

Logisztika és automatizálás a gyógyszeriparban

A betegek érdekében a gyógyszeripar minden egyes területére álmamilag ellenőrzött szigorú előírások érvényesek. A Current Good Manufacturing Practices (CGMP) követelményei az ellátási lánc (SC) minden szintjére kiterjednek. A gyógyszerforgalmazás jellemzője, hogy a termékek legnagyobb részét nem ömlesztett formában, hanem egységekben kell szétosztani. A számon tartandó egységek rendszerint igen kis méretűek. Ezért nagy kihívást jelent az olyan költséghatékony módszerek kidolgozása, amelyek lehetővé teszik az ellenőrzésre, pontosságra és nyomon követhetőségre vonatkozó szigorú elvárások teljesülését, akár leltárról, akár megrendelésekről, akár a visszaküldött, illetve visszavont készítmények kezeléséről van szó. A megoldandó problémák egyrészt a fizikai értelemben vett anyagkezelési utasítások, másrészt az információkat, dokumentációkat kezelő rendszerek terén jelentkeznek.

Tárgyszavak: elosztási logisztika; visszáru-logisztika; raktár-irányítási rendszerek; gyógyszeripar; labortechnika; robotika.

Raktár-irányítási rendszerek a gyógyszeriparban

A gyógyszeripart az 1990-es évektől kezdve a nagyfokú koncentráció jellemzi, sok cég olvadt össze az új gyógyszerzabradalmak utáni hajzában. Gyakran kis kutató cégeket is felvásárolnak a néhány éven belül elérhető eredmények reményében. A kutatás és fejlesztés összehangolása mellett a cégek gyakran az ellátási láncra is agresszív módon gyakorolnak nyomást a költségmegtakarítás érdekében. Emellett meg kell felelni az FDA (Federal Drug Administration) igen szigorú előírásainak is. Ha például egy készítmény visszavonásáról van szó, meg kell tudni állapítani, hogy a terméket pontosan melyik ügyfél vásárolta és milyen mennyiségben.

Az információk kezelése olyan kritikus pont, hogy sok forgalmazó cég a papír alapú bizonylatok helyett a számítógépes raktár-irányítási rendszerre (warehouse management system, WMS) tért át. Ezt a módszert az állami szervek is elfogadják, ha biztosítva van a számítógépes rendszerek folyama

tos ellenőrzése. Ez a vevők legfőbb elvárása a forgalmazókkal szemben. A megfelelően validált WMS az anyagot kezdettől végig követi gyártási tétel szinten, azonosító vonalkóddal látja el, a tételre vonatkozó megfelelő információkkal, különös tekintettel a nagyon kritikus lejáratidőre.

A Schering-Plough példája

A Schering-Plough vállalat három forgalmazó központja egyaránt kezeli a nagykereskedelmi elosztókat és a kiskereskedelmi patikai láncot. Kereskedelmi képviselőinek is szállít, akik az orvosok körében osztják szét a gyógyszereket az orvosok körében. A papíron vezetett kimutatások helyett öt hónap alatt tértek át a számítógépes raktár-irányítási rendszer alkalmazására, ami a központ és a vevőszolgálat alkalmazottai számára komoly tanulási feladatot jelentett. Azonban megérte a kemény munka, mert nemcsak a termékek, hanem a termelékenység ellenőrzésére is lehetőség nyílt. Az esetkiválasztás olyan mértékben automatizált, hogy rádiófrekvenciás berendezést alkalmaznak. A közvetítővel a kapcsolattartás vonalkódos rendszer segítségével történik, az osztályozáshoz és a rendeléshez külön vonalkódot használnak. Ezek segítik elő a termékek útjának nyomon követését a gyártótól a gyógyszerárig. Problémát jelent a vonalkódolt készítmények sokfélesége, a gyártók különböző jelölésmódja. A WMS alkalmazása óta jelentősen csökkent a hibák száma. Ez a rendszer még tovább bővíthető a többirányú szkennerek és a kameratechnológia alkalmazásával.

