

# Vodenje linije sterilnih izdelkov

Gregor Mihevc, Janez Malavašič  
Liko Pris d.o.o.  
Verd 100a, 1360 Vrhnika  
gregor.mihevc@likopris.si, janez.malavasic@likopris.si

## *Control system of sterile solutions production*

*Sterile solution preparation lines as part of the ampoule department are used for preparation, filtration and filling of sterile product. Product is prepared in sanitized preparation vessel. After preparation it is filtered through filter line using process filters. Filtrated product is collected in filtrate vessel from where it is fed into the filling line. All equipment needs to be cleaned and sterilized prior production.*

### 1 Uvod

Linija sterilnih izdelkov je del izdelave ampul kjer se sterilni izdelek pripravi, filtrira in polni v ampule. Produkt se pripravi v pripravljalni posodi, nato se filtrira preko procesnega filtra v filtracijsko posodo (slika 1), od tam pa se prečrpa na polnilno linijo.



Slika 1: primer posode iz nerjavečega jekla primerne za farmacijsko industrijo

Vsa oprema mora biti čista in sterilna, sterilnost pa se mora ohraniti do hermetičnega zaprtja produkta v ampule.

### 2 Pranje linije, sterilizacija in zagotavljanje sterilnosti produkta

Pred pripravo izdelka moramo linijo najprej oprati. Pranje je praviloma sestavljeno iz več izpiranj. Za prvo izpiranje se uporablja mehčana voda s katero iz linije odplaknemo večji del ostankov prejšnjega produkta, nato sledi pranje z vročim detergentom s katerim odstranimo vse nečistoče. Sledi ponovno izpiranje z mehčano vodo s katero speremo detergent, na koncu pa linijo speremo z vodo za injekcije (petkratni destilat) in na izhodu spremljamo prevodnost. Če je prevodnost dovolj nizka pomeni, da se vodi za injekcije ni nič primešalo kar posledično pomeni, da je linija dobro očiščena.

Po uspešnem pranju je potrebno linijo sterilizirati. Sterilnost dosežemo, ko je celotna linija ogreta na 122 °C vsaj 5 min. Po doseženi sterilnosti je potrebno na liniji vzdrževati nadtlak saj le tako lahko zagotavljamo, da linija ne pride v stik z ne-sterilno okolico. Nadtlak je potrebno vzdrževati tudi ves čas, ko je v liniji produkt. Izjema je le pripravljalna posoda, saj se od tu produkt prečrpa preko procesnega filtra, kateri pa ne prepušča bakterij, saj je velikost por le 2µm.

### 3 Sočasno delovanje in modularno programiranje

V želji, da bi bila linija čim bolj produktivna je potrebno zagotoviti možnost sočasnega delovanja. Tako lahko sočasno na primer steriliziramo pripravljalno posodo, peremo filtracijsko linijo, v filtracijski posodi pa je še

vedno produkt, katerega prečrpavamo na polnilno linijo.

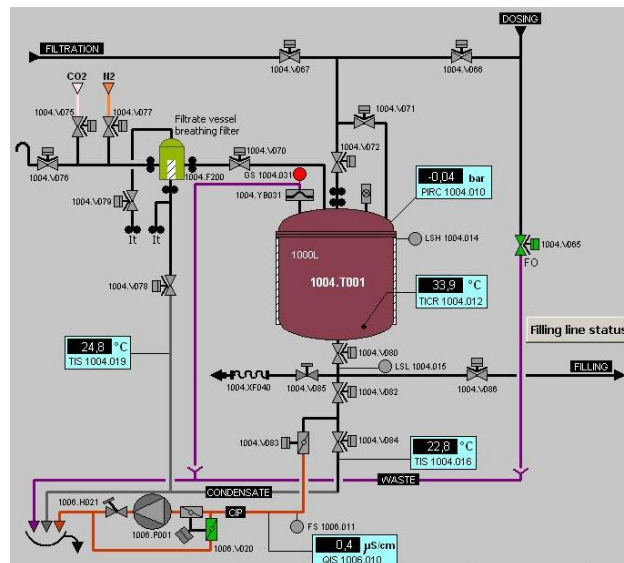
To dosežemo z modularnim programiranjem po standardu ISA S88. Z modularnem programiranjem razdelimo logiko na več nivojev. Celotno linijo razdelimo na manjše dele – module, ki jih z lahkoto obvladujemo. Module pa kot celoto obvladujemo na višjem nivoju. To nam omogoča manj zahtevno programiranje, saj linijo razdelimo na manj zahtevne sklope, poleg tega pa je celoten program preglednejši in manj občutljiv na spremembe oziroma nadgradnje. Na višjem nivoju obravnavamo module kot enote in z hkratno aktivacijo le teh dosežemo operativnost določenega dela linije. Tudi na višjem nivoju veliko pridobimo na preglednosti, saj ne operiramo z 200 aktuatorji (ventili, črpalke,...) ampak le z 15 moduli.

