



Wytwarzanie produktów leczniczych

– od QbD po weryfikację bieżącego procesu

Marek Skowronek

kierownik ds. Przemysłowych Systemów Jakości w StatSoft Polska

StatSoft Polska

W niniejszym artykule prezentujemy podstawowe wymagania, oczekiwania i wyzwania związane z wdrażaniem zintegrowanego systemu służącego do modelowania, walidacji i monitorowania procesów technologicznych wytwarzania produktów leczniczych, substancji czynnych i suplementów diety w oparciu o podejście QbD oraz zwalniania produktu w czasie rzeczywistym RTRT. System opracowany dzięki doświadczeniu analityków StatSoft Polska we wdrożeniach tego typu narzędzi w firmach farmaceutycznych jest odpowiedzią na zmiany, które zostały wprowadzone w regulacjach Dobrej Praktyki Wytwarzania.

System dedykowany jest zarówno dla działów badawczo-rozwojowych, które są zainteresowane wdrażaniem szeroko pojętego podejścia QbD (*Quality by Design*) podczas prac rozwojowych, jak i dla działów zapewnienia jakości, pragnących monitorować proces w czasie rzeczywistym z wykrywaniem nietypowych trendów, a także działów technologicznych, które zajmują się podnoszeniem efektywności procesów wytwarzania produktów leczniczych. W kolejnych czterech artykułach przedstawimy procedury, metody oraz przykłady stosowane w (1) ocenie krytyczności i ryzyka, (2) rozwoju procesu według podejścia QbD, (3) walidacji procesu oraz (4) weryfikacji bieżącego procesu.

Międzynarodowa Konferencja ds. Harmonizacji (ICH, *International Conference of Harmonisation*) w dokumentach Q8, Q9, Q10, wydanych w latach 2006-2009, zaproponowała model prac rozwojowych Q8 bazujących na podejściu QbD (*Quality by Design*), zasady zarządzania ryzykiem w jakości QRM (*Quality Risk Management*) Q9 oraz wytyczne dotyczące wdrażania zintegrowanego zarządzania jakością w przemyśle farmaceutycznym PQS (*Pharmaceutical Quality System*). Zaproponowane w ICH Q10 rekomendacje zostały wprowadzone do rozdziału 1 wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania w 2013 r., a dwa

lata później zalecenia ICH Q8, Q9, Q10 zostały uwzględnione w aneksie 15 Dobrej Praktyki Wytwarzania, wprowadzając cykl życia walidacji, obejmujący takie etapy jak: (1) prace badawczo-rozwojowe, (2) walidacja zaprojektowanego procesu oraz (3) nowe wymaganie – ciągłą weryfikację bieżącego procesu podczas rutynowej produkcji OPV (*Ongoing Process Verification*).

W 2017 r. zakończono wspólny pilotażowy program prowadzony przez europejską agencję EMA i amerykańską



Rys. 1. Krajobraz GMP 2019

reklama

StatSoft Pharma

ZINTEGROWANA PLATFORMA ANALITYCZNA

- Narzędzie do kompleksowego zarządzania wiedzą o produkcie i procesie
- Rozwój procesu w oparciu o metodologię QbD (*Quality by Design*)
- Walidacja i weryfikacja bieżącego procesu w czasie rzeczywistym
- Zarządzanie ryzykiem jakości oraz statystyczne sterowanie procesem
- Automatyczne wykrywanie nietypowych trendów i wysyłanie powiadomień
- Standaryzacja dokumentowania i raportowania wyników
- Integralność i bezpieczeństwo danych

