



WSPIERANIE ZADAŃ ANALITYCZNYCH Z ZASTOSOWANIEM STATISTICA NA PRZYKŁADZIE BIOTON S.A.

Jan Grzesik, Zespół Specjalistów ds. Zapewnienia Jakości w BIOTON S.A.

Wymagania statystycznego opracowania wyników w przemyśle farmaceutycznym

Aby wytwarzać produkty lecznicze, wytwórnie farmaceutyczne, poza posiadaniem systemu wytwarzania (obiekt, pomieszczenia, urządzenia, przyrządy pomiarowe) oraz technologii, muszą być zdolne do przetwarzania dużych ilości informacji zbieranych w trakcie procesów produkcji, między innymi w sposób wymagany w procesach uzyskiwania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz zezwolenia na wytwarzanie produktów leczniczych. Zarówno pozwolenie, jak i zezwolenie wydaje Minister Zdrowia, w procesie rozpoczynającym się od zgłoszenia wniosków do właściwych organów władz farmaceutycznych (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz Główny Inspektorat Farmaceutyczny). Załącznikami do wniosków są między innymi Dokumentacja Rejestracyjna oraz Dokumentacja Główna Wytwórni.

Obie dokumentacje wymagają wykonania i udokumentowania przez wytwórnię farmaceutyczną walidacji procesowej. W ramach walidacji procesowej wykonuje się przede wszystkim testy powtarzalności procesu produkcji oraz jakości produktów leczniczych (w 3–5 kolejnych seriach), jak również badanie zdolności jakościowej procesu względem krytycznych parametrów prowadzenia procesu (w każdej serii walidacyjnej). Przy produkcji form suchych doustnych w walidacji procesowej istotne jest także zbadanie tzw. profili uwalniania w seriach walidacyjnych, polegające na ich porównaniu z profilami uwalniania serii referencyjnych.

Roczne przeglądy produktów wymagają zbadania, czy parametry jakościowe produktów leczniczych spełniają wymagania ich specyfikacji jakościowych w okresie ważności leku.

Istotą powyżej wymienionych badań jest pobór prób produktu z produkowanych serii, pomiar wybranych parametrów jakościowych pobranego produktu, obliczenie wartości właściwych funkcji statystycznych i wykorzystanie ich w stosowanych metodach statystycznych.



Tabela 1. Wykorzystywane metody statystyczne w *Zestawie Farmaceutycznym STATISTICA*.

Makro WALIDACJA - badanie zdolności jakościowej procesu	
1.	Statystyka opisowa prób
2.	Wykres autokorelacji danych wejściowych
3.	Wyznaczenie histogramów z prób
4.	Testy zgodności histogramów z rozkładami teoretycznymi (rozkład normalny/Johnsona)
5.	Karty pojedynczych obserwacji oraz karty kontroli procesu Średnia-Rozstęp,
6.	Obliczenie współczynników kwalifikacji K , C_p , C_{pk}
7.	Statystyka opisowa dla współczynników kwalifikacji
Makro PROFILE UWALNIANIA - porównywanie profili uwalniania kilku serii	
8.	Metoda czynników podobieństwa i różnicy
9.	Metoda Weibulla
10.	Metoda Mahalanobisa
Makro OCENA STABILNOŚCI - sprawdzanie wymagań jakościowych w okresie ważności produktu	
11.	Wyznaczenie prostej regresji dla każdego parametru $y=ax+b$ (gdzie: y - parametr, x -czas), na podstawie przynajmniej czterech znanych wartości zmierzonych parametru (dla 0, 3, 6, 9 miesięcy)
12.	Testy istotności dla prostej regresji (np. czy a istotnie różni się od zera)
13.	Wyznaczenie krzywych przedziałów ufności dla y (krzywe Neymana) oraz czasów ich przecięcia z górnym (USL) i z dolnym (LSL) limitem specyfikacji jakościowej

Ukończenie podstawowego kursu statystyki umożliwia zrozumienie powyżej wymienionych metod, lecz ich zastosowanie w praktyce, nawet zakładając wykorzystanie możliwości EXCELA, w ekranowym trybie jego pracy, jest zadaniem trudnym i czasochłonnym, zaś dla metod zaznaczonych w tabeli pogrubioną czcionką wręcz niemożliwe (z racji wysokiego stopnia złożoności wykorzystywanych algorytmów).

