



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ (ΔΠΜΣ)

«ΤΕΧΝΟ-ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ»

ΕΞΥΠΝΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΟΣΤΑΣΙΑ

Διπλωματική Εργασία

του

Μιχάλη Ρέκκα Βεντήρη

Επιβλέπων : Ασκούνης Δημήτριος

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούνιος 2018



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ (ΔΠΜΣ)

«ΤΕΧΝΟ-ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ»

ΕΞΥΠΝΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΟΣΤΑΣΙΑ

Διπλωματική Εργασία

ΤΟΥ

Μιχάλη Ρέκκα Βεντήρη

Επιβλέπων : Ασκούνης Δημήτριος

Καθηγητής Ε.Μ.Π

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 7^η Ιουνίου 2018.

.....
Δημήτριος Ασκούνης
Καθηγητής Ε.Μ.Π

.....
Ιωάννης Ψαρράς
Καθηγητής Ε.Μ.Π

.....
Δούκας Χρυσόστομος
Επίκουρος Καθηγητής Ε.Μ.Π

Αθήνα, Ιούνιος 2018

Μιχάλης Ρέκκας Βεντήρης

Διπλωματούχος Χημικός Μηχανικός Ε.Μ.Π.

Copyright © Μιχάλης Ρέκκας Βεντήρης, 2018

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Περίληψη

Το 2011, σε μια μεγάλη βιομηχανική έκθεση στο Αννόβερο αναφέρθηκε επίσημα ο όρος “Industry 4.0” (4η βιομηχανική επανάσταση). Επτά χρόνια μετά, ο ακαδημαϊκός κόσμος καθώς και πολλές εταιρίες έχουν προσπαθήσει να αποτυπώσουν τι σημαίνει «Industry 4.0». Ένα έξυπνο εργοστάσιο, στα πρότυπα της 4ης βιομηχανικής επανάστασης, που πληροί τις προδιαγραφές της τέταρτης βιομηχανικής επανάστασης θα πρέπει να χρησιμοποιεί με επιτυχία τα 8 βασικά στοιχεία που αναφέρονται στην επόμενη παράγραφο. Η επιτυχία σχετίζεται άμεσα με την παραγωγικότητα (productivity) και αποτελεσματικότητα (efficiency).

Τα 8 βασικά στοιχεία ενός έξυπνου εργοστασίου είναι τα εξής:

- Μεγάλα δεδομένα
- Διαδίκτυο των πραγμάτων
- Τρισδιάστατη εκτύπωση
- Επαυξημένη πραγματικότητα
- Ρομποτικά συστήματα
- Μηχανική μάθηση
- “Cloud computing”
- Συνεργαζόμενα συστήματα

Πληθώρα παραδειγμάτων υπάρχει στη βιομηχανία ανά τον κόσμο, με αυτή των αυτοκινήτων να κατέχει κυρίαρχη θέση. Η φαρμακευτική βιομηχανία κάνει προσπάθειες να ακολουθήσει τη νέα τάση της βιομηχανίας και υπάρχουν κάποιες αξιοσημείωτες εφαρμογές.

Ο ίδιος ο Αμερικανικός Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων αναφέρεται στην αναγκαιότητα χρήσης νέων τεχνολογιών στις φαρμακευτικές διεργασίες και σε πολλές οδηγίες που έχει εκδώσει κάνει αναφορά στην διαχείριση μεγάλου όγκου δεδομένων από τις διεργασίες και την τάση όλα τα ξεχωριστά βήματα στην φαρμακευτική παραγωγή να λειτουργούν σαν ένα σύστημα.

Συγκεκριμένα στην εργασία αυτή εξετάζονται οι παρακάτω οδηγίες :

- Συνεχής επιβεβαίωση των διεργασιών (continues process verification)
- Συνεχής βελτίωση των διεργασιών (continuous process improvement)
- Ακεραιότητα των δεδομένων (data integrity)
- Συνεχής παραγωγή (continuous manufacturing)
- Απελευθέρωση προϊόντος σε πραγματικό χρόνο (Real time release testing)

Εκτός όμως της συμμόρφωσης με της οδηγίες των κανονιστικών αρχών οι βιομηχανίες του φαρμάκου μπορούν να έχουν και οικονομικά οφέλη από τις τεχνολογίες της 4^{ης} βιομηχανικής επανάστασης. Μπορεί να υποστηριχθεί καλύτερα η λογική της συνεχούς παραγωγής και της απελευθέρωσης προϊόντων σε πραγματικό χρόνο.

Μελέτες από τον πανεπιστημιακό χώρο και πρακτική εφαρμογή αυτών των ιδεών έχουν δείξει ότι υπάρχουν σημαντικά οικονομικά οφέλη.

Λέξεις Κλειδιά: Industry 4.0, 4η βιομηχανική επανάσταση, Μεγάλα δεδομένα, Διαδίκτυο των πραγμάτων, Τρισδιάστατη εκτύπωση, Επαυξημένη πραγματικότητα, Ρομποτικά συστήματα, Μηχανική μάθηση, “Cloud computing”, Συνεργαζόμενα συστήματα, Συνεχής έλεγχος των διεργασιών (continues process verification), Συνεχής βελτίωση των διεργασιών (continuous process improvement), Ακεραιότητα των δεδομένων (data integrity) ,Συνεχής παραγωγή (continuous manufacturing), Απελευθέρωση προϊόντος σε πραγματικό χρόνο (Real time release testing)

Abstract

In 2011, at a large industrial exhibition in Hannover, the term "Industry 4.0" was officially mentioned (4th industrial revolution). Seven years later, the academic world as well as many companies have tried to capture what "Industry 4.0" means. A smart factory, in line with the 4th Industrial Revolution, meeting the specifications of the fourth industrial revolution, should successfully use the 8 key elements mentioned in the next paragraph. Success is directly related to productivity and efficiency.

The 8 key elements of an intelligent factory are as follows:

- Big data
- Internet of things
- 3D printing
- Augmented reality
- Robotic systems
- Machine learning
- Cloud computing
- System Integration

There is plenty of examples in the industry around the world, with cars in a dominant position. The pharmaceutical industry is making efforts to follow the new industry trend and there are some notable applications.

The American Food and Drug Administration itself refers to the need to use new technologies in pharmaceutical processes and many of the guidelines it has issued refer to the management of a large volume of data from processes and the tendency for all separate steps in pharmaceutical production to function as a system.

In more details in this master thesis the following guidelines are examined:

- Continued process verification
- Continuous process improvement
- Data integrity
- Continuous manufacturing
- Real time release testing

But apart from complying with the directives of the regulatory authorities, the drug industries can also have economic benefits from the technologies of the 4th Industrial Revolution. Applications like continuous manufacturing and Real Time Release Testing can be better supported with the technologies of the 4th industrial revolution.

Studies from the Universities laboratories and the practical application of these ideas have shown that there are significant economic benefits.

Keywords: Industry 4.0, 4th industrial revolution, Big data, Internet of things, 3D printing, Enhanced reality, Robotic systems, Mechanical learning, Cloud computing, Systems integration, Continued process verification, Continuous process improvement, Data integrity, Continuous manufacturing, Real time release testing

Πρόλογος

Τα τελευταία χρόνια οι τεχνολογικές εξελίξεις είναι ραγδαίες. Πανεπιστήμια, ερευνητικά ινστιτούτα και εταιρίες ανακοινώνουν συνέχεια καινούρια επιτεύγματα στον τεχνολογικό τομέα. Τα περισσότερα από αυτά αφορούν συγκεκριμένες νέες τάσεις της τεχνολογίας όπως η μηχανική μάθηση (machine learning), το «διαδίκτυο των πραγμάτων» (internet of things), την επαυξημένη πραγματικότητα (augmented reality) , την τρισδιάστατη εκτύπωση (3D printing) και κάποιους ακόμα συναφείς τεχνολογικούς τομείς.

Μια από την βασικότερες κινητήριες δυνάμεις, αν όχι η βασικότερη, για την εξέλιξη της τεχνολογίας είναι η βιομηχανία και εν γένει ο τρόπος με τον οποίο λειτουργεί η οικονομία στον αναπτυσσόμενο κόσμο αφού ο παραγωγικός τομέας ανέκαθεν αποτελούσε την καρδιά της οικονομίας. Από τον 18^ο αιώνα και μετά ο παραγωγικός τομέας αλλάζει συνεχώς. Ιστορικά αποτυπώνονται τρεις μεγάλες αλλαγές που αποτελούν και τις γνωστές βιομηχανικές επαναστάσεις.

Την τελευταία δεκαετία ένα νέο κύμα εξελίξεων στους τομείς που αναφέρθηκαν παραπάνω θεωρούνται τόσο σημαντικά που πλέον είναι έκδηλη η πεποίθηση ότι βρισκόμαστε στις αρχές της 4^{ης} βιομηχανικής επανάστασης. Η πεποίθηση αυτή είναι έντονη τόσο στον κόσμο της βιομηχανίας όσο και στον ακαδημαϊκό κόσμο. Το σύνολο αυτών των τεχνολογικών και επιστημονικών επιτευγμάτων διαμορφώνουν τις προϋποθέσεις ενός έξυπνου εργοστασίου, ενός εργοστασίου του μέλλοντος όπως αναφέρει η Ευρωπαϊκή Επιτροπή με επίσημη τοποθέτηση της.

Πολλές εταιρίες από διάφορους τομείς της βιομηχανίας που πάντα ήταν πρωτοπόροι στις τεχνολογικές αλλαγές ετοιμάζουν ή έχουν ήδη κατασκευάσει εργοστάσια με πολλές από τις αρχές της 4^{ης} βιομηχανικής επανάστασης. Για παράδειγμα ο χώρος της αυτοκινητοβιομηχανίας έχει αρκετά παραδείγματα. Έκπληξη αποτελούν εταιρίες ένδυσης που ήδη ακολουθούν τα νέα μοντέλα παραγωγής σε πολλά εργοστάσια τους.

Η φαρμακευτική βιομηχανία ποτέ δεν υπήρξε πρωτοπόρος σε τεχνολογικά θέματα όπως η αυτοματοποίηση της παραγωγής ή η χρήση καινοτόμων ιδεών. Πάντα ήταν επιφυλακτική καθώς η νομοθεσία και τα μεγάλα περιθώρια κέρδους αποτελούσαν αντικίνητρο.

Ωστόσο τα τελευταία χρόνια δέχονται πιέσεις από τους οργανισμούς φαρμάκων αφού είναι προφανές πως η ενσωμάτωση αυτών των επιστημονικών τάσεων θα μπορούσε να διασφαλίσει καλύτερα την ποιότητα των προϊόντων τους. Για παράδειγμα ο αμερικανικός οργανισμός φαρμάκων (FDA) έχει ήδη δημοσιεύσει κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τις νέες τάσεις στην βιομηχανία όπως η συνεχής παραγωγή (continuous manufacturing), η αποδέσμευση παρτίδων σε πραγματικό χρόνο (real time release testing), η συνεχής βελτίωση των διεργασιών (continuous process improvement), η συνεχής επιβεβαίωση της ορθής εκτέλεσης των διεργασιών (continuous process verification) και τέλος η ευέλικτη παραγωγή (agile manufacturing) που υποστηρίζει ανάμεσα στα άλλα και τη στροφή της βιομηχανίας στην εξατομικευμένη θεραπεία (personalized medicine).

Θα έπρεπε όμως οι πιέσεις του FDA να είναι το μόνο ουσιαστικό κίνητρο για αυτή την μετάβαση;

Άλλωστε τόσες εταιρίες έχουν ήδη προχωρήσει σε αυτή την μετάβαση από άλλους τομείς της βιομηχανίας και φαίνεται να έχουν πολλά οφέλη. Για να ληφθεί όμως η απόφαση σχεδιασμού και υλοποίησης ενός έργου πρέπει να υπάρχει μια τεχνο-οικονομική μελέτη που να δείχνει και τα οικονομικά οφέλη που θα έχει μια φαρμακευτική εταιρία από την συγκεκριμένη μετάβαση.

Περιεχόμενα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ	13
1.1 Αντικείμενο - Σκοπός	13
1.2 Δομή εργασίας.....	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Η 4 ^η βιομηχανική επανάσταση – «Industry 4.0».....	14
2.1 Ορισμοί	14
2.2 Οι βιομηχανικές επαναστάσεις	18
2.3 Προκλήσεις	19
2.4 Προσδοκίες	22
2.5 Εφαρμογές έξυπνων εργοστασίων.....	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Εφαρμογές έξυπνων φαρμακευτικών εργοστασίων.....	32
3.1 Το έξυπνο δισκίο.....	32
3.2 Συνεχείς παραγωγικές διεργασίες στερεών μορφών	33
3.3 Τρισδιάστατη εκτύπωση δισκίων	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Πιθανές εφαρμογές των τεχνολογιών της 4 ^{ης} βιομηχανικής επανάστασης στα φαρμακευτικά εργοστάσια	36
4.1 Συνεχής έλεγχος διεργασιών	36
4.2 Συνεχής Βελτίωση των Διεργασιών	39
4.3 Ακεραιότητα των δεδομένων	43
4.4 Συνεχής παραγωγή	45
4.5 Απελευθέρωση προϊόντος σε πραγματικό χρόνο	47
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Τεχνο - οικονομική ανάλυση	50
5.1 Μετάβαση σε συνεχή παραγωγή	50
5.2 Χρησιμοποίηση RTRT (Real Time Release Testing)	51
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 : Συμπεράσματα.....	53
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ - Σχεδιασμός της Ποιότητας (Quality by Design)	54
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	56

ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Acronym	Definition
PAT	Process Analytical Technology
CMAs	Critical Material Attributes
CPPs	Critical Process Parameters
FTE	Full-time employee
RTRT	Real Time Release Testing
OOS	Out Of Specification
NIR	Near-infrared reflectance

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Αντικείμενο - Σκοπός

Ο τομέας των φαρμακευτικών εταιριών είναι ιδιαίτερα σημαντικός και ως προς τον σκοπό που υπηρετεί και ως προς τον ρόλο του στην παγκόσμια οικονομία. Είναι σε θέση όμως να ακολουθήσει τις νέες τάσεις της τεχνολογίας και τελικά να τις ενσωματώσει;

Η 4^η βιομηχανική επανάσταση έχει αρχίσει και φαίνεται ότι με αργά αλλά σταθερά βήματα και οι φαρμακευτικές εταιρίες κινούνται προς αυτή την κατεύθυνση ή αρχίζουν να συνειδητοποιούν την αναγκαιότητα για την συγκεκριμένη αλλαγή. Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα σε άλλους τομείς της βιομηχανίας είναι ενθαρρυντικά και σίγουρα θα κινήσουν το ενδιαφέρον όλο και περισσότερων εταιριών στον τομέα του φαρμάκου.

Στην παρούσα εργασία εξετάζεται κατά πόσο οι αρχές της 4^{ης} βιομηχανικής επανάστασης συμβαδίζουν με τις κατευθυντήριες αρχές του αμερικανικού και του ευρωπαϊκού οργανισμού φαρμάκων και αν από καθαρά τεchnο-οικονομική σκοπιά η ενσωμάτωση των αρχών του εργοστασίου του μέλλοντος θα ωφελούσε για παράδειγμα μια βιομηχανική μονάδα παραγωγής στερεών μορφών.

1.2 Δομή εργασίας

Αρχικά αναλύονται οι ιδέες και η φιλοσοφία της 4ης βιομηχανικής επανάστασης, καθώς και οι βασικές έννοιες. Στην συνέχεια εξετάζονται οι προκλήσεις και οι προσδοκίες που φέρνουν μαζί τους αυτές οι τεχνολογικές καινοτομίες. Το πρώτο μέρος ολοκληρώνεται με την παρουσίαση παραδειγμάτων έξυπνων εργοστασίων.

Κατόπιν παρουσιάζονται οι απαιτήσεις των οργανισμών φαρμάκων που σε μεγάλο βαθμό διαμορφώνουν και τις εξελίξεις στην φαρμακευτική βιομηχανία και εξετάζεται αν θα μπορούσαν να συμβαδίσουν με τα έξυπνα εργοστάσια.

Τέλος το εγχείρημα μελετάται από τεchnο-οικονομική σκοπιά που σε μεγάλο βαθμό καθορίζει και τις αποφάσεις των εταιριών σχετικά με την ενσωμάτωση των ιδεών που παρουσιάζονται στο πρώτο μέρος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Η 4^η βιομηχανική επανάσταση – «Industry 4.0»

Το 2011, σε μια μεγάλη βιομηχανική έκθεση στο Αννόβερο αναφέρθηκε επίσημα ο όρος “Industry 4.0”. Η συγκεκριμένη έκθεση κατέχει κυρίαρχη θέση στα θέματα αυτόματων συστημάτων. Ένα από τα θέματα που κυριάρχησαν ήταν η ψηφιοποίηση της παραγωγής στη βιομηχανία. Κανείς δεν περίμενε ότι αυτό θα ήταν το έναυσμα της 4^{ης} βιομηχανικής επανάστασης. Είναι ιδιαίτερα ελπιδοφόρο ότι πολλές μεγάλες βιομηχανίες προωθούν τη συγκεκριμένη ιδέα και εργάζονται για τη «μεταμόρφωση» των παραγωγικών τους διεργασιών [1].

Στη βιβλιογραφία πλέον χρησιμοποιούνται και άλλοι όροι για τη νέα αυτή τάση στον τομέα της βιομηχανίας. Μερικοί από αυτούς είναι οι εξής:

- «4th industrial revolution»
- «Internet of Things / Everything»
- «Smart factories»
- «Factories of the Future»
- «Industrial Internet»

2.1 Ορισμοί

Επτά χρόνια μετά, ο ακαδημαϊκός κόσμος καθώς και πολλές εταιρίες έχουν προσπαθήσει να αποτυπώσουν τι σημαίνει «Industry 4.0». Οι ορισμοί μπορεί να είναι διαφορετικοί ωστόσο το νόημα είναι το ίδιο : η 4^η βιομηχανική επανάσταση δείχνει να έχει ξεκινήσει και όλοι αρχίζουν να συνειδητοποιούν το πιθανά της οφέλη. Στην συνέχεια παρατίθενται κάποιοι από αυτούς τους ορισμούς:

- Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή χρησιμοποιεί τον όρο εργοστάσια του μέλλοντος (Factories of the Future) και αναφέρει χαρακτηριστικά: «Η πρωτοβουλία Factories of the Future Public-Private Partnership (PPP) στοχεύει στο να βοηθήσει τις ευρωπαϊκές παραγωγικές επιχειρήσεις να απορροφήσουν την πίεση του ανταγωνισμού αναπτύσσοντας βασικές τεχνολογίες γενικής εφαρμογής. Αυτό θα βοηθήσει την Ευρωπαϊκή βιομηχανία να ανταπεξέλθει στην αυξανόμενη παγκόσμια καταναλωτική ζήτηση για ποιοτικότερα, εξατομικευμένα και πιο φιλικά προς το περιβάλλον προϊόντα. Ταυτόχρονα τα εργοστάσια του μέλλοντος θα παράγουν βάσει της ζήτησης της αγοράς, σε πραγματικό χρόνο, με λιγότερες σπατάλες και καλύτερη αξιοποίηση των πόρων τους». [2]
- Ο Γερμανικός οργανισμός οικονομικής ανάπτυξης επισημαίνει : «Ο όρος «Industry 4.0» αντιπροσωπεύει την επερχόμενη 4^η βιομηχανική επανάσταση. Η αποκεντρωμένη τεχνητή ευφυΐα θα βοηθήσει στην δημιουργία ενός δικτύου έξυπνων αντικειμένων και κατ’ επέκταση ανεξάρτητης διαχείρισης των διεργασιών. Θα υπάρξει μια αλληλεπίδραση μεταξύ του πραγματικού και ψηφιακού «κόσμου» στις παραγωγικές διεργασίες. Όλα αυτά σημαίνουν ότι τα μηχανήματα δεν θα «επεξεργάζονται» μόνο τα προϊόντα αλλά κατά μια έννοια θα επικοινωνούν με αυτά. [3]

- Ο καθηγητής Yang Lu σε μια δημοσίευσή του ύστερα από συνεργασία του «University of Kentucky» και του «University of Manchester» αναφέρει : «Η 4η βιομηχανική επανάσταση σχετίζεται άμεσα με νέες τάσεις της τεχνολογίας όπως : Internet of Things (IoT), Cyber Physical Systems (CPS). Επίσης είναι άμεσα συνυφασμένη με την επιχειρησιακή ολοκλήρωση και την επιχειρησιακή αρχιτεκτονική. Ο στόχος αυτής της επανάστασης είναι να επιτευχθεί μεγαλύτερη παραγωγικότητα και αποτελεσματικότητα σε όλες τις παραγωγικές διεργασίες, όπως επίσης και να αυξηθεί το επίπεδο αυτοματισμού στις γραμμές παραγωγής». [6]
- Η εταιρία «Mckinsey» που αποτελεί ισχυρό όνομα στον χώρο της συμβουλευτικής αναφέρει το εξής : «Ορίζουμε ως Industry 4.0 την επόμενη φάση της ψηφιοποίησης του παραγωγικού τομέα, η οποία επηρεάζεται άμεσα από τέσσερα στοιχεία : i) την αύξηση του όγκου των δεδομένων και της υπολογιστικής δύναμης καθώς και την ευκολία διασύνδεσης, ii) την εμφάνιση και η καθιέρωση των στατιστικών αναλύσεων των στοιχείων σε συνδυασμό με την επιχειρησιακή ευφυΐα iii) νέες μορφές αλληλεπίδρασης του ανθρώπου και των μηχανών μέσω “touch interfaces” και “augmented reality” iv) βελτιώσεις στη μεταφορά ψηφιακών οδηγιών στον φυσικό κόσμο όπως η τρισδιάστατη εκτύπωση και η προηγμένη ρομποτική.» [4]
- Η πολυεθνική εταιρία συμβουλευτικών υπηρεσιών «Deloitte Touche Tohmatsu Limited» που εδρεύει στη Νέα Υόρκη των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής δημοσίευσε το 2014 μια εκτενή έρευνα με τίτλο : «Industry 4.0 : Challenges and solutions for the digital transformation and use of exponential technologies». Αναφέρει χαρακτηριστικά πως η «4^η βιομηχανική επανάσταση» αποτελεί τη βάση για την ενσωμάτωση των «cyber-physical» συστημάτων στον τομέα της παραγωγής, επιτρέποντας την επικοινωνία μεταξύ του πραγματικού και του ψηφιακού κόσμου. [5]

Αν θα μπορούσαν να συνδυαστούν όλοι οι παραπάνω ορισμοί και αρκετοί ακόμα δημοσιευμένοι από εταιρίες ή πανεπιστήμια θα προέκυπτε το εξής: ένα έξυπνο εργοστάσιο που πληροί τις προδιαγραφές της τέταρτης βιομηχανικής επανάστασης θα πρέπει να χρησιμοποιεί με επιτυχία τα «συστατικά που παρουσιάζονται στην εικόνα 1. Η επιτυχία σχετίζεται άμεσα με την παραγωγικότητα (productivity) και αποτελεσματικότητα (efficiency).

