

Powody uzasadniające konieczność prowadzenia procesu planowania i wdrożenia digitalizacji procesów wytwarzania w jak najszybszym czasie.

Aktualna sytuacja a optymalizacja procesów wytwarzania poprzez wdrożenie elektronicznego zapisu wytwarzania serii lub elektronicznych dzienników pracy urządzeń

Monika Wolańczyk

Staszy Specjalista ds. Walidacji
Introl Automatyka Sp. z o.o.



Obecna trudna sytuacja na rynku dostaw i mediów zwiększa potrzebę wdrożenia i stosowania elektronicznego zapisu wytwarzania (EBR) i/lub elektronicznych dzienników pracy urządzeń (EDVR), pozwalających lepiej śledzić i zarządzać procesem wytwarzania. Zmniejszanie strat, podnoszenie wydajności i jakości wynikają z rachunku zysków i strat, ale nabierają dodatkowego znaczenia. **Po zdobyciu z trudem materiałów wyjściowych** niezwykle istotna jest wiedza o procesie, śledzenie na bieżąco trendów parametrów materiałów oraz produktu, aby zagwarantować zysk z prowadzonych procesów.

Transformacja oceny i analizy zebranych danych musi w obecnych czasach przyspieszyć, a oprócz parametrów krytycznych warto rozszerzyć monitorowanie procesów o tzw. skorelowane parametry procesowe (PP), bezpośrednio i pośrednio wpływające na wyspecyfikowane atrybuty jakości (QA) wytwarzanej postaci produktu leczniczego. Realizację tych zamierzeń umożliwia zaprojektowanie i wdrożenie odpowiedniego systemu skomputeryzowanego adekwatnie do poziomu rozwoju i dojrzałości cyfrowej firmy, tzw. DPMM – Digital Plant Maturity Model. Niepodjęcie tego wyzwania i ograniczenie inwestycji w tym obszarze obniży znacząco konkurencyjność firmy farmaceutycznej na rynku, ze szczególnym uwzględnieniem firm wytwarzających kontraktowo produkty lecznicze.

Obecne główne kryteria wyboru wytwórcy kontraktowego

Wyłonienie wytwórcy kontraktowego jest złożonym i czasochłonnym procesem. Od co najmniej 11 lat metodą zbierania i oceny ankiet weryfikowano, jakie cechy wytwórcy kontraktowego są brane pod uwagę i które mają decydujący wpływ na zdobycie kontraktu na rynku biofarmaceutycznym.

Z 28 kryteriów, jakim kierują się zleceniodawcy, większość odnosi się do różnych wskaźników wydajności oraz takich cech jak np. przystępność cenowa i stabilność finansowa organizacji. Statystycznie wyznaczono i śledzono 5 najistotniejszych. Warto

2017	2022
• dobre wyniki w zakresie zgodności z przepisami regulacyjnymi • potwierdzona zgodność do wytwarzania API oraz pełnego portfolio postaci produktów i zakresu dawkowania • niezawodna i termiowa dostawa • śledzenie zapisów potwierdzających spełnienie jakościowych wskaźników wydajności • wiedza naukowa	• zdolność spełniania wymagań klienta • śledzenie zapisów potwierdzających spełnienie jakościowych wskaźników wydajności • niski koszt • potwierdzona zgodność do wytwarzania API oraz pełnego portfolio postaci produktów i zakresu dawkowania • niezawodna i termiowa dostawa

więc zwrócić uwagę, jak zmieniły się one w ciągu ostatnich lat.

Respondenci ustalili pięć najważniejszych aspektów, głosując w 2017 r., a następnie 2022 r. W ten sposób niektóre z nich straciły na znaczeniu i na ich miejsce przeniesione zostały klasyfikowane niżej albo pojawiły się nowe kryteria.

Obecnie na pierwszym miejscu jest zdolność do spełniania wymagań klienta, czyli zleceniodawcy i sponsora, a pośrednio pacjenta korzystającego z terapii produkowanymi lekami.

Drugie miejsce w tym roku, zajęło śledzenie zapisów potwierdzających spełnienie jakościowych wskaźników wydajności, które awansowało z czwartej pozycji na drugą w ciągu ostatnich pięciu lat.

