

Nr. înregistrare: B086/ 05.12.2022

RAPORT ȘTIINȚIFIC ȘI TEHNIC
Proiect PN-III-P2-2.1- PTE-2021-0429. Contract 85PTE/2022.
Etapă 2022

**Instalație pentru controlul automatizat al reproductibilității șarjelor
de gel colagenic destinat aplicațiilor biomedicale și cosmeceutice**

Acronim: REMEDIAL

Avizat la Coordonator,
S.C. Sanimed International Impex S.R.L.
Reprezentant legal,
Gloria RUSU

Director de proiect,
Conf. dr. ing. **Stelian Sergiu Maier**

**Acest document este proprietatea organizațiilor participante la proiect și nu poate fi utilizat,
reprodus, distribuit sau diseminat către terți, fără acordul prealabil al autorilor.**

PLANUL DE REALIZARE AL PROIECTULUI - Etapa 2022

Anul	Etapa	Obiectivele etapei	Activitățile și subactivitățile derulate	Rezultate livrate în cadrul etapei
2022	Unică	Stabilirea performanțelor de referință pentru evaluarea eficacității automatizării	A.1.1. Analiza critică a necesarului de automatizare a instalației pilot. Elaborarea documentației generale privind necesarul de automatizare al instalației pilot a S.C. Sanimed International Impex S.R.L.	1. Diagnoza tehnologică a operării instalației pilot. 2. Studiu tehnic asupra necesarului de automatizare și de modificare a instalației pilot. 3. Plan de achiziții necesare derulării proiectului. 4. Pagina WEB a proiectului.
			A.1.2. Stabilirea amplitudinii necesarului de modificare a instalației pilot curente.	
			A.1.3. Proiectarea funcțională a modelului experimental al sistemului de automatizare.	
			A.1.4. Proiectarea structurală a modelului experimental al sistemului de automatizare.	
			A.1.5. Asigurarea transparenței activităților în cadrul proiectului.	

I. Descrierea științifică și tehnică a rezultatelor proiectului, obținute în etapa 2022

Preambul

Proiectul REMEDIAL este dedicat eficientizării prin automatizare a instalației de obținere a formelor colagenice destinate aplicațiilor biomedicale și cosmeceutice, instalație care funcționează în secțiile de producție ale S.C. Sanimed International Impex S.R.L. Ca urmare a automatizării, respectiva instalație va asigura, în plus, două dintre exigențele pe care domeniul industrial al bio-farmaceuticii le ridică, respectiv **(i)** trasabilitatea tehnologică a procesării materiei prime de origine biologică, intrinsec afectată de o înaltă variabilitate și **(ii)** reproductibilitatea caracteristicilor produselor finite, impusă de standardele de funcționalitate și de calitate ale gamelor de aplicații specifice domeniului biomedical, inclusiv de cel al dispozitivelor medicale.

Formele colagenice obținute utilizând instalația menționată sunt destinate realizării a două clase de produse cu componentă proteică:

- (i) dispozitive medicale** cu grad de risc mediu și ridicat în utilizare, din clasele **IIb** (produse ce pot veni în contact cu mediul intern al organismului ori cu țesuturile, pentru durate mai mari decât 30 de zile, ca piesă unică, sau ca serie de piese înlocuite periodic cu unele identice) și **III** (produse care pot veni în contact direct cu umorile organismului sau cu țesuturile lezate, ori care includ unul sau mai mulți compuși farmacologic-activi, fie aceștia parte a dispozitivului medical, fie doar transportați, transferați sau vehiculați prin intermediul dispozitivului);
- (ii) produse cosmeceutice**, destinate asigurării vitalității structurilor morfologice ale pielii, preponderent menținerii și îmbunătățirii funcționalității pielii și a straturilor acesteia, inclusiv reîntineririi pielii ca organ viu (dar nu și vindecării afecțiunilor pielii, care este posibilă utilizând numai produse farmaceutice); preparatele cosmeceutice combină

efectele cosmetice cu cele farmacologice, acționând profund și amplu în secțiunea pielii; ele pot conține compuși dermatologic-activi și / sau specii farmacologic-actieve care urmează să străbată epiderma și să ajungă în circulația sistemică, pentru a juca rolul de anestezic sau de antiinflamator local, ori de stimulator metabolic sau imunologic.

În ambele ipostaze, formelor colagenice li se impun criterii severe privind (i) *biocompatibilitatea* (absența oricăror efecte nocive exercitate asupra țesuturilor vii, intacte sau lezate, la contactul direct cu acestea), (ii) *fracția de collagen nativ* (caracterul biologic-activ, manifestat prin abilitatea de a se integra în mecanismele de reparare tisulară, ca urmare a menținerii structuri native, triplu-helicale), (iii) *hipoimunogenicitatea* (nivel minimal al caracterului antigenic și absența reacțiilor alergice sau de respingere ori de izolare imunologică la contactul cu pielea și cu țesuturile vii), (iv) *pirogenicitatea* (absența endotoxinelor (lipopolizaharidelor) provenite din peretele celular al bacteriilor Gram negativ care ar fi putut coloniza materia primă de origine biologică), (v) *contaminarea cu agenți patogeni* (prioni, virusuri, bacterii, fungi, levuri), (vi) *stabilitatea fizico-chimică în plaja fiziologică* (față de hidroliza enzimatică non-specifică, la variații de umiditate și de pH). Exceptând biocompatibilitatea, care este prezumată pentru collagenul extras și purificat pornind de la surse tisulare, celelalte criterii sunt asociate unor parametri dependenți de tehnologia de obținere a formelor colagenice. Din acest motiv, reproductibilitatea șarjelor reprezintă principala exigență în procesarea la scară tehnologică a formelor colagenice destinate aplicațiilor biomedicale și cosmeceutice.

La modul general, reproductibilitatea caracteristicilor formelor colagenice este dictată de (i) *caracteristicile materiei prime* (ca sursă tisulară și ca produs colectat prin abatorizare și apoi preprocesat în scopul stocării) și (ii) de *constanța regimului de operare al instalațiilor tehnologice* (respectiv de modul de conducere al operațiilor, în regim adaptiv, ca răspuns la determinările analitice efectuate în timp real, utilizând senzorii instalațiilor, sau în laborator, asupra unor eșantioane de materie în curs de prelucrare). Variabilitatea intrinsecă a caracteristicilor materiei prime este ridicată și dificil de controlat, deoarece țesuturile conjunctive „memorează” efectele regimului de creștere al animalelor. La respectivele efecte se adaugă modul de recoltare, de conservare, de stocare și de pregătire în vederea procesării. De aceea, variabilitatea materiei prime trebuie compensată prin adaptabilitatea regimului tehnologic de procesare. În acest scop, instalațiile tehnologice sunt prevăzute cu sisteme pentru monitorizarea și controlul operațiilor chimice și fizico-chimice aplicate materiei în curs de prelucrare. În cazul concret al instalației din secțiile de producție ale companiei Sanimed, atât monitorizarea în timp real, cât și controlul și reglajul parametrilor de operare se realizează, în momentul actual, de către operatori, prin manipularea elementelor de reglaj al debitelor, concentrațiilor, pH-ului, recirculărilor, pH-ului și presiunilor. În acest context, constanța parametrilor de operare în cursul unei aceleiași șarje, dar mai ales de la o șarjă la alta, este imposibil de asigurat, fapt care se soldează cu o variabilitate accentuată a caracteristicilor și calității produsului final (formele colagenice purificate).

Sursele tisulare de collagen frecvent utilizate pentru obținerea formelor colagenice înalt purificate sunt tendoanele și pielea animalelor superioare. Compania Sanimed utilizează tendoane de bovine și de cabaline, deoarece acestea reprezintă un țesut conjunctiv bogat în collagen de tip I și sărac în compuși biomacromoleculari de însoțire (mai ales proteine nestructurate).

Cele mai noi reglementări europene în privința dispozitivelor medicale [1-6] au ridicat exigențele în speța utilizării formelor proteice extrase din țesuturi animale. Astfel, începând din luna aprilie 2022, prin ghidul MDCG 2022-5, de interpretare a reglementărilor stipulate prin directiva EU 2017/745 privind dispozitivele medicale, formele colagenice utilizate ca hemostatic, și pentru asistarea vindecării rănilor sunt incluse în clasa de exigență a produselor farmaceutice [4]. Acestea din urmă li se aplică cele mai severe reglementări privitoare la tehnologiile de obținere și la protocoalele de caracterizare, de verificare a calității și de certificare a conformității (respectiv de atingere a caracteristicilor și parametrilor impuși produselor). De aceea, în plus față de impunerea respectării regulilor GMP (*Good Manufacturing Practice*) la scară tehnologică și a celor GLP (*Good Laboratory Practice*) în realizarea determinărilor analitice și instrumentale, calitative și cantitative, dispozitivele medicale care includ forme colagenice trebuie să se supună

evaluării și certificării EU MDR (*European Union Medical Device Regulation*). Pentru obținerea certificării EU MDR, compania producătoare trebuie să demonstreze cel puțin aplicarea reglementărilor prevăzute de (i) standardele generale privind managementul calității produselor (ISO 9001:2015, ISO 19011:2018, ISO 31011:2020), (ii) de cele privind dispozitivele medicale (ISO 13485:2016, ISO/TR 20416:2020, ISO 14971:2019), (iii) de cele asociate biomaterialelor (seria ISO 10993, cu 23 de părți), dar și (iv) de cele privind sterilizarea produselor cu radiație gamma (seria ISO 11737, cu trei părți).

