



# 59° SIMPOSIO AFI RIMINI 5 · 6 · 7 GIUGNO 2019



Associazione Farmaceutici Industria

Strategie di innovazione e globalizzazione per l'Industria Farmaceutica



## DIAMO VOCE ALLE 10 NOVITA' TECNOLOGICHE

**GIOVEDÌ 6 GIUGNO - DALLE 14.00 ALLE 15.30**

### Sala del Tempio 1

**Moderatori:**

**M. Carazzone - AFI  
G. La Grasta - AFI**

- **NEOTRON PHARMA** Gestione di un'emergenza a carattere analitico: approccio metodologico seguito e case study
- **STEVANATO GROUP** Flexibility in visual inspection systems: from the bench vision unit to CVT Core
- **KUEHNE + NAGEL** Approccio innovativo utilizzato nella gestione di attività di contract logistics
- **IMA** Accelerazione del processo di liofilizzazione tramite Spray Asettico in Continuo
- **PALL BIOTECH** Cadence™ Virus Inactivation System

### Sala del Tempio 2

**Moderatori:**

**A. Bartolini - AFI - CIT  
A. Danese - AFI**

- **SHIMADZU ITALIA  
SHIMADZU EUROPA** Providing intelligence to analytical systems, a few examples from recent releases
- **INPHARMATIC** Inpharmatic loi - La soluzione paperless per la Data Integrity di tutti gli strumenti semplici
- **SEA VISION** YUDOO (Do, Limitless)
- **SIEMENS** MindSphere - La soluzione Internet of Things per l'Industria 4.0
- **SCHNEIDER ELECTRIC** EcoStruxure per Pharma 4.0: Dalla Augmented and Virtual Experience alla Human Experience

*Eventuali domande o discussioni a seguito dell'intervento potranno poi essere approfondite presso lo stand dell'Azienda.*

NOVITA' TECNOLOGICHE



## **GESTIONE DI UN'EMERGENZA A CARATTERE ANALITICO: APPROCCIO METODOLOGICO SEGUITO E CASE STUDY**

### **Alessandro Lombardi**

Neutron Pharma

Sempre più spesso l'industria farmaceutica si deve confrontare con la gestione di emergenze legate ad APIs forniti da aziende indiane e cinesi.

A seguito di ispezioni da parte della autorità regolatorie (EMA e FDA) sono state riscontrate gravi carenze GMP o problematiche relative alla presenza di impurezze impreviste.

I casi dell'Istamina nella Gentamicina e Nitrosamine nei Sartani sono quelli che recentemente hanno maggiormente impattato sulla disponibilità del farmaco sul mercato e sulla crisi che le aziende hanno dovuto affrontare.

(Ref. Warning Letter - Zhejiang Huahai Pharmaceutical MARCS-CMS 566685 - 29/11/2018)

Scopo della presentazione sarà descrivere le varie fasi in cui si è approcciata la problematica per fornire risposte e supporto al cliente.



# FLEXIBILITY IN VISUAL INSPECTION SYSTEMS: FROM THE BENCH VISION UNIT TO CVT CORE

## Gaetano Baccinelli

Stevanato Group

The pharma industry is facing a number of changes and suppliers are called to solve new challenges and offer flexible and reliable systems to adapt new requirements.

Production of smaller batches, growth of injectable drugs, emerging biopharma and self-administration are just some of the main trends recently affecting manufacturing processes. Flexible manufacturing solutions and state-of-the-art technologies must be adopted to achieve tight inline controls, obtain the highest detection rates together with lowest false rejection rates on visual inspection processes.

Stevanato Group can effectively answer to these requirements offering the best-suited visual inspection solutions, ensuring effective product integrity. We will illustrate the latest developments focusing on:

- Bench top vision unit, a multifunctional analysis equipment enabling smooth transition from laboratory early development work, to commercial production
- Automatic Vision Inspection machines suitable for both, liquid and lyo products, with dedicated solutions responding to geographical areas with different access to healthcare
- CVT Core, an automatic high-speed vision inspection machine designed to process different containers (ampoules, vials, cartridges, syringes) on the same platform.



