

Innowacje opracowywane w fazie badań nieklinicznych zgodnie z GLP tylko w „zwalidowanej chmurze” – od lipca 2023, określono szczegółowo zalecenia do walidacji rozwiązań chmurowych zarówno działających jak tych planowanych do wdrożenia.



Monika Wolańczyk
Starszy Specjalista ds. Walidacji

Podczas ostatnich czerwcowych Targów Dostawców dla Przemysłu Farmaceutycznego i Kosmetycznego PCI Days w Warszawie, otrzymywałam wiele różnych pytań związanych z walidacją/rewalidacją systemów skomputeryzowanych. W związku z aktualizacją rekomendacji organizacji OECD dla rozwiązań chmurowych, aby spełniać wymagania regulatorów wymienionych w Dobrej Praktyce Laboratoryjnej – DLP (ang. GLP), na niektóre z nich postaram się odpowiedzieć w niniejszym artykule.

1. W którym momencie rozpocząć pracę zgodnie z wymaganiami dobrych praktyk w fazie badawczo-rozwojowej w ośrodkach naukowych, laboratoriach badawczych, które mają być wykorzystane do wytwarzania produktów leczniczych i weterynaryjnych?
2. Czy istnieje konieczność walidacji systemów skomputeryzowanych wykorzystywanych do wspierania badań, zapisów i analizy doświadczeń w fazie badawczo-rozwojowej? Po co to wykonywać?
3. Kiedy i jak walidować systemy skomputeryzowane działające jako rozwiązania chmurowe w ośrodkach badawczych?
4. Jak przeprowadzić i utrzymać kwalifikacje i walidację systemów skomputeryzowanych w obszarze obowiązywania GLP?
5. GLP a ISO 17025 – jaka jest różnica?

Zasady Dobrej Praktyki Laboratoryjnej – standard w laboratoriach i ośrodkach doświadczalnych

Działaniem sprzyjającym lepszej współpracy ośrodków naukowych z przemysłem farmaceutycznym jest prowadzenie projektów od wczesnej fazy, zgodnie z zasadami i standardami obowiązującymi w Polsce, Europie i na świecie. Laboratoria i ośrodki badawcze przeprowadzające badania niekliniczne produktów chemicznych zobligowane są do przestrzegania zasad Dobrej Praktyki Laboratoryjnej – DLP (ang. GLP), zgodnie z dyrektywą 2004/10/we z 11 lutego 2004 r. z późniejszymi zmianami – zawartych w załączniku I wspomnianej dyrektywy.

Stosowanie zasad DPL (GLP) otwiera (zgodnie z art. 5) rynki europejskich państw członkowskich, gdyż nie mogą one zabronić, ograniczyć lub utrudniać wprowadzenia na ich rynek tych produktów. Owszem, kolejny punkt wprowadza ograniczenia jako prawo państwa członkowskiego do kontroli przestrzegania DLP podczas doświadczeń i przejściowo może zabronić lub poddać warunkom szczególnym wprowadzenie danej substancji na swoim obszarze.

Działania organizacji OECD i jej rekomendacje mają na celu zwiększenie zaufania do wyników doświadczeń i testów przeprowadzonych w innych państwach. Chodzi o uniknięcie podwójnego testowania, co bezpośrednio pozwala skrócić czas i oszczędzać zasoby. Pomaga zmniejszać techniczne bariery w handlu i poprawiać ochronę zdrowia ludzi oraz środowiska.

Umożliwia w ramach organizacji OECD ekspansję na pozaeuropejskie rynki, np. w Ameryce Północnej, Australii, Japonii.

Zasady dobrej praktyki laboratoryjnej stosuje się do wszystkich nieklinicznych badań bezpieczeństwa dla zdrowia i środowiska wymaganych przez przepisy w celu rejestracji lub wydawania zezwoleń

dla środków farmaceutycznych, pestycydów, dodatków do żywności i dodatków paszowych, produktów kosmetycznych, leczniczych produktów weterynaryjnych i podobnych produktów oraz dla przepisów dotyczących chemikaliów przemysłowych (1).