Τα οκτώ συστατικά ενός «έξυπνου εργοστασίου» επεξηγούνται παρακάτω:

- Big Data: ένα «έξυπνο» εργοστάσιο θα παράγει πολύ μεγάλους όγκους δεδομένων. Συνεπώς θα πρέπει να υπάρχουν οι υποδομές (βάσεις δεδομένων) και το επιστημονικό προσωπικό για την ανάλυση αυτών των δεδομένων που πιθανώς να είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για τη βελτίωση των παραγωγικών διεργασιών.
- Internet of Things: τα αντικείμενα αποκτούν ταυτότητα και ξεχωριστή «ψηφιακή προσωπικότητα» στο «έξυπνο περιβάλλον» που βρίσκονται χρησιμοποιώντας ειδικά διαμορφωμένες διεπαφές επικοινωνούν με άλλα αντικείμενα στον ίδιο ή σε άλλο χώρο για να επιτελέσουν κάποιο σκοπό.
- Additive manufacturing: στη βιβλιογραφία συναντάται επίσης ως «3D-printing». Πρόκειται δηλαδή για την τρισδιάστατη εκτύπωση όπου ο εκτυπωτής προσθέτει στρώση-στρώση το υλικό από το οποίο θα φτιαχτεί το αντικείμενο. Η συγκεκριμένη

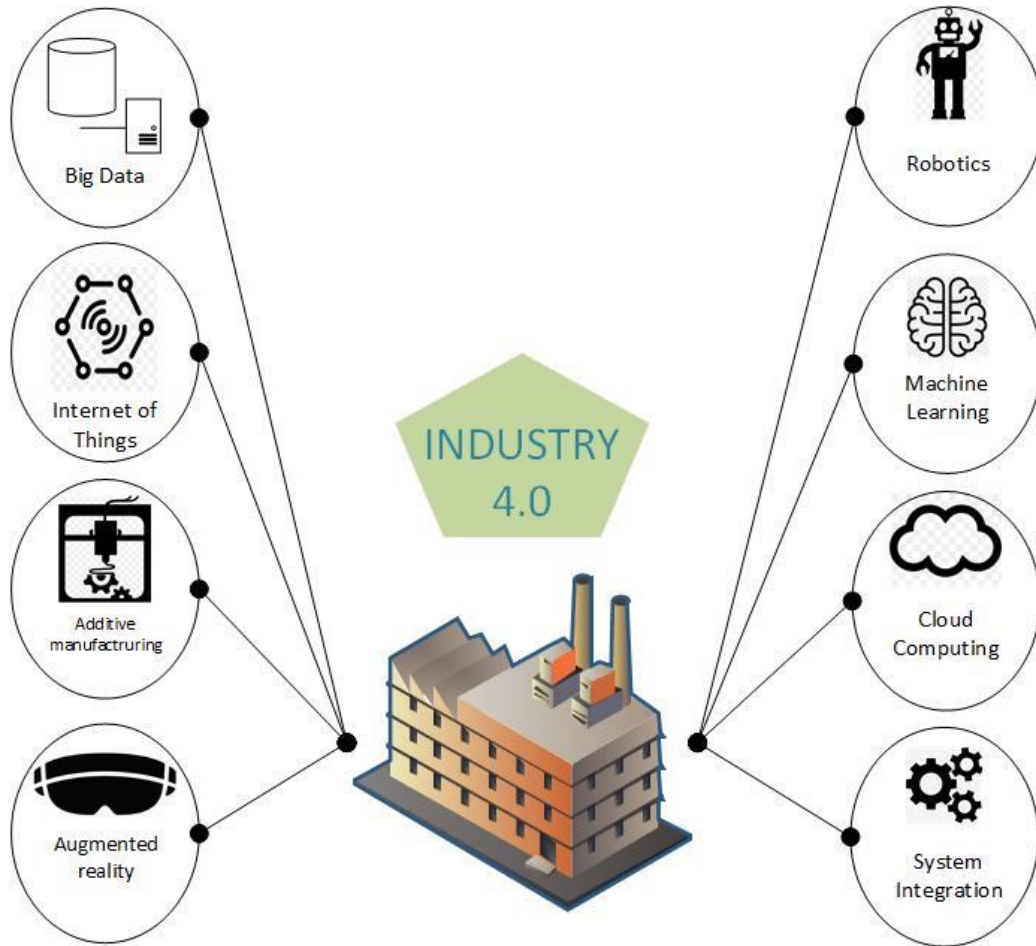
τεχνολογία μπορεί να βοηθήσει σε πολλούς τομείς όπως η άμεση παραγωγή ανταλλακτικών αλλά και η παραγωγή τελικού προϊόντος μέσω της τρισδιάστατης εκτύπωσης.

- **Augmented reality:** η επαυξημένη πραγματικότητα πρόκειται για μια μορφή τεχνητής όρασης που χρησιμοποιεί μια κάμερα για να αναγνωρίζει εικόνες και αντικείμενα από το πραγματικό περιβάλλον ενώ ταυτόχρονα προβάλλει εικόνες και πληροφορίες σε αυτά σε πραγματικό χρόνο. Η έξυπνη συσκευή μετατρέπεται σε φακό που προβάλλει βίντεο, ήχο, δισδιάστατο ή τρισδιάστατο περιεχόμενο πάνω σε οτιδήποτε βασιζόμενη σε πληροφορίες σχετικά με την τοποθεσία. [20]
- **Robotics:** πρόκειται για ρομποτικά συστήματα με υψηλά επίπεδα αυτοματισμού και με δυνατότητα προγραμματισμού ώστε να εκτελούν με επιτυχία όχι μόνο επαναλαμβανόμενες εργασίες αλλά να μπορούν σε έναν βαθμό να παίρνουν αποφάσεις ανάλογα με τις παραμέτρους του περιβάλλοντός τους.
- **Machine learning:** Η μηχανική μάθηση αποτελεί μια εφαρμογή της τεχνητής νοημοσύνης (AI) που παρέχει στα συστήματα τη δυνατότητα να μαθαίνουν και να βελτιώνονται εκτελώντας αποτελεσματικότερα την «εργασία» τους. Η μηχανική μάθηση επικεντρώνεται στην ανάπτυξη προγραμμάτων ηλεκτρονικών υπολογιστών που μπορούν να έχουν πρόσβαση στα δεδομένα και να τα χρησιμοποιούν με τέτοιο τρόπο ώστε να μαθαίνουν από την εμπειρία τους.
- **Cloud computing:** είναι η χρήση απομακρυσμένων διακομιστών για την αποθήκευση, διαχείριση και ανάλυση δεδομένων. Το μειωμένο κόστος, η ευελιξία, η ασφάλεια αλλά κυρίως η συσχέτιση και η καλύτερη διαχείριση των δεδομένων αποτελούν τους λόγους χρήσης αυτής της τεχνολογίας. [12]
- **System integration:** αποτελεί μια προσέγγιση όπου όλα τα υποσυστήματα μιας παραγωγικής μονάδας λειτουργούν ομαλά και εναρμονισμένα σαν ένα μεγάλο σύστημα. Είναι απαραίτητο λοιπόν κάθε υποσύστημα να λειτουργεί σωστά γιατί επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό το τελικό αποτέλεσμα και σε αντίθετη περίπτωση το σύστημα αποκλίνει συνολικά από τον στόχο του.

Η εταιρία παροχής υπηρεσιών «Cargenimi» αναφέρει επιγραμματικά σε μια έρευνα που δημοσίευσε το 2017 σχετικά με τα «έξυπνα εργοστάσια»[19]:

- Τα έξυπνα εργοστάσια πιθανώς να προσθέσουν 500 δισεκατομμύρια με 1,5 τρισεκατομμύριο δολάρια στο παγκόσμιο ΑΕΠ τα επόμενα 5 χρόνια.
- Οι παραγωγοί προβλέπουν ότι η συνολική ετήσια παραγωγικότητα θα αυξηθεί έως και 7 φορές σε σχέση με 1990 τα επόμενα 5 χρόνια
- Τα έξυπνα εργοστάσια μπορούν σχεδόν να διπλασιάσουν τα λειτουργικά κέρδη για μια μέση αυτοκινητοβιομηχανία
- Σχεδόν το 76% των παραγωγών που συμμετείχαν στην έρευνα έχουν ένα «έργο» που είτε τρέχει είτε είναι «στα σκαριά» σχετικά με την 4η βιομηχανική επανάσταση. Πάνω από το 50% έχει επενδύσει ήδη συνολικά πάνω από 100 εκατομμύρια δολάρια.

- Μόνο το 14% έχει ήδη δει θετικά αποτελέσματα. Ενώ μόλις το 6% έχει φτάσει σε ικανοποιητικό «τεχνολογικό επίπεδο για να μπορεί να θεωρεί τις παραγωγικές του διαδικασίες «έξυπνες».

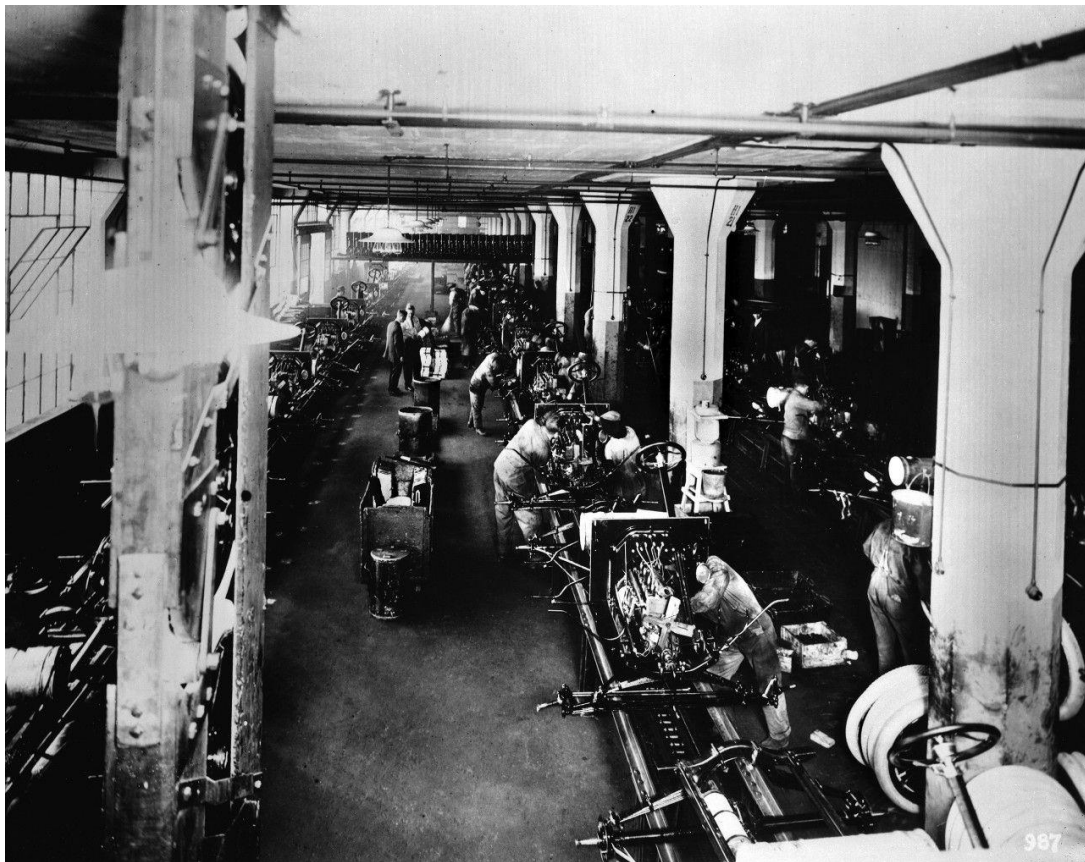


Εικόνα 1 : Τα οκτώ βασικά «συστατικά» ενός έξυπνου εργοστασίου

Πριν την 4^η βιομηχανική επανάσταση προηγήθηκαν άλλες τρεις που άλλαξαν η κάθε μία με τον δικό της τρόπο τον τρόπο που λειτουργούσε η βιομηχανία. Στο επόμενο κεφάλαιο ακολουθεί μια σύντομη ιστορική αναδρομή για τις βιομηχανικές επαναστάσεις με τα βασικά τους στοιχεία και τον τρόπο που τροποποίησαν τις παραγωγικές διαδικασίες.

2.2 Οι βιομηχανικές επαναστάσεις

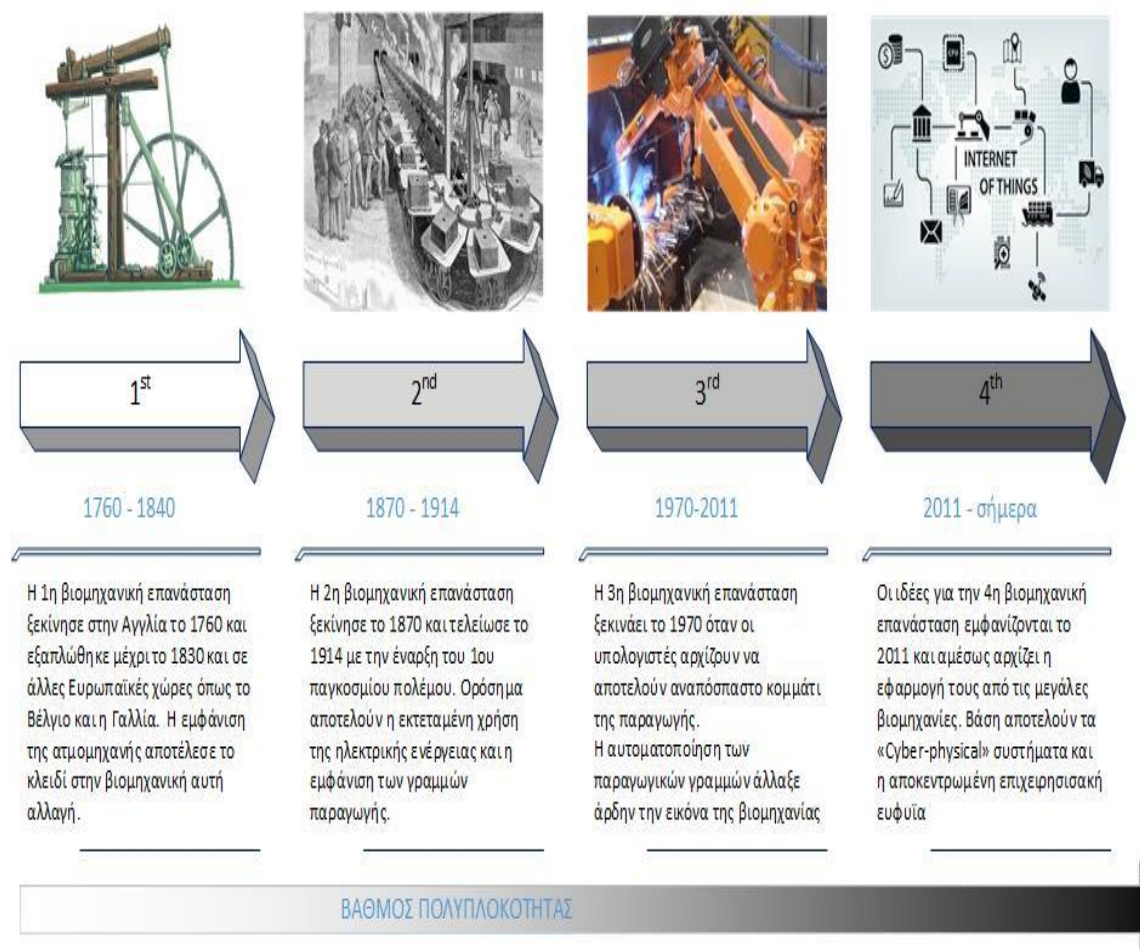
Στα μέσα του 18^{ου} αιώνα η Βρετανία γνωρίζει σημαντική ανάπτυξη εκμεταλλεόμενη κυρίως τις ατμομηχανές και καθιστώντας τους μέχρι πρότινος/εργάτες/κατασκευαστές χειριστές μηχανημάτων. Έναν αιώνα αργότερα ήρθε και η 2^η βιομηχανική επανάσταση που με την γνωστή έως τώρα γραμμή παραγωγής αλλάζει την νοοτροπία στην βιομηχανία. Η αυτοκινητοβιομηχανία FORD, υπό τον ιδιοκτήτη και ιδρυτή της Henry Ford, αποτελεί πρωτοπόρο. Η εικόνα 2 είναι μια φωτογραφία της γραμμής παραγωγής της FORD. Αξίζει να σημειωθεί ότι χάρη σε αυτήν την καινοτομία η τιμή του εμπορικού αυτοκινήτου υποδιπλασιάστηκε. [7]



Εικόνα 2: Γραμμή παραγωγής της Ford [7]

Την δεκαετία του 1970 οι γραμμές παραγωγής αρχίζουν να αυτοματοποιούνται και πλέον το τοπίο αλλάζει αφού όλο και λιγότερο προσωπικό χρειάζεται «πάνω» στις μηχανές και οι διεργασίες γίνονται πιο «προβλέψιμες». Το 2011, ενώ η αυτοματοποίηση των γραμμών παραγωγής έχει φτάσει σε επίπεδο που δύσκολα θα φανταζόταν και ο ίδιος ο Henry Ford, η ιδέα της ενσωμάτωσης των «cyber-physical» συστημάτων δείχνει ότι πιθανώς σύντομα τα εργοστάσια θα αποτελούν έναν μικρόκοσμο όπου οι μηχανές θα επικοινωνούν με τους ανθρώπους και οι άνθρωποι με τις μηχανές. Στην εικόνα 3 αποτυπώνεται η εξέλιξη που περιγράφεται παραπάνω. [7]

ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΕΠΑΝΑΣΤΑΣΕΙΣ



Εικόνα 3 : Οι βιομηχανικές επαναστάσεις

2.3 Προκλήσεις

Όπως κάθε μεγάλη αλλαγή έτσι και η συγκεκριμένη τεχνολογική μετάβαση κρύβει αρκετές προκλήσεις και δυσκολίες. Οι εταιρίες λοιπόν που θέλουν να ακολουθήσουν το μοντέλο αυτό καλούνται να τις αντιμετωπίσουν. Οι προκλήσεις αυτές συνοψίζονται παρακάτω:

- Ασφάλεια των δεδομένων που θα ανταλλάσσονται στο δίκτυο ανθρώπων-μηχανών: Είναι σαφές ότι ο όγκος των δεδομένων από την ανταλλαγή πληροφοριών στο δίκτυο αυτό θα δημιουργήσει την ανάγκη για βάσεις δεδομένων με πολύ ευαίσθητες πληροφορίες για τις παραγωγικές διεργασίες. Η ανησυχία για την προστασία αυτών των δεδομένων είναι φυσικό επακόλουθο. Ο βασικότερος όμως φόβος πηγάζει από το γεγονός ότι τα δεδομένα αυτά θα τα χρησιμοποιούν οι μηχανές για να αναπροσαρμόζουν τις παραμέτρους τους. Συνεπώς θα επηρεάζεται άμεσα η ποιότητα του προϊόντος από τη σωστή και ασφαλή διαχείριση των δεδομένων. Ως εκ

τούτου πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στην ασφάλεια του δικτύου μηχανών και ανθρώπων που θα δημιουργηθεί.

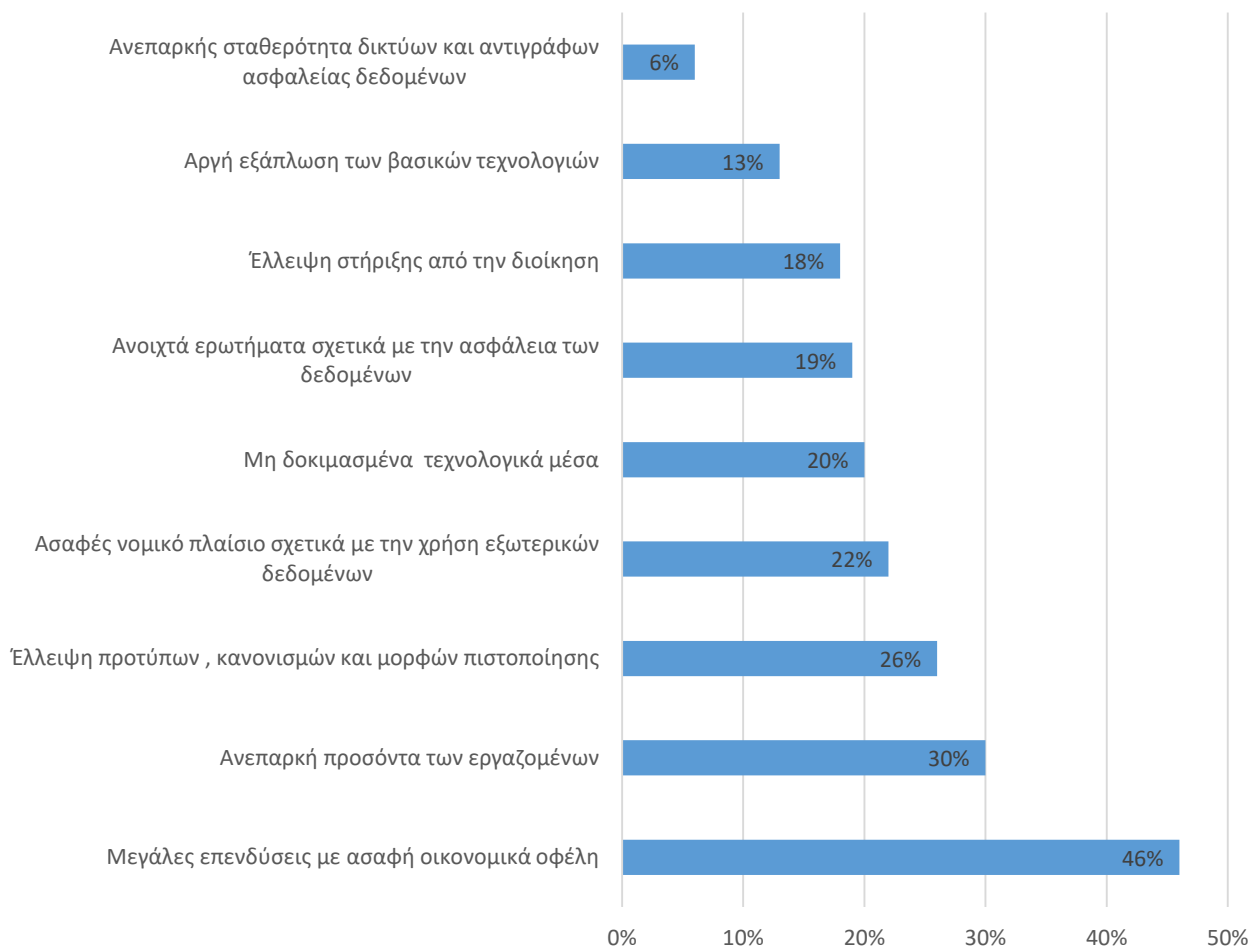
- **Επένδυση:** Κάθε είδους μεγάλη τεχνολογική αλλαγή στον παραγωγικό τομέα χρειάζεται ικανό κεφάλαιο για να αγοραστεί η τεχνολογία αυτή καθ' αυτή αλλά και να ανοικιαστεί το προσωπικό που έχει τις απαραίτητες γνώσεις. Η επένδυση αυτή θα καθορίσει σε μεγάλο βαθμό και τη στρατηγική της επιχείρησης, συνεπώς πάντα αποφασίζεται από τα πιο υψηλά κλιμάκια. Αξίζει επίσης να σημειωθεί το ανταγωνιστικό πλεονέκτημα των μεγάλων εταιριών σε σχέση με τις μικρομεσαίες αφού οι πρώτες μπορούν με μεγαλύτερη ευκολία να διαθέσουν κεφάλαια σε επενδύσεις με μεγαλύτερο ρίσκο.
- **Αβεβαιότητα ως προς την ανταπόδοση των επενδύσεων :** Μια τέτοιου είδους αλλαγή είναι αρκετά πολύπλοκη. Εμπεριέχει αλλαγή κουλτούρας-νοοτροπίας των εργαζομένων και άλλες μικρές ή μεγάλες αλλαγές ανάλογα με το είδος της επιχείρησης. Συνεπώς το πιθανό τελικό αίσιο αποτέλεσμα να φαντάζει μακρινό και είναι ιδιαίτερα δύσκολο να ποσοτικοποιηθεί.
- **Δυσκολία προσαρμογής των εργαζομένων στις νέες συνθήκες :** Οι εργαζόμενοι θα έρθουν αντιμέτωποι με μια νέα πραγματικότητα όπου οι μηχανές θα μπορούν σε ένα σημαντικό βαθμό να αυτενεργούν και να παίρνουν αποφάσεις βασισμένες σε δεδομένα που θα παράγουν είτε οι ίδιοι είτε άλλες μηχανές. Θα χρειάζονται νέες γνώσεις και ικανότητες για να ανταπεξέλθουν οι εργαζόμενοι στις νέες αυτές συνθήκες και ίσως κάποιες θέσεις εργασίας ανειδίκευτων εργατών να καταργηθούν. Αναμφίβολα η μεταβατική χρονική περίοδος θα είναι σημαντική. Η προσαρμοστικότητα και η διάθεση για εκμάθηση των νέων τεχνολογιών θα καθορίσουν την επιτυχή κατάληξη της μεταβατικής περιόδου.