# KUEHNE + NAGEL VUOLE ILLUSTRARE IL SUO APPROCCIO INNOVATIVO UTILIZZATO NELLA GESTIONE DI ATTIVITÀ DI CONTRACT LOGISTICS

## Riccardo Maffucci, Davide Albanesi

Kuehne + Nagel Italia

Grazie alla funzione aziendale del KNPS (Kuehne + Nagel Production System), Kuehne + Nagel ha introdotto diverse innovazioni nei propri magazzini tra cui spiccano:

- I Co.Bot : collaborative robot applicati in ambito di logistica farmaceutica
- I droni per la gestione degli inventari
- Le macchine automatiche AGV per la gestione delle attività di approntamento spedizione
- I sistemi di Voice Picking per una maggiore accuratezza nelle fasi di allestimento dell'ordine
- Completa integrazione tra i sistemi di warehouse management system e transport management system per una tracciabilità dei prodotti lungo la filiera logistica & distributiva

Nel corso del 2017, Kuehne + Nagel ha vinto il Premio del Logistico dell'anno – Sezione Innovazione – assegnato da Assologistica per l'introduzione del Co.Bot a supporto dell'attività di confezionamento dei prodotti presso il Polo Logistico Pharma di Stradella (PV) dedicato alla gestione del Cliente Roche Diabetes Care.

Spesso innovazione non è solo innovazione tecnologica legata ai macchinari ma è anche innovazione di processo a supporto di completi ridisegni della supply chain; in diversi casi, anche relativi al Mercato Pharma, Kuehne + Nagel ha supportato i propri Clienti nel ridisegno Europeo delle loro Supply Chain semplificando i Modelli di Gestione e razionalizzando i Magazzini presenti sul territorio. Durante l'evento, Kuehne + Nagel illustrerà dei case studies in fase di implementazione.



# ACCELERAZIONE DEL PROCESSO DI LIOFILIZZAZIONE TRAMITE SPRAY ASETTICO IN CONTINUO

**Filippo Naso**

Ima

Il processo di liofilizzazione è stato e continua ad essere tradizionalmente un processo discontinuo per batch che lo ha reso impegnativo e dispendioso in termini di tempo e di energia utilizzata (Rambhatla et al., 2003; Liu et al., 2008).

Mentre l'uso delle nuove tecnologie analitiche di processo hanno aiutato a comprendere meglio il processo con esperienze dirette sul campo, ancora oggi molti dei processi di liofilizzazione sono gestiti in modo conservativo, rendendoli intrinsecamente inefficienti.

L'approccio tradizionale è tendenzialmente legato alla mancanza di conoscenza dei limiti delle stesse apparecchiature nelle diverse dimensioni, ma principalmente dovuta alle difficoltà del prodotto stesso da liofilizzare. Ad esempio, un prodotto con una maggiore concentrazione di principio farmaceutico attivo potrebbe essere processato con volumi di riempimento inferiori, ma a svantaggio di una maggiore resistenza del cake del prodotto.

Nell'approccio tradizionale, il prodotto viene riempito in flaconi o in contenitori posti direttamente sulle piastre del liofilizzatore. La velocità di essiccazione viene controllata impostando la temperatura delle piastre e la pressione della camera di liofilizzazione. Nail, nel 1980 ha identificato uno scarso contatto termico tra la piastra ed il flacone/contenitore, definendola come "Resistenza limitante della velocità al trasferimento di calore".

Inoltre, in tale configurazione, la velocità di essiccazione è in funzione del fronte più freddo nel volume del prodotto, ovvero il fronte di sublimazione. Recenti scoperte (Ganguly et al., 2013) hanno dimostrato l'importanza delle radiazioni nell'ambiente a bassa pressione che possono essere efficientemente utilizzate per accelerare il processo.

Con tali risultati, risulta evidente che anche se la nostra comprensione del processo è migliorata notevolmente, la sua applicazione nella progettazione e nella configurazione di apparecchiature di processo risulta ancora inefficiente. Pertanto, è necessario ripensare al processo di trasferimento di calore e di massa per rendere il processo più efficiente.

La liofilizzazione Spray può avere un impatto trascendente sull'efficienza del processo relativo allo stoccaggio di sostanze medicinali biologiche, sistemi inalatori, antibiotici per lo stoccaggio in bulk, ecc., con capacità di dosaggio diretto della polvere direttamente nei sistemi di contenimento dei prodotti.

