

Aspetti innovativi dell’industria 4.0 e applicazione alla sanità e all’industria farmaceutica

Innovative aspects of Industry 4.0 and its application to health and the pharmaceutical industry

GIACOMO ASSENZA, LUCA FARAMONDI, LUCA VOLLERO, GABRIELE OLIVA
Università Campus Bio-Medico di Roma

L’Industrial Internet of Things (IIoT) consiste nell’applicazione estensiva del paradigma dell’IoT, in congiunzione con l’intelligenza artificiale (AI), al settore industriale. L’industria 4.0 (I4.0) riprende ed espande ulteriormente il modello IIoT, attraverso l’inclusione dell’automazione e della robotica nei processi industriali. Similmente, le idee alla base dei paradigmi Hospital 4.0 e Pharma 4.0 consistono nell’applicare il concetto dell’I4.0 al settore sanitario e farmaceutico. I contesti 4.0 si reggono su sistemi cyber-fisici che impiegando vari dispositivi e software, gestiscono lo scambio di enormi quantità di dati e informazioni, amministrando in modo pro-attivo, autonomo e intelligente i processi di produzione. Il paradigma 4.0 può migliorare significativamente l’organizzazione ospedaliera e la produzione e diffusione di medicinali creando sistemi più efficienti, flessibili e personalizzati.

Parole chiave: Industria 4.0

The concept of Industrial Internet of Things (IIoT) consists of the extensive application of the IoT paradigm in conjunction with artificial intelligence (AI) to the industrial sector. Industry 4.0 (I4.0) further expands the IIoT model through the inclusion of automation and robotics applied to industrial scenarios. Similarly, the ideas of Hospital 4.0 and Pharma 4.0 consist in applying the I4.0 concept to the health and pharmaceutical sectors. Contexts 4.0 are based on cyber-physical systems that exploit various devices and software to manage the exchange of huge amounts of data and information, and to manage production processes proactively, autonomously and intelligently. The 4.0 paradigm can significantly enhance the healthcare system as well as the production and diffusion of medicines by creating more efficient, flexible and personalized environments.

Key words: Industry 4.0

Address for correspondence
Indirizzo per la corrispondenza

Luca Faramondi
Università Campus Bio-Medico di Roma
via Á. del Portillo 21, 00128 Roma
e-mail: l.faramondi@unicampus.it



Introduzione

Negli ultimi anni è emerso il concetto di Industria 4.0 (I 4.0) che, integrando il principio dell'*Industrial Internet of Things* (IIoT) con automazione e robotica, sta muovendo i primi passi verso un'ampiamente riconosciuta quarta rivoluzione industriale (Schwab, 2017). L'idea dell'I 4.0 è quella di sistemi cyber-fisici interconnessi mutuamente retroazionati e controllati per mezzo di sistemi di intelligenza artificiale (Gilchrist, 2016). L'Industria 4.0 e l'IIoT, oltre a far leva sulle prime tre rivoluzioni industriali, fanno leva su una vasta gamma di tecnologie e innovazioni quali l'Intelligenza Artificiale (AI) e il Machine Learning, la stampa 3D, il *cloud computing*, l'Internet of Things (IoT) e la robotica (Faramondi et al., 2018). Prese singolarmente, nessuna di queste tecnologie ha una portata dirompente e determinante in grado di stravolgere i processi industriali, ma la loro concentrazione rende possibili tre attività essenziali: 1) la capacità di *misurare*, quindi di collezionare e conservare grandi quantità di dati; 2) la possibilità di *comunicare* e condividere questi dati in tempo reale; 3) la capacità di *inferire*, quindi di analizzare velocemente le informazioni per trarne conclusioni utili per supportare il processo decisionale. Queste tre attività, se integrate, possono esercitare effetti rivoluzionari sulla produzione e sul consumo. In particolare consentono di implementare sistemi produttivi più flessibili, decentralizzati e con un alto grado di personalizzazione.

L'impatto del paradigma 4.0 non si limita ai tradizionali settori industriali ma è in grado di apportare effetti benefici anche in altri ambiti. L'Hospital 4.0 (H4.0) e il Pharma 4.0 (P4.0) indicano l'applicazione dell'IIoT in ambito ospedaliero e farmaceutico. Tale applicazione contribuisce grandemente a migliorare l'efficienza di tali settori e favorisce la funzionalizzazione di un sistema di healthcare che pone

l'individuo in una posizione di preminenza assoluta. Questo articolo, dopo una breve introduzione dei concetti principali del modello I4.0, analizzerà la sua applicazione ai settori sanitario e farmaceutico. Un'enfasi particolare verrà posta su tre elementi: la flessibilità nella produzione e distribuzione di beni (in questo caso farmaci e servizi medici), l'aumento della produttività, qualità ed efficienza della produzione e la personalizzazione dei trattamenti medici, che si traduce in una maggiore efficacia delle cure.