Np. dobór rozkładu Johnsona do histogramu z prób, gdy wynik testu zgodności z rozkładem normalnym jest negatywny; w funkcji gęstości rozkładu Johnsona, należy dobrać parametry λ , ε , η .

$$f_1(X) = \frac{\eta}{\sqrt{2\pi}} \frac{1}{\sqrt{(X - \varepsilon)^2 + \lambda^2}} \exp \left\{ -0.5 \left[\gamma + \eta \ln \left(\frac{X - \varepsilon}{\lambda} + \sqrt{\frac{(X - \varepsilon)^2}{\lambda^2} + 1} \right) \right]^2 \right\}$$

Dopiero zastosowanie makr *Zestawu Farmaceutycznego STATISTICA* umożliwia pełne wykorzystanie metod wymienionych w tabeli 1 użytkownikom w przedsiębiorstwach farmaceutycznych, bez zaawansowanej znajomości statystyki.

**Dane wejściowe makr Zestawu Farmaceutycznego STATISTICA**

Tabela 2. Dane wejściowe makra WALIDACJA - wyniki pomiaru parametru jakościowego X produktu, w trakcie serii - kontrola IPC (po 4 pomiary w każdej pobranej próbce tabletek)

	1 ID Próbki	2 Seria 1	3 Seria 2	4 Seria 3
1	Parametr	X	X	X
2	Numer serii	1	2	3
3	Data	2007-04-01	2007-04-01	2007-04-01
4	1	3,28	3,32	3,34
5	1	3,31	3,3	3,3
6	1	3,3	3,31	3,34
7	1	3,3	3,35	3,28
8	2	3,34	3,35	3,36
9	2	3,33	3,31	3,35
10	2	3,3	3,3	3,33
11	2	3,31	3,28	3,27
12	3	3,35	3,34	3,32
13	3	3,32	3,33	3,35
14	3	3,34	3,3	3,33
15	3	3,26	3,32	3,26
16	4	3,33	3,34	3,34
17	4	3,29	3,33	3,32
18	4	3,36	3,31	3,28
19	4	3,35	3,33	3,34
20	5	3,32	3,29	3,27
21	5	3,26	3,33	3,29
22	5	3,33	3,31	3,33
23	5	3,34	3,29	3,28
24	6	3,29	3,3	3,3
25	6	3,32	3,31	3,36
26	6	3,31	3,3	3,28
27	6	3,31	3,32	3,26
28	7	3,28	3,34	3,33
29	7	3,33	3,3	3,3
30	7	3,33	3,35	3,26
31	7	3,28	3,32	3,25
32	8	3,3	3,33	3,33
33	8	3,28	3,33	3,29
34	8	3,34	3,24	3,29
35	8	3,3	3,34	3,29
36	9	3,34	3,31	3,36
37	9	3,25	3,31	3,36
38	9	3,3	3,34	3,29
39	9	3,3	3,20	3,28
40	10	3,3	3,27	3,36
41	10	3,3	3,31	3,31
42	10	3,28	3,2	3,37
43	10	3,34	3,33	3,3
44	11	3,33	3,34	3,35
45	11	3,32	3,34	3,32
46	11	3,28	3,3	3,31
47	11	3,33	3,26	3,37
48	12	3,31		
49	12	3,28		
50	12	3,31		
51	12	3,3		

W przypadku gdy chcemy przeanalizować więcej niż jedną serię (np. porównać dane z kilku serii) plik danych powinien mieć następujący format:



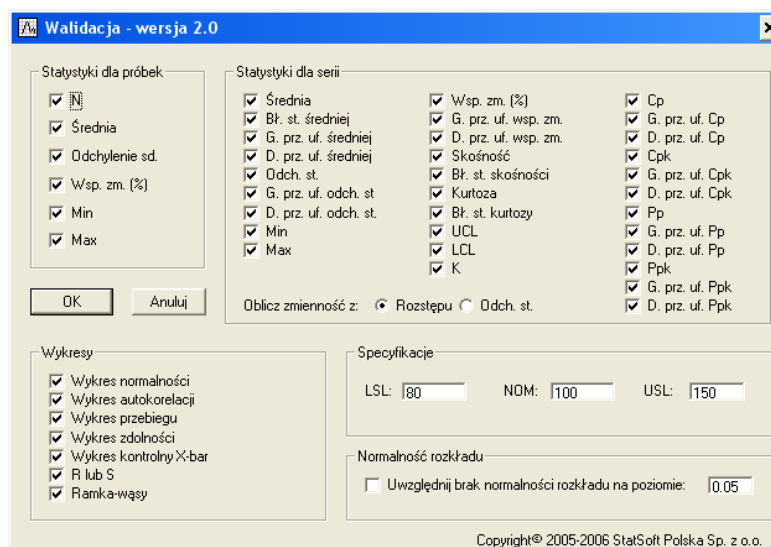
Tabela 3. Dane wejściowe dla makra OCENA STABILNOŚCI - wyniki pomiarów zawartości parametru jakościowego X produktu, po zakończeniu serii oraz po upływie 3, 6, 9, 12 miesięcy.

1 Czas	2 S1 12122005	3 Czas	4 S2 13122005	5 Czas	6 S3 14122005	
1	0	99.89	0	99.97	0	99.94
2	3	100.39	3	100.28	3	100.27
3	6	100.63	6	100.61	6	100.54
4	9	100.79	9	100.86	9	100.88
5	12	101.14			12	101.20

Tabela 4. Dane wejściowe dla makra PROFILE UWALNIANIA – pomiary stopnia uwolnienia substancji leczniczej z tabletki po 5, 10, 15, 20, 30, 60, 90 i 120 minutach.

1 Seria	2 Tabletka	3 P1	4 P2	5 P3	6 P4	7 P5	8 P6	9 P7	10 P8
		5.00	10.00	15.00	20.00	30.00	60.00	90.00	120.00
24102005	0	42.06	59.91	65.58	71.81	77.77	85.67	93.14	94.23
3	0	44.16	60.18	67.17	70.82	76.11	83.27	88.01	89.59
4	0	45.63	55.77	65.56	70.50	76.92	83.91	86.83	90.12
5	0	48.52	60.39	66.51	73.06	78.54	84.99	88.00	93.43
6	0	50.49	61.82	69.06	72.85	78.99	86.86	89.70	90.79
7	0	49.77	62.73	69.77	72.88	80.18	84.20	88.88	90.47
30112005	1	19.99	36.70	47.77	55.08	65.69	81.37	92.39	97.10
9	1	22.08	39.29	49.46	56.79	67.22	82.42	89.93	95.62
10	1	21.93	38.54	47.76	55.14	65.25	83.49	90.19	95.62
11	1	22.44	39.46	49.72	58.67	69.21	84.93	94.12	95.51
12	1	25.67	42.35	52.68	59.71	71.51	86.61	93.80	96.70
13	1	26.37	41.34	51.01	57.75	69.44	85.90	94.45	98.07
31112005	2	52.71	57.65	66.59	70.15	77.95	83.58	89.38	92.55
15	2	45.36	59.34	67.24	70.01	77.69	84.34	90.19	87.48
16	2	52.20	60.26	66.89	72.36	79.52	84.38	89.30	94.83
17	2	46.96	57.69	70.16	69.98	79.25	83.45	89.80	91.60
18	2	50.26	61.35	66.05	72.59	77.49	83.93	89.12	91.92
19	2	48.92	61.83	65.58	71.47	78.51	85.12	89.83	93.05