Il nuovo approccio sulla liofilizzazione Spray si concentra sull'utilizzo di tecniche sistematiche per lo sviluppo di un processo aseptico e continuo, ma delicato, con l'obiettivo di raggiungere un'elevata produttività ed efficienza del ciclo. Ad esempio, la capacità di comprendere la modalità del congelamento della soluzione da liofilizzare è fondamentale per poter ottenere un processo controllato di liofilizzazione Spray, e produrre conseguentemente un prodotto uniforme.

A questo scopo, viene utilizzata una fotocamera ad alta velocità con tecniche di elaborazione delle immagini che possa aiutarci a comprendere innanzitutto le caratteristiche del prodotto ottenuto con la liofilizzazione Spray. Gli algoritmi sono convalidati per quantificare la distribuzione delle dimensioni del prodotto e sono fondamentali per un'accurata scalabilità del processo. La presentazione in oggetto illustrerà sia il processo che le apparecchiature utilizzate nella generazione di particelle liofilizzate (LYO sfere) in modo continuo e uniforme. Infine verranno presentati i limiti di tale processo.



# CADENCE™ VIRUS INACTIVATION SYSTEM

## Marco Sanvito

Pall Biotech

The Cadence Virus Inactivation (VI) system is a fully automated system that provides the ability to perform low pH virus inactivation to an incoming elution stream continuously, with minimal operator involvement.

### Overview

Low pH virus inactivation has traditionally been a labor intensive task, involving a sequence of manual operations. The Cadence Virus Inactivation system takes this proven methodology and fully automates the process. The progress toward unit operation integration and parallel continuous processing makes the adoption of an automated methodology necessary, with the added benefits of reduced operator error and more repeatable operations.

It can easily process as standalone system or with a batch chromatography system. Automation of the manual operations of elution collection, titration to low pH, hold, titration to high pH, and then transfer out. The system comprises of a control unit which attaches to one or two system specific Allegro™ single-use mixers dependent on the application. The specification of the manifolds currently supports 24 hours continuous operation.

### Benefits

- Designed for integrated unit operation.
- Fully automated for true continuous processing.
- Reduced risk of operator error.
- Ability to operate in batch or continuous mode for flexible facility fit.

### Software

The software represents the latest generation of the Pall automation philosophy; such that all interactions and workflows have been carefully designed and tested to minimize operator error and allow easy interaction with the system. The program comes with inbuilt sequences for both batch and continuous operation, which can be fully configurable to meet all process requirements. The system is supplied with an Open Platform Communications (OPC) server to allow easy connection with other units and supervisory control and data acquisition (SCADA) systems.

### Mode of Operation

The fluid flow into and out of the mixer is via the bottom of the unit, using the recirculation loop. The recirculation loop facilitates:

- Entry of externally pumped elutions into the mixer.
- Addition of acid and base.
- Transfer out of treated elution pool after processing.
- Mixing of the elution pool during titrations and hold.
- Sampling of elution pool.

The gentle manner of liquid addition from the bottom of the mixer, combined with close control of the impeller by the control unit allows the transfer, titration and mixing of the elution pool without foaming and splash back – minimizing the risk of carry over between batches of elution.

The system mimics the traditional approach of manual low pH virus inactivation. The collection, low pH titration down, hold and high pH titration are all performed in the same mixer. During continuous operation, when the system has reached steady state, the incoming elution flow is collected into one mixer, while the second mixer processes the collected elutions. The system can operate with only one mixer attached, facilitating batch operations. A dedicated method template is included within the software to allow easy configuration. The Cadence VI system can process elutions at a rate of up to approximately 30 L/hr. The flow rate that the system can accommodate is dependent on titration behaviors, incubation time and other upstream process conditions.



## PROVIDING INTELLIGENCE TO ANALYTICAL SYSTEMS, A FEW EXAMPLES FROM RECENT RELEASES

### Erxleben, Björn-Thoralf

Shimadzu Italia S.r.l. / Shimadzu Europa

Analytical instruments, especially new released ones shall work under routine conditions robust and reliable, provide nearly zero downtime and requires less maintenance. Features to check status of maintenance parts and count operation time, injections and solvent amount are common. Instruments are equipped with own processors and memory to track actions and conditions.