Dispozitivele medicale pe care compania Sanimed le dezvoltă și le produce sunt structuri poroase, obținute prin liofilizare, utilizate ca atare sau după aplatizare și asociere cu alte structuri (uzual polimerice), pentru a forma compozite (spre exemplu plasturi și bandaje). Produsele finite sunt supuse sterilizării cu radiație gamma produsă de nuclidul ^{60}Co . Compoziția pregătită în vederea liofilizării conține forme colagenice (atelocolagen hipoimunogen, atelocolagen hidrolizat enzimatic în mod controlat, sau gelatine cu masă moleculară ridicată și domenii triplu helicale extinse) și este formulată pentru a i se adăuga specii biochimic- și farmacologic-active, selectate funcție de gama de aplicații vizată. Conform reglementărilor EU MDR curente, dispozitivele medicale produse de compania Sanimed se încadrează, conform referinței [3], în subclasele: (i) **MDN** (*non-active non-implantable devices*), codurile MDN 1204 (*for wound and skin care*), MDN 1211 (*for disinfecting, cleaning and rinsing*), MDN 1213 (*composed of substances to be introduced into the human body via a body orifice or the dermal route*) și MDN 1214 (*for general use in health care and other non-active non-implantable devices*), (ii) **MDS** (*devices with specific characteristics*), codurile MDS 1001 (*devices incorporating medicinal substances*), MDS 1003 (*devices manufactured utilising tissues or cells of animal origin, or their derivatives*), MDS 1005 (*devices in sterile condition*), MDS 1008 (*devices utilising biologically active coatings and / or materials or being wholly or mainly absorbed or locally dispersed in the human body or are intended to undergo a chemical change in the body*) și (iii) **MDT** (*devices for which specific technologies or processes are used*), codurile MDT 2005 (*devices manufactured using biotechnology*), MDT 2006 (*devices manufactured using chemical processing*), MDT 2009 (*devices manufactured using processing of materials of human, animal, or microbial origin*) și MDT 2011 (*devices which require packaging, including labelling*).

Trasabilitatea tehnologică a procesării materiei în curs de prelucrare este menționată și definită de ISO 13485:2016, în secțiunea 7.5.9. Clauza menționată impune documentarea procesării prin înregistrări ale evoluției parametrilor de prelucrare, iar MDR – 26/05/2021 impune „transparența informațională” în ceea ce privește toate mărimile măsurabile care ar putea prezenta interes pentru utilizatorii dispozitivelor medicale. Prin definiția dată de ISO 13485:2016, trasabilitatea este capacitatea de a identifica și urmări istoricul, filiera logistică (lanțul de distribuție / aprovizionare), localizarea în toate momentele și utilizarea materiilor prime, produselor, pieselor componente și materialelor utilizate în scop tehnologic pentru fabricarea dispozitivelor medicale. Exigențele privind trasabilitatea în producerea / fabricarea dispozitivelor medicale au devenit practic identice cu cele asociate produselor farmaceutice, vizând întregul parcurs, de la generarea materiei prime, până la momentul în care produsele finite au intrat în posesia utilizatorilor finali. În cazul dispozitivelor medicale care înglobează forme proteice (în speță, colagenice) trasabilitatea integrală impune, spre exemplu, cunoașterea tuturor detaliilor privind creșterea și hrănirea controlată a animalelor de la care se prelevă tendoanele (inclusiv modul de stabulație, natura și proveniența nutrețurilor, modul de abatorizare etc.).

Singura cale prin care atât reproductibilitatea procesării (intra- și inter-șarjă), cât și trasabilitatea tehnologică (pe fluxul de procesare) pentru formele colagenice pot fi asigurate în conformitate cu exigențele EU MDR este automatizarea instalațiilor tehnologice. Cel mai adesea, operarea manuală sporește variabilitatea (deci diminuează reproductibilitatea) produselor, chiar dacă asigură o trasabilitate tehnologică rezonabilă. Motivul rezidă în faptul că operatorii tind să mențină parametrii reglați la valorile din prescripțiile tehnologice, fără a anticipa efectul reglajelor asupra dinamicii proceselor controlate. Compensarea acestei deficiențe se poate realiza aplicând datelor de urmărire tehnologică algoritmi numerici de tip *feed-forward* și corectând prin coeficienți

de ponderare valorile prescrise, pe care operatorii le vor regla cu o cadență sporită (la intervale de timp scurtate în raport cu cele din operările necompensate). O astfel de variantă mărește nivelul responsabilităților transferate operatorilor și este adesea inoperantă recurgând doar la echipa de operatori curentă (necesitând deci creșterea numărului de operatori). Soluția automatizării rămâne singura aplicabilă, atunci când exigențele EU MDR trebuie asumate și respectate.

A.1.1. Analiza critică a necesarului de automatizare a instalației pilot

Tehnologia cadru aplicată în secțiile productive ale companiei Sanimed pentru obținerea formelor colagenice destinate domeniilor biomedical și cosmeceutic include cinci segmente de flux tehnologic, respectiv:

1. *procesarea primară a materiei prime biologice*, care include în principal: decongelarea controlată, îndepărtarea prin spălare a eventualelor agenți conservanți, (re)sanitarizarea, defibrarea mecanică, mărunțirea mecanică, uniformizarea (re)hidratării, formarea lotului de start, caracterizarea fizico-mecanică, reologică și fizico-chimică a lotului de start;
2. *solubilizarea asistată enzimatic a collagenului fibrilar*, efectuată aplicând următoarele operații: peptizarea chimică a fragmentelor de țesut colagenic, decaparea enzimatică a fracției colagenice (cu îndepărtarea proteinelor nestructurate și a fracției de collagen denaturat), peptizarea liotropică a fibrelor colagenice (soldată cu defibrarea avansată a fragmentelor de țesut), defibrarea avansată a fragmentelor de țesut (prin cicluri repetate de laminare și filtrare), solubilizarea enzimatică a tropocolagenului (utilizând proteaze nespecifice), stoparea fermă a acțiunii enzimelor proteolitice, ajustarea parametrilor fizico-chimici ai (micro)suspensiei tratate enzimatic (reglarea conținutului de substanță uscată, a pH-ului și a conținutului de săruri anorganice, cu scopul reglării comportamentului reologic și fizico-chimic al suspensiei de forme colagenice);
3. *separarea și purificarea avansată a formelor colagenice vizate*, cu izolarea fracției de atelocolagen hipoimunogen, recurgând la operații succesive de micro- și ultra-filtrare prin filtre și membrane;
4. *reglarea caracteristicilor fracției de atelocolagen hipoimunogen* (și ajustarea comportamentului fizico-chimic și reologic al suspensiei de atelocolagen) prin filtrare tangențială în regim de diafiltrare, cu scopul îndepărtării avansate a fracțiilor denaturate și a compușilor de însoțire;
5. *reglarea concentrației și formularea suspensiei de atelocolagen hipoimunogen*, prin combinarea operațiilor de ultrafiltrare și diafiltrare, aceasta din urmă contra unor soluții cu compoziție impusă (soluții tampon cu adaos de săruri, pentru reglarea pH-ului și tăriei ionice, soluții de compuși (bio)chimici, soluții de compuși farmacologic-activi, soluții de agenți de stabilizare a formelor proteice, respectiv compuși cosmotropi organici, antioxidanți și bactericizi / bacteriostatici (inclusiv unii activi împotriva micoplasmelor) etc.).

La finalul fluxului tehnologic mai sus explicitat se obțin forme colagenice înalt purificate, biologic active, a căror stare fizico-chimică poate varia de la cea de suspensie apoasă de compuși biomacromoleculari, la cea de hidrogel. De asemenea, funcție de modul de conducere al operațiilor din fluxurile tehnologice 3, 4 și 5, se pot obține suspensii fibrilare colagenice, cu conținut de fibrile înalt individualizate. Suspensiile biomacromoleculare și cele fibrilare parcurg, în continuare, operații fizico-chimice care le transformă în substraturi micro- și macro-poroase solide (de tipul „bureților” colagenici și al structurilor aplatizate obținute pornind de la aceștia). Hidrogelurile pot fi postprocesate atât pentru obținerea de substraturi macroporoase solide, cât și pentru generarea de compoziții coloidale, de tipul blendurilor macromoleculare injectabile, ori al compoundurilor cu fracție proteică (spre exemplu unguente cu conținut cvasi-exclusiv de compuși hidrofilii).

Pe întreg fluxul tehnologic de obținere a formelor colagenice și de post-procesare a acestora se iau măsuri severe de *curățenie industrială* (lucrul în incinte și cu echipamente sanitizate, sub flux vertical de aer sterilizat prin filtrare HEPA/ULPA, clasa C conform *EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines*) și de *decontaminare chimică* a materiei prime și a celei în curs de prelucrare (prin utilizarea de compuși oxidanți energici cu caracter acid, în toate operațiile în care prezența lor este admisibilă). Atunci când se consideră necesar, o decontaminare energetică se poate efectua în cadrul unor operații dedicate în flux, premergătoare peptizării chimice, prin (i) distrucția și îndepărtarea endotoxinelor recurgând la tratamente alcaline cu 0.25 M NaOH (pH 13,4), timp de 60 ÷ 90 minute, precum și prin (ii) degradarea / inactivarea prionilor eventual prezenți, aplicând tratamente alcaline intense (1 M NaOH), de scurtă durată (60 minute), urmate de neutralizare eficientă, ori de tratamente cu acid peracetic 0,2 ÷ 0,5 %, timp de 45 ÷ 120 minute.

Instalația tehnologică pentru obținerea formelor colagenice este alcătuită din patru ansambluri de utilaje cu funcționare independentă și este secundată de două instalații de deservire:

- „*gospodăria*” de apă purificată, apă obținută prin operații succesive de filtrare, deionizare prin trecere peste schimbători de ioni, ultrafiltrare, osmoză inversă, sterilizare cu radiație UV-C germicidă (produsă de lămpi cu vapori de mercur sub presiune, $\lambda = 253,7$ nm) și apoi stocată în condiții sterile, sub pernă de azot;
- pentru *curățare în circuit închis (clean in place)*, instalație dotată cu sisteme pentru (i) clătirea în regim turbulent a tuturor vaselor de reacție, a traseelor de conducte și a sistemelor de filtrare / ultrafiltrare / diafiltrare / decolmatare, (ii) degradare alcalină a impurităților prezente în vase și trasee, (iii) spălare intermediară cu apă deionizată, (iv) spălare cu detergenți ce conțin enzime, (v) purjare în regim turbulent și clătire cu apă ultrapurificată și sterilizată, (vi) menținere sub presiune în stare de umplere cu apă ultrapurificată și sterilă.

