

Lo standard S88.01 nell'industria farmaceutica

di Maurizio Mangiarotti e Marco Rizzi

Nell'automazione degli impianti farmaceutici assume sempre maggiore importanza la possibilità di utilizzare programmi batch basati sullo standard Ansi-Isa S88.01.

Lo stabilimento Merck Sharp & Dohme Italia di Pavia, nell'ambito di un progetto innovativo di espansione dei sistemi produttivi, ha fatto dello standard S88.01 la base per un nuovo modello di sistema produttivo a gestione modulare. Il sistema offre elevate garanzie di sicurezza sul controllo del processo e al contempo grande flessibilità nella gestione delle ricette e delle apparecchiature: il tutto con un netto miglioramento nella gestione delle unità produttive.

Dopo un lungo periodo di gestazione, nel febbraio 1995, è stata approvata la versione finale delle normative Ansi-Isa S88.01 che forniscono le direttive per la realizzazione di un sistema di controllo per impianti di tipo batch.

Lo scopo era: "define reference models for batch control as used in the process industries and terminology that helps explain the relationship between these models and terms." Più precisamente definiscono modelli e terminologie standard per la definizione dei requisiti del controllo batch per un impianto manifatturiero.

Le S88.01, per quanto riguarda i modelli e la terminologia, in realtà non fanno altro che enfatizzare le Gmp per l'implementazione e la conduzione di un impianto manifatturiero di tipo batch. Possono essere utilizzate per migliorare il controllo di impianti batch esistenti ma, soprattutto, possono essere applicate indipendentemente dal livello di automazione esistente nell'impianto.

Di seguito è riportato cosa *non* fanno le S88.01.

- Per prima cosa non suggeriscono un'unica via per implementare il controllo batch. In altre parole non garantiscono il risultato di un progetto.
- Non costringono ad abbandonare il modo in cui si è abituati ad affrontare lo sviluppo dei processi batch.
- Non restringono gli spazi per nuovi sviluppi nei controlli batch.

Un impianto produttivo di tipo batch ha una struttura che deve rispecchiarsi nel sistema di controllo. Questa struttura è suddivisa in due parti principali: i componenti fisici dell'impianto (equipment) e le procedure operative (procedure).

I componenti fisici (Physical Model) vengono definiti come:

M. Mangiarotti, Merck Sharp & Dohme Italia SpA, Automation Department; M. Rizzi, Rockwell Automation, Application & Marketing Manager, Process Control.

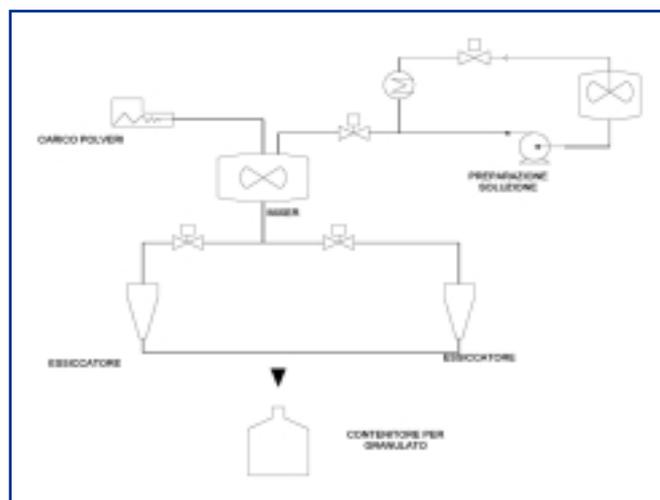


Figura 1 - Granulazione a letto fluido

- Process Cell, area di impianto funzionalmente completa;
- Unit, un'unità di impianto con funzionalità proprie (ad esempio reattore o mixer);
- Equipment Module, gruppo di dispositivi con funzioni specifiche (ad esempio il controllo temperatura);
- Control Module, apparecchiatura (ad esempio una valvola).

I processi produttivi

I processi produttivi possono essere sintetizzati in tre categorie: continui, discreti e batch.

Continui - In un processo continuo i materiali utilizzati passano attraverso un unico equipment di processo in modo continuo, una volta stabilito il flusso di processo la natura dello stesso non è legata al tempo delle operazioni effettuate.