Η εταιρία επαγγελματικών υπηρεσιών PWC διενήργησε μια έρευνα σε εταιρίες πολλών διαφορετικών τομέων και τα αποτελέσματα δείχνουν ότι υπάρχουν και άλλες προκλήσεις που ανησυχούν τα στελέχη των εταιριών. Στο γράφημα 1 παρατίθενται τα αποτελέσματα. Σημειώνεται πως κάθε συμμετέχων μπορούσε να διαλέξει τα δυο πιο σημαντικά για αυτόν. [8]

Η αδυναμία ποσοτικοποίησης της απόδοσης της επένδυσης αποτελεί τη βασική τροχοπέδη για πολλές επιχειρήσεις. Επίσης είναι αναμενόμενο ότι πολλές επιχειρήσεις δεν θέλουν να είναι «πειραματόζωα» στις νέες τεχνολογίες που φέρνει μαζί της η 4^η βιομηχανική επανάσταση. Βέβαια πρέπει να σημειωθεί και η γενικότερη δυσκολία μεγάλων οργανισμών να αφομοιώσουν τις νέες τεχνολογίες και να μπορέσουν να εκπαιδεύσουν το προσωπικό τους ακόμα και στο να είναι δεκτικό σε αλλαγές που αρχικά απαιτούν χρόνο προσαρμογής αλλά στη συνέχεια κάνουν τις ζωές τους ευκολότερες και τη δουλειά τους πιο αποτελεσματική. Φόβος όμως υπάρχει και στα υψηλά κλιμάκια των εταιριών σχετικά με την ασφάλεια των δεδομένων.

Για παράδειγμα στον κόσμο των φαρμακευτικών εταιριών ανασταλτικός παράγοντας είναι πάντα η νομοθεσία και οι αυστηροί κανονισμοί που ναι μεν προστατεύουν σε μεγάλο βαθμό τον ευαίσθητο κόσμο του φαρμάκου αλλά πιθανώς να εμποδίζουν και την τεχνολογική

καινοτομία. Οι φαρμακευτικές εταιρίες ποτέ δεν ήταν πρωτοπόρες σε μεγάλες αλλαγές αφού πάντα περιμένουν τη θέση και την πίεση των κανονιστικών αρχών πάνω σε όλα τα θέματα για να μπορέσουν να προσαρμόσουν την στρατηγική τους ανάλογα.



Γράφημα 1 : Βασικές προκλήσεις για την εφαρμογή των ιδεών της 4^{ης} βιομηχανικής επανάστασης (μεταφράστηκε στα ελληνικά από [8])

Παρά τις προκλήσεις, τους φόβους και την αδυναμία ποσοτικοποίησης των οικονομικών οφελών πολλές εταιρίες έχουν τολμήσει να επενδύσουν σημαντικά ποσά χρημάτων είτε στην κατασκευή «έξυπνων» εργοστασίων είτε στην ανάπτυξη εξοπλισμού και λογισμικού που θα υποστηρίξει έξυπνα εργοστάσια.

Είναι λοιπόν προφανές ότι προσβλέπουν σε κάποια οφέλη. Ύστερα δηλαδή από εκτεταμένες μελέτες κατέληξαν πως η αφομοίωση των «συστατικών της 4^{ης} βιομηχανικής επανάστασης θα βελτίωνε τις παραγωγικές τους μονάδες.

2.4 Προσδοκίες

Οι προκλήσεις, που αναφέρθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο, είναι σημαντικές και αποτελούν την αιτία για την οποία πολλές εταιρίες να κρατάνε επιφυλάξεις σε σχέση με τα «έξυπνα εργοστάσια. Υπάρχει όμως και η άλλη πλευρά που βλέπει το συγκεκριμένο εγχείρημα με πολλή αισιοδοξία και επενδύει κεφάλαια και χρόνο για να αφομοιώσει όσο το δυνατόν περισσότερο τις αρχές της 4^{ης} βιομηχανικής επανάστασης. Είναι άλλωστε πλέον γνωστό ότι σε πολλούς παραγωγικούς τομείς υπάρχουν έξυπνα εργοστάσια και μεγάλα έργα σε εξέλιξη σε σχέση με την ενσωμάτωση των 8 «συστατικών» που αναφέρονται στην παράγραφο 2.1.

Ο λόγος που η τάση αυτή είναι πλέον εμφανής σχετίζεται κυρίως με τα πλεονεκτήματα που θα προσδώσει στον παραγωγικό τομέα. Τα βασικότερα εξ αυτών αναπτύσσονται παρακάτω:

- Η αυξημένη παραγωγικότητα μέσω βελτιστοποιήσεων και αυτοματισμών αποτελεί τον βασικό στόχο της τεχνολογικής αυτής αλλαγής. Η αυτοματοποίηση ακόμα περισσότερων διεργασιών και διαδικασιών θα μειώσει τα λάθη και τις καθυστερήσεις αφού θα περιοριστεί ο ανθρώπινος παράγοντας. Η αύξηση της ταχύτητας της παραγωγής θα είναι φυσικό επακόλουθο της τεχνητής νοημοσύνης των μηχανών (γρήγορη λήψη αποφάσεων στη βάση δεδομένων από προηγούμενες παραγωγές) και της βέλτιστης αλληλεπίδρασης όλων των υποσυστημάτων/τμημάτων του συνολικής αλυσίδας αξίας ενός προϊόντος. [1]
- Η χρήση δεδομένων σε πραγματικό χρόνο από την εφοδιαστική αλυσίδα επιτρέπει σε μια εταιρία να έχει γρήγορες αντιδράσεις σε αλλαγές στην αγορά. Η 4^η βιομηχανική επανάσταση αφορά όλο τον κύκλο ζωής ενός προϊόντος συνεπώς περιλαμβάνει και την εφοδιαστική αλυσίδα. Αναμφίβολα είναι πλέον ζωτικής σημασίας για μια παραγωγική μονάδα η εφοδιαστική αλυσίδα να είναι αποτελεσματική και να αντιδρά εν τέλει στις επιθυμίες των καταναλωτών. Η γρήγορη και αποτελεσματική διαχείριση δεδομένων αποτελεί το κλειδί προς αυτή την κατεύθυνση. [1]
- Οι διακοπές στην παραγωγή θα μπορούσαν να μειωθούν σημαντικά με τα νέα αναβαθμισμένα προγράμματα συντήρησης και τις νέες δυνατότητες παρακολούθησης της κατάστασης των μηχανημάτων [1]. Η 4^η βιομηχανική επανάσταση φέρνει μαζί της την έννοια της «προγνωστικής συντήρησης» (predictive maintenance). Πρόκειται για μια προσέγγιση παρακολούθησης της κατάστασης και της απόδοσης των μηχανημάτων σε συνθήκες κανονικής λειτουργίας με σκοπό να προβλεφθούν πιθανές ζημιές ή διακοπές. Εκτός όμως από τις λιγότερες πιθανότητες να υπάρξουν διακοπές που θα καθυστερήσουν την παραγωγική διεργασία μειώνεται και το κόστος συντήρησης αφού εξαλείφονται όλες οι περιττές προληπτικές συντηρήσεις. [14]
- Σε καμία περίπτωση όμως οι περισσότερες βιομηχανίες δεν είναι σε θέση να «θυσιάσουν» την ποιότητα των προϊόντων τους για τη βελτίωση της ταχύτητας παραγωγής και για μια πιθανή αύξηση της παραγωγικότητάς τους. Τα «έξυπνα

εργοστάσια» έχουν τον αντίθετο στόχο, να βελτιώσουν την ποιότητα των προϊόντων. Οι εγκατεστημένοι αισθητήρες και η προσέγγιση των «cyber-physical systems» βοηθάει στη βαθύτερη κατανόηση των διεργασιών με την εξαγωγή και την ορθή ανάλυση δεδομένων. Ακόμα και τώρα τα περισσότερα δεδομένα από τις παραγωγικές γραμμές αρχειοθετούνται ή χρησιμοποιούνται κατ' ελάχιστο και με μόνο σκοπό την εξαγωγή αναφορών ρουτίνας όταν αυτό επιβάλλεται από την νομοθεσία. [1]

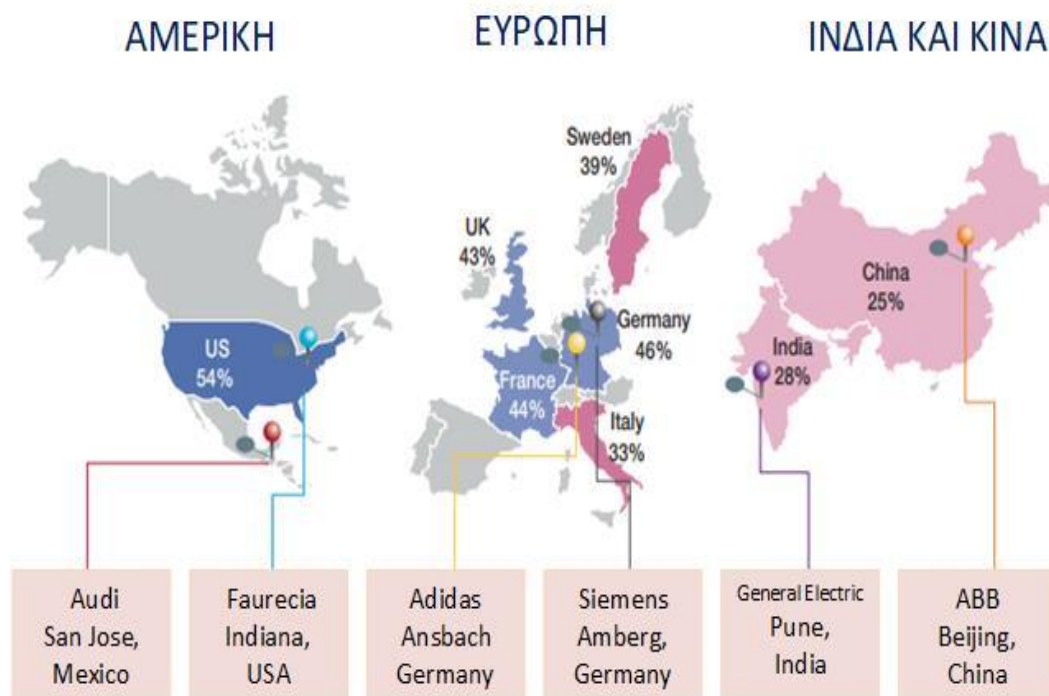
- Η επαυξημένη πραγματικότητα (augmented reality) ήδη έχει κάνει την δουλειά των εργαζομένων ευκολότερη. Τα έξυπνα γυαλιά χρησιμοποιούνται με επιτυχία σε διάφορων ειδών εργασίες. Επιτυχημένα παραδείγματα είναι η προβολή οδηγιών που αποτελούν οδηγό για τη δουλειά ενός εργαζομένου (ορθή τοποθέτηση των εξαρτημάτων μιας μηχανής μέσω της προβολής ενός βίντεο επαυξημένης πραγματικότητας πάνω στην ίδια την μηχανή) και η προβολή βήμα προς βήμα οδηγιών για την συντήρηση-επισκευή ενός μηχανήματος. Η εταιρία «General electric» πραγματοποίησε ένα πείραμα βάζοντας έναν μηχανικό να επιδιορθώσει το ίδιο πρόβλημα σε μια ανεμογεννήτρια χρησιμοποιώντας έντυπες οδηγίες και μια φορά με γυαλιά επαυξημένης πραγματικότητας. Το αποτέλεσμα έδειξε πως στην περίπτωση χρήσης των γυαλιών ο μηχανικός ήταν 34% γρηγορότερος [15],[16]. Στην παρακάτω εικόνα είναι εμφανείς οι δυνατότητες της επαυξημένης πραγματικότητας στη βιομηχανία.



Εικόνα 4 : Χρήση επαυξημένης πραγματικότητας στην επιδιόρθωση τεχνικών προβλημάτων [17]

- Η ευελιξία (agility, flexibility) των γραμμών παραγωγής αποτελεί ένα ακόμα ισχυρό πλεονέκτημα της 4^{ης} βιομηχανικής επανάστασης. Σε πολλές βιομηχανίες, όπως για παράδειγμα η αυτοκινητοβιομηχανία, υπάρχει πλέον έντονη απαίτηση για υποστήριξη όλων των διαφορετικών επιθυμιών των καταναλωτών σε μικρό χώρο και με αυξημένη αυτοματοποίηση. Δηλαδή οι γραμμές παραγωγής θα εγκαταλείψουν την παραδοσιακή τους δομή και θα ακολουθηθεί ένα αυτορρυθμιζόμενο μοντέλο όπου τα προϊόντα θα ακολουθούν το δικό τους δρόμο μέσα στο εργοστάσιο ανάλογα με το επιθυμητό τελικό αποτέλεσμα. Όλο το εργοστάσιο θα είναι μια γραμμή παραγωγής με πολλούς σταθμούς εργασίας που θα λειτουργούν μαζί αρμονικά αλλά θα υπάρχει αυτονομία ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του κάθε προϊόντος. [18]

Αξίζει επιπλέον να σημειωθεί πως υπάρχουν πολλές εταιρίες που έχουν ήδη προχωρήσει στη μετατροπή γραμμών παραγωγής ή και ολόκληρου του εργοστασίου τους σύμφωνα με τις αρχές της 4^{ης} βιομηχανικής επανάστασης. Από μια έρευνα της «Cargenimi» φαίνεται πως σε όλες τις ηπείρους υπάρχουν εργοστάσια που έχουν κάνει σημαντικές αλλαγές προς τη συγκεκριμένη κατεύθυνση. Η παρακάτω εικόνα παρουσιάζει κάποια παραδείγματα. [19]



Εικόνα 5: Παραδείγματα έξυπνων εργοστασίων ανά τον κόσμο[19]

Τα παραδείγματα αυτά και μερικά ακόμα παρουσιάζονται στην επόμενη παράγραφο.

2.5 Εφαρμογές έξυπνων εργοστασίων

Τα εργοστάσια που λειτουργούν σήμερα στα πρότυπα της 4^{ης} βιομηχανικής επανάστασης είναι αρκετά. Κανείς δεν μπορεί να ισχυριστεί ότι υπάρχει εργοστάσιο που έχει αφομοιώσει όλες τις αρχές της 4^{ης} βιομηχανικής επανάστασης, όμως όπως προκύπτει από τα παραδείγματα που παρουσιάζονται παρακάτω πολλές εταιρίες κινούνται προς αυτή την κατεύθυνση.

Τον Σεπτέμβριο του 2016 η γνωστή Γερμανική αυτοκινητοβιομηχανία «Audi» άνοιξε το πρώτο έξυπνο εργοστάσιο της. Απασχολεί ήδη πάνω από 5.000 εργαζόμενους για να είναι σε θέση να κατασκευάζει περίπου 150.000 μοντέλα «Q5». Το συγκεκριμένο εργοστάσιο είναι το μόνο σε όλο τον όμιλο «Volkswagen» που χρησιμοποιεί κεραίες RFID (radio frequency identification) για να επιτευχθεί καλύτερος συντονισμός μεταξύ της παραγωγής και της εφοδιαστικής αλυσίδας του εργοστασίου. Η τεχνολογία αυτή βοηθάει και τους σταθμούς παραγωγής (εικόνα 6) να αναγνωρίσουν ακριβώς την εργασία που πρέπει να εκτελέσουν βάσει της παραγγελίας για την οποία κατασκευάζεται το αυτοκίνητο. Η πλειονότητα των σταθμών είναι πλήρως αυτοματοποιημένοι με ρομπότ που κινούνται με ταχύτητα και ακρίβεια, ενώ οι εργασίες που εκτελούν καθορίζονται από τις προδιαγραφές της κάθε παραγγελίας. [21],[22]



Εικόνα 6 : Ένα Audi Q5 περνάει από διάφορους σταθμούς παραγωγής [22]

Μια ακόμη γερμανική εταιρία η «Bosch Rexroth» έχει ήδη σε λειτουργία δύο εργοστάσια που έχουν αφομοιώσει πολλές από τις αρχές της 4^{ης} βιομηχανικής επανάστασης. Το πρώτο εργοστάσιο βρίσκεται στο Homburg της Γερμανίας και παράγει περίπου 200 διαφορετικούς τύπους υδραυλικών βαλβίδων σε μια γραμμή παραγωγής με εννέα «έξυπνους» αυτόνομους σταθμούς. Και σε αυτήν την περίπτωση η κάθε παραγγελία έχει ξεχωριστό RFID και η γραμμή παραγωγής την διαχειρίζεται διαφορετικά. Ταυτόχρονα σε κάθε σταθμό υπάρχουν οθόνες

που παρουσιάζουν με λεπτομέρεια τα βήματα που πρέπει να κάνουν οι εργαζόμενοι. Οι σταθμοί παραγωγής προσαρμόζονται αυτόματα στον κάθε εργαζόμενο ανάλογα με τις ανάγκες του. Η παραγωγή γίνεται βάση των παραγγελιών που υπάρχουν και αυτό έχει οδηγήσει σε 30% μείωση των αποθεμάτων. Επίσης τεχνολογικά μέσα χρησιμοποιούνται και στις διαγνώσεις για τυχόν αποκλίσεις από την προκαθορισμένη παραγωγική διεργασία. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε κάθε σταθμό παραγωγής υπάρχει μια μεγάλη οθόνη με διαδραστικό λογισμικό στην οποία οι εργαζόμενοι μπορούν να δουν σε πραγματικό χρόνο τα αποτελέσματα και τα στοιχεία της εργασίας τους (εικόνα 7). Επιπροσθέτως οι υπεύθυνοι της παραγωγής αναλύουν τα δεδομένα αυτά στους εργαζόμενους αποσκοπώντας στην βελτίωση της απόδοσής τους. [23],[24]



Εικόνα 6 : Παρουσίαση των δεδομένων του σταθμού παραγωγής σε πραγματικό χρόνο με την χρήση διαδραστικού λογισμικού [24]

Στο εργοστάσιο του ίδιου ομίλου στο Blaichach της Γερμανίας πάλι μέσω τεχνολογιών RFID η ροή των υλικών και των πρώτων υλών στο εργοστάσιο είναι πλήρως αυτοματοποιημένη. Στο συγκεκριμένο εργοστάσιο έχει ήδη εφαρμοστεί η προσέγγιση της προληπτικής συντήρησης που αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο. Επιπροσθέτως για κάθε γραμμή παραγωγής διατηρείται αναλυτικό αρχείο από όλη την διεργασία που ακολούθησε ένα προϊόν μέχρι να βγει στην αγορά, έτσι ώστε να υπάρχει 100% ιχνηλασιμότητα. Οι εργαζόμενοι έχουν την υποστήριξη ενός παγκοσμίου δικτύου ειδικών σε πραγματικό χρόνο μέσω εικόνων και βίντεο. Τέλος το γεγονός ότι οι ίδιες οι μηχανές (σταθμοί παραγωγής) ανταλλάσσουν στοιχεία σε πραγματικό χρόνο εδραιώνει μια ευελιξία στις παραγωγικές διεργασίες και σημαντικά μικρότερο χρόνο αντίδρασης αφού οι μηχανές μπορούν και προσαρμόζονται ή να αναδιοργανώνονται αυτόματα σε πιθανές αλλαγές είτε της αγοράς είτε της προκαθορισμένης παραγωγικής διαδικασίας. [25]

Η εταιρία «Faurecia», η οποία κατασκευάζει εξαρτήματα αυτοκινήτων τα οποία αγοράζουν μεγάλες αυτοκινητοβιομηχανίες όπως η «Τογota» και η «BMW», βρίσκεται ξεκάθαρα σε μια

περίοδο αφομοίωσης όλο και περισσότερων στοιχείων από τα εργοστάσια του μέλλοντος. Προσπαθεί να τυποποιήσει την παραγωγή σε όλο και περισσότερα από τα 300 εργοστάσια που έχει παγκοσμίως ξεκινώντας από εργοστάσια κλειδιά όπως αυτό στην Indiana των ΗΠΑ. Προσπαθώντας για παράδειγμα να μειώσει τον χρόνο διαχείρισης των πρώτων υλών και να αυξήσει την ιχνηλασιμότητα έχει εισάγει σε όλα τα κομμάτια έχουν ετικέτες (barcodes) που διαβάζονται από ειδικούς αισθητήρες και αυτοκινούμενα οχήματα που είναι αποκλειστικά υπεύθυνα για την μετακίνηση των υλικών μέσα στους χώρους της παραγωγής. Τα δεδομένα των γραμμών παραγωγής αναλύονται σε πραγματικό χρόνο δίνοντας την δυνατότητα στους υπεύθυνους της παραγωγής να παίρνουν καλύτερες αποφάσεις και να αντιδρούν ταχύτερα. Αξίζει να σημειωθεί πως σε πολλά εργοστάσια προγράμματα προγνωστικής συντήρησης εφαρμόζονται με επιτυχία. Τέλος τεχνολογίες επαυξημένης πραγματικότητας χρησιμοποιούνται ήδη σε 25 εργοστάσια της συγκεκριμένης εταιρίας. [26]

Έκπληξη όμως αποτελεί η γνωστή εταιρία ένδυσης «Adidas» που έχει πρωτοπορήσει σημαντικά σε πολλά εργοστάσιά της. Με μια πρώτη σκέψη κανείς δεν θα περίμενε ότι μια εταιρία ένδυσης θα είχε σημαντικό όφελος από τόσο προχωρημένες τεχνολογίες. Η πραγματικότητα είναι όμως διαφορετική αφού υπάρχει ζήτηση στο συγκεκριμένο τομέα για εξατομικευμένα προϊόντα. Σε ένα εργοστάσιο στην Κίνα χρειάζονται περίπου εξήντα ημέρες έτσι ώστε μια ειδική παραγγελία παπουτσιού να είναι έτοιμη για διάθεση προς τον πελάτη. Στο καινούριο εργοστάσιο της «Adidas» χρειάζεται μόλις μια ημέρα. Αξίζει να σημειωθεί πως εκτός του εργοστασίου στην Γερμανία η εταιρία κατασκευάζει και δεύτερο εργοστάσιο στα ίδια πρότυπα με αυτό στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Η πραγματικότητα είναι πως ο ανταγωνισμός με την Αμερικανική εταιρία «Nike» αναγκάζει την «Adidas» να επενδύσει στην ιδέα του εργοστασίου του μέλλοντος. Μάλιστα τα τελευταία χρόνια έχει μείνει αρκετά πίσω έναντι του Αμερικανικού κολοσσού, και όπως λέει και ο διευθυντής της «Adidas» στην Βόρεια Αμερική σε συνέντευξή του στο «Wired» [27] δεν μπορούν απλώς να παρακολουθούν τους ανταγωνιστές τους να αλλάζουν «το μοντέλο παραγωγής» και αυτοί απλώς να ακολουθούν. Στην ίδια συνέντευξη ισχυρίζεται πως η περίοδος προβλέψεων της ζήτησης της αγοράς και δημιουργίας αποθέματος για τα επόμενα 2 χρόνια ανήκει στο παρελθόν. Τώρα η Adidas χρησιμοποιεί ή σκοπεύει να χρησιμοποιήσει σύντομα τεχνολογίες που φέρνει μαζί της η 4^η βιομηχανική επανάσταση όπως η τρισδιάστατη εκτύπωση. Επίσης χρησιμοποιεί υλικά που προσαρμόζουν τις ιδιότητές τους ανάλογα με το είδος της παραγγελίας, έχουν αντοχές αυτών που χρησιμοποιούνται στις ορειβατικές μπότες και ζυγίζουν εντυπωσιακά λιγότερο. [29] Ο τελικός σκοπός για τα δυο αυτά εργοστάσια είναι να μπορούν να παράγουν σχεδόν 20.000 παπούτσια το καθένα ξεχωριστό και με χαρακτηριστικά που ταιριάζουν αποκλειστικά στην παραγγελία του πελάτη σε χρόνο συγκρίσιμο με αυτόν της μαζικής παραγωγής 20.000 ίδιων παπουτσιών. [27],[28]