Rys. 1. OECD – Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD) do organizacji należy 30 państw, w tym Polska
Źródło: Wikipedia.

Jeśli ośrodek naukowy działa w tym obszarze opracowując innowacyjne rozwiązania, to trudno jest wyobrazić sobie odpowiedzialne prowadzenie badań bez spełniania warunków wymaganych przez GLP. Stosowanie od początku zasad dobrych praktyk i standardów jest nie tylko spełnianiem wymagań prawnych, ale dla mnie jest porównywalne do kierowania się zdrowym rozsądkiem.

Z mojego doświadczenia wiem, że zapoznanie się z tymi zasadami i wdrażanie ich napotyka opór zespołów projektowych. Nie przykładają one do nich należytej uwagi, gdyż samo ich brzmienie bez konkretnych przykładów niewiele daje skojarzeń z ich codziennymi zadaniami.

Jeśli będziemy zapoznawać się z wytycznymi, to warto zadać sobie kilka pytań:

- co się stanie, gdy...?
- jak temu można zapobiec...?

Dowiadujemy się z wytycznych oraz rekomendacji OECD, jakich należy użyć rozwiązań poprzez wskazane działania organizacyjne i techniczne, aby prawidłowo prowadzić i udokumentować swoje działania.

Prace innowacyjne nad np. opracowaniem zmienionych struktur związków, zmiany prowadzące do poprawy właściwości fizycznych substancji, jak np. poprawa parametrów rozpuszczania itp. posiadające spójną dokumentację, przynoszą wymierne efekty podczas procesów rejestracji i wejścia na rynek. Na ich podstawie mamy większe szanse na szybszą ocenę i wdrożenie w procesie rejestracji i kwalifikacji substancji pomocniczych, takich jak barwniki, dodatki smakowe, substancje konserwujące, podłoża, wypełnienia formułacji produktów leczniczych, które mogą być zastosowane do wytwarzania produktów leczniczych.

Dostarczenie wiarygodnych danych do kwalifikacji substancji u dostawcy substancji pomocniczych w zakresie zatwierdzenia do deklarowanego użycia przeprowadzonego w jednostkach regulacyjnych, a potem u wytwórcy farmaceutycznego, gwarantuje pozytywny wynik kwalifikacji substancji do użycia w produkcji, czyli zapewnia sukces biznesowy prowadzonego projektu.

GLP a walidacja systemów skomputeryzowanych – rekomendowane nowe podejście do nowoczesnych rozwiązań informatycznych

Wymagania i wskazówki dla walidacji systemów skomputeryzowanych oraz dbałość o jakość danych (ALCOA – ALCOA plus) na potrzeby GLP, organizacja OECD opublikowała już w 2016 roku i zaktualizowała w 2022 roku, jak również zaktualizowała wymagania dotyczące integralności danych w 2021 roku.

Obowiązkiem osób biorących udział w prowadzonych projektach jest uwzględnianie cyklu życia danych, który rozpoczyna zbieranie, opracowywanie danych, zapisy wyników, analizy, przechowywanie, udostępnianie, archiwizowanie stosując zabezpieczenia, aby zapobiec ich utracie.

Od czerwca 2023 roku zostały rozwiane wątpliwości dotyczące kwalifikacji i walidacji systemów komputerowych działających w tzw. „usłudze chmurowej”.

Jednostka badawcza przeprowadzająca doświadczenia zobowiązana jest zapewnić odpowiednią walidację wszystkich syste-



mów komputerowych w odniesieniu do Specyfikacji wymagań użytkownika potwierdzając, że system spełnia wymagania dla zamierzonego procesu.

Dokument OECD i jego zalecenia dotyczą wszystkich rozwiązań opartych na chmurze tych już działających, jak i tych planowanych do uruchomienia.

W związku z tym, należy wykonać przegląd już działających rozwiązań chmurowych pod kątem spełniania wymagań opisanych w wymienionym dokumencie w odniesieniu do wymagań GLP.

