <p style="text-align: center;">Identificare la linea come previsto dalla Procedura ████████ e proseguire con le attività indicate nella procedura ████████.</p>

Figura 18-Schermata sottopasso EBR resa e riconciliazioni

⁴ è un indice di performance per l'individuazione dei difetti e si calcola attraverso il rapporto percentuale tra il valore ottenuto e il corrispondente valore atteso.

Il cuore di un metodo sono gli IPC (In-Process-Control) che rappresentano la modalità in cui un determinato controllo deve essere eseguito e possono essere di tre tipologie:

- Controlli di qualità: si tratta di controlli statistici effettuati ad istanti di tempo prestabiliti e su uno specifico numero di campioni, prelevati in determinati punti della linea per verificare che il prodotto confezionato sia conforme rispetto ai requisiti di qualità previsti.
- Controlli di processo: sono controlli atti a verificare che le macchine costituenti la linea di confezionamento siano impostate ai valori previsti per determinati parametri (es: velocità, temperatura, pressione).
- Automatismi: sono verifiche eseguite sui sistemi di controllo automatici (es: sensori, fotocellule, telecamere) installati sulla linea di confezionamento, al fine di verificarne il corretto funzionamento. Il sistema automatico viene sfidato realizzando un apposito campione difettoso e verificando che questo venga mandato a scarto.

Ad oggi, la frequenza dei controlli di processo e degli automatismi non dipendono dalla dimensione dei lotti o dalla tipologia di prodotto lavorato precedentemente, ma sono gestiti esclusivamente a tempo.

Gli IPC sono scollegati dal ciclo di lavoro, ma sono collegati alle fasi tramite delle liste di attivazione e uno stesso IPC può essere utilizzato anche in più cicli.

Tali liste si presentano nei sottopassi sottoforma di pulsante o di variabile; nel primo caso, cliccando sul pulsante viene aperto l'IPC collegato ad esso, mentre nel caso di una variabile, a seconda del valore che assume possono accadere eventi diversi.



Figura 19-Pulsante

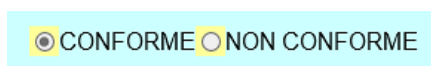


Figura 20-Variabile

Ogni volta che viene eseguita una checklist o un qualsiasi controllo, è necessario che l'operatore inserisca l'esito sul sistema EBR digitando il dato numerico oppure definendone la conformità o meno, ed apponendo la firma tramite username e password personale.

È possibile notare come gli operatori sono guidati nell'esecuzione delle operazioni all'interno di tale modulo.

Nel secondo modulo, viene creato lo scheletro del metodo e l'istruzione di lavorazione; è quindi l'ambiente in cui viene modellizzato il processo, trasformandolo dal formato cartaceo al formato elettronico. Inoltre, è il modulo in cui vengono creati i codici per prodotti nuovi e vengono gestiti i change riguardanti i metodi.

Quando è richiesta la creazione di un nuovo prodotto e, di conseguenza, un nuovo codice, è necessario associargli un metodo di lavorazione, altrimenti non è possibile eseguirne la lavorazione in linea.

Oltre alla creazione, può essere necessario aggiornare un metodo, perché ad esempio, è necessario modificare alcuni parametri e in questo caso, viene aperto un change.

Il reparto che si occupa della modellizzazione dei processi è l'Assicurazione Qualità.

5.1.3 Metodo cartaceo di sicurezza

Nel caso di malfunzionamento del sistema elettronico, è necessario ricorrere all'utilizzo dei metodi cartacei. In particolare, si utilizza il Master Batch Record di sicurezza, costituito da una procedura in grado di sostituirsi al Master EBR nel guidare il personale nell'esecuzione delle attività.

Periodicamente l'Assicurazione Qualità stampa i metodi cartacei di sicurezza necessari a superare eventuali indisponibilità del sistema elettronico. Quando vengono prelevati, vengono stampate delle copie da reintegrare in modo che sia disponibile sempre lo stesso numero di metodi.

Nel caso della preparazione, i metodi cartacei di sicurezza sono in numero maggiore rispetto al confezionamento: infatti, i metodi di preparazione sono diversi a seconda della forma farmaceutica e della tipologia di macchina utilizzata (comprimitrice, granulatore, miscelatore ecc.), nel caso del confezionamento invece, come già accennato, il metodo è lo stesso e viene utilizzato su tutte le linee, perché risulta essere standard.

La stampa dei metodi di sicurezza da parte dell'Assicurazione Qualità ed il prelievo dei metodi di sicurezza da parte dei reparti produttivi è tracciato attraverso uno specifico registro.

Fanno parte del metodo di sicurezza anche le schede IPC di sicurezza e le carte di controllo statistico⁵, che vengono gestite in maniera analoga ai metodi.

5.2 Criticità e obiettivi

Tra le principali criticità per cui si è deciso di mettere in piedi un progetto così vasto, si colloca il problema dell'integrazione: ad oggi, l'attuale EBR non risulta integrato con alcuni sistemi utilizzati in azienda e fondamentali per la produzione, quindi, non è possibile un passaggio di dati da un sistema all'altro.

Questo aspetto comporta la necessità di eseguire alcune attività a scarso valore aggiunto e basate sull'utilizzo di documentazione cartacea. In un'ottica di digitalizzazione e di connessione dei sistemi, tali attività non sarebbero più necessarie e, di conseguenza, non comporterebbero più l'utilizzo di carta.

Nello specifico, i principali obiettivi del progetto possono essere riassunti nel seguente modo:

- Completamento del processo di digitalizzazione di tutti i Master Batch Record ed esecuzione della "Review by Exception";
- Gestione tramite sistema EBR delle aree di dispensing, preparazione e confezionamento nelle linee di produzione;
- Creazione di un'interfaccia tra il sistema EBR e gli altri sistemi presenti in stabilimento;
- Scalabilità⁶ ed elevata manutenibilità del sistema in relazione con quanto richiesto dalle GMP.

⁵ *Strumento grafico utilizzato per verificare se un processo è sotto controllo o meno.*

⁶ *Proprietà di un sistema informatico di essere facilmente modificabile in caso di variazioni sul numero o sul tipo di dati trattati.*

L'obiettivo generale del nuovo EBR è quello di standardizzare il più possibile i metodi di lavorazione, con lo scopo di costruire un'unica struttura (template) al quale è possibile associare più ricette.

Il sistema dovrà gestire:

- L'esecuzione della produzione;
- Processi collaterali (in particolare, la gestione degli equipments);
- Batch Record e attività di Batch Record Review;
- Storicizzazione di parametri e dati relativi al lotto per l'esecuzione di analisi;
- Integrazione con altri sistemi digitali presenti in azienda.

A tal proposito, le tematiche discusse durante il periodo di tirocinio sono le seguenti:

- Gestione degli "equipments"
- Gestione della BOM
- Eliminazione della documentazione cartacea aggiuntiva

5.2.1 Gestione degli equipments

Con il termine "equipment" (attrezzatura) si intende la linea di produzione, i macchinari e tutte le apparecchiature utilizzate per la lavorazione e la realizzazione dei prodotti.

Ad oggi, il sistema EBR utilizzato in azienda non è in grado di gestire gli equipments di confezionamento in modo automatico implicando l'utilizzo di materiale cartaceo per l'identificazione degli stati e dei risultati delle misurazioni.

Nel primo caso, si intende l'identificazione dello stato e, in questo contesto, ogni linea e attrezzatura è accompagnata da un giornale macchina operativo e/o da un cartellino che ne identifica lo stato di pulizia.

Per quanto concerne le misurazioni eseguite tramite le attrezzature, il dato generato dall'apparecchiatura deve essere stampato tramite uno scontrino o un report, che viene firmato ed allegato alla documentazione del lotto come prova. In aggiunta, il dato viene trascritto dall'operatore su EBR.

L'obiettivo è quello di eliminare le parti cartacee e fare in modo che il sistema EBR possa identificare automaticamente lo stato dell'equipment e possa reperire i dati direttamente.

5.2.2 Gestione della BOM

Per quanto concerne la distinta di base, ad oggi, per come sono strutturati EBR e la BOM, in caso di changes che riguardano i materiali della distinta di base, la gestione risulta essere onerosa.

Il problema è relativo principalmente alle distinte base dei materiali di confezionamento, perché soggetti a molti cambiamenti di natura diversa, ad esempio le modifiche possono essere relative a:

- Motivi estetici (può cambiare il colore della confezione o le immagini su di essa riportate);
- Motivi regolatori (viene imposto dalle autorità);
- Motivi tecnici (può cambiare la composizione di un materiale);
- Motivi di titolarità (può variare il nome del produttore).

Tali attività comportano un cambiamento del codice associato al materiale di confezionamento sul sistema ERP e, di conseguenza, l'aggiornamento della BOM.

In questo momento, il sistema ERP invia all'EBR l'ordine di lavorazione (ODL), il quale si aggancia all'istruzione di lavorazione che a sua volta contiene la BOM e tutti i suoi elementi. Il confronto tra i materiali dell'ODL e quelli contenuti nella BOM dell'istruzione di lavorazione avviene sia a livello di posizione che di codice dell'articolo.

Questo significa che ad oggi qualsiasi cambiamento sui codici dei materiali di confezionamento che avviene sul sistema ERP deve essere recepito anche in EBR; quindi, se c'è un cambiamento di codice sul sistema gestionale, è necessario modificarlo anche sull'EBR, altrimenti si creerebbe un problema di disallineamento delle informazioni che non permetterebbe di utilizzare EBR per la lavorazione dei lotti che riceveranno i nuovi materiali. Tale attività non ha alcun valore aggiunto ed è molto onerosa a livello di tempo, perché mensilmente si ha a che fare con moltissimi changes per i motivi sopra citati.

È necessario quindi rivedere la modalità di integrazione tra l'ERP ed EBR.

5.2.3 Gestione della documentazione cartacea aggiuntiva

Quando si parla di “documentazione aggiuntiva”, si tratta di tutti quei documenti ad oggi cartacei e allegati al metodo elettronico che sono necessari per l'avvio della produzione di

un lotto di confezionamento e che vengono stampati, assemblati e consegnati da una persona dedicata e in un locale diverso rispetto a quello produttivo in cui vengono utilizzati.

In questo lavoro di tesi è stato analizzato il flusso di tale documentazione partendo dall'allestimento, passando per il suo utilizzo in linea e arrivando al prelievo della stessa, con particolare focus sui documenti relativi all'attività di campionamento, perché è stata oggetto di maggiore interesse durante il periodo di permanenza in azienda.

In generale, le principali problematiche legate a tutta la documentazione possono essere così riassunte:

- Presenza di materiale cartaceo;
- Assenza di integrazione tra EBR e altri sistemi presenti in azienda;
- Necessità di una persona dedicata all'attività;
- Mancanza di flessibilità in caso di variazioni del programma di produzione;
- Rischio di smarrimento e/o errori nell'allestimento manuale della documentazione.

Nello specifico dei documenti utilizzati per il campionamento, i problemi sono legati ad una mancanza di comunicazione tra EBR e il sistema di laboratorio LIMS che, non essendo interfacciati, necessitano di un passaggio intermedio di comunicazione delle informazioni tramite la stampa e la consegna dei documenti.

In generale, la presenza di una persona dedicata alla stampa implica una riduzione della flessibilità in caso di cambiamenti del piano di produzione: infatti, la produzione di alcuni prodotti avviene su due/tre turni (talvolta anche in orario notturno), mentre la risorsa lavora in orario giornaliero.

Perciò, nel caso in cui ci siano delle modifiche o, semplicemente, l'allestimento di un lotto venga meno a causa di una dimenticanza, non è possibile procedere con la specifica produzione.

L'integrazione con i sistemi aziendali permetterebbe di evitare l'utilizzo di documentazione cartacea e di trasferire direttamente le informazioni al sistema EBR per la gestione della produzione.

5.3 Attività di allestimento della documentazione cartacea di un lotto

L'allestimento della documentazione è un'attività propedeutica all'avvio del confezionamento di uno specifico prodotto.

Come già anticipato, la documentazione necessaria comprende i seguenti elementi:

- Pre-ODL: documento che riporta la lista dei componenti necessari per il confezionamento dello specifico prodotto (sfuso, materiali e disposizioni di confezionamento) e l'indicazione sulla presenza di change.
- Disposizioni di confezionamento: documento specifico per ogni singolo prodotto e linea di produzione che fornisce informazioni sulla modalità con cui confezionare il prodotto.
- Etichette di campionamento: etichette adesive da apporre sui campioni prelevati dalla linea per il controllo qualità.
- Modalità di campionamento: foglio in cui sono riportate le informazioni sulla quantità di campioni da prelevare per ciascuna fase della lavorazione.

Se necessario, viene inserito anche il modulo di controllo dati variabili al cambio lotto/prodotto, utile per controllare che la marcatura impostata manualmente sia corretta.

Nella sua totalità, la documentazione cartacea di un singolo lotto è composta da circa 15 fogli.

Come accennato nel paragrafo delle criticità, attualmente la stampa e l'allestimento di tale documentazione è gestita da una risorsa che opera in un locale diverso rispetto a quello in cui risiedono le linee di produzione.

Mensilmente, sulla base delle previsioni di vendita, viene elaborato il piano di produzione, ovvero la lista dei lotti che devono essere confezionati su ciascuna linea.

Nel dettaglio, viene creata una lista dei fabbisogni sul sistema ERP che copre un certo arco temporale e, in seguito, viene creato e schedato un piano di produzione in cui vengono riportate le seguenti informazioni: linea in cui avviene la lavorazione, descrizione del prodotto, codice del materiale, lotto, ODL, data e ora presunte di produzione. Tale piano viene gestito attraverso un sistema MES, ed è visibile anche sulle varie linee.

Sulla base del piano di produzione, con diversi giorni di anticipo per ogni ordine vengono stampate le disposizioni di confezionamento e il modulo di controllo dati variabili al cambio lotto/prodotto.

Tali documenti vengono inseriti in bustine di plastica conservate in apposite cassette divise per linea di produzione.

Sulla base degli ordini lanciati ogni giorno dal Magazzino, viene stampato il relativo pre-ODL; in caso di change su uno o più componenti, anche la relativa documentazione viene stampata ed allegata al pre-ODL. Tale documento viene poi integrato con i due precedentemente stampati previa verifica della corrispondenza di codice prodotto, numero di lotto e revisione delle disposizioni di confezionamento nella documentazione.

I documenti del Controllo Qualità comprendono le etichette e le modalità di campionamento e sono estrapolate dal software LIMS dalla lista degli ordini da campionare attraverso il codice del prodotto e il numero di lotto.

Una volta controllata la corrispondenza di codice prodotto e numero di lotto nella documentazione, tali documenti vengono stampati ed integrati ai precedenti.

In assenza delle disposizioni di confezionamento non è possibile procedere con l'avvio della fase di confezionamento.

Al contrario, in caso di indisponibilità delle etichette e del modulo di campionamento, è possibile procedere utilizzando un apposito modulo cartaceo in cui è riportata la modalità di campionamento "di emergenza" che prevede un numero standard di campioni da prelevare in ogni istante indipendentemente dalla dimensione del lotto.