Niskie koszty wytwarzania znalazły się na trzecim miejscu. Niski koszt jako najważniejsze kryterium wyboru CDMO w porównaniu z 2017 r. przesunęło się z pozycji siódmej na trzecią. Udowodniona zdolność CDMO do wytwarzania API oraz pełnego zakresu produkcji dla potrzebnych postaci leków i pełnego zakresu dawkowania (w zależności od tego, czy zleca się na zewnątrz produkcję substancji leczniczej, czy produktu leczniczego) zdobyła czwarte miejsce na liście najważniejszych kryteriów wyboru. Co ciekawe, w 2017 r. atrybut ten znajdował się wśród pięciu najważniejszych, ale przesunął się z drugiej pozycji na czwartą.

Piąta pozycja dla najważniejszego atrybutu wyboru CDMO w 2022 r. to niezawodna, terminowa dostawa, która nieznacznie spadła w ciągu ostatnich pięciu lat – z trzeciego miejsca w 2017 r.

Natomiast dwa atrybuty, które opuściły najwyższe pozycje w 2022 r., a w 2017 r. zajmowały jeszcze miejsca w pierwszej piątce, to dobre wyniki w zakresie zgodności z przepisami regulacyjnymi oraz wiedza naukowa.

Pierwsze na liście spełnianie wymagań klienta, musi przekładać się na dużą elastyczność wytwórcy kontraktowego i wprojektowanie jakości produktu w jakości świadczonych usług oraz zgodności z wymaganiami jakościowymi adekwatne do prowadzonych procesów. **W miarę prowadzonego wytwarzania na podstawie** zdobytych danych budowana jest wiedza o procesie, co pozwala na co raz szybsze i lepszej jakości świadczenie usług, jeśli dane

te będą szybko i sprawnie zbierane oraz analizowane. Wnioski z nich wynikające, weryfikowane i oceniane stanowią podstawę do optymalizacji procesów.

Należy np. zwrócić uwagę podczas monitorowania procesu wytwarzania na eliminowanie statystycznie najczęściej wskazywanego błędu, jakim jest błąd ludzki, który dość często występuje jako przyczyna błędnego zarejestrowania danych procesowych. Wpływa on poważnie na opóźnienia w zwolnieniu produktu na rynek lub odrzucenie serii produktu. Szczególnie wymaga eliminacji, gdy błąd ten może mieć poważne konsekwencje, szczególnie jeśli nie zostanie w porę wykryty, co grozi w konsekwencji wycofaniem produktu.

Dostosowanie do sytuacji rynkowej wymaga więc projektowania i prowadzenia procesu wdrożenia systemu pozwalającego na automatyzację zbierania i weryfikacji danych procesowych, który zminimalizuje te błędy poprzez wdrożenie elektronicznych zapisów.

Przygotowanie do opracowania planu i wdrożenia systemu EBR

Przygotowując projekt i wdrożenie w tym zakresie, należy znać i spełniać wymagania GxP, począwszy od fazy projektowania systemu. Nie należy tego projektu kojarzyć tylko z projektem, dotyczącym jedynie zarządzania danymi – jedynie zarządzanie danymi procesowymi w całym ich cyklu życia.

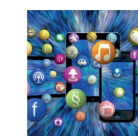
Aby dobrze się przygotować do niego, warto przeprowadzić ocenę dojrzałości cyfrowej firmy.

W DPMM 2.0 poziom dojrzałości jest oceniany oddzielnie w ośmiu kryteriach biznesu i zdolności wspierających.



kryteria procesów biznesowych

- realizacja produkcji i automatyzacja procesów
- wykonywanie badań i zarządzanie jakością
- wsparcie produkcyjne
- planowanie produkcji i łańcuch dostaw



dodatkowe kryteria

- ludzie i kultura
- spostrzeżenia biznesowe i analizy
- interoperacyjność systemów i zarządzanie
- bezpieczeństwo i operacje IT