Dokument przytacza definicję przetwarzania w chmurze Amerykańskiego Narodowego Instytutu Standardów i Technologii (NIST) jako model umożliwiający wszechobecny, wygodny dostęp sieciowy na żądanie do współdzielonej puli konfigurowalnych zasobów obliczeniowych (np. serwery, pamięć masowa, aplikacje, usługi), które można szybko udostępniać przy minimalnym wysiłku związanym z zarządzaniem lub udziałem usługodawcy.

Obowiązkiem placówki badawczej jest wiedza, świadomość i nadzór nad systemami w placówce testowej i kontrola bez względu na to, czy jest to zarządzanie wewnętrzne, czy przez dostawcę usług w chmurze.

Ośrodek badawczy musi posiadać dowody, że systemy komputerowe, w tym ich wirtualne części zostały poddane co najmniej przeglądowi, a tam, gdzie tradycyjne rozwiązania zastąpiono nowocześniejszymi, należy przeprowadzić udokumentowane działania efektywnego zarządzania, aby utrzymać status zwalidowany.

Aby spełnić wymagania, dedykowaną metodologią wymienianą przez organizację OECD jest opisana w wytycznych Stowarzyszenia ISPE Gamp – metodologia Gamp 5. Obecnie obowiązuje od zeszłego roku zaktualizowana edycja 2 podejścia do kwalifikacji i walidacji systemów skomputeryzowanych oparta na ocenie ryzyka.

Jest ważne, aby podczas wyboru i kwalifikacji usług korzystać z dostawców i integratorów usług XaaS znających tę metodologię. Znajomość i stosowanie tego standardu w kwalifikacji przez dostawcę jest kluczowa i szczególnie ważna przy dłuższej perspektywie współpracy w zależności od kategorii oprogramowania określonego zgodnie z podejściem w metodologii Gamp 5 i etapu cyklu życia systemu. Z doświadczenia wiem, że zapobiega to wielu problemom i nieporozumieniom wynikającym z nieświadomości np. administratorów usług, szczególnie podczas serwisowania i wdrażania zmian, bez odpowiedniego podejścia do rewalidacji.

Prawidłowe zarządzanie w tej kwestii jest fundamentem wdrażania i walidacji nowoczesnych narzędzi działających w oparciu o sztuczną inteligencję (ang. AI).

