

Metody Analizy Danych w Walidacji Procesów Technologicznych

Marek Skowronek
Pliva Kraków



PLAN WYSTĄPIENIA

- 1. Historia Wymagań GMP**
- 2. Obowiązujące Wymagania**
- 3. Organizacja Prac Walidacyjnych**
- 4. Analiza Krytyczności**
- 5. Format Dokumentacji**
- 6. Przykłady i Problemy**

1. HISTORIA WYMAGAŃ GMP

- 1962** Kongres USA włącza zasady GMP do ustawy o lekach, żywności i kosmetykach.
- 1969** WHO publikuje pierwszy przewodnik GMP
- 1978** Przyjęcie końcowej wersji wymagań cGMP (21CFR parts 210 and 211) w USA
- 1987** FDA wydaje zalecenia, dotyczące walidacji procesu
- 1990** Utworzenie organizacji ICH, której zadaniem jest harmonizacja wymagań w Europie, USA i Japonii
- 1991** UE wydaje dyrektywę 91/356 wprowadzającą zasady Dobrej Praktyki Wytwarzania w przemyśle farmaceutycznym
- 1992** WHO wydaje wytyczne, dotyczące walidacji procesów wytwarzania
PIC wydaje przewodnik Dobrej Praktyki Wytwarzania

1. HISTORIA WYMAGAŃ GMP

1993 FDA oskarża firmę “Barr Laboratories” o nieprzestrzeganie zasad GMP. Wyrok sędziego Wolin’a powoduje zmianę interpretacji przepisów GMP

1. Standardy USP
2. Wyniki poza specyfikacją
3. Powtórne testy
4. Powtórne próbkowanie
5. Uśrednianie wyników analizy
6. Ponowne mieszanie
7. Zwalnianie produktu
8. Testy mieszaniny
9. Kryteria walidacyjne
10. Znaczenie dokumentacji rejestracyjnej
11. Walidacja metod
12. Walidacja czyszczenia

1994 FDA publikuje przewodnik dla inspektorów na temat stałych doustnych form podczas rozwoju i walidacji

1. HISTORIA WYMAGAŃ GMP

- 1996** FDA rewiduje wymagania cGMP, dotyczące jednorodności granulatu, zapobieganiu zanieczyszczeniom krzyżowym i postępowania z wynikami poza specyfikacją
- 1999** PIC wydaje przewodnik na temat walidacji i kwalifikacji
- 2001** UE wydaje aneks 15 do przewodnika GMP dotyczący kwalifikacji i walidacji
- 2002** W Polsce ukazuje się Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania
- 2003** FDA wydaje wstępną wersję wytycznych dotyczących badania jednorodności mieszaniny i gotowej formy leku
- 2004** FDA wydaje wytyczne dotyczące stosowania technologii PAT
Polska przystępuje do Unii Europejskiej. Zasady GMP obowiązują od momentu akcesji
- 2005** ICH wydaje zalecenia Q9 (w fazie konsultacji), dotyczące metod stosowanych zarządzaniu ryzykiem
ICH wydaje zalecenia Q8 (w fazie konsultacji), dotyczące prac rozwojowych

2. OBOWIĄZUJĄCE WYMAGANIA

Rozporządzenie Ministra Zdrowia Dz.U.02.224.1882
(Dyrektywa UE 91/356/EEC, 2003/94/ECC)

- § 7
Wszystkie nowe procesy oraz istotne zmiany w procesach wytwarzania produktów leczniczych muszą być poddane walidacji. Krytyczne etapy procesów wytwarzania muszą być regularnie rewalidowane.
- § 3
Walidacja procesu to przeprowadzenie **(1)udokumentowanego dowodu**, że proces prowadzony w ustalonym zakresie parametrów przebiega **(2)skutecznie i w sposób powtarzalny** oraz umożliwia wytwarzanie produktu leczniczego spełniającego **(3)wymagania ustalone w specyfikacji**

2. OBOWIĄZUJĄCE WYMAGANIA

Rozporządzenie Ministra Zdrowia Dz.U.02.224.1882
(Dyrektywa UE 91/356/EEC)

■ § 3

Walidacja prospektywna - walidacja przeprowadzona przed uruchomieniem rutynowego wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych do sprzedaży;

Walidacja równoczesna - walidacja przeprowadzana podczas rutynowego wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych do sprzedaży;

Walidacja retrospektywna - walidacja procesu wytwarzania produktu, który znajduje się w sprzedaży, przeprowadzana na podstawie zebranych danych dotyczących produkcji, badania i kontroli serii;

2. OBOWIĄZUJĄCE WYMAGANIA

**Załącznik do Rozporządzenia Ministra Zdrowia Dz.U.02.224.1882
Wymagania szczegółowe Aneks XV (Przewodnik GMP UE)**

WALIDACJA PROSPEKTYWNA

WARUNKI WSTĘPNE

- **Krytyczne pomieszczenia skwalifikowane**
- **Krytyczne urządzenia skwalifikowane**
- **Krytyczne media skwalifikowane**
- **Metody analityczne zwalidowane**
- **Personel przeszkolony**

2. OBOWIĄZUJĄCE WYMAGANIA

**Załącznik do Rozporządzenia Ministra Zdrowia Dz.U.02.224.1882
Wymagania szczegółowe Aneks XV (Przewodnik GMP UE)**

WALIDACJA PROSPEKTYWNA

Format protokołu

- **Krótki opis procesu**
- **Skrócony opis kluczowych operacji**
- **Listę urządzeń i instalacji**
- **Specyfikacje produktu gotowego**
- **Listę metod analitycznych**
- **Sposób kontroli procesu z kryteriami akceptacji**
- **Dodatkowe badania z kryteriami akceptacji**
- **Plan pobierania prób**
- **Metody rejestracji i oceny wyników**
- **Zakresy obowiązków i odpowiedzialności**
- **Harmonogram prac walidacyjnych**

2. OBOWIĄZUJĄCE WYMAGANIA

**Załącznik do Rozporządzenia Ministra Zdrowia Dz.U.02.224.1882
Wymagania szczegółowe Aneks XV (Przewodnik GMP UE)**

WALIDACJA PROSPEKTYWNA

- **Minimum trzy kolejne serie w ustalonych warunkach**
- **Serie walidacyjne tej samej wielkości co produkcyjne**
- **Warunki wytwarzania zgodne z zasadami GMP**
- **Serie zgodne z wymaganiami pozwolenia**
- **Pozytywnie zakończona walidacja**