Analogamente per il pre-ODL, il quale può essere stampato dal magazzino e consegnato alle linee.

Una volta allestita, la documentazione viene trasportata in apposite cassette presenti nell'area di produzione e prelevata dagli operatori prima dell'avvio della lavorazione del lotto in questione.

Riassumendo, questa attività può essere schematizzata attraverso le operazioni riportate in figura.

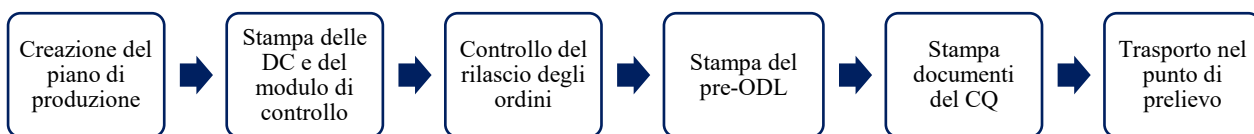


Figura 21-Schema svolgimento attività di allestimento

Una volta stampata e consegnata, la documentazione segue due flussi diversi in base all'utilizzo:

1. Avvio del lotto (pre-ODL, DC e modulo di controllo dati variabili al cambio lotto/prodotto);
2. Esecuzione del campionamento (etichette e modalità di campionamento).

Nei paragrafi successivi verranno approfonditi e analizzati sia da un punto di vista quantitativo che qualitativo.

5.3.1 Documentazione per l'avvio del lotto

Una disposizione di confezionamento contiene tutti gli elementi distintivi del packaging del prodotto, utili al processo di confezionamento, come: dati sul prodotto (ad esempio: dimensioni del foglio illustrativo, numero di compresse all'interno di un blister), timbratura dei dati variabili, codici antiframmischiamento, marcatura dei cartoni, schema di pallettizzazione. Inoltre, indica il numero di esempi di ciascun materiale stampato (previsto dall'ODL) da allegare allo stesso durante l'allestimento della linea prima dell'avvio del lotto, in modo da poterne verificare la leggibilità e la conformità. La correttezza di tali esempi sarà revisionata in fase di Batch Record Review.

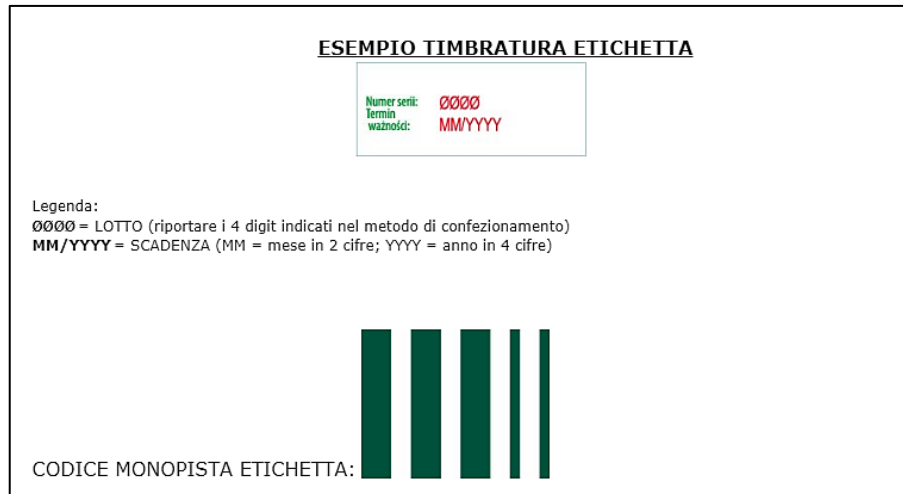


Figura 22-Esempio di marcatura e codice anti-frammischiamento

Il modulo di controllo dati variabili al cambio lotto/prodotto è costituito da una griglia in cui scrivere i dati variabili in due modalità: prima nel senso normale di scrittura e poi al contrario.

In questo modo viene eseguito un controllo in più per ridurre il rischio di errori e viene successivamente datato e firmato.

Dati variabili Cartone													
Scrivere la corretta timbratura verificandone le modalità sulle Disposizioni di confezionamento e i contenuti sul Metodo/Disposizioni di confezionamento	Riscrivere gli stessi dati al contrario, dal primo valore a destra all'ultimo a sinistra per ciascuna riga SENSO DI LETTURA												
Esempio 1													
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; height: 40px;"></td> <td style="width: 5%; text-align: center;">→</td> <td style="width: 45%;"></td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td style="text-align: center;">→</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td style="text-align: center;">→</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td style="text-align: center;">→</td> <td></td> </tr> </table>			→			→			→			→	
	→												
	→												
	→												
	→												
Data _____ Firma _____													

Figura 23-Esempio di modulo di controllo dati variabili al cambio lotto/prodotto

5.3.2 Documentazione per il campionamento

Il campionamento è necessario per l'esecuzione delle verifiche analitiche sul prodotto prima della sua distribuzione sul mercato. Questa è una delle attività fondamentali per un'azienda farmaceutica, perché consente di verificare che la lavorazione di un lotto sia avvenuta

correttamente e che il farmaco sia sicuro per i pazienti rispettando gli standard di qualità prestabiliti.

In particolare, il reparto addetto a tali controlli è proprio il Controllo Qualità (CQ), ma i campioni vengono prelevati direttamente dagli operatori in linea.

Tali controlli sono richiesti dalle norme GMP che, nello specifico, necessitano di un campione che sia il più rappresentativo possibile del lotto.

Solitamente i campioni vengono prelevati ad inizio, metà e fine lotto. In questo modo, qualsiasi sia la forma farmaceutica e la modalità di confezionamento, è possibile aumentare la probabilità di intercettare eventuali anomalie.

Le quantità, le fasi di prelievo e la destinazione dei campioni sono definite nella modalità di campionamento relativa al lotto in oggetto e viene generato dal software LIMS, il quale gestisce sia la modalità di campionamento che il numero di etichette da stampare.

MODALITA' DI CAMPIONAMENTO n°:

Codice:

Lotto: Quantità totale:

Fornitore:

Modalità di Campionamento:
 Prelevare i campioni secondo SOP:

Campioni da prelevare:

	Prelievo (Data/Ora)	Fase di Ripartizione	Sigla Op. conf.	Sigla Op. CQ
1 Archivio INIZIO LOTTO M.A	_____	_____	_____	_____
2 Archivio INIZIO LOTTO M.B	_____	_____	_____	_____
3 Chimico PF INIZIO LOTTO M.A	_____	_____	_____	_____
4 Chimico PF INIZIO LOTTO M.B	_____	_____	_____	_____
5 Microbiologico INIZIO LOTTO M.A	_____	_____	_____	_____
6 Microbiologico INIZIO LOTTO M.B	_____	_____	_____	_____
7 Archivio META' LOTTO M.A	_____	_____	_____	_____
8 Archivio META' LOTTO M.B	_____	_____	_____	_____
9 Chimico PF META' LOTTO M.A	_____	_____	_____	_____
10 Chimico PF META' LOTTO M.B	_____	_____	_____	_____
11 Microbiologico META' LOTTO M.A	_____	_____	_____	_____
12 Microbiologico META' LOTTO M.B	_____	_____	_____	_____
13 Archivio FINE LOTTO M.A	_____	_____	_____	_____
14 Archivio FINE LOTTO M.B	_____	_____	_____	_____
15 Chimico PF FINE LOTTO M.A	_____	_____	_____	_____
16 Chimico PF FINE LOTTO M.B	_____	_____	_____	_____
17 Microbiologico FINE LOTTO M.A	_____	_____	_____	_____
18 Microbiologico FINE LOTTO M.B	_____	_____	_____	_____
19 Archivio INIZIO LOTTO M.A. R.S.	_____	_____	_____	_____
20 Archivio INIZIO LOTTO M.B. R.S.	_____	_____	_____	_____
21 Archivio META' LOTTO M.A. R.S.	_____	_____	_____	_____
22 Archivio META' LOTTO M.B. R.S.	_____	_____	_____	_____
23 Archivio FINE LOTTO M.A. R.S.	_____	_____	_____	_____
24 Archivio FINE LOTTO M.B. R.S.	_____	_____	_____	_____

Quantità da prelevare

Data Campionamento: _____ Campionatore: _____




Figura 24-Esempio di modalità di campionamento

Al momento, la modalità di campionamento è un foglio cartaceo definito secondo una specifica procedura aziendale e identificato da un codice.

Il cuore della modalità è la lista dei campioni da prelevare, i quali sono suddivisi in base alla destinazione degli stessi e all'istante in cui devono essere prelevati. Per ogni riga è riportato il numero di pezzi da prelevare.

Dipende sia dal prodotto che dall'ordine: ci possono essere lotti di prodotto che richiedono un'analisi completa, includendo analisi chimico-fisiche e microbiologiche e prodotti che richiedono solo una tipologia di analisi. In tutti i casi, è necessario prelevare i campioni destinati all'archivio.

Nel momento in cui viene generato l'ordine sul sistema ERP, il sistema LIMS genera la modalità di campionamento con i saggi, ossia i controlli che devono essere eseguiti sul lotto in questione.

Nel caso di analisi chimico-fisiche, i saggi possono riguardare, ad esempio il pH, la viscosità e il titolo, ossia la quantità di principio attivo presente. Nel caso di analisi microbiologiche, si intende la presenza di eventuali virus o microrganismi come batteri e muffe.

Tali campioni, una volta analizzati, vengono distrutti poiché non possono più essere commercializzati e per questo motivo vengono detti campioni distruttivi.

Per quanto concerne i campioni destinati all'archivio, non sono soggetti ad analisi, ma vengono archiviati in caso di reclami futuri in modo da poter essere analizzati in un secondo momento.

Oltre alla modalità di campionamento vengono generate le etichette adesive da apporre su ogni campione. Ogni etichetta riporta le informazioni relative al prodotto/lotto, alla fase di campionamento e alla destinazione del campione, oltre che al codice identificativo del campione stesso.

Laboratorio di destinazione e fase campionata		N° progressivo laboratorio/fase	
Q.tà: Dimensione del lotto		Campione: 7 / 24	Suddivisione: 1 / 2
Nome del prodotto		N° campione/fase	
Codice: Codice prodotto	Lotto: Lotto prodotto		
Analisi: N. richiesta di analisi	Data: Data creazione richiesta di analisi		
			
Barcode e codice del barcode per inserimento manuale			

Figura 25-Esempio di etichetta di campionamento

5.4 Gestione in linea della documentazione cartacea

La documentazione precedentemente allestita che si trova nelle cassetine viene trasportata nell'area della linea di interesse in concomitanza con la fine della lavorazione del lotto precedente e posizionata in un'altra cassetta relativa al lotto successivo da lavorare.

5.4.1 Documentazione per l'avvio del lotto in linea

Prima di procedere con l'avvio del lotto successivo è necessario impostare le marcature delle macchine (macchina di confezionamento primario, etichettatrice, astucciatrice, serializzatrice e cartonatrice) secondo lo standard dettato dalle disposizioni di confezionamento e allegare gli esempi richiesti.

Nel caso di linee non completamente automatizzate e interfacciate, il software presente in linea non è in grado di ricevere i dati dal sistema gestionale, per cui è necessario impostare manualmente i caratteri delle marcature e compilare il modulo di controllo dati variabili al cambio lotto/prodotto per verificarne la correttezza e la modalità di marcatura.

Dal punto di vista operativo, una persona è incaricata di prelevare dalla linea gli esempi di timbratura, controllarli (utilizzando se necessario l'apposito modulo di controllo) e allegarli alle disposizioni di confezionamento, apponendo data e firma.

Gli esempi vengono ricontrollati dal personale autorizzato, dopodiché è possibile avviare la linea e, in seguito, procedere con il campionamento di inizio lotto.

5.4.2 Documentazione per il campionamento in linea

Dato che le etichette ricevute comprendono la totalità delle etichette da affiggere sui campioni, un operatore provvede a separarle per istante di campionamento e a mantenere a portata di mano solo quelle necessarie in quel determinato momento.

I campioni vengono prelevati dall'operatore nel confezionamento secondario in base alle quantità scritte nella modalità di campionamento, poi vengono etichettati uno alla volta e posizionati nell'apposito armadio.

L'operatore compila la modalità di campionamento apponendo data, ora e firma.

Se si compila in modo errato la modalità di campionamento, secondo le GMP è necessario barrare il testo apponendo motivazione, data e firma, e riscrivere il valore corretto.

Come accennato, il prelievo avviene normalmente ad inizio, a metà e a fine lotto; l'attuale sistema EBR ricorda agli operatori il prelievo di inizio e di fine, poiché non è in grado di identificare la metà del lotto. Per questo motivo, sulla base dell'avanzamento della produzione, sono gli operatori che si regolano sul prelievo di metà lotto.

Prelievo Campioni

RICORDARSI DI PRELEVARE I CAMPIONI PER IL CONTROLLO

QUALITA' E STAMPARE IL TAGLIANDO DI IDENTIFICAZIONE PRODOTTO COME PREVISTO

DALLA PROCEDURA N°

STAMPA TAGLIANDO ID PRODOTTO 19/05/2022 16:18:07

Figura 26-Promemoria prelievo campioni di inizio lotto

A mano a mano che i campioni vengono prelevati e identificati, vengono raggruppati e portati in appositi armadietti presenti nel locale di produzione, insieme alla modalità di campionamento che verrà ritirata con i campioni prelevati a fine lotto.

5.5 Prelievo e flusso della documentazione cartacea

5.5.1 Documentazione della lavorazione del lotto

Al termine della lavorazione del lotto, alle disposizioni di confezionamento sono allegati anche gli scontrini delle misurazioni e i cartellini identificativi dello stato di pulizia delle macchine.

Il fascicolo risultante viene inserito nelle cassette relative ai metodi lavorati e prelevato dal personale addetto alla review preliminare del metodo, dopodiché passa nelle mani dell'Assicurazione Qualità che provvede alla review finale.

5.5.2 Documentazione del campionamento

Tutto ciò che è relativo al campionamento viene controllato e prelevato dal personale del reparto di Controllo Qualità che provvede due volte al giorno al prelievo dei campioni dagli armadietti e al conseguente controllo della correttezza della campionatura, firmando la modalità di campionamento. In particolare, è necessario verificare:

- La corrispondenza del numero e la frazione dei campioni prelevati con quanto riportato sulla modalità di campionamento;
- La corrispondenza tra i dati riportati sulle etichette e sulla modalità di campionamento con quanto timbrato nella confezione del lotto.

I campioni vengono trasferiti al reparto Controllo Qualità, dove avviene la prima lettura del codice a barre presente sull'etichetta. I campioni vengono poi distribuiti ai relativi reparti competenti (laboratorio microbiologico, laboratorio chimico e archivio) secondo le quantità indicate sulle modalità e vengono resi disponibili per le analisi relative.

Il risultato delle analisi viene inserito sul sistema LIMS per la creazione del certificato.

5.6 Monitoraggio e analisi del flusso documentale cartaceo

5.6.1 Approccio adottato

Per avere una visione più precisa del flusso dei documenti cartacei, sono state monitorate le tre attività che lo compongono in modo da poterle analizzare secondo due aspetti: il tempo e la qualità.