**SKONTAKTUJ
SIĘ Z NAMI!**

📍 StatSoft Polska Sp. z o.o., Kraszewskiego 36, 30-110 Kraków

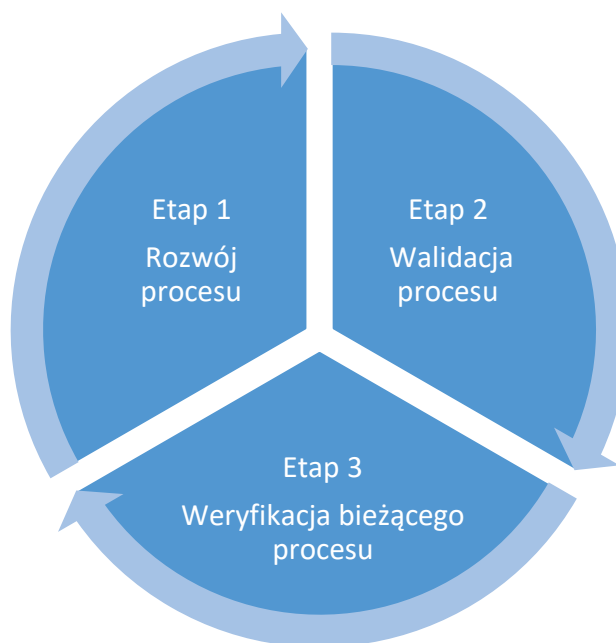
🌐 www.StatSoftPharma.com ✉ info@statsoftpharma.com ☎ 12 428 43 00

FDA, mający na celu harmonizację wymagań odnośnie dokumentacji rejestracyjnej, zawierającej podejście QbD (*Quality by Design*). Zatwierdzone w 2018 r. zmiany w aneksie 17 Dobrej Praktyki Wytwarzania otwierają możliwości zwalniania serii produktu leczniczego w oparciu o podejście testowania w czasie rzeczywistym RTRT (*Real Time Release Testing*), zastępując testowanie produktu gotowego kontrolą krytycznych parametrów operacyjnych, atrybutów jakościowych materiałów i wynikami kontroli międzyoperacyjnej. Tradycyjne zapewnienie jakości koncentruje się na wykazaniu zgodności z obowiązującymi wymaganiami i standardami GMP. Zmiany zachodzące w wytycznych GMP uwzględniają budowanie skutecznego programu monitorowania jakości produktu i działania procesu oraz ciągłe doskonalenie jakości w trakcie całego cyklu życia produktu.

Jednym z podstawowych celów prac badawczo-rozwojowych oraz Farmaceutycznego Systemu Jakości, zaproponowanego przez ICH Q8, Q9 i Q10, jest głębsze poznanie procesu technologicznego oraz zbudowanie efektywnego programu monitorowania jakości produktu i działania procesu w trakcie całego cyklu życia produktu. Program weryfikacji działania procesu i jakości produktu według rekomendacji ICH powinien umożliwić:

- ustalenie strategii kontroli w odniesieniu do parametrów procesu i atrybutów produktu, z wykorzystaniem zasad zarządzania ryzykiem jakości;
- wykorzystanie narzędzi do pomiaru oraz analizy parametrów i atrybutów zidentyfikowanych w strategii kontroli;
- analizowanie parametrów procesu i atrybutów produktu w celu weryfikacji ciągłego stanu kontroli;
- identyfikowanie źródeł zmienności, wpływających na działanie procesu i jakość produktu, w celu redukcji lub kontroli zmienności;
- uwzględnianie informacji zwrotnych o jakości produktu dotyczących: reklamacji, wycofań, odchyień, niezgodności, dyskwalifikacji, audytów, inspekcji;
- efektywne zarządzanie wiedzą w celu pogłębienia znajomości procesu, przestrzeni projektowej i innowacyjnego podejścia do walidacji procesu.

Wytyczne ICH/GMP podkreślają znaczenie monitorowania działania procesu i jakości produktu oraz zarządzania wiedzą ze względu na rosnącą liczbę i złożoność generowanych danych (informacji), które powinny być gromadzone, odpowiednio zarządzane, analizowane i udostępniane w cyklu życia produktu. Celem jest osiągnięcie optymalnego stanu, w którym proces technologiczny jest przewidywalny i najbardziej efektywny ekonomicznie, czyli wycentrowany na wartość nominalną o jak najmniejszej zmienności. Pełna optymalizacja procesu nie jest jednak możliwa bez znajomości wszystkich dominujących źródeł zmienności wywierających wpływ na jakość produktu. Czy poznanie wszystkich czynników oddziałujących na proces jest możliwe? Jak osiągnąć taki stan procesu? Osiągnięcie optymalnego stanu procesu jest możliwe poprzez połączenie badań eksperymentalnych (opartych na podejściu QbD) z badaniami obserwacyjnymi (obejmującymi aktywności walidacyjne i ciągłą weryfikację bieżącego procesu OPV, najlepiej w czasie rzeczywistym). Oba podejścia uzupełniają się (Rys. 3), a ich wzajemne powiązanie jest konieczne do realizacji celu, jakim jest