2. OBOWIĄZUJĄCE WYMAGANIA

**Załącznik do Rozporządzenia Ministra Zdrowia Dz.U.02.224.1882
Wymagania szczegółowe Aneks XV (Przewodnik GMP UE)**

WALIDACJA RÓWNOCZESNA

- **W wyjątkowych przypadkach dopuszczalne jest rozpoczęcie rutynowej produkcji przed zakończeniem programu walidacji.**
- **Decyzja o przeprowadzeniu walidacji równoczesnej musi być uzasadniona, udokumentowana i zatwierdzona przez upoważnionego pracownika.**
- **Do dokumentacji w zakresie walidacji równoczesnej stosuje się przepisy dotyczące dokumentacji dla walidacji prospektywnej.**

2. OBOWIĄZUJĄCE WYMAGANIA

Załącznik do Rozporządzenia Ministra Zdrowia Dz.U.02.224.1882
Wymagania szczegółowe Aneks XV (Przewodnik GMP UE)

WALIDACJA RETROSPEKTYWNA

- Walidacja retrospektywna jest dopuszczalna tylko dla dobrze znanych procesów i nie stosuje się, jeżeli ostatnio wprowadzono zmiany w składzie produktu, procedurach operacyjnych lub urządzeniach.
- Walidacja procesów powinna być oparta na danych historycznych. Wymaga to opracowania protokołu i zapisywania wyników z przeglądu danych, prowadzących do wyciągnięcia wniosków i zaleceń

2. OBOWIĄZUJĄCE WYMAGANIA

**Załącznik do Rozporządzenia Ministra Zdrowia Dz.U.02.224.1882
Wymagania szczegółowe Aneks XV (Przewodnik GMP UE)**

WALIDACJA RETROSPEKTYWNA

- **Źródłem danych dla tej walidacji powinny być między innymi raporty serii i raporty pakowania, karty kontrolne procesu, dzienniki konserwacji, zapisy zmian pracowników, analizy zdolności procesu, dane dotyczące produktu gotowego, łącznie z zapisami dotyczącymi analizy występujących tendencji i wynikami badań stabilności**
- **Wybrane serie powinny być reprezentatywne dla wszystkich serii wyprodukowanych w okresie objętym przeglądem, łącznie ze wszystkimi seriami niespełniającymi wymagań specyfikacji. Liczba tych serii powinna być wystarczająca do wykazania stabilności procesu zwykle 10 – 30 serii.**

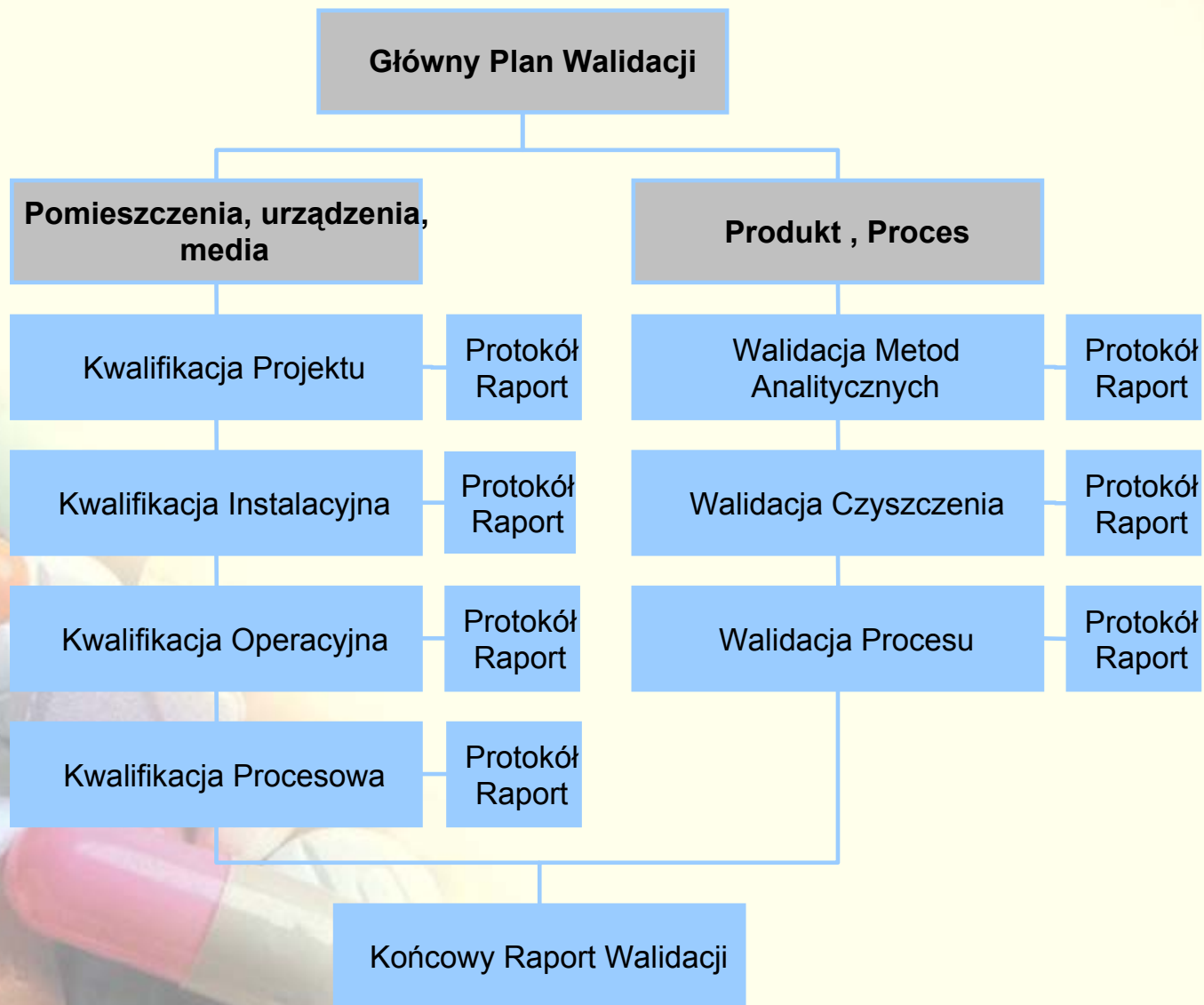
2. OBOWIĄZUJĄCE WYMAGANIA

**Załącznik do Rozporządzenia Ministra Zdrowia Dz.U.02.224.1882
Wymagania szczegółowe Aneks XV (Przewodnik GMP UE)**

ZMIANY W PROCESIE

- **Znaczące zmiany w procesach, które mogą wpłynąć na jakość produktu, powinny być walidowane.**
- **Znaczące zmiany w procesie powinny być zgłoszone przed wprowadzeniem, udokumentowane i zaakceptowane.**
- **Należy przeprowadzić ocenę ryzyka, aby określić cel i zakres walidacji.**
- **Procesy powinny być okresowo oceniane w celu potwierdzenia wyników walidacji. Jeżeli zostały dokonane nieznaczące zmiany, wystarczy przegląd stwierdzający, że procesy spełniają ustalone wymagania**