Πρέπει στο σημείο αυτό να σημειωθεί ότι ακόμα και τα προϊόντα που θα παράγονται με τον παραδοσιακό τρόπο και όχι με τρισδιάστατη εκτύπωση θα φέρουν ξεχωριστή ηλεκτρονική ετικέτα σε όλη τη διάρκεια της παραγωγικής διεργασίας για να μπορούν να έχουν πλήρη ιχνηλασιμότητα και να διασφαλίζεται με μεγαλύτερη ευκολία η ασφάλεια του προϊόντος. [27]

Και οι ανταγωνιστές της Adidas όμως δεν έχουν μείνει στάσιμοι. Η «Nike» συνεργάζεται στενά με εταιρίες όπως η «Flex» και η «Dreamworks» με σκοπό να κάνει την εφοδιαστική

αλυσίδα της 2 φορές ταχύτερη και να είναι σε θέση να ζωγραφίσει πάνω στα παπούτσια που παράγει, πάντα με τη χρήση τελευταίας τεχνολογίας που φέρνουν μαζί τους τα έξυπνα εργοστάσια. Από την άλλη μεριά η «Under Armour» τον Ιούνιο του 2016 αποκάλυψε το νέο εργοστάσιο της που έχει τεχνολογίες όπως η τρισδιάστατη εκτύπωση και ρομπότ που υποστηρίζουν τους εργαζομένους τους στους περισσότερους σταθμούς της παραγωγής. [27]

Αξιοσημείωτη είναι επίσης η περίπτωση της «General Electric». Η αμερικανική πολυεθνική εταιρία παρουσίασε το 2015 το ιδιοφυές εργοστάσιο της, σε μια πόλη της Ινδίας, την Pune, που βρίσκεται κοντά στην Mumbai. Το εργοστάσιο έχει έκταση όσο 38 γήπεδα ποδοσφαίρου και θα απασχολεί 1500 εργαζόμενους. Στη συγκεκριμένη περίπτωση υπάρχει χωρίς αμφιβολία μια αξιόλογη εφαρμογή των «cyber-physical» συστημάτων αφού όλες οι μηχανές και οι υπολογιστές που βρίσκονται στον χώρο παραγωγής επικοινωνούν μεταξύ τους με απώτερο στόχο την ορθή και γρήγορη λήψη αποφάσεων για να διατηρούν σε όσο το δυνατόν υψηλότερο επίπεδο την ποιότητα των προϊόντων και να μειώνουν τις καθυστερήσεις από βλάβες. [30]

Επιπροσθέτως η τρισδιάστατη εκτύπωση είναι ήδη πραγματικότητα και μαζί με τα έξυπνα συστήματα που υπάρχουν στην εφοδιαστική αλυσίδα της εταιρίας προσδίδουν σημαντική ευελιξία στην κάλυψη των αναγκών της αγοράς. Στη συνέχεια άνοιξαν και άλλα εργοστάσια της ίδιας εταιρίας ανά τον κόσμο στην ίδια φιλοσοφία. Σημαντικό παράδειγμα είναι το εργοστάσιο στην Pennsylvania των Ηνωμένων Πολιτειών όπου κατασκευάζονται για παράδειγμα μηχανές και εξαρτήματα τρένων και άλλων μεταφορικών μέσων. [30]

Η εταιρία έχει αναπτύξει λογισμικό που βασισμένο στη συνεχή ανάλυση ιστορικών δεδομένων μπορεί να προβλέψει ποια εξαρτήματα ενός τρένου πιθανώς να παρουσιάσουν πρόβλημα. Με τον τρόπο αυτό δεν χρειάζεται να «λύσουν τα κομμάτια αυτά και για να γίνει η συντήρηση και κερδίζουν σημαντικό χρόνο και εργατοώρες. Αναλύοντας δηλαδή σε πραγματικό χρόνο δεδομένα προβλέπει τις βλάβες που θα παρουσιαστούν για παράδειγμα σε ένα τρένο (εικόνα 7). [30]

Ένα ακόμη αξιόλογο παράδειγμα είναι η μεγαλύτερη εταιρία παραγωγής χημικών στο κόσμο, η «BASF». Απασχολεί πάνω από 122.000 εργαζομένους σε περισσότερα από 390 εργοστάσια παγκοσμίως. Για να παραμείνει πρωτοπόρος θεώρησε πως πρέπει να ενσωματώσει πολλές από τις ιδέες της 4^{ης} βιομηχανικής επανάστασης. [32]

Αρχικά συνειδητοποίησαν πως ο τεράστιος όγκος δεδομένων που παράγεται από τις χιλιάδες γραμμές παραγωγής και τα εκατοντάδες εργοστάσια της εταιρίας δεν αξιοποιείται βέλτιστα. Η πρώτη λοιπόν κίνηση της εταιρίας ήταν να προσπαθήσει να συνδέσει όλα αυτά τα δεδομένα ενός προϊόντος που παράγει. Δηλαδή από τις πρώτες ύλες που λαμβάνει από τον παραγωγό μέχρι και τον πελάτη. Συνεπώς είναι εμφανής η αντίληψη πως πρέπει να κατανοήσουν τη σύνδεση των δεδομένων ακόμα και από το εργοστάσιο του προμηθευτή μέχρι την χρήση του πελάτη. Η εικόνα 8 αποτυπώνει γλαφυρά τον στόχο της «BASF», να συνδέσει όχι μόνο τα στάδια παραγωγής των προϊόντων αλλά τη συνεχή παρακολούθηση της και αξιοποίηση των δεδομένων από όλο τον κύκλο ζωής ενός προϊόντος. [31]



Εικόνα 7 : Το λογισμικό της GE για την προγνωστική συντήρηση των τροχών ενός τρένου [31]



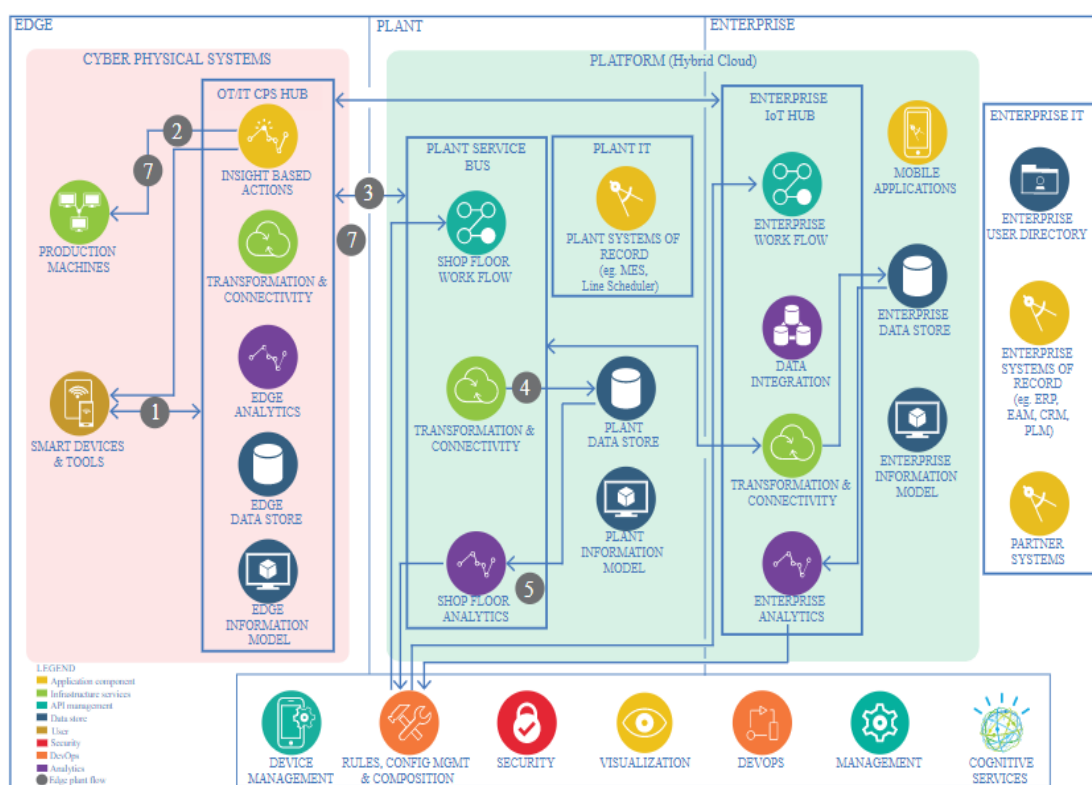
Εικόνα 8: Ανταλλαγή δεδομένων σε όλο τον κύκλο ζωής ενός προϊόντος [33]

Μια ακόμη αξιόλογη καινοτομία της εταιρίας αφορά τη χρήση υπολογιστών χειρός για τους προκαθορισμένους ελέγχους στον εξοπλισμό του εργοστασίου. Οι υπεύθυνοι για αυτήν την εργασία χρησιμοποιώντας τον υπολογιστή χειρός έχουν ακριβείς οδηγίες με φωτογραφίες και βίντεο σχετικά με τα σημεία ελέγχου. Επίσης σε πολλές περιπτώσεις ο έλεγχος

πραγματοποιείται με τη λήψη φωτογραφιών. Είναι χωρίς αμφιβολία το πρώτο βήμα στην κατεύθυνση της χρήσης επαυξημένης πραγματικότητας σε τέτοιου είδους εργασίες. [33]

Τέλος, είναι ήδη σε εφαρμογή προγράμματα προγνωστικής συντήρησης με απώτερο σκοπό να μειώσουν τις μη προγραμματισμένες συντηρήσεις και αστοχίες των μηχανημάτων της παραγωγής. Η προσέγγιση της εταιρίας βασίζεται στην πρόβλεψη της λειτουργικής κατάστασης των κρίσιμων τμημάτων και εξαρτημάτων των σταθμών παραγωγής. Αισθητήρες είναι σε κρίσιμες θέσεις, έτσι ώστε να συλλέγονται τα απαραίτητα δεδομένα σχετικά με τις συνθήκες λειτουργίας και στη συνέχεια να αξιολογούνται σε πραγματικό χρόνο με την χρήση ειδικού λογισμικού το οποίο μαθαίνει από ιστορικά δεδομένα. Δηλαδή με την πάροδο του χρόνου το λογισμικό γίνεται πιο αποδοτικό και πιο ακριβές στις προβλέψεις του. Είναι δηλαδή ένας συνδυασμός ανάλυσης μεγάλου όγκου δεδομένων με ένα λογισμικό μηχανικής μάθησης. [34]

Η εταιρία «IBM» προσπαθώντας από τη δική της σκοπιά να προσεγγίσει το ζήτημα παρέχει ελεύθερα στην ιστοσελίδα της μια πρόταση σχετικά με την αρχιτεκτονική του λογισμικού (βλέπε σημείωση 1) σε ένα εργοστάσιο. Χωρίζει την επιχείρηση σε τρεις «στρώσεις» (Layers) οι οποίες παρουσιάζονται στην παρακάτω εικόνα. [35]



Εικόνα 9: Αρχιτεκτονική δομή του λογισμικού ενός έξυπνου εργοστασίου [35]

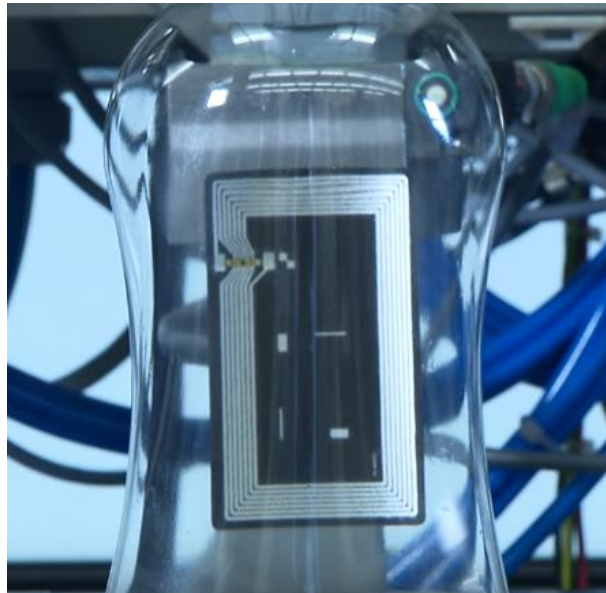
Σημείωση 1: Η αρχιτεκτονική λογισμικού περιγράφει τα στοιχεία από τα οποία αποτελείται ένα σύστημα, τις αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε αυτά τα στοιχεία, καθώς και πρότυπα και περιορισμούς που καθοδηγούν τη σύνθεση αυτών των στοιχείων. Σε γενικές γραμμές, ένα σύστημα περιγράφεται σε επίπεδο αρχιτεκτονικής σαν μια συλλογή υποσυστημάτων / ψηφίδων (components) και τις αλληλεπιδράσεις (connectors) ανάμεσα σε αυτά τα υποσυστήματα / ψηφίδες. Ένα σύστημα μπορεί να είναι υποσύστημα σε κάποια άλλη (μεγαλύτερη και πολυπλοκότερη) εφαρμογή. [36]

Από την παραπάνω πρόταση αξίζει να σημειωθούν τα εξής [35]:

- Η πρώτη στρώση αφορά μόνο τα «cyber-physical» συστήματα και περιλαμβάνει ολόκληρο το παραγωγικό κομμάτι που λειτουργεί σαν ένα δίκτυο υπό την υποστήριξη έξυπνων συσκευών.
- Και τα 3 επίπεδα είναι συνδεδεμένα άμεσα και μπορούν ανά πάσα στιγμή να βλέπουν δεδομένα που αφορούν την παραγωγή σε πραγματικό χρόνο.

Πάντα σημαντικό δείγμα για να προβλεφθεί το μέλλον των επιχειρήσεων ήταν και οι συνεργασίες που είχαν με τον ακαδημαϊκό χώρο. Άξια αναφοράς είναι η συνεργασία του Γερμανικού ερευνητικού κέντρου για την τεχνητή νοημοσύνη του πανεπιστημίου του Kaiserslautern με την ειδική σε θέματα τεχνολογίας γερμανική εταιρία, την «Siemens». Μαζί κατασκεύασαν μια γραμμή πλήρωσης υάλινων περιεκτών για να μπορέσουν να αποτυπώσουν όσο το δυνατόν πιο ρεαλιστικά τα βασικότερα στοιχεία των έξυπνων εργοστασίων. [37]

Κάθε περιέκτης έχει τις πληροφορίες που σχετίζονται με την παραγωγική διαδικασία που θα ακολουθήσει σε ένα RFID chip όπως φαίνεται την εικόνα 10.



Εικόνα 10: RFID με τις πληροφορίες παραγωγής του μπουκαλιού [38]

Σε κάθε σταθμό παραγωγής οι περιέκτες επικοινωνούν απευθείας με τις μηχανές. Οι μηχανές με αυτό τον τρόπο «γνωρίζουν» με τι υγρό θα το γεμίσουν, τι καπάκι θα χρησιμοποιήσουν και ποια ετικέτα θα κολλήσουν. Στο τέλος υπάρχει ένας επιπλέον σταθμός που ελέγχει την ορθή εκτέλεση όλων των προηγούμενων βημάτων. Πρόκειται για μια απλή αποτύπωση πως ο καταναλωτής θα μπορεί να έχει εξατομικευμένα προϊόντα σχετικά χαμηλές τιμές και πως μια εταιρία θα μπορεί να έχει ευέλικτες παραγωγικές διεργασίες που θα μπορούν εύκολα να προσαρμόζονται σε πιθανές αλλαγές της αγοράς. [38]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Εφαρμογές έξυπνων φαρμακευτικών εργοστασίων

Η φαρμακευτική βιομηχανία κάνει προσπάθειες να ακολουθήσει την νέα τάση της βιομηχανίας και στο συγκεκριμένο κεφάλαιο θα παρουσιαστούν κάποιες από αυτές τις προσπάθειες ξεκινώντας από μια εντυπωσιακή εφαρμογή που πρόσφατα πήρε έγκριση από τον Αμερικανικό οργανισμό φαρμάκων και τροφίμων (FDA).

3.1 Το έξυπνο δισκίο

Ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων ενέκρινε τον Νοέμβριο του 2017 το πρώτο φαρμακευτικό προϊόν στις Η.Π.Α. με σύστημα ψηφιακής παρακολούθησης κατάποσης. Το Abilify MyCite (δισκία αριτυπραζόλης με αισθητήρα) έχει έναν αισθητό αισθητήρα ενσωματωμένο στο δισκίο που καταγράφει ότι το φαρμακευτικό προϊόν ελήφθη. Το προϊόν εγκρίνεται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της οξείας θεραπείας μανιακών και μικτών επεισοδίων που σχετίζονται με διπολική διαταραχή I και για χρήση ως συμπληρωματική θεραπεία κατάθλιψης σε ενήλικες. [39]

Το σύστημα λειτουργεί αποστέλλοντας ένα μήνυμα από τον αισθητήρα του δισκίου σε ένα ηλεκτρονικό έμπλαστρο. Το έμπλαστρο μεταδίδει τις πληροφορίες σε μια κινητή εφαρμογή, έτσι ώστε οι ασθενείς να μπορούν να παρακολουθήσουν την κατάποση του φαρμάκου στο κινητό τους τηλέφωνο τους. Οι ασθενείς μπορούν επίσης να επιτρέψουν σε άτομα που τα φροντίζουν (π.χ. νοσοκόμους) και τον γιατρό τους να έχουν πρόσβαση στις πληροφορίες μέσω διαδικτύου. [39]

"Η ικανότητα παρακολούθησης της κατάποσης των φαρμάκων που συνταγογραφούνται για ψυχικές ασθένειες μπορεί να είναι χρήσιμη για ορισμένους ασθενείς", δήλωσε ο Mitchell Mathis, M.D., διευθυντής της Διεύθυνσης Ψυχιατρικών Προϊόντων στο Κέντρο Αξιολόγησης και Έρευνας των Φαρμάκων του FDA. "Ο Αμερικανικός Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων υποστηρίζει την ανάπτυξη και τη χρήση της νέας τεχνολογίας στα φάρμακα που χορηγούνται με ιατρική συνταγή και δεσμεύεται να συνεργαστεί με τις εταιρείες για να κατανοήσει πώς η τεχνολογία μπορεί να ωφελήσει τους ασθενείς, τους φαρμακοποιούς και τους γιατρούς." [39]

Πρόκειται δηλαδή για μια εφαρμογή παρακολούθησης με αισθητήρες στο τελευταίο στάδιο της εφοδιαστικής αλυσίδας ενός φαρμάκου. Όσο καινοτόμα και αποτελεσματική μπορεί να είναι μια συνταγή αν δεν καταναλωθεί τελικά από τον ασθενή δεν θα έχει καμία θετική επίδραση. Η ευθύνη των φαρμακευτικών δεν τελειώνει όταν τα δισκία φύγουν από το εργοστάσιο και η συγκεκριμένη τεχνολογία είναι ένα παράδειγμα προς αυτήν την κατεύθυνση.

Υπάρχουν όμως και παραδείγματα προσπάθειας ενσωμάτωσης κάποιων από τις αρχές της 4^{ης} βιομηχανικής επανάστασης στις παραγωγικές διαδικασίες.

3.2 Συνεχείς παραγωγικές διεργασίες στερεών μορφών

Τα τελευταία χρόνια το παραδοσιακό μοντέλο παραγωγής στερεών μορφών τίθεται υπό αμφισβήτηση αφού μετά από μια μεγάλη συνεργασία 3 εταιριών, της γνωστής φαρμακοβιομηχανίας Pfizer, της εταιρίας παροχής μηχανολογικού εξοπλισμού GEA και της εταιρίας παροχής μετακινούμενων-προκατασκευασμένων καθάρων χώρων G-con κατασκευάστηκε η πρώτη μετακινούμενη συνεχής γραμμή παραγωγής στερεών μορφών. Ωστόσο για να παρουσιαστεί η αλλαγή πρέπει πρώτα να παρατεθεί σύντομα η δομή της παραδοσιακής μορφής μιας γραμμής παραγωγής στερεών μορφών.

Τα βήματα που ακολουθούνται είναι τα ακόλουθα:

- 1) Ζύγιση των πρώτων υλών: στο στάδιο αυτό ζυγίζονται με ακρίβεια οι ύλες (έκδοχα και δραστικές) που απαιτούνται για την παραγωγή των δισκίων.
 - Ένα έκδοχο δεν έχει φαρμακευτικές ιδιότητες. Ο βασικός σκοπός του είναι να εξορθολογήσει την παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος και τελικά να διευκολύνει τη φυσιολογική απορρόφηση του φαρμάκου. Τα έκδοχα μπορεί να βοηθήσουν στη λίπανση, τη ροή, την αποσάθρωση, τη γεύση και μπορεί να προσδώσουν κάποια μορφή αντιμικροβιακής λειτουργίας. Η επιλογή του κατάλληλου εκδόχου για τη στήριξη του σχεδιασμού της φαρμακευτικής σας σύνθεσης είναι ένα σημαντικό βήμα στις διεργασίες παρασκευής δισκίων. [40]
 - Οι δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται σε ένα τελικό φαρμακευτικό προϊόν με σκοπό να έχουν άμεση επίδραση στη διάγνωση, τη θεραπεία, τον μετριάσμό, την πρόληψη της νόσου, ή να έχει άμεσο αποτέλεσμα στην αποκατάσταση, διορθώνοντας ή τροποποιώντας τις φυσιολογικές λειτουργίες στους ανθρώπους. [41]
- 2) Κοκκοποίηση: Πρόκειται για μια τεχνική μεγέθυνσης σωματιδίων με συσσωμάτωση, είναι ένα από τα σημαντικότερα στάδια στην παραγωγή στερεών μορφών (δισκίων και καψουλών). Κατά τη διάρκεια της συγκεκριμένης διεργασίας, λεπτά ή χονδρά σωματίδια μετατρέπονται σε μεγάλα συσσωματώματα που ονομάζονται κόκκοι. Γενικά, η κοκκοποίηση αρχίζει μετά την αρχική ξηρή ανάμιξη των απαραίτητων συστατικών κόνεως μαζί με το δραστικό φαρμακευτικό συστατικό, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται ομοιόμορφη κατανομή του κάθε συστατικού σε όλο το μίγμα σκόνης. [42]
- 3) Δισκιοποίηση: Πρόκειται για την παραγωγή ενός δισκοειδούς στερεού με συμπύκνωση/συσσωμάτωση μιας σκόνης. Η σκόνη μπορεί είτε να προέρχεται από το στάδιο της κοκκοποίησης είτε απευθείας μετά από απλή ανάμιξη των πρώτων υλών («direct compression»)
- 4) Επικάλυψη : Συχνά στην παραγωγή φαρμακευτικών στερεών μορφών εφαρμόζονται επικαλύψεις μεμβράνης. Τα κίνητρα για την επικάλυψη είναι αισθητικά (χρώμα, γυαλάδα), η βελτίωση της σταθερότητας (προστασία φωτός, υγρασία και φράγμα

αερίων) και η ευκολότερη κατάποση του δισκίου. Επιπλέον, λειτουργικές επικαλύψεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να τροποποιήσουν τη συμπεριφορά απελευθέρωσης του φαρμάκου. [43]

Μέχρι τώρα η μεγάλη πλειοψηφία των φαρμακευτικών εργοστασίων λειτουργούσε στην λογική των παρτίδων. Το τέλος κάθε μιας από τις παραπάνω διεργασίες σηματοδοτούσε την δυνατότητα έναρξης του επόμενου σταδίου. Δηλαδή κάθε στάδιο ήταν τελείως αποκομμένο από το επόμενο και το προηγούμενο. Η ποσότητα που ζυγίζεται στο πρώτο στάδιο καθορίζει και το μέγεθος της παρτίδας.

