



STABILIMENTO CHIMICO FARMACEUTICO MILITARE

VIA REGINALDO GIULIANI 201 - FIRENZE

GP 1305 SCM

SCFM - FIRENZE

**NUOVO REPARTO PER CONFEZIONAMENTO PRIMARIO E
SECONDARIO DI PREPARATI FARMACEUTICI ASETTICI**

PROGETTO ESECUTIVO

SCHEDE MACCHINA LINEA ROBOTIZZATA

REL 9712

INDICE GENERALE

1.	INTRODUZIONE E SCOPO.....	3
1.1.	APPLICAZIONE	3
1.2.	SCOPO.....	3
1.3.	NORMATIVE E STANDARD APPLICABILI.....	3
1.4.	DEFINIZIONI ED ACRONIMI.....	4
2.	ASPETTI GENERALI	5
2.1.	DESCRIZIONE GENERALE	5
2.2.	CARATTERISTICHE PRINCIPALI.....	5
2.3.	DESCRIZIONE DELL' AREA DI INSTALLAZIONE.....	9
2.4.	UTENZE	9

--	--	--

1. INTRODUZIONE E SCOPO

1.1. APPLICAZIONE

Il presente documento si applica allo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare (SCFM) di Firenze dove si intende realizzare un nuovo reparto destinato alla preparazione e confezionamento di prodotti medicinali liquidi ad uso iniettabile quali anticorpi monoclonali, vaccini e preparati ad uso militare da dispensare mediante autoiniettori.

1.2. SCOPO

Scopo del seguente documento è la definizione dei requisiti fondamentali che dovranno essere rispettati dalle linee robotizzate da installare nel nuovo reparto di preparazione di liquidi sterili.

1.3. NORMATIVE E STANDARD APPLICABILI

- EC GMP – Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products – Vol 4
 - EC GMP – Annex 1: Manufacture of sterile Medicinal Products
 - EC GMP – Annex 11: Computerised Systems
 - EC GMP – Annex 15: Qualification and Validation
- European Pharmacopoeia Current Edition
- United States Pharmacopoeia Current Edition
- Code of Federal Regulation, Title 21 part 210/211
- Code of Federal Regulation, Title 21 part 11
- GAMP 5 Guide: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems
- CEI directive
- Machine directive 98/37/CE (ex 89/392/CEE)
- Low voltage directive 73/23/CEE
- Electromagnetic Compatibility Directive 89/336/CEE
- ISPE Baseline - Vol. 3: Sterile Product Manufacturing Facilities
- ISPE Baseline - Vol. 5: Commissioning and Qualification
- ASME, Bioprocessing Equipment



1.4. DEFINIZIONI ED ACRONIMI

ASME	American Society of Mechanical Engineers
BIBO	bag-in-bag-out
BPE	BioProcessing Equipment
BSL	Bio Safety Level
CE	European Community
CFR	Code of Federal Regulation
CPU	Central Processing Unit
CS	Clean Steam
EHS	Environmental, Health & Safety
EMA	European Medicines Agency
EP	European Pharmacopoeia
FDA	Food & Drug Administration
GAMP	Good Automated Manufacturing Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
HMI	Human Machine Interface
HW	Hardware
IQ	Installation Qualification
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering
LAN	Local Area Network
OQ	Operational Qualification
PC	Personal Computer
PCA	Process Compressed Air
PLC	Programmable Logic Controller
PQ	Performance Qualification
PS	Pure Steam
PW	Purified Water
RA	Risk Assessment
RO	Reverse Osmosis
RTP	Rapid Transfer Port
SCADA	Supervisory Control And Data Acquisition
SCFM	Stabilimento chimico Farmaceutico Militare
SOP	Standard Operating Procedure
SW	Software
TIG	Tungsten Inert Gas
TOC	Total Organic Carbon
URS	User Requirements Specification
USP	United States Pharmacopoeia
WFI	Water for Injection



2. ASPETTI GENERALI

2.1. DESCRIZIONE GENERALE

La linea robotizzata da installare deve consentire il riempimento di flaconcini, fiale siringhe e tubofiale con soluzioni di principi attivi di origine chimica o biologica.

Il sistema soggetto di questa Scheda Macchina è quindi una linea robotizzata che verrà installata nella "Filling area" dell'unità produttiva del sito dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare ed avrà la funzione di ripartire bulk di medicinali nel totale rispetto delle vigenti GMP.

I requisiti principali per la selezione dell'attrezzatura sono:

- Flessibilità, in quanto deve permettere la lavorazione di piccoli batch di prodotti diversi e all'occorrenza deve essere possibile anche che più macchine lavorino lo stesso prodotto;
- Estrema ripetibilità;
- Limitato intervento dell'uomo;
- La ripartizione/movimentazione deve essere completamente robotizzata.