Dal punto di vista temporale, per ogni attività è stato raccolto un campione formato da dieci lotti in modo da poter eseguire un'analisi per lotto.

È stato utilizzato il classico metodo di rilevazione cronometrica applicato ad ogni operazione rilevante e i dati raccolti sono stati inseriti in un file Excel ed elaborati, così da poter definire un tempo per singolo lotto ed estrapolare un tempo medio relativo all'intera attività.

Tale valore è stato poi rapportato all'orizzonte temporale di un anno in base al numero medio di lotti che vengono realizzati, in modo da avere una visione del tempo medio impiegato in un anno per la singola attività tenendo conto della componente umana e della relativa variabilità nell'esecuzione delle azioni.

La formula utilizzata è la seguente:

$$T_{\text{medio annuo impiegato}} = T_{\text{medio singolo lotto}} \cdot N_{\text{medio annuo lotti}}$$

Dove:

- $T_{\text{medio annuo impiegato}}$ = numero medio di ore impiegate in un anno per lo svolgimento dell'attività.
- $T_{\text{medio singolo lotto}}$ = numero medio di ore impiegate per svolgere l'attività in riferimento ad un singolo lotto.
- $N_{\text{medio annuo lotti}}$ = numero medio di lotti prodotti in un anno.

Quest'ultimo dato risulta pari a 3286 lotti.

A seguito della raccolta e dell'elaborazione dei dati, è stato possibile calcolare il seguente KPI riferito al tempo:

$$\frac{T_{\text{medio annuo impiegato}}}{T_{\text{medio annuo disponibile}}} \%$$

Dove:

- $T_{\text{medio annuo disponibile}}$ = numero medio di ore di lavoro disponibili in un anno da parte di una risorsa.

Considerando la situazione dell'azienda di 33 ore lavorative in una settimana (al netto delle pause) e circa 45 settimane lavorative in un anno (al netto delle ferie e dei giorni non lavorativi), quest'ultimo dato risulta approssimabile a 1485 h/anno.

I valori dei KPI ottenuti per le tre attività sono stati poi confrontati mediante l'utilizzo del Diagramma di Pareto per individuare quella più impattante dal punto di vista temporale ed analizzarla nel dettaglio attraverso il Diagramma di Ishikawa.

Dal punto di vista qualitativo, sono stati visionati i documenti riportanti le non conformità riscontrate negli ultimi anni e legate a tali attività, attraverso la ricerca negli archivi e nei database aziendali.

Dove possibile, è stato utilizzato il seguente KPI:

$$\frac{n^{\circ} \text{ non conformità}}{N_{\text{medio annuo lotti}}} \%$$

Dove:

- $n^{\circ} \text{ non conformità}$ = numero di non conformità riscontrate.

5.7 Analisi temporale

5.7.1 Allestimento della documentazione cartacea

Nell'ambito dell'attività di allestimento della documentazione, è stato eseguito il monitoraggio per dieci giorni, mattina e pomeriggio.

L'obiettivo è monitorare principalmente l'operazione relativa ai documenti per il campionamento, in modo da poterla confrontare con le altre due attività e analizzare successivamente le proposte di miglioramento emerse, ma è stata comunque tenuta sotto controllo l'attività nel suo complesso, poiché verranno discusse delle alternative anche per la restante documentazione cartacea.

Entrando nel merito del monitoraggio, il cronometro è stato avviato all'inizio dell'attività e fermato al suo completamento, prendendo i tempi parziali delle singole operazioni.

Ovviamente sono stati trascurati i tempi relativi ad eventuali malfunzionamenti o ritardi dei sistemi informatici e delle apparecchiature utilizzate, perché non direttamente imputabili alla risorsa che svolge l'attività.

L'attività nel suo complesso viene svolta per gruppi di lotti; in altre parole, nella singola giornata lavorativa, sia la mattina che il pomeriggio, in ordine temporale prima vengono stampati tutti i pre-ODL e successivamente tutti i documenti per il campionamento relativi al gruppo di lotti da allestire secondo la lista degli ordini rilasciati dal magazzino.

Per questo motivo, per estrapolare il tempo relativo ad un singolo lotto, è stato necessario dividere il tempo totale giornaliero per il numero di lotti allestiti nella giornata in questione. A parte, due volte a settimana vengono stampate le disposizioni di confezionamento e il modulo di controllo dati variabili al cambio lotto/prodotto sulla base del piano di produzione. Essendo operazioni più sporadiche, sono state effettuate 5 rilevazioni; un numero comunque sufficiente per poter estrapolare un tempo medio ed effettuare un'analisi.

In generale, la nomenclatura attribuita è la seguente:

- Operazione A: comprende la stampa del pre-ODL e i tempi di setup;
- Operazione B: comprende la stampa delle disposizioni di confezionamento, il modulo di controllo e i tempi di setup.
- Operazione C: comprende la stampa delle etichette e della modalità di campionamento, i tempi di setup e la consegna della documentazione.

Con "setup" si intendono, in generale, i tempi necessari per controllare, mettere in ordine e ricongiungere i vari documenti e, nello specifico dell'operazione A, comprende anche il controllo sul sistema ERP degli ordini rilasciati. Nel caso dell'operazione B comprende la

sistemazione e lo smistamento negli appositi raccoglitori in ordine di priorità e nelle cassette dedicate.

Con “consegna” si intende il tempo necessario per trasportare la documentazione verso le cassette dei documenti.

5.7.1.1 Operazione A

I tempi relativi al pre-ODL sono riportati nella tabella seguente.

Giorno	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Lotti	27	12	10	10	17	15	15	19	20	14
	Tempo [mm:ss]									
PRE-ODL	08:35	02:56	02:03	02:16	04:10	05:27	04:55	04:54	06:25	02:45
SETUP A	09:55	05:07	04:11	03:54	07:40	05:15	08:42	10:31	07:18	06:31

Tabella 2-Tempi operazione A

Una volta raccolti i tempi parziali riferiti al gruppo di lotti dell’intera giornata, è stato possibile calcolare il tempo riferito ad un singolo lotto effettuando il rapporto tra il tempo totale giornaliero per effettuare l’operazione A (T_A) e il numero di lotti allestiti nella giornata (N_{lotti}).

Tempo totale giornaliero (T_A)	18:30	08:03	06:14	06:10	11:50	10:42	13:37	15:25	13:43	09:16
--	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Tabella 3-Tempi totali giornalieri operazione A

$$\frac{T_A}{N_{lotti}}$$

I risultati ottenuti sono i seguenti:

Tempo per singolo lotto	00:41	00:40	00:37	00:37	00:42	00:43	00:54	00:49	00:41	00:40
--------------------------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Tabella 4-Tempi per singolo lotto operazione A

Dai risultati ottenuti su un campione di dieci lotti si evince che il tempo medio per effettuare l'operazione A è di 42 secondi che, in un anno, corrisponde a 38 ore, 43 minuti e 58 secondi (approssimabile a 39 ore).

L'indice di prestazione risulta calcolabile con la seguente formula:

$$\frac{T_{\text{medio annuo operazione A}}}{T_{\text{medio annuo disponibile}}} \%$$

Il risultato, tenendo conto dell'approssimazione, è 2,63%.

5.7.1.2 Operazione B

I tempi associati alle disposizioni di confezionamento e al modulo di controllo dati variabili al cambio lotto/prodotto sono riportati nella seguente tabella.

Come accennato in precedenza, si hanno a disposizione cinque rilevazioni.

Giorno	1	2	3	4	5
Lotti	32	26	37	49	12
	Tempo [mm:ss]				
DC E MODULO DI CONTROLLO	29:12	20:59	35:05	43:20	11:03
SETUP B	09:37	07:34	11:13	24:47	05:00

Tabella 5-Tempi operazione B

Anche in questo caso è possibile effettuare il rapporto tra il tempo totale per l'operazione B (T_B) e il numero di lotti.

Tempo totale (T_B)	38:49	28:33	46:18	08:07	16:03
--	-------	-------	-------	-------	-------

Tabella 6-Tempi totali operazione B

$$\frac{T_B}{N_{lotti}}$$

I risultati ottenuti sono i seguenti:

Tempo per singolo lotto	01:13	01:06	01:15	01:23	01:20
--------------------------------	-------	-------	-------	-------	-------

Tabella 7-Tempi per singolo lotto operazione B

Il tempo medio per allestire la documentazione composta dalle disposizioni di confezionamento e dal modulo di controllo dati variabili al cambio lotto/prodotto è di 1 minuto e 15 secondi che, in un anno equivale a 68 ore, 53 minuti e 51 secondi (approssimabile a 69 ore).

L'indice di prestazione risulta calcolabile con la seguente formula:

$$\frac{T_{\text{medio annuo operazione B}}}{T_{\text{medio annuo disponibile}}} \%$$

Il risultato del rapporto tenendo conto dell'approssimazione è 4,65%.

5.7.1.3 Operazione C

I tempi relativi alla documentazione per il campionamento, ossia etichette e modalità di campionamento, sono riportati nella tabella sottostante.

Essendo l'operazione C di maggiore interesse ai fini del lavoro di tesi e l'ultima ad essere eseguita, i tempi relativi alla consegna della documentazione sono stati inseriti nella tabella relativa ad essa.

Non è stato considerato invece il tempo per il prelievo della documentazione dalle apposite cassette, perché avviene in ombra alla lavorazione; in altre parole, i documenti vengono prelevati verso la fine della lavorazione del lotto precedente e risultano quindi già disponibili in linea.

Giorno	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Lotti	27	12	10	10	17	15	15	19	20	14
	Tempo [mm:ss]									
ETICHETTE E MODALITÀ	35:51	19:44	12:27	15:14	23:21	22:39	24:37	25:08	31:22	23:39
SETUP C	06:43	03:14	04:01	03:48	04:22	04:17	04:32	05:01	06:00	04:15
CONSEGNA	02:05	01:52	01:45	01:34	01:37	01:41	02:10	02:09	02:18	01:38

Tabella 8-Tempi operazione C

Dai tempi giornalieri è stato possibile estrarre il tempo relativo ad un singolo lotto attraverso la formula dove, in questo caso, con T_C si fa riferimento al tempo totale giornaliero per effettuare l'operazione C.

Tempo totale giornaliero (T_C)	44:39	24:50	18:13	20:36	29:20	28:37	31:19	32:18	39:40	29:32
--	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Tabella 9-Tempi totali giornalieri operazione C

$$\frac{T_C}{N_{lotti}}$$

I risultati ottenuti sono i seguenti:

Tempo per singolo lotto	01:39	02:04	01:49	02:04	01:44	01:54	02:05	01:42	01:59	02:07
-------------------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Tabella 10-Tempi per singolo lotto operazione C

Il tempo medio per allestire un singolo lotto su un campione di dieci lotti dal punto di vista della documentazione relativa al campionamento è di 1 minuto e 55 secondi che, rapportato ad un anno, risulta di 104 ore, 42 minuti e 25 secondi (approssimabile a 105 ore).

L'indice di prestazione risulta calcolabile con la seguente formula:

$$\frac{T_{\text{medio annuo operazione C}}}{T_{\text{medio annuo disponibile}}} \%$$

Il risultato del rapporto tenendo conto dell'approssimazione è 7,07%.

5.7.2 Utilizzo documentazione cartacea in linea

La raccolta dei tempi relativi alla compilazione dei documenti in linea è stata l'attività più onerosa tra le tre, perché è stato necessario intercettare dieci cambi lotto/prodotto.

Tale attività non è detto che avvenga tutti i giorni e, soprattutto, in orario lavorativo giornaliero, per cui è stato necessario monitorare il piano di produzione e mettersi in contatto direttamente con gli operatori in linea per intercettare il momento giusto.

5.7.2.1 Preparazione della linea

I tempi relativi alla compilazione delle disposizioni di confezionamento (DC) e del modulo di controllo dati variabili al cambio lotto/prodotto sono riportate nella tabella seguente.

Tali dati comprendono anche il controllo della documentazione e sono relativi a linee differenti.

Lotto	1	2	3	4	5
	Tempo [mm:ss]				
DC	06:57	10:33	07:10	08:12	06:33
Modulo di controllo dati variabili	04:57	05:02	05:13	07:01	06:46
Tempo totale	11:54	15:35	12:23	15:13	13:19

Tabella 11-Tempi DC e modulo

A questo punto è stato calcolato il tempo medio per l'esecuzione dell'attività, il quale risulta pari a 13 minuti e 41 secondi che, rapportato ad un anno, risulta di 749 ore, 12 minuti e 29 secondi (approssimabile a 749 ore).

L'indice di prestazione risulta calcolabile con la seguente formula:

$$\frac{T_{\text{medio annuo DC e modulo}}}{T_{\text{medio annuo disponibile}}} \%$$

Il risultato del rapporto tenendo conto dell'approssimazione è 50,44%.

5.7.2.2 Campionamento

Come accennato in precedenza, il prelievo dei campioni per il Controllo Qualità relativo alla produzione di un lotto avviene generalmente in tre istanti: all'inizio, a metà e alla fine della produzione.

Ciò significa che la modalità di campionamento viene compilata in tre momenti differenti e, spesso, da persone diverse, perché la produzione di un lotto copre in media due turni e mezzo.

Ai fini dell'analisi, è stato necessario raccogliere informazioni sul numero di etichette e sul numero di righe contenute nella modalità di campionamento.

A tal proposito, sono stati inclusi nel campione lotti di prodotto finito diversi e realizzati in linee di produzione differenti, in modo da avere un campione significativo.

Sono stati esclusi invece quei lotti con poche etichette e una o due righe per fase, perché il tempo per la compilazione risulta essere irrisorio e non interessante ai fini analitici.

Inoltre, non sono stati raccolti i tempi relativi alla vera e propria attività di campionamento, ossia la raccolta e l'etichettatura dei campioni, perché sono operazioni che dovranno essere fatte a prescindere dal processo di digitalizzazione, poiché le norme GMP impongono le analisi sui campioni e l'archiviazione. Come accennato in precedenza, nel caso di errore di scrittura c'è una specifica procedura dettata dalle GMP che ne standardizza la correzione; durante la raccolta dei dati sono stati riscontrati casi in cui questo è avvenuto costituendo parte integrante del tempo necessario alla compilazione della modalità di campionamento.

I risultati ottenuti sono riportati nella tabella sottostante.

Lotto	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
n° etichette	57	30	24	15	12	57	30	24	15	12
n° righe per fase	4	8	8	3	3	4	8	8	3	3
	Tempo [mm:ss]									
SETUP	00:27	00:30	00:25	00:17	00:21	00:19	00:21	00:14	00:18	00:20
INIZIO	00:51	01:23	01:07	00:47	00:25	00:44	01:34	01:19	00:28	00:36
METÀ	00:59	01:26	01:18	00:30	00:23	00:41	01:43	01:13	00:37	00:29
FINE	00:38	01:06	01:00	00:26	00:22	00:38	01:21	01:04	00:25	00:26

Tabella 12-Tempi campionamento in linea

Sommando i tempi relativi ad un singolo lotto si ottengono i seguenti valori:

Tempo per singolo lotto	02:55	04:25	03:50	02:00	01:31	02:22	04:59	03:50	01:48	01:51
--------------------------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Tabella 13-Tempi per singolo lotto campionamento in linea

Effettuando la sommatoria dei tempi ottenuti e dividendo il risultato per il numero di campioni, il tempo medio attribuibile alla gestione della modalità di campionamento in linea

relativa ad un lotto è di 2 minuti e 57 secondi, che in anno equivale a 161 ore, 39 minuti e 11 secondi (approssimabile a 162 ore).