Στην συνεχή παραγωγή, από την άλλη πλευρά, η τροφοδοσία πρώτης ύλης και η παραλαβή του τελικού προϊόντος συμβαίνουν ταυτόχρονα. Μια αλλαγή αυτού του είδους απαιτεί νέες διαδικασίες έγκρισης καθώς και την αυξημένη εφαρμογή τεχνικών αυτοματοποίησης και ανάλυσης. Ορισμένοι χρήστες θεωρούν ότι η σχετική επένδυση είναι προς το παρόν ακόμα πολύ υψηλή. "Ωστόσο," εξηγεί ο Δρ. Steffen Wehlte, Διευθυντής Πωλήσεων Global Accounts & EMEA στην Fette Compacting, "τα πλεονεκτήματα υπερτερούν των προβλημάτων. Η εμπειρία των διεθνών πελατών έχει δείξει ότι οι χρόνοι παραγωγής στην περίπτωση αυτή μπορούν να μειωθούν σημαντικά. Ένα πλεονέκτημα, για παράδειγμα, είναι ότι οι κατασκευαστές μπορούν να χρησιμοποιήσουν το ίδιο εργοστάσιο για την ανάπτυξη και την παραγωγή. Αυτό σημαίνει ότι η κλιμάκωση μπορεί να επιτευχθεί έως και δέκα φορές πιο γρήγορα από ό, τι στο παρελθόν. Η διαθεσιμότητα των εγκαταστάσεων αυξάνεται και οι παραγωγοί μπορούν να αντιδράσουν πιο ευέλικτα στις αλλαγές στη ζήτηση φαρμάκων." [44]

Οι τεχνολογίες αυτοματοποίησης και τα μέσα ανάλυσης χρειάστηκαν σημαντικές αναβαθμίσεις. Τελικά όλα τα διαφορετικά στάδια που αναφέρθηκαν στην προηγούμενη παράγραφο λειτουργούν αρμονικά σαν ένα σύστημα, οι προηγμένες αναλύσεις δίνουν τα απαραίτητα δεδομένα και οι τα μηχανήματα παίρνουν αποφάσεις βάσει αυτών των αποτελεσμάτων σε πραγματικό χρόνο. Πρόκειται δηλαδή για ένα βήμα στην κατεύθυνση των έξυπνων εργοστασίων.

Η φαρμακευτική εταιρία Pfizer έκανε πραγματικότητα την συνεχή παραγωγή με τη μονάδα που φαίνεται στην εικόνα 11 [45]. Η ίδια η εταιρία σε βίντεο που έχει αναρτήσει στο διαδίκτυο μαζί με τον συνεργάτη της (GEA pharma) στο εγχείρημα αυτό αναφέρει κάποια από τα σημαντικά τελικά πλεονεκτήματα της συνεχούς παραγωγής [46]:

- Πολύ μικρότερος χρόνος παραγωγής τελικού προϊόντος
- Ο ίδιος εξοπλισμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάπτυξη αλλά και την παραγωγή του προϊόντος μειώνοντας σημαντικά το χρόνο που ένα προϊόν χρειάζεται για να βγει στην αγορά
- Συνεχής έλεγχος της ποιότητας του προϊόντος σε όλη την διάρκεια της παραγωγής με εξελιγμένα αναλυτικά εργαλεία

Η συγκεκριμένη εφαρμογή ολοκληρώθηκε το 2015. Από τότε αρκετές φαρμακευτικές εταιρίες κινούνται προς αυτή την κατεύθυνση.



Εικόνα 11 : Εργοστάσιο συνεχούς παραγωγής της Pfizer [45]

3.3 Τρισδιάστατη εκτύπωση δισκίων

Σύμφωνα με τα Κέντρα Ελέγχου Ασθενειών (CDC), το 2013 υπήρχαν 2,4 εκατομμύρια ενήλικες με ενεργό επιληψία. Το 2015, η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) ενέκρινε το Spritam, το πρώτο τρισδιάστατο φάρμακο για τη θεραπεία επιληπτικών, μυοκλονικών και πρωτογενείς γενικευμένες τονικοκλονικών κρίσεων.

Τον Μάρτιο του 2016, η Aprelia Pharmaceuticals ανακοίνωσε τη διαθεσιμότητα του Spritam για την αγορά των ΗΠΑ. Η τεχνολογία τρισδιάστατης εκτύπωσης της εταιρείας επιτρέπει στο δισκίο να αποσυντεθεί στο στόμα με λίγη ποσότητα νερού. Αυτό επίσης ανοίγει μια επιλογή για τους ασθενείς που δυσκολεύονται να καταπιούν ένα δισκίο.

Ο Don Wetherhold, Διευθύνων Σύμβουλος της Aprelia, δήλωσε ότι όταν διερεύνησε τις πιθανές εφαρμογές για την τεχνολογία τρισδιάστατης εκτύπωσης σε συνταγογραφούμενα φάρμακα, ήταν σημαντικό να εντοπιστούν περιοχές ασθενειών που είχαν πραγματική ανάγκη για φιλικές προς τον ασθενή μορφές φαρμάκων. "Το Spritam έχει σχεδιαστεί για να μεταμορφώσει τον τρόπο λήψης φαρμάκων επιληψίας και είναι το πρώτο σε μια σειρά προϊόντων που αναπτύσσουμε για να παρέχουμε στους ασθενείς πρόσθετες θεραπευτικές επιλογές", δήλωσε ο Wetherhold. [47]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Πιθανές εφαρμογές των τεχνολογιών της 4^{ης} βιομηχανικής επανάστασης στα φαρμακευτικά εργοστάσια

Μερικές από τις πιο πρόσφατες οδηγίες του Αμερικανικού Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων φαίνεται να μπορούν να συμβαδίσουν με τις αρχές της 4ης βιομηχανικής επανάστασης αφού οι τεχνολογίες που αναφέρθηκαν στα παραπάνω κεφάλαια πιθανώς να μπορούν να διευκολύνουν την εφαρμογή τους.

Συγκεκριμένα στο κεφάλαιο αυτό εξετάζονται οι παρακάτω οδηγίες :

- Συνεχής επικύρωση των διεργασιών (continues process verification)
- Συνεχής βελτίωση των διεργασιών (continuous process improvement)
- Ακεραιότητα των δεδομένων (data integrity)
- Συνεχής παραγωγή (continuous manufacturing)
- Αποδέσμευση προϊόντος σε πραγματικό χρόνο (Real time release testing)

Είναι έκδηλη δηλαδή η πεποίθηση πως οι καινοτόμες αυτές τεχνολογίες θέτουν νέες βάσεις για τη διασφάλιση της ποιότητας των προϊόντων και την ευελιξία στις παραγωγικές διαδικασίες.

4.1 Συνεχής έλεγχος διεργασιών

Ο αμερικανικός οργανισμός φαρμάκων και τροφίμων αναφέρει στην οδηγία [48] που έχει εκδώσει τον Ιανουάριο του 2011 σχετικά με την επικύρωση των διεργασιών:

«... η επικύρωση των διαδικασιών ορίζεται ως η συλλογή και αξιολόγηση δεδομένων, από το στάδιο του σχεδιασμού της διαδικασίας μέχρι την εμπορική παραγωγή, με σκοπό να μπορεί να αποδειχθεί επιστημονικά ότι μια διαδικασία είναι σε θέση να παρέχει σταθερά ποιοτικό προϊόν. Η επικύρωση μια διαδικασίας περιλαμβάνει μια σειρά δραστηριοτήτων που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής του προϊόντος και της διεργασίας. Οι δραστηριότητες επικύρωσης μιας διαδικασίας χωρίζονται σε τρία στάδια:

- Στάδιο 1 - Σχεδιασμός διεργασιών: Στη διαδικασία αυτή καθορίζεται η εμπορική διαδικασία παραγωγής με βάση τις γνώσεις που αποκτώνται μέσω δραστηριοτήτων ανάπτυξης και μεγέθυνσης (scale-up) της διεργασίας.
- Στάδιο 2 - Προσδιορισμός διαδικασίας: Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου, η διεργασία αξιολογείται ως προς την ικανότητά της για αναπαραγωγή σε εμπορικό μέγεθος-επίπεδο.
- Στάδιο 3 - Συνεχιζόμενη επικύρωση διεργασιών: Ο έλεγχος κατά τη διάρκεια της ρουτίνας που επιβεβαιώνει ότι η διαδικασία παραμένει σε κατάσταση ελέγχου» [48]

Είναι εμφανής η προσπάθεια που κάνουν οι αρχές να πιέσουν την φαρμακευτική βιομηχανία να παρακολουθεί την παραγωγική διαδικασία στενά και να μπορεί να διασφαλίζει σε όλα τα

στάδια, ακόμα και στην ανάπτυξη, την ποιότητα του προϊόντος που τελικά θα βγει στην αγορά πάντα στηριζόμενη σε δεδομένα.

Στο στάδιο 2 που ξεκινά η παραγωγή προϊόντος που μπορεί να καταλήξει στην αγορά η οδηγία αναφέρει:

«...Η πιστοποίηση απόδοσης της διαδικασίας (PPQ) είναι το δεύτερο στοιχείο του σταδίου 2. Το PPQ συνδυάζει την πραγματική εγκατάσταση, τον εξοπλισμό και το εκπαιδευμένο προσωπικό με την εμπορική διαδικασία παραγωγής, τις διαδικασίες ελέγχου και τα εξαρτήματα για την παραγωγή εμπορικών παρτίδων. Ένα επιτυχημένο PPQ θα επιβεβαιώσει το σωστό σχεδιασμό της διαδικασίας και θα αποδείξει ότι η εμπορική διαδικασία εκτελείται όπως αναμενόταν.

Η επιτυχία σε αυτό το στάδιο σηματοδοτεί ένα σημαντικό ορόσημο στον κύκλο ζωής του προϊόντος. Μια παραγωγική μονάδα πρέπει να ολοκληρώσει επιτυχώς το PPQ πριν αρχίσει την εμπορική διανομή του φαρμακευτικού προϊόντος. Η απόφαση για την έναρξη εμπορικής διανομής θα πρέπει να υποστηρίζεται από δεδομένα παρτίδων εμπορικής κλίμακας. Τα δεδομένα από εργαστηριακές και πιλοτικές μελέτες μπορούν να παράσχουν πρόσθετη διαβεβαίωση ότι η εμπορική διαδικασία εκτελείται όπως αναμενόταν.

Η προσέγγιση του PPQ θα πρέπει να βασίζεται σε επιστημονικά δεδομένα και στο γενικό επίπεδο κατανόησης των προϊόντων και διαδικασιών του κατασκευαστή και στον αποδεδειγμένο έλεγχο. Τα σωρευτικά δεδομένα από όλες τις σχετικές μελέτες (π.χ. σχεδιασμένα πειράματα, εργαστηριακές, πιλοτικές και εμπορικές παρτίδες) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό των συνθηκών παραγωγής στο PPQ...» [48]

Και σε αυτό το σημείο η οδηγία περιγράφει σαφώς την ανάγκη για συλλογή δεδομένων που θα υποστηρίζουν επιστημονικά τις αποφάσεις μιας εταιρίας παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων.

Μέχρι σήμερα η συλλογή αυτών των δεδομένων ήταν μια διαδικασία που είχε έντονη σημασία συνήθως στις τρεις πρώτες παρτίδες του προϊόντος με σκοπό να παραχθεί μια αναφορά που να αποδεικνύει την σταθερότητα των διεργασιών. Στην συνέχεια οι αναφορές αυτές συντάσσονταν και πάλι συνήθως σε ετήσια βάση. Μπορούσαν όμως με αυτόν τον τρόπο οι εταιρίες να αποδεικνύουν ότι η διεργασία τους ήταν συνεχώς «υπό έλεγχο» διασφαλίζοντας κάθε παράμετρο, της οποίας μια πιθανή μεταβολή, θα μπορούσε να αποτελεί κίνδυνο για την ποιότητα του προϊόντος;

Για τον αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων αυτό δεν είναι αρκετό και η οδηγία που έχει εκδώσει συνεχίζει στο ίδιο στάδιο αναφέροντας τα εξής:

«... Μια διαδικασία παραγωγής που χρησιμοποιεί συστήματα PAT (Process Analytical Technology) μπορεί να δικαιολογεί μια διαφορετική προσέγγιση PPQ. Τα συστήματα PAT έχουν σχεδιαστεί για να μετρούν σε πραγματικό χρόνο τις ιδιότητες ενός υλικού σε διαδικασία και στη συνέχεια να προσαρμόζουν τη διαδικασία σε έναν έγκυρο βρόγχο ελέγχου, έτσι ώστε η διαδικασία να διατηρεί την επιθυμητή ποιότητα του υλικού εξόδου. Η φάση σχεδιασμού της διαδικασίας και το στάδιο επικύρωσης της διεργασίας πρέπει να επικεντρωθούν στο σύστημα μέτρησης και στο βρόγχο ελέγχου για το μετρούμενο

χαρακτηριστικό. Ανεξάρτητα από το γεγονός ότι ο στόχος επικύρωσης οποιασδήποτε διαδικασίας παρασκευής είναι ο ίδιος: η καθιέρωση επιστημονικών στοιχείων ότι η διαδικασία είναι αναπαραγωγίσιμη και θα παρέχει σταθερά ποιοτικά προϊόντα.» [48]

Στο παραπάνω τμήμα της οδηγίας αναφέρονται τα συστήματα PAT όπου σχετίζονται άμεσα με τον έλεγχο των διεργασιών σε πραγματικό χρόνο. Αναφέρεται δηλαδή μια φιλοσοφία παρακολούθησης των διεργασιών που συνάδει με τις αρχές της 4^{ης} βιομηχανικής επανάστασης. Κάποιες παράμετροι της διεργασίας ή τον υλικών παρακολουθούνται σε πραγματικό χρόνο και το σύστημα ανάλογα με τα δεδομένα που έχει για την παραγωγική διαδικασία επανατροφοδοτεί τα μηχανήματα με εντολές για αλλαγές σε άλλες παραμέτρους έτσι ώστε να κρατήσει την διεργασία υπό έλεγχο.

Σε ότι αφορά το τρίτο στάδιο των εμπορικών παραγωγών η οδηγία επισημαίνει:

«...Ο στόχος του τρίτου σταδίου επικύρωσης είναι η συνεχής διαβεβαίωση ότι η διαδικασία παραμένει σε κατάσταση ελέγχου κατά τη διάρκεια της εμπορικής παραγωγής. Ένα σύστημα ή συστήματα για ανίχνευση απρόβλεπτων αποκλίσεων από τη διαδικασία που έχει σχεδιαστεί είναι απαραίτητα για την επίτευξη αυτού του στόχου. Η συμμόρφωση με τις απαιτήσεις CGMP (Current Good Manufacturing Practices), συγκεκριμένα η συλλογή και αξιολόγηση πληροφοριών και δεδομένων σχετικά με την απόδοση της διαδικασίας, θα επιτρέψουν την ανίχνευση ανεπιθύμητων αποκλίσεων. Η αξιολόγηση της απόδοσης της διαδικασίας εντοπίζει τα προβλήματα και καθορίζει αν πρέπει να ληφθούν μέτρα για τη διόρθωση, την πρόβλεψη και την πρόληψη των προβλημάτων, έτσι ώστε η διαδικασία παραμένει υπό έλεγχο» [48]

Ο Αμερικανικός οργανισμός φαρμάκων προσπαθεί να κατευθύνει τις φαρμακευτικές βιομηχανίες σε μια διαφορετική λογική. Προσπαθεί να περάσει στη φαρμακευτική βιομηχανική κουλτούρα την αναγκαιότητα της συνεχούς παρακολούθησης των διεργασιών. Αδιαμφισβήτητα όμως δεν υπάρχει κανένα όφελος παρακολούθησης των διεργασιών αν δεν υπάρχει η γνώση που μπορεί να εξηγήσει τα δεδομένα που προκύπτουν. Συνεπώς οι βιομηχανίες πρέπει να είναι σε θέση να αποδεικνύουν ότι κάθε προϊόν που προωθείται στην αγορά είναι «κατάλληλο» για κατανάλωση από τον ασθενή που το χρειάζεται. Στην πλειοψηφία τους οι φαρμακευτικές βιομηχανίες δεν παρακολουθούν σε πραγματικό χρόνο αυτά τα δεδομένα, παρά μόνο στο τέλος της παρτίδας όπου γίνεται και η απελευθέρωσή της.

Στην πραγματικότητα παρακολουθούν μόνο τις κατατεθειμένες στις αρχές παραμέτρους που συνήθως δεν είναι αρκετές για να μπορέσουν να «προβλέψουν» ένα πιθανώς αρνητικό αποτέλεσμα των ελέγχων απελευθέρωσης. Τα δεδομένα που παράγουν τα σύγχρονα μηχανήματα των μεγάλων φαρμακευτικών εταιριών είναι πολλά και δύσκολα μπορεί να τα παρακολουθήσει ένα ανθρώπινο μυαλό χωρίς να του «ξεφύγουν» σημαντικές πληροφορίες.

Στο σημείο αυτό αρχίζει να φαίνεται η αναγκαιότητα των τεχνολογιών της 4^{ης} βιομηχανικής επανάστασης. Μεγάλοι όγκοι δεδομένων από πολλά διαφορετικά υποσυστήματα πρέπει να συνδυαστούν για να μπορούν οι βιομηχανίες να αποδεικνύουν ότι γνωρίζουν τις διεργασίες τους και να έχουν αυτοπεποίθηση και βεβαιότητα για την ποιότητα των προϊόντων που προωθούνται στην αγορά.

Στην παρούσα κατάσταση σχεδόν όλες οι φαρμακευτικές βιομηχανίες δουλεύουν στη λογική των παρτίδων. Συνεπώς στο τέλος κάθε παρτίδας γίνονται οι απαραίτητοι έλεγχοι για την ποιότητα του προϊόντος που έχει παραχθεί.

Αν όμως αυτοί οι έλεγχοι έχουν αρνητικά αποτελέσματα είναι σαφές ότι ολόκληρη η παρτίδα τίθεται σε κίνδυνο να απορριφθεί. Επίσης θα πρέπει να είναι δυνατόν να εξηγηθεί τι ακριβώς απέκλινε από την επικυρωμένη διεργασία και τα αποτελέσματα των ελέγχων ήταν αρνητικά. Όσο περισσότερα δεδομένα υπάρχουν από τις διεργασίες τόσο ευκολότερο θα είναι να δοθεί η εξήγηση της αποτυχίας. Θα μπορούσε όμως να έχει αποφευχθεί η συγκεκριμένη αποτυχία;

Αν υπήρχε παρακολούθηση των δεδομένων της διεργασίας σε πραγματικό χρόνο πιθανώς είτε να είχε προβλεφθεί η αποτυχία και να είχε αποτραπεί η απόρριψη της παρτίδας είτε να σταμάταγε η παραγωγή πριν τελειώσει το σύνολο της παρτίδας. Η τεχνητή νοημοσύνη ίσως να είναι η απάντηση στο ερώτημα πως είναι δυνατόν να παρακολουθεί κάποιος όλα τα δεδομένα μια παρτίδας σε πραγματικό χρόνο.

Μια ακόμα πτυχή της ανάγκης παρακολούθησης των δεδομένων παρουσιάζεται στην ίδια οδηγία και αφορά πάλι τα στάδια της εμπορικής παραγωγής:

«Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου ενδέχεται να προτείνουν τρόπους βελτίωσης ή / και βελτιστοποίησης της διεργασίας μεταβάλλοντας κάποιες παραμέτρους της διεργασίας ή του προϊόντος, όπως οι συνθήκες λειτουργίας (εύρος και σημεία λειτουργίας), τους ελέγχους διεργασιών, τα συστατικά ή τα χαρακτηριστικά του υλικού της διεργασίας» [48]

Δηλαδή όσο καλύτερα «διαβαστούν» τα δεδομένα της διεργασίας τόσο πιθανότερο είναι να προκύψουν τρόποι βελτίωσης της. Στο επόμενο κεφάλαιο αναλύεται ένα άρθρο που βρίσκεται στην σελίδα του Αμερικανικού Οργανισμού Φαρμάκων και Τροφίμων σχετικά με την συνεχή βελτίωση των διεργασιών.

4.2 Συνεχής Βελτίωση των Διεργασιών

Στο άρθρο με τίτλο «Καινοτομία και συνεχή βελτίωση των Φαρμακευτικών Διεργασιών» [49] το οποίο βρίσκεται στην σελίδα του Αμερικανικού Οργανισμού Φαρμάκων και Τροφίμων τονίζεται η ανάγκη χρησιμοποίησης νέων τεχνολογιών με σκοπό την κατανόηση των φαρμακευτικών διεργασιών και κατ' επέκταση την βελτίωση τους.

Στο παρακάτω απόσπασμα περιγράφεται η αδυναμία της φαρμακευτικής βιομηχανίας να ακολουθήσει τον ρυθμό αλλαγής της τεχνολογίας:

«Οι φαρμακευτικές διεργασίες είναι αναποτελεσματικές και δαπανηρές. Σε σύγκριση με άλλους βιομηχανικούς τομείς, ο ρυθμός εισαγωγής του σύγχρονου σχεδιασμού διεργασιών, των νέων τεχνολογιών μέτρησης και ελέγχου και της διαχείρισης της γνώσης για τα συστήματα είναι χαμηλός...» [49]

Ενώ παρακάτω παρουσιάζονται, σύντομα αλλά περιεκτικά, οι λόγοι που χρειάζεται η φαρμακευτική βιομηχανία να εξετάσει προκειμένου να προσπαθήσει να βελτιώσει τις διεργασίες της:

«Μια αποτελεσματική διεργασία μπορεί να μειώσει το κόστος παραγωγής και αυτό μπορεί να αποτελέσει σημαντικό ανταγωνιστικό πλεονέκτημα. Η αποδοτικότητα και η αποτελεσματικότητα μια διεργασίας συμβάλλει στην ικανότητα μιας εταιρείας να καλύπτει τις ανάγκες της αγοράς, να αυξήσει γρήγορα την παραγωγικότητα της, να επιταχύνει την προώθηση των νέων προϊόντων και να αναπτύξει εν τέλει ισχυρότερη θέση στην αγορά...» [49]

Και παρακάτω προσθέτει:

«Μια πρόσφατη εκτίμηση της πιθανής παγκόσμιας εξοικονόμησης κόστους από τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας ανέρχεται σε 90 δισεκατομμύρια δολάρια . Αυτό θα ισοδυναμούσε με το τρέχον κόστος ανάπτυξης 80-90 νέων φαρμάκων κάθε χρόνο...» [49]

Συνεπώς πρόκειται για μια «win-win» κατάσταση όπου τελικά και οι ασθενείς θα έχουν «κέρδος» με νέα φάρμακα στην αγορά αλλά και οι φαρμακευτικές εταιρίες θα έχουν τη δυνατότητα με την εξοικονόμηση αυτού του ποσού των χρημάτων να έχουν ακόμα μεγαλύτερα κέρδη και διείσδυση στην αγορά με νέες φαρμακευτικές μορφές.