Rádiófrekvenciás azonosítás és intelligens csomagolás

A jövő vonalkódolási lehetőségei közé tartozik még a gyógyszer „ágy melletti”, tablettaszintű azonosítása, a lejáratidők és a más gyógyszerekkel való lehetséges kölcsönhatások ellenőrzése. A vonalkódok egyre kisebbek és ezzel együtt intelligensebbek lesznek, lehetséges lesz a kétdimenziós vonalkódok alkalmazása is. Ez magába foglalhatja a szállítót, a termék számát, az NDC (National Drug Code) számot, a gyártási tételt, a lejáratidőt és a kapott információk dátumát. Új technika a rádiófrekvenciás azonosítás (RFID), amely lehetővé teszi az „intelligens címkék” alkalmazását. A technológiával olyan kicsi, vékony és hajlékony egységek állíthatók elő, hogy azokat egy öntapadó címkébe is be lehet építeni.

Az RFID egységeket és intelligens címkéket az edényeken alkalmazzák, míg a rögzített leolvasókat a szállító rendszerekbe építik be. Hordozható kézi leolvasók is rendelkezésre állnak. Egyidejűleg több címke is leolvasható, így növelhető az információk pontossága.

Automatizálás a nagykereskedelmi forgalomban

A nagykereskedelmi forgalmazás terén a fizikai értelemben vett anyagkezelésben is többé-kevésbé automatizált megoldásokra törekszenek, hogy eleget tegyenek az osztályozás igen nagy pontosságra és nagyobb termelékenységre vonatkozó igényeinek. Az automatizálás megfelelő szintjének kiválasztásánál mérlegelni kell a megkívánt pontosságot és a költségeket. Az osztályozás és adagolás terén a jelenleg elérhető legintelligensebb megoldások közé tartozik a rugalmas A-keret, amely 99,6%-os pontossággal dolgozik és nincs szükség emberi erőre az alkalmazásánál, kivéve a berendezések újratöltését. A teljesen automatizált osztályozó műveletek terén nagy, közepes és kis sebességű termékosztályozók állnak rendelkezésre a csomagolt termékeknel. A magas költségek miatt azonban még emberi erővel, kézi munkával is végzik a termékek osztályozását. Az emberi erőforrás teljes helyettesítése robotokkal még távoli elképzelés. A forgalmazás külön területe a levélben rendelt áruk szállítása. Ez a terület általában jobban automatizált, mivel így lehetővé válik a közvetlen kiszállítás gyorsabb és pontosabb végrehajtása.

Az automatikus gyógyszerár

Valóságos futurista látomásnak tűnik az automatizált patika, amely az ellenőrzött rendszereket integrálja valamennyi területen a tabletták adagolásától a mellékelt tájékoztató és utasítás nyomtatásán át a csomagolásig, osztályozásig és a szállításig. Az automata patikák automatizált töltőberendezésekkel rendelkeznek, a szállítókat és a robotokat a kódok szkennelésével ellenőrzik emberi beavatkozás nélkül, kizárva a tévedéseket. A megfelelő online betegprofil elkészítése után a betegre vonatkozó előírások képezik a raktár-irányítási rendszer inputját. A készülék úgy van programozva, hogy felismeri a gyógyszer NDC számát, a kívánt mennyiséget egy ampullába tölti, címkét ragaszt rá, majd leforrasztja az ampullát. Az ilyen kezelésre még nem alkalmas gyógyszerek szétosztására – például azokéra, amelyek bliszter csomagolásban érkeznek – kézzel vezérelhető berendezések állnak rendelkezésre.

Bármennyire automatizált azonban az eljárás, a patikában a gyógyszerész még egyszer ellenőrzi és azonosítja a beérkezett gyógyszert és a tablettaszámot. Minden minőségi hibánál hivatalos ellenőrzést végeznek annak megállapítására, hogy az emberi tévedés vagy a folyamattal összefüggő probléma okozta-e és a megfelelő módon orvosolják. A tévedések lehetőségét, bármilyen költséggel jár is a megfelelő rendszer működtetése, ki kell zárni.