L'indice di prestazione risulta calcolabile con la seguente formula:

$$\frac{T_{\text{medio annuo campionamento in linea}}}{T_{\text{medio annuo disponibile}}} \%$$

Il risultato del rapporto tenendo conto dell'approssimazione è 10,91%.

5.7.3 Prelievo della documentazione e dei campioni

Per quanto concerne il prelievo, ai fini del lavoro di tesi è stata monitorata l'attività del personale che si occupa di recuperare la modalità di campionamento e i campioni dagli armadietti delle linee, verificarli e consegnarli al reparto Controllo Qualità.

È stato raccolto un campione di dieci rilevazioni per confrontarlo con le attività precedentemente analizzate.

Ciò che è interessante monitorare sono le operazioni di riconciliazione e compilazione della modalità di campionamento. Con riconciliazione si intende il conteggio dei campioni e la corrispondenza con quanto riportato sulla modalità di campionamento.

I risultati ottenuti sono i seguenti:

Lotto	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
n° righe	8	4	4	3	8	3	8	4	8	3
	Tempo per singolo lotto [mm:ss]									
Riconciliazione e compilazione modalità di campionamento	01:35	00:48	00:51	00:40	01:17	00:28	01:18	00:44	01:04	00:38

Tabella 14-Tempo per singolo lotto prelievo

Dai dati è possibile calcolare il tempo medio dell'attività, ossia 56 secondi che, rapportato all'orizzonte temporale di un anno risulta essere 51 ore 23 minuti e 22 secondi (approssimabile a 51 ore).

L'indice di prestazione risulta calcolabile con la seguente formula:

$$\frac{T_{\text{medio annuo prelievo}}}{T_{\text{medio annuo disponibile}}} \%$$

Il risultato del rapporto tenendo conto dell'approssimazione è 3,43%.

5.7.4 Analisi delle criticità

Prima di valutare la direzione da intraprendere, è stato necessario identificare l'attività più impattante dal punto di vista temporale. È stato quindi adottato uno dei sette strumenti per il miglioramento della qualità: il Diagramma di Pareto.

Sul grafico sono state riportate le attività inerenti al campionamento; per questo motivo, tra le operazioni che compongono l'attività di allestimento della documentazione, è stata presa in considerazione solo l'operazione C ed è stata rappresentata insieme alle attività di campionamento in linea e di prelievo dei campioni.

Per semplicità, le attività sono state chiamate nel seguente modo:

- Attività 1: stampa e setup delle etichette e della modalità di campionamento (operazione C);
- Attività 2: compilazione della modalità di campionamento in linea e setup;
- Attività 3: riconciliazione e compilazione della modalità di campionamento da parte dei campionatori.

Le tre attività sono state confrontate e rappresentate mediante i rispettivi KPI calcolati nei paragrafi precedenti, perché direttamente confrontabili essendo la numerosità campionaria la stessa, così come l'orizzonte temporale al quale sono stati rapportati.

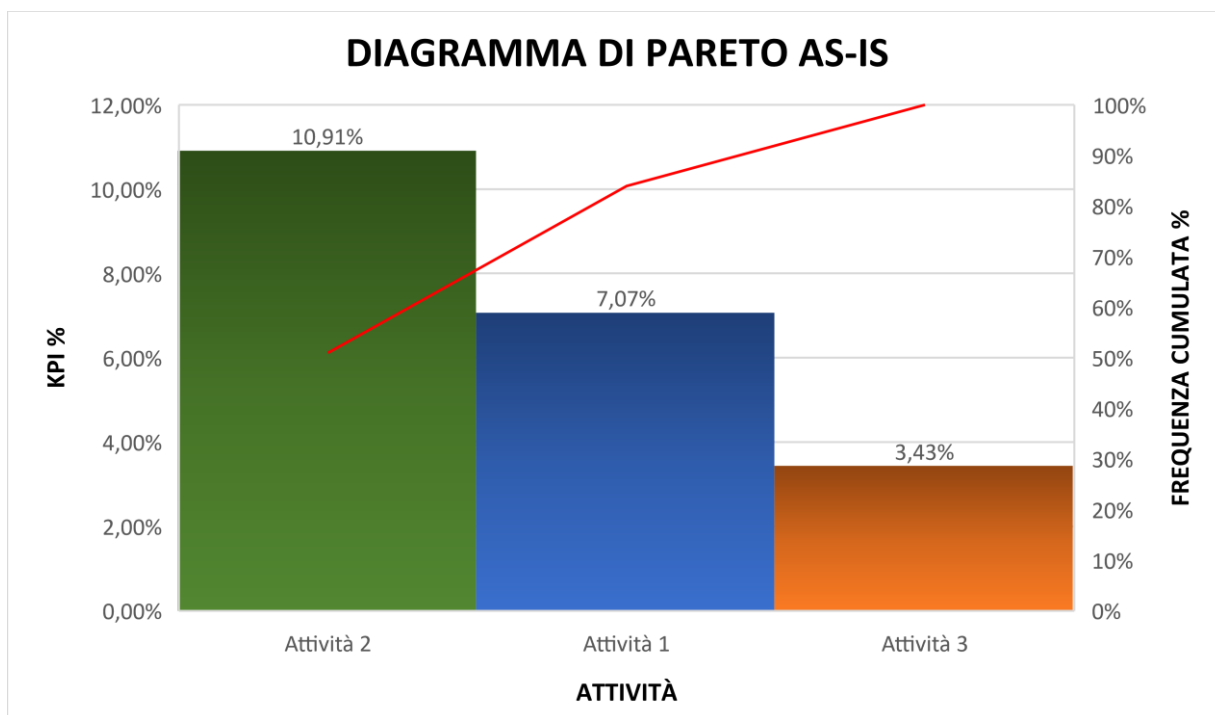


Figura 27-Diagramma di Pareto

Dal Diagramma di Pareto è possibile notare che l'attività che impatta maggiormente a livello di tempo è l'attività 2 che, insieme all'attività 1, rappresentano circa l'84% (83,96%) cumulato del tempo osservato per la documentazione cartacea del campionamento.

5.7.4.1 Approfondimento delle cause

A seguito del risultato ottenuto, le cause legate al tempo dell'attività 2 sono state approfondite mediante l'utilizzo del Diagramma di Ishikawa.

In primo luogo, una volta individuato il problema, sono state definite le macrocategorie di cause ad esso legate, ossia le 4M: Macchine, Manodopera, Metodi e Materiali.

In seguito, è stato eseguito un brainstorming per identificare tutte le possibili cause per ogni categoria, ordinandole in ordine decrescente in base alla probabilità di accadimento.

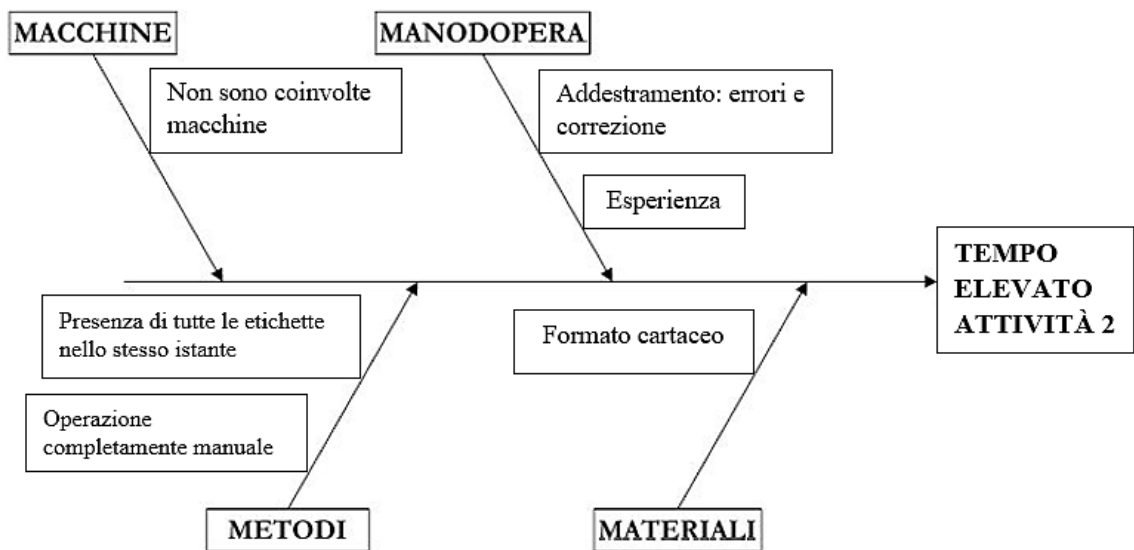


Figura 28-Diagramma di Ishikawa

È possibile notare che la maggior parte delle cause è riconducibile al fatto che l'operazione è eseguita manualmente e tramite l'utilizzo di documenti cartacei.

Nel prossimo capitolo verranno discusse delle proposte di miglioramento in merito a tale attività.

5.8 Analisi qualitativa

Secondo le norme GMP, le deviazioni⁷ e le non conformità⁸ devono essere controllate e adeguatamente documentate, perché possono impattare sulla qualità del prodotto e, soprattutto per le aziende che realizzano prodotti che hanno a che fare con la salute delle persone, è un aspetto fondamentale.

In particolare, è importante agire in modo tempestivo per indagare il problema e, se necessario, intervenire affinché non si presenti nuovamente.

⁷Scostamento rispetto ai requisiti richiesti. Può essere pianificata o meno.

⁸ Mancato soddisfacimento di un requisito di qualità.

In genere, la gestione delle non conformità e delle deviazioni all'interno di un'azienda farmaceutica, è un processo che segue una procedura e implica la compilazione di un apposito modulo.

Le azioni intraprese sono le seguenti:

- Apertura e descrizione dell'accaduto: quando viene aperta una deviazione, è necessario comunicarlo al reparto di Quality Assurance e descrivere in modo dettagliato l'evento in un documento.
- Azioni immediate: il reparto di Quality Assurance verifica la correttezza e la completezza del documento e si blocca il rilascio dei lotti affetti dalla deviazione.
- Indagine: si cerca di individuare la Root Cause, ossia la causa base che è alla radice del problema. Oltre a questo, si valuta se la non conformità o la deviazione può ripresentarsi nel tempo su altri lotti.
- Valutazione della qualità: in base all'indagine si valuta la gravità dell'evento e la sua estensione, i lotti impattati ed eventuali azioni per la valutazione dell'entità del difetto.
- Pianificazione CAPA: sulla base dell'esito dell'indagine eseguita, vengono definite le CAPA (Corrective Actions, Preventive Actions), ossia le azioni correttive e preventive da adottare.

Ai fini del presente lavoro di tesi, sono state analizzate le non conformità derivanti da errori commessi durante l'allestimento della documentazione, in particolare quella per il campionamento.

Sulla base dei dati raccolti, è stato notato come le non conformità riguardanti l'allestimento della documentazione per il campionamento riscontrate negli anni tra il 2018 e il 2022 risultino essere solamente 4.

Per quantificare la criticità di questa attività dal punto di vista qualitativo, è stato utilizzato come indice di prestazione il rapporto percentuale tra il numero di non conformità riscontrate e il numero di lotti allestiti in un determinato anno.

$$\frac{\textit{n}^\circ \textit{ non conformità allestimento documentazione}}{N_{\textit{medio annuo lotti}}} \%$$

Considerando una media di circa 3286 lotti in un anno e circa 1 non conformità all'anno, si evince che il numero medio di errori per l'allestimento della documentazione cartacea rilevati è circa 0,03%.

La frequenza di accadimento è molto bassa e la rilevabilità dell'errore è elevata.

Pur non essendo una criticità dal punto di vista qualitativo, tali errori generano un considerevole dispendio di tempo per il ripristino delle condizioni standard.

In aggiunta, trattandosi di attività manuali, non è possibile escludere a priori il rischio che accadano nuovamente a causa dell'errore umano.

In un contesto come quello farmaceutico, è richiesta un'elevata precisione e dove è possibile azzerare gli errori, soprattutto quello umano, è necessario intervenire con soluzioni tecnico-strutturali.

Capitolo 6

PROGETTO E PROPOSTE DI MIGLIORAMENTO

6.1 Gestione del progetto

La situazione ottimale verso cui l'azienda vorrebbe convergere implica una digitalizzazione completa dei dati e delle informazioni.

Nel corso dei mesi sono state organizzate numerose riunioni in cui hanno partecipato gli enti coinvolti nel progetto al fine di creare un quadro completo di tutte le problematiche esistenti e per definire in maniera accurata la situazione desiderata (TO BE).

Essendo un progetto che ha impatto su più settori, è stato predisposto un team formato da: Program Manager, Project Manager, Business Lead, Process Owner (ovvero i responsabili dei processi impattati), Key Users (ovvero gli esperti del processo), Validation Team (composto dal personale addetto alle attività di validazione del nuovo sistema), Infrastructure&Development Team (composto da personale tecnico per gli aspetti legati all'infrastruttura hardware e software).

L'idea dell'azienda è stata quella di rivolgersi a fornitori diversi di sistemi EBR per valutarne le proposte e per verificare il livello di personalizzazione al quale era possibile arrivare, nota la situazione attuale e le necessità.

Una volta scelto il fornitore è stato necessario condividere in maniera più approfondita tutte le informazioni riguardanti l'AS-IS mediante visite mirate nello stabilimento Angelini Pharma di Ancona, in cui sono stati mostrati i processi di preparazione e di confezionamento e tutte le informazioni, i documenti e i flussi che ruotano attorno ad essi.

Inoltre, a livello gestionale è stato predisposto il GANTT di progetto, ossia uno strumento grafico che consente di avere una visione chiara e di schedulare le attività da eseguire e le rispettive tempistiche, e di monitorare costantemente lo stato di avanzamento del progetto.

Per lo sviluppo del nuovo software, si è deciso di perseguire con un approccio basato sulla metodologia AGILE.

Tale metodo si pone come obiettivo la consegna di software funzionanti e di qualità in tempi ridotti e frequenti.

La metodologia AGILE propone la creazione di team di sviluppo piccoli, poli-funzionali e auto-organizzati, la pianificazione adattiva e l'interazione diretta e costante del cliente durante il processo di sviluppo, cercando di implementare il software in finestre temporali che, in genere, durano qualche settimana. Ognuna di queste finestre rappresenta un piccolo progetto a sé stante.

Nello specifico, ciò che è stato concordato con l'azienda fornitrice del nuovo EBRS è di creare un template master, ossia uno scheletro del processo al quale è possibile associare tante ricette di preparazione e di confezionamento diverse, in modo da avere uno standard da poter adattare in base alle eccezioni dell'azienda. L'output di questa fase è la creazione di un prototipo che, una volta realizzato, verrà personalizzato e parametrizzato in autonomia ed associato ad una ricetta, in modo da poter essere testato e convalidato in una specifica linea pilota.