Discreti - I processi discreti interessano equipment che utilizzano sempre lo stesso tipo di materie prime e sono in grado di fornire sempre lo stesso prodotto, ogni singola parte mantiene quindi la sua identità.

Batch - I processi batch gestiscono la produzione di quantità prestabilite di materiale (batch) utilizzando quantità predefinite di materie prime all'interno di cicli di operazioni predefiniti e utilizzando diversi equipment.

I processi batch differiscono dai processi continui e discreti ma sono anche dotati di alcune caratteristiche di entrambi. Il problema della costruzione e gestione processi batch all'interno delle aziende chimiche, farmaceutiche e alimentari ha sempre creato non pochi problemi ai responsabili incaricati dell'automazione di processo.

I problemi sono sicuramente tanti e talmente legati a quelli che sono i singoli sistemi installati in ogni azienda che si eviterà di entrare nei dettagli ma ci si soffermerà su un problema comune che sicuramente tutti hanno dovuto affrontare, ovve-

ro la gestione delle ricette: Plc o computer.

I Plc offrono sicuramente maggiori garanzie di sicurezza durante il processo rispetto al personal computer ma perdono sensibilmente in flessibilità, ossia l'aumento della flessibilità nelle ricette di un sistema basato su Plc genera di conseguenza un appesantimento del codice con tutti i problemi collegati. Di contro un sistema che si basa sull'interfaccia Pc-Plc sicuramente può offrire risultati migliori in termini di flessibilità e controllo ma può creare altri due tipi di problemi:

- robustezza dei computer che a questo punto diventa una parte altamente critica del processo (l'affidabilità di un computer, nonostante i modelli matematici, rimane in parte non quantificabile);
- necessità di implementare sw custom per la gestione del batch con conseguente carico di lavoro aggiuntivo per le aziende in fase di design, sviluppo debug e convalida.

A seguito di queste problematiche e allo scopo di fornire una soluzione utile alle aziende di processo, il modello di implementazione suggerito dalla normativa Ansi-Isa è stato studiato e sviluppato da alcune aziende produttrici di software (tra le quali la Rockwell Automation las) e ha portato alla creazione di programmi in grado di soddisfare le caratteristiche SP.88.01 (RsBatch).

Il modello farmaceutico

L'esempio del quale ci occuperemo è la granulazione a letto fluido (Figura 1). Senza entrare nel dettaglio del processo farmaceutico ci basti ricordare che viene utilizzata nella produzione di compresse. Si compone sostanzialmente di un serbatoio di preparazione soluzione, una tramoggia o un sistema di carico polveri, un granulatore, uno o più essiccatori e un sistema di scarico verso contenitori di acciaio per il granulato. Il serbatoio di produzione soluzione è dotato di un sistema di controllo della temperatura della soluzione, di un agitatore e di un sistema di carico liquidi, una volta che i liquidi sono stati aggiunti e attraverso un sistema di ricircolo portati a temperatura, vengono trasferiti nel Mixer. Nel Mixer la soluzione viene mescolata alla polvere e dopo un tempo previsto, il granulato ottenuto viene trasferito agli essiccatori per l'asciugatura tramite aria a dewpoint controllato. Dopo la fase di essiccamento il prodotto viene trasferito in contenitori per essere trasportato alla fase successiva del processo.

Studio del processo

Lo studio delle fasi di processo, la loro individuazione, è alla base di una buona riuscita nel lavoro di automazione dell'impianto. Le persone coinvolte in questa fase sono: il *process engineer* e l'*automation engineer*. Entrambi devono collaborare e interagire sin dal primo livello per l'ottenimento di buoni risultati. L'azione consiste nello spezzettare il processo in fasi isolate e analizzarle.

Ad esempio soffermandoci sul serbatoio di preparazione soluzione il processo relativo può essere suddiviso in una serie di azioni successive e collegate (Process Stage):

- 1) aggiunta liquidi;
- 2) ricircolo;
- 3) miscelazione;
- 4) scarico a mixer.

A loro volta ognuna di queste parti, si compone di operazioni. Ogni operazione si compone di azioni. Nella Figura 2 è visibile l'esempio relativo alla fase di aggiunta acqua.