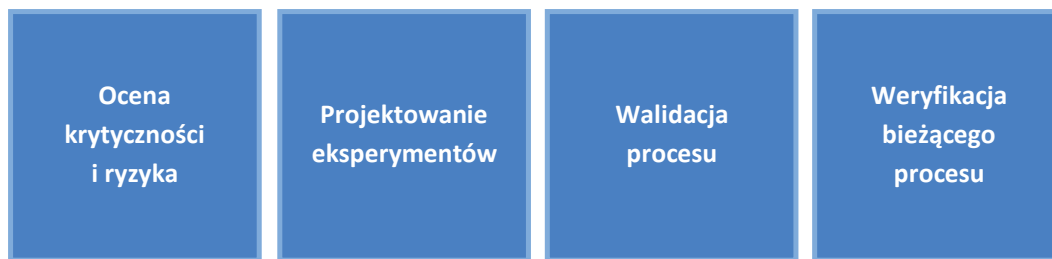


Rys. 2. Cykl życia walidacji

stan, w którym proces osiąga pełnię możliwości i jest najbardziej efektywny ekonomicznie.

Prace badawczo-rozwojowe B+R umożliwiają zidentyfikowanie wpływu parametrów procesu na parametry odpowiedzi procesu (atrybuty jakościowe produktu). Pełna optymalizacja procesu, rozumiana jako wyznaczenie wpływu wszystkich dominujących czynników oddziałujących na proces, nie jest możliwa, a przynajmniej jest trudna do realizacji w praktyce, ze względu na ograniczony czas i budżet projektu badawczego. W pracach B+R konieczne jest więc dokonanie selekcji, wyboru zbioru parametrów, które z dużym prawdopodobieństwem mogą wpływać na jakość produktu w sposób dominujący, z wykorzystaniem metod oceny krytyczności i ryzyka. Umiejętność selekcji parametrów procesu wytycza granice badań eksperymentalnych i sprawia, że prace B+R mają ograniczony, niekompletny charakter.

Parametry procesu, nieuwzględnione w pracach badawczych, mogą jednak ujawnić swoją obecność podczas rutynowego wytwarzania produktu leczniczego, destabilizując proces i prowadząc do wystąpienia wyników poza specyfikacją. Stąd uzupełnieniem prac eksperymentalnych powinny być badania obserwacyjne prowadzone w skali komercyjnej, w naturalnym środowisku procesu. Program monitorowania jakości produktu i działania procesu umożliwia wykrywanie niekontrolowanych źródeł zmienności, nieuwzględnionych w pracach B+R, a wywierających znaczący wpływ na zachowanie procesu. Identyfikacja przyczyn specjalnych, nietypowych trendów i idące za tym działania korygująco-zapobiegawcze stanowią realizację zasady ciągłego doskonalenia procesu, które zostały zawarte w wymaganiach ICH/GMP. Dokumenty ICH/GMP, dostarczając ogólnych zasad monitorowania działania procesu i jakości produktu oraz zarządzania wiedzą, nie opisują, w jaki sposób powinny być one zorganizowane i wdrażane w praktyce. Każdy



Rys. 3. Etapy modelowania, walidacji i monitorowania procesów technologicznych

wytwórca powinien więc zdecydować, jak zarządzać danymi i wiedzą, odpowiadając na pytania:

- Jakiego rodzaju dane (informacje) powinny być zbierane i analizowane, aby stanowiły wartość dla organizacji, pacjenta i zdrowia publicznego?
- Jak zorganizować proces monitorowania działania procesu i jakości produktu oraz ciągłego doskonalenia jakości w trakcie cyklu życia produktu?
- Jakie narzędzia analityczne zastosować, aby przekształcać zgromadzone dane (informacje) w wiedzę w sposób efektywny i wystandaryzowany?
- Jak zintegrować ze sobą różne, często rozproszone źródła danych tak, aby stanowiły jedno repozytorium wiedzy?
- W jaki sposób dane (informacje) powinny być zbierane, przechowywane, aby zapewnić ich automatyzację, integralność i bezpieczeństwo?
- Jak przekazywać wiedzę o produkcie i procesie tak, aby mogła być dostępna w dowolnym miejscu, czasie i dla każdego w organizacji?
- Jak zapewnić aktywne zaangażowanie pracowników w wykorzystywanie wiedzy, usuwając bariery funkcjonalne i hierarchiczne?