Vista la prevalenza di codici di prodotti di forma farmaceutica solida, si è scelto di implementare la fase pilota su una linea di confezionamento solidi; in caso di esito positivo del test, si procederà con l'estensione comprendendo la totalità delle linee di produzione e dei prodotti.

Sarà quindi un prototipo incrementale, poiché ad oggi alcune decisioni non sono state ancora portate a termine.

Il nuovo sistema EBR prevede una struttura di modellizzazione completamente diversa rispetto a quello attualmente in uso presso lo stabilimento Angelini Pharma di Ancona. Per questo motivo, al fine di fornire le conoscenze di base necessarie, sono state svolte diverse sessioni di training da parte del fornitore per formare le persone coinvolte nella modellizzazione dei processi sull'utilizzo del nuovo sistema EBR.

Durante il periodo di tirocinio è stato possibile partecipare a tutte le sessioni di training che sono state condotte.

Nei mesi successivi si sono svolte ulteriori riunioni con la partecipazione di alcuni attori dell'azienda fornitrice per definire la strada da intraprendere insieme, le scadenze e il modo in cui operare.

6.1.1 Analisi dei rischi di progetto

Al fine di individuare i rischi del progetto nella sua totalità, è stato condotto un Risk Assessment, ossia una valutazione di tutti i rischi che un sistema come l'EBR può comportare nell'azienda.

Essendo il sistema EBR utilizzato per supportare tutti i processi che hanno impatto sulla qualità del prodotto finale, è da considerarsi un progetto critico e, per questo motivo, è stato necessario valutare il sistema nella sua totalità in relazione alle norme GMP.

Si definisce impatto GxP⁹ l'interazione delle funzioni del sistema con la salute dei pazienti, la qualità del prodotto e l'integrità dei dati (data integrity). Tale impatto può essere:

- ALTO (High): se un qualsiasi malfunzionamento del sistema può causare una perdita della tracciabilità del lotto e/o un errato rilascio del prodotto finito.
- BASSO (Low): se un qualsiasi malfunzionamento del sistema non causa una perdita di tracciabilità o non impatta la qualità finale del prodotto finito.

Considerato che il sistema EBR archivia i dati critici di un lotto, le informazioni sui processi che hanno avuto un impatto diretto sulla qualità del prodotto e sulla salute dei pazienti e assicura che i lotti siano tracciabili, l'impatto del sistema è stato considerato ALTO.

Analogamente per quanto riguarda l'impatto della complessità del sistema, intesa come il livello di configurazione/personalizzazione che influenza la probabilità di malfunzionamento del sistema stesso. Le classi di rischio sono le seguenti:

- ALTO: se il sistema è un software con parti personalizzabili o si scambia dati critici con altri sistemi.
- BASSO: se il sistema è standard o configurato dai fornitori in base alle esigenze di specifici utenti.

Combinando i due impatti, il rischio attribuibile al sistema è ALTO.

Tale rischio è strettamente legato alla rilevabilità, ossia la probabilità di identificare gli errori.

In questo caso la rilevabilità può essere suddivisa nelle seguenti classi:

⁹ Abbreviazione generale di "Buona pratica"; a seconda della lettera al posto di "x", fa riferimento ad un settore diverso.

- ALTO: se il sistema è in grado di verificare automaticamente possibili errori.
- MEDIO: se il sistema è in grado di verificare/limitare errori sui dati immessi manualmente.
- BASSO: se il sistema non è in grado di implementare dei meccanismi di controllo automatico o regole sui dati immessi.

Considerato che il nuovo EBRS avrà sia controlli automatici che dati inseriti manualmente dagli utenti, la rilevabilità è considerata MEDIA.

Combinando la classe di rischio precedentemente definita con la classe di rischio definita per la rilevabilità, il rischio residuo può essere considerato MEDIO-ALTO.

Tale rischio va mitigato intraprendendo specifiche azioni nel progetto di validazione di cui si occupa un team apposito formato da personale specializzato in tale attività.

6.2 Potenzialità del nuovo sistema

Il nuovo software per l'EBRS è un software MES composto da 5 moduli:

- Modulo 1: è configurato per la creazione dei master data¹⁰ (definizione dei materiali e della struttura del magazzino) e per la gestione dell'ordine (creazione, aggiunta e rilascio di un lotto).
- Modulo 2: necessario per l'esecuzione ed è la schermata che l'operatore visualizza e con cui interagisce durante la lavorazione in linea.
- Modulo 3: permette di creare la Master Recipe, ossia tutti i passi per la realizzazione di un prodotto, e il Master Workflow (flusso di lavoro), ossia un insieme di passi che possono essere richiamati indipendentemente dall'ordine e dal prodotto.
- Modulo 4: permette di creare il centro di lavoro¹¹, le stazioni¹² e gli equipments.

¹⁰ *Dati anagrafici, ossia tutti quei dati essenziali per l'azienda per eseguire le operazioni.*

¹¹ *Luogo o area adeguatamente attrezzata all'interno del sistema operativo dove il personale può utilizzare macchine, strumenti e dispositivi.*

¹² *Rappresenta un punto di accesso al software per un dispositivo (computer, tablet ecc.) in un particolare centro di lavoro. La stazione può essere associata esattamente ad un centro di lavoro.*

- Modulo 5: permette di visionare in tempo reale ciò che succede lungo la linea, la lista degli ordini e il loro stato.

Il modulo 3 è il cuore della modellizzazione, perché consente di creare il template al quale associare le ricette. Nello specifico, il processo è rappresentato attraverso un grafico SFC (Sequential Function Chart), ossia un diagramma a blocchi in cui ogni blocco può essere parametrizzato ed è collegato al successivo mediante dei blocchetti di transizione, detti “brench”, sui quali è possibile inserire delle condizioni.

I parametri che possono essere inseriti in un blocco riguardano il flusso di materiali (materiali in entrata e materiali in uscita), il flusso delle informazioni riguardanti il processo, i privilegi di accesso, le attrezzature e i parametri di capacità¹³.

Tale modulo consente quindi di creare, configurare e gestire le ricette e i workflow con i relativi blocchi, componenti e strutture.

Esistono varie tipologie di blocchi a seconda del livello in cui si opera.

Partendo dal livello più alto e scendendo è possibile trovare:

- Procedure: rappresenta la strategia per l’esecuzione di un’azione importante, come la produzione di un lotto.
- Unit Procedure (UP): consiste in una serie ordinata di operazioni che causano una sequenza di produzione contigua all’interno di un’unità. Più Unit Procedure di una Procedure possono essere eseguite contemporaneamente.
- Operations (OP): insieme ordinato di fasi (Phases) che definisce una sequenza di lavorazione importante che porta il materiale in lavorazione da uno stato ad un altro, solitamente comportando un cambiamento chimico o fisico.
- Phase: passo specifico.

Nella figura seguente è presente un esempio di Unit Procedures.

¹³ Permettono di creare automaticamente alcune operations, metterle in pausa, scollegarle o creare delle eccezioni.

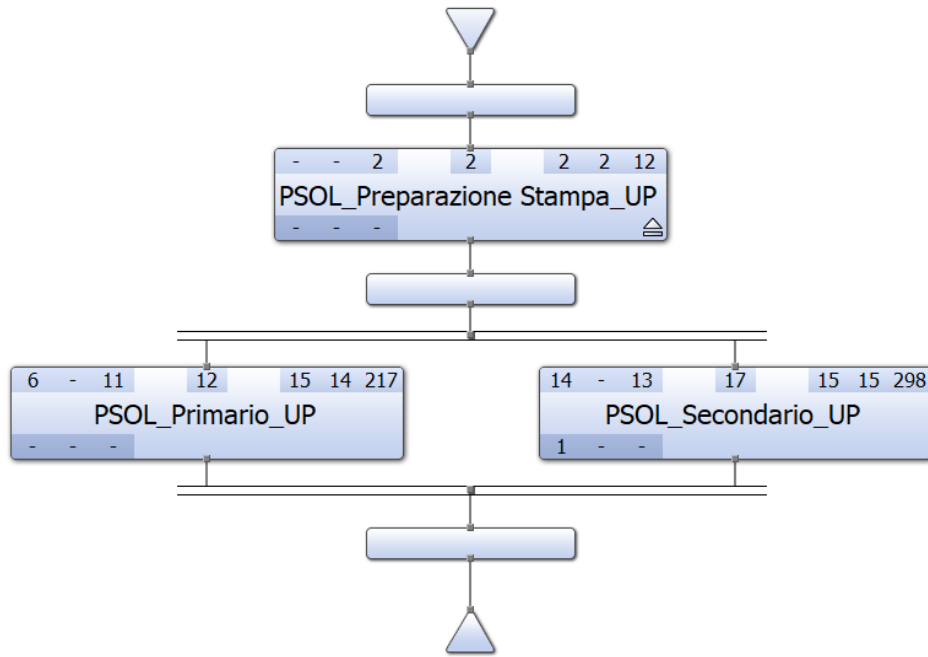


Figura 29-Esempio di Unit Procedures

Ciò che nell’attuale EBRs rappresenta i passi, nel nuovo sistema sarà rappresentato mediante le Unit Procedures.

Oltre alla struttura completamente diversa, il nuovo sistema offre potenzialità maggiori rispetto all’attuale EBRs.

In primo luogo, consente di creare dei blocchi parametrizzati riutilizzabili e richiamabili in qualsiasi momento e punto del processo nel caso in cui fosse necessario ripetere una sequenza di passi più volte.

Anche in questo caso è possibile creare degli IPC (In Process Controls), con la differenza però che possono essere implementati sia a tempo che tramite un contatore numerico mediante l’utilizzo di triggers¹⁴; questa è una differenza sostanziale rispetto all’attuale EBRs, perché attraverso il conteggio dei pezzi prodotti il sistema è in grado di rilevare lo stato di avanzamento della produzione individuando anche la metà del lotto senza dover ricorrere ad ulteriori sistemi.

Nell’ottica del campionamento in linea è una potenzialità del software molto importante da sfruttare e risolverebbe una delle criticità ad oggi presenti.

¹⁴ Eventi necessari a lanciare una transizione da uno stato all’altro.

C'è inoltre la possibilità di inserire gli IPC all'interno di un workflow.

Nello specifico delle fasi, il sistema permette di creare blocchi di tipologia diversa a seconda dell'esigenza.

Di seguito alcuni esempi utili per l'implementazione delle proposte di miglioramento:

- Possibilità di permanere all'interno di una fase fino al compimento della stessa;
- Mostrare a video un PDF, un'immagine o un qualsiasi documento;
- Allegare una foto;
- Inserimento di firme;
- Inserimento di un URL;
- Mostrare un testo di istruzioni;
- Stampare un documento (report).

Alcune di queste funzionalità devono essere combinate con l'utilizzo di vere e proprie funzioni.

6.3 Proposte di miglioramento per il flusso di campionamento

Come definito nel capitolo precedente, dall'analisi AS IS è emerso che le attività che impattano maggiormente a livello di tempo su tutto il flusso di campionamento sono:

- Campionamento in linea;
- Allestimento della documentazione.

Le proposte emerse nel corso dei mesi sono principalmente due:

- Proposta 1: più robusta, automatizzata e conveniente, ma di maggiore difficoltà implementativa.
- Proposta 2: meno automatizzata, ma non implica nessuna interfaccia tra i sistemi.

Di seguito sono analizzate nello specifico le proposte.

Per quanto concerne la prima, l'idea di base è di creare un canale di comunicazione tra il sistema LIMS ed EBR per lo scambio delle informazioni.

Si parte con la creazione dell'ordine sul sistema ERP e della relativa modalità di campionamento. Sul sistema LIMS viene poi creato un codice identificativo (ID campione) per associare ogni campione all'ordine in questione sul sistema EBR, il quale crea le etichette

per ogni campione durante la lavorazione secondo la modalità di campionamento che viene fornita dal LIMS.

Una volta recepite tutte le informazioni si può procedere al campionamento secondo le procedure e le modalità indicate stampando le etichette direttamente sulla linea di produzione.

Successivamente viene comunicato l'avvenuto campionamento al LIMS.

Dopodiché, i campioni vengono smistati nei vari laboratori e ne viene registrato il ricevimento.



Figura 30-Schema di integrazione

Dal punto di vista tecnico, è necessario suddividere i dati tra Master data e Control data; i primi sono dati anagrafici, mentre i secondi rappresentano i canali necessari per ogni singolo ordine.

Dal sistema ERP ai sistemi LIMS ed EBR dovranno essere inviati tutti i Master data relativi al materiale, mentre quelli che devono essere inviati tramite il canale LIMS-EBR sono i seguenti:

- Tipologia di campioni;
- Istante di prelievo;
- Tipologia di etichetta;
- Modalità di campionamento.

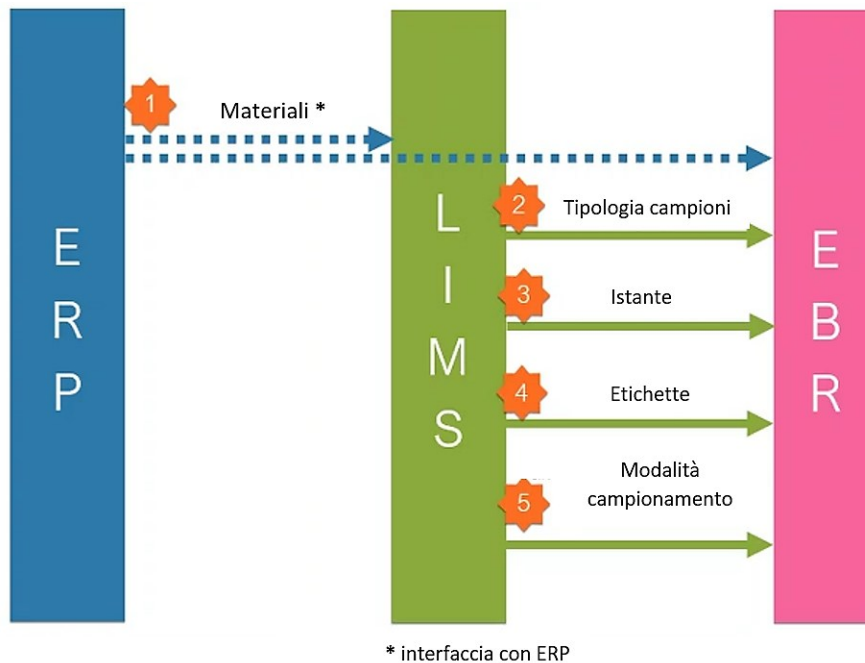


Figura 31-Schema Master data proposta 1

Nel momento in cui, a livello di anagrafica, da LIMS sono state passate tutte le informazioni necessarie, esse vengono utilizzate per la costruzione del metodo in modo che, durante la lavorazione dell'ordine, si sappia quando e cosa stampare in termini di campionamento e quali campioni prelevare.

Al rilascio dell'ordine, il sistema LIMS genera le informazioni legate all'ordine e le passa a EBR.