Self diagnosis and recovery for analytical instruments can help to fulfill the needs of maintenance free 24-7 work, even the way to a operators intervention free analytical system has just started.

Judgement of releases, automation of data processing are an other step on this pathway. Combining simple user interface with learning machine algorithm's is able to judge about results based on references and provide results based on learned examples. Hereby complex data can be taken and compared, which would be not possible easily for an operator just visually compare data.

New technologies and developments enable to add new and unique features to specialised systems and will improve the market acceptance to even special or 'niche' solutions.



# INPHARMATIC **loi** – LA SOLUZIONE PAPERLESS PER LA DATA INTEGRITY DI TUTTI GLI STRUMENTI SEMPLICI

## Emmanuele Dicerto

Inpharmatic

Gli strumenti semplici, come **bilance**, **pHmetri** o **conduttivimetri** sono tra i più difficili da mettere in conformità alla **Data Integrity**. Le linee guida considerano accettabile che i dati vengano stampati su uno scontrino (formato statico), ma raccomandano che vengano stampati anche i metadati come la data, l'ora e l'identificativo dello strumento. Di conseguenza la data e l'ora dello strumento devono essere sincronizzati e bloccati.

Purtroppo, non tutti gli strumenti sono dotati di **password per limitare la modifica di data e ora** ad un utente indipendente. In questo caso è possibile sostituire lo strumento con uno dotato di password, ma è una soluzione costosa e anche se auspicabile per rinnovare il parco strumenti, non sempre risulta economico e in alcuni casi neppure fattibile.

Inpharmatic propone un nuovo software (**loi**) che consente all'operatore, tramite un tablet di **raccogliere automaticamente le misure e tutti i metadati** (operatore, nr. campione/saggio, nr. strumento, data e ora) oltre all'eventuale firma elettronica.

Tutte le informazioni (Dati originali e Metadati) vengono registrate in un DataBase sicuro (SQL).

Questa soluzione consente di eliminare gli scontrini aumentando significativamente l'efficienza, ma soprattutto consente una compilazione veloce e automatica, con meno errori e omissioni, senza bisogno di eventuali fotocopie.

Per l'utilizzo dei dati delle misure sono possibili due scenari quello manuale e quello automatico:

Nello scenario **manuale**, i dati possono essere consultati e rivisti direttamente a video (senza eventuali peregrinazioni per consultare i log book). Oppure, invece di numerosi scontrini, viene stampato un unico riepilogo che può essere aggregato per campione e/o lotto, operatore, strumento, data e ora.

In questo scenario i benefici che comporta l'utilizzo di **loi** consistono in una **semplificazione della revisione** dei dati e nell'eventuale **eliminazione della carta**, e la **generazione degli eventuali log book** degli strumenti che diventano automatici in quanto le informazioni necessarie, incluse verifiche e tarature sono all'interno del DataBase.

Inoltre, rispetto agli strumenti singoli, **loi** riduce le attività di amministrazione, infatti ha una gestione centralizzata degli utenti, associabile a quelli della rete aziendale e non richiede la sincronizzazione della data e dell'ora in quanto usa quella della rete. Mentre strumenti singoli, anche se dotati di password, richiedono una gestione locale delle utenze e la sincronizzazione dell'orario (ad es. al cambio dell'ora legale/solare).

Ancora meglio nello scenario **automatico**, quando il sistema viene collegato a sistemi di livello superiore cui trasferire i dati, come un LIMS (Laboratory Information Management System), un ELN (Electronic Laboratory Notebook), un MES (Manufacturing Execution System) o un EBR (Electronic Batch Record). In questo scenario si evita qualsiasi trascrizione, fonte di inevitabili errori.

Potenzialmente sistemi come un ELN o un EBR, possono essere interfacciati con tutti gli strumenti. Eppure solo raramente capita, perché occorre sviluppare un'interfaccia per ciascuno strumento e questo è costoso e richiede molto tempo. Quindi **loi** è un buon investimento anche nel caso che uno di tali sistemi sia disponibile o ne sia in previsione l'acquisto, basterà infatti implementare una sola interfaccia per collegare anche decine di strumenti.

