



PAT, CZYLI JAK UZYSKAĆ DOBRY PROCES?

Tomasz Demski, StatSoft Polska Sp. z o.o.

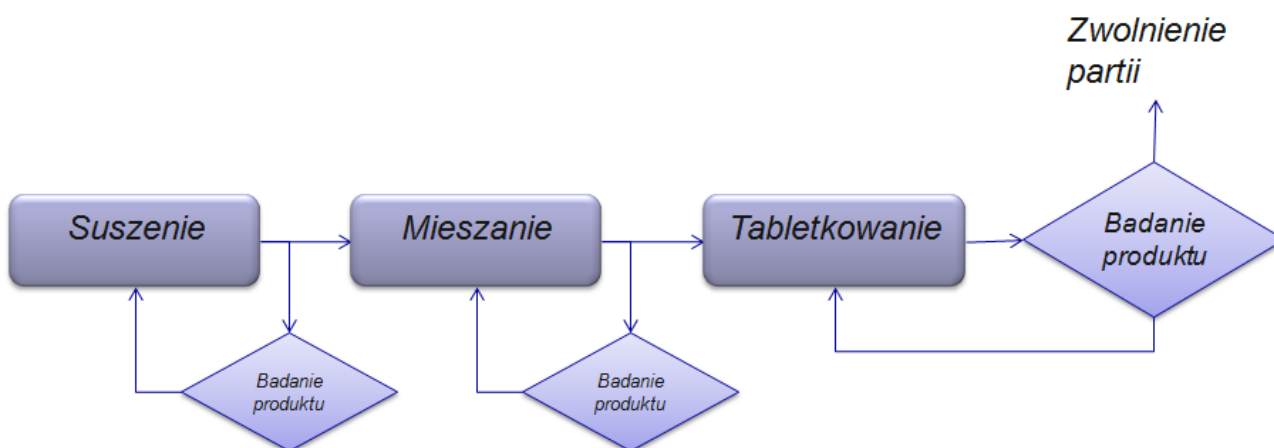
Ogólne omówienie PAT

Strategia *Process Analytical Technology* (PAT) została zaproponowana przez FDA w sierpniu 2002 r., a w 2003 r. została podjęta przez europejską agencję regulacyjną: EMA. PAT ma stanowić naukową, wykorzystującą analizę ryzyka podstawę do projektowania, wytwarzania i zapewnienia jakości w przemyśle farmaceutycznym. W zaleceniach dla przemysłu [1] FDA przedstawia następującą definicję PAT: „Systemy do analizy oraz sterowania procesami produkcyjnymi na podstawie wykonywanych w toku procesów pomiarów krytycznych parametrów jakości, cech dotyczących wydajności i właściwości surowców i materiałów w toku procesu. Celem ich stosowania jest zapewnienie odpowiedniej jakości produktu wynikowego po zakończeniu procesu.”

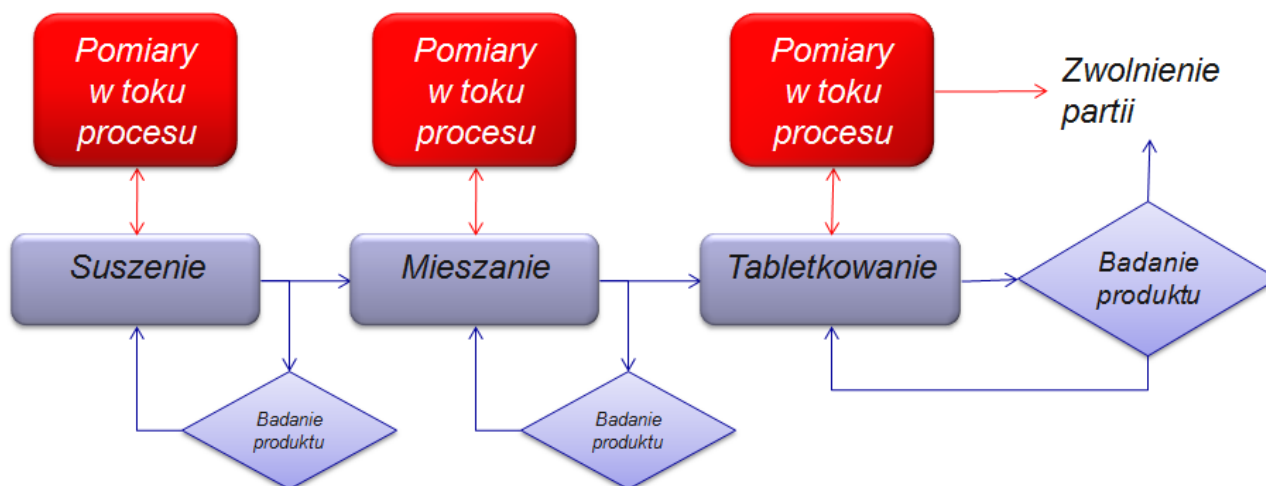
W tradycyjnym podejściu do zapewnienia jakości, stosowanym przed wprowadzeniem PAT, sterowanie procesem produkcyjnym odbywało się w oparciu o receptury, a spełnienie wymogów przez finalny produkt było zapewnione przez sprawdzanie samego produktu, innymi słowy kontrolę odbiorczą. To tradycyjnie podejście było skuteczne w dostarczaniu środków leczniczych o odpowiedniej jakości. Jednak jego wadą jest brak wsparcia i zaleceń dla udoskonalania receptur, wprowadzania innowacji, a także pogłębiania wiedzy o procesach.