Sterowanie obliczeniami

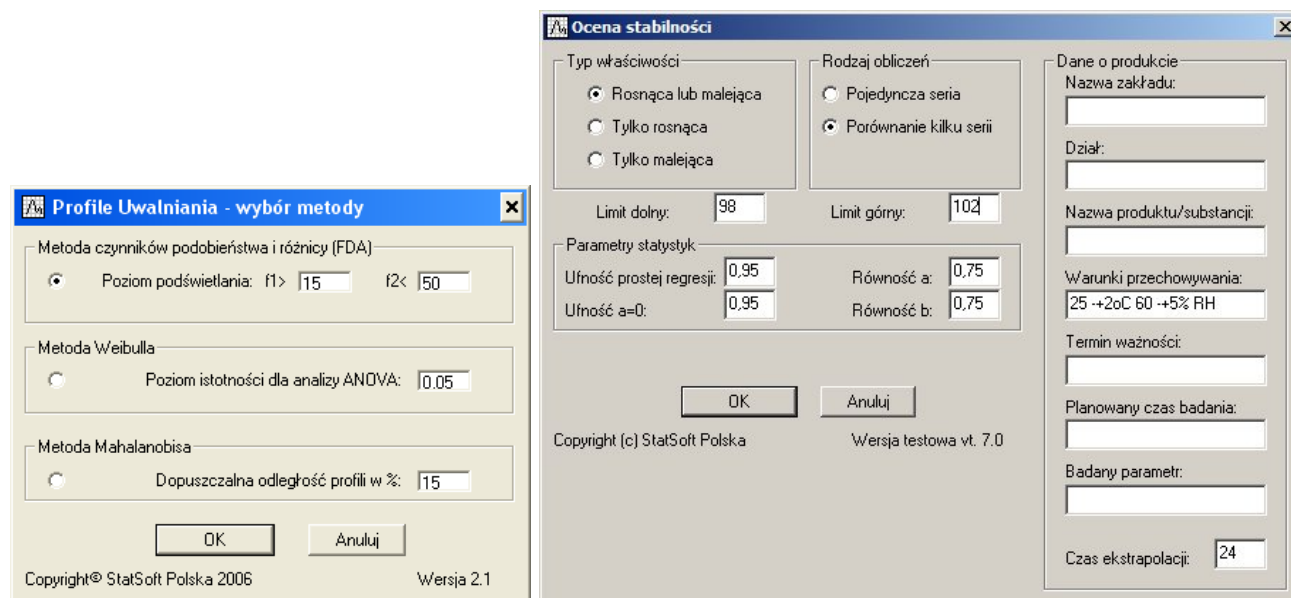


Rys. 1. Ekran sterujący makra WALIDACJA.



LSL, NOM, USL – limit dolny, wartość nominalna, limit górny wymagania dla parametru, względem którego badana jest zdolność jakościowa procesu,

Uwzględnij brak normalności rozkładu na poziomie 0,05 – przyjęty poziom istotności, którego przekroczenie przez wartość prawdopodobieństwa testowego, skutkuje odrzuceniem hipotezy o zgodności histogramu z prób z rozkładem normalnym.



Rys. 2. Ekran sterujący makr PROFILE UWALNIANIA oraz OCENA STABILNOŚCI.

Limit dolny, Limit górny – dopuszczalne wymagania (dolne i górne) dla wartości parametru jakościowego produktu w okresie jego ważności (dla badań stabilności),

Ufność prostej regresji – podana wartość definiuje szerokość przedziału ufności dla prostej regresji,

Ufność a=0 – poziomy ufności do testowania hipotez o braku zależności między X i Y,