In conclusione, dallo studio di casi reali, possiamo affermare che se la quantità di strumenti semplici non conformi alla Data Integrity è indicativamente inferiore a 5, una loro gestione procedurale risulta sostenibile. Oltre i 5, conviene valutare l'implementazione del sistema **loi**.





## YUDOO (Do, Limitless)

### Maria Grazia Preda, Sara Napolitano

SEA Vision

Siamo già entrati pienamente nell'epoca dell'industria 4.0, un modello produttivo basato sulla convergenza tra tecnologie digitali, automazione avanzata (robotica, lot..) e Data Science. Il filo conduttore di questo percorso di convergenza è il dato.

Nell'impresa 4.0 Big Data e advanced analytics sono infatti la fonte primaria a cui attingere per rendere la produzione industriale del tutto automatizzata e interconnessa, e permettere alle aziende di innovare più rapidamente attraverso processi decisionali basati sui dati.

#### Yudoo, do limitless

Yudoo è una Suite Software ready-made per la gestione completa dei processi e l'analisi dei dati progettata e sviluppata da SEA Vision per rispondere alle esigenze specifiche delle imprese del settore farmaceutico.

La suite consiste in un ecosistema di 7 moduli - incluso quello di Track & Trace **che si innestano sull'architettura esistente SEA Vision in modo nativo - integrati in una rivoluzionaria soluzione software che consiste in un unico ambiente preconfigurato e pronto per l'installazione.**

#### **Un ecosistema modulare: line management, tracciabilità e Business Intelligence**

#### Yudesk, yurun, yuview

Il pacchetto base consente di acquisire tutti i dati necessari per la configurazione dei parametri di produzione necessari alle macchine di confezionamento farmaceutiche per l'avvio/chiusura lotto e l'ottenimento della reportistica base.

#### Yutrace, yudge

Gli applicativi dedicati alla serializzazione consentono di autogenerare o importare numeri seriali da Enti governativi. Le funzioni di serializzazione sono integrate in yudoo in modo nativo, consentendo così in questo modo di ottimizzare gli investimenti già effettuati per adeguarsi alle normative in materia di tracciabilità del farmaco.

#### Yudrive e yubi

Gli applicativi Yubi e yudrive sono il cuore pulsante della Suite yudoo. Le funzioni di Business Intelligence e Data Analytics consentono di raccogliere, visualizzare e analizzare dati provenienti da qualsiasi macchinario di confezionamento o sistema di visione.

yudoo utilizza nuove tecnologie predittive di Machine Learning e di Intelligenza Artificiale per generare output di advanced analytics, rendendo cioè disponibile dashboard.



# MINDSPHERE - LA SOLUZIONE INTERNET OF THINGS PER L'INDUSTRIA 4.0

## Mattia Lupis

Siemens

Le aziende farmaceutiche richiedono sempre più spesso di connettere le loro macchine in tempi brevi e nel rispetto delle norme di cybersecurity, per trasformare in valore l'enorme mole di dati proveniente dalla fabbrica, basata spesso su un insieme eterogeneo di linguaggi e interfacce. E' in questo modo che, sfruttando i vantaggi della digitalizzazione, è possibile migliorare tutte le fasi del business, orientandosi verso soluzioni che non diventino obsolete in pochi anni e non richiedano necessariamente forti investimenti in IT.

Siemens risponde a queste esigenze con MindSphere, il sistema operativo aperto per l'Internet of Things basato su cloud, che si pone lo scopo di trasformare i dati, provenienti dai sistemi e dalle risorse, in informazioni utili, fornendo agli utilizzatori uno strumento per accedere in maniera plug&play a funzioni di Data Analytics avanzate, per poi ricevere indicazioni concrete su come migliorare i propri processi ed il ciclo di vita degli asset installati: dalla produzione alla distribuzione, è possibile ottimizzare l'efficienza operativa ed energetica degli impianti e degli edifici, ridurre i tempi di fermo, implementare processi predittivi e sviluppare nuove funzionalità, servizi e modelli di business a seconda delle proprie esigenze.