Rola przemysłu farmaceutycznego w ochronie zdrowia i zapewnieniu wysokiej jakości życia jest niezwykle ważna. Ten fakt przekłada się na ogromne korzyści, jakie mogą przynieść udoskonalenia, najnowsze osiągnięcia nauki i inżynierii oraz najnowocześniejsze metody zapewnienia jakości, jeżeli zostaną wdrożone w tej dziedzinie. Ten fakt jest właśnie główną motywacją dla PAT – chodzi o to, aby ułatwić wprowadzanie innowacji i zachęcić przedsiębiorstwa farmaceutyczne do wprowadzania innowacji oraz nowych strategii zarządzania (często bardzo dobrze znanych i sprawdzonych w innych gałęziach przemysłu).

Na schemacie poniżej widzimy, jak (w pewnym uproszczeniu) wygląda sterowanie tradycyjnym procesem. Warto zwrócić uwagę na jedną sprawę: badanie produktu po każdym etapie procesu na ogół odbywa się w laboratorium, a wyniki tych badań dostępne są ze sporym opóźnieniem. Zazwyczaj wskazówka, iż coś należało by zmienić w kolejnych etapach produkcji, pojawia się po faktycznym zakończeniu procesu.



Schemat poniżej przedstawia proces po zastosowaniu PAT. Kluczowa zmiana polega na tym, że wykonujemy pomiary bezpośrednio w toku procesu, a wyniki samych pomiarów, jak również ich analizy są dostępne na tyle szybko, że na ich podstawie możemy dokonywać korekt w procesie. Bardzo ważną cechą PAT jest możliwość zwalniania partii w czasie rzeczywistym (ang. *real time release*, RTR)



Warto tu zwrócić uwagę na aspekt wykonywania pomiarów. Najczęściej stosuje się takie nowoczesne techniki jak: spektroskopia NIR, NMR i Ramana. Pozwalają one uzyskać wyniki bardzo szybko i w efekcie możemy np. na bieżąco obserwować postęp procesu mieszania, co umożliwia zakończenie go we właściwym momencie.

Do wdrożenia PAT potrzebny jest system zbierania pomiarów i udostępniania ich na potrzeby analiz: PAT opiera się na danych o procesie i bez danych nie ma mowy o jego wdrożeniu!

Ponadto wymagane są odpowiednie narzędzia statystycznej analizy danych. Po pierwsze do wykorzystania wyników spektroskopii NIR niezbędne są zaawansowane techniki wielowymiarowe (analiza składowych głównych). Po drugie procesy występujące przy wytwarzaniu środków leczniczych często są złożone, mają bardzo wiele właściwości, co powo-



duże, że ich monitorowanie wymaga zastosowania złożonych narzędzi analitycznych, takich jak wielowymiarowe, wielokierunkowe SPC, drzewa decyzyjne czy sieci neuronowe.

Oprócz zakresu metod statystycznych, ważny jest również aspekt praktycznej dostępności wyników analiz: powinny być one dostępne szybko i łatwo, tak aby osoby nadzorujące proces mogły podejmować decyzje na podstawie wyników analiz.

Warto zwrócić uwagę na powiązanie PAT z inną inicjatywą dotyczącą jakości i innowacji w przemyśle farmaceutycznym: *Quality by Design* (QbD), która została omówiona w artykule „Realizacja koncepcji *Quality by Design*” (zamieszczonym wcześniej w niniejszej broszurze). QbD stosujemy podczas projektowania procesu lub przy wprowadzaniu zmian do projektu. Dzięki QbD dowiadujemy się, jak stosować PAT na etapie wytwarzania: do których właściwości procesu, co jest ważne, co powinniśmy monitorować i jakie są dopuszczalne zakresy parametrów.

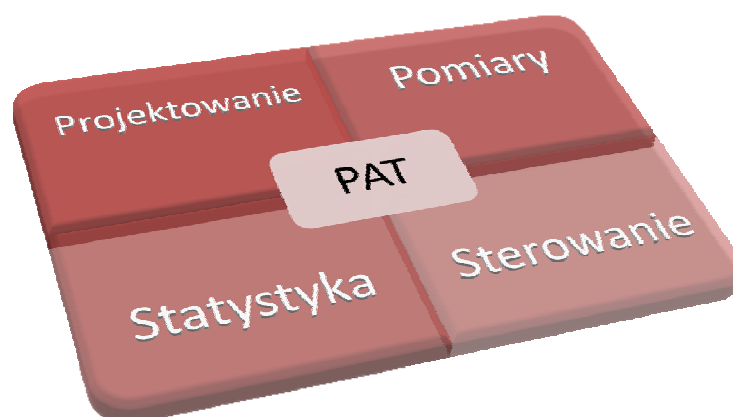
Najważniejsze korzyści z PAT to:

- ◆ skrócenie czasu cykli produkcyjnych,
- ◆ unikanie odrzuceń i ponownego przetwarzania,
- ◆ zwolnienia w czasie rzeczywistym,
- ◆ automatyzacja: bezpieczeństwo i mniej pomyłek,
- ◆ zwiększenie wydajności,
- ◆ opanowanie zmienności.