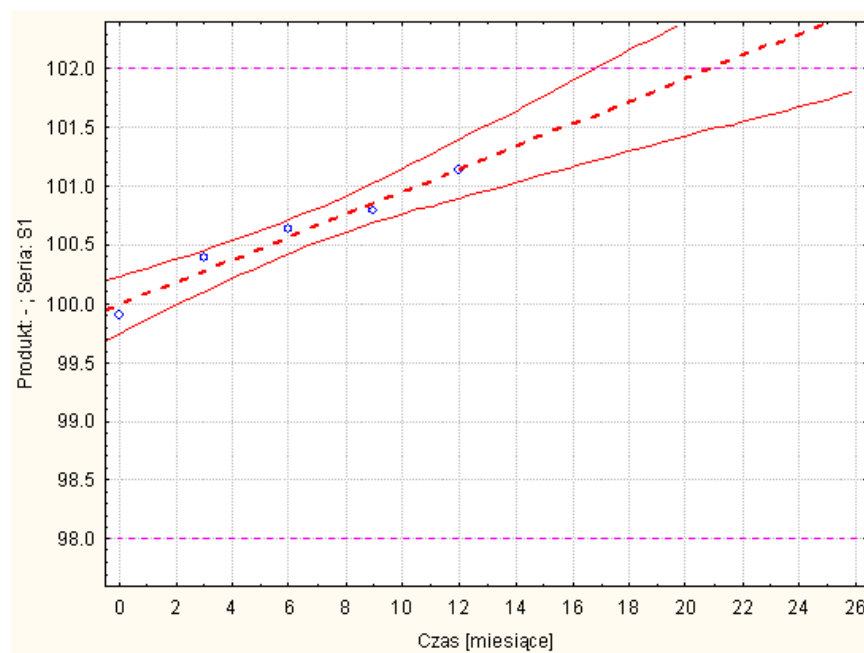
Równość a:, Równość b: – wartości wykorzystywane w testach porównujących współczynniki kierunkowe i wyrazy wolne prostych regresji - dla kilku serii,

f1> : f2< – wartości wymagane współczynnika różnicy oraz współczynnika podobieństwa, których spełnienie potwierdza podobieństwo krzywych uwalniania,

Poziom istotności dla analizy ANOVA – poziom istotności przyjęty do testowania zgodności parametrów skali, wyznaczonych dla różnych profili uwalniania metodą Weibulla.