Το σημαντικότερο κεφάλαιο της συγκεκριμένης δημοσίευσης έχει τίτλο: «Η συνεχής βελτίωση των διεργασιών απαιτεί καλύτερο επίπεδο κατανόησής τους». Είναι σαφής δηλαδή η προτροπή για την συνεχή παρακολούθηση των διεργασιών με τρόπο που να μπορούν να δώσουν πληροφορίες οι οποίες να οδηγήσουν στην βαθύτερη κατανόηση της διεργασίας. Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο επισημαίνεται επίσης:

«Όταν παρατηρούνται αποτελέσματα «OOS» (εκτός προδιαγραφών), υπάρχουν ελάχιστα μέσα για να επανεξεταστούν οι θεμελιώδεις πτυχές σχεδιασμού ενός προϊόντος ,διεργασίας ή / και για να αξιολογηθεί η (κλινική) συνάφεια των καθορισμένων προδιαγραφών (ποιότητα από το σχεδιασμό). Στην παραγωγή, η εστίαση περιορίζεται κατά κύριο λόγο στην ποιότητα συμμόρφωσης. Η ποιότητα είναι αντιστρόφως ανάλογη της μεταβλητότητας και οι προσπάθειες βελτίωσης της ποιότητας πρέπει να κατευθύνονται προς τη μείωση της μεταβλητότητας. Ο καθορισμός των διορθωτικών και προληπτικών ενεργειών χωρίς την ορθή κατανόηση των πηγών μεταβλητότητας και οι εύρωστες εκτιμήσεις της μεταβλητότητας είναι δύσκολες. Και, ελλείψει καλών πληροφοριών, οι προσπάθειες προσαρμογής μιας διαδικασίας μπορούν να δημιουργήσουν νέα προβλήματα. Δεδομένου ότι η συνεχής βελτίωση μπορεί να συμβεί μόνο όταν ένα προϊόν είναι ήδη συμμορφούμενο, λαμβάνοντας υπόψη τις προκλήσεις που προσδιορίστηκαν παραπάνω (π.χ. μηδενική ανοχή, μεταβλητότητα ή / και αβεβαιότητα στα συστήματα μέτρησης κλπ.), η συνεχής βελτίωση είναι δύσκολη (αν όχι αδύνατη) με την τρέχουσα κατάσταση.» [49]

Μια διεργασία έχει πάρα πολλές παραμέτρους που μπορεί να αυξάνουν την μεταβλητότητα των κρίσιμων χαρακτηριστικών της. Η παρακολούθηση και η ουσιαστική κατανόηση και σύνδεσή τους είναι σίγουρα η μεγάλη πρόκληση. Η 4^η βιομηχανική επανάσταση φέρνει μαζί της την απαραίτητη υπολογιστική δύναμη και τις τεχνικές για να αναλυθούν αποτελεσματικά οι σχέσεις μεταξύ όλων των παραμέτρων και μάλιστα σε πραγματικό χρόνο.

Στο επόμενο κεφάλαιο το άρθρο αναφέρεται στην κατάσταση που επιθυμεί να βρεθεί η φαρμακευτική βιομηχανία τα επόμενα χρόνια:

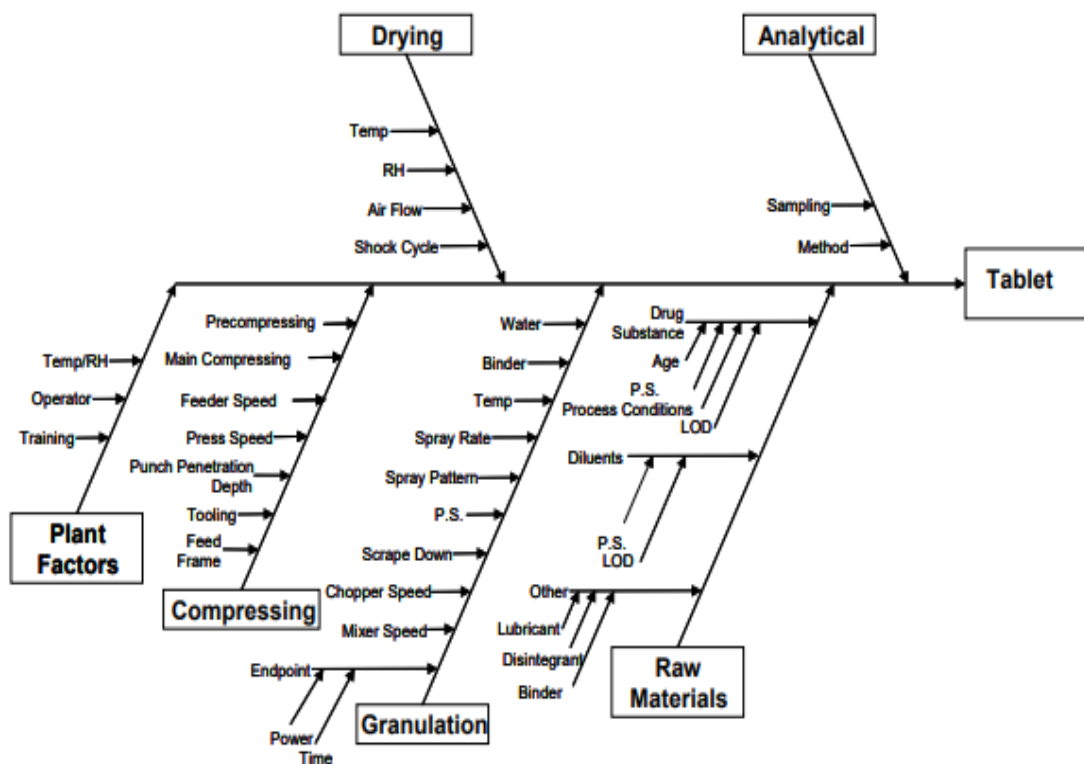
« Η φαρμακευτική παραγωγή εξελίσσεται από μια μορφή τέχνης σε μία μορφή που τώρα βασίζεται στην επιστήμη και την τεχνολογία. Η αποτελεσματική χρήση αυτών των γνώσεων που θα προκύψουν από την εκτενή μελέτη και κατανόηση των διεργασιών θα παίξουν σημαντικό ρόλο στις ρυθμιστικές αποφάσεις για τον καθορισμό προδιαγραφών και την αξιολόγηση των διαδικασιών παραγωγής που μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά την αποτελεσματικότητα και των διεργασιών. Η πρωτοβουλία για την συγκεκριμένη μελέτη έχει σχεδιαστεί για να κάνει ακριβώς αυτό μέσω μιας ολοκληρωμένης συστηματικής προσέγγισης της ρύθμισης της ποιότητας των προϊόντων που βασίζεται σε αρχές επιστήμης και τεχνολογίας για την αξιολόγηση και τον μετριασμό των κινδύνων κακής ποιότητας των προϊόντων και των διαδικασιών στο πλαίσιο της προβλεπόμενης χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων. Από την άποψη αυτή, η επιθυμητή μελλοντική κατάσταση της φαρμακευτικής παραγωγής μπορεί να χαρακτηριστεί ως:

- Η ποιότητα και η απόδοση των προϊόντων επιτυγχάνονται και διασφαλίζονται με σχεδιασμό αποτελεσματικών και αποδοτικών διαδικασιών παραγωγής
- Προδιαγραφές προϊόντων που βασίζονται στη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο οι παράγοντες σύνθεσης και διεργασίας επηρεάζουν την απόδοση του προϊόντος
- Συνεχής διασφάλιση της ποιότητας σε πραγματικό χρόνο
- Ρυθμιστικές διαδικασίες, προσαρμοσμένες ώστε να αναγνωρίζουν το επίπεδο επιστημονικών γνώσεων που υποστηρίζουν τις καταθέσεις για προϊόντα, την επικύρωση της διεργασιών και την ικανότητα τους
- Ρυθμιστικός έλεγχος βάσει κινδύνου που σχετίζεται με το επίπεδο επιστημονικής κατανόησης του τρόπου με τον οποίο οι παράγοντες της ίδιας της συνταγής ή και της διεργασίας παραγωγής επηρεάζουν την ποιότητα, την απόδοση των προϊόντων και την ικανότητα των ελέγχων κατά την παραγωγική διεργασία να προλαμβάνουν ή να μετριάσουν τον κίνδυνο παραγωγής ενός προϊόντος χαμηλής ποιότητας » [49]

Η ανάγκη για βαθύτερη κατανόηση των διεργασιών και τις συσχετίσεις των παραμέτρων που θα καθορίσουν την ποιότητα του προϊόντος παρουσιάζεται με σαφήνεια στο παραπάνω κομμάτι. Πόσο σύνθετη είναι όμως μια φαρμακευτική διαδικασία; Πόσες παράμετροι πρέπει να συσχετιστούν για να μπορεί κάποιος να θεωρεί πως έχει βαθιά γνώση για τις διεργασίες παραγωγής μιας φαρμακευτικής μορφής;

Ο ίδιος ο Αμερικανικός οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων στην οδηγία με τίτλο: «Q8(R2) Pharmaceutical Development» για την ανάπτυξη των φαρμάκων παρουσιάζει μέσω ενός διαγράμματος Ishikawa (εικόνα 12) κάποιες παραμέτρους που σίγουρα έχουν επίδραση στην ποιότητα του προϊόντος.

Σημείωση 2: Τα διαγράμματα Ishikawa (τα αποκαλούμενα διαγράμματα ψαριού ή ψαροκόκαλων ή τα διαγράμματα αιτίας-και-αποτελέσματος ή το Fishikawa) είναι αιτιακά διαγράμματα που δημιουργήθηκαν από τον Kaoru Ishikawa και παρουσιάζουν τα αίτια ενός συγκεκριμένου γεγονότος. Κάθε αιτία ή ο λόγος της ατέλειας είναι μια πηγή διακύμανσης. Οι αιτίες συνήθως ταξινομούνται σε μεγάλες κατηγορίες για να προσδιορίσουν και να ταξινομήσουν αυτές τις “πηγές”. [50]



Εικόνα 12 : Διάγραμμα Ishikawa [50]

Στο παραπάνω διάγραμμα αναφέρονται παράμετροι που επηρεάζουν την ποιότητα ενός δισκίου. Αναφέρει όλες τις διεργασίες παραγωγής με κάποιες βασικές παραμέτρους, τις περιβαλλοντικές συνθήκες του εργοστασίου, τις ιδιότητες των πρώτων υλών και τις αναλυτικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται για να εξεταστεί η συμμόρφωση του παραγόμενου προϊόντος με τις προδιαγραφές.

Και κάθε μια παράμετρος έχει κάποιες ακόμα που την επηρεάζουν και με αυτή την λογική ξεκινάει μια αναζήτηση που τελικά μπορεί να καταλήξει σε χιλιάδες παραμέτρους που πιθανώς να έχουν επιρροή στην ποιότητα του προϊόντος. Κατά συνέπεια, η αναζήτηση αυτή καλό είναι να έχει ξεκινήσει από την ανάπτυξη του προϊόντος και τελικά στην παραγωγική διαδικασία να παρακολουθούνται συγκεκριμένες παράμετροι. Καθώς όμως πολλά προϊόντα έχουν αναπτυχθεί πριν αρκετά χρόνια δεν έχουν στηθεί σε αυτή την λογική.

Κυρίως οι μεγάλες εταιρίες έχουν παραπάνω από ένα σημείο που παράγουν το ίδιο προϊόν για οικονομικούς και στρατηγικούς λόγους. Τις περισσότερες φορές μάλιστα χρησιμοποιείται ακριβώς ο ίδιος εξοπλισμός. Συνεπώς μέσω για παράδειγμα του «cloud computing» τα δεδομένα από όλες τις διεργασίες του ίδιου προϊόντος θα μπορούσαν να συνδυάζονται ακόμα και σε πραγματικό χρόνο. Η γνώση δηλαδή να μη μένει μόνο στους «ιδιοκτήτες» της διεργασίας αλλά να μοιράζεται και σε άλλα εργοστάσια με ίδιες διεργασίες.

Επιπροσθέτως είναι πλέον σαφής η ανάγκη υιοθέτησης της λογικής «Quality by Design». Όσο περισσότερη γνώση υπάρχει από την ανάπτυξη του προϊόντος τόσο ευκολότερη και πιο αποτελεσματική θα είναι η παρακολούθηση των προϊόντων σε πραγματικό χρόνο. Επίσης τόσο καλύτερη γνώση θα έχουν και οι ρυθμιστικές αρχές για τα προϊόντα που υπάρχουν στην αγορά. Στο παράρτημα περιγράφεται η ιδέα του “Quality by Design”.

4.3 Ακεραιότητα των δεδομένων

Ένα ακόμη θέμα που έχει ανακύψει το τελευταίο διάστημα από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων αφορά την ακεραιότητα των δεδομένων σχετικά με τις παραγωγικές διαδικασίες.

Ο Αμερικανικός Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων δίνει τον παρακάτω ορισμό για την ακεραιότητα των δεδομένων (Data Integrity):

«...η ακεραιότητα των δεδομένων αφορά την πληρότητα, τη συνέπεια και την ακρίβεια των δεδομένων. Τα πλήρη, συνεπή και ακριβή δεδομένα πρέπει να εύκολα αποδοτέα, να είναι ευανάγνωστα, να καταγράφονται σε πραγματικό χρόνο, να είναι αυθεντικά ή αληθινό αντίγραφο του πραγματικού και ακριβή (ALCOA).» [50]

Το ακρωνύμιο «ALCOA» που χρησιμοποιείται αποτελείται εξηγείται στον παρακάτω πίνακα:

Γράμμα	Αγγλικός όρος	Ελληνικός όρος
A	Attributable	Αποδοτέα
L	Legible	Ευανάγνωστα
C	Contemporaneously recorded	Να καταγράφονται σε πραγματικό χρόνο
O	Original	Αυθεντικά
A	Accurate	Ακριβή

Πίνακας 1 : Το ακρωνύμιο «ALCOA»

Εκτός όμως των πρωτογενών δεδομένων γίνεται πρώτη φορά αναφορά και στα μεταδεδομένα. Ο Αμερικανικός Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων δίνει τον παρακάτω ορισμό για τα μεταδεδομένα:

« Τα μεταδεδομένα είναι οι συναφείς πληροφορίες που απαιτούνται για την κατανόηση των δεδομένων. Μια τιμή δεδομένων είναι από μόνη άχρηστη χωρίς πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τα δεδομένα. Τα μεταδεδομένα συχνά περιγράφονται ως δεδομένα σχετικά με τα δεδομένα. Τα μεταδεδομένα είναι δομημένες πληροφορίες που περιγράφουν, εξηγούν ή άλλως διευκολύνουν την ανάκτηση, χρήση ή διαχείριση δεδομένων. Για παράδειγμα, ο αριθμός "23" δεν έχει νόημα χωρίς μεταδεδομένα, όπως μια ένδειξη της μονάδας "mg".

Μεταξύ άλλων, τα μεταδεδομένα για ένα συγκεκριμένο κομμάτι δεδομένων θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν μια σφραγίδα ημερομηνίας / ώρας για την απόκτηση των δεδομένων. Την ταυτότητα του χρήστη που διενήργησε τη δοκιμή ή την ανάλυση ή που δημιούργησε τα δεδομένα, το αναγνωριστικό οργάνου που χρησιμοποιήθηκε για την απόκτηση δεδομένων, τις διαδρομές ελέγχου κλπ. » [50]

Από τους παραπάνω ορισμούς είναι πρόδηλη η επιθυμία των κανονιστικών αρχών να έχουν πρόσβαση σε δεδομένα από τις διεργασίες να αποτυπώνουν απόλυτα κάθε βήμα, ποιος το πραγματοποίησε, πότε έγινε και κάθε άλλη σημαντική λεπτομέρεια. Επιθυμούν δηλαδή να μπορούν να ελέγξουν την διαδρομή ενός, για παράδειγμα, δισκίου μέσα στον χώρο της παραγωγής με όλα τα αυθεντικά του στοιχεία που το συνοδεύουν. Στην ίδια οδγή γίνεται αναφορά στο όρο «audit trail» και δίνεται ο παρακάτω ορισμός:

«...ως «διαδρομή ελέγχου» νοείται ένα ηλεκτρονικό αρχείο που έχει δημιουργηθεί με ασφάλεια από έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή και επιτρέπει την ανακατασκευή της πορείας των γεγονότων που σχετίζονται με τη δημιουργία, την τροποποίηση ή τη διαγραφή του ηλεκτρονικού αρχείου. Μια «διαδρομή ελέγχου» είναι μια αποτύπωση του "ποιος, τι, πότε και γιατί". Για παράδειγμα, η διαδρομή ελέγχου για μια δοκιμή υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) θα μπορούσε να περιλαμβάνει το όνομα χρήστη, την ημερομηνία, την ώρα της εκτέλεσης, τις παραμέτρους που χρησιμοποιήθηκαν και λεπτομέρειες για μια επανεπεξεργασία, εάν υπάρχει, περιλαμβανομένης της αιτιολόγησης αλλαγής για την επανεπεξεργασία.

Οι ηλεκτρονικές «διαδρομές ελέγχου» περιλαμβάνουν εκείνες που παρακολουθούν τη δημιουργία, την τροποποίηση ή τη διαγραφή δεδομένων (όπως παραμέτρους επεξεργασίας και αποτελέσματα) και εκείνες που παρακολουθούν ενέργειες σε επίπεδο καταγραφής ή συστήματος (όπως προσπάθειες πρόσβασης στο σύστημα ή μετονομασία ή διαγραφή ενός αρχείου)». [50]

Όλα τα παραπάνω καθιστούν σαφές ότι η ύπαρξη ηλεκτρονικών συστημάτων καταγραφής θα μπορούσε να επιφέρουν το επιθυμητό αποτέλεσμα. Τα ηλεκτρονικά αυτά συστήματα θα πρέπει να μπορούν να επικοινωνούν μεταξύ τους, για να μπορεί να υπάρξει συνάφεια στο τελικό αρχείο που θα παρουσιάσει την διαδρομή ενός προϊόντος.

Το παράδειγμα των στερεών μορφών φαρμάκου μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε αυτό το σημείο για να αποτυπωθεί η ανάγκη χρησιμοποίησης ηλεκτρονικών συστημάτων παρακολούθησης της διαδρομής ενός δισκίου.

Για την παραγωγή ενός δισκίου θα χρησιμοποιηθούν δεκάδες διαφορετικά κομμάτια εξοπλισμού και δεκάδες διαφορετικά δοχεία τα οποία πρέπει να μπορεί να αποδειχθεί ότι είναι καθαρά όταν χρησιμοποιήθηκαν. Επίσης πρέπει να μπορεί να αποδειχθεί ότι δεν ξεπεράστηκαν τα διαστήματα «καθαρισμού-χρήσης» και «χρήσης-καθαρισμού», που αποτυπώνουν οι μελέτες επικύρωσης των καθαρισμών κατά την παραγωγική διαφορετικών παρτίδων. Σημαντική πληροφορία είναι επίσης ποιος έπλυνε τον εξοπλισμό, πότε τον έπλυνε και με ποια μέθοδο. Αυτό είναι ένα μικρό κομμάτι από τον όγκο των δεδομένων που πρέπει να υπάρχουν στην καρτέλα του προϊόντος και πρέπει να καταγράφονται σε πραγματικό χρόνο με ακρίβεια, σαφήνεια και να ελέγχονται πάντα από ένα ακόμη άτομο. Είναι εμφανής

δηλαδή η ανάγκη πλέον για ηλεκτρονικά συστήματα παρακολούθησης των βημάτων της παραγωγής τα οποία να μπορούν να επικοινωνήσουν μεταξύ τους και στο τέλος να μπορούν να δώσουν μια ολοκληρωμένη αναφορά με κάθε ζητούμενη λεπτομέρεια.

4.4 Συνεχής παραγωγή

Η λογική της συνεχούς παραγωγής είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη τα τελευταία χρόνια καθώς πλέον τα πλεονεκτήματα της είναι διακριτά. Στην φαρμακευτική βιομηχανία υπάρχουν μετρημένα παραδείγματα συνεχούς παραγωγής. Στην παράγραφο 3.2 αναφέρεται μια εφαρμογή από τη γνωστή φαρμακευτική εταιρία "Pfizer". Στη βιβλιογραφία μπορεί να συναντήσει κανείς εύκολα ακόμα ένα παράδειγμα της εταιρία Janssen που μάλιστα μετέτρεψε μια γραμμή παραγωγής παρτίδων στερεών μορφών σε μια γραμμή συνεχούς παραγωγής.

Ο αμερικανικός οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων στηρίζει ένθερμα την μετάβαση αυτή και αναφέρει σε άρθρο με τίτλο «Συνεχής παραγωγή, κοινές κατευθυντήριες γραμμές για την διασφάλιση της προόδου» :

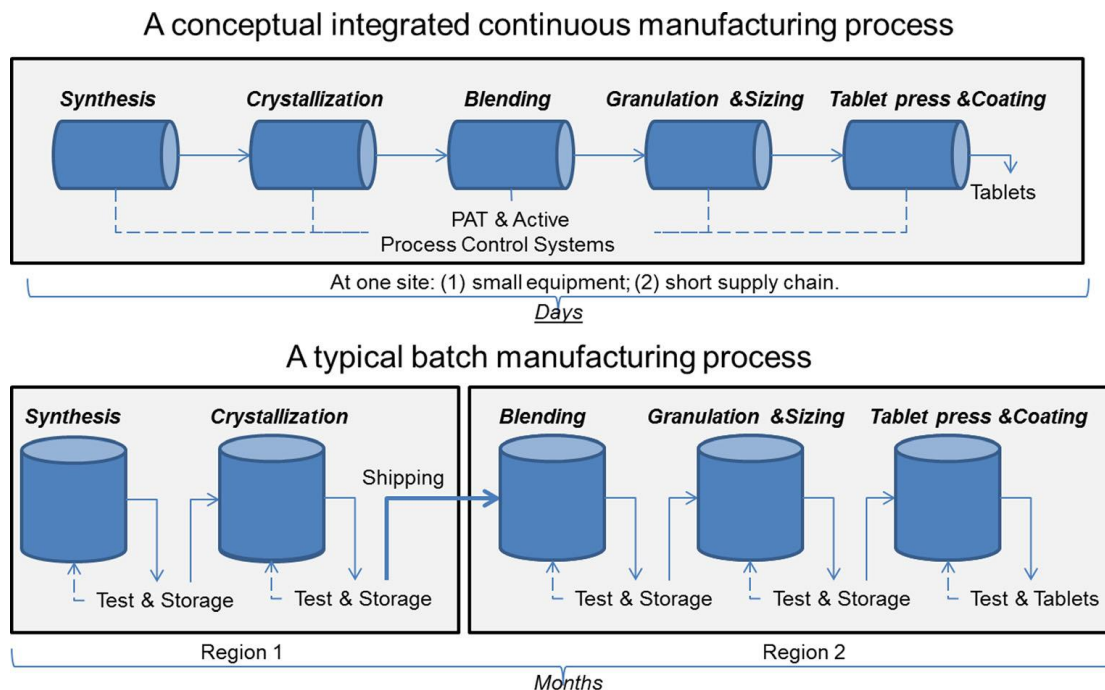
«Για περισσότερα από 50 χρόνια, τα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν παραχθεί χρησιμοποιώντας μια μέθοδο γνωστή ως "παραγωγή παρτίδων", μια διαδικασία πολλαπλών βημάτων, μακράς διάρκειας που περιλαμβάνει τη χρήση εξοπλισμού μεγάλης κλίμακας. Ωστόσο, οι πρόσφατες εξελίξεις έχουν ωθήσει τη φαρμακευτική βιομηχανία να εξετάσει το ενδεχόμενο να απομακρυνθεί από την παραγωγή παρτίδων σε μια ταχύτερη, πιο αποτελεσματική διαδικασία γνωστή ως συνεχής παραγωγή. Ο Αμερικανικός Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων προβαίνει σε προληπτικά βήματα για να διευκολύνει την εφαρμογή των αναδυόμενων τεχνολογιών στις φαρμακευτικές βιομηχανίες, συμπεριλαμβανομένης της συνεχούς παραγωγής, για τη βελτίωση της ποιότητας των προϊόντων και την αντιμετώπιση πολλών από τις υποκείμενες αιτίες έλλειψης και ανάκλησης φαρμάκων.» [51]

Στην εικόνα 13 φαίνεται η διαφορά στην φιλοσοφία των δυο προσεγγίσεων. Στην μια περίπτωση οι διεργασίες λειτουργούν σαν ξεχωριστά υποσυστήματα ενώ στην συνεχή παραγωγή ολόκληρη η παραγωγική γραμμή λειτουργεί σαν ένα σύστημα.