#### 4 Režimi delovanja

Linijo lahko upravljamo le preko SCADA sistema in sicer v treh različnih režimih: avtomatski, ročni in servisni.

Normalno sistem obratuje v avtomatskem režimu, pri katerem na krmilnik prenesemo recepturo in jo zaženemo. Krmilnik začne izvajati logiko po recepturi in se ustavlja le takrat, ko je potreben poseg uporabnika.

Za preklon v ročni režim potrebujemo višje pravice in operaterjem ni dovoljen. V tem režimu lahko preko sinoptike (slika 2) na SCADA sistemu odpiramo in zapiramo ventile in vključujemo motorje ter črpalke. Poleg globalne izbire režima ima vsak aktuator svoj atribut, ki nam pove ali deluje v ročnem ali avtomatskem režimu. Ob preklopu v ročni režim se torej ne zgodi nič, saj vsakemu aktuatorju posebej spremenimo režim šele ko ga aktiviramo oz. deaktiviramo. S tem dosežemo, da poseg na enem delu linije ne vpliva na delovanje drugega dela, saj se tam avtomatsko delovanje nadaljuje kljub preklopu režima.



Slika 2: primer sinoptike filtracijske posode z pripadajočimi ventili

Servisni režim je enak ročnemu, le da je v tem primeru izklopljeno programsko varovanje opreme, ki nam preprečuje uničenje opreme ali povzročanje škode na liniji. Programsko varovanje nam preprečuje vklope črpalk, če ni prisotnega medija, preprečuje nam mešanje različnih medijev, saj lahko s tem kontaminiramo celoten sistem priprave medija in tako povzročimo škodo na celotnem obratu in ne le na naši liniji. Za vklop tega režima potrebujemo najvišje pravice, katere dodelimo praviloma le parim osebam, ki zelo dobro poznajo vso opremo na liniji.

#### 5 Recepturni režim delovanja

Na liniji se izdeluje več produktov zato je potrebno omogočiti različne priprave izdelkov. Priprava poteka po recepturi, ki je sestavljena iz več korakov. Vsak korak v recepturi predstavlja neko operacijo vključno s parametri, ki jih sistem potrebuje za izvedbo operacije. Tako lahko sestavimo recepturo za pripravo raztopine iz korakov doziranje topil, ročno dodajanje surovin, Ph korekcija, poleg tega pa vedno izbiramo še hitrost mešanja in želeno temperaturo raztopine.