3. ORGANIZACJA PRAC WALIDACYJNYCH



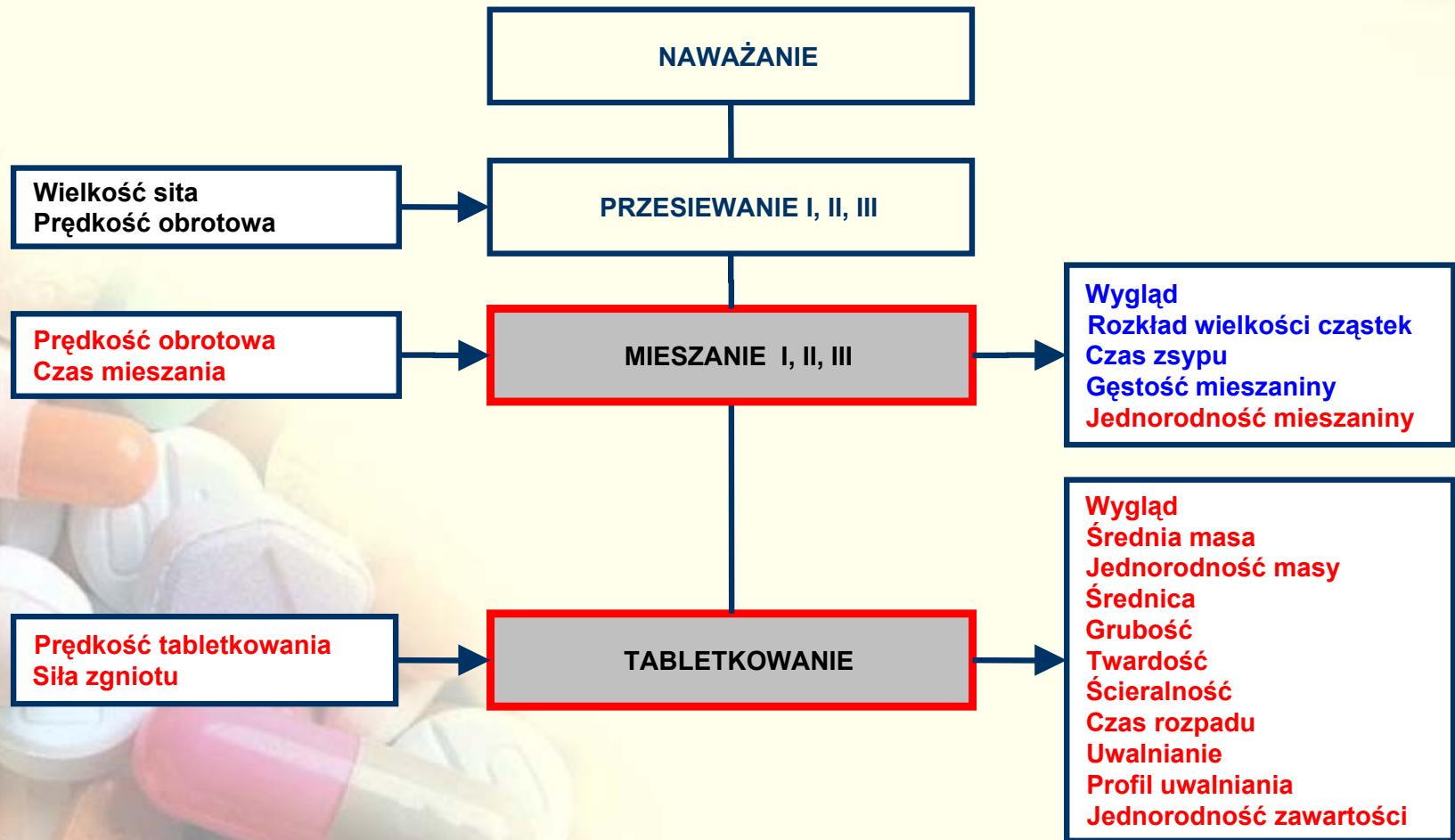
4. ANALIZA KRYTYCZNOŚCI

4.1 Założenia Ogólne

- **Warunkiem niezbędnym rozpoczęcia prac walidacyjnych jest przeprowadzenie analizy krytyczności procesu, której celem jest wyznaczenie etapów procesu technologicznego, mających potencjalnie największy wpływ na jakość środka leczniczego.**
- **Dla nowych procesów krytyczne operacje jednostkowe oraz kluczowe parametry procesu identyfikowane są w ramach prac badawczo-rozwojowych prowadzonych w skali laboratoryjnej.**
- **W przypadku procesów, dla których brak jest danych z prac badawczo-rozwojowych lub są one niewystarczające do określenia krytyczności procesu, należy przeprowadzić analizę ryzyka: schemat blokowy, diagram Ishikawy, FMEA, FMECA, HACCP.**