È chiaro che, prima di portare l'ordine in linea è necessario che i dati del sistema LIMS siano tutti disponibili.

Per quanto riguarda i Control data, è necessario che il sistema ERP mandi l'ordine al LIMS e ad EBR, che a loro volta si scambiano le seguenti informazioni:

- Modalità di campionamento master nel caso di eccezioni legate ad uno specifico ordine;
- Definizione dell'etichetta con tutti i dati rilevanti per LIMS (tipo, numero, barcode ecc.): il numero delle etichette da stampare e il contenuto per ogni tipologia devono essere relativi all'ordine.

Nel caso di un'integrazione molto spinta, è possibile vincolare la produzione fino al ricevimento dei risultati dei test effettuati sui campioni. Nell'ottica degli obiettivi dell'azienda è una possibilità in più e non un'esigenza del breve periodo, perché al momento

è sufficiente implementare un'integrazione tra i sistemi in grado di gestire il campionamento e l'etichettatura in generale, tralasciando per il momento le eccezioni.

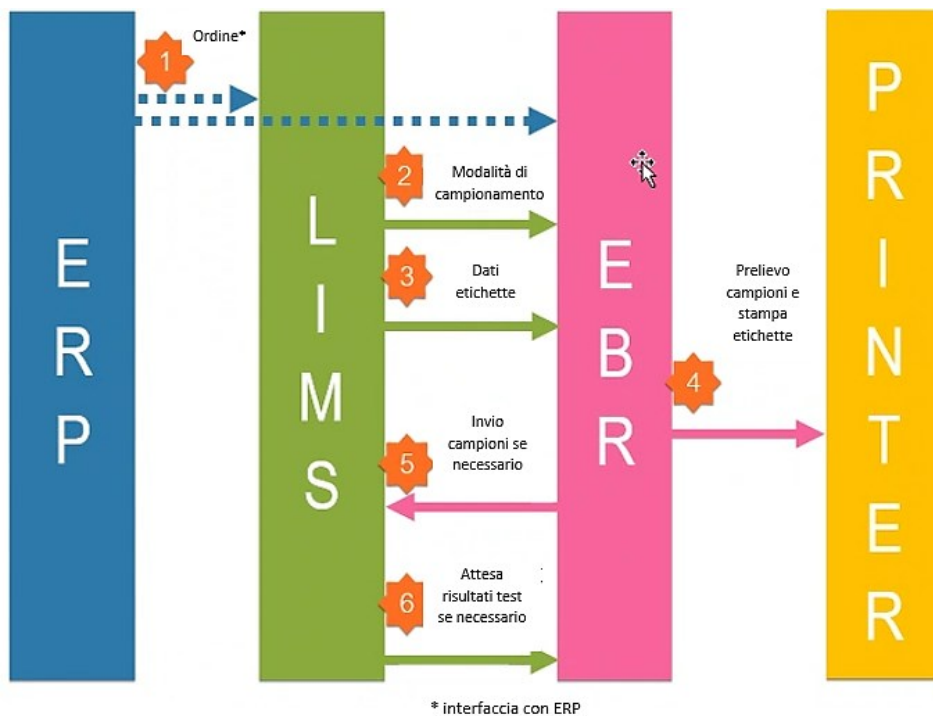


Figura 32-Schema Control data proposta 1

La seconda proposta invece, non prevede un canale tra i sistemi, ma è molto simile alla situazione attuale.

Necessita sempre della creazione sul sistema LIMS di un codice identificativo per ogni campione in relazione alla tipologia, in modo da associarlo all'ordine in EBR, ma prevede la stampa di tutte le etichette prima dell'avvio della produzione e in un locale diverso, con la differenza che, rispetto ad ora, devono essere raggruppate in una busta identificata attraverso un barcode riportante il codice dell'ordine.

Solo dopo aver ricevuto la busta e scannerizzato il barcode sul sistema EBR, gli operatori possono procedere con l'operazione di campionamento. Al termine dell'attività viene eseguita la riconciliazione delle etichette.

Una volta consegnati i campioni ed eseguite le analisi, i risultati vengono comunicati in modo procedurale.

Il processo può essere schematizzato nel seguente modo per quanto riguarda i Master data.

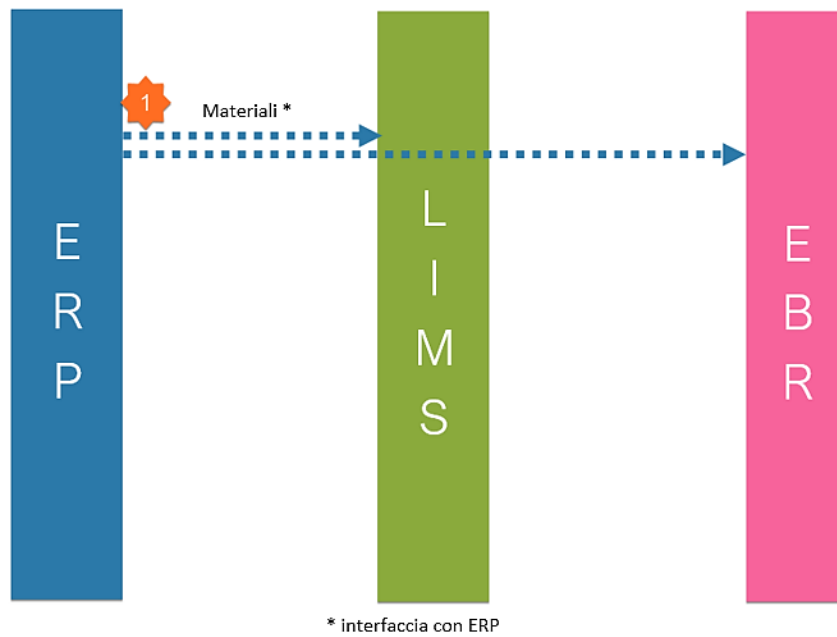


Figura 33-Schema Master data proposta 2

Nel caso dei Control data la situazione è la seguente ed è possibile notare una differenza riguardante la stampa: nel caso precedente la stampa viene considerata all'interno del sistema EBR, mentre in questo caso si trova all'interno del sistema LIMS.

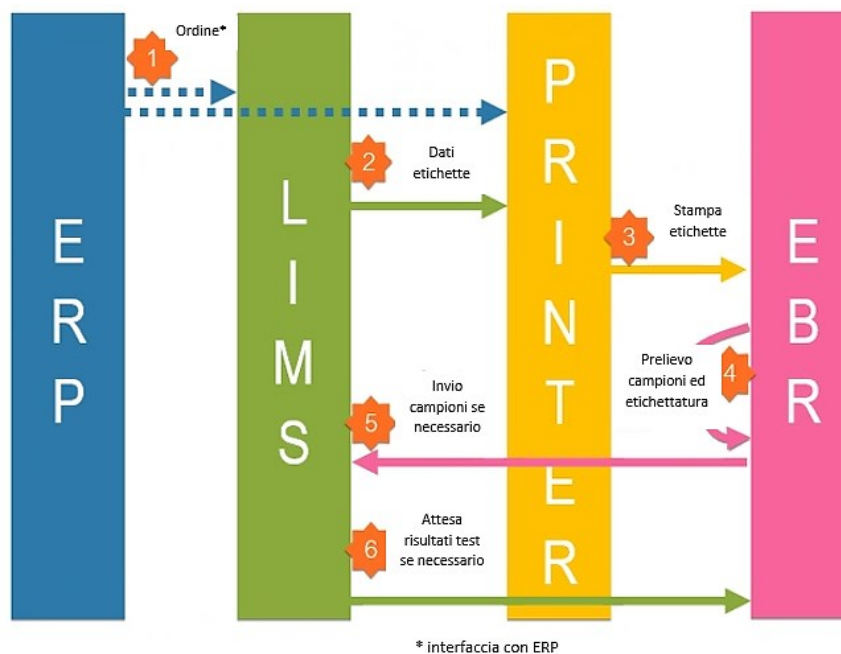


Figura 34-Schema Control Data proposta 2

6.3.1 Analisi costi-benefici delle proposte di miglioramento

Le proposte emerse aprono degli scenari molto diversi tra loro.

La proposta 1 risulta a primo impatto molto vantaggiosa, perché consentirebbe:

- Di azzerare gli errori di allestimento della documentazione (citati nel paragrafo 5.8), dato che le etichette verrebbero stampate direttamente sulla linea di confezionamento;
- Di essere maggiormente flessibili in caso di cambi di programma a livello di produzione, dato che le etichette verrebbero stampate contestualmente al loro utilizzo;
- Di evitare errori di etichettatura dei campioni sulla linea di confezionamento e di eliminare i tempi di setup per le etichette, in quanto sarebbe possibile stampare ad ogni frequenza di campionamento solo le etichette necessarie in quell'istante;
- Di eliminare la modalità di campionamento, considerando che sarebbe possibile comunicare l'avvenuto campionamento da EBR a LIMS;
- Di avere automaticamente disponibile nel batch record la quantità di campioni prelevati sul lotto, in quanto il dato sarebbe già disponibile sul sistema e non dovrebbe più essere riportato a mano dagli operatori, con rischio errore e tempo necessario per recupero manuale dell'informazione;
- Di ricordare agli operatori il prelievo dei campioni di metà lotto attraverso il contatore di pezzi.

Inoltre, abbinando a tale soluzione anche l'eliminazione della stampa della restante documentazione aggiuntiva cartacea ad oggi prevista (es: pre-ODL, disposizione di confezionamento, ecc.) permetterebbe il recupero di manodopera della risorsa dedicata a tale attività.

Le valutazioni sulla restante documentazione sono state avviate e verranno finalizzate nei prossimi mesi (riferimento al paragrafo 6.4).

D'altro canto, la proposta 1 necessita di importanti modifiche sia lato software (interfacce) che lato hardware. Di seguito si riportano gli impatti più significativi:

- Necessità di creare un'interfaccia tra EBR e LIMS, ad oggi non presente;

- Maggiore difficoltà nella gestione di situazioni fuori standard, dovute al vincolo di esecuzione del campionamento;
- Necessità di installare stampanti specifiche per le etichette su ogni linea o per gruppi di linee;
- Rischio di fermo linea dovuto a malfunzionamenti dei sistemi: in una situazione del genere deve essere consentito il normale proseguo dell'attività con l'inserimento manuale dei dati relativi alla lavorazione. Oggi, si utilizza un'apposita procedura aziendale che si sostituisce alla modalità di campionamento.

In riferimento al terzo punto, in ogni area di lavoro di una linea di produzione, è attualmente presente una stampante per la stampa delle etichette identificative del lotto e del pallet, ma quest'ultime risultano di un formato più grande rispetto a quelle relative ai campioni che, nel corso degli anni, sono state ridotte il più possibile per poter essere apposte adeguatamente anche sui prodotti di dimensioni più piccole.

Sarebbe possibile utilizzare le stesse cambiando il formato della carta ogni qualvolta sia necessario, ma risulta svantaggioso sia in termini di tempo che di operatività; risulta quindi necessario disporre di una stampante apposita.

In quest'ottica però, è necessario stabilire se averne a disposizione una per ogni linea di produzione o se posizionarla in un'area e renderla usufruibile da più linee.

Analizzando le ipotesi è evidente come la prima abbia un costo maggiore perché si tratterebbe di acquistare circa 18 nuove stampanti a fronte di circa 5 stampanti della seconda ipotesi.

L'idea di inserirne 5 è conseguente al fatto che ne servirebbero 2 sia per il confezionamento solidi che per i liquidi e 1 per i semisolidi, in relazione al layout del reparto produttivo e ai volumi di produzione.

È evidente come questa proposta risulti molto più corposa in termini implementativi e di validazione.

La proposta 2 ha un impatto molto più leggero sull'operatività attuale, perché risulta essere molto simile alla modalità in cui si opera oggi e i principali vantaggi sono i seguenti:

- Non vi è la necessità di apportare modifiche alle infrastrutture hardware e software presenti;
- Consente di aumentare il livello di controllo diminuendo la probabilità di errori di allestimento della documentazione, perché consente di raggruppare le etichette e di identificare il gruppo tramite un'unica etichetta associata all'ordine;
- Rispetto alla proposta 1, consente di avere un minore rischio di fermo linea dovuto a malfunzionamenti dei sistemi;
- Consente di essere maggiormente flessibili nella gestione di situazioni fuori standard.

Dall'altra parte però gli svantaggi sono i seguenti:

- Mantenimento della modalità di campionamento in formato cartaceo, perché non presenti un canale di comunicazione tra i sistemi;
- Necessità di stampare l'ulteriore etichetta per l'identificazione della busta;
- Mantenimento della risorsa dedicata all'attività di stampa e all'allestimento della documentazione con il conseguente rischio di errore;
- Mancanza di flessibilità in caso di cambi nel piano di produzione;
- Nessun valore aggiunto a livello di tempo.

6.3.2 Simulazione

Viste le proposte, analizzati i rispettivi costi-benefici e considerato l'obiettivo dell'azienda, è evidente che la soluzione ottimale per risolvere le criticità emerse è rappresentata dalla proposta 1. In particolare, tale soluzione permetterebbe di eliminare il formato cartaceo della modalità di campionamento e di minimizzare i tempi legati alla compilazione della stessa, agevolando le attività di campionamento in linea e di allestimento della documentazione cartacea, riducendo il rischio di errore

Per simulare tale soluzione, è stato creato un prototipo sul nuovo sistema EBR in modo da riprodurre il funzionamento.

Il campionamento è un'attività che viene eseguita solitamente a inizio, fine e metà del lotto in lavorazione, per cui è un flusso che deve essere richiamato in tre istanti diversi.

Per questo motivo, la scelta di come modellizzare quest'attività è ricaduta sulla creazione di un workflow con le seguenti funzionalità ideali:

- Promemoria per il prelievo dei campioni;
- Stampa delle etichette necessarie nel determinato istante;
- Compilazione automatica della modalità di campionamento.

Tutte le informazioni vengono registrate tramite il passaggio dei dati tra il sistema LIMS ed EBR.

È necessario inserire il workflow nell'Unit Procedure relativa al confezionamento secondario e, nello specifico, nell'Operation di "Inizio lotto" per il campionamento di inizio lotto e nell'OP di "Fine lotto" per il campionamento di fine lotto.

Per quanto concerne il campionamento di metà lotto, è necessario collegare un contatore di pezzi prodotti al sistema, in modo da individuare l'istante giusto. In questo caso potrebbe essere necessario un IPC con il trigger rappresentato dal raggiungimento di un certo numero di pezzi sulla base della dimensione del lotto.

È necessario che il contatore di pezzi sia collocato più a valle possibile sulla linea di confezionamento, in modo da restituire un dato sul conteggio dei pezzi buoni il più vicino possibile alla realtà.

Dal punto di vista pratico, una volta creato il workflow è stato necessario associare sia un centro di lavoro che una stazione, in modo da poterlo associare alla Master Recipe.

Di seguito è riportata la parte del template interessata.