W zależności od uzyskanego poziomu dojrzałości, należy dopasować zakres, architekturę, konfigurację rozwiązania skomputeryzowanego, które będzie obsługiwało zbieranie, sprawdzenie, analizę danych w czasie rzeczywistym. Mając do czynienia z różnymi procesami i zróżnicowanymi etapami, wybór koncepcji w planie realizacji digitalizacji oparty na takiej ocenie daje, moim zdaniem, największe szanse powodzenia wdrożenia i utrzymania rozwiązania systemowego, wspierającego zarówno biznes, jak i jakość produkcji. Zainteresowanych większą ilością informacji o sposobach przeprowadzania takiej oceny oraz korzyściach stosowania tej metody oceny poziomu DPMM odsyłam do artykułu: „Planowanie rozwoju cyfrowego wytwórcy farmaceutycznego w oparciu o sprawdzony model dojrzałości cyfrowej fabryki stosowany w biofarmacji” w numerze 04/2020 „Świata Przemysłu Farmaceutycznego”.

Poziom	Nazwa poziomu	Opis poziomu
1	pre-digital plant – fabryka przez digitalizacją	zapisy ręczne, oparte na papierze
2	cyfrowe silosy	zautomatyzowane wyspy – brak integracji
3	fabryka połączona (zintegrowana)	wysoki poziom automatyzacji, integracji i standaryzacji systemów
4	predykcyjna fabryka	zintegrowana sieć zakładowa, powszechna predykcyjna w czasie rzeczywistym
5	samoadoptująca fabryka	„Fabryka przyszłości”, autonomiczna, samoopimalizująca się, plug&play

Tabela 1. Cyfrowe poziomy dojrzałości fabryk

Elektroniczny zapis wytwarzania serii lub pakowania serii zgodny z GxP

System skomputeryzowany w przemyśle farmaceutycznym musi spełnić wymogi obecnej dobrej praktyki wytwarzania EU GMP, a dla dostawców kontraktowych na rynek amerykański cGMP według FDA oraz wymogi dotyczące integralności danych ALCOA+.

Dokumentacja elektroniczna stosowana podczas wytwarzania produktów farmaceutycznych i biotechnologicznych w celu zapewnienia oraz potwierdzenia jakości produktów i bezpieczeństwa pacjentów musi, jak już wspomniałam, spełniać odpowiednie wymagania według EU GMP, a w Polsce Dobrej Praktyki Wytwarzania, takie jak obecnie funkcjonujące zapisy papierowe lub hybrydowe, na podstawie których podejmowane są decyzje o zwolnieniu produktu na rynek przez osoby wykwalifikowane.

W regule obecnie obowiązującej w aneksie 11 rozporządzenia w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania mamy zapis: „Zastąpienie systemem skomputeryzowanym operacji wykonywanych manualnie nie może prowadzić do obniżenia jakości produktu, poziomu kontroli procesu czy zapewnienia jakości. Nie może również prowadzić do zwiększenia ogólnego ryzyka procesu”.

W najbliższej przyszłości będzie zmieniona i uaktualniona jego treść ze względu na transformację cyfrową i nowe technologie informatyczne, jak np. sztuczna inteligencja (AI, ang. Artificial Intelligence), uczenie maszynowe (ML, ang. Machine Learning), wykorzystywane w najbardziej zaawansowanych informatycznie projektach.

„[Nowy] Jeżeli chodzi o integralność danych, aneks 11 będzie zawierał wymogi dotyczące »danych w ruchu« i »danych w stanie spoczynku« (tworzenie kopii zapasowych, archiwizacja i usuwanie). Oczekuje się, że wzmocnienie konfiguracji i zintegrowane kontrole będą wspierać i chronić integralność danych; **rozwiązania techniczne i automatyzacja są preferowane zamiast sterowania ręcznego**”.

19 September 2022 EMA/INS/GMP/778340/2022 PS/INF 94/2022 GMP/GDP Inspectors Working Group (GMP/GDP IWG) Concept Paper on the revision of Annex 11 of the guidelines on Good Manufacturing Practice for medicinal products – Computerised Systems

Dodatkowo co do zasady, jest propozycja, aby rozszerzyć konieczność stosowania wymagań nowego Aneksu 11. Powinien obejmować, zdaniem pomysłodawców wprowadzających zmiany, nie tylko przypadki, w których system informatyczny zastępuje instrukcję operacji manualnych, lecz także tam gdzie zastępuje „inny system lub proces manualny”.