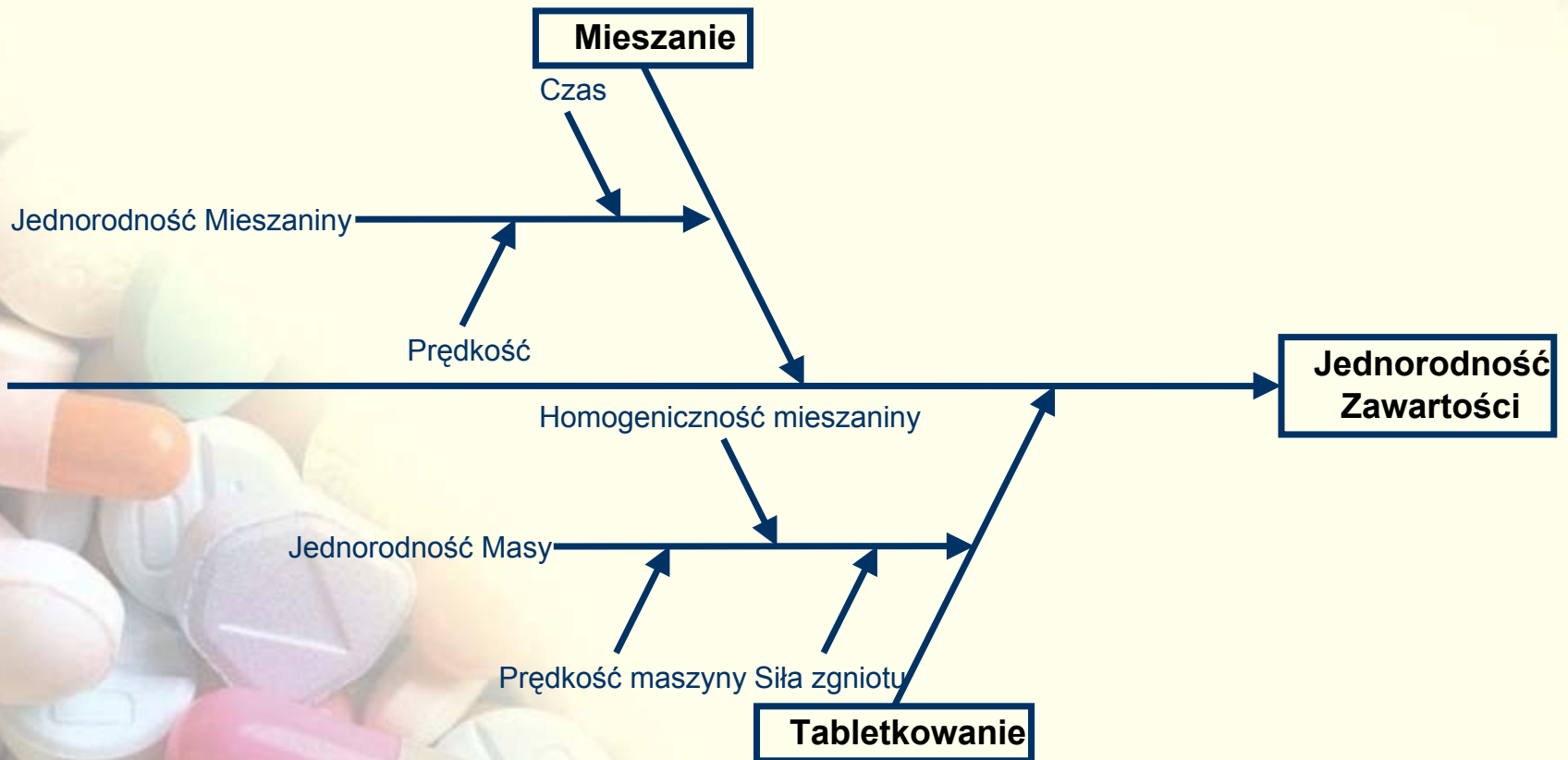
4. ANALIZA KRYTYCZNOŚCI

4.2 Schemat Blokowy



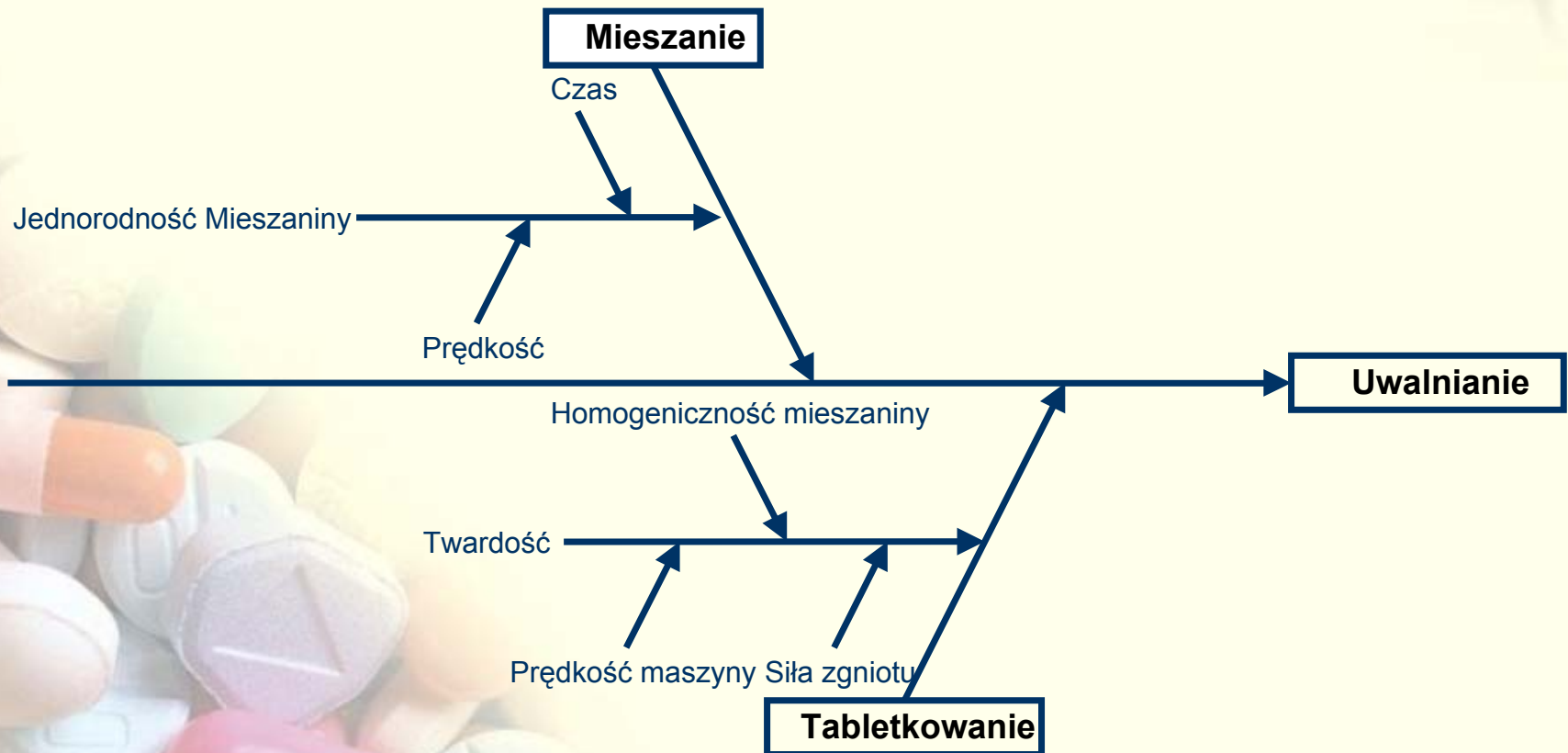
4. ANALIZA KRYTYCZNOŚCI

4.3 Diagram Ishikawy



4. ANALIZA KRYTYCZNOŚCI

4.3 Diagram Ishikawy



4. ANALIZA KRYTYCZNOŚCI

4.4 Metoda FMEA

- Podział procesu na etapy
- Identyfikacja parametrów procesu i produktu
- Identyfikacja funkcji dla każdego etapu
- Określenie błędów dla każdego etapu
- Określenie efektów błędu i ich wpływu na jakość produktu
- Oszacowanie znaczenia efektów błędów w skali (1-3) - **Z**
- Identyfikacja przyczyn błędu
- Oszacowanie p-stwa wystąpienia przyczyny w skali (1-3) - **W**
- Określenie istniejących sposobów kontroli wystąpienia przyczyny lub błędu
- Oszacowanie p-stwa wystąpienia przyczyny w skali (1-3) - **O**
- Obliczenie liczby ryzyka **$R=W*O*Z$**
- Określenie granicy działań naprawczych/korygujących
- Zdefiniowanie działań naprawczych/korygujących
- Ponownie oszacowanie liczby ryzyka R