Visszáruezelés

A visszaküldött, illetve visszavont készítményeket éppen úgy figyelemmel kell kísérni, mint a kiszállításkor. Az ezzel kapcsolatos műveleteket jelenleg

inkább kézi irányítással végzik. Mivel azonban a gyógyszerek ugyanolyan úton térnek vissza a vállalatokhoz, mint aki szállítás során, a raktár-irányítási rendszert már itt is alkalmazzák a folyamatok követésére. Sokszor azonban a visszavétel eszközei nem megfelelőek; sok gyógyszerből veszélyes hulladék keletkezik, miután visszaszállítják a gyártóhoz. A visszavonás leggyakoribb oka a nem megfelelő címke vagy kísérő utasítás. A visszaküldésre pedig általában akkor kerül sor, ha eltelt a lejáratási idő és a gyártó már nem szavatol a termék minőségéért. A visszagyűjtési folyamatnak az FDA szabályainak megfelelően kell megtörténnie. Ha megfelelő számú visszaküldött vagy visszavont minta gyűlt össze, a megsemmisítést biztonságos és felelős módon kell elvégezni, összhangban a fenti szabályokkal.

Automatizálás a gyógyszerkutatásban is

Az automatizálás fejlesztésének nemcsak a fenti gyógyszer-forgalmazási területen van növekvő jelentősége. Az ilyen típusú technikáknak egyre nagyobb szerep jut a gyógyszerkutatásban is.

Az elmúlt mintegy tíz évben a gyógyszeriparnak egyre nagyobb erőfeszítéseket kell tennie annak érdekében, hogy új és értékes gyógyszereket lehessen felfedezni. Becslések szerint egy átlagos gyógyszer piacra kerülésének költségei a kutatás és fejlesztés, valamint a klinikai vizsgálatok stádiumában mintegy 600 M USD-t tesznek ki. Létfontosságú tehát, hogy a kutatási folyamat a lehető leghatékonyabb legyen. Az ipar a lehetséges gyógyszerek ezreinek kipróbálása során a feladatokat számos módon próbálta automatizálni. Az automatizálásban nagy jelentősége van az ipari robotoknak.

Gyógyszeripari tendenciák és a robotok

A gyógyszeripari szektor igyekszik elmozdulni attól a „favágó” módszertől, hogy a cég rendelkezésre álló vegyületei közül valamennyit vagy nagy részüket egy adott célra kipróbálja. Úgy tűnik, hogy a megfelelő minták kisebb készletén alapuló szelektívebb módszerek a hatékonyabbak. A másik tendencia az, hogy igyekeznek a lehető legkisebb mennyiségeket felhasználni az értékes kémiai vegyületekből és azokból a biológiai anyagokból, amelyeket csak több hónapos munkával tudnak a vizsgálatra alkalmas minőségben előállítani.

Ezek e tendenciák komoly problémákat okoznak a szokásos antropomorf robotok alkalmazásánál. Ezeket olyan előmunkaigényes kipróbálási műveletekhez (high throughput screening, HTS) fejlesztették ki mint az edényzetek tárolása és beállítása a megfelelő helyzetbe, szilárd anyagok bemérése, oldatok készítése, aliquot (maradék nélkül osztható) részek kimérése, valamint az eredmények mérése. Ezekre a manipulációkra a robotok alkalmasnak bizonyultak, olyan magas szintű programozási nyelvekkel irányíthatók, amelyek

gyorsan változtathatók az újabb működtetési követelményeknek megfelelően. Az árak sem túlságosan magasak.

Ismertetett előnyeik ellenére azonban a robotok nem mindenben felelnek meg a fentiekben vázolt gyógyszerkutatói elvárásoknak. Gyakran egy másik berendezés részeként működnek és ritkán lehet az új igényeknek megfelelően átkonfigurálni őket. Gyakran csak egyszerű, egymáshoz kapcsolódó kiválasztási és áthelyezési műveletekre képesek.