IIoT, I4.0 e quarta rivoluzione industriale

Le prime tre grandi rivoluzioni industriali sono scaturite dall'integrazione di dirompenti innovazioni tecniche comunemente chiamate *General Purpose Technologies* (GPT). L'economista Gavin Wright definisce le GPTs come tutte quelle "idee o tecniche radicalmente nuove che hanno un impatto potenzialmente importante in tanti settori dell'economia", dove "impatto" è inteso come miglioramento in termini di produttività (Wright, 1999). Nella prima rivoluzione industriale, verificatasi alla fine del XVIII secolo, l'introduzione di sistemi meccanici alimentati a energia a vapore comportò la meccanizzazione del processo produttivo. La seconda rivoluzione industriale di fine '800 fu caratterizzata dall'introduzione della catena di montaggio e dell'energia elettrica, mentre nella terza, l'inclusione dei computer e dell'elettronica nei processi industriali scaturì nell'automatizzazione della produzione (Faramondi et al., 2018) (Fig. 1).

Negli ultimi anni è emerso il concetto di Industria 4.0 che, integrando il principio dell'*Industrial Internet of Things* (IIoT) con automazione e robotica, sta muovendo i primi passi verso un'ampiamente riconosciuta quarta rivoluzione industriale (Schwab, 2017).

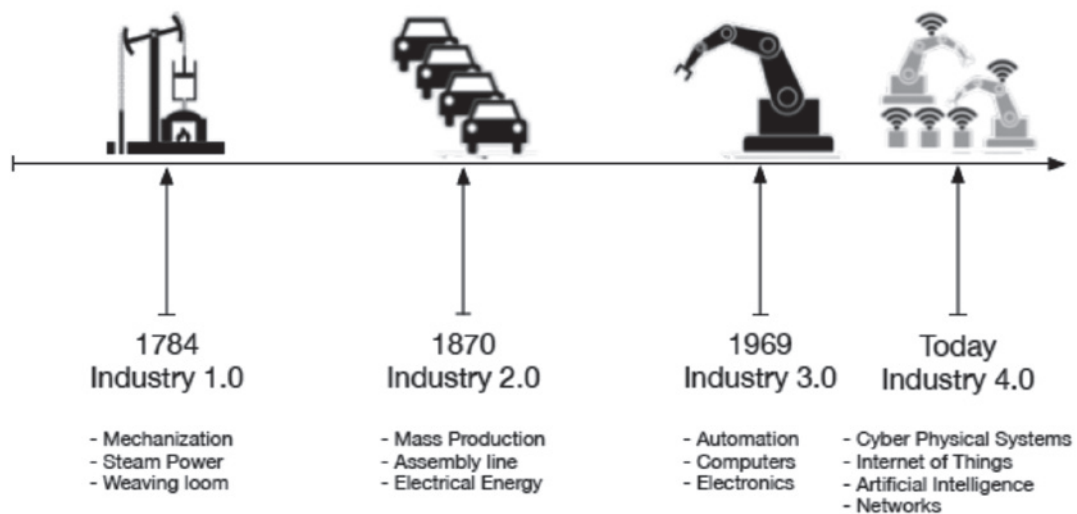


Figura 1.

Evoluzione temporale delle quattro rivoluzioni industriali (Faramondi & Al., 2018).

L'IoT costituisce il cuore pulsante dell'I4.0 e consiste nell'applicazione estensiva del paradigma *Internet of Things* (IoT) ai contesti industriali. L'IoT fa riferimento a un network di comunicazioni su scala globale che interconnette "cose" creando una rete dove diversi elementi interagiscono e cooperano perseguendo obiettivi comuni (Atzori et al., 2010). In ambito industriale, le "cose" interconnesse sono macchine, impianti, processori, prodotti intermedi, beni finiti, trasporti e consumatori.

L'Industria 4.0 e l'IIoT, oltre a far leva sulle prime tre rivoluzioni industriali, si appoggiano su una vasta gamma di tecnologie e innovazioni quali Intelligenza Artificiale (AI) e Machine Learning, stampa 3D, *cloud computing*, Internet of Things (IoT) e robotica (Faramondi et al., 2018). Prese singolarmente, nessuna di queste tecnologie ha una portata dirimpante e determinante in grado di stravolgere i processi industriali, ma la loro concertazione rende possibili tre attività essenziali che, se integrate, possono esercitare effetti rivoluzionari sui processi produttivi, di distribuzione dei beni e sulle loro modalità di consumo da parte dell'utente finale:

- 1) un primo elemento consiste nella capacità di *misurare*, raccogliere e conservare una quantità di dati e informazioni senza precedenti. Dispositivi come chip, sensori e trasmettitori sono oggi miniaturizzati e possono essere incorporati a prezzi accessibili sia nei componenti industriali (Branke et al., 2016), sia nei beni e servizi prodotti. Questa diffusione di sensori consente una rilevazione costante di dati che permea, in un'ottica end-to-end, l'intera vita del processo industriale, estendendolo fino al consumatore e alle sue preferenze;
- 2) una seconda attività essenziale è la capacità di *sharing* o di condivisione. Con l'IIoT, i dispositivi non solo sono in grado di rilevare grandi quantità di dati, ma con l'impiego di protocolli standardizzati possono anche trasmetterli e integrarli con altri sistemi e asset, creando un intenso e continuo flusso di comunicazione;
- 3) infine, si sta sviluppando una sempre più accurata capacità di *inferire*, ossia di estrarre informazioni utili dai dati collezionati e scambiati. Innovazioni proprie dell'IA come il machine learning o il data mining, creano sistemi in grado di analizzare velocemente dati complessi e non strutturati, come i Big Data, ricavandone correlazioni e informazioni che fungono da valore aggiunto per supportare e migliorare il processo di decision making.

Integrando questi tre elementi, la visione dell'Industria 4.0 è quella di un complesso di sistemi cyber-fisici (Cyber-Physical System, CPS, Fig. 2) che, unendo la dimensione fisica a quella digitale, creano una catena produttiva estesa sul territorio e allargata fino al consumatore in grado di autogestirsi in modo proattivo. Il flusso di lavoro dell'I4.0 è un flusso smart capace di organizzarsi autonomamente, che in base alle informazioni elaborate intraprende azioni per correggere gli errori rilevati e, più in generale, per auto-ottimizzarsi (Jeschke et al., 2017).



Figura 2.
L'ecosistema I4.0.

I potenziali risvolti dell'I4.0 vanno ben oltre il mero "impatto", come descritto da Wright, misurato in termini di aumento della produttività, ma i suoi effetti sono più pervasivi e investono vari settori (Kagermann et al., 2013). I paragrafi successivi analizzeranno i benefici che può apportare il modello I4.0 se applicato al settore sanitario e farmacologico, e un'enfasi particolare verrà posta su tre elementi: l'ospedale 4.0 (Hospital 4.0, 4.0), la digitalizzazione della cartella medica (*Electronic Health Record*, EHR), e la personalizzazione dei trattamenti farmacologici.

Hospital 4.0

Il concetto di Hospital 4.0 è un'estensione del paradigma I4.0 e anch'esso è costruito su tre colonne portanti (Faramondi et al., 2018):

1. un'onnipresente diffusione di sensori che monitorano costantemente il paziente;
2. sistemi di connessione (i.e. IoT) veloci ed efficaci, e che facilitano lo scambio massiccio di informazioni in tempo reale;
3. capacità di conservare, recuperare ed elaborare grandi quantità di dati (Big Data).

Anche per l'H4.0, l'integrazione di questi tre fattori rappresenta l'elemento di transizione da un tradizionale sistema di controllo centralizzato e passivo a uno distribuito sul territorio e proattivo. Tale sistema è costantemente aggiornato riguardo le condizioni del paziente e, prevedendo in anticipo eventuali situazioni di emergenza, è in grado di adottare autonomamente le necessarie contromisure correttive.

L'organizzazione dell'H4.0 (Fig. 3) è costruita su vari principi: i) interoperabilità tra sistemi cyber e fisici; ii) la virtualizzazione dei dati; iii) la decentralizzazione dei servizi; iv) disponibilità continua e real time del sistema (Faramondi et al., 2018; Thuemmler e Bai, 2017).