Cele patru ansambluri de utilaje joacă fiecare roluri tehnologice multiple, găzduind mai multe operații, inclusiv aparținând unor trunchiuri de flux diferite. Respectivul ansambluri includ:

- vase de reacție și sistemele de deservire a acestora (racorduri, *bypass*-uri, jgheaburi colectoare, bucle locale de automatizare pentru termostatare electrică); în vasele de reacție se derulează toate operațiile în flotă (în soluții / suspensii apoase cu adaos de reactivi chimici și/sau de enzime), efectuate la presiune atmosferică;
- filtre cu elemente filtrante metalice, înlocuibile, de tip sită cu ochiuri cu latura de 100, 50 și 30 μm (respectiv 0.01, 0,0025 și 0,0009 mm²), din oțel inoxidabil sortul SAE 316L; filtrele sunt anturate în instalație de elemente de racordare, de *bypass* și de măsurare a presiunii pe ramura de admisie (în camera filtrului); filtrarea se aplică în etapele de solubilizare (în special de laminare prin recirculare și de filtrare grosieră);
- coloane cu elemente filtrante din ceramică acoperită cu strat de oxid de zirconiu, cu porozitate calibrată (de 0,8 μm pentru procesarea suspensiilor coloidale și de 1,2 ÷ 1,6 μm pentru procesarea hidrogelurilor), incluse în circuite pentru pompare în operarea directă și pentru decolmatare (prin *backflushing* (aplicată în cursul procesării fiecărei șarje, prin pomparea în sens invers, în impulsuri scurte, a filtratului) și *backwashing* (aplicată după încheierea unei șarje, ca o combinație între *cleaning-in-place* cu detergenți ce conțin enzime și *backflushing* cu apă ultrapurificată)); coloanele sunt racordate la trasee de operare și de *bypass*-are, precum și la traseele de curățare (*clean-in-place*); ele sunt deservite de elemente de măsurare a parametrilor și de reglare manuală a presiunii și debitelor;
- sisteme de pompare (pompe cu lobi) pentru presiuni medii (2 ÷ 8 bari) și debit variabil pe o plajă largă (0,85 ÷ 18 m³/h); pompele deservesc toate operațiile

tehnologice efectuate asupra compozițiilor și suspensiilor lichide; ele sunt integrate în sisteme de conducte fixe și flexibile (gofrate) metalice, sunt reglate electronic și le sunt asociate elemente de reglare locală (traductori cu citire vizuală și elemente de control operate manual)

Toate componentele instalației sunt realizate din oțel inoxidabil, clasa SAE 316L (cu conținut de carbon sub 0,03 % și $2 \div 3$ % molibden, fapt care îi asigură o foarte bună rezistență la coroziune și un bun comportament la sudare). Toate fittingurile și flanșele de interconectare sunt echipate cu elemente de etanșare din teflon și/sau din cauciuc siliconic rezistent la agenții chimici agresivi.

Figurile 1 ÷ 6 prezintă utilajele și traseele ansamblurilor tehnologice. Figura 7 prezintă instalația pentru curățare în circuit închis (*clean-in-place*).



Figura 1. Vas pentru transferul interfazic al materiei în curs de prelucrare.



Figura 2. Vas de reacție pentru solubilizarea enzimatică a atelocolagenului.

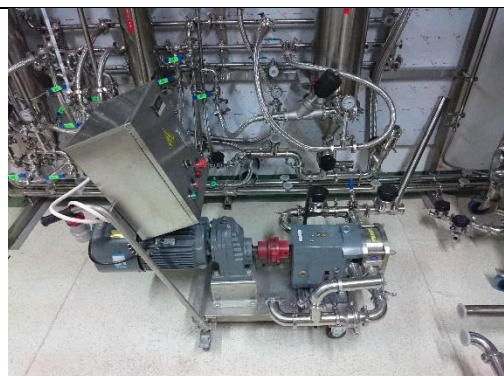


Figura 3. Sistemul pentru pompare și distribuție. Pompă cu lobi.



Figura 4. Sistemul pentru laminare și filtrarea primară a suspensiei de atelocolagen.

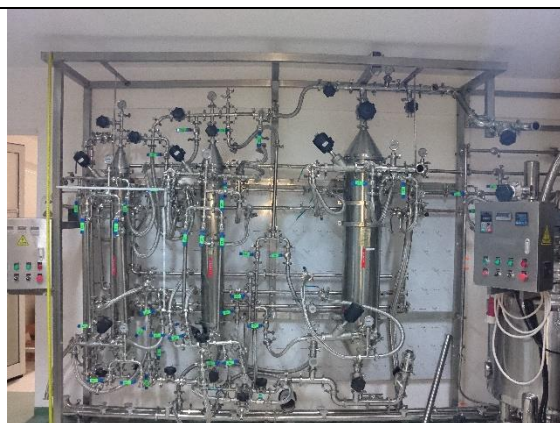


Figura 5. Sistemul pentru ultrafiltrarea și diafiltrarea suspensiei atelocolagenice.



Figura 6. Detaliu al instalației pentru decolmatare a coloanelor prin backflush.



Figura 7. Instalația pentru curățare / spălare în circuit închis (clean-in-place).

Necesarul de automatizare s-a stabilit pentru fiecare dintre cele patru ansambluri de utilaje. S-a avut în vedere înlocuirea ciclurilor operării manuale (în tandemul: citire parametri măsurați – reglare la valorile prescrise în caietele tehnologice) cu operarea condusă în baza unor algoritmi de urmărire și control automat al parametrilor tehnologici (prin bucle locale integrate în sistemul global de automatizare a urmăririi și atingerii parametrilor tehnologici controlați).

În vederea dimensionării necesarului de automatizare s-a efectuat o *diagnoză a funcționării instalației pilot* de obținere a formelor colagenice, pornind de la datele de urmărire tehnologică înregistrate pentru trei operări succesive. Concluziile diagnozei sunt rezumate în cele ce urmează.

C.1. *Randamentul de procesare a materiei prime* de origine animală (tendoane de bovine), calculat ca raport între valoarea numerică a substanței uscate a hidrogelului final și cea a materiei prime este de 24,38 % (valorile individuale: 27,89; 20,17; 25,09; media: 24,38(3); abaterea standard: 3,9082). În calcule s-a considerat că fracția de collagen tipul I în substanța uscată a tendoanelor este, imediat după recoltare, de 85 %. Valoarea medie a substanței uscate pentru materia primă a fost de: 31,46; 33,18; 31,92 % în cele trei operări.

C.2. În baza bilanțurilor de substanță uscată pe fluxul tehnologic, *principalele cauze ale pierderilor* au fost reprezentate de: **(i)** măcinare și preprocesare (12,41 % (11,33; 13,65; 12,24)), **(ii)** peptizare acidă / solubilizare enzimatică / laminare / filtrare primară (44,19 % (46,41; 41,95; 44,21)), **(iii)** ultrafiltrare / decolmatare (11,27 % (12,13; 10,35; 11,34)), **(iv)** diafiltrare / decolmatare (6,54 % (8,19; 6,76; 4,67)), **(v)** reziduu rămas pe traseele instalației și în ochiurile filtrelor (1,21 % (1,64; 1,26; 0,73)). Pierderile medii însumate: 75,62 %.

C.3. Operațiile de peptizare / solubilizare, precum și filtrările sunt *conduse suboptimal*. Solubilizarea atelocolagenului se impune a fi net îmbunătățită prin controlul riguros, predictiv, al: **(i)** volumelor de flotă (lichide dozate, nivel prescris), **(ii)** dozărilor de reactivi (momentele și duratele dozărilor, cadența, dinamica variațiilor de pH), **(iii)** temperaturii flotei, **(iv)** regimului de recirculare în etapele de peptizare (recirculare liberă) și de hidroliză enzimatică (parțial recirculare peste filtre sită cu ochiuri cu latura de 100 μm).

C.4. Operațiile de filtrare primară („gosieră”) sunt *conduse în regim neadaptat vâscozității suspensiei vehiculate*, fapt care duce la colmatarea rapidă a sitelor filtrante. Se impune adaptarea dinamicii debitelor pompate și eventual măsurarea vâscozității.

C.5. Operațiile de ultrafiltrare / diafiltrare / concentrare sunt *conduse în proximitatea limitei superioare a presiunilor admisibile* pentru coloanele ceramice, fapt care duce la colmatarea rapidă a acestora. Se impune asigurarea unui regim dinamic, cu etape de pompare adaptate gradului de colmatare.

C.6. *Regimul de decolmatare prin backflush al coloanelor ceramice nu poate fi controlat cu o suficientă rezoluție*, fapt care duce la modificarea rapidă în timp a caracteristicilor filtrante ale materialului ceramic (echivalent cu „îmbătrânirea” coloanelor). Se impune asigurarea unui regim strict supravegheat al decolmatării prin *backflush*, adaptat căderii de presiune pe peretele coloanelor ceramice în diferitele etape ale ultrafiltrării / diafiltrării și mai ales al concentrării coloidului / hidrogelului atelocolagenic.

A.1.2. Stabilirea amplitudinii necesarului de modificare a instalației pilot curente

Instalația automatizată va asigura cele două deziderate ale procesării formelor colagenice, care derivă din reglementările EU MDR, respectiv reproductibilitatea inter-șarjă a caracteristicilor produselor și trasabilitatea tehnologică a variației parametrilor tehnologici. În acest sens, instalația de automatizare va funcționa în regim de conducere algoritmică a proceselor fizico-chimice, luând în considerare faptul că respectivele procese se încadrează în clasa celor lente, dificil de automatizat din cauza duratelor lungi de validare a efectelor modificărilor induse. O serie de bucle locale de *feedback* (unele dintre ele preexistente în instalația pilot) vor asigura reglarea parametrilor uzuali, cu răspuns rapid: presiuni, căderi de presiune, debite, temperatură, niveluri ale lichidelor în vasele de reacție. Și respectivele bucle vor face obiectul controlului predictiv (*feed-forward*), administrat în mod centralizat. În ansamblu, instalația de automatizare va asigura: (i) *monitorizarea* (măsurarea, supravegherea, semnalizarea / afișarea și înregistrarea / stocarea informatică a valorilor) parametrilor tehnologici în raport cu valorile prescrise (ce pot fi modificate dinamic, atât manual, la decizia motivată și autorizată a operatorilor, cât și automat, prin decizie algoritmică), (ii) *comanda* efectorilor destinați reglării automate în conformitate cu programe de lucru automat și cu algoritmi de răspuns automat la variația parametrilor mășurați și (iii) *controlul adaptiv* al operării instalației, în ansamblu și per componente, în vederea optimizării nivelului caracteristicilor materiei în curs de prelucrare. În plus, instalația va permite posibila implementare a unor protocoale și algoritmi de învățare adaptivă.