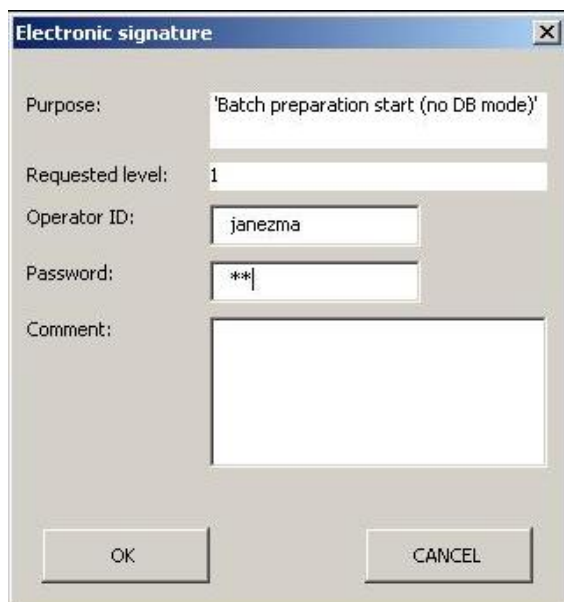
Recepturo pripravi tehnolog in jo shrani na podatkovnem strežniku. Tako pripravljeno

recepturo prenesemo na krmilnik, nato pa jo preko nadzornega sistema tudi zaženemo.

Vse operacije se izvajajo sekvenčno brez prekinitev, razen v primeru, ko je potreben poseg operaterja (ročno dodajanje surovin, menjava filtra,...), pri čemer pa sistem vodi operaterja skozi poseg in mu narekuje kaj mora storiti s tem pa se bistveno zmanjša tudi možnost napake operaterjev.

## 6 Pravice in Elektronski podpisi

Vsaka oseba, ki rokuje z linijo ima svoje uporabniško ime in geslo (slika 3). Uporabniki pa se delijo na nivoje z različnimi pravicami. Za kreiranje in overitev recepture potrebujemo pravice tehnologa. Ko je receptura overjena jo sistem ne pusti več spreminjati, zato tako recepturo lahko napove tudi tehnik, ki ima že nižje pravice od tehnologa. Ko pa je receptura napovedana jo lahko s pravicami operaterja (ali višjimi) tudi poženemo. Za spremljanje procesa, potrditve pravih povezav in potrditev uspešnega konca so dovolj pravice operaterja, ki ima najmanj pravic.



|                  |  |
|------------------|--|
| Purpose:         | 'Batch preparation start (no DB mode)' |
| Requested level: | 1                                      |
| Operator ID:     | janezma                                |
| Password:        | ***                                    |
| Comment:         |  |

Slika 3: Primer elektronskega podpisa

Najbolj kritična zadeva pri pripravi produkta je ročno dodajanje surovin, zato je tukaj uveden dvojni podpis. Tukaj mora najprej operater vpisati kontrolno številko in maso surovine, katero je stresel v posodo in pa s svojim podpisom to tudi potrditi. Sledi še podpis tehnika, s katerim potrdi pravilnost postopka. S tem zagotovimo, da sta pri tej kritični zadevi vedno prisotni dve osebi, ki se medsebojno preverjata.

## 7 Sledljivost proizvodnje

Ker gre za proizvodnjo zdravil je potrebno zagotoviti natančno sledljivost. Vsaka operacija, ki se izvede na liniji tvori poročilo, ki se shrani na podatkovni strežnik. Vsako poročilo mora vsebovati ključne podatke o izvedeni operaciji. Tako lahko iz poročila izvemo po kateri recepturi se je izdelek pripravil, točne količine dodanih snovi oziroma odstopanja le teh, temperature in tlake med procesom,... Iz poročila so razvidni tudi morebitni alarmi, do katerih je prišlo med delovanjem, prav tako pa je razvidno tudi kateri operater je z linijo rokoval.

## 8 Zaključek

V farmacijski industriji, predvsem pa pri sterilnih izdelkih, manjša napaka v procesu, ki se izmakne končnemu preverjanju, pomeni neučinkovitost zdravila, lahko pa tudi v najslabšem primeru smrt oseb, ki so bile zdravljene z neustreznim zdravilom.

Z avtomatizacijo dosežemo ponovljivost priprave zdravil in najvažneje od vsega, odkrijemo in zabeležimo vse nepravilnosti med pripravo, nato pa se tehnologi odločijo ali so morebitne nepravilnosti vplivale na sam izdelek in ga glede na to dajo v uničenje oziroma v prodajo.