2.2. CARATTERISTICHE PRINCIPALI

Le principali fasi che devono avvenire all'interno della macchina sono:

- Denesting del contenitore in vetro da contenitore sterile;
- Rimozione di bag senza contatto diretto con il tub
- decontaminazione di sicurezza dell'esterno della chiusura del tub.
- Riempimento di precisione, a temperatura controllata, di volumi compresi tra 0.5 ml – 10 ml prelevati da bulk, contenuto in sacche monouso di volume compreso tra 0 e 30 l con i seguenti limiti di accettabilità:

Precisione di dosaggio:

- i. da 0.3ml a 0.5ml: $\pm 5\%$
- ii. da 0.5ml a 1ml: $\pm 3\%$
- iii. da 1ml a 10ml: $\pm 1\%$

- Il riempimento deve avvenire anche sotto flusso di azoto con insufflaggio indipendente per ciascun contenitore;
- Chiusura del flaconcino con tappi in elastomero sia per liquidi che per liofilizzati e ghiere in alluminio o tappi press-fit prelavati da appositi alimentatori previamente sterilizzati e collegati a setticamente alla macchina alimentati tramite porte RTP con apertura esterna- nessun guanto sulla macchina;

--	--	--

- Nel caso di tubofiale e fiale di siringhe, la chiusura deve avvenire con un pistone in elastomero e permettere, a seconda dei casi, la presenza nella vial di una bolla di azoto oppure nessuna bolla.

Le caratteristiche principali che le macchine devono possedere sono:

- Dimensioni indicative ed inclusive di quadri elettrici e HVAC della linea (LxPxA): 5500mm x 2000 mm x 2300 mm.
- Dimensioni minime dell'area di sicurezza (LxP): 7890 mm x 6200 mm
- Volume di riempimento compreso tra 0.5 ml – 10 ml;
- Capacità di processare, con un flacone da 2 ml, 1600 pz/h quando si utilizza il controllo peso 100% e 2800 pz/h quando si utilizza il peso statistico;
- Possibilità di riempimento di cartucce, siringhe e vial in unico corpo; formati lavorabili: flaconi da 2R a 50R, siringhe da 0.5ml a 5ml, cartridge da 0.5ml a 3ml.;
- Il cambio formato non deve richiedere attrezzature specifiche o personale tecnico specializzato e, in caso di montaggio errato, il sistema deve segnalare l'errore;
- Stazione di manipolazione robotizzate e controllo peso 100%;
- Funzione per raggiungere il target di scarto zero grazie alla possibilità di effettuare refilling in caso di low volume, possibilità di fare restoppering in caso di perdita tappo, possibilità di riprendere tappi o ghiere qualora mancanti sui contenitori in lavorazione.
- basso tempo intercorrente tra la fine di un batch e l'inizio del successivo, comprendente la pulizia della macchina, l'installazione di un nuovo formato, la decontaminazione e l'aerazione (down time);
- cambi formato effettuabili senza utilizzo di tool appositi (sistema plug-in)
- Macchina plug&play, trasportabile in monoblocco senza necessità di disconnessioni alla spedizione e riconessioni in fase di commissioning. Tutto integrato a bordo, occorrono solo connessioni elettriche, aria compressa e azoto;
- Possibilità di verificare da remoto la corretta installazione del formato tramite utilizzo di QR-code sulle parti;
- Sistema di contenimento del tipo isolatore gloveless;
- Sistema di monitoraggio "viable" attraverso piastre, da introdurre in macchina. I punti di campionamento saranno almeno 1 per ciascuna zona di lavoro. Il campionamento sarà supportato da una contamination control strategy;
- Presenza sonde isocinetiche all'interno dell'isolatore per il monitoraggio delle particelle non viable che saranno collegate al sistema EMS centralizzato (EMS oggetto di altro appalto); I punti di campionamento saranno almeno 1 per ciascuna zona di lavoro. Il campionamento sarà supportato da una contamination control strategy