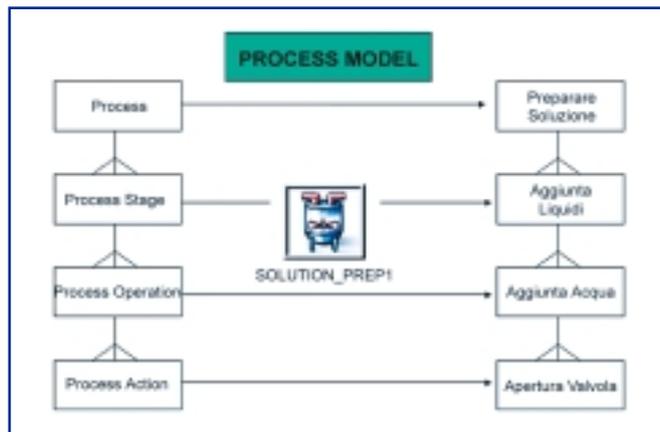


Figura 2 - Fasi del processo

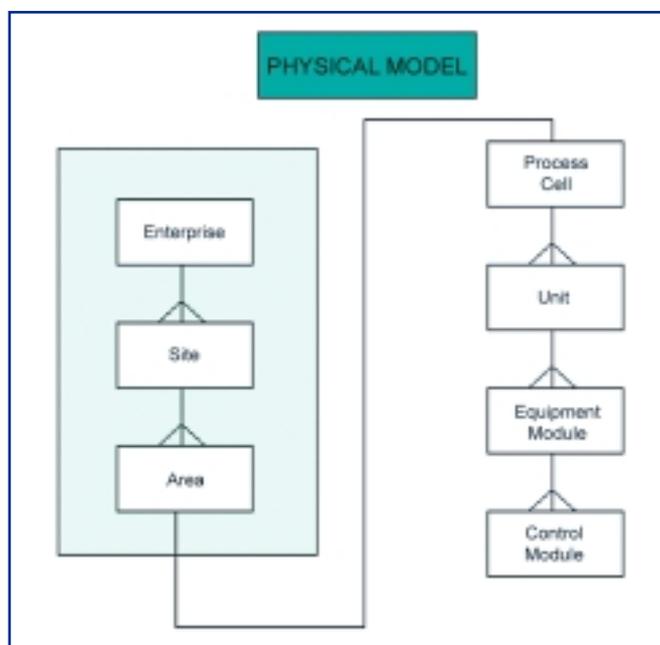


Figura 3 - Modello fisico

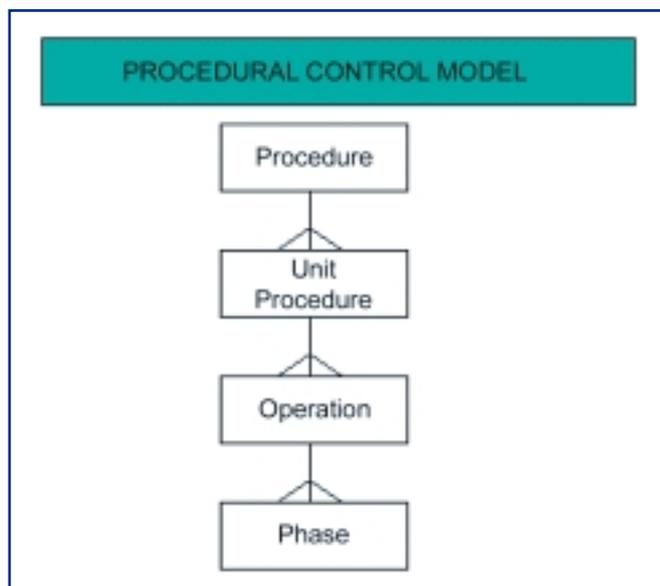


Figura 4 - Modello procedurale

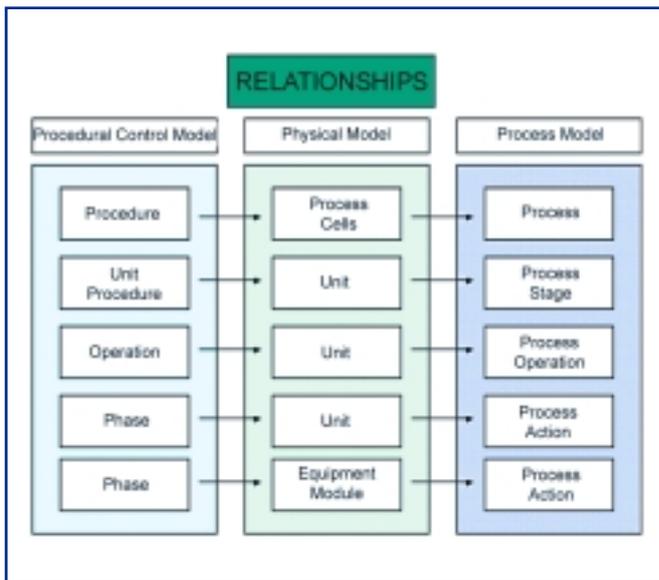


Figura 5 - Relazione tra modello fisico, procedurale, processo

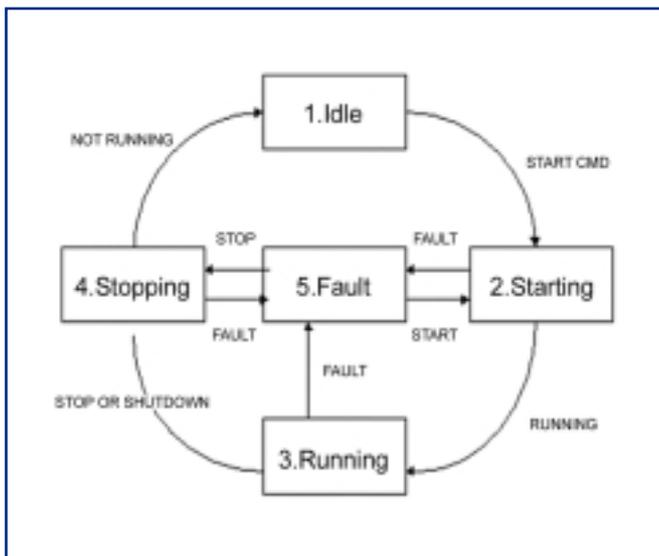


Figura 6 - Equipment module

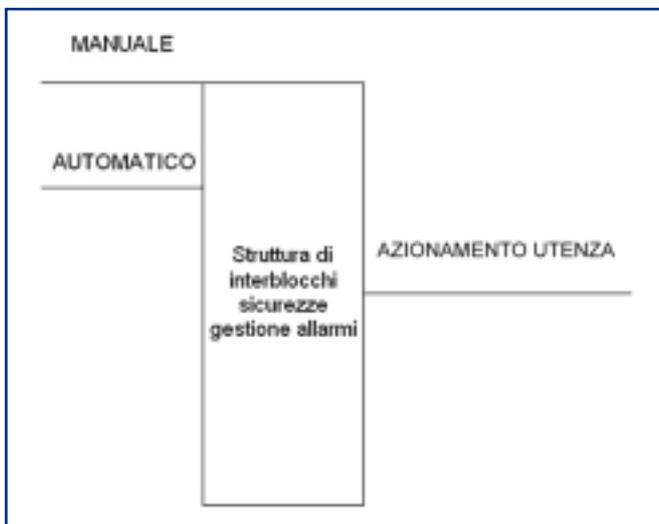


Figura 7 - Control module

Analisi ricetta di produzione

Dopo lo studio del processo avviene l'analisi di quella che sarà la ricetta di produzione e delle interazioni con l'equipment, cercando di valutare il modello fisico e il modello procedurale. Questa analisi porterà alla definizione della parte più delicata di tutto il sistema: l'area model o configurazione base del sistema. Nell'area model vengono individuate tutte le fasi per la gestione e la realizzazione del processo e vengono definiti gli equipment necessari per l'attivazione sul campo. Quindi i passi successivi sono:

- definizione del processo che si vuole mettere in atto (arrivando al livello di dettaglio di "action");
- definizione dei macchinari necessari per effettuare il processo (area model);
- definizione delle "procedure" ossia delle ricette di produzione, ricette che verranno realizzate tramite l'utilizzo dell'area model.