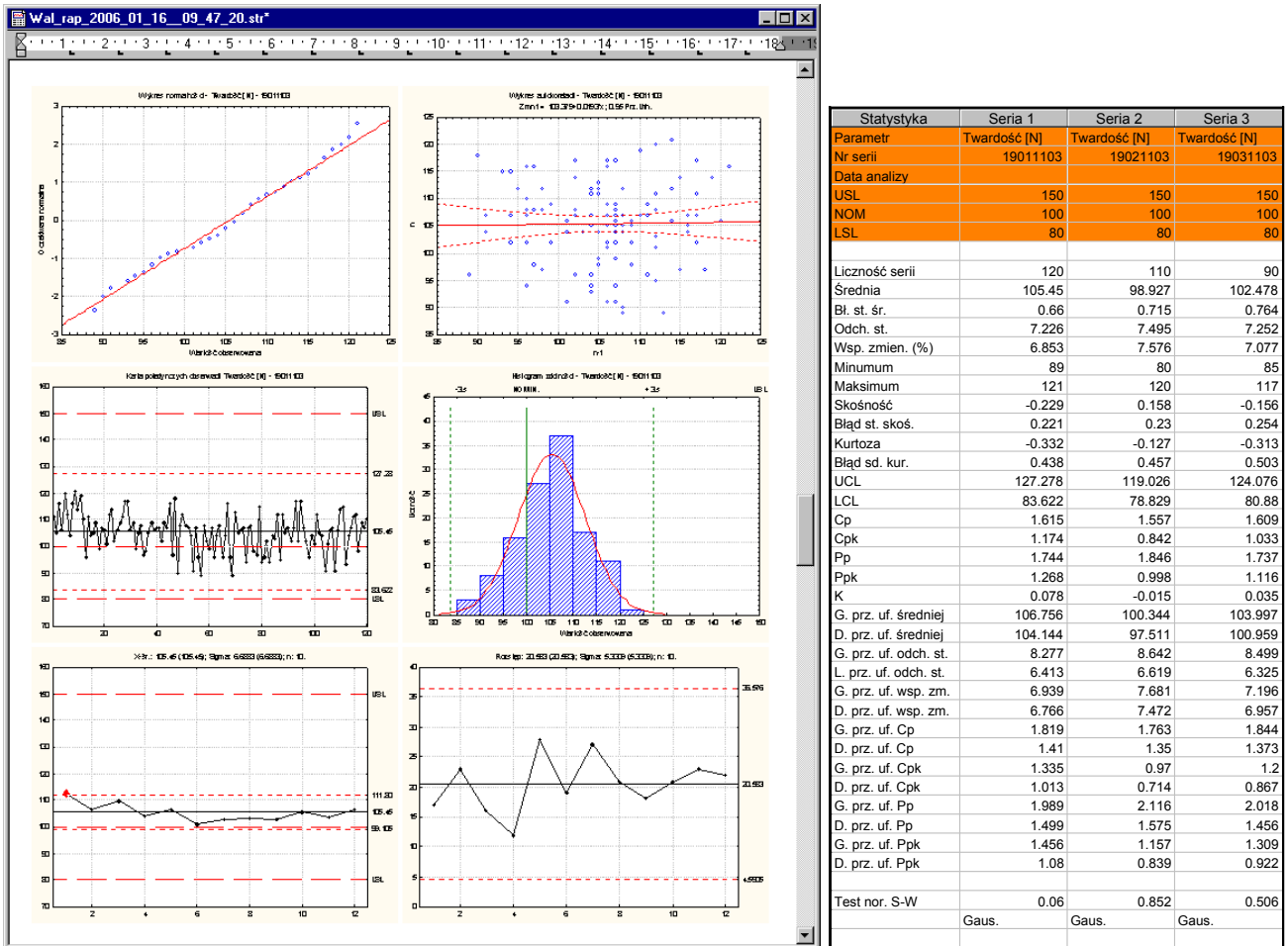


Raporty



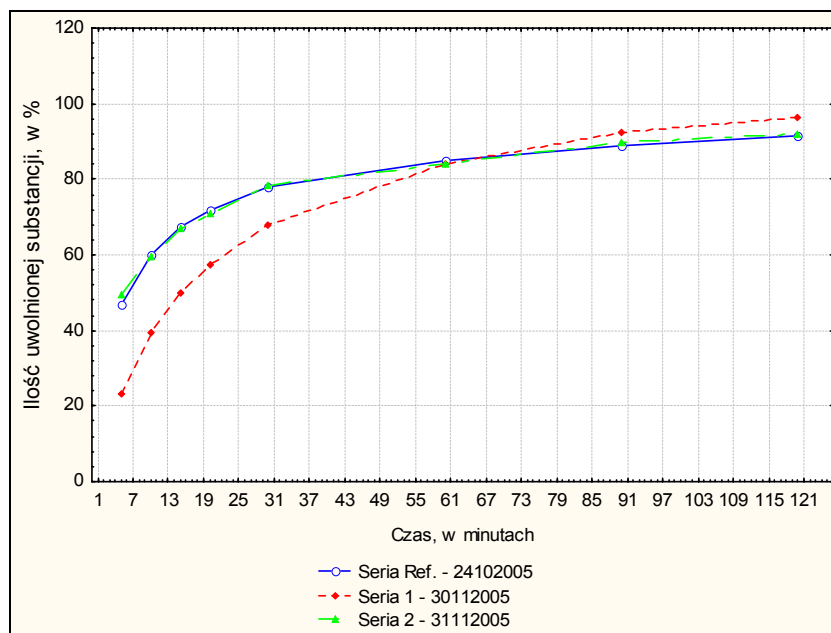
Parametry regresji liniowej:	S1	-	-	-	Wspólna linia regresji
Nachylenie linii regresji (a)	0.096	-	-	-	-
Wyraz wolny równania linii regresji (b)	99.991	-	-	-	-
Kwadrat współczynnika korelacji r^2	0.965	-	-	-	-
Czas przecięcia górnego limitu specyfikacji (USL)	16.81	-	-	-	-
Czas przecięcia dolnego limitu specyfikacji (LSL)	-	-	-	-	-

Rys. 3. Raport makra OCENA STABILNOŚCI (prosta regresji dla parametru jakościowego produktu $y=ax+b$, krzywe Neymana, czas przecięcia z USL).