--	--	--

- Sistema di manipolazione completamente robotizzato nel quale ogni gruppo di processo è movimentato da motori e gestito da controller identici a quelli dei bracci robotici., in modo tale da avere un software uguale per tutte le funzioni macchina;
- Il design deve essere pulito e privo di recessi come soffietti, alberi meccanici in ingresso e/o uscita dai basamenti, etc.;
- Tutte le superfici devono essere verticali o in pendenza in modo tale da agevolare lo scorrimento dell'aria, evitare turbolenze e favorire lo scivolamento per gravità di qualsiasi particella estranea;
- Struttura monoblocco contenente i vari moduli di processo e sezione isolatore o RABS o cabinet;
- Impiego di filtri dell'isolatore di tipo standard commerciale, facilmente reperibili e preferibilmente di produzione Italiana per rendere più facile l'approvvigionamento anche in caso di eventi eccezionali;
- Linea completa di Generatore VHPH che permetta la calibrazione indipendente della macchina e dotato di un proprio deumidificatore e di un catalizzatore; Il generatore utilizzerà soluzione di perossido di idrogeno almeno al 35%, connessione elettrica 220V, deumidificatore in grado di portare l'umidità al di sotto del 40%, filtro aria a bordo, connessione rapida all'isolatore, injection rate di almeno 12g/minuto. I catalizzatori dovranno invece essere montati a bordo macchina.

In caso di aerazione di emergenza per mancanza/rottura del catalizzatore o in caso di ventilazione veloce deve essere previsto un punto di attacco per un canale di espulsione (non parte della fornitura) per evacuare aria all'esterno dell'isolatore. Dovranno essere previsti i segnali per l'attivazione dell'evacuazione aria.

- Predisposizione per collegamento a Tunnel di sterilizzazione per avere un'alternativa ai tub, qualora quest'ultimi non fossero disponibili;
- Predisposizione per collegamento, in casi eccezionali, a sistema di denesting per materiale diverso dal tub standard;
- Predisposizione per collegamento a liofilizzatore esterno e conseguente modifica della logica di funzionamento delle stazioni e dei flussi interni per permettere il carico/scarico e la tappatura finale in isotecnia;
- Filtrazione aria in uscita con BIBO con possibilità di inserimento di secondo filtro (sentinel filter);
- possibilità di inserimento di una pistola di lavaggio attraverso le porte RTP o gli accessi macchina, per il lavaggio della macchina nel caso in cui questa sia stata contaminata dalla produzione.
- Regolazione da remoto di tutti i settaggi necessari;
- Equipaggiabile con sistemi di dosaggio diversi;
- Possibilità di aggiungere "device" esterni collegati attraverso giunti asettici;
- Dotazione di un sistema in grado di assemblare tubo fiale o fiale siringhe correate o meno di ago ipodermico;

--	--	--

- Possibilità di assemblare il componente portante l'ago o la protezione di questo in macchina dopo la fase di riempimento e plungering;
- Dotazione di un sistema di predizione della dosata che utilizzando il peso statistico, favorisca il raggiungimento del target scarto zero;
- Il sistema deve essere gestito da un software proprietario e la macchina deve essere fornita insieme al codice sorgente per garantire sempre l'uso e la manutenzione dell'impianto;
- I formati e i componenti devono poter essere stampati in 3D (dal PLA all'acciaio inox) in modo tale da poter realizzare in tempi molto rapidi i formati/pezzi di ricambio in caso di necessità/emergenza;
- Il sistema di ventilazione dell'isolatore deve essere facilmente collegabile ad un HVAC esterno, così da alimentare la macchina con aria fredda per il riempimento dei prodotti sensibili alla temperatura;
- Possibilità di essere alimentata automaticamente da AGV o similari in caso di implementazioni future;
- Possibilità di tracciare eventuali avarie/malfunzionamenti e prodotti premarcati tramite telecamere e trasferimento in network del set-up macchina;
- Controllo del flacone a 360°, tramite telecamere, verificando prima lo stopper gap e poi la qualità di ghiera;
- Possibilità di tracciare su file tutti i dati relativi ai contenitori maneggiati, per agevolare il track & trace della produzione;
- Possibilità di produrre un singolo componente e applicare un tappo e una ghiera, per attività di ricerca e sviluppo o produzioni pilota.
- La macchina deve essere dotata di un sistema di decontaminazione in ingresso TUB – (trattamento UV) e gli UV devono essere testabili e regolati durante le attività di qualifica;
- o Nel caso in cui la macchina debba essere utilizzata con prodotti ad alta attività, deve essere possibile collegarla interamente ad un HVAC esterno.
- Tutta la strumentazione di controllo deve essere accessibile dall'esterno;
- caratteristiche dei flussi d'aria interni (Ref. Annex1 e relativa classificazione)

Le zone della macchina devono rispettare le seguenti indicazioni riguardanti i flussi d'aria interni, in accordo agli standard riportati in Annex 1.