4. ANALIZA KRYTYCZNOŚCI

4.4 Metoda FMEA

Etap Procesu	Mieszanie końcowe	Funkcja	Zapewnienie homogennej mieszaniny				
Błąd	Efekt Błędu	Przyczyna Błędu	Aktualna Kontrola	W	Z	O	R
Mieszanina końcowa niehomogenna	Zmienność w zawartości substancji czynnej, masy, twardości, grubości tabletek Produkt niezgodny z wymaganiami specyfikacji	Niepoprawne parametry procesu, prędkość obrotowa	Sterownik PLC + alarmowanie Prędkość i czas wyświetlane Kontrola wagi tabletek, twardości grubości Kontrola zawartości produktu końcowego	✓			3
				Niska			
				Średnia			
					✓	✓	
				Wysoka			

4. ANALIZA KRYTYCZNOŚCI

4.4 Metoda FMEA

Etap Procesu	Tabletkowanie	Funkcja	Zapewnienie tabletek o odpowiedniej masie, twardości, grubości				
Błąd	Efekt Błędu	Przyczyna Błędu	Aktualna Kontrola	W	Z	O	R
Masa, twardość, grubość niezgodna z wymaganiami	Zmienność w zawartości substancji czynnej w tabletkie Zmienność w uwalnianiu substancji czynnej z tabletki Produkt niezgodny z wymaganiami specyfikacji	Zmienność siły zgniotu	Kontrola wagi tabletek, twardości grubości				12
				Niska			
				✓		✓	
				Średnia			
					✓		
Wysoka							

4. ANALIZA KRYTYCZNOŚCI

4.4 Metoda FMEA

IQ	OQ	PQ	PV		SOP	
✓	✓	✓				
Działania Korygujące			W	Z	O	R
Kwalifikacja urządzenia systemu siły zgniotu. Weryfikacja stabilności pracy urządzenia przy siłach zgniotu Zwiększenie kontroli międzyoperacyjnej						3
			Niska			
			Średnia			
			✓	✓	✓	
			Wysoka			

5. FORMAT DOKUMENTACJI

5.1 Założenia Ogólne

Format Protokołu

Zatwierdzenie do wykonania
Cel
Zakres
Opis procesu
Analiza krytyczności
Odpowiedzialność
Przepisy i normy
Procedura wykonania
Wykonanie
Harmonogram
Metody analizy danych
Ogólne kryteria akceptacji
Plan prac walidacyjnych
Zestawienie odchyłeń
Raport odchyłeń
Zatwierdzenie po wykonaniu

Format Raportu

Zatwierdzenie
Cel
Zakres
Opis systemu
Analiza krytyczności
Plan walidacji procesu
Wyniki walidacji procesu
Odchylenia i rozwiązania
Zalecenia i konkluzje

6. PRZYKŁADY I PROBLEMY

6.1 Metody Analizy Danych - Analiza Modelu

Analiza Modelu

- **Model zachowania parametru procesu**

Odpowiedź procesu (Y) = Stała (C) + Błąd (E)

- **Własności zbioru danych**

- 1. Ustalone położenie**
- 2. Ustalone zróżnicowanie**
- 3. Ustalony rozkład**
- 4. Losowość danych**

6. PRZYKŁADY I PROBLEMY

6.1 Metody Analizy Danych - Analiza Modelu

- **Metody Weryfikacji Założeń**

- 1. Wykres przebiegu**

Weryfikacja położenia i zróżnicowania

- 2. Wykres korelacji**

Weryfikacja losowości danych

- 3. Histogram**

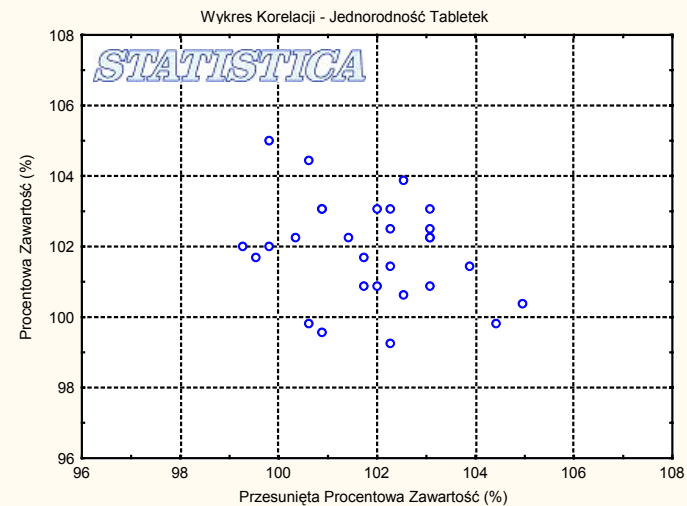
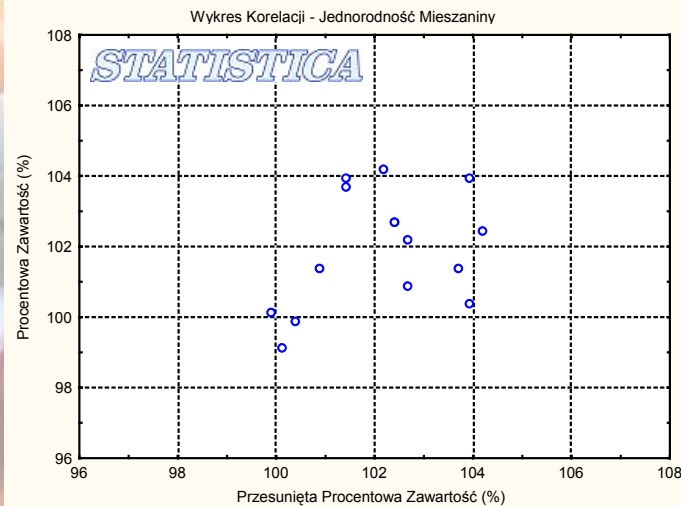
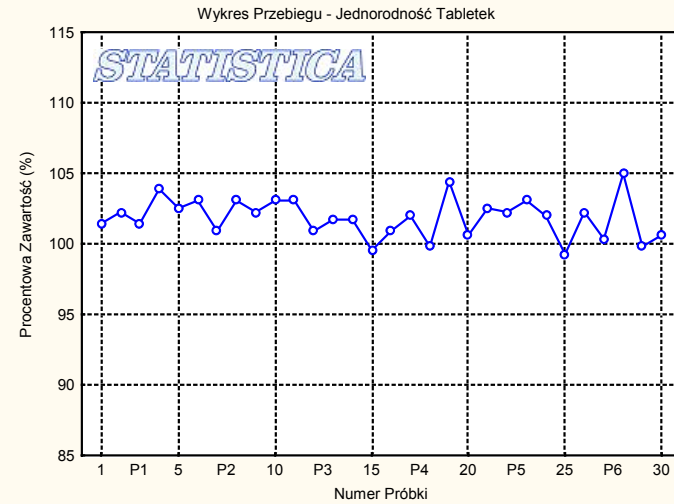
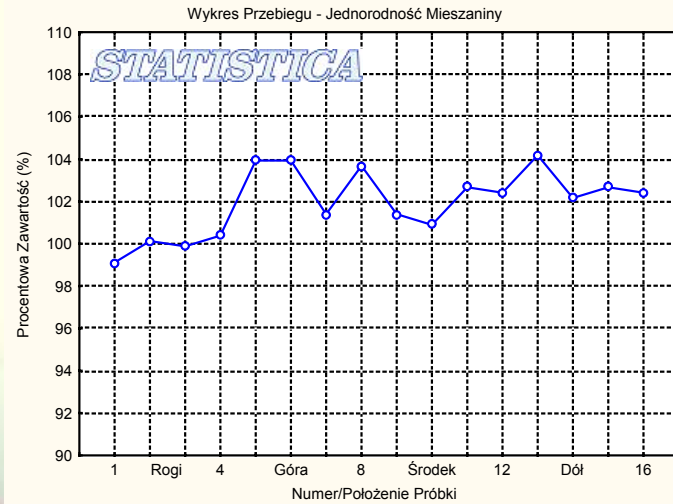
Weryfikacja normalności rozkładu