Pentru urmărirea tehnologică a operării instalației, diverșii parametri de operare vor fi afișați și înregistrați într-o bază de date stocată informatic. Parametrii de operare ai instalației și timpii corespunzători ciclurilor de funcționare vor fi preluați de la PLC-urile (*programmable logic controller*, controlere logice programabile) care asigură conducerea automată a proceselor. Se vor putea monitoriza parametrii privind conducerea automată a etapelor de prelucrare în instalație și operațiile de decolmatare în contracurent, respectiv:

- momentele de start, cadența și duratele etapelor și a subetapelor;
- temperatura în vasele de reacție;
- regimurile agitărilor și recirculărilor (presiuni, durate, debite);
- momentele de start, cadența și duratele pompării în contracurent;
- presiunile pe traseul în contracurent;
- volumele și debitele apei pure pompate în contracurent;
- căderea de presiune pe pereții coloanelor filtrante din ceramică;
- dinamica aplicării presiunii în timpul perioadelor de pompare în contracurent (evoluția presiunii, pulsații de presiune) pentru evitarea șocurilor mecanice care pot deteriora coloanele ceramice.

Obiectivele proiectării și realizării instalației de automatizare

Sistemul automat format din procesul condus (ansamblu tehnologic și tehnologie cadru) și echipamentul de automatizare (de conducere) va asigura desfășurarea procesului după legea de conducere automatizată. Astfel, problematica de proiect va avea două variabile de soluționat, automatizarea fizică și identificarea procesului utilizând elementele caracteristice sistemelor dinamice. Blocurile identificate din schema bloc vor fi caracterizate prin intrările sistemului dinamic, *mărimile de comandă* și perturbațiile, ieșirile sistemului dinamic, *mărimile de calitate* și cele *de măsură* și sensul lanțului cauzal de transmitere a informațiilor.

Sistemul automat dezvoltat în proiect, permite:

- conducerea automată și centralizată a etapelor și epocilor de prelucrare în instalație, respectiv:
 - momentele de start, secvența, cadența și duratele etapelor și subetapelor;
 - temperatura în vasele de reacție;
 - regimurile agitărilor și recirculărilor (presiuni, durate, debite);

- conducerea automată a operațiilor de decolmatare în contracurent (*back-flush*), respectiv:
 - momentele de start, cadența și duratele pompării în contracurent;
 - presiunile pe traseul în contracurent;
 - volumele și debitele apei pure pompate în contracurent;
 - căderea de presiune pe pereții coloanelor filtrante din ceramică;
 - dinamica aplicării presiunii în timpul perioadelor de pompare în contracurent (evoluția presiunii, pulsații) pentru evitarea șocurilor mecanice care pot deteriora coloanele ceramice.

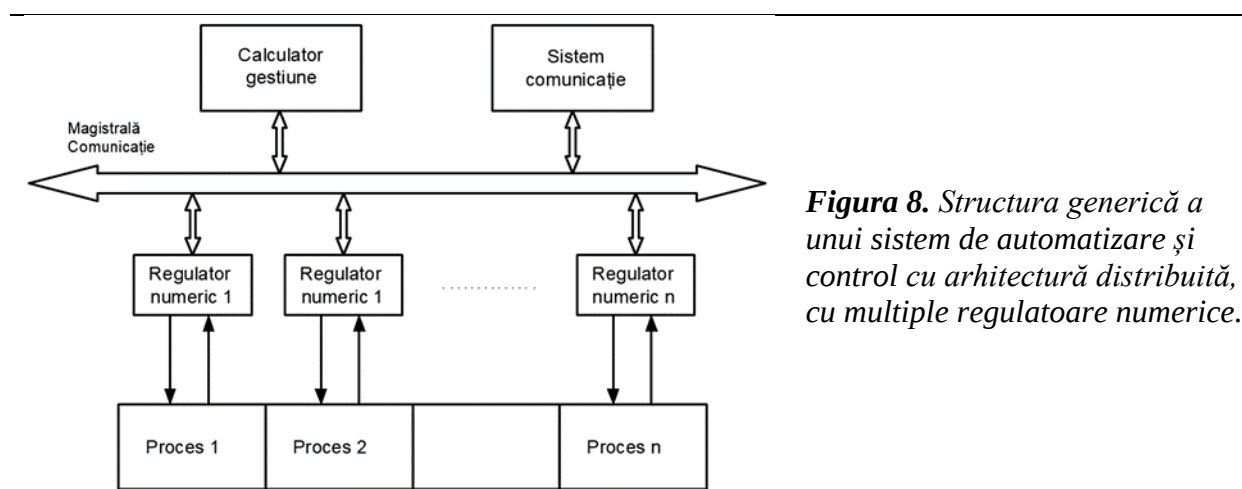
Integrarea funcțională a instalației de automatizare cu instalația condusă (instalația pilot ce funcționează în cadrul companiei Sanimed) se va realiza printr-un sistem de gestionare a datelor de urmărire tehnologică și de control. În acest sens se vor realiza:

- proiectarea rețelei informatice pentru constituirea și stocarea bazei de date și accesul pe bază de niveluri de acces: operator, tehnolog, administrator de sistem;
- proiectarea software a buclelor de reglare automată;
- proiectarea software a mașinii de stare (automatului de stare) pentru automatizarea procesului tehnologic;
- proiectarea structurii bazei de date și a modului de relaționare cu sistemul automat;
- proiectarea software a aplicațiilor de acces la baza de date de proces;
- punerea în funcțiune a aplicațiilor software pentru buclele de reglare automată;
- punerea în funcțiune a aplicației software care controlează automatul de stare;
- operaționalizarea bazei de date;
- punerea în funcțiune a aplicațiilor software de accesare a bazei de date, la nivelurile de acces: operator, tehnolog, administrator de sistem.

A.1.3. Proiectarea funcțională a modelului experimental al sistemului de automatizare

Structura preconizată a sistemului de automatizare și control

Structura aleasă pentru modelul funcțional al sistemului de control automat este una de tip *arhitectură distribuită*, uzuală pentru sistemele de conducere automată. Figura 8 prezintă schematic structura unui sistem distribuit, ce include mai multe regulatoare numerice conectate la o magistrală de mare viteză.



O astfel de arhitectură evidențiază posibilitatea descompunerii procesului în subproces slab cuplate și utilizarea unor regulatoare numerice multicanal pentru controlul mărimilor specifice fiecărui subproces. Pune în evidență, de asemenea, distribuția sarcinilor de reglare (conducere) pe mai multe regulatoare, într-o distribuție topografică a subproceselor.

În arhitecturile distribuite pentru procese slab cuplate, regulatoarele numerice pot comunica atât între ele cât și cu nivelul ierarhic superior prin intermediul magistralei de comunicație. Altfel spus, regulatoarele numerice funcționează cvasi-independent, însă nivelul ierarhic superior asigură coordonarea răspunsurilor acestora într-un regim *master-slave*. Avantajele unei asemenea arhitecturi sunt flexibilitatea, fiabilitatea și capacitate ridicată de prelucrare a informațiilor. Aceste avantaje pot fi valorificate eficient doar în condițiile în care nivelul *master* implementează funcții speciale de prelucrare la nivel local (traductoare și elemente de execuție inteligente) și dacă nivelul *slave* este prevăzut cu module hardware și software care asigură rezervarea automată a funcțiilor și autentificarea agenților (aici regulatoarele numerice locale) și a comenzilor.

Conducerea distribuită și ierarhizată a proceselor complexe este completată cu succes de sistemele de conducere cu transmitere la distanță a comenzilor, prin mecanisme și protocoale specifice rețelelor informatice. În sfera conducerii proceselor industriale, sistemele informatice și de comunicații cu facilități de timp real trebuie să asigure cerințele de protecție, siguranță în funcționare și compatibilitate cu mediul industrial. De regulă se recurge la structuri multiprocesor, adaptate conducerii proceselor cu mai multe intrări și mai multe ieșiri (regulatoare multicanal). Structurile multimicroprocesor permit implementarea conceptului de execuție concurentă în timp real. Pentru o corectă funcționare a structurilor multiprocesor este nevoie de segmentarea procesului în sarcini și de utilizarea unui nucleu informatic cu capabilități de lucru în timp real, pentru a gestiona, ierarhiza, controla și sincroniza diversele sarcini în rețeaua *master-slave*, precum și pentru a arbitra și soluționa potențialele conflicte între acțiunile entităților *slave*.

A.1.4. Proiectarea structurală a modelului experimental al sistemului de automatizare

Starea curentă a instalației pilot și necesarul preconizat al modificărilor acesteia

Instalația este dotată cu o serie de bucle locale pentru reglarea nivelului și temperaturii în vasele de reacție, precum și cu sisteme pentru măsurarea valorii pH-ului și regimului de agitare a fluidelor procesate. Pompele cu lobi sunt dotate cu sisteme pentru măsurarea presiunii și pentru reglarea turației (și implicit a debitelor pompate).

Necesarul minimal de modificări în vederea automatizării instalației include:

- instalarea de senzori, traductoare și elemente de execuție, capabile să asigure conducerea automată a proceselor fizico-chimice și a procesului tehnologic în ansamblul său;
- proiectarea pieselor și a fittingurilor de conectare a traductorilor și efectorilor;
- proiectarea cofretelor electrice pentru automatizare cu sisteme PLC;
- execuția și amplasarea cofretelor electrice în topologia instalației;
- cablarea senzorilor, traductoarelor, elementelor de execuție și realizarea circuitelor pneumatice pentru controlul valvelor comandate de la distanță;
- punerea în funcțiune a cofretelor electrice și a subansamblurilor proiectate și realizate în cadrul proiectului.