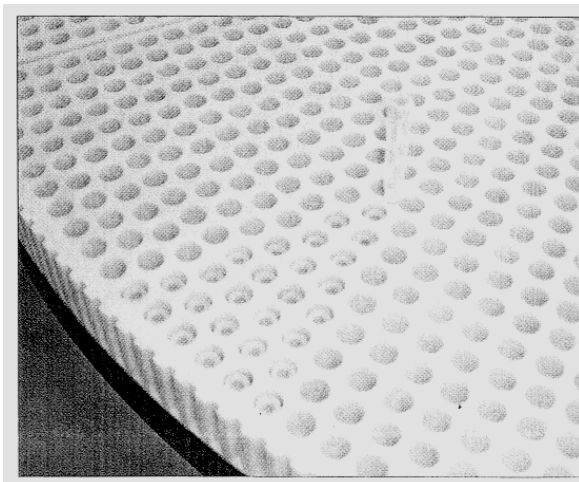
Esettanulmányok a kutatási szektorból

Az alábbi példák az automatizálás új lehetőségeit mutatják. Tervezésük-nél újvizsgálták a minták kezelésének, illetve szállításának módszerét és a mintakezelés legjobb lehetőségét igyekeztek kialakítani. Bár gondot fordítottak a rugalmasságra és az alkalmazhatóságra, nem törekedtek az általános célú felhasználhatóságra.

ComPOUND – nagy sebességű kémcsőkezelő berendezés

Az oldott vegyületeket általában vagy egy-két milliliter űrtartalmú csövekben, vagy 96, illetve 384 mélyedést tartalmazó lemezen tárolják. A gyors kiválasztó alkalmazások („cherry picking”) szempontjából a csövekben tárolás az előnyösebb. Az erre a célra kidolgozott készülék (TTP Labtech) jellemzői a következők:

- nagy áteresztőképesség (általában napi tizenötezer cső);
- kompakt, és ezáltal jól áthelyezhető (az ipari cégek összeolvadása és az átszervezések azt eredményezik, hogy a laboratóriumokat gyakran kell az egyik helyről a másikra áthelyezni);
- a környezettől függetleníthető (normál, nem hűtött laboratóriumi környezetben képes dolgozni);
- moduláris úton kiterjeszhető a növekvő laboratóriumméretnek megfelelően;
- biztonságos tárolást tesz lehetővé mind a környezet, mind az esetleges anyagnyomok szempontjából.



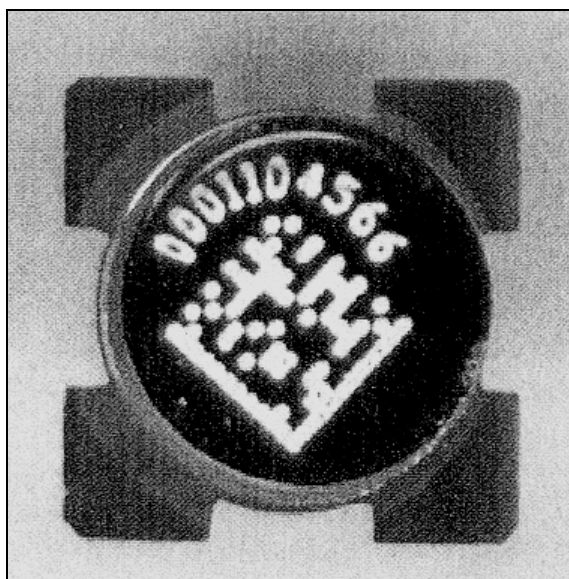
1. ábra A tároló karusszel egy részlete. Minden karusszel több mint 4000 mikrocövet tárol a koncentrikus körök mentén elhelyezett lyukakban