- 4. Wykres normalności**

Weryfikacja normalności rozkładu

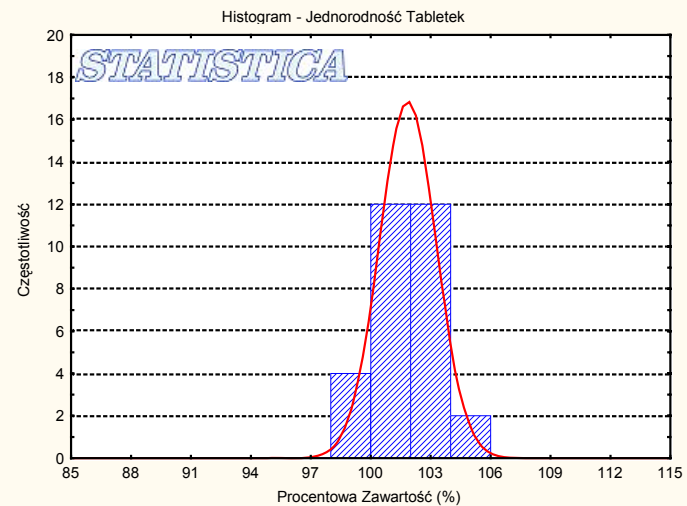
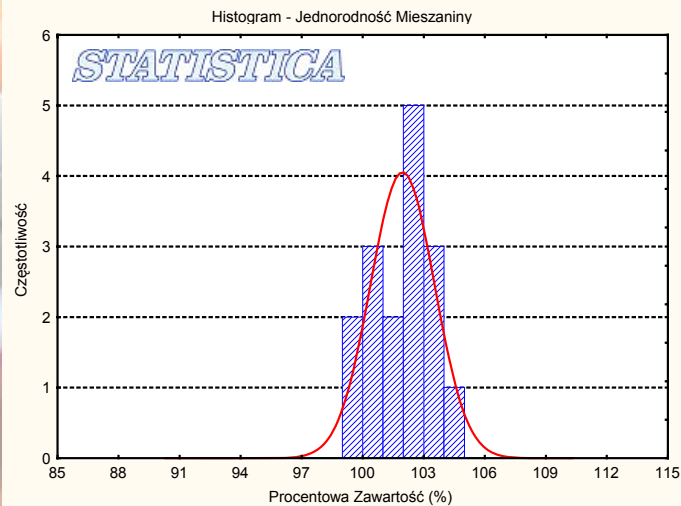
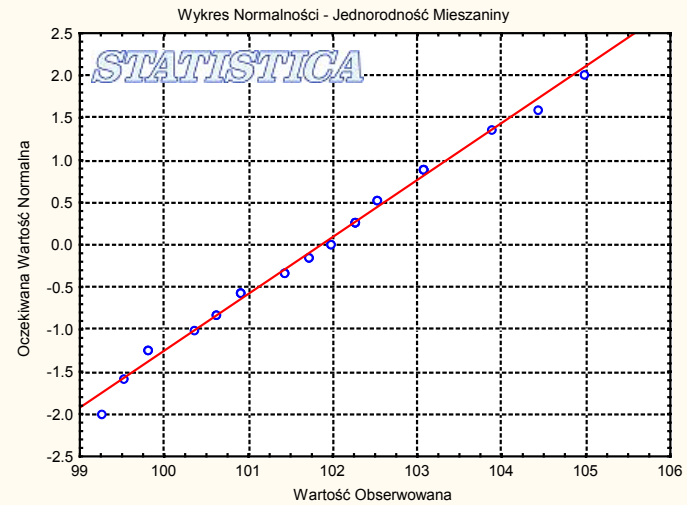
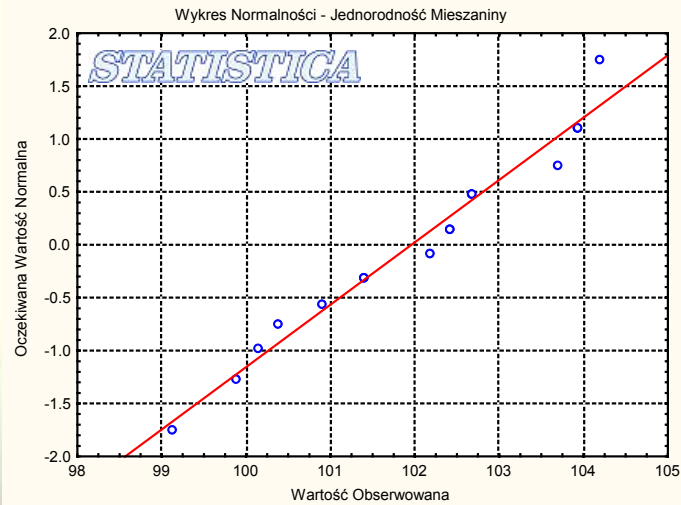
6. PRZYKŁADY I PROBLEMY