Structura preconizată a sistemului de automatizare și control al instalației pilot

Sistemul distribuit pentru automatizarea instalației (prezentat în Figura 9) cuprinde trei PLC-uri plasate în cofrete din oțel inoxidabil, instalate în zonele de deservire a instalației. Primul PLC va asigura automatizarea procesului de hidroliză, al doilea PLC-ul va asigura automatizarea filtrărilor și spălării automate a vaselor și traseelor instalației, iar cel de-al treilea PLC va gestiona controlul diafiltrării, pH-ului și concentrației finale a forme colagenice obținute. PLC-urile vor fi conectate cu subprocese din instalație prin intermediul traductoarelor conectate la intrările analogice, iar la intrările și ieșirile digitale vor fi conectate elementele de confirmare a unor stări (comutatoare on/off) și elementele de execuție (relee și contactoare care alimentează solenoizi ai ventilelor electrice / pneumatice, sau motoare electrice). PLC-urile de conducere a proceselor și

cofretul care gestionează comenzile electrice și pneumatice vor fi interconectate prin intermediul unei rețele Ethernet și vor fi coordonate de un PC dispecer, care va rula aplicații software pentru operarea instalației. Aplicația va avea niveluri de acces pentru operatori și tehnologi. Numai tehnologii vor putea modifica parametrii de proces, prin intermediul aplicației software rulate.

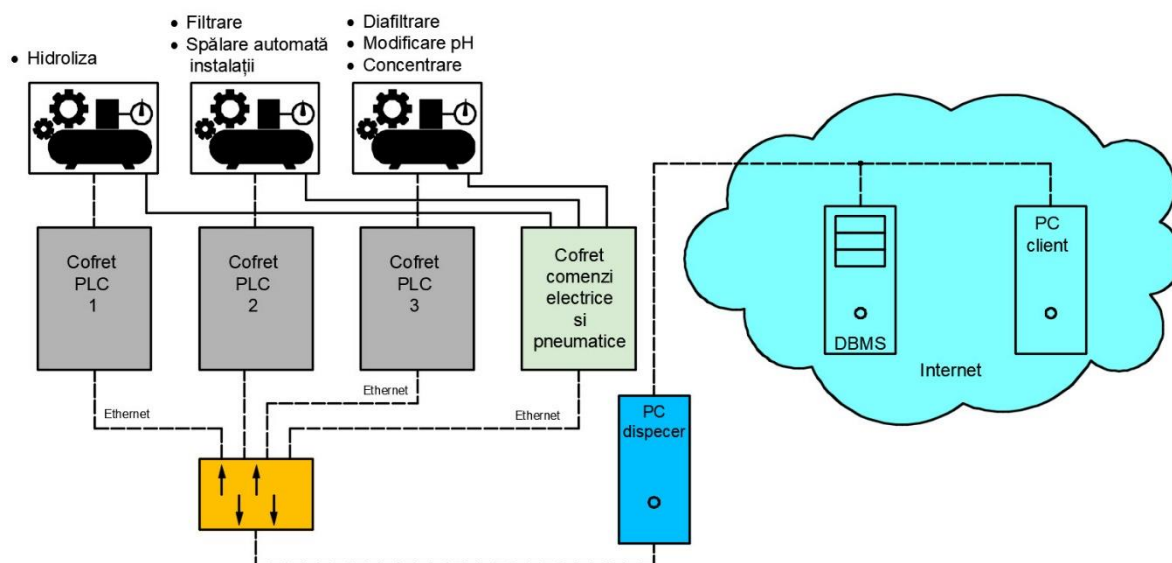


Figura 9. Schema bloc a sistemului distribuit pentru automatizare și controlul proceselor tehnologice de obținere a formelor colagenice utilizând instalația pilot a companiei Sanimed.

Prin intermediul interfețelor de proces, semnalele unificate furnizate de traductoare sunt preluate, convertite în semnale numerice și transmise în vederea prelucrării de către unitatea centrală, iar comenzile rezultate sunt convertite și transmise spre elementele de execuție. Interfețele de proces pot fi realizate separat pentru semnale de intrare analogice și semnale numerice, sau pot fi realizate într-o structură compactă pentru semnale analogice și numerice. În general interfețele pentru semnale analogice au în vedere întreaga gamă de semnale analogice furnizate de traductoare ($4 \div 20$ mA), ($0 \div +5$ V), ($-5 \div +5$ V), ($0 \div +10$ V), ($-10 \div +10$ V)).

Modificările preconizate a fi realizate asupra instalației pilot

În cazul *procesului de hidroliză* se urmărește (i) ca acționările vanelor să se realizeze automat de către PLC, prin comenzi pneumatice, (ii) să se controleze automat și (iii) să se afișeze nivelul instantaneu în vas cu o foarte bună precizie, necesară asigurării reproductibilității șarjelor. Pentru măsurarea nivelului se va utiliza un traductor magnetostrictiv. Adăugarea reactivilor (acid și pepsină) se realizează automat comandând pompele peristaltice PP1 și PP2 necesar a fi achiziționate. Măsurarea temperaturii în masa de reacție și termostatarea mantalei vasului se va realiza automat de către PLC. Turația motorului electric ME al agitatorului se va controla prin intermediul PLC-ului și a unui convertizor de frecvență, deja existent.

În cazul procesului de *filtrare preliminară* se urmărește ca acționările vanelor să se realizeze automat de către PLC, prin comenzi pneumatice. Vanele care fac parte din sistemul de spălare automată a instalației vor fi acționate automat, tot prin intermediul PLC-ului. Pompa P1 este comandată de PLC la începutul filtrării, la comutarea unității filtrante și la finalul filtrării.

În cazul procesului de *filtrare tangențială (ultrafiltrare)* (Figura 10) se urmărește ca acționările vanelor să se facă automat de către PLC, prin comenzi pneumatice. O serie de vane pneumatice asigură spălarea instalației pilot prin intermediul sistemului *cleaning-in-place*, prin conductele tur și retur, *back-flush*, pentru apă distilată și canalizare, în patru puncte, astfel: în partea de sus a carcasei filtrului, în partea de jos a carcasei, lateral sus și lateral jos. Se monitorizează presiunile în trei puncte ale carcasei filtrului, astfel: sus, jos și în lateralul carcasei. Pompa P1 este comandată de PLC la începutul filtrării, la comutarea unității filtrante și la finalul filtrării.

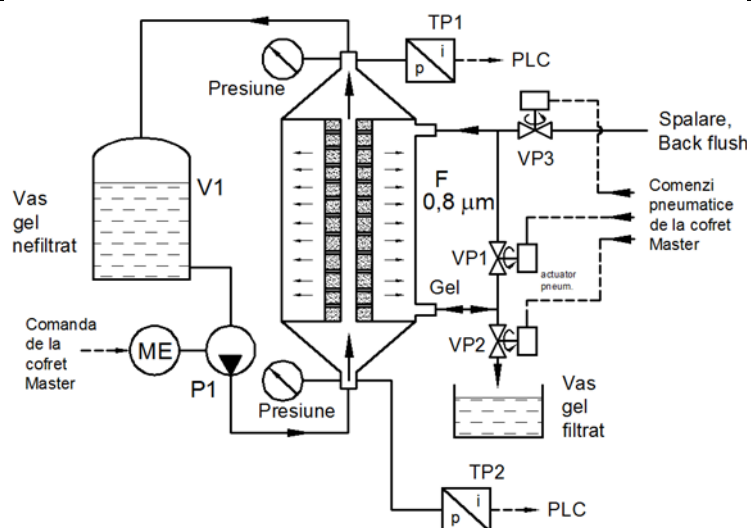


Figura 10. Exemplificarea dotării cu traductoare și vane cu comandă pneumatică pentru coloana destinată filtrării tangențiale (în regim de ultrafiltrare).

În cazul procesului de *filtrare tangențială în regim de diafiltrare* se urmărește ca acționările vanelor să se facă automat de către PLC, prin comenzi pneumatice. Se monitorizează presiunile în trei puncte ale carcasei filtrului, astfel: sus, jos și în lateralul carcasei. PLC-ul monitorizează cu precizie nivelul prin intermediul senzorului magnetostriktiv și completează automat nivelul din vas cu adaos de apă. În etapa de concentrare prin diafiltrare, pentru sporirea eficienței eliminării apei din gel se aplică o presiune negativă în racordurile laterale ale carcasei cartușelor filtrante. Pentru automatizare este necesară comanda electromotorului pompei de vid, comanda vanelor, monitorizarea presiunii și controlul presiunii prin intermediul PLC-ului. Pompa P1 este comandată de PLC la începutul filtrării, la comutarea unității filtrante și la finalul filtrării.

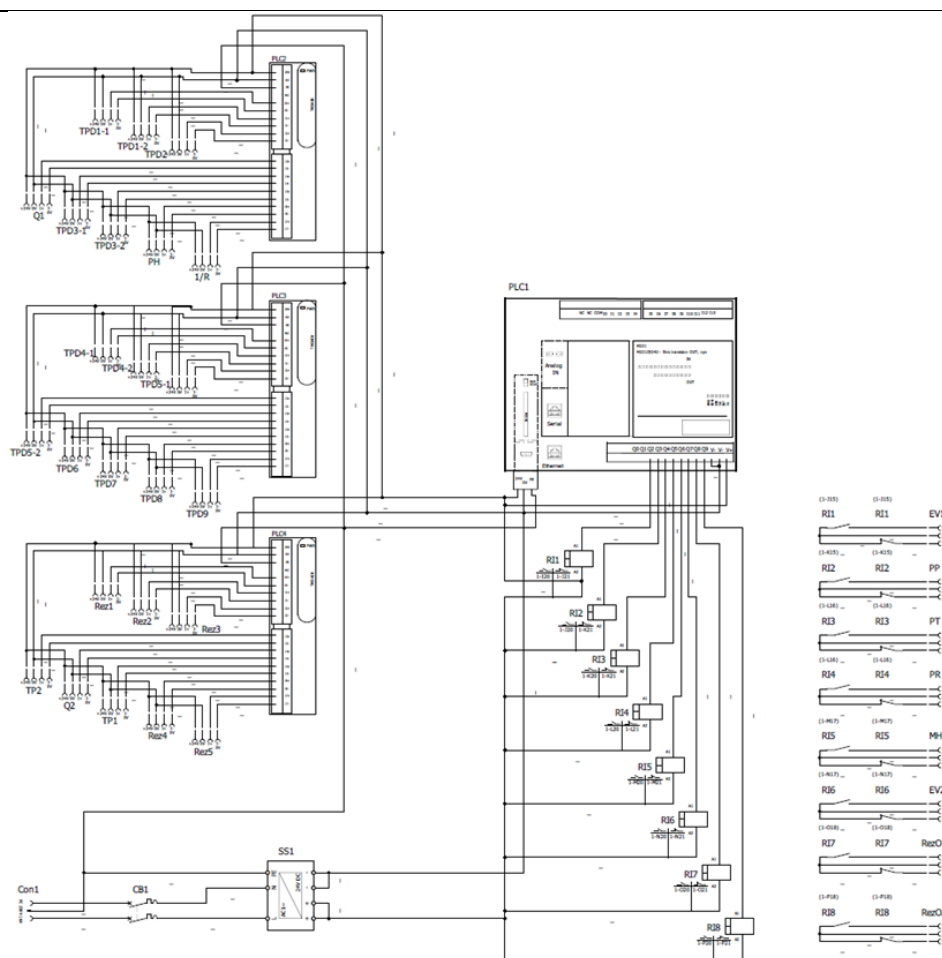


Figura 11. Schema electrică pentru unul din cofretele de automatizare cu PLC.