Wraz z rozwojem technologii informacyjnej IT powinniśmy uwzględniać możliwe zmiany w wymaganiach aneksu 11, których treść jest obecnie szeroko konsultowana i dyskutowana.

Wymagania EU GMP i cGMP na temat dokumentacji elektronicznej obejmują:

- ograniczenie dostępu do systemu dla upoważnionych osób;
- sprawdzenie działania systemu operacyjnego;
- korzystanie z kontroli uprawnień;
- korzystanie z funkcji sprawdzania urządzeń;
- weryfikację, że osoby, które rozwijają, utrzymują lub korzystają z systemów elektronicznych, mają odpowiednie kompetencje i uprawnienia oraz szkolenia do wykonywania powierzonych im zadań;
- ustanowienie i przestrzeganie zasad polityki przez osoby odpowiedzialne za działania podejmowane w odniesieniu do podpisów elektronicznych i identyfikacji osób potwierdzających wykonywane operacje;
- odpowiednie kontrole elektronicznej dokumentacji systemowej pod kątem prawidłowości rejestrowanych, ocenianych danych – zarządzanie walidacją i identyfikacją oraz identyfikowalnością danych.

Zastąpienie systemem skomputeryzowanym operacji wykonywanych manualnie nie może prowadzić do obniżenia jakości produktu, poziomu kontroli procesu czy zapewnienia jakości. Nie może również prowadzić do zwiększenia ogólnego ryzyka procesu

EBR w formie dokumentu cyfrowego z podpisem cyfrowym zbiera dane, które są agregowane, oceniane i raportowane. Musi mieć:

- możliwość określenia istnienia nieprawidłowych lub zmierzonych rekordów;
- dostęp do systemu ograniczony dla upoważnionych osób;
- działający, bezpieczny, generowany komputerowo, oznakowany czasem audit trail, który rejestruje datę i godzinę wpisów operatora oraz wykonanych przez niego sekwencji operacji, a także zapis czynności osób, które tworzą, zmieniają lub usuwają rekordy elektroniczne;
- kontrolę systemów operacyjnych, które wymuszają dozwolone szeregowanie kroków i/lub zdarzeń stosownie do przypadku;
- sprawdzanie tożsamości danej osoby przed potwierdzeniem

elektronicznym danego etapu lub elementu procesu przez proces ustanawiania, wyznaczania, poświadczenia lub wycofania tych uprawnień;

- zabezpieczenie transakcji w celu zapobiegania nieuprawnionemu użyciu haseł i/lub kodów identyfikacyjnych oraz natychmiastowego, pilnego wykrywania i zgłaszania wszelkich prób nieuprawnionego użycia tych haseł do jednostki nadzorującej bezpieczeństwo systemu oraz w stosownych przypadkach do jednostek zarządzających organizacją.

Powyższe zasady odnoszące się do funkcji systemu, powinny być zgodne z procesem zarządzania danymi w organizacji i powinny być sprawdzane na każdym etapie projektowania i wdrażania elektronicznych zapisów serii.

Ponieważ połączenie czujników i urządzeń jest ważne dla zbierania danych o serii w czasie rzeczywistym, nie należy pomijać akwizycji danych w systemach pomiarowych oraz systemów typu SCADA (Supervisory Control And Data Acquisition). Są one jednym z podstawowych elementów systemów automatyki, za pośrednictwem których obsługa kontroluje proces i pozyskuje dane. Rozwój w tym zakresie pozwala na stworzenie i dopasowanie rozwiązań w formie e-raportów dla praktycznie każdego procesu wytwarzania produktów leczniczych bez względu na poziom jego automatyzacji.

Jeśli postawimy sobie tylko jeden cel wdrożenia EBR – elektronicznych zapisów serii i zadanie, by zmniejszyć liczbę występujących błędów w zapisach wytwarzania serii, to w jednym z badań stwierdzono 75% spadek liczby błędów ludzkich w elektronicznych zapisach serii w porównaniu z systemem papierowym, jednocześnie pozwoliło to na poprawę wydajności produkcji.