6.1 Metody Analizy Danych - Analiza Modelu



6. PRZYKŁADY I PROBLEMY

6.1 Metody Analizy Danych - Analiza Modelu



6. PRZYKŁADY I PROBLEMY

6.1 Metody Analizy Danych - Analiza Modelu

ESTYMACJA PUNKTOWA			
Miara	Parametr	Mieszanina	Tabletki
Położenie	Średnia	101.96 %	101.86 %
Zróżnicowanie	Odchylenie standardowe	1.57 %	1.42 %
	Współczynnik zmienności	1.54 %	1.39 %
	Minimum	99.12 %	99.26 %
	Maksimum	104.19 %	104.98 %
Kształt	Skośność	-0.21	0.11
	Kurtoza	-1.00	-0.32

ESTYMACJA PRZEDZIAŁOWA			
Miara	Parametr	Mieszanina	Tabletki
Położenie	Górny przedział ufności	102.80 %	102.39 %
	Średnia	101.96 %	101.86 %
	Dolny przedział ufności	101.12 %	101.33 %
	Względna precyzja oszacowania	0.82 %	0.53 %
Zróżnicowanie	Górny przedział ufności	2.44 %	1.91 %
	Odchylenie standardowe	1.57 %	1.42 %
	Dolny przedział ufności	1.16 %	1.13 %

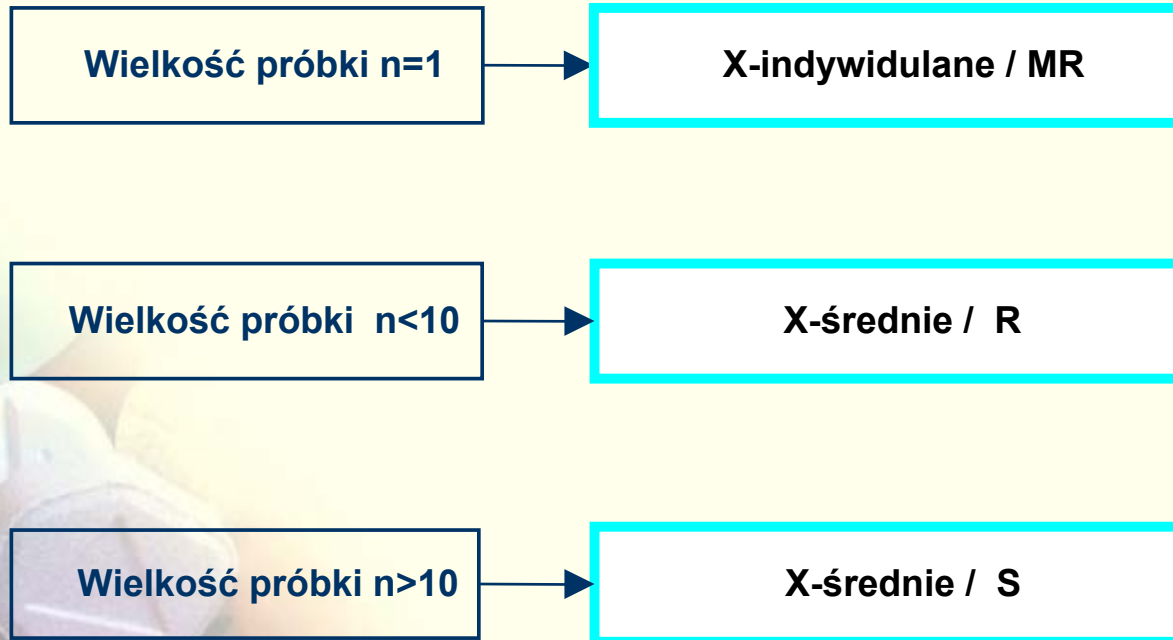
6. PRZYKŁADY I PROBLEMY

6.2 Metody Analizy Danych - Analiza Stabilności

- Parametry procesu powinny wykazywać stałe położenie i różnicowanie oraz znajdować się pod statystyczną kontrolą
- Metody weryfikacji stabilności
 1. Wykres przebiegu z naturalnymi limitami
 2. Wykres kontrolny z limitami na poziomie 3σ

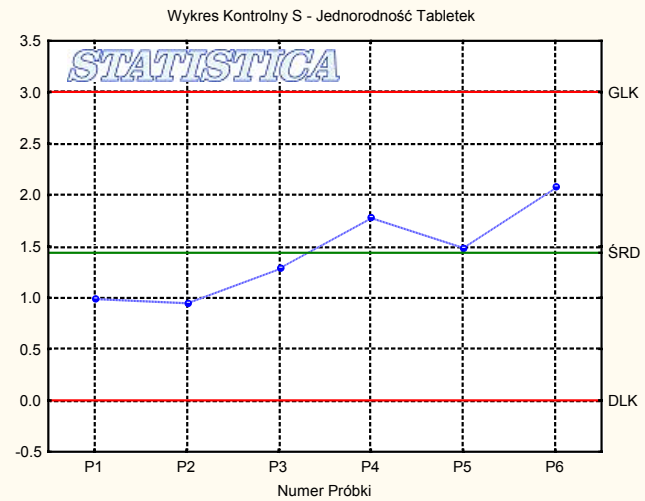
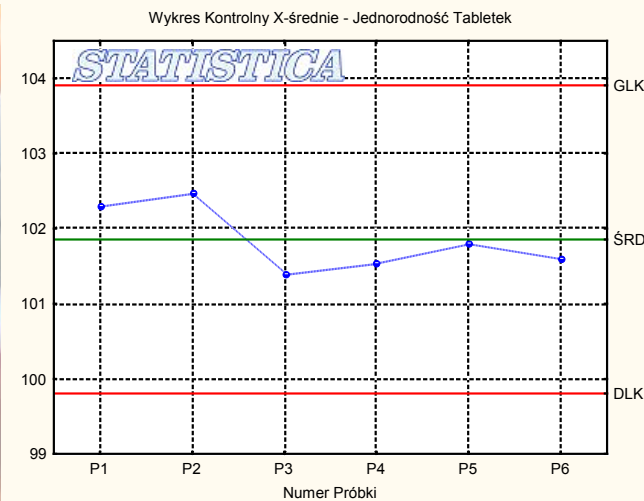
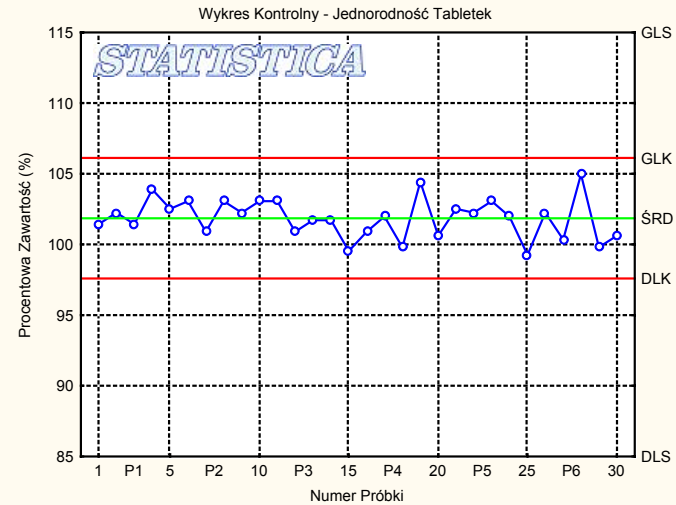
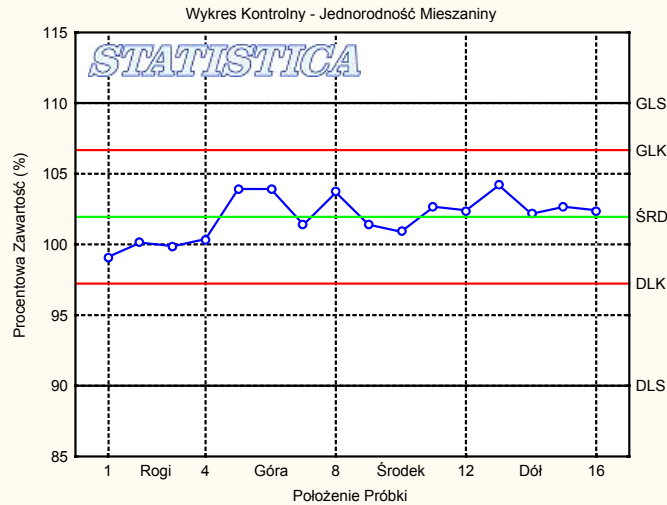
6. PRZYKŁADY I PROBLEMY