Schema electrică cu PLC, pentru un cofret al sistemului distribuit de automatizare, este prezentată în Figura 11. Se utilizează un controler logic tip TM221 produs de compania franceză Schneider Electric. Acesta conține intrări și ieșiri digitale, porturi Ethernet și RS232 și poate fi extins cu module analogice tip TM3 sau digitale tip TM2. PLC-ul mai conține și contoare de mare viteză, generator de pulsuri și interfață Modbus TCP. Programarea PLC-urilor Schneider se poate realiza utilizând modul grafic (variantele FBD (*Function Block Diagram*) ori LD (*Ladder Diagram*)), sau, preferabil, recurgând la limbajul de programare dedicat (ST (*Structured Text*)), acesta din urmă permițând depănarea facilă a codului sursă. Compania Schneider pune la dispoziție și varianta de programare IL (*Instruction List*), care utilizează un limbaj de tip asamblor, destinat aplicațiilor profesionale.

Pentru conectarea traductoarelor de presiune cu ieșire în tensiune (0,5 ÷ 4,5 V) s-a proiectat un modul electronic convertor tensiune – curent (Figura 12). Acesta permite transmisia semnalului de la traductoare la PLC prin buclă de curent 4 ÷ 20 mA, fapt care asigură un grad ridicat de imunitate la perturbații, deoarece semnalul este recepționat neafectat de căderile de tensiune pe linie, de efectele de termocuplu la conexiunile între diverși conductori, de rezistențele de contact, sau de tensiunile induse parazitare în firele de legătură.

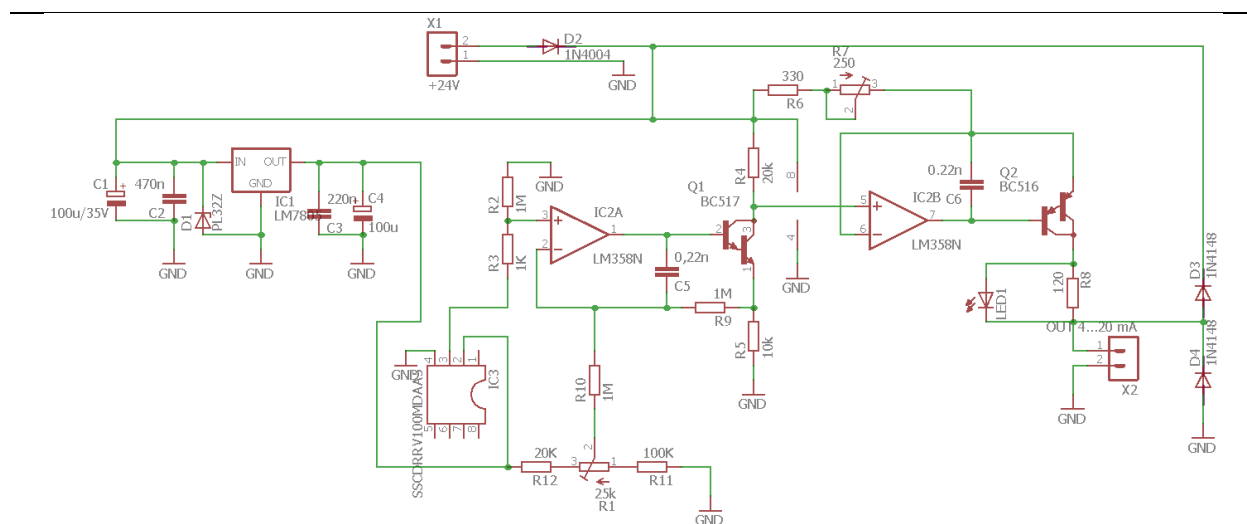


Figura 12. Schema convertorului tensiune-curent pentru traductoare cu ieșire în tensiune.

Necesarul minimal preconizat pentru achiziționarea componentelor

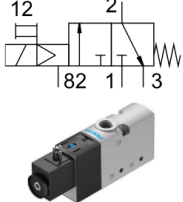
destinate realizării sistemului distribuit de automatizare și control a instalației pilot

Tabelele 1 ÷ 4 reunesec reperele minimal necesare pentru realizarea fizică a elementelor sistemului distribuit de automatizare a instalației pentru obținerea formelor colagenice, în cadrul companiei Sanimed. În plus față de reperele mai jos enumerate este nevoie de un computer performant, de componente de rețea (routere, cabluri, conectori, jgheaburi etc.), de șase surse de alimentare neîntreruptibilă (cel puțin două de mare putere), de conducte rigide și gofrate din oțel inoxidabil SAE 316L, de suporturi, doze și panouri pentru traseele electrice etc. Majoritatea componentelor de mică anvergură se vor achiziționa în chiar momentul realizării fizice a instalației de automatizare.

Necesarul minimal estimat pentru componente nestandardizate destinate realizării sistemului distribuit de automatizare a instalației pilot

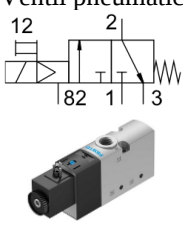
O serie de componente vor trebui realizate în baza unor proiecte de execuție mecanică, electrică și electronică. Figurile 13 ÷ 16 le prezintă pe cele minim necesare. În vederea realizării lor fizice se va impune achiziționarea de materiale (metalice, polimerice, componente electrice și electronice), de servicii de prelucrare și confecționare mecanică, de produse pentru curățare, ungere etc. Și acestea vor fi achiziționate pe parcursul realizării fizice a modificărilor instalației.

Tabelul 1: Lista de componente necesare pentru automatizarea procesului de hidroliză.

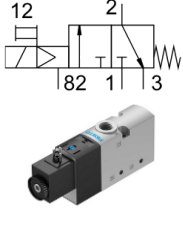
Nr. crt.	Element	Echipament actionat / Funcție	Caracteristici	Nr. bucăți
1.	Contactor	Pompa dozare pepsină Pompa dozare soluție acidă	Com. 24V / 1kW	2
2.	Contactor	Pompa cu lobi	Com. 24V / 3kW	1
3.	Actuator pneumatic	Vana VP1 Vana VP2 Vana VP3 Vana VP4 Vana VP5 Vana VP6 Vana VP7 Vana VP8 Vana VP9 Vana VP10	Pentru vană 1” Pentru vană 3/4” Pentru vană 3/4” Pentru vană 1” Pentru vană 1/2” Pentru vană 1/2” Pentru vană 1” Pentru vană 3/4” Pentru vană 1” Pentru vană 1”	10
4.	Ventil pneumatic 	Aționare actuator vană VP1 Aționare actuator vană VP2 Aționare actuator vană VP3 Aționare actuator vană VP4 Aționare actuator vană VP5 Aționare actuator vană VP6 Aționare actuator vană VP7 Aționare actuator vană VP8 Aționare actuator vană VP9 Aționare actuator vană VP10	- Tip 3/2 normal închis. Racord G1/4, comandă 24Vdc, 10 bar max. Revenire cu arc. Cod Festo: VUVS-L25-M32C-MD-G14-F8-1C1	10
5.	Releu intermediar	Electroventil control nivel Comanda cofret ME agitator	10A/250V pentru montare pe șină DIN	2
6.	Traductor temperatură	Monitorizare temp. manta	0÷100 °C	1
7.	PLC	Comandă control proces	15 ieșiri digitale, 5 intr digitale, 4 intrări analogice, modbus TCP/IP.	1
8.	Sursa 24 Vdc	Alimentare PLC și senzori	24V / 10A pentru montare pe șină DIN	1
9.	Cofret	Instalare aparataj electric	Inox, 400x600x250	1
10.	Traductor nivel	Control nivel	Magnetostriktiv, 4...20 mA	1
11.	pH-metru de proces	Control pH vas hidroliză	- domeniu 0 ÷ 14 pH; - electrod cu viață lungă; - posibilitate calibrare; - 0 ÷ 100 °C; - Modbus RTU RS232 sau RS485	1
12.	Accesorii	-	Butoane, cuple, cleme, conductori, furtun pneumatic, canal pieptene, presetupe, pini etc.	-

Tabelul 2: Lista de componente necesare pentru automatizarea procesului de filtrare primară.