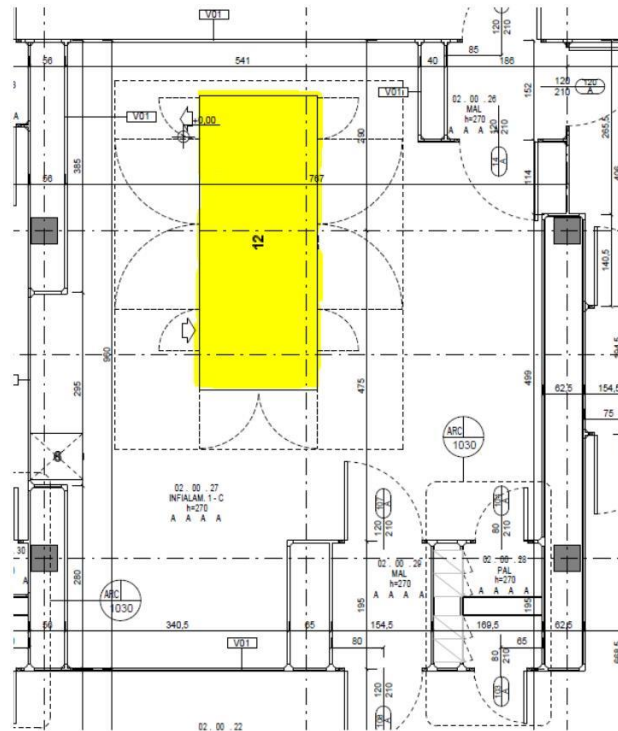
Modulo	Classificazione	Pressione
De-nesting zone	Grado A	30 Pa
Filling/Stoppering zone	Grado A	45 Pa



Capping zone	Grado A o Grado C (Grade A air supply)	30 Pa
Re-nesting/Unloading zone	Grado C (Grade A air supply)	15 Pa

2.3. DESCRIZIONE DELL'AREA DI INSTALLAZIONE

La linea robotizzata sarà installata nel locale Infiamento 1 (Classe C)



2.4. UTENZE

Le utenze disponibili a livello di reparto sono:

- Energia Elettrica 400 V, 50Hz con tipologia di rete di alimentazione preferenziale

N.B. Ove necessario, il Fornitore dovrà prevedere sulle linee dei servizi dei fluidi le necessarie valvole di riduzione della pressione con dispositivi di sicurezza dedicati.

Consumi presunti:

- Potenza installata 26 Kw
- Aria compressa 160 ln/min
- Azoto 70 ln/min



N.B. I consumi sopra riportati sono dati solo a titolo indicativo; i consumi effettivi saranno definiti al momento della scelta della marca e del modello.

2.5 CARATTERISTICHE DEI MATERIALI

I materiali utilizzati in macchina devono essere resistenti all'abrasione e al consumo e compatibili con perossido di idrogeno e comuni detergenti utilizzati.

L'isolatore deve essere in alluminio anodizzato, stainless steel, materiali plastici (PTFE, Silicone, EPDM, PEEK) e vetro antisfondamento.

Tutte le parti/superfici a diretto o indiretto contatto con il prodotto devono essere in stainless steel (certificato 3.1) o in materiale plastico.

Tutte le parti/superfici a contatto con il packaging primario devono essere in stainless steel (certificato 2.1) o in materiale plastico.

La rugosità dei materiali deve essere $Ra \leq 0.8$.

2.6 DOCUMENTAZIONE

La fornitura della macchina deve essere accompagnata dai seguenti documenti contenenti informazioni sul design della macchina e necessarie alla validazione e qualifica della stessa.

- User requirement specification
- Project quality plan
- Layout with facility interfaces
- Piping and instrumentation diagram
- Mechanical specification Functional specification
- Main components and plant labels list - Sensors list
- Hardware and software design specification
- Traceability matrix
- Electrical and pneumatic diagram
- I_O list
- Process flow chart
- Report specification
- Recipe specification
- Message matrix
- SCADA specification
- Interface signal list
- Spare parts list
- Format and product contact parts matrix
- FAT protocol_report SAT protocol_report
- IQ protocol_report Calibration report OQ protocol_report Operating Manual



Transport and Assembly Instructions
Maintenance Manual Maintenance Plan
CE-Declaration
General material compliance certificate

2.7 DATA INTEGRITY E SICUREZZA

Il sistema deve essere documentato, programmato e validato secondo gli ultimi standard GAMP V , le linee guida FDA 21 CFR Part 11 ed EU-GMP Annex 11

L'implementazione tecnica è conforme al CFR21 Parte 11 incl. "Integrità dei dati".

L'accesso remoto alla macchina per interventi deve essere possibile tramite dispositivo INDUSTRIAL IOT GATEWAY - SITEMANAGER (SECOMEA). Gli