- wykresy normalności i autokorelacji,
- karta pojedynczych obserwacji,
- histogram, karta kontroli procesu średnia-rozstęp,
- statystyki podsumowujące dla serii,
- współczynniki kwalifikacji,
- przedziały ufności.

Rys. 4. Raport makra WALIDACJA





1 Identyfikator serii	2 f1	3 f2
Seria: 1 - 30112005	16.23	42.11
Seria: 2 - 31112005	1.04	91.82

- krzywe uwalniania w porównywanych seriach,
- raport dla metody czynników podobieństwa i różnicy.

Rys. 5. Raport makra PROFILE UWALNIANIA.

Korzyści z zastosowania Zestawu Farmaceutycznego STATISTICA

1. Zestaw Farmaceutyczny STATISTICA umożliwia wykorzystanie zaawansowanych metod statystycznych w zadaniach, których wykonanie jest niezbędne dla uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zezwolenia na wytwarzanie, walidacji, rocznych przeglądów produktów – zgodnie z wymaganiami polskiego prawa farmaceutycznego.
2. Wysoka jakość raportów opracowań statystycznych uzyskiwanych dzięki makrom Zestawu Farmaceutycznego STATISTICA, zarówno jeżeli chodzi o treść, jak i ich formę, podnosi prestiż firmy u władz farmaceutycznych. W praktyce BIOTON S.A. raporty makr były niejednokrotnie przeglądane przez auditorów zewnętrznych oraz przez inspektorów władz farmaceutycznych. Ani razu nie zgłoszono do nich zastrzeżeń.
3. Zastosowanie makr Zestawu Farmaceutycznego STATISTICA przynosi duże oszczędności czasowe.

Przykład:

Przygotowanie metodą tradycyjną, tzn. wykorzystując procedury ZJ oraz EXCELA w ekranowym trybie jego pracy, raportu z oceny zdolności jakościowej procesu dla potrzeb walidacji procesowej oraz rocznego przeglądu produktu wymaga około 10 godzin pracy specjalisty dla jednego produktu. Jeżeli firma wytwarza 20 produktów leczniczych, to należy wykonać 40 raportów, co wymaga 400 godzin pracy specjalisty (około 2,5 osobo-miesiąca).

Stosując makro WALIDACJA, jesteśmy w stanie ograniczyć ten czas do 20 godzin. Na opracowanie jednego raportu potrzebujemy bowiem około 1 godziny (praktycznie jest to czas wprowadzenia danych wejściowych dla makra).

Przeglądy produktów wykonujemy co rok, zaś rewalidacje procesowe po każdej zmianie w procesie produkcji. Podobnie jest z zastosowaniem pozostałych makr. Koszt zakupu i wdrożenia makr zwraca się po 2-3 latach.

4. Makra Zestawu Farmaceutycznego STATISTICA gwarantują powtarzalność obliczeń oraz wnioskowania. Możliwość popełnienia błędów jest minimalna. Do pracy z makrami, można więc zatrudnić personel pomocniczy ze średnim wykształceniem, bez ryzyka obniżenia jakości wniosków z opracowań statystycznych.



-
5. Dzięki ekranom sterującym makr użytkownik w zależności od swoich potrzeb, może przygotowywać wiele wariantów raportów. Raporty mogą być wydrukowane w dwóch wersjach językowych do wyboru (po polsku i po angielsku), co ma duże znaczenie, jeżeli firma przygotowuje dokumentacje do rejestracji produktów leczniczych za granicą.
 6. Współpraca BIOTON S.A. ze StatSoft przy opracowywaniu, testowaniu i walidacji makr, podniosła stan wiedzy w firmie o metodach statystycznych, co przyniosło korzyści również w innych obszarach jej działania.