Nr. crt.	Element	Echipament actionat sau Funcție	Caracteristici	Nr. bucăți
1.	Traductor presiune	Presiune filtrare TP1, TP2	6 bar, 4...20 mA	2
2.	Contactor	Pompa P1	Com.24V / 3kW	1
3.	Actuator pneumatic	Vana VP1 Vana VP2	Pentru vană 1/2” Pentru vană 1”	9

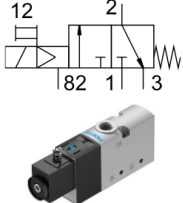
		Vana VP3	Pentru vană 3/4"	
		Vana VP4	Pentru vană 1/2"	
		Vana VP5	Pentru vană 3/4"	
		Vana VP6	Pentru vană 1"	
		Vana VP7	Pentru vană 1"	
		Vana VP8	Pentru vană 1/2"	
		Vana VP9	Pentru vană 1"	
4.	Ventil pneumatic 	Acționare actuator vană VP1 Acționare actuator vană VP2 Acționare actuator vană VP3 Acționare actuator vană VP4 Acționare actuator vană VP5 Acționare actuator vană VP6 Acționare actuator vană VP7 Acționare actuator vană VP8 Acționare actuator vană VP9	- Tip 3/2 normal închis. Racord G1/4, comandă 24Vdc, 10 bar max. Revenire cu arc. Cod Festo: VUVS-L25-M32C-MD-G14-F8-1C1	9
5.	Releu intermediar	Comandă electroventile EV1, EV2 amorsare filtre	10A/250V pentru montare pe șină DIN	2
6.	Detector conducta plina (ultrasonic sau cu plutitor)	AF1, AF2 amorsare clopot, detecție gel.	24V, on/off	2
7.	PLC	Comandă control proces	15 ieșiri digitale, 2 intrări frecvență, 2 intrări analogice, modbus TCP/IP.	1
8.	Sursă 24 Vdc	Alimentare PLC și senzori	24V / 10A pentru montare pe șină DIN	1
9.	Cofret	Instalare aparataj electric	Inox, 400x600x250	1
10.	Accesorii	-	Butoane, cuple, cleme, conductori, furtun pneumatic, canal pieptene, presetupe, pini terminali.	-

Tabelul 3: Lista de componente necesare pentru automatizarea procesului de filtrare tangențială.

Nr. crt.	Element	Echipament actionat sau Funcție	Caracteristici	Nr. bucăți
1.	Traductor presiune	Presiune amonte, aval TP1, TP2	6 bar, 4...20 mA	2
2.	Contactator	Comandă ME P1	24 V, 3 kW	1
3.	Actuator pneumatic	Vana VP1	Pentru vană 3/4"	3
		Vana VP2	Pentru vană 3/4"	
		Vana VP3	Pentru vană 3/4"	
4.	Ventil pneumatic 	Acționare actuator vană VP1 Acționare actuator vană VP2 Acționare actuator vană VP3	- Tip 3/2 normal închis, Racord G1/4, comandă 24Vdc, 10 bar max Revenire cu arc Cod Festo: VUVS-L25-M32C-MD-G14-F8-1C1	3
5.	PLC	Comandă control proces	7 ieșiri digitale, 5 intrări digitale, 2 intrări analogice, modbus TCP/IP.	1
6.	Sursă 24 Vdc	Alimentare PLC și senzori	24V / 10A pentru montare pe șină DIN	1

7.	Cofret	Instalare aparataj electric	Inox, 400x600x250	1
8.	Accesorii	-	Butoane, cuple, cleme, conductori, canal pieptene, conductă pneumatică, presetupe, pini terminali.	-

Tabelul 4: Lista de componente necesare pentru automatizarea procesului filtrare tangențială.

Nr. crt.	Element	Echipament actionat sau Funcție	Caracteristici	Nr. bucăți
1.	Traductor presiune	Presiune intrare, ieșire TP1, TP2	6 bar, 4...20 mA	2
2.	Actuator pneumatic	Pentru VP11 drenaj Pentru VP CIP-tur intrare sus Pentru VP CIP-retur intrare sus Pentru VP apă distilată intrare sus Pentru VP back-flush intrare sus Pentru VP vacuum intrare sus Pentru VP CIP-tur evacuare jos Pentru VP CIP-retur evacuare jos Pentru VP apă distilată evacuare jos Pentru VP back-flush evacuare jos Pentru VP vacuum evacuare jos Pentru VP CIP-tur intrare recirculare Pentru VP CIP-retur intrare recirculare Pentru VP apă distilată intrare recirculare Pentru VP CIP-tur ieșire recirculare Pentru VP CIP-retur ieșire recirculare Pentru VP apă distilată ieșire recirculare	vană 3/4" vană 3/4" vană 3/4" vană 3/4" vană 3/4" vană 3/4" vană 3/4" vană 3/4" vană 3/4" vană 3/4" vană 3/4" vană 3/4" vană 3/4" vană 3/4" vană 3/4" vană 3/4" vană 3/4" vană 3/4"	17
3.	Ventil pneumatic 	Pentru vane drenaj, CIP tur, retur, apă distilată, vacuum, recirculare.	- Tip 3/2 normal închis, Racord G1/4, comandă 24Vdc, 10 bar max. Revenire cu arc. Cod Festo: VUVS-L25-M32C-MD-G14-F8-1C1	17
4.	PLC	Comandă control proces	17 ieșiri digitale, 5 intrări digitale, 2 intrări analogice, modbus TCP/IP.	1
5.	Sursa 24 Vdc	Alimentare PLC și senzori	24V / 10A montare pe șină DIN	1
6.	Cofret	Instalare aparataj electric	Inox, 400x600x250	1
7.	Accesorii	-	Butoane, cuple, cleme, conductori, canal pieptene, presetupe, pini terminali.	-

Structura preconizată a sistemului informatic asociat instalației de control automat

Include două computere tip desktop (unul pentru conducerea instalației și un altul pentru dezvoltarea și administrarea bazelor de date de urmărire tehnologică) și două de tip laptop (unul pentru dezvoltarea algoritmilor și a aplicațiilor de trasabilitate industrială și un altul pentru controlul prin WEB al operărilor tehnologice curente, respectiv al dozărilor, regimurilor de funcționare, secvenței, duratelor și cadenței operațiilor, precum și pentru soluționarea în timp real a conflictelor între parametrii tehnologici, inclusiv în situațiile în care operatorii intervin în paralel cu sistemul automat asupra setărilor tehnice).

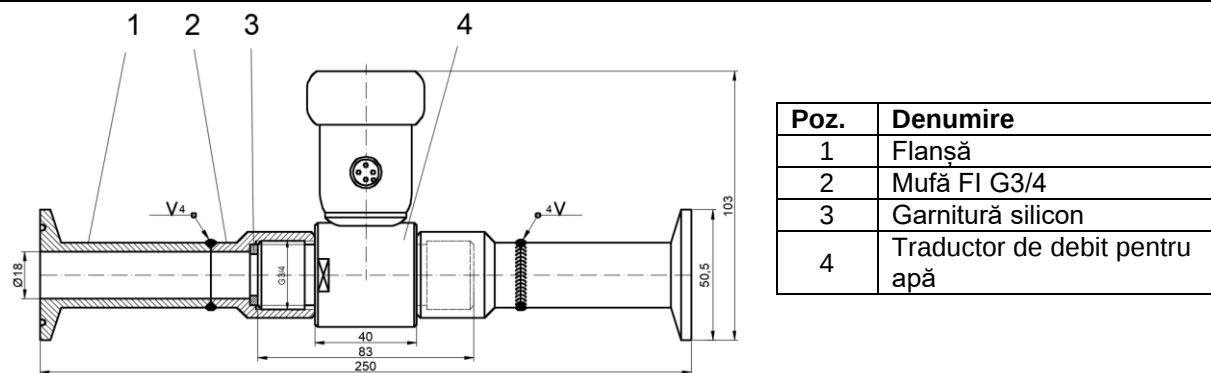


Figura 13. Subansamblu cu flanșe tip Tri-clamp pentru montarea unui traductor de debit cu racorduri G3/4”.

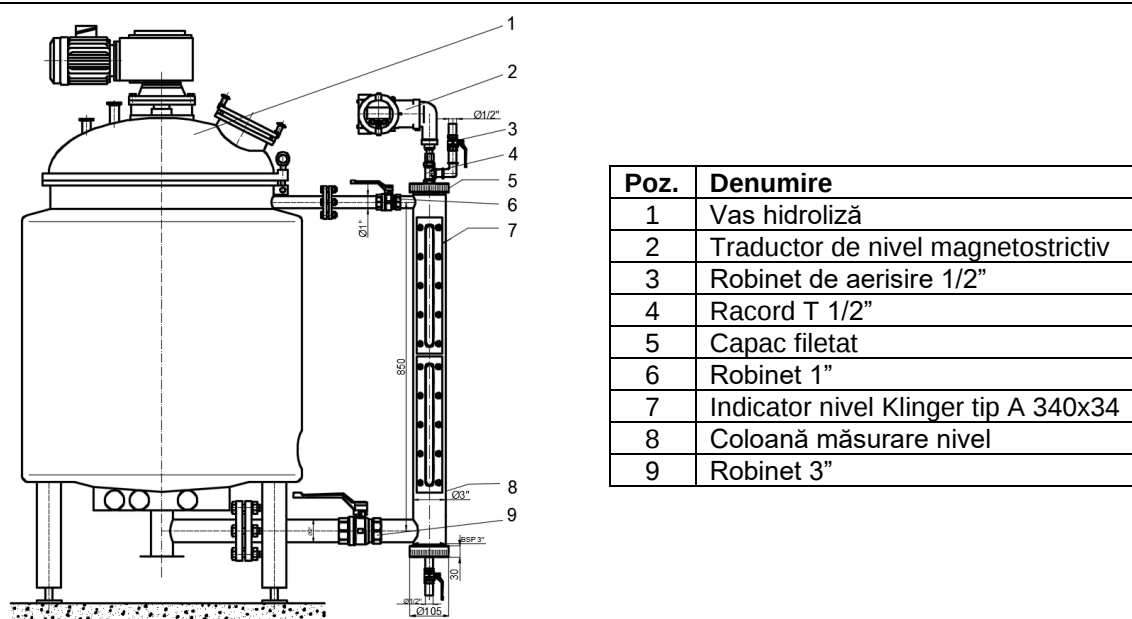


Figura 14. Sistem pentru măsurarea nivelului în vasul de hidroliză.