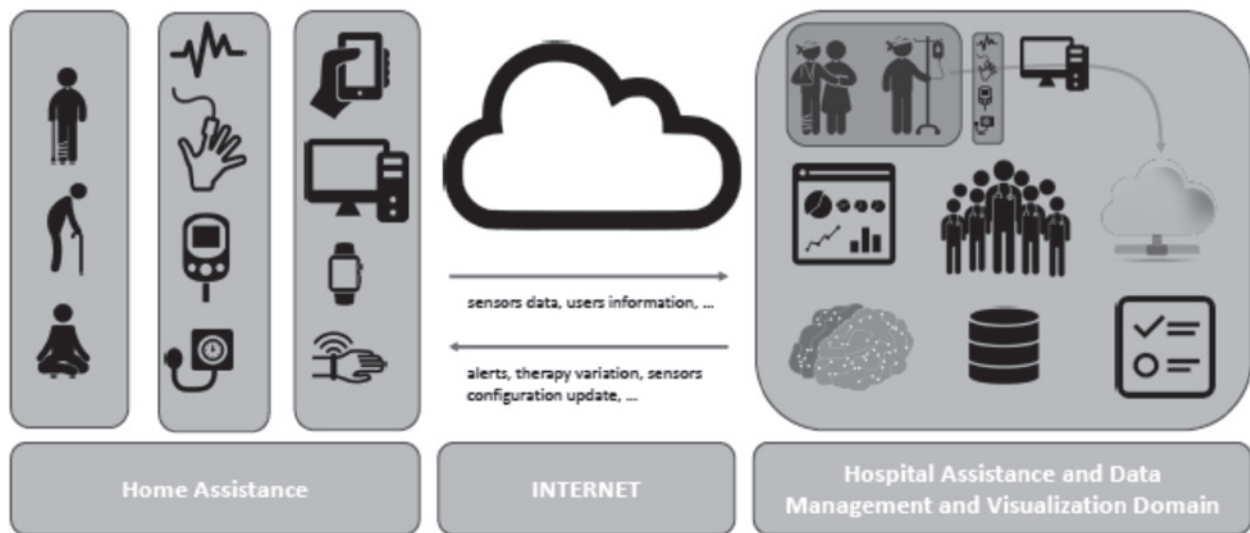


Figura 3.
Un semplice modello concettuale di Hospital 4.0.

In particolare, il funzionamento dell'apparato ospedaliero si basa su un numero elevato di strutture e servizi e l'*interoperabilità* indica l'integrazione delle funzioni svolte dai diversi sistemi sia cyber, che fisici. A oggi, i servizi standard offerti tradizionalmente dal settore sanitario godono di un discreto livello di aggregazione, tuttavia la loro cooperazione con i più recenti sistemi IoT risulta ancora insoddisfacente. Per esempio, nel "Report on the Public consultation on eHealth action plan 2012-2020", la Commissione europea individua nella mancanza di un'effettiva interoperabilità l'impedimento principale per il passaggio a un sistema di eHealth efficiente (EC, 2011). Infatti, l'H4.0 deve essere pensato come una realtà highly-responsive nella quale l'interoperabilità, sia verticale che orizzontale, mira alla completezza. Tale livello, si concretizza in CPSs nei quali sistemi ricettivi, intelligenza artificiale e automazioni cooperano scambiandosi informazioni utili e input senza interruzioni.

Inoltre, la distribuzione di CPS che monitorano i processi fisici nella struttura ospedaliera consentono la realizzazione di una *virtualizzazione* pervasiva. La virtualizzazione è un procedimento che fa leva sui dati raccolti dai sensori per creare una "copia virtuale" del mondo fisico (Hermann et al., 2016). Questo procedimento abilita il personale o l'intelligenza artificiale che controlla il contesto sanitario di usufruire di una replica virtuale dell'ospedale per studiare, simulare e infine adattare soluzioni ai servizi e processi in un modo nuovo, che non ha precedenti al di fuori del paradigma 4.0.

Si noti che l'H4.0 rappresenta un nuovo modello di ospedale *decentralizzato* sul territorio. I CPS, sfruttando sensori, attuatori e intelligenza artificiale distribuiti, sono consapevoli del contesto e adatti a performare azioni autonomamente. L'ospedale 4.0 si lega al concetto di "teragnostica"

(*theranostics*), dove terapia e diagnostica si amalgamano e vengono effettuate in modalità real time (Jeelani et al., 2014). In quest'ottica, i pazienti possono beneficiare di trattamenti medici direttamente a casa e non più nelle strutture sanitarie. Il modello 4.0 di ospedale risulta più efficiente e sostenibile, e dunque più adatto a far fronte alle pressanti necessità socioeconomiche. Infatti, i trend più recenti in Europa, e più in generale nei paesi dell'area OCSE (Organizzazione per la Cooperazione e Sicurezza in Europa), mostrano un costante calo dei posti letto in ospedale, accompagnato da un aumento demografico (OCSE, 2018).

Infine, occorre notare che la *disponibilità continua* e *real time* del servizio è un requisito essenziale per la creazione di un ambiente H4.0 affidabile. In tal senso, il dispiegamento massiccio di capacità percettive abilita il monitoraggio capillare delle funzionalità del sistema e un approccio proattivo, se non reattivo a bassissimo tempo di risposta, per operare la necessaria manutenzione, ad esempio, dei macchinari ospedalieri. La manutenzione proattiva, perseguita con ispezioni virtuali e controllo remoto, riduce drasticamente la ricorrenza e la durata delle sospensioni di sistema, con un impatto benefico non solo in termini economici ma anche di sicurezza e protezione del paziente.

In tale contesto, appare evidente che la virtualizzazione dei dati e delle informazioni ricoprano un ruolo chiave negli ambienti 4.0, sia a livello industriale, che sanitario. In particolare, in ambito ospedaliero l'*Hospital Data Management* è il processo di conservare, proteggere e analizzare dati originati da diverse fonti (diagnostici, del paziente, amministrativi, da fonti esterni ecc.). Negli ultimi anni sempre più ospedali hanno adottato l'*Electronic Health Record* (EHR). L'EHR (Fig. 4) è una raccolta dei dati del paziente in formato digitale (Gunter e Terry, 2005) e include dettagli come età,