Odpowiedzią na te pytania jest **zintegrowane środowisko analityczne**, projektowane przez StatSoft Polska przy wsparciu funduszy Unii Europejskiej, umożliwiające zbieranie, analizowanie, przechowywanie i udostępnianie informacji (danych) związanych z produktami, procesami wytwarzania i komponentami na poszczególnych etapach cyklu życia produktu, zaczynając od (1) prac badawczo-rozwojowych, poprzez (2) walidację zaprojektowanego procesu oraz (3) ciągłą (bieżącą) weryfikację procesu podczas rutynowej produkcji. System ten umożliwia:

- powiązanie badań eksperymentalnych i obserwacyjnych w jeden strumień zarządzania wiedzą o produkcie i procesie,
- ustalenie warunków oraz kryteriów przejścia pomiędzy poszczególnymi etapami cyklu życia walidacji,
- standaryzację sposobów dokumentowania i raportowania wyników na poszczególnych etapach,
- wprowadzenie narzędzi statystycznych i zarządzania ryzykiem jakości do oceny procesu i produktu w czasie rzeczywistym.

W kolejnych artykułach omówimy metody oceny krytyczności i ryzyka wraz z przykładami, zaawansowane metody statystycznej analizy danych z zakresu planowania doświadczeń DoE (*Design of Experiment*) oraz analizy danych obserwacyjnych wraz z przykładami, które można zastosować na poszczegól-

nych etapach modelowania, walidacji i monitorowania procesów technologicznych (Rys. 3).

Literatura

1. StatSoft Polska, Projekt dofinansowany ze środków Unii Europejskiej, <https://www.statsoft.pl/feu/>.
2. StatSoft Polska, Systemy zarządzania informacją, <http://www.statsoft.pl/Uslugi/Oprogramowanie/Systemy-dedykowane>.
3. EMA, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 17: Real Time Release Testing and Parametric Release (26 December 2018).
4. EMA, EMA/CHMP/CVMP/QWP/354895/2017 Questions and answers: Improving the understanding of NORs, PARs, DSp and normal variability of process parameters (6 June 2017).
5. EMA/FDA, EMA/213746/2017, Report from the EMA-FDA QbD pilot program (19 April 2017).
6. EMA, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 15: Qualification and Validation (1 October 2015).
7. EMA, Part I – Basic Requirements for Medicinal Products, Chapter 1 – Pharmaceutical Quality System (31 January 2013).
8. FDA, Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices, Revision 1 (Rockville, MD, January 2011).
9. ICH, Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation. ICH, Point to Consider (R2), December 2011.
10. ICH, Quality Implementation Working Group Points to Consider (R2), ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation (6 December 2011).
11. ICH, Q8(R2) Harmonized Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development, Step 4 version (August 2009).
12. ICH, Q10 Harmonized Tripartite Guideline, Pharmaceutical Quality System (April 2009).
13. ICH, Q9 Harmonized Tripartite Guideline, Quality Risk Management (June 2006).
14. Montgomery, D. Modern Introduction to Statistical Quality Control, 2009. 5th edition, Wiley: Hoboken, NJ.
15. Wheeler, D. Advanced Topics in Statistical Process Control, 2004. 2nd edition, SPC Press, Knoxville, TN.
16. StatSoft Polska, Zestaw farmaceutyczny, <http://www.statsoft.pl/Programy/Najczesciej-wybijane-programy/Zestaw-Farmaceutyczny>.
17. Statistica, polska wersja oprogramowania, <http://www.statsoft.pl/Pelna-lista-programow-Statistica>.

Marek Skowronek

Kierownik ds. Przemysłowych Systemów Jakości w StatSoft Polska. Posiada kilkunastoletnie doświadczenie w przemyśle farmaceutycznym, a w StatSoft Polska kieruje wdrażaniem rozwiązań analitycznych i raportowych dla farmacji. Prowadzi konsultacje oraz szkolenia z zakresu podejścia QbD, walidacji i statystycznej kontroli procesu.