MindSphere è una piattaforma strategica nell'ottica della digitalizzazione e dell'Industria 4.0 e si applica in maniera trasversale a svariati ambiti applicativi, dal mondo dell'industria, dell'energia, fino al building automation e, di conseguenza, consente di utilizzare il know-how di tutte le linee di business di Siemens.

L'obiettivo è di sfruttare le competenze in ambito di elettrificazione e automazione sviluppate da Siemens negli anni e tradurle in soluzioni digitali, attraverso applicazioni e componenti disponibili in modalità "Software as a Service" sulla piattaforma.

Lo standard aperto è un'importante caratteristica del sistema che lo differenzia rispetto ad altre soluzioni presenti sul mercato: MindSphere può infatti raccogliere dati anche da elementi di terze parti, inoltre è facilmente integrabile con database esistenti, cloud-based o locali come ERP, CRM o MES.

La Cyber Security è infine un tema fondamentale in quanto la piattaforma, sviluppata in conformità alla ISO/IEC27001 e IEC62443, prevede tutte le caratteristiche di protezione degli accessi non autorizzati e garantisce una disponibilità sicura del dato.



# ECOSTRUXURE PER PHARMA 4.0: DALLA AUGMENTED AND VIRTUAL EXPERIENCE ALLA HUMAN EXPERIENCE

**Manuela Bellavigna, Filippo Martelli**

Schneider Electric

**EcoStruxure™ per Pharma 4.0** è la piattaforma di Schneider Electric che connette soluzioni operative all'avanguardia con le tecnologie digitali più innovative, consente infatti di utilizzare le tecnologie abilitanti della realtà aumentata e della realtà virtuale per attività di manutenzione, per formazione in modalità 'Try & Fail' per aree sterili, in ambiente virtuale o addirittura per progettare in ambiente virtuale un nuovo reparto produttivo, dati real-time e oggetti virtuali sono sovrapposti alla realtà

La realtà aumentata e la realtà virtuale sfruttano le potenzialità dei big data ed abilitano un nuovo modo di lavorare tramite un training immersivo, rendendo gli operatori di manutenzione, engineering e qualità indipendenti e guidati nell'eseguire procedure di manutenzione, controllo e qualità, oltre ad avere più efficienza e ridurre i tempi di diagnostica e risoluzione di anomalie.

Per chiunque usi un device mobile nelle sue attività quotidiane, la realtà aumentata offre infatti un modo completamente nuovo di lavorare con le macchine ed eseguire i propri compiti.

Le tecnologie dei device mobili si uniscono all'accesso a nuove fonti di dati in tempo reale e nella conversione di questi dati in visualizzazioni e/o grafici. Questo consente agli operatori di avere una visione che fonde due mondi, permettendo loro di vedere dall'esterno e virtualmente "dentro" una macchina o una camera sterile evitando così il rischio di contaminare l'ambiente.

La realtà virtuale a immersione fornisce un ambiente tridimensionale simile a quello reale per la formazione, il collaudo e la simulazione del processo, delle procedure di sicurezza dell'impianto, anche per località remote o difficili da raggiungere o per progettare una nuova linea produttiva o un nuovo reparto.

La realtà aumentata per un locale classificato diventa quindi un unico strumento semplice ed intuitivo che consente di:

- Visualizzare parametri critici con diagnostica immediata e diagnostica estesa
- Effettuare un monitoraggio energetico per utenze e ambienti
- Accesso digitale alla Control room per il controllo dei parametri critici, acquisiti e tracciati sotto Audit Trail (BMS e EMS) mantenendo la compliance 21CFR Part 11(GAMP)
- Consultazione semplice ed intuitiva, direttamente sul tablet, dell'audit trail
- Calibrazione in real time degli ingressi analogici del sistema
- Visualizzazione dati di progetto / accesso ad applicazione BIM
- Procedure guidate di manutenzione
- Accesso immediato alle variabili di processo e alla documentazione
- Riduce la possibilità di errori nel corso dell'attività manutentiva indicando il dispositivo corretto e guidando l'utente passo-passo nel completamento di procedure guidate.

**Dalla Augmented and Virtual Experience alla Human Experience: informazioni giuste al momento giusto per il supporto alle decisioni, dall'Operatore al Manager, all'Ente Regolatorio.**