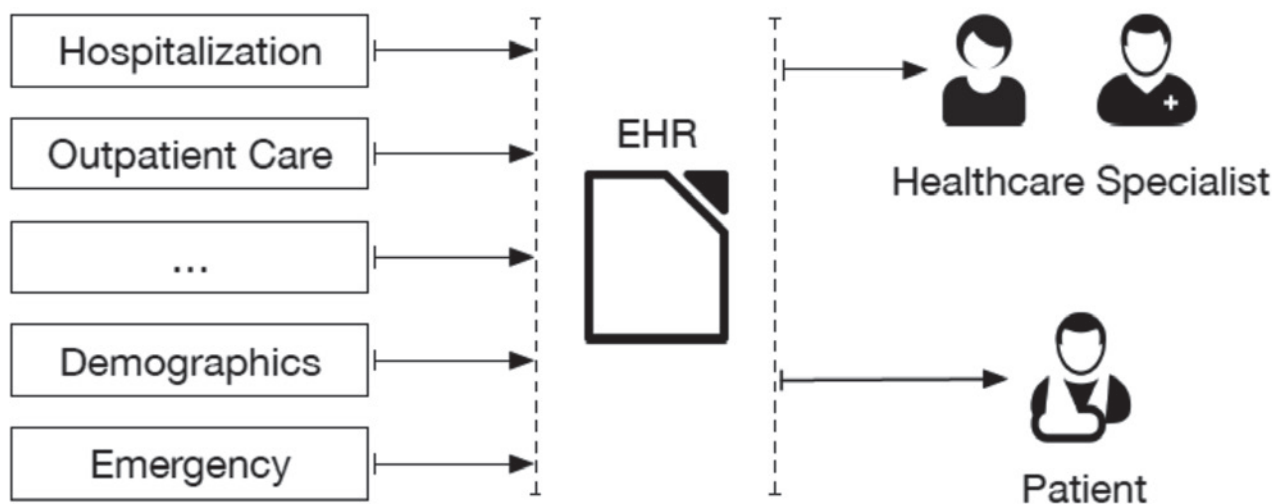


Figura 4. Sorgenti di informazione per l'Electronic Health Record (EHR) in uno scenario pre-Hospital 4.0.

peso altezza, dati demografici, informazioni di fatturazione, referti e analisi mediche, per generare una visione olistica dell'individuo in cura.

L'utilizzo di EHR è in continua crescita, non solo a livello quantitativo, ma anche qualitativo. Nel 2008 solo il 10% dei dati ospedalieri erano conservati in formato digitale, mentre nel 2015 ha superato il 90% (Drew, 2015). Inoltre, sempre nuove tipologie e categorie d'informazioni vengono digitalizzate e incluse nelle cartelle mediche (Lopez e Sekaran, 2016). Tuttavia, la condivisione e l'interoperabilità di tali record risulta tutt'ora estremamente limitata, creando un ostacolo significativo allo sviluppo di strutture sul modello Hospital 4.0. Questo è in parte dovuto alla natura altamente confidenziale delle informazioni contenute negli EHR, che richiedono costante monitoraggio per preservarne la confidenzialità, integrità e la tracciabilità (Drias et al., 2015).

La confidenzialità si riferisce alla privacy, e riguarda dunque la protezione delle informazioni da divulgazioni non volute o alla prevenzione che qualcuno possa accedervi senza che il paziente abbia espresso il proprio consenso (Sadeghi et al., 2015). L'integrità, invece, riguarda il contenuto delle informazioni e mira ad assicurare che esso rimanga attuale e inviolato. Una manipolazione dei dati, infatti, potrebbe causare ritardi o innescare terapie sbagliate, con gravi conseguenze per il paziente (Faramondi et al., 2018). Infine, attraverso la tracciabilità è possibile tenere sotto controllo i percorsi compiuti dai record e risalire a chi ha avuto accesso alle informazioni, quando e con quale motivazione.

Negli ultimi anni la *blockchain*, che a partire dal 2008 è stata impiegata per garantire varie criptovalute come i Bitcoin, è emersa come una tecnologia adatta a gestire un'ampia gamma di informazioni digitali in modo *fault-tolerant* e *tampering-resistant*. In virtù di queste caratteristiche la *block-*

chain è vista come la soluzione ideale per proteggere le tre qualità essenziali (confidenzialità, integrità e tracciabilità), non solo in ambito industriale, ma anche in varie applicazioni in ambito Hospital 4.0 (Faramondi et al., 2018). Infatti, un sistema affidabile per far circolare dati e misurazioni in modo sicuro e controllato è la base primaria per costruire abienti IoT e sistemi cyber-fisici in grado di migliorare l'efficienza, l'effettività e i benefici apportati dai servizi prodotti.

Pharma 4.0

Un altro settore dove l'applicazione del paradigma Industry 4.0 potrebbe risultare rivoluzionario è quello farmaceutico. L'industria farmaceutica è tutt'oggi ampiamente basata su processi di *batch production* (produzione a lotti), che talvolta prevedono addirittura rifiniture manuali (Ding, 2018).