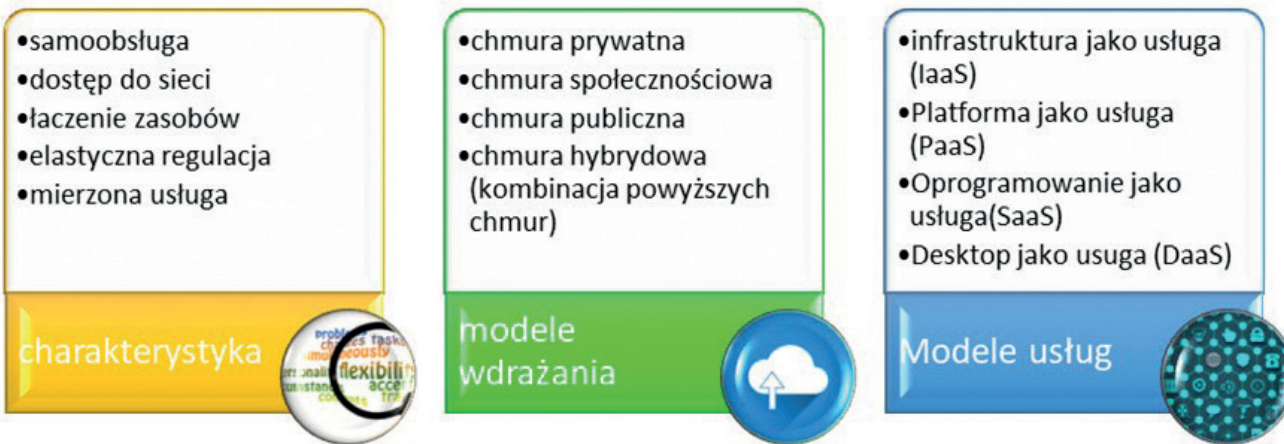


Rozwój technologii informacyjnych IT wprowadził nowe możliwości i narzędzia pracy pozwalające korzystać ze zwiększonych możliwości obliczeniowych w oparciu o technologię sztucznej inteligencji (AI) i uczenia maszynowego (ML). Zastosowanie ich w fazie badań nieklinicznych jest obecnie silnym trendem. Metodologia Gamp 5 edycja 2 prezentuje aktualne podejście do walidacji tego typu rozwiązań.

GLP a ISO 17025 – jaka jest różnica?

Organizacja OECD odniosła się do stosowania w Laboratoriach prowadzących badania normy ISO/IEC 17025 w odniesieniu do spełniania wymagań GLP:

ISO/IEC 17025 to międzynarodowa norma przeznaczona do stosowania w laboratoriach prowadzących badania zgodnie z ustaloną lub specjalnie opracowaną metodologią. Norma koncentruje się na bieżącym funkcjonowaniu i zarządzaniu samym laboratorium oraz na zdolności laboratorium do uzyskiwania spójnych i wiarygodnych wyników, które są naukowo uzasadnione. Normę ISO/IEC 17025 można teoretycznie zastosować w każdym laboratorium badawczym w dowolnej dyscyplinie naukowej, w tym w laboratoriach wykonujących badania niekliniczne (3).



Rys. 2. Charakterystyka przetwarzania w chmurze, modele wdrażania i usług (2)



Pol-Nil Sp. z o.o.
ul. Annopol 6a
03-236 Warszawa

tel: (+48) 22 814 20 00
handlowy@pol-nil.com.pl
pol-nil.com.pl



Akredytacja laboratoriów jest coraz częściej wykorzystywana przez rządy do spełnienia celów regulacyjnych i handlowych. Nie ma ona jednak zastosowania do nieklinicznych badań bezpieczeństwa zdrowotnego i środowiskowego, ponieważ **norma ISO/IEC 17025 nie zawiera wszystkich wymagań DPL. Niemniej jednak akredytacja laboratoriów może wnieść cenny wkład w strukturę zgodności z DPL.**

Laboratorium musi uzyskać formalną akredytację zanim będzie mogło wydawać raporty zgodnie z warunkami swojego zakresu akredytacji. To z kolei umożliwia klientom identyfikację i wybór niezawodnych usług testowania, które są w stanie spełnić ich potrzeby.

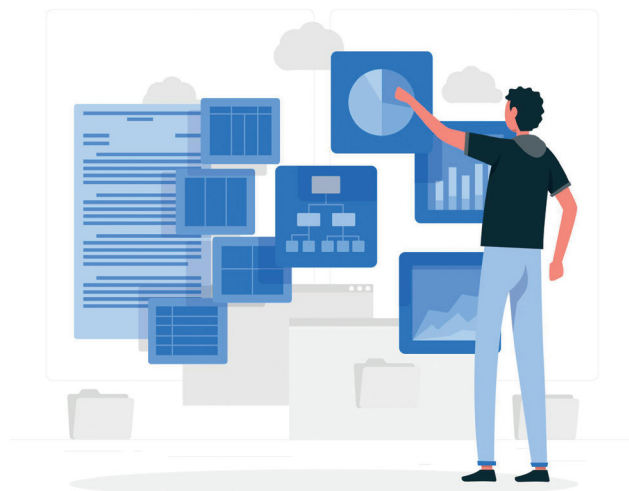
Monitorowanie zgodności z GLP to kontrola regulacyjna mająca na celu sprawdzenie, czy poszczególne niekliniczne badania zdrowotne i środowiskowe przedkładane organom otrzymującym w celu rejestracji/zatwierdzenia produktów chemicznych spełniają wymogi prawa (tj. czy badanie zostało przeprowadzone zgodnie z krajowymi przepisami GLP). Celem takich kontroli są przeprowadzone badania, a audyty poszczególnych badań stanowią istotny element kontroli. Głównym „klientem” kontroli monitorowania zgodności z DPL są organy przyjmujące, którym przedłożono badania.