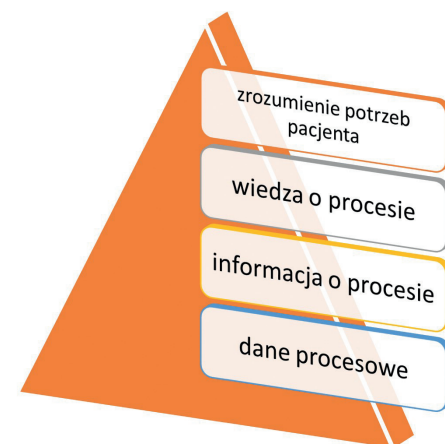
Przygotowanie takiego planu wdrożenia wymaga poniesienia koniecznych kosztów na zorganizowanie odpowiednich zasobów wdrożeniowych oraz na konieczną przebudowę, integrację, modyfikację systemów oprogramowania, elementów infrastruktury oraz rekwalifikację i rewalidację. Pomimo tych wad badanie wykazało, że wdrożenie elektronicznego systemu rejestracji zapisów serii spowodowało znaczny wzrost wydajności produkcji, a korzyści jest dużo więcej w innych obszarach i znacząco obniża się ryzyko podejmowania złych decyzji.



Podsumowanie

Cały ten wysiłek jest niezbędny, aby zdobyć jak największą wiedzę o procesie i produkcji w świetle wymagań zleceniodawców.

Schemat: Wiedza o procesie (zrozumienie potrzeb klienta – pacjenta)



Wzrost użyteczności danych i ich transformacja przetwarzania w odniesieniu do danych w surowej formie bez kontekstu pozwala zwiększać naszą wiedzę o procesie.

Zanim zdecydujesz, czy ten projekt warto rozpocząć, wystarczy zadać pytania:

- czego dowiadujesz się ze zgromadzonych danych i w jakim czasie?
- Jakie działania możesz w oparciu o nie podjąć? Czy możesz bezpiecznie sterować procesem wytwarzania lub dowiadujesz się z nich tylko o wystąpieniu awarii.^{1,2,3}

Digitalizacja zbierania danych i ocena jakości na ich podstawie procesu wytwarzania, pozwala na szybsze wdrażanie zmian technicznych, środowiskowych i społecznych, aby szybciej adaptować się do zmiennych.

Firmy farmaceutyczne, których projekty nie skoncentrują się na spełnianiu wymagań klienta i będą stały w miejscu, powinny liczyć się z dodatkowym problemem spadku swojej konkurencyjności na rynku i utrudnieniami w pozyskiwaniu zleceń produkcyjnych. Podejście do zmiany sposobu zarządzania danymi zadecyduje o tym, jak firmy farmaceutyczne poradzą sobie i będą działać wśród konkurencji na rynku wytwarzania. ■

Bibliografia:

1. Have CDMO Selection Criteria Changed Over the Past Five Years?
Source: ISR Reports By Kate Hammeke, VP of Market Research, Industry Standard Research (ISR) @ISRreports March 16, 2022.
2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/concept-paper-revision-annex-11-guidelines-good-manufacturing-practice-medicinal-products_en.pdf 19 September 2022 EMA/INS/GMP/778340/2022 PS/INF 94/2022 GMP/GDP Inspectors Working Group (GMP/GDP IWG) „Concept Paper on the revision of Annex 11 of the guidelines on Good Manufacturing Practice for medicinal products – Computerised Systems”.
3. „Planowanie rozwoju cyfrowego wytwórcy farmaceutycznego w oparciu o sprawdzony model dojrzałości cyfrowej fabryki stosowany w biofarmacji” w numerze 04/2020 „Świata Przemysłu Farmaceutycznego”.

PCIDAYS®

EXPO XXI
WARSZAWA

ul. Prądzyńskiego 12/14
Warszawa

Targi Dostawców
dla przemysłu **Farmaceutycznego
i Kosmetycznego**

21-22 czerwca 2023 r.

ZAKRES TEMATYCZNY TARGÓW



ORGANIZATOR

FARMACOM

www.pcidays.pl