Il *batch process* è un modello di produzione nel quale le materie grezze sono caricate nel sistema all'inizio del processo e il prodotto finito è scaricato tutto in una volta alla fine. Tale sistema implica che la produzione, e dunque la distribuzione di farmaci, sia molto rigida e dilazionata nel tempo, e quindi poco propensa a rispondere in modo tempestivo alle richieste del mercato. Inoltre, la lottizzazione del processo produttivo lascia poco spazio alla personalizzazione dei trattamenti e i farmaci, piuttosto che essere creati su misura per i bisogni particolari di piccole categorie o singoli soggetti, sposano l'approccio *one-size-fits-all* (Stegemann, 2016). Infine, il *batch process* è anche meno affidabile dal punto di vista della qualità dei beni prodotti, che non vengono controllati singolarmente bensì in lotti. Tale forma di controllo può risultare particolarmente problematica in quanto un intero lotto, se non soddisfa i requisiti minimi di qualità,

rischia di essere richiamato o non messo sul mercato, creando problemi di rifornimento. Queste caratteristiche possono provocare l'effetto *bottleneck* (a collo di bottiglia) (Lee et al., 2015), ossia la carenza nella fornitura dei medicinali, che costituisce non solo una minaccia per la salute pubblica, ma anche un impedimento alla realizzazione dei diritti alla salute e all'accesso ai farmaci primari, sanciti nell'ordinamento giurico internazionale (UNESCO, 2005; CdE, 1997).

In altre parole, il processo di produzione a lotti risulta essere ampiamente inefficiente e a livello internazionale si è sentita la necessità di traslare verso sistemi di continuous process. Per esempio, l'agenzia statunitense *Food and Drugs Administration* (FDA), oltre ad aver adottato sistemi di controllo e analisi per assicurare la qualità dei farmaci come *Quality-by-Design* (QbD) e la *Process Analytical Technology* (PAT), raccomanda l'implementazione di processi di produzione continua (FDA, 2004).

Il paradigma Pharma 4.0 (Fig. 5) potrebbe essere determinante nell'affrontare questi tre limiti dell'attuale industria farmaceutica, favorendo il passaggio verso un modello di produzione continuous process, ossia un modello nel quale le materie prime vengono continuamente immesse nel sistema e il prodotto continuamente scaricato (Lee et al., 2015).

In un sistema Pharma 4.0 la diffusione di CPS dotati di sensori e in grado di comunicare tra loro può rivelarsi utile per affrontare sia il problema della distribuzione, che quello dei controlli sulla qualità. La transizione a un modello 4.0 investirebbe la *Pharmaceutical Supply Chain* (PSC) nella sua totalità, che comprende produttori primari e secondari, la logistica e i trasporti, i fornitori di servizi sanitari, e i rivenditori

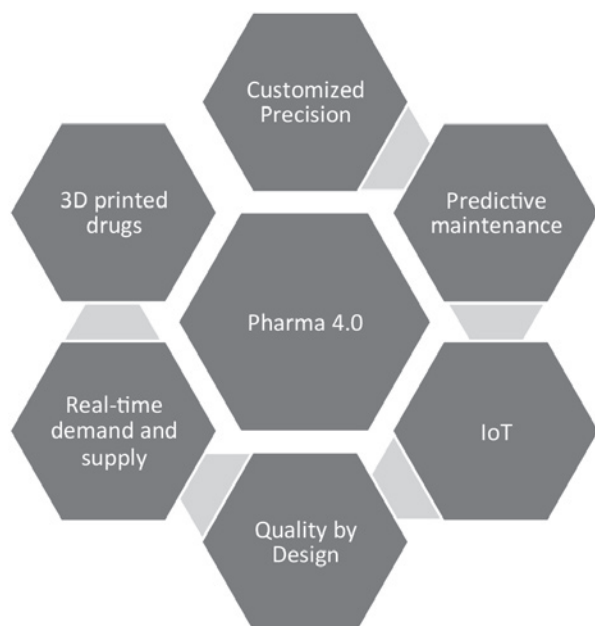


Figura 5.
Modello di Pharma 4.0.

all'ingrosso e al dettaglio (Ding, 2018). Tecnologie come CPS, IoT, Cloud e rilevatori sensoriali potrebbero favorire l'integrazione sia verticale che orizzontale di questi soggetti, creando un flusso costante di comunicazione e di scambio di dati (Trappey et al., 2017). Dal punto di vista della logistica, questo determinerebbe un superamento definitivo della difficoltà di prevedere in modo accurato la domanda di farmaci. Infatti, dati precisi relativi al consumo possono essere velocemente raccolti e condivisi fornendo precise indicazioni sull'esatta quantità necessaria, nonché tempi e luoghi di consegna. Inoltre, il passaggio a un continuous process 4.0 consente di modificare la quantità prodotta automaticamente e in tempo reale, creando un sistema di produzione estremamente flessibile, puntuale ed efficiente.