Kémcsőkarusszel

Mivel egy cső súlya tartalmával együtt csak két gramm, a robotkarok helyett a csövek mozgatása gáz

nyomással történik. A fő tervezési szempont a vizsgálható csövek minél nagyobb száma volt. A hagyományos tálcás–polcos vagy páternoszteres megoldásoknál elegendő helyet kellett hagyni ahhoz, hogy a manipulátorkar minden egyes csőhöz hozzáférjen. A kidolgozott készülékben a csövek tárolása nagy átmérőjű öntött műanyag karusszelen történik, amelyben koncentrikus körök mentén négyezer cső helyezkedik el (1. ábra). A karusszeleket egymás fölé szerelik minimális távolságra. A cső kiválasztása egyszerűen úgy történik, hogy kiválasztják a célzott karusszelt, az illető cső megfelelő radiális helyzetébe forgatják és gáznyomás alkalmazásával a csövet a berendezés tetejére juttatják. A berendezés tetején található forgó szelep gázcserélőként működik a kinti levegővel szemben és a csöveket a radiális elhelyezésemből a kivezető csőbe rendezi. A készülék előtt egy x–y állvány a szállított csöveket egy 96 helyes tartóba rendezi el, amelyet a következőkben a csövek szállítására lehet használni a soron következő folyamatokhoz. A csövek tárolóba való visszajuttatásához ugyanezeket a műveleteket fordított sorrendben kell elvégezni.

A készülék előnye, hogy kevés mozgó alkatrészt tartalmaz és a rendszer elektromos összetevői a tároló kamrán kívül helyezkednek el.



2. ábra A Datamatrix 2D vonalkód minden egyes cső aljával összeköttetésben áll és egyedi azonosítást tesz lehetővé.

A vonalkódot a tárolóba való be- és kilépéskor egyaránt leolvassák és egyeztetik a tartalom adatbázisával

A vegyületkönyvtár anyagait általában a bomlás elkerülésére sötét, hideg és száraz környezetben kell tárolni. A hagyományos megoldások környezetileg ellenőrzött helyiséget írnak elő, ezért a robotokat úgy módosítják, hogy képesek legyenek hideg és agresszív környezetben is dolgozni. A comPOUND-ban a környezeti kamrát a készülék közép-pontjában helyezik el, utána szerelik fel a mozgató rendszereket és a külső kontrollt külső váz formájában végzik. A mintákat dimetil-szulfoxidban vagy dimetil-szulfoxid és víz keverékében oldják. A tiszta dimetil-szulfoxid +18 °C-on megdermed. A kamra hőmérséklet szabályozását hűtőkompresszorral végzik, amelyet a modul tetejére szerelnek. A párologtatót a belső tér tetejére szerelik. A hőmérsékletet szobahőmérséklet és –20 °C között lehet változtatni. A csövek tartalmának szárazon tartá-

sára száraz nitrogénnel való öblítést alkalmaznak.

Az adatok integritásának fenntartásához biztosítani kell, hogy a megfelelő vegyület jusson a felhasználási ponthoz, amihez a comPOUND egy vonalkó

dot használ valamennyi tároló cső alján. A 12 féle vonalkódból mindegyik kód tízjegyű számot tud tárolni hibaellenőrző és hibakorrigáló bitekkel együtt (2. ábra).

Amikor a csövet a tárolóba helyezik, a készülék leolvassa a kódot és a csövet a legközelebbi megfelelő helyre helyezi. A cső azonosítását és helyét Oracle adatbázisban tárolják.

Az adatbázis meghibásodásának elkerülésére olyan alkatrészt építenek be, amely lehetővé teszi az adatbázis automatikus visszaállítását kb. 48 óra alatt anélkül, hogy a csöveknek el kellene hagyniuk védett környezetüket.

Mivel a 26 karusszel egymástól független irányítása túl bonyolult és drága lenne (legfeljebb egy vagy legfeljebb két karusszelt kell egyszerre forgatni), a tervezett rendszer két közös kardántengely működésén alapul. Ezeket Lenze precíziós szervorendszerhez kapcsolják, amely a karusszelek kiválasztását irányítja. A három vezetékes CAN hálózat egyszerű lehetőséget ad a szenzorok, működtető rendszerek, kiíró panelek és az egyéb alkatrészek sokféle változatának összekapcsolására.

A felhasználók spektruma igen széles, a kis cégek mintegy 100 000 vegyületétől a nagy gyógyszervállalatok 3 millió vagy annál is több vegyületéig terjed. A comPOUND tervezésénél a kapacitás könnyű kiterjeszhetősége volt az egyik fő cél.