Relazione tra modello fisico/procedurale/processo

Nella Figura 5 sono visibili i collegamenti tra le varie parti che compongono la definizione corretta di un processo batch. Rimane nel nostro caso di studio, ripetiamo le fasi di processo individuate: aggiunta liquidi, ricircolo, miscelazione, scarico a mixer. Analizzandole singolarmente:

- la fase di aggiunta liquidi [processo] (tre tipi di liquidi) necessita di un sistema fisico per essere messa in atto;
- il sistema fisico si compone di tre valvole (una per ogni tipo di liquido) e, supponiamo, tre pompe dosatrici;
- il sistema composto dalle tre valvole e dalle tre pompe è da ritenere un'unica fase [modello fisico];
- la fase di ricircolo [processo] necessita di una pompa, alcune valvole e uno scambiatore di calore;
- il sistema composto da pompa, valvole e scambiatore è da ritenere un'unica fase [modello fisico];
- la fase miscelazione [processo] necessita di un agitatore. L'agitatore è la fase [modello fisico];
- la fase di scarico a mixer [processo] si compone di una valvola di scarico e di una di carico sul mixer. Le valvole rappresentano la fase [modello fisico].

Dopo questa analisi è quindi stato individuato completamente il modello fisico del processo e sono state individuate anche le fasi relative. La domanda che bisogna porsi ora è: come tradurre il modello fisico in un sistema di automazione corretto tramite Plc? Vi sono due tipi di approcci che partono comunque dalla stessa teoria: approccio "Equipment Module" (Rockwell Automation Ias), approccio "Control Module" (Approccio standard).

Approccio Equipment Module

L'approccio "Equipment Module" prevede di creare una struttura codificata nel Plc in grado di azionare la parte di modello fisico relativa; per restare nell'esempio fatto: le tre valvole di carico e le tre pompe dosatrici sono un equipment module nel Plc, ossia una struttura singola, dotata di parametri e di comandi di azionamento funzionanti secondo uno schema sommario esposto in Figura 6.

In sostanza l'equipment module parte da uno stato di riposo e se tutte le condizioni per partire sono verificate si porta a seguito di un comando di *start* nello stato di *running*, dal quale esce in seguito a un allarme o a un comando di *stop*.

Supponendo che debba partire la fase di carico acqua dell'esempio, il modulo di controllo visibile in Figura 6 si com-

porterà nel modo seguente: se le condizioni di partenza sono verificate (modulo in condizione di *riposo*, ovvero valvole in posizione e pompa ferma) il comando di *start* (proveniente da supervisore oppure dal sistema di gestione delle ricette, a seconda che il sistema si trovi in semiautomatico o in automatico) porterà il modulo nello stato di *starting*. In questo stato viene inviato il comando di posizionamento alle valvole relative al dosaggio acqua (tramite la gestione di un parametro che può provenire dalla ricetta) e di marcia alla pompa. Se i ritorni dal campo sono corretti, ovvero le valvole sono in posizioni corrette e la pompa è in marcia, il modulo si porta nello stato di *running*.

Alla ricezione di un comando di *stop* il modulo provvede a fermare la pompa e a chiudere le valvole, se tutto funziona nel modo previsto il modulo si ritrova in posizione di *riposo* pronto a ripartire. Una condizione di allarme pone il modulo nello stato di *fault*, dal quale può uscire con un comando di *restart* (ad esempio se il guasto è stato individuato e riparato facilmente) o con un comando di *stop* (guasto che necessita di intervento di manutenzione).

Approccio Control Module

L'approccio "Control Module" sfrutta una struttura differente, ovvero si basa sull'azionamento dei singoli device o componenti fisici. Le singole pompe e le singole valvole utilizzano una struttura di azionamento classica (Figura 7). I due comandi manuale/automatico provenienti dal sistema di supervisione sono filtrati da una struttura in grado di controllare gli interblocchi di sicurezza, gli allarmi e le precedenze negli azionamenti (Device Driver).

Il comando manuale proviene dallo Scada (forzatura singola utenza) mentre il comando automatico proviene dal software batch (RsBatch) il quale in base all'attivarsi dei vari passi della ricetta procede con l'azionare le diverse utenze, un problema del sistema batch arresta immediatamente le utenze relative al passo in allarme.