6.2 Metody Analizy Danych - Analiza Stabilności



6. PRZYKŁADY I PROBLEMY

6.2 Metody Analizy Danych - Analiza Stabilności



6. PRZYKŁADY I PROBLEMY

6.2 Metody Analizy Danych - Analiza Zdolności

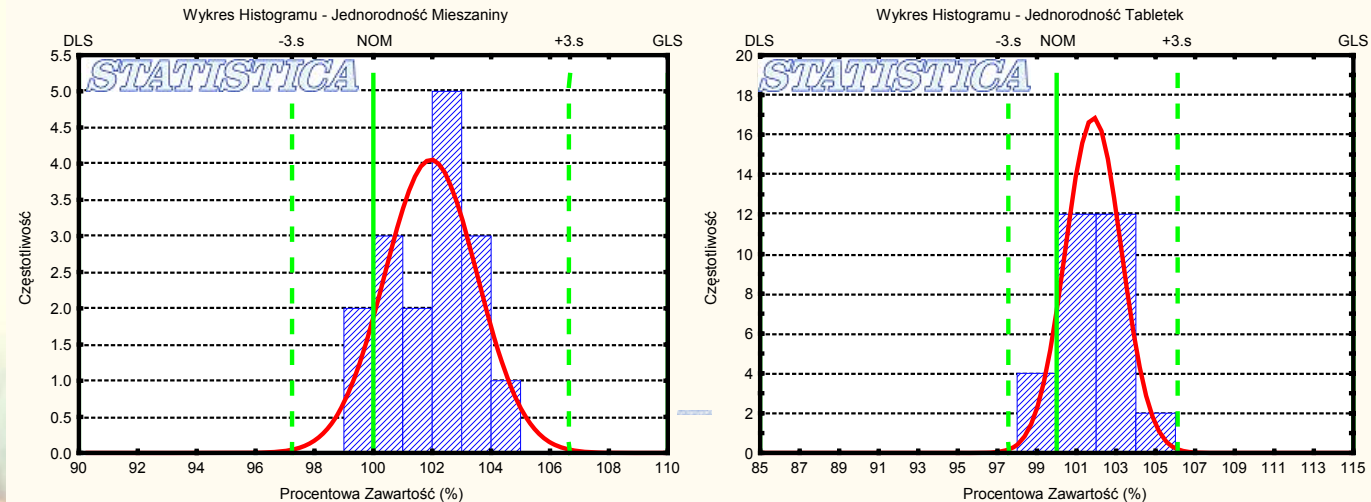
- Parametry procesu powinny być zdolne do spełnienia wymagań specyfikacji
- Metody weryfikacji zdolności procesu
 1. Histogram z limitami 3σ i specyfikacji
 2. Wskaźniki zdolności C_p i C_{pk}

$$C_p = \frac{GLS - DLS}{6\sigma}$$

$$C_{pk} = \min \left[\frac{GLS - \bar{x}}{3\sigma}, \frac{\bar{x} - DLS}{3\sigma} \right]$$

6. PRZYKŁADY I PROBLEMY

6.3 Metody Analizy Danych - Analiza Zdolności



Parametr	Mieszanina	Tabletki
Górny limit specyfikacji GLS	110 %	115 %
Dolny limit specyfikacji DLS	90 %	85 %
Średnia	101.96 %	101.86 %
Odchylenie standardowe	1.57 %	1.42 %
Cp	2.12	3.52
Cpk	1.70	3.09

6. PRZYKŁADY I PROBLEMY

6.4 Metody Analizy Danych – Porównanie Profili Uwalniania

- Współczynnik różnicy – f_1 (0-15)
- Współczynnik podobieństwa – f_2 (50-100)

Warunki

- Względne odchylenie standardowe nie większe niż 20 % dla początkowych punktów
- względne odchylenie standardowe nie większe niż 10 % dla pozostałych punktów
- tylko jedna wartość powyżej 85% uwalniania

6. PRZYKŁADY I PROBLEMY

6.5 Metody Analizy Danych – Plan Odbioru

- Jednostka zgodna spełnia wymagania specyfikacji
- Jednostka niezgodna nie spełnia wymagań specyfikacji
- AQL procentowa ilość jednostek niezgodnych z 95 % prawdopodobieństwem akceptacji
- RQL procentowa ilość jednostek niezgodnych z 5 % prawdopodobieństwem akceptacji
- Wielkość serii N
- Wielkość próbki n
- Liczba odbioru Ae dopuszczalna liczba jednostek niezgodnych w próbce
- Liczba odbioru Re niedopuszczalna liczba jednostek niezgodnych w próbce

6. PRZYKŁADY I PROBLEMY

6.5 Metody Analizy Danych – Plan Odbioru

Dane

Wielkość serii N:

100 000 szt

Wymagany AQL

0.4 % (4 sztuki niezgodne na 1000)

Ocena na podstawie jednej próbki

Norma ISO 2859

Kontrola

Zaostrzona

Poziom badania

III

Kod próby

P

Wielkość próbki n

800

Ae

5

Re

6

6. PRZYKŁADY I PROBLEMY

6.6 Monitoring Procesu

- **Monitoring procesu za pomocą kart kontrolnych**
- **Okresowa ocena zdolności procesu**
- **Okresowy przegląd produktu**