Egyszerűbb körülmények között a tároló modulok egymás mellett, párhuzamosan működtethetők. Mivel mindegyik rész alacsony háromfázisú feszültséget, hálózati csatlakozást és nitrogénbevezetést igényel, viszonylag egyszerűen lehet újabb modulokat bekapcsolni. Jelenleg azonban ilyenkor a csőállványokat kézzel vagy robottal lehet a modulokba be- illetve kirakni. A legtöbb, öt, illetve hat modulos felhasználó teljesen automatizált és párhuzamos működtetést igényel. Ezt az automatizálást segíti elő a comPILER, amely több comPOUND modul szállító csövére kiterjedően azokat egy közös rendező állomáshoz kapcsolja. Így, ha a csövek megfelelően vannak elosztva, akkor a modulok párhuzamosan tudnak dolgozni és az áteresztőképesség nagymértékben nő.

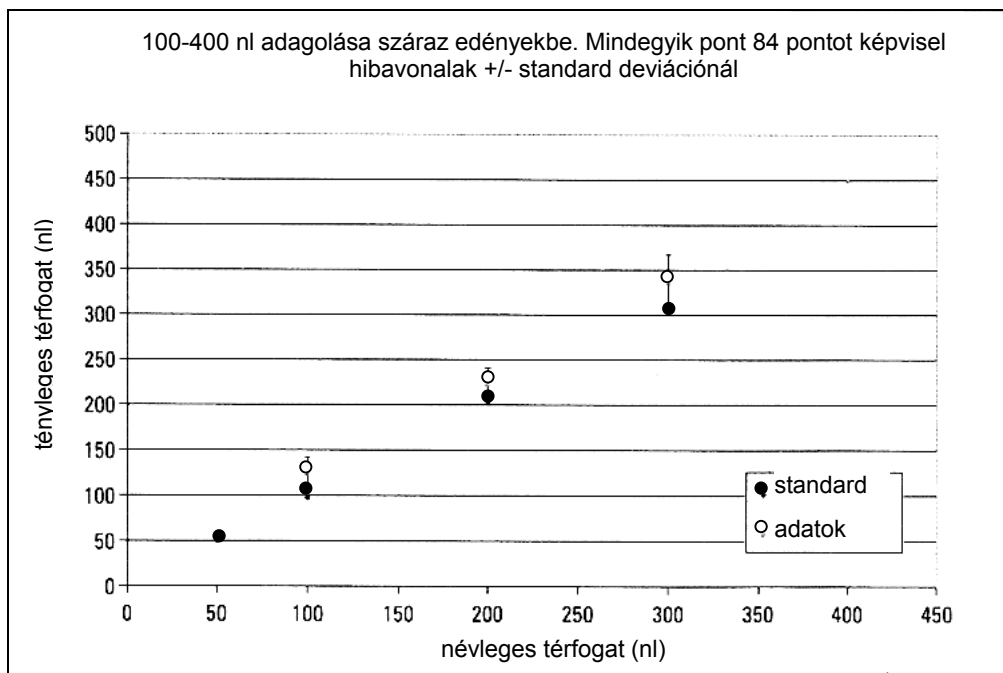
A comPILER vegyületek tárolása mellett még alkalmas csövek inkubálására (az anyagok fagyott állapotból folyadékfázisúra átalakítására), dugók eltávolítására és visszahelyezésére és egyidejű argonadagolás mellett a száraz állapot fenntartására. Ezeken kívül azonban még az is szükséges, hogy a csövek tartalmát extrahálják és a meghatározó egységbe adagolják. A kivételre kerülő alikvot mennyiséget a koncentráció határozza meg (amely általában 10 millimólos). A meghatározáshoz szükséges a térfogat (általában 50 mikroliter) és a megkívánt végső koncentráció (általában 10 mikromól). Az ezerszeres hígítást 50 nanoliter adagolási térfogattal lehet végrehajtani, ami messze az általánosan használt pipettázó rendszerek adagolási képessége alatt van. Ráadásul az anyagok keresztszennyeződését is meg kell akadályozni. Az 1 µl-nél kisebb térfogat adagolására képes rendszerek kétfélek. Egyrészt a levegő cseréjén alapulnak, eldobható műanyag végekkel. Másik