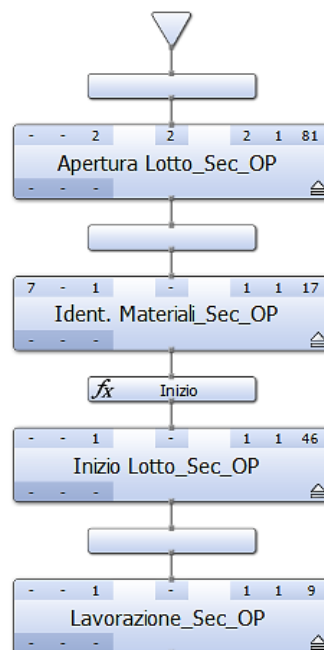


Figura 35-Template di riferimento

All'interno dell'Operation "Inizio Lotto_Sec_OP":

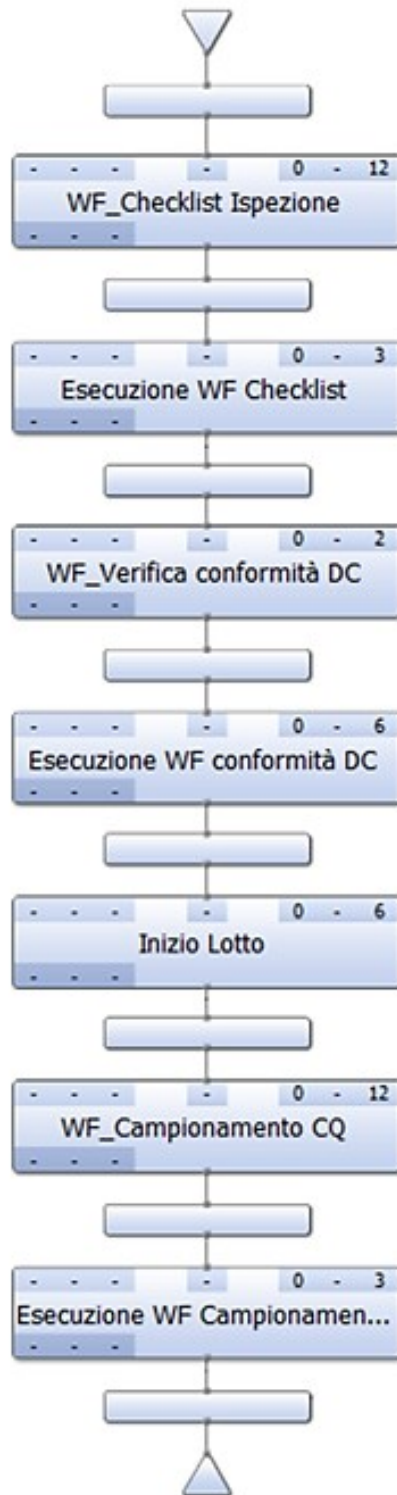


Figura 36-Fasi di riferimento

Il workflow relativo al campionamento e associato al template è il seguente:

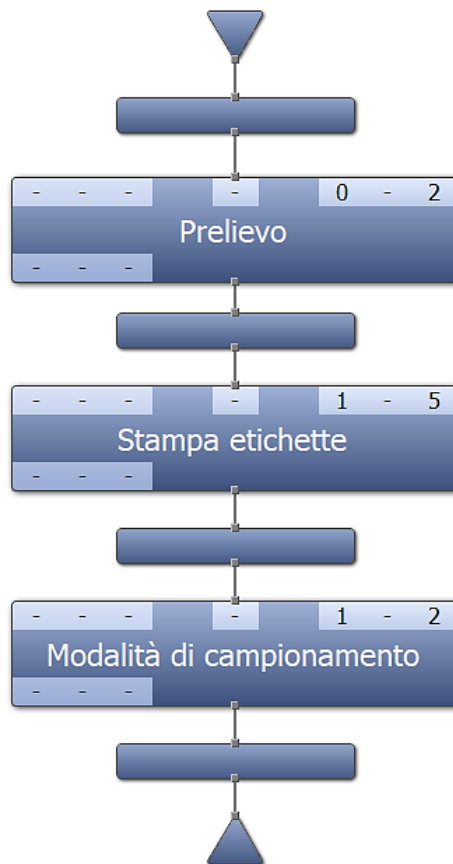


Figura 37-Workflow campionamento

Per poter visionare l'output dell'operazione è necessario entrare nel modulo 2 e richiamare il workflow.

Di seguito è riportato un esempio di ciò che ci si aspetta che l'operatore visualizzi in linea, relativamente alle singole fasi:

- Prelievo:



Figura 38-Output prelievo campioni

- Stampa delle etichette:

Premere il pulsante e stampare le etichette di campionamento

Number of Printouts

Signature Confirmation



Print  Confirm 

Figura 39-Output stampa etichette

Il numero di etichette da stampare è già presente (in quanto il dato viene trasferito direttamente da LIMS ad EBR) e non comporta quindi l’inserimento manuale del dato da parte dell’operatore.

- Modalità di campionamento:

Etichettare i campioni secondo la modalità di campionamento:

1 Archivio INIZIO LOTTO M.A.	1 pz
2 Archivio INIZIO LOTTO M.B.	2 pz
3 Chimico PF INIZIO LOTTO M.A.	1 pz
4 Chimico PF INIZIO LOTTO M.B.	2 pz
5 Microbiologico INIZIO LOTTO M.A.	1 pz
6 Microbiologico INIZIO LOTTO M.B.	1 pz

Signature Confirmation


Confirm 

Figura 40-Output modalità di campionamento

Il workflow è implementato in modo tale che il processo non possa proseguire se non sono state eseguite tutte le fasi.

Inoltre, è possibile notare come la richiesta di firma da parte di un operatore sia stata inserita nelle fasi che necessitano di essere tracciate.

Una soluzione di questo tipo permette di azzerare i tempi necessari alla stampa della modalità di campionamento e a ridurre quelli necessari alla compilazione, perché si tratterebbe semplicemente di premere pochi tasti e apporre due firme.

In particolare, per quanto concerne la firma, potrebbero essere studiati dei metodi alternativi all’attuale, il quale prevede l’inserimento dello username e della password: ad esempio, una modalità di firma potrebbe essere attraverso il passaggio del tesserino aziendale in un

apposito sensore oppure, nel caso di uno scenario più tecnologico, attraverso dei sistemi di riconoscimento biometrico (impronta digitale, retina, palmo della mano ecc.).

6.4 Proposte di miglioramento per la documentazione cartacea aggiuntiva e simulazione

Un'altra tematica su cui si sta ancora discutendo e che occuperà i prossimi mesi riguarda la restante documentazione cartacea che viene stampata per ogni lotto di prodotto finito da confezionare:

- Pre-ODL;
- Disposizioni di confezionamento;
- Modulo di controllo dati variabili al cambio lotto/prodotto.

Di seguito le considerazioni elaborate per ciascuno dei suddetti documenti.

6.4.1 Pre-ODL

Dall'analisi AS-IS si nota come il tempo dedicato alla stampa del pre-ODL durante l'allestimento della documentazione sia irrisorio, perché si tratta di meno di 1 minuto per lotto, ma è comunque un foglio che viene allegato alla documentazione finale e, nell'ottica della digitalizzazione completa, deve essere eliminato. In aggiunta, in caso di presenza di uno o più change relativi ai componenti presenti nella distinta base, il testo del change viene stampato ed allegato al pre-ODL; di conseguenza, il numero di fogli da allegare al batch record potrebbe anche essere più numeroso.

Gli operatori in linea utilizzano il pre-ODL principalmente per due attività:

1. Visualizzazione della distinta di base e dei codici dei prodotti in essa contenuti per la verifica della correttezza dei materiali asserviti prima della partenza in linea;
2. Visualizzazione della presenza di eventuali changes in atto per eseguire sulla linea le attività necessarie e previste dal change stesso.

In realtà, tali informazioni sono già presenti e visibili all'operatore in alcune sezioni dell'attuale EBR.

Come visto nella descrizione dell'attuale sistema, la distinta di base è già caricata su EBR e visibile agli operatori; quindi, è possibile visualizzare i codici dei materiali andando nell'apposita maschera.

Anche i changes sui componenti della distinta base sono già oggi visibili direttamente da EBR dato che risultano contenuti in un'apposita cartella che si trova all'interno dei dettagli dell'ordine.

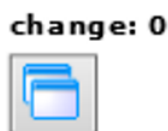


Figura 41-Visualizzazione change EBRs attuale

Alla luce di quanto sopra, la stampa del pre.ODL ed eventuali changes potrebbe essere eliminata fin da subito, utilizzando le informazioni già disponibili all'interno dell'attuale EBR.

Ad ogni modo, si è reputato necessario approfondire l'argomento al fine di individuare opportunità di miglioramento rispetto alle attuali modalità operative. Da tali valutazioni è emerso che, indipendentemente dalla presenza o meno del pre-ODL, potrebbero presentarsi le seguenti problematiche:

1. Mancata identificazione dei materiali prima della partenza del lotto;
2. Mancata verifica della presenza di changes.

I flussi in essere consentono comunque di rilevare l'anomalia prima di avviare/chiedere il lotto. Ad ogni modo, in caso di errore sono previste procedure di ripristino che comportano inefficienze e sprechi di risorse. Per questo motivo, si evidenzia un beneficio nel ridurre il rischio di tali accadimenti.

In generale, il rischio è definito come la probabilità che accada un certo evento capace di causare un danno. Dal punto di vista matematico, è possibile determinare il rischio nel seguente modo:

$$R = P \cdot D$$

Dove:

- P = probabilità di accadimento.
- D = entità del danno.

L'entità del danno è una costante, perciò per ridurre il rischio è necessario minimizzarne la probabilità di accadimento; in quest'ottica è quindi necessario vincolare l'operatore all'identificazione dei materiali e alla presa in carico del change in essere.

Per il primo punto è necessario individuare una regola per garantire l'avvenuta identificazione.

Un'idea potrebbe essere quella di prevedere un controllo automatico da parte di EBR sull'avvenuta identificazione di tutti i materiali previsti per la lavorazione del codice in oggetto, sia nel confezionamento primario che nel confezionamento secondario.

Come ulteriore sviluppo di tale soluzione tecnica, si potrebbe anche prevedere un controllo periodico da parte di EBR della quantità di materiale identificato rispetto alla quantità di pezzi prodotti, sfruttando il contatore dei pezzi citato nel paragrafo precedente.

Il sistema EBR potrebbe quindi generare un alert nel caso in cui si venisse a creare la condizione seguente: *pezzi prodotti > materiali identificati*.

Per il secondo punto, con il nuovo sistema questa criticità può essere risolta mediante la comparsa di un alert con il testo relativo al change e con una firma di presa visione da parte dell'operatore.

A livello di modellizzazione del processo, tale controllo andrebbe inserito sia nell'Unit Procedure relativa al confezionamento primario che in quella del confezionamento secondario e, in particolare nell'operation relativa all'apertura del lotto.

La fase specifica in cui inserirlo è quella in cui il sistema richiama i dati relativi al numero di lotto, la data di scadenza e il prezzo dal software ERP.

Anche in questo caso è stato creato un workflow per simulare tale scenario.

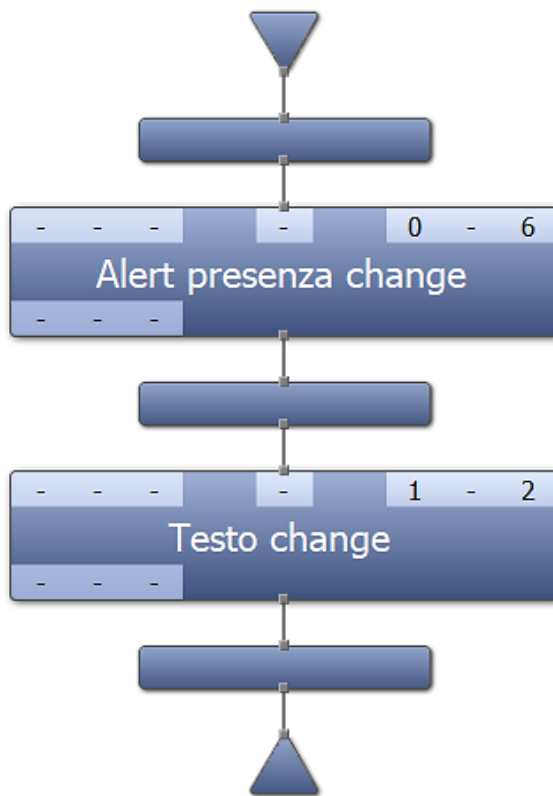


Figura 42-Workflow change

L'output che ci si aspetta di ottenere è il seguente:

- Alert presenza change:



Figura 43-Output alert change

- Testo del change:

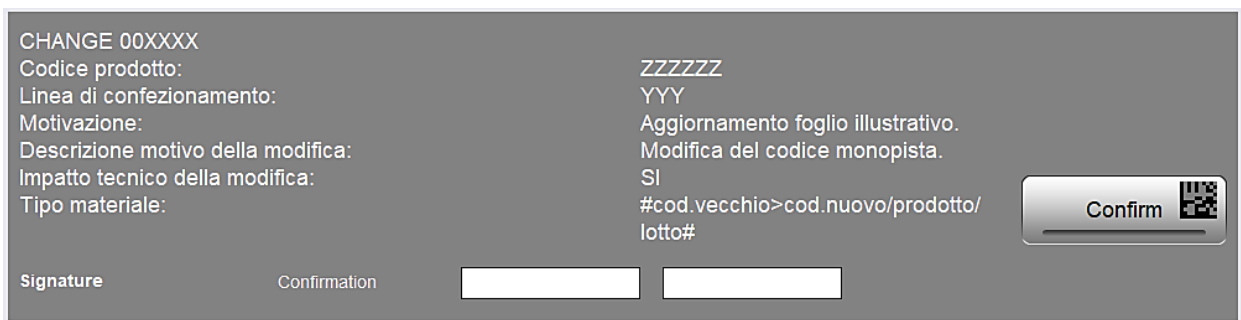


Figura 44-Output testo change

Attraverso questa soluzione si è certi che l'operatore sia a conoscenza del change e possa agire di conseguenza.

Inoltre, la firma permette di mantenere un certo grado di tracciabilità delle operazioni, ricostruendo la storia del lotto quando necessario.

6.4.2 Disposizioni di confezionamento e modulo controllo dati variabili

Il discorso relativo alle disposizioni di confezionamento e al modulo di controllo dati variabili al cambio lotto/prodotto è di gran lunga più corposo e articolato rispetto al pre-ODL.

Considerando i dati raccolti e analizzati nel capitolo precedente, è possibile notare che il tempo necessario per l'allestimento e l'utilizzo di tale documentazione è circa 15 minuti.

Le disposizioni di confezionamento sono necessarie perché il metodo conosce i dati variabili (lotto, prezzo e data di scadenza) tramite l'integrazione con il sistema ERP, ma non conosce la modalità di marcatura.

Inoltre, è importante sottolineare che il modulo di controllo dati variabili al cambio lotto/prodotto è presente nella maggior parte delle linee, dove l'impostazione delle marcature avviene manualmente e dove la linea non è direttamente interfacciata con il sistema ERP.