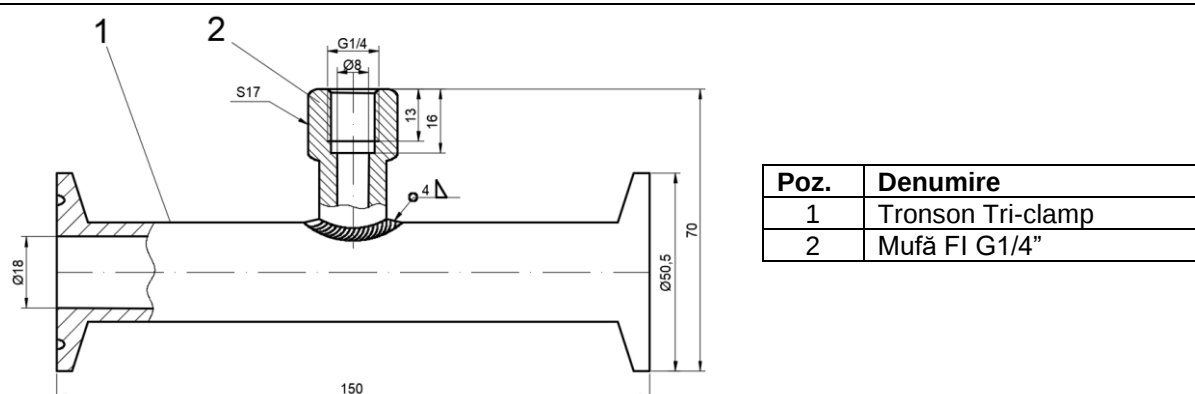
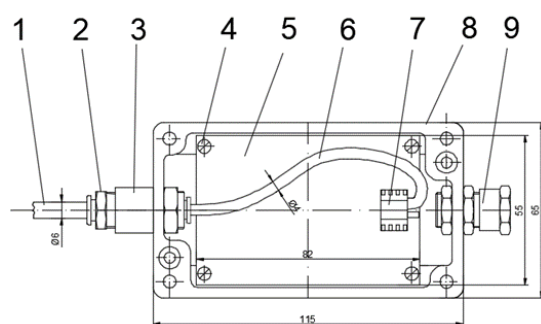


Figura 15. Subansamblu pentru instalarea unui traductor de presiune pe tronson de conductă cu flanșe tri-clamp cu diametrul Ø50 mm.



Poz.	Denumire
1	Furtun Ø 6 mm
2	Racord G1/4"
3	Conector de perete G1/4"
4	Șurub Mx6
5	Modul convertor U-I
6	Furtun Ø4 mm
7	Senzor presiune Honeywell
8	Cutie din aluminiu
9	Presetupa PG7

Figura 15. Modul pentru măsurarea presiunii cu senzor tip Honeywell.

Bibliografie

- [1] (EU Regulations) *Regulation (EU) 2017/745 of The European Parliament and of The Council, of 5 April 2017, on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC*, **April 2017**.
- [2] (EU Regulations) *MDCG 2021-24 Guidance on classification of medical devices*, **October 2021**.
- [3] (EU Regulations) *MDCG 2021-17 Applied-for scope of designation and notification of a conformity assessment body – Regulation (EU) 2017/745 (MDR)*, **July 2021**.
- [4] (EU Regulations) *MDCG 2022-5 Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices*, **April 2022**.
- [5] (EU Regulations) *Manual on borderline and classification for medical devices under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices and Regulation (EU) 2017/746 on in vitro diagnostic medical devices*, **September 2022**.
- [6] (EU Regulations), *Regulation (EC) No. 1223/2009 of The European Parliament and of The Council, of 30 November 2009, on cosmetic products*, **November 2009**.
- [7] Jefferys B.B., *The regulation of medical devices and the role of the Medical Devices Agency*, British Journal of Clinical Pharmacology, 52, **2001**, 229-235.

II. Sumar al progresului și al rezultatelor obținute în etapa 2022 a proiectului

Etapă 2022 a proiectului REMEDIAL a fost dedicată stabilirii necesarului de automatizare a instalației pilot pentru obținerea de forme colagenice, instalație ce funcționează în secțiile de producție ale S.C. Sanimed International Impex S.R.L. Activitățile s-au derulat în conformitate cu planul de activități asumat la contractare și cu acordul ferm de colaborare stabilit cu partenerul în proiect, Institutul de Cercetări pentru Hidraulică și Pneumatică - București.

Necesarul de automatizare a fost stabilit pornind de la analiza critică a topologiei și a performanțelor instalației deja existente. Drept referință asupra funcționalității, randamentelor și eficacității economice a operării instalației neautomatizate s-au utilizat rezultatele a trei operări succesive, în cadrul cărora s-au procesat șarje destinate obținerii de hidrogeluri, din care apoi, prin liofilizare, s-au obținut structuri macroporoase cu rol de substraturi pentru hemostază în intervenții chirurgicale. În vederea sporirii reproductibilității inter-șarjă s-a conceput o structură a instalației de automatizare și control, s-au întocmit listele de achiziții estimative și s-au conturat proiectele de execuție a componentelor instalației. S-au stabilit principalele modificări ce urmează a fi aduse instalației pilot, pentru ca acestea să îi poată fi atașată instalația de automatizare și control. Pentru componentele nestandardizate (mecanice, electrice și electronice) s-au întocmit proiecte de execuție.

Concluziile etapei 2022

Toate obiectivele etapei au fost atinse ca urmare a parcurgerii activităților înscrise în planul de realizare a proiectului REMEDIAL. Prezentul raport de etapă rezumă rezultatele obținute.

Sintetizând, s-au efectuat integral următoarele activități:

- s-a realizat o diagnoză a funcționării instalației pilot de obținere a formelor colagenice în cadrul companiei Sanimed;
- s-au stabilit necesarul și amploarea modificărilor ce urmează a fi efectuate asupra instalației pilot, în vederea asigurării conducerii automate a acesteia;
- s-au proiectat funcționalitatea și structura instalației pentru conducerea automată;
- s-a constituit pagina WEB a proiectului:

https://www.sanimed.ro/proiect-remedial_37.html.

III. Rezumatul etapei 2022 a proiectului

Noile exigențe europene privind dispozitivele medicale, reglementate prin EU MDR 2017/745 și documentele asociate (<https://www.medical-device-regulation.eu/mdcg-endorsed-documents/>) introduc obligativitatea predictibilității comportamentului acestora în funcționare / la utilizare. În acest sens, din legislația generală asumată la nivelul Uniunii Europene, s-a preluat și se definește certitudinea / securitatea juridică (*legal certainty*) asociată utilizării dispozitivelor medicale (echivalentul asigurării de malpraxis în cazul medicilor și farmaciștilor). Încadrarea corectă într-o *clasă de risc în exploatare / utilizare*, alături de *validarea tehnologiilor* și de *certificarea producției* (în toate aspectele acesteia: tehnologice, tehnice, analitice, manageriale, comerciale etc.) dispozitivelor medicale reprezintă cerințe exprese pentru obținerea marcajului CE (*CE marking*), care confirmă *conformarea companiilor / conformitatea produselor* la / cu exigențele standardizate privind sănătatea și siguranța individuală și colectivă a utilizatorilor finali și privind protecția mediului în Europa.

Începând din aprilie 2022, formele colagenice utilizate pentru producerea de dispozitive medicale și/sau sisteme cu rol hemostatic, cicatrizant, de asistare a vindecării plăgilor etc. sunt echivalate, prin prisma exigențelor marcajului CE, cu produsele farmaceutice. Orice dispozitiv medical comercializat în Uniunea Europeană, Marea Britanie, Statele Unite ale Americii, Canada, China, Coreea de Sud, Arabia Saudită și Taivan trebuie să poarte un identificator unic al produsului (*unique device identifier*, UDI). Acesta este un cod numeric sau alfanumeric, însoțit sau nu de un cod QR (*quick response*), prin care se specifică producătorul și o serie de detalii legate de procesul de producție. Dreptul companiilor de a asocia produselor lor un cod UDI este acordat de organisme de certificare internațională, prin intermediul unor etichetatori (*labelers*), persoane juridice ori fizice, la rândul lor certificate în acest sens.

Între exigențele acordării marcajului CE se încadrează și două caracteristici ale produselor derivate din demersurile tehnologice de obținere a lor, respectiv *reproductibilitatea loturilor* și *trasabilitatea producției*. Pentru ca un dispozitiv medical cu componentă colagenică să atingă aceste două exigențe, formele colagenice utilizate trebuie să fie obținute utilizând instalații cu funcționare strict controlată. Automatizarea și conducerea automată algoritmică a respectivelor instalații reprezintă condiția *sine-qua-non* în acest sens. Din acest motiv, proiectul REMEDIAL vizează completarea instalației pilot a companiei Sanimed cu o instalație de conducere automată a operațiilor tehnologice derulate în cele cinci trunchiuri de flux, găzduite de cinci ansambluri de utilaje și componente de racordare a acestora. O serie de îmbunătățiri ale controlului analitic al procesării sunt de asemenea avute în vedere, pentru sporirea constanței parametrilor calitativi ai materiei în curs de prelucrare.

Etapă 2022 a proiectului REMEDIAL a avut drept obiectiv descrierea cadrului tehnic și tehnologic în care urmează a se derula activitățile privind automatizarea instalației pentru obținerea formelor colagenice cu aplicații biomedicale și cosmeceutice, instalație care funcționează în cadrul

companiei S.C. Sanimed International Impex S.R.L. În acest sens, s-au elaborat criteriile de optimizare prin automatizare, s-a realizat o diagnoză a performanțelor instalației neautomatizate și s-au inițiat demersurile de proiectare funcțională și constructivă a instalației de automatizare și control. S-a stabilit, de asemenea, necesarul minimal de achiziționare a componentelor viitoarei instalații de control automat, precum și necesarul general de servicii privind realizarea reperelor nestandardizate ce urmează a fi incluse în instalația de automatizare.

Pentru asigurarea transparenței în derularea proiectului s-a constituit pagina WEB a acestuia. Un prim demers de diseminare a rezultatelor proiectului s-a realizat prin participarea cu o lucrare tip poster la ediția 26 a Conferinței Internaționale HERVEX 2022, organizată de Institutul de Cercetare pentru Hidraulică și Pneumatică – București, în perioada 9 – 10 noiembrie 2022.

5 decembrie 2022

Director de proiect,
Conf. dr. ing. Stelian Sergiu Maier