Anche dal punto di vista della qualità e del controllo dei farmaci le tecnologie 4.0 possono rappresentare un punto di svolta. Infatti, l'intera PSC (dal produttore al consumatore) sarebbe gestita da CPS con integrati sensori in grado di rilevare e assicurare che gli standard di qualità delle materie prime, del prodotto finito e dell'ambiente di produzione, vengano rispettati per ogni singola unità distribuita. Inoltre, i CPS non sarebbero limitati a una funzione di controllo, ma se dotati di tecnologie quali l'intelligenza artificiale, sistemi di data mining e machine learning, potrebbero operare anche funzioni di manutenzione proattiva, ossia elaborare previsioni di potenziali failures che danneggiano il prodotto, e autonomamente adottare le necessarie misure correttive (Tiwari et al., 2018). Grazie a queste tecnologie, la caratteristica *Quality by Design* che deve essere propria di tutti i prodotti farmacologici diventerebbe più affidabile e immediata, riducendo drasticamente l'eventualità di dover richiamare o eliminare lotti interi di farmaci scadenti, con un impatto benefico sull'accessibilità dei medicinali primari e una drastica riduzione dell'effetto *bottle-neck*.

Infine, integrando il modello Industry 4.0 anche il settore farmaceutico evolverebbe diventando una "fabbrica riconfigurabile" (Ding, 2018), in cui la linea di produzione altamente flessibile, agile e intelligente può supportare l'assemblaggio di farmaci personalizzati per soddisfare le esigenze particolari di bacini ristretti di individui o addirittura di singole unità (Qin et al., 2016; Tjahjono et al., 2017). La personalizzazione dei trattamenti è forse l'innovazione più significativa e si appoggia su due fattori chiave:

- la possibilità di avere accesso a una vasta gamma di dati e informazioni: la condivisione d'informazioni rappresenta un elemento cruciale in tutte le applicazioni del paradigma 4.0. l'IoT consente ai produttori di accedere ai registri medici dei pazienti e utilizzare i dati ivi contenuti per personalizzare i trattamenti e massimizzare gli effetti benefici sul paziente. Per esempio, sensori individuali applicati ai soggetti in cura potrebbero rilevare, oltre ai dati biometrici, anche informazioni sull'efficacia dei trattamenti ed eventuali effetti collaterali o controindicazioni. Grazie ai CPS, le catene di produzione intelligenti possono analiz-

zare questi dati e implementare trattamenti su misura che, tenendo conto di vari fattori relativi al singolo consumatore, migliorano l'efficacia della terapia (Branke et al., 2016);

- la stampa 3D: la stampa 3D è una tecnologia cruciale che consente di realizzare in tempi funzionali beni personalizzati senza interferire con la qualità (Goole e Amighi, 2016). La stampa 3D, infatti, può facilmente modificare la procedura e composizione del prodotto finale per soddisfare singole necessità, e se integrata con un sistema di produzione continuo può raggiungere un livello di flessibilità e responsività nella produzione impensabile per gli attuali sistemi di batch production.

Conclusioni

In questo documento sono state discusse le caratteristiche del modello Industry 4.0 e la loro applicazione al settore ospedaliero e farmacologico. Nei contesti 4.0, attraverso l'inclusione di varie tecnologie (Iot, sensori, BigData, stampa 3D, Intelligenza Artificiale), le attività possono beneficiare di tre elementi innovativi e senza precedenti: la capacità di rilevare dati in modo pervasivo, la possibilità di comunicarli e l'abilità di analizzarli traendone informazioni utili per rendere il sistema più efficiente. Questi tre elementi, se integrati con la robotica e automazione, danno vita a sistemi cyber-fisici capaci di gestire i processi in modo autonomo e proattivo. In particolare, il paradigma 4.0 può migliorare l'accessibilità ai trattamenti medici e farmacologici, aumentare l'efficienza e veicolare una personalizzazione significativa del sistema dell'Healthcare e dei medicinali.