Le disposizioni di confezionamento sono create dall'ente Packaging Engineering sulla base delle indicazioni dettate dal Regolatorio¹⁵ e dal dossier¹⁶.

Di seguito il contenuto e dove vengono reperite le informazioni per la loro creazione:

- Modalità di marcatura: viene definita sulla base dello standard tecnico di ciascuna linea di confezionamento e dell'artwork, ossia il disegno riportante la grafica del materiale.
- Contenuto dell'astuccio: ad esempio il numero di blister per scatola e il numero di unità per blister. Sono dati recepiti dal sistema ERP.

¹⁵ Ente che risponde agli obiettivi degli organismi di governo per la tutela della salute pubblica garantendo sicurezza ed efficacia dei prodotti del settore.

¹⁶ Documento contenente la ricetta, i controlli e le analisi da eseguire per il rilascio del lotto, oltre alle regole imposte dall'AIFA, dai fornitori e dal paese di destinazione.

- Dimensione del foglio illustrativo: recepita dal sistema ERP.
- Codice monopista: è contenuto nell'artwork.
- AIC bollino: è contenuto nel sistema ERP.
- Modalità di allestimento pallet: è contenuta nel sistema ERP.

Le disposizioni di confezionamento contengono anche gli spazi necessari per applicare gli esempi di marcatura eseguiti prima di avviare il lotto.

Al fine di eliminare le DC, è necessario innanzitutto che il sistema EBR riceva direttamente tutti i dati necessari per l'attrezzaggio della linea. Nel dettaglio, all'operatore devono essere visibili tutte le modalità di timbratura, tutti i codici monopista, l'AIC bollino, il contenuto dell'astuccio, la dimensione del foglio illustrativo e la modalità di allestimento pallet. Per ottenere questo, è necessaria la creazione di un'interfaccia tra l'attuale fonte di ciascuna informazione ed il sistema EBR.

In aggiunta, per l'eliminazione delle disposizioni di confezionamento occorre trovare una soluzione alternativa all'applicazione degli esempi di marcatura, che consenta comunque di eseguire il controllo di conformità prima dell'avvio del lotto e di mantenerli archiviati unitamente al batch record. Le idee emerse durante le riunioni del team di lavoro sono principalmente due:

- Effettuare delle foto degli esempi richiesti e allegarle in maniera digitale al metodo sul sistema EBR;
- Utilizzare i campioni destinati all'archivio.

La scelta tra le 2 soluzioni è correlata alla seguente condizione, specifica per linea:

1. È necessario il controllo della modalità di marcatura;
2. Non è necessario il controllo della modalità di marcatura.

Il primo scenario si verifica quando la linea non è direttamente interfacciata con il sistema ERP ed è quindi necessario eseguire il controllo delle marcature prima di procedere con la lavorazione; in tal caso occorre avere a disposizione il campione, anche in formato digitale mediante una foto.

Al contrario, il secondo scenario si verifica quando tutte le informazioni da stampare vengono trasferite direttamente da ERP a EBR e controllate in automatico, pertanto non è necessario eseguire il controllo; in questo caso tutti i controlli prima del rilascio del lotto

potrebbero essere eseguiti sui campioni di archivio, i quali rimangono disponibili fino ad un anno dopo la data di scadenza del prodotto.

Ad oggi, la decisione è stata avviata e nei prossimi mesi si discuterà sulla soluzione migliore da adottare tra le due (in accordo con i controlli che devono essere eseguiti) o se è il caso di adottare un approccio ibrido in relazione alla linea.

Per quanto concerne il modulo di controllo dati variabili al cambio lotto/prodotto, è stato introdotto anni fa per ridurre il rischio di errore nell'impostazione manuale dei sistemi di stampa in linea; quindi, non è consigliata la sua eliminazione, ma potrebbe essere digitalizzato.

Anche in questo caso, le possibilità emerse sono due:

- Compilazione digitale sia nel verso di lettura che nel verso opposto;
- Compilazione digitale nel verso di lettura e capovolgimento automatico da parte del sistema.

Entrambi gli scenari implicano la compilazione digitale, con la differenza che nel secondo caso è il sistema che automaticamente scrive i dati nel verso opposto e l'operatore esegue solo il controllo.

In tutti i casi appena citati, è fondamentale che al sistema EBR arrivino le informazioni sulla modalità di marcatura.

Sono fasi che vanno inserite all'interno dell'OP di inizio lotto sia del confezionamento primario che del confezionamento secondario.

Come nei casi precedenti, di seguito è proposto un esempio di come potrebbero essere implementate e poi visualizzate in linea le operazioni relative alle disposizioni di confezionamento e al modulo di controllo dati variabili al cambio lotto/prodotto.

In particolare, l'esempio fa riferimento al secondo scenario del modulo di controllo, ossia il caso in cui l'operatore deve compilarlo sia nel verso di lettura che in quello opposto.

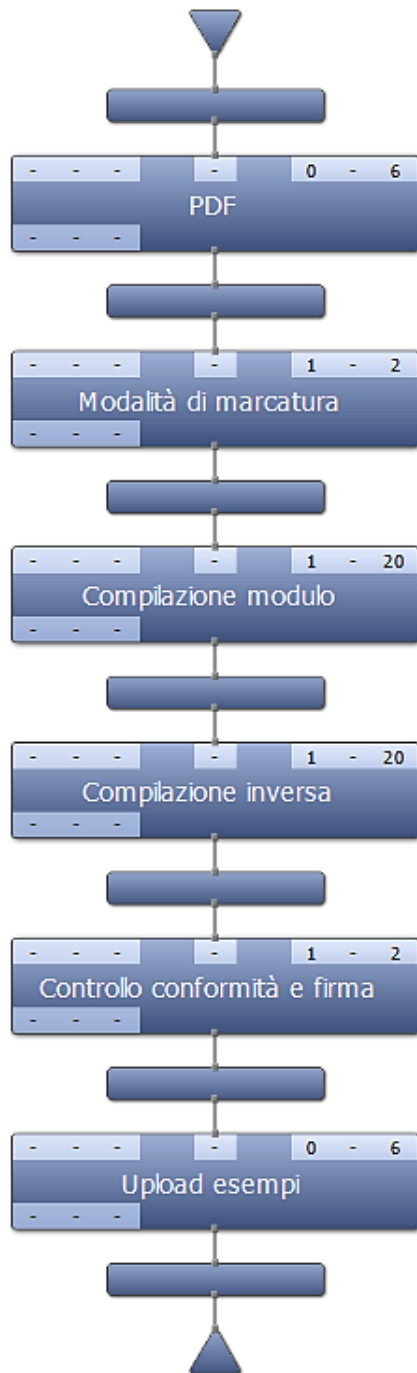


Figura 45-Workflow DC e modulo

In linea:

- PDF:

Selezionare il pulsante e aprire il file per visualizzare la modalità di marcatura

Select ...  Confirm 

Figura 46-Output selezione file con modalità di marcatura

- **Modalità di marcatura:**

ESEMPIO TIMBRATURA ASTUCCIO

LOTTO: ØØØØ
DATA SCADENZA: MM/YYYY

Legenda:
ØØØØ = lotto in 4 cifre
MM = mese in 2 cifre
YYYY = anno in 4 cifre

CODICE MONOPISTA ASTUCCIO: | | | |

Signature Confirmation


Confirm 

Figura 47-Output file modalità di marcatura

- **Compilazione del modulo:**

Scrivere i dati variabili secondo la modalità di timbratura presente sulle disposizioni di confezionamento

Esempio 1:

Esempio 2:

Data: ...


Confirm 

Figura 48-Output compilazione modulo parte 1

- **Compilazione inversa:**

Riscrivere gli stessi dati al contrario, dal primo valore a destra all'ultimo a sinistra per ciascuna riga

Esempio 1:

Esempio 2:

Data: ...


Confirm 

Figura 49-Output compilazione modulo parte 2

- Controllo della conformità e firma del caposquadra:

Verificare la conformità degli esempi di marcatura e del modulo di controllo dati variabili al cambio lotto/prodotto
E' richiesta la firma del caposquadra

Signature Confirmation


Confirm 

Figura 50-Output controllo conformità e firma

- Upload (caricamento) degli esempi:

Fotografare e caricare gli esempi di marcatura

Load  Confirm 

Figura 51-Output upload esempi

CONCLUSIONI

L'obiettivo del presente lavoro di tesi è stato quello di analizzare lo stato dell'arte dei flussi documentali che ruotano attorno al processo di confezionamento eseguito nello stabilimento Angelini Pharma di Ancona, evidenziandone le criticità e valutando costi-benefici delle possibili soluzioni tecniche implementabili attraverso il nuovo EBR.

Dall'analisi effettuata è possibile notare che, relativamente alla documentazione necessaria per il campionamento del prodotto da utilizzare per le verifiche analitiche, le attività che hanno maggiore impatto in termini di tempo sono:

1. Utilizzo dei documenti in linea;
2. Allestimento dei documenti.

Come riportato nel Diagramma di Pareto (paragrafo 5.7.4), insieme rappresentano circa l'84% del tempo totale osservato per le attività che utilizzano tale documentazione.

Nello specifico dell'allestimento, estendendo il discorso anche al pre-ODL e alle disposizioni di confezionamento/modulo di controllo, l'occupazione della risorsa per l'esecuzione di tale attività ammonta a circa il 14% annuale mentre il tempo giornaliero è di circa il 15% rispetto al totale.

Nel restante tempo della giornata, tale persona si occupa di effettuare una review preliminare del batch record della lavorazione del lotto.

Nell'ottica del progetto, questa attività non sarebbe più necessaria in quanto l'obiettivo è quello di eseguire una "Review by exception", ossia il solo controllo di eventuali anomalie o disallineamenti evidenziati da EBR.

Quindi, attraverso la digitalizzazione, il tempo impiegato dalla risorsa che allestisce la documentazione cartacea e ne esegue la review preliminare verrebbe azzerato, comportando un vantaggio in termini di riallocazione della stessa.

A livello qualitativo invece, l'attività che risulta comportare il maggior numero di non conformità è l'attività di allestimento della documentazione; la digitalizzazione permetterebbe di irrobustire ulteriormente il processo azzerando il rischio di errori, evitando inefficienze e sprechi per il ripristino delle condizioni standard ed aumentando il grado di

flessibilità attraverso il passaggio diretto delle informazioni e l'esecuzione delle operazioni direttamente sulla linea.

Oltre agli aspetti citati, questo progetto comporta una serie di conseguenze che riguardano:

- **Archiviazione:** rendendo tutto digitale è possibile avere un report del lotto esclusivamente in formato elettronico, riducendo drasticamente sia l'impatto ambientale dovuto all'utilizzo di carta sia lo spazio fisico utilizzato per l'archiviazione dei documenti. Infatti, attualmente i batch record revisionati seguono un flusso che prevede una prima archiviazione in appositi armadi presenti nell'ufficio dell'Assicurazione Qualità fino al termine dell'anno, un successivo spostamento in altri armadi nell'ufficio adiacente per un ulteriore anno e, infine, l'archiviazione vera e propria nell'archivio centrale dove rimangono per diversi anni.
- **Procedure aziendali:** l'implementazione del nuovo sistema EBR comporta dei cambiamenti a livello di operatività, rendendo necessaria l'attività di revisione di tutte quelle procedure aziendali in cui il sistema e la documentazione sono coinvolte.
- **Formazione del personale:** insieme al punto precedente, è necessario attuare un piano di formazione per tutto il personale sui cui tale cambiamento avrà impatto.
- **Metodi alternativi in caso di down dei sistemi:** deve essere garantita una continuità della produzione anche in caso di malfunzionamenti di uno o più sistemi mediante la metodologia adottata oggi o con soluzioni alternative. Questo tavolo di discussione non è ancora stato aperto, ma sarà sicuramente affrontato nei prossimi mesi.

In conclusione, i benefici che può presentare un progetto di digitalizzazione di questa portata sono molteplici e, se implementato correttamente, può portare all'azienda immediati risultati in termini economici ed un incremento di competitività nel medio-lungo periodo.

BIBLIOGRAFIA

- G. Hole, A. S. Hole, I. McFalone-Shaw, *Digitalization in pharmaceutical industry: What to focus on under the digital implementation process* in “*International Journal of Pharmaceutics*” (Volume 3, anno 2021)
- N. S. Arden, A. C. Fisher, K. Tyner, L. X. Yu, S. L. Lee, M. Kopcha, *Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: Preparing for the smart factories of the future* in “*International Journal of Pharmaceutics*” (Volume 602, anno 2021)
- *Procedure aziendali e documenti ufficiali*
- Simoncini Michela, *Materiale del corso di Gestione Industriale della Qualità* (A.A.2021/2022)

SITOGRAFIA

- <https://www.iwolm.com/blog/il-metodo-pdca-o-ruota-di-deming/>
- <http://oldwww.unibas.it/utenti/dinardo/qualit%C3%A0a.pdf>
- <https://www.industry4business.it/industry-40-library/mes-manufacturing-execution-system/>
- https://www.farindustria.it/app/uploads/2021/07/FM_Brochure2021.pdf
- <https://www.farindustria.it/app/uploads/2022/07/IndicatoriFarmaceutici2022.pdf>
- https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en
- <https://www.farmaceuticayounger.science/blog/2018/02/la-corretta-documentazione-cgmp-in-unazienda-farmaceutica>
- <https://qualitysystems.it/la-gestione-di-una-sop-dalla-stesura-allarchiviazione/>
- <https://medium.com/@QualitySystemsSrl/51-qual-%C3%A8-la-corretta-gestione-gmp-dei-reclami-80caec0763db>
- <https://www.klan.it/integrita-dei-dati-ebr-barch-record-data-integrity/>
- <https://www.s4bt.it/principi-alcoa-data-integrity/>
- <https://www.angelinipharma.it/>
- <https://sites.unimi.it/gazzalab/wordpress/wp-content/uploads/2011/12/12-Documentazione-GMP-Batch-Record-e-PQR.pdf>
- <https://www.klan.it/batch-record-elettronico-vantaggi-e-impatti-sulle-imprese/>

- <https://sites.unimi.it/gazzalab/wordpress/wp-content/uploads/2011/12/Batch-Record1.pdf>

RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare la professoressa Michela Simoncini, non solo per essere la relatrice di questo elaborato, ma anche per tutta la disponibilità e l'aiuto che mi ha fornito in questi mesi.

Un ringraziamento speciale alla mia tutor aziendale, nonché correlatrice, Pamela Cerasa, per il supporto e i preziosi consigli che mi ha dato durante la mia permanenza in azienda.

Vorrei ringraziare l'azienda Angelini Pharma per la bellissima esperienza che mi ha dato modo di vivere in questi mesi e per avermi offerto la preziosa opportunità di rimanere.

Ringrazio in particolare Anna Rita e tutti i colleghi e le colleghe dell'Assicurazione Qualità e del Quality System dello stabilimento di Ancona, per aver contribuito alla mia formazione e per avermi fatto integrare in un mondo a me totalmente nuovo e sconosciuto, fornendomi i giusti strumenti.

Ringrazio tutte le persone che in questi anni mi sono state accanto, in particolar modo la mia famiglia e Andrea.