részük nem eldobható, mosható, gyakran igen kis méretű térfogatkiszorításon alapuló eszközökből áll. Az első esetben a probléma a nem megfelelő pontosság, a másik csoport használatánál az, hogy a keresztzennyeződés ellen drága és lassú mosóberendezéseket kell alkalmazni. Mindkét módszer esetében szükségtelenül nagy teljesítményű és kiterjedésű robotok alkalmazására van szükség. Ezért tűzték ki a soron következő fejlesztések céljául olyan új adagoló berendezések létrehozását, amelyek sokkal kisebb méretű automatizálással is megvalósíthatók.

A mosQUITO rendszer kidolgozásakor az eldobható rendszer, illetve a térfogatkiszorításon alapuló pipettázó rendszerek előnyeit igyekeztek kombinálni. A minél kisebb tömegű eszközöket úgy tervezték, hogy a mintákat forrástól rendelkezési helyükig nagyobb robotok alkalmazása nélkül lehessen eljuttatni. A folyadékot a mélyre süllyesztett lemezekről extrahálják, amelyeket vagy fedővel, vagy fóliahegesztéssel takarnak le.

A megoldás miniatűr fecskendőszerű eszközök készítése volt, melyek átmérője csak 0,4 mm, ezeket műanyagfilmre mint hordozóra szerelték fel.

A hordozó filmen olyan lyukszalagot alakítottak ki, amely lehetővé tette az adagoló végek pontos mozgását. Az eredmény egy pontos, állandó betáplálással működő adagoló volt, amely nem igényelt mosást. A mosQUITO rendszer 50–500 nl térfogatú mintákat képes keresztzennyeződés nélkül szállítani, a variációs koefficiens 100 nl adagolásakor 10% alatt volt (3. ábra).



3. ábra Az adagoló teljesítőképessége a 100–400 nl-es tartományban

A könnyű alkalmazás céljából a pipettákat egy tekercsen helyezték el, amelyen 18 000 pipettavég (tip) foglal helyet, a szintén kapható nagyobbakon pedig 72 000. Ez a tekercs elegendő pipettavéget szolgáltat 50–180–384 süllyesztett lemez feldolgozásához. Ezt a pipettavégződés-készletet csoportokban töltik fel egy elosztófejen keresztül. Az elosztó fej rendeltetése, hogy a végződéseket megfelelő szögben juttassa a lemezre, a dugattyúkat elrendezze, majd úgy mozgassa azokat, hogy a felszívott és adagolt mennyiségeket pontosan meg lehessen határozni. A „tip” cseréje a fejen keresztül történik, ami akkor mehet végbe, amikor az állapot a következő felszívásnak felel meg. Ennek eredményeképpen a műveleti ciklus rendkívül gyors és nő az áteresztő-képesség.

Két konstrukciót fejlesztettek ki. Az egyiknél egy fej 12 pipettát működtet egymással párhuzamosan, alkalmazható a lemezről lemezre vagy lemezen belül való átformázásra vagy másolásra és számos egyéb műveletre. A másik készülék két külön fejet alkalmaz a beszívásra és az adagolásra. A kis térfogatok, illetve tömegek miatt a mozgatandó tömeg lényegesen kisebb, mint a hagyományos pipetták vagy üvegfecskendők alkalmazása esetében, a mintaszállítás a mindössze néhány gramm tömegű szalag, megfelelő mintákat tartalmazó részének kijelölésével történik.

A fenti ismertetésből kitűnik, hogy az adott célra készült, megfelelően automatizált készülékek a gyorsaság és a funkcionalitás tekintetében felülmúlhatják a robotokat.

(Dr. Bidló Gáborné)

Staying on Track with prescription drug distribution. = Modern Materials Handling, 52. k. 4. sz. 2002. p. P3–P11.

Blenkinsop, P.; Edwards, T.: Automation without robots: two case studies in the drug discovery sector. = Industrial Robot, 29. k. 1. sz. 2002. p. 25–31.