Bibliografia

- Atzori L, Iera A, Morabito G. *The Internet of things: a survey*. Computer networks 2010;54:2787-805.
- Branke J, Farid SS, Shah N. *Industry 4.0: a vision for personalized medicine supply chains?* Cell Gene Ther Insights 2016;2:263-70.
- Consiglio d'Europa. *Convenzione per la protezione dei Diritti dell'Uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti dell'applicazioni della biologia e della medicina*. Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina, Oviedo, 4 aprile, 1997 (https://www.aaas.org/sites/default/files/CoE_Conv_on_HRs_and_Biomedicine_It.pdf).
- Daugherty P, Banerjee P, Negm W, et al. *Driving unconventional growth through the industrial internet of things*. Accenture Technol 2015.
- Ding B. *Pharma Industry 4.0: literature review and research opportunities in sustainable pharmaceutical supply chains*. Process Safety Environ Protect 2018;119:115-30.
- Drew I. *Moving toward a blockchain-based method for the secure storage of patient records*. In: *ONC/NIST Use of blockchain for healthcare and research workshop*. Gaithersburg, (Maryland): US: ONC/NIST 2016.
- Drias Z, Serhrouchni A, Vogel O. *Analysis of cyber security for industrial control systems*. In: *2015 International Conference on IEEE Cyber Security of Smart Cities, Industrial Control System and Communications (SSIC)*, 2015, pp. 1-8.
- European Commission. *Report on the Public Consultation on eHealth Action Plan*, 2011, pp. 2012-20.
- Faramondi L, Oliva G, Setola R, et al. *IIoT in the hospital scenario: Hospital 4.0, blockchain and robust data management, in security and privacy trends in the industrial Internet of things*. New York: Springer. (IN PRESS)
- Food and Drug Administration. *Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century: a risk-based approach*. 2004 (<https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/manufacturing/question-and-answer-current-good-manufacturing-practices-cgmp-for-drugs/ucm176374.pdf>).
- Gilchrist A. *Industry 4.0: the industrial internet of things*. Apress 2016.
- Goole J, Amighi K. *3D printing in pharmaceuticals: a new tool for designing customized drug delivery systems*. Int J Pharmaceutics 2016;499:376-94.
- Gunter TD, Terry NP. *The emergence of national electronic health record architectures in the United States and Australia: models, costs, and questions*. J Med Internet Res 2005;7:e3.
- Hermann M, Pentek T, Otto B. *Design principles for industrie 4.0 scenarios*. In: *49th Hawaii International Conference on System Sciences (HICSS)*. IEEE 2016:3928-37.
- Jeelani S, Reddy RJ, Maheswaran T, et al. *Theranostics: a treasured tailor for tomorrow*. J Pharm Bioallied Sci 2014;6(Suppl 1):S6-8.
- Jeschke S, Brecher C, Meisen T, et al. *Industrial internet of things and cyber manufacturing systems*. In: Jeschke S, Brecher C, Song H, et al., Eds. *Industrial Internet of things*. Cham: Springer 2017, pp. 3-19.
- Jovanovic B, Rousseau PL. *General-purpose technologies*. In: Aghion P, Durlauf SN, Eds. *Handbook of economic growth*. New York: Elsevier 2005, pp. 1181-224.
- Kagermann H, Hellwig J, Hellinger A, et al. *Recommendations for implementing the strategic initiative INDUSTRIE 4.0: securing the future of German manufacturing industry; final report of the Industrie 4.0 Working Group*. Forschungsunion 2013.
- Lee SL, O'Connor TF, Yang X, et al. *Modernizing pharmaceutical manufacturing: from batch to continuous production*. J Pharmaceut Innov 2015;10:191-9.
- Lopez D, Sekaran G. *Climate change and disease dynamics-a big data perspective*. Int J Infect Dis 2016;45:23-4.
- OCSE. *Health care resources: hospital beds*. OECD. STAT, 2018 (<https://stats.oecd.org/index.aspx?queryid=30183>).
- Qin J, Liu Y, Grosvenor R. *A categorical framework of manufacturing for industry 4.0 and beyond*. Procedia Cirp 2016; 52:173-8.
- Sadeghi AR, Wachsmann C, Waidner M. *Security and privacy challenges in industrial internet of things*. In: *IEEE. Design Automation Conference (DAC), 2015 52nd ACM/EDAC/IEEE*, 2015, pp. 1-6.
- Schwab K. *The fourth industrial revolution*. New York: Crown Business 2017.
- Stegemann S. *The future of pharmaceutical manufacturing in the context of the scientific, social, technological and economic evolution*. Eur J Pharm Sci 2016;90:8-13.
- Thuemmler C, Bai C. *Health 4.0: Application of industry 4.0 design principles in future asthma management*. In: Thuemmler C, Bai C, Eds. *Health 4.0: how virtualization and big data are revolutionizing healthcare*. Cham: Springer 2017, pp. 23-37.
- Tiwari S, Wee HM, Daryanto Y. *Big data analytics in supply chain management between 2010 and 2016: insights to industries*. Comput Indust Engin 2018;115:319-30.
- Tjahjono B, Esplugues C, Ares E, et al. *What does industry 4.0 mean to supply chain?* Procedia Manufact 2017;13:1175-82.
- Trappey AJ, Trappey CV, Fan CY, et al. *IoT patent roadmap for smart logistic service provision in the context of Industry 4.0*. J Chinese Inst Engin 2017;40:593-602.
- UNESCO *Dichiarazione Universale sulla bioetica e i diritti umani*. 19 ottobre, 2005 (http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=31058,URL_DO=DO_TOPIC,URL_SECTION=201.html).
- Wright G, David P. *General purpose technologies and surges in productivity: historical reflections on the future of the ICT revolution*. 1999.