Από την σύγκριση των δυο διαφορετικών μεθόδων πρέπει σημειωθεί το εξής:

«Και οι δύο τύποι παραγωγής υπόκεινται στα ίδια πρότυπα ελέγχου ποιότητας, αλλά η παρακολούθηση είναι αυτοματοποιημένη σε συνεχείς παραγωγές και τείνει να είναι πιο συχνή από ό,τι στην παραγωγή παρτίδων. Όπως όλες οι τεχνολογίες, ο εξοπλισμός στις συνεχείς παραγωγές μπορεί να παρουσιάσει φθορά, αλλά η αυτοματοποιημένη παρακολούθηση μπορεί να ανιχνεύσει ζητήματα πολύ πριν από την αποτυχία. Μια τέτοια παρακολούθηση μπορεί επίσης να βοηθήσει στην πρόβλεψη του προσδόκιμου ζωής ενός εξοπλισμού, οδηγώντας σε καλύτερη προληπτική συντήρηση.» [51]

Είναι δηλαδή εμφανές ότι οι τεχνολογίες ελέγχου που χρησιμοποιούνται στις συνεχείς παραγωγές περιέχουν περισσότερους αυτοματισμούς και μπορούν να δώσουν περισσότερα στοιχεία σε πραγματικό χρόνο τόσο για την διεργασία όσο και για τον εξοπλισμό.



Εικόνα 13: Παραγωγή παρτίδων σε σύγκριση με την συνεχή παραγωγή στερεών μορφών φαρμάκου [51]

Ξεχωριστή αναφορά γίνεται στις τεχνολογίες ελέγχου από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων. Στην οδηγία αυτή που μάλιστα έχει γραφτεί το 2004 σημειώνεται: «Ένας επιθυμητός στόχος του πλαισίου PAT είναι ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη καλά κατανοητών διαδικασιών που θα διασφαλίζουν με συνέπεια μια προκαθορισμένη ποιότητα στο τέλος της διαδικασίας κατασκευής. Αυτές οι διαδικασίες θα ήταν σύμφωνες με τη βασική αρχή της ποιότητας κατά το σχεδιασμό και θα μπορούσαν να μειώσουν τους κινδύνους για την ποιότητα και τις ρυθμιστικές ανησυχίες, βελτιώνοντας ταυτόχρονα την αποτελεσματικότητα. Τα κέρδη από την ποιότητα, την ασφάλεια και / ή την αποδοτικότητα ποικίλλουν ανάλογα με τη διαδικασία και το προϊόν και είναι πιθανό να προέρχονται από:

- Μείωση των χρόνων κύκλου παραγωγής με τη χρήση μετρήσεων on, in, and / or at-line ελέγχων
- Αποτροπή απορρίψεων και επανεπεξεργασίας
- Απελευθέρωση σε πραγματικό χρόνο
- Αυξημένη αυτοματοποίηση για τη βελτίωση της ασφάλειας των χειριστών και μείωση των ανθρώπινων σφαλμάτων
- Βελτίωση της χρήσης ενέργειας και υλικών και αύξηση της παραγωγικότητας

- Διευκόλυνση της συνεχούς παραγωγής για βελτίωση της αποτελεσματικότητας και διαχείριση της μεταβλητότητας» [51]

Επιπροσθέτως στην οδηγία γίνεται αναφορά για την αναγκαιότητα των συστημάτων να μην λειτουργούν αυτόνομα και να υπάρξει προσπάθεια κατανόησης τους σαν ένα σύνολο που τελικά επηρεάζει το τελικό προϊόν. Δηλαδή οι πληροφορίες του κάθε βήματος ξεχωριστά πιθανώς να μην οδηγούν σε σωστά συμπεράσματα αν δεν ληφθεί υπόψη και το πώς επηρεάζει κάθε παραγωγικό βήμα το επόμενο.

Ένα ακόμη ζήτημα που αγγίζει η οδηγία του Αμερικανικού Οργανισμού Φαρμάκων και Τροφίμων είναι η απελευθέρωση παρτίδων σε πραγματικό χρόνο. Στο επόμενο κεφάλαιο το ζήτημα αυτό αναλύεται εκτενώς.

4.5 Απελευθέρωση προϊόντος σε πραγματικό χρόνο

Η σημερινή πρακτική των φαρμακευτικών εταιριών σχετικά με την απελευθέρωση των παρτίδων τελικού προϊόντος είναι ταυτόσημη με αυτήν που επικρατούσε και πριν δεκαετίες. Δηλαδή από δείγματα τελικού προϊόντος και ύστερα από αναλύσεις που γίνονται είτε στο χημείο της ίδιας της εταιρίας είτε σε συνεργαζόμενα εργαστήρια αναλύσεων δίνεται η τελική έγκριση για την ποιότητα των φαρμάκων. Τότε, και μόνο τότε, το τελικό προϊόν μπορεί να διατεθεί στην αγορά.

Τα τελευταία χρόνια έχει εισαχθεί μια νέα λογική της απελευθέρωσης παρτίδων σε πραγματικό χρόνο. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μόνο αν μια εταιρία γνωρίζει τόσο καλά τις διεργασίες της που έχει καταφέρει να αποδείξει με στοιχεία ότι οι ενδιάμεσοι έλεγχοι που έχει πραγματοποιήσει είναι αρκετοί για να προβλέψει τους τελικούς ελέγχους για την απελευθέρωση των προϊόντων.

Τόσο ο Αμερικανικός Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων όσο και ο Ευρωπαϊκός έχουν τοποθετηθεί επί της νέας αυτής τάσης. Ο Αμερικανικός Οργανισμός Φαρμάκων σε παρουσίαση δημοσιευμένη στην ιστοσελίδα του αναφέρει:

«Απελευθέρωση προϊόντος σε πραγματικό χρόνο είναι η ικανότητα να αξιολογεί και να διασφαλίζει την ποιότητα του ενδιάμεσου προϊόντος ή / και του τελικού προϊόντος βάσει δεδομένων διεργασίας» [52]

Και συνεχίζει με κάποια παραδείγματα ελέγχων:

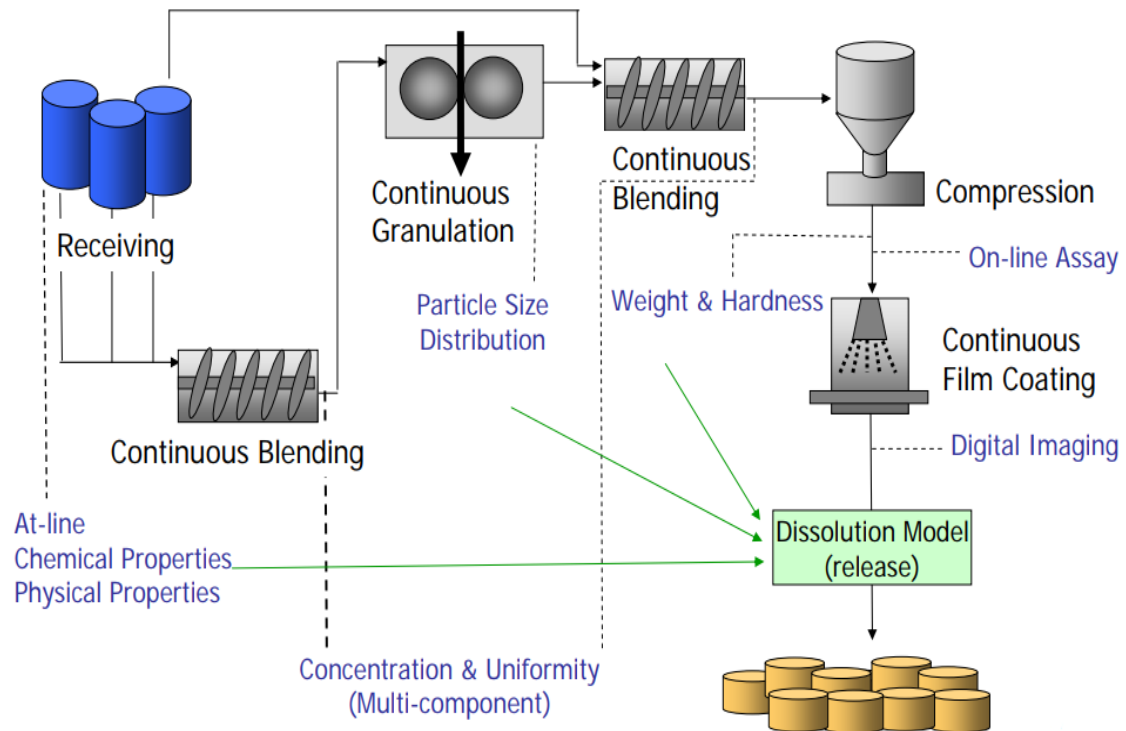
«• Για παράδειγμα, μετρήσεις και / ή έλεγχοι on-line ή in-line

- Βάρος του δισκίου μετά τη συμπύεση
- Μέτρηση μεγέθους σωματιδίων μετά από κοκκοποίηση ή άλεση
- Μέτρηση υγρασίας κατά την ξήρανση
- Ομοιόμορφη συνάθροιση

• Γρήγορες μετρήσεις σε σειρά, για παράδειγμα

- NIR για προσδιορισμό δισκίων
- Αποσάθρευση αντί της διάλυσης
- Μοντέλα ως υποκατάστατα για παραδοσιακές δοκιμές απελευθέρωσης, για παράδειγμα:
 - Πολυπαραγοντικά μοντέλα ως υποκατάστατο για τη διάλυση...»[52]

Και στη συνέχεια παρουσιάζει σχηματικά μια πιθανή εφαρμογή σε συνεχή παραγωγή:



Εικόνα 14: Παράδειγμα ελέγχων για απελευθέρωση παρτίδων σε πραγματικό χρόνο σε συνεχή παραγωγή [52]

Τέλος παρουσιάζει τα πλεονεκτήματα αυτής της λογικής:

- «• Παρέχει αυξημένη διασφάλιση της ποιότητας
 - Συγκέντρωση περισσότερων δεδομένων της διεργασίας
- Παρέχει αυξημένη ευελιξία και αποτελεσματικότητα στις διεργασίες
 - Βελτιωμένοι παραγωγικοί χρόνοι
 - Μειωμένες καταγραφές
 - Μείωση ελέγχων τελικού προϊόντος
 - Μείωση του κόστους παραγωγής

- Επιτρέπει τη βαθύτερη κατανόηση της διεργασίας

- Οι διορθωτικές ενέργειες μπορούν να υλοποιηθούν σε πραγματικό χρόνο» [52]

Το παράδειγμα με την συνεχή παραγωγή που παρουσιάζεται στην παρουσίαση του Αμερικανικού Οργανισμού φαρμάκων και Τροφίμων δεν είναι τυχαίο αφού μπορεί να διευκολύνει τους «online» ελέγχους και να «δέσει» όλα τα ξεχωριστά βήματα σε ένα σύστημα. Επίσης γίνεται αναφορά στη σημασία του σχεδιασμού της ποιότητας (Quality by Design) που περιγράφεται στο παράρτημα.

Από την μεριά του ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων αναφέρει σε οδηγία που έχει εκδώσει το 2012 σχετικά με την απελευθέρωση παρτίδων σε πραγματικό χρόνο:

«Η απελευθέρωση προϊόντος σε πραγματικό χρόνο (RTRT), γενικά, θα περιλαμβάνει έναν συνδυασμό ελέγχων διεργασίας που μπορούν να χρησιμοποιούν εργαλεία αναλυτικής τεχνολογίας (PAT), π.χ. φασματοσκοπία εγγύς υπέρυθρης ακτινοβολίας (NIR) και φασματοσκοπία Raman (συνήθως σε συνδυασμό με ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών), μαζί με τον έλεγχο σχετικών ιδιοτήτων υλικού. Τα φασματικά δεδομένα που παρακολουθούνται σε απευθείας σύνδεση με το περιεχόμενο ελέγχου της δραστικής ουσίας, ο πολυμορφισμός, η περιεκτικότητα σε νερό, η ομοιογένεια ανάμιξης, οι ιδιότητες σωματιδίων / σκόνης ή το πάχος φιλμ θα μπορούσαν έτσι να αντικαταστήσουν τον έλεγχο τελικού προϊόντος π.χ. ομοιομορφία του περιεχομένου (σε δραστική), αντοχή δισκίου και διάλυση φαρμάκου.» [53]

Και σε αυτήν την περίπτωση γίνεται αναφορά στην ανάγκη συνδυασμού πολλών δεδομένων που μπορούν να εξαχθούν σε πραγματικό χρόνο από την διεργασία με σκοπό να αντικατασταθούν οι παραδοσιακοί έλεγχοι που γίνονται στο τελικό προϊόν.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Τεχνο - οικονομική ανάλυση

Όλα τα παραπάνω είναι σαφές ότι μπορούν να βοηθήσουν στην παραγωγή τελικού προϊόντος διασφαλίζοντας σε αποτελεσματικότερο τρόπο την ποιότητά του. Οι επιχειρήσεις όμως λαμβάνουν τις αποφάσεις τους κυρίως βάση του ενδεχόμενου κέρδους που θα λάβουν.

Στο κεφάλαιο αυτό αναλύεται από τεχνο-οικονομική σκοπιά το όφελος των φαρμακευτικών εταιριών σε μια πιθανή μετάβαση σε πρώτη φάση σε συνεχή παραγωγή και σε δεύτερη φάση στην απελευθέρωση προϊόντων σε πραγματικό χρόνο.

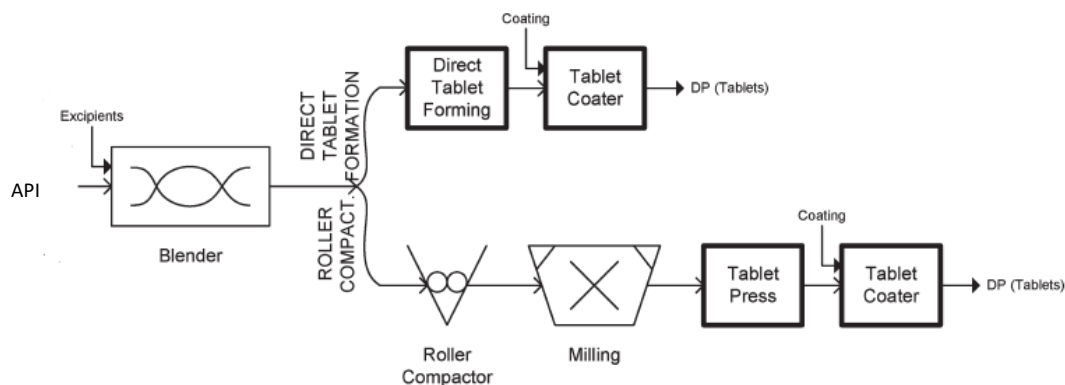
5.1 Μετάβαση σε συνεχή παραγωγή

Όπως αναφέρεται και στο κεφάλαιο 4.4 η συνεχής παραγωγή μπορεί να μειώσει σημαντικά το κόστος ανά μονάδα παραγόμενου προϊόντος. Οι ερευνητές του Εργαστήριο Μηχανικής Συστημάτων Διεργασιών του τμήματος Χημικών Μηχανικών του MIT (Massachusetts Institute of Technology) δημοσίευσαν μια οικονομική ανάλυση στην οποία συνέκρινε τη συνεχή παραγωγή με την παραγωγή παρτίδων προϊόντος.

Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε εμπεριέχει τις εξής παραδοχές [57]:

- Εξετάστηκε ένα έτος εργασίας 335 ημερών, με 30 ημέρες για συντήρηση, καθαρισμό και εκκίνηση / τερματισμό λειτουργιών
- Μια γραμμή παραγωγής ανά μονάδα
- Ο αποτελεσματικός χρόνος παραγωγής θεωρήθηκε 85% για την παραγωγή σε παρτίδες (αρκετά αισιόδοξο βάσει ιστορικών δεδομένων)
- Ο αντίστοιχος χρόνος είναι 95% για την συνεχή παραγωγή
- Για το μεγαλύτερο μέρος του εξοπλισμού πάρθηκαν πραγματικές προσφορές
- Οι διεργασίες που μελετήθηκαν περιλαμβάνουν και την παραγωγή της δραστικής ουσίας.

Μελετήθηκαν οι εξής περιπτώσεις συνεχούς παραγωγής σε σχέση με την παραγωγή σε παρτίδες (εικόνα 15):



Εικόνα 15 : Περιπτώσεις συνεχούς παραγωγής

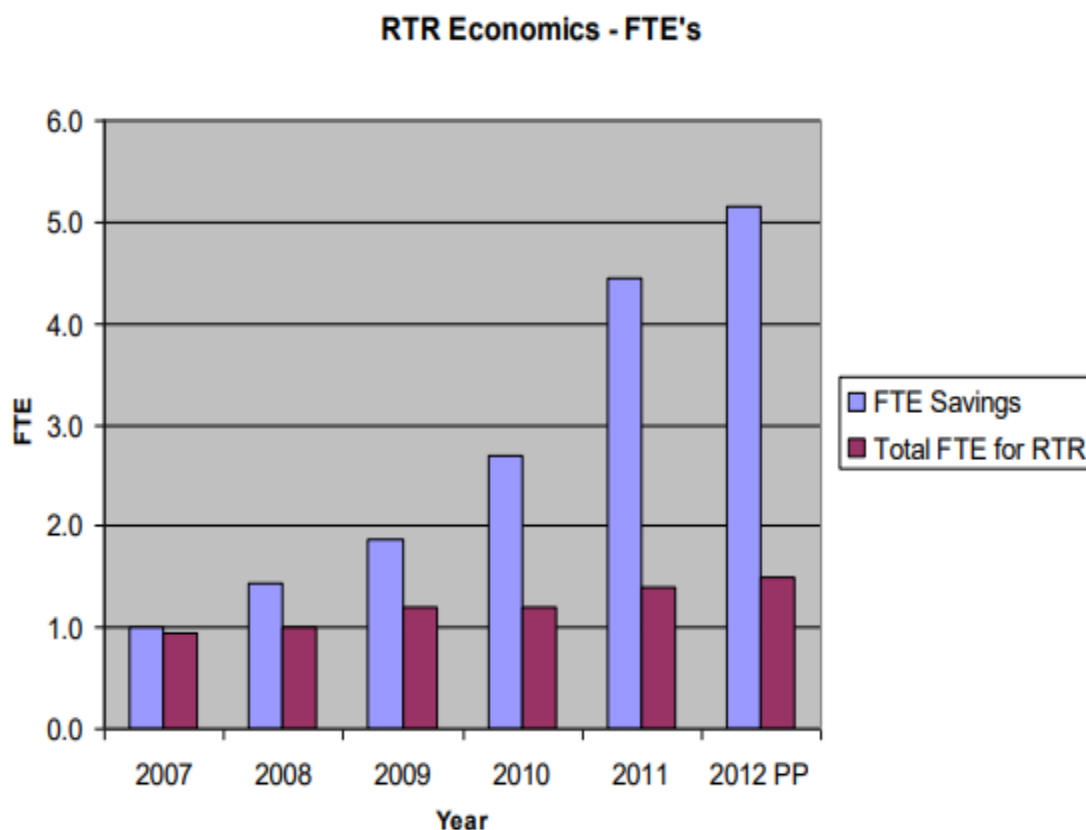
Η μελέτη καταλήγει στα εξής συμπεράσματα:

- Οι κεφαλαιουχικές δαπάνες για συνεχή παραγωγή εκτιμήθηκαν ότι είναι 20-76% χαμηλότερες, ανάλογα με τη φόρτωση φαρμάκων, το κόστος επένδυσης και την επιλεγμένη διαδικασία
- Οι λειτουργικές δαπάνες εκτιμάται ότι είναι έως και 40% χαμηλότερες
- Ακόμη και όταν οι αποδόσεις σε συνεχή περίπτωση είναι χαμηλότερες από ό, τι στην περίπτωση της παρτίδας, μπορούν ακόμα να επιτευχθούν εξοικονομήσεις επειδή η εργασία, ο χειρισμός υλικών, το CapEx και άλλες αποταμιεύσεις το αντισταθμίζουν.

5.2 Χρησιμοποίηση RTRT (Real Time Release Testing)

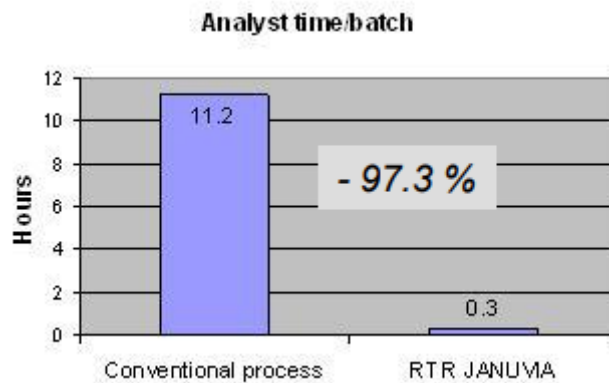
Εφαρμογές απελευθέρωσης παρτίδων σε πραγματικό χρόνο έχουν αρκετές φαρμακευτικές εταιρίες μεταξύ των οποίων είναι η Pfizer, η GSK, η Sanofi-Aventis και η Merck. Όλες αυτές οι εταιρίες αποτελούν στρατηγικούς παίκτες στον χώρο των Φαρμακευτικών εταιριών.

Η εταιρία Merck δημοσίευσε το 2012 τα οικονομικά οφέλη που είχε από την απελευθέρωση παρτίδων σε πραγματικό χρόνο. Το παρακάτω γράφημα παρουσιάζει τα αποτελέσματα. [58]



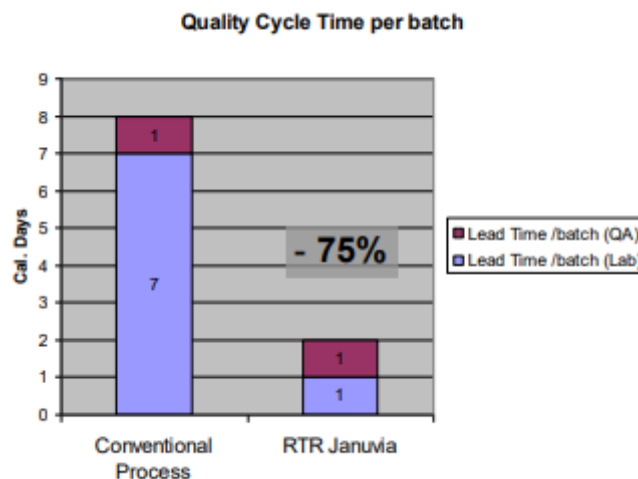
Γράφημα 2 : Οικονομικά οφέλη RTRT [58]

Το επόμενο γράφημα δείχνει πόσο μειώθηκε ο χρόνος αναλύσεων. Αυτό εύκολα μεταφράζεται σε μείωση εξόδων από πλευράς ανθρώπινου δυναμικού και εξοπλισμού.