Mam nadzieję, że to powyższe wyjaśnienie zaprezentowane przez komisję OECD klarownie przedstawia, czym różni się oraz jak się uzupełniają GLP i Norma ISO 17025.

Podsumowanie

1. Znajomość zasad i standardów GLP pozwala dostarczyć niezbędne dane, aby pozytywnie przejść kwalifikację produktu przez dostawcę substancji pomocniczych, obowiązującą w przemyśle farmaceutycznym i bezpiecznie dotrzeć do celu, jakim jest wdrożenie oraz sprzedaż opracowanego produktu.
2. Komitet Chemiczny i Biotechnologiczny OECD we wspomnianym dokumencie (2) opisuje oczekiwania, jakie mają Organy Monitorujące Zgodność z DPL. Jeśli za pomocą usług chmurowych zbiera, przetwarza przechowuje oraz archiwizuje dane, podmiot badawczy powinien posiadać odpowiedni zakres testów potwierdzających spełnianie wymienionych wymagań z DPL.
3. Systemy skomputeryzowane, które działają w zróżnicowanej



architekturze ośrodków badawczych zbierają, przetwarzają, analizują, przechowują informacje dotyczące projektu, muszą również zabezpieczać dane przez utratą, nieuprawnioną modyfikacją lub dostępem osób nie uprawnionych. Konsekwencje tego typu incydentów mogą utrudnić lub uniemożliwić doprowadzenie projektu do satysfakcjonującego finału i w konsekwencji doprowadzić przedsięwzięcie do spektakularnej porażki.

4. Rekomendacje OECD omawiają, jak należy podejść do walidacji, aby spełnić wymagania dobrej praktyki laboratoryjnej (ang. GLP).
5. Zalecaną metodologią przez OECD w swoich rekomendacjach do stosowania podczas walidacji systemów skomputeryzowanych jest metodologia Stowarzyszenia ISPE – aktualnie Gamp 5 edycja 2.
6. Rekomendacje wskazują i wyjaśniają, które wymagania GLP należy odnieść do jakich elementów architektury rozwiązań informatycznych działających w chmurze obliczeniowej.
7. Prawidłowo zarządzana i zwalidowana architektura rozwiązań chmurowych jest niezbędnym początkiem do wdrożenia rozwiązań sztucznej inteligencji (ang. AI) korzystających m.in. ze zwiększonej mocy obliczeniowej.

Bibliografia:

1. Dyrektywa 2004/10/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 11 lutego 2004 r. w sprawie harmonizacji przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych odnoszących się do stosowania zasad dobrej praktyki laboratoryjnej i weryfikacji jej stosowania w badaniach substancji chemicznych (wersja skodyfikowana).
2. OECD SERIES ON PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE AND COMPLIANCE MONITORING
Advisory Document on GLP & Cloud Computing
Supplement 1 to Document Number 17 on Application of GLP Principles to Computerised Systems
ENV/CBC/MONO(2023)27 29 June 2023.
3. No. 18, OECD Position Paper Regarding the Relationship between the OECD Principles of GLP and ISO/IEC 17025 (2016).

13. Kongres Świata Przemysłu KOSMETYCZNEGO

Honorowy Gospodarz:

MG[®]
EVOLUTION

**14-16 listopada
2023**

**Hotel
Warszawianka
w Jachrance**



HOTEL WARSZAWIANKA
RODZINA - BIZNES
★★★★

**Zakres
tematyczny:**



Legislacja



Opakowania



Surowce



R&D



Jakość
i bezpieczeństwo



Rynek
i trendy



Produkcja
i maszyny

www.kongres-kosmetyczny.pl