Considerazioni sulle due tipologie

La struttura a *control module* garantisce un alleggerimento notevole del software Plc il quale perde sicuramente in intelli-

genza ma guadagna in capacità. Lo svantaggio più grosso è quello di essere completamente dipendenti dal programma batch per l'esecuzione delle ricette, non ci sono alternative, problemi con il programma di gestione delle ricette coincidono con un fermo di produzione inevitabile (riducibile solo con strutture di back-up), in quanto le forzature di singole utenze tramite lo Scada permettono solamente di recuperare processi relativamente semplici.

La struttura a *equipment module*, di contro mantiene abbastanza pesante la struttura all'interno del Plc ma garantisce la possibilità di portare a termine ricette di processo nonostante un crash del sistema batch.

Può essere consigliata per processi altamente critici come possono essere quelli farmaceutici. La scelta cade quindi sugli *equipment module*.

La definizione dei moduli di fase

Sia la struttura a *equipment module* sia quella a *control module* necessitano di una parte di codice Plc indispensabile per interfacciarsi con il sistema batch (in questo caso RsBatch). La struttura viene definita come: modulo di fase.

Le parti fondamentali del modulo di fase sono comandi, parametri e rapporti. Il modulo di fase invia all'*equipment module* comandi e parametri. L'*equipment module* invia al modulo di fase i rapporti.

Per restare nell'esempio in questione, l'*equipment module* di carico liquidi riceve i parametri: tipo liquido (acqua); quantità da scaricare e riceve i comandi start/stop.

L'*equipment module* reinvia al modulo di fase il rapporto: quantità scaricata. Il rapporto verrà poi utilizzato da strutture di batch report con relativi problemi di rispondenza ai requisiti Cfr (Code of Federal Regulation, emesso da Fda) Part 11 [2] che esulano da questo caso.

Analizzando quanto è stato detto risulta evidente di come i parametri degli *equipment module* altro non sono che i parametri di ricetta del processo farmaceutico.

Conclusioni

Per il successo finale dell'installazione e la sua convalida occorre sottolineare che è vitale in tutte le fasi la collaborazione tra i diversi attori del progetto, che la tracciabilità di quanto eseguito deve essere conseguita attraverso un approccio metodico comune, che una corretta integrazione aiuta ed evita di reinventare ogni volta una metodologia. Non si opera ormai più su mercati locali; non si può dunque prescindere dalle raccomandazioni di Enti preposti a garantire il rispetto di regolamentazioni che, anche se nate in ambito americano (Fda, Food and Drug Administration-Usa), o europeo (Ce) hanno da tempo intrapreso la strada dell'armonizzazione e quindi dell'applicazione a livello internazionale.

Bibliografia

- [1] Ansi/Isa - S88.01 - 1995.
- [2] Federal Register, Vol. 62, No.54, Part II, Department of health and Human Services, Food and Drug Administration, 21 Cfr Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures; Final Rule; Final Rules; Electronic Submissions; Establishment of Public Docket; Notice. March 20 1997, pages 13429-13467.

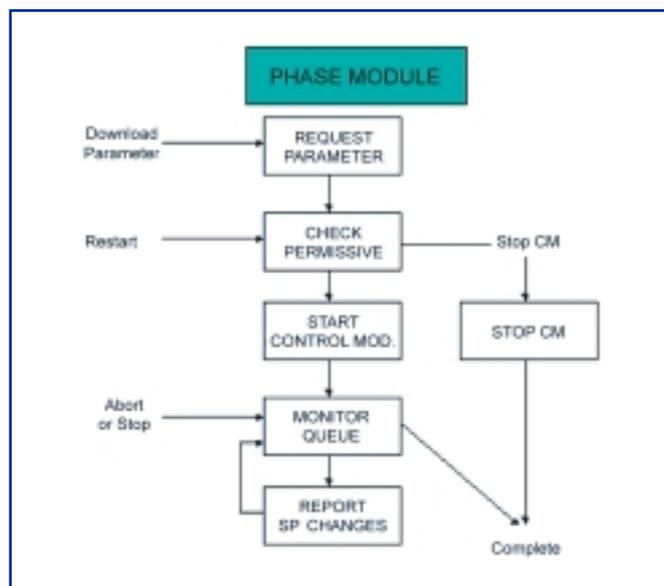


Figura 8 - Modulo di fase