Γράφημα 3 :Χρόνος ανάλυσης ανά παρτίδα με RTRT [58]

Τέλος παρουσιάζει τον χρόνο που δαπανά ανά παρτίδα το τμήμα ποιότητας:



Γράφημα 4 :Χρόνος που δαπανά το τμήμα ποιότητας με RTRT [58]

Τα οικονομικά οφέλη είναι εμφανέστατα και οι τεχνολογίες της 4^{ης} βιομηχανικής επανάστασης μπορούν να υποστηρίξουν αυτές τις ιδέες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 : Συμπεράσματα

Η τέταρτη βιομηχανική επανάσταση έχει επιφέρει πολλές αλλαγές στην βιομηχανία τα τελευταία χρόνια. Οι νέες τεχνολογίες που βγήκαν στο προσκήνιο μπορούν να υποστηρίξουν τις παραγωγές διεργασίες και να δώσουν σημαντικές πληροφορίες στους μηχανικούς προκειμένου να τις βελτιώσουν.

Η φαρμακευτική βιομηχανία κάνει αργά αλλά σταθερά βήματα προς αυτή την κατεύθυνση. Αρκετά παραδείγματα εφαρμογών που στηρίζονται στις αρχές της 4^{ης} βιομηχανικής επανάστασης αναφέρονται στην παρούσα εργασία. Οι κανονιστικές αρχές δείχνουν να βλέπουν θετικά τις νέες τεχνολογίες και να δίνουν με νέες οδηγίες τους κίνητρο στις φαρμακευτικές εταιρίες να τις αφομοιώσουν.

Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται τα τελευταία χρόνια τόσο από τις Αμερικανικές αρχές όσο και από τις Ευρωπαϊκές στην ανάγκη βαθύτερης κατανόησης των διεργασιών που λαμβάνουν χώρα στα εργοστάσια παραγωγής φαρμακευτικών μορφών. Οι οδηγίες του Αμερικανικού οργανισμού Φαρμάκων και Τροφίμων σχετικά με τη συνεχή βελτίωση και βελτίωση των διεργασιών είναι οι πυλώνες αυτής της αλλαγής.

Εν συνεχεία η οδηγία σχετικά με την ακεραιότητα των δεδομένων σχετικών με τα παραγόμενα προϊόντα δείχνει την ανάγκη ψηφιοποίησης των δεδομένων και της ύπαρξης ηλεκτρονικών συστημάτων που διασφαλίζουν την αποθήκευσή τους και την ύπαρξη “traceability” στην περίπτωση αλλαγών.

Από την άλλη μεριά εφόσον μπορεί να αποδειχτεί η βαθιά γνώση της διεργασίας μέσω των δεδομένων που παράγονται η αποδέσμευση προϊόντων σε πραγματικό χρόνο είναι το επόμενο στάδιο που έχει οικονομικά οφέλη και για την εταιρία όπως περιγράφεται στην παράγραφο 5.2. Επίσης τα φαρμακευτικά σκευάσματα φτάνουν σε σημαντικά μικρότερο χρονικό διάστημα στους ασθενείς.

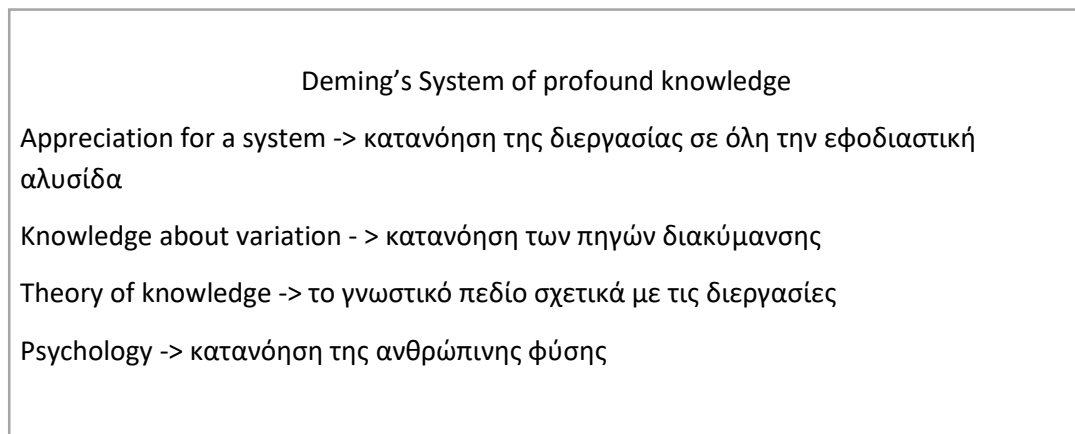
Τέλος η οδηγία σχετικά με την συνεχή παραγωγή έρχεται να συμπληρώσει την εικόνα του επερχόμενου κύματος αλλαγών στην φαρμακευτική βιομηχανία. Είναι σαφές ότι οι συνεχείς παραγωγές μπορούν να υποστηρίξουν με μεγαλύτερη ευκολία όλα όσα προαναφέρθηκαν. Επίσης το γεγονός ότι όλα τα ξεχωριστά μέχρι τώρα βήματα παραγωγής μπορούν να λειτουργήσουν σαν ένα σύστημα δείχνει την συνάφεια με την 4^η βιομηχανική επανάσταση.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ - Σχεδιασμός της Ποιότητας (Quality by Design)

Ο σχεδιασμός της Ποιότητας (Quality by Design) ως η μοναδική ορθολογική προσέγγιση για την ενσωμάτωση της στα προϊόντα η υπηρεσίες έγινε ευρύτερα γνωστή μετά τις σχετικές κανονιστικές οδηγίες του FDA στις αρχές του 2000. Στην πραγματικότητα άργησε περίπου επτά δεκαετίες δεδομένου ότι ήδη από το 1930 ο Shewhart διαμορφώνει με το συγγραφικό του έργο μια βασική επιστημονική διαπίστωση που αλλάζει την παραδοσιακή αντίληψη για την Ποιότητα η οποία την ήθελε μέχρι τότε συνδεδεμένη με τον έλεγχο μετά την παραγωγή του προϊόντος και κατ' επέκταση με την επιθεώρηση («After the fact inspection»). [56]

Ο Shewhart μελετώντας τα αρνητικά αποτελέσματα αυτής της θεώρησης ήδη από τα πρώτα χρόνια της βιομηχανικής επανάστασης, προβάλλει στην επιστημονική κοινότητα της εποχής την ανάγκη της διάκρισης της συστηματικής από την τυχαία μεταβλητότητα προτείνοντας για το σκοπό αυτόν τα διαγράμματα ελέγχου (Control Charts) ως τα κατάλληλα στατιστικά εργαλεία και παράλληλα υπογραμμίζει πως η ποιότητα στο τελικό προϊόν διαμορφώνεται μέσα από τον έλεγχο της διεργασίας παραγωγής του. [56]

Αυτή η ανεκτίμητη συνεισφορά του ανοίγει έναν δρόμο που τον ακολουθεί με μεγάλη επιτυχία ο μαθητής του W.E.Deming ο οποίος κατορθώνει αμέσως μετά το Β' Παγκόσμιο Πόλεμο με τη διδασκαλία του να ωθήσει την Ιαπωνία στο βιομηχανικό της θαύμα. Ισορροπώντας τη στατιστική σκέψη με την αναγκαιότητα της βαθιάς γνώσης και την ψυχολογία (System of Profound Knowledge) εισάγει την πιο συνοπτική και ουσιαστική θεωρία για την ανατροπή της παγωμένης και λανθασμένης αντίληψης για την ποιότητα που εξαντλούνταν στην επιθεώρηση του τελικού προϊόντος: [56]



Εικόνα : Deming's System of profound knowledge

Διαχέει με μεγάλη επιτυχία τη νέα αντίληψη προκαλώντας τη βιομηχανική κοινότητα να κατανοήσει την αδήριτη ανάγκη πλήρους γνώσης της διεργασίας, δεδομένου ότι μόνο μέσω αυτής είναι εφικτή η επίτευξη της ποιότητας στο τελικό προϊόν. Με άλλα λόγια διέδωσε μια βασική μαθηματική προσέγγιση, κατά την οποία τα εξερχόμενα (outputs) ως εξαρτημένες μεταβλητές που αποτελούν και τα κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας (Critical Quality Attributes, CQAs) του προϊόντος, διαμορφώνονται μέσω των ανεξάρτητων δηλαδή των

εισερχόμενων (inputs) που εντάσσονται σε δύο βασικές κατηγορίες: τα κρίσιμα χαρακτηριστικά των πρώτων υλών (Critical Material Attributes, CMAs) και των κρίσιμων παραγόντων της διεργασίας (Critical Process Parameters, CPPs). [56]

Επομένως τα CQAs είναι συνάρτηση των CMAs και CPPs και ως εκ τούτου η βαθιά γνώση της διεργασίας είναι αναγκαία για τον έλεγχο και τον περιορισμό της μεταβλητότητας στο τελικό προϊόν. Το “σύστημα βαθιάς γνώσης” και οι “14 συμβουλές του προς την διοίκηση” αποτελούν μια σπουδαία συνεισφορά που διατρέχει και αντέχει στο πέρασμα των δεκαετιών και αποτελούν τη βάση όλων των εξελίξεων στο βιομηχανικό τομέα από τη λιτή και ευέλικτη παραγωγή, τη θεωρία 6σ, τη συνεχή παραγωγή και ακόμα στα προαπαιτούμενα της 4^{ης} βιομηχανικής επανάστασης. [56]

Ο όρος ως “Quality by Design” εισάγεται στη βιβλιογραφία από τον Juran τη δεκαετία του 1970 με το ομώνυμο βιβλίο του στο οποίο διαμορφώνει και τον οδικό της χάρτη που αποτελείται από έξη διαδοχικές φάσεις οι οποίες παραμένουν απαραίτητες σε κάθε διαδικασία έρευνας και ανάπτυξης. [56]

Έκτοτε πέρασαν μερικές δεκαετίες κατά τη διάρκεια των οποίων η φαρμακευτική βιομηχανία δεν παρακολούθησε τις εξελίξεις στην επιστήμη της παραγωγής και δεν υιοθέτησε τις απαιτήσεις για την ποιότητα όπως αυτές είχαν προταθεί από μια σειρά επιστημόνων όπως οι προαναφερθέντες. Αποτέλεσμα αυτής της αδράνειας, που σχετίζεται με μια συστηματική αντίληψη “επιχειρείν” επικεντρωμένου στο μοντέλο των φαρμάκων με μεγάλες πωλήσεις (blockbusters business model), ήταν η ανάληψη δράσης κυρίως από το FDA και μια σειρά αρνητικών δημοσιευμάτων στο διεθνή τύπο σχετικά με την τεχνολογική της υστέρηση, αποτέλεσμα της οποίας ήταν τα μεγάλα κόστη κακής ποιότητας και η έλλειψη κρίσιμων φαρμακευτικών προϊόντων από την αγορά λόγω προβλημάτων ποιότητας. [56]

Έτσι από το 2000 και μετά ξεκινά μια σειρά παρεμβάσεων από τις κανονιστικές αρχές με σκοπό την αλλαγή αυτής της νοοτροπίας με αιχμή την εφαρμογή του σχεδιασμού της ποιότητας. [56]

Η αντίδραση ήταν αργή αλλά τα τελευταία χρόνια η αντίληψη αυτή έχει ενσωματωθεί ακόμα όχι μόνο στην έρευνα και την παραγωγή αλλά και στο επίπεδο των οργανογραμμάτων όπου συχνά πυκνά εμφανίζεται το πλαίσιο με την ένδειξη QbD manager/director κλπ. [56]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. "Industry 4.0: the Fourth Industrial Revolution - Guide to Industrie 4.0." i-SCOOP, www.i-scoop.eu/industry-4-0/.
2. "Factories of the Future PPP: towards Competitive EU Manufacturing." European Commission.
3. MacDougall, William. "Industrie 4.0 Germany Market Report and Outlook." www.gtai.de, Mar. 2018, www.gtai.de/GTAI/Content/EN/Invest/_SharedDocs/Downloads/GTAI/Brochures/Industries/industrie4.0-germany-market-outlook-progress-report-en.pdf?v=11.
4. Baur, Cornelius, and Dominik Wee. "Manufacturing's next Act." McKinsey & Company, www.mckinsey.com/business-functions/operations/our-insights/manufacturing-next-act.
5. Schlaepfer, Ralf. "Industry 4.0: Challenges and Solutions for the Digital Transformation and Use of Exponential Technologies." [www2.Deloitte.com](http://www2.deloitte.com), 2015, www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/ch/Documents/manufacturing/ch-en-manufacturing-industry-4-0-24102014.pdf.
6. Lu, Yang. "Industry 4.0: a survey on technologies, applications and open research issues." *Journal of Industrial Information Integration* 6 (2017): 1-10.
7. "Login." Game Changer: 100th Anniversary of the Moving Assembly Line | Ford Media Center, media.ford.com/content/fordmedia/fna/us/en/features/game-changer--100th-anniversary-of-the-moving-assembly-line.html.
8. "Industry 4.0 - Opportunities and Challenges of the Industrial Internet." www.pwc.nl, www.pwc.nl/en/assets/documents/pwc-industrie-4-0.pdf.
9. "Industry 4.0: Definition, Design Principles, Challenges, and the Future." *Cleverism*, 8 Jan. 2017, www.cleverism.com/industry-4-0/.
10. Atzori, Luigi, et al. "The Internet of Things: A Survey." *Computer Networks*, vol. 54, no. 15, 2010, pp. 2787–2805., doi:10.1016/j.comnet.2010.05.010.
11. Schueffel, Patrick. "The Concise FINTECH COMPENDIUM." schueffel.biz/wp-content/uploads/2017/09/Schueffel-2017-The-Concise-FINTECH-COMPENDIUM.pdf.
12. "Why Move To The Cloud? 10 Benefits Of Cloud Computing." *Salesforce UK Blog*, www.salesforce.com/uk/blog/2015/11/why-move-to-the-cloud-10-benefits-of-cloud-computing.html.<https://www.techopedia.com/definition/9614/system-integration-si>
13. "What Is Predictive Maintenance & How to Get Started." | *EMaint*, 19 Dec. 2017, www.emaint.com/what-is-predictive-maintenance/.
14. Annunziata, Magid AbrahamMarco. "Augmented Reality Is Already Improving Worker Performance." *Harvard Business Review*, 20 Sept. 2017, hbr.org/2017/03/augmented-reality-is-already-improving-worker-performance.

15. “How Augmented Reality Glasses Are Being Used In Industry - GE.” GE Reports, 18 Sept. 2017, www.ge.com/reports/looking-smart-augmented-reality-seeing-real-results-industry-today/.
16. “First Virtual Reality, Then Augmented Reality, Now 'Mediated Reality'.” Forbes, Forbes Magazine, www.forbes.com/video/5214725398001/.
17. “Industry 4.0-the Flexible Assembly Line?” Industry 4.0-the Flexible Assembly Line? | PSI AG, 27 Apr. 2018, www.psi.de/en/psi-productionmanagement/magazin/industry-40-the-flexible-assembly-line/.
18. Value, Stry. “Smart Factories: How Can Manufacturers Realize The.” Smart Factories: How Can Manufacturers Realize The, www.capgemini.com/wp-content/uploads/2017/07/smart_factorieshow_can_manufacturers_realize_the_potential_of_digital_industrial_revolution.pdf.
19. Diederik Verzijl, Kristina Dervojeda, Jorn Sjauw-Koen-Fa & Fabian Nagtegaal. “Smart Factories - Capacity Optimization.” Business Innovation Observatory.
20. “San José Chiapa.” > Audi Production Worldwide > Audi Group Production Sites > AUDI AG, www.audi.com/corporate/en/company/production-sites/audi-production-worldwide/san-jose-chiapa.html#fullwidthpar__ah_0.
21. “Audi at the San José Chiapa Production Site.” Audi MediaCenter, www.audi-mediacycenter.com/en/audi-at-the-san-jose-chiapa-production-site-6829.
22. “Making the Smart Factory Work.” Industry 4.0: Making the Smart Factory Work | Bosch Rexroth - Bosch Rexroth AG, www.boschrexroth.com/en/xc/trends-and-topics/industry-4-0/internet-of-things/our-contribution/bosch-rexroth-s-contribution.
23. BoschRexrothGlobal. “Industry 4.0 - Bosch Rexroth Multi Product Line.” YouTube, YouTube, 22 May 2015, www.youtube.com/watch?v=DrE0FShBfF4.
24. BoschGlobal. “‘Industrie 4.0’ - Bosch Plant in Blaichach, Germany.” YouTube, YouTube, 20 Apr. 2015, www.youtube.com/watch?v=GKhSTjraHIU.
25. The Digital Enterprise Initiative, www.faurecia.com/en/about-us/partner-of-choice/digital-enterprise-initiative.
26. Manthorpe, Rowland. “To Make a New Kind of Shoe, Adidas Had to Change Everything.” WIRED, WIRED UK, 5 Oct. 2017, www.wired.co.uk/article/adidas-speedfactory-made-for-london-trainers.
27. Condliffe, Jamie. “Inside the Adidas Factory That Uses Robots to Build Running Shoes.” MIT Technology Review, MIT Technology Review, 5 Oct. 2017, www.technologyreview.com/the-download/609057/inside-the-adidas-factory-that-uses-robots-to-build-running-shoes/.
28. White, Jeremy. “Some Light Training with the Adidas Samba Primeknit.” WIRED, WIRED UK, 4 Oct. 2017, www.wired.co.uk/article/adidas-samba-primeknit.

29. "Inside GE's 3D Printing Brilliant Factory in Pune, India." GE Reports, 18 Sept. 2017, www.ge.com/reports/post/110927997125/ges-brilliant-advanced-manufacturing-plant-in/.
30. gettransportation1. "GE Transportation: Brilliant Factory." YouTube, YouTube, 10 Nov. 2016, www.youtube.com/watch?v=MScdt2P_jpo.
31. "BASF." Wikipedia, Wikimedia Foundation, 24 Apr. 2018, en.wikipedia.org/wiki/BASF.
32. BASF. "Smart Manufacturing at BASF (EN)." YouTube, YouTube, 13 Mar. 2017, www.youtube.com/watch?v=8Z3a2qbupG4.
33. "Smart Manufacturing." BASF, www.basf.com/en/company/about-us/digitalization-at-basf/smart-manufacturing.html.
34. "Getting Started with Reference Architectures." IBM - United States, www.ibm.com/cloud/garage/content/architecture/iotArchitecture/industrie_40.
35. "Internet of Things for Insights from Connected Devices." IBM - United States, www.ibm.com/cloud/garage/architectures/iotArchitecture/industrie_40.
36. Siemens. "Seven Facts to Know about the Future of Manufacturing." Digital Factory: Self-Organizing Factories - Industry & Automation - Pictures of the Future - Innovation - Home - Siemens Global Website, www.siemens.com/innovation/en/home/pictures-of-the-future/industry-and-automation/digital-factory-trends-industrie-4-0.html.
37. Siemens. "Industrie 4.0 - The Fourth Industrial Revolution." YouTube, YouTube, 5 Dec. 2013, www.youtube.com/watch?v=HPRURtORnis.
38. Office of the Commissioner. "Press Announcements - FDA Approves Pill with Sensor That Digitally Tracks If Patients Have Ingested Their Medication." U S Food and Drug Administration Home Page, Office of the Commissioner, www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm584933.htm.
39. "Pharmaceutical Excipients." American Pharmaceutical Review, www.americanpharmaceuticalreview.com/25335-Pharmaceutical-Raw-Materials-and-APIs/25283-Pharmaceutical-Excipients/.
40. "DEFINITION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT." World Health Organization, 2011 www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/DefinitionAPI-QAS11-426Rev1-08082011.pdf.
41. Shanmugam, Srinivasan. "Granulation techniques and technologies: recent progresses." *BioImpacts: BI* 5.1 (2015): 55.
42. "Film Coating." Wikipedia, Wikimedia Foundation, 22 Apr. 2018, en.wikipedia.org/wiki/Film_coating.
43. Compacting, Fette. "Highly-Efficientmachines Forsolid Formationproduction." Home Fette Compacting | Fette Compacting, www.fette-compacting.com/from-batch-to-continuous/.
44. GEAPharma. "Portable Continuous Miniature Modules - GEA / Pfizer / G-Con." YouTube, YouTube, 2 July 2015, www.youtube.com/watch?v=tPmcwyfuqhE.

45. GEAPharma. "How Can Big Pharma Get Drugs to Patients Quicker?" YouTube, YouTube, 23 Oct. 2015, www.youtube.com/watch?v=FixPlax8vpw&index=9&list=PLhsDh_RXzByfhoVevWZe1bGCrNedvsuib.
46. Hicks, Jennifer. "FDA Approved 3D Printed Drug Available In The US." Forbes, Forbes Magazine, 23 Mar. 2016, www.forbes.com/sites/jenniferhicks/2016/03/22/fda-approved-3d-printed-drug-available-in-the-us/#72b404c0666b.
47. "Process Validation: General Principles and Practices." Wwww.fda.gov, Jan. 2011.
48. "Innovation and Continuous Improvement in Pharmaceutical Manufacturing." Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century, 2004, www.fda.gov.
49. "Ishikawa Diagram." Wikipedia, Wikimedia Foundation, 30 Apr. 2018, en.wikipedia.org/wiki/Ishikawa_diagram.
50. "Data Integrity and Compliance With CGMP ." Guidance for Industry, Apr. 2016, www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm495891.pdf.
51. Center for Drug Evaluation and Research. "News & Events - Modernizing the Way Drugs Are Made: A Transition to Continuous Manufacturing." U S Food and Drug Administration Home Page, Center for Drug Evaluation and Research, www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm557448.htm.
52. Moore, Ph.d. Christine M. V. "RTRT." Regulatory Perspective on Real Time Release Testing (RTRT), 27 Oct. 2011, www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm301055.pdf.
53. "Practice for Real-Time Release Testing of Pharmaceutical Water for the Total Organic Carbon Attribute." European Medicines Agency, 29 Mar. 2012
54. Schaber, Spencer D., et al. "Economic analysis of integrated continuous and batch pharmaceutical manufacturing: a case study." Industrial & Engineering Chemistry Research 50.17 (2011): 10083-10092.
55. Thureau, Gert. Overcoming the Hurdles for PAT and Implementation of Real-Time Release Testing - RTRT. Property of Merck Manufacturing Division 2012, www.sindusfarmacomunica.org.br/downloads/superando_obstaculos_na_implantacao_pat_rtrt_gert_thureau.pdf.
56. «Διαχείριση Ολικής Ποιότητας», Θ. Γεωργακή, Κ. Κουρούπη, Σ.Ν. Πολίτης και Δ.Μ. Ρέκκας. Αθήνα 2010, Εκδόσεις Σιδέρη.
57. Schaber, Spencer D., et al. "Economic analysis of integrated continuous and batch pharmaceutical manufacturing: a case study." Industrial & Engineering Chemistry Research 50.17 (2011): 10083-10092.
58. Thureau, Gert Dr. "Overcoming the Hurdles for PAT and Implementation of Real-Time Release Testing - RTRT." MSD Manufacturing Division - Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, NJ,. All Rights Reserved, 2012.