Składniki PAT

Składniki systemu PAT możemy podzielić na cztery grupy:

- ◆ Projektowanie
- ◆ Pomiary
- ◆ Statystyka
- ◆ Sterowanie





Na etapie projektowania wykorzystuje się:

- ◆ planowanie doświadczeń (DOE),
- ◆ data mining,
- ◆ FMEA, burza mózgów itp.,
- ◆ kwalifikacja,
- ◆ walidacja.

Mamy generalnie dwa rodzaje pomiarów: dotyczące przebiegu procesu zbierane w trakcie jego trwania i wyniki badań laboratoryjnych produktów uzyskanych po zakończeniu pewnego etapu produktu lub procesu.

Jeśli chodzi o dane dotyczące przebiegu procesu, to mamy dwie kategorie, różniące się poziomem komplikacji i sposobem wykorzystania:

- ◆ Pomiary właściwości procesu, takich jak: temperatura, ciśnienie, strumień substancji, prędkość wirnika itp. W tym wypadku mamy stosunkowo prostą sytuację i bezpośredni pomiar interesującej nas wielkości.
- ◆ Widma NIR, NMR i Ramana. W tym wypadku dostajemy macierz liczb opisującą widmo, wymagającą dosyć skomplikowanej analizy statystycznej (analizy składowych głównych), aby można było je interpretować i wykorzystywać. Jednak dane dają niezastąpioną możliwość uzyskania wglądu w proces, możemy np. dowiedzieć się, czy mieszanina jest już jednorodna, nie wykonując kłopotliwych, czasochłonnych i drogich badań laboratoryjnych.

Pomiary mogą być dokonywane:

- ◆ At-line: próbki pobierane z linii produkcyjnej i analizowane w pobliżu.
- ◆ On-line: próbka pobierana i analizowana poza ciągiem produkcyjnym.
- ◆ In-line: próbka badana na linii.

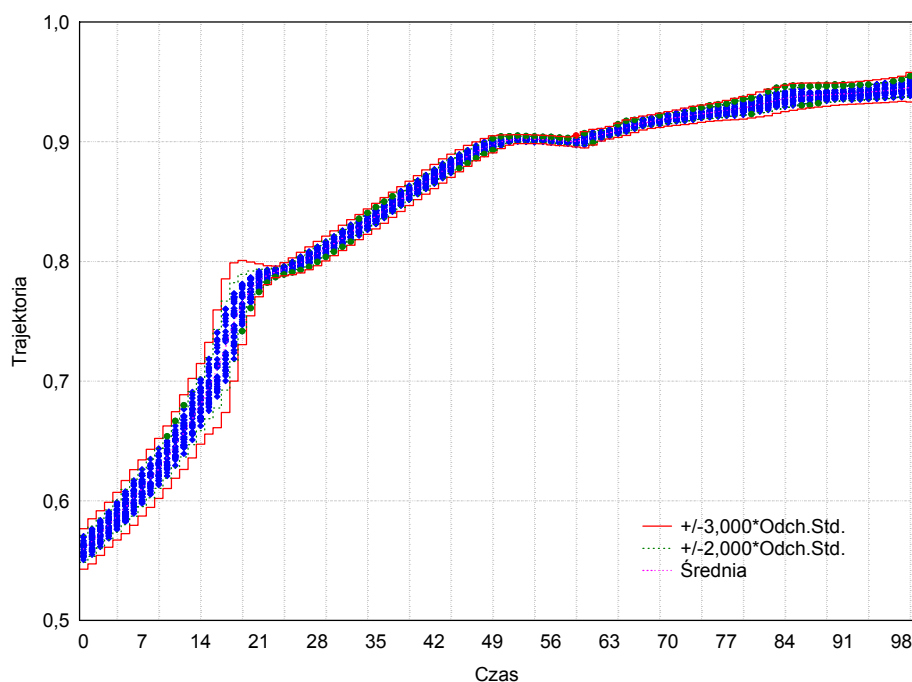
Jeśli chodzi o warstwę statystyczną to wykorzystujemy zarówno techniki jednowymiarowe (np. karty kontrolne Shewharta), jak i wielowymiarowe. Bardzo ważne jest, aby statystyka bezpośrednio wspierała prowadzenie procesu, co powoduje, że wymagana jest natychmiastowa dostępność wyników analiz statystycznych i powinny być one dostarczane „na biurko” osoby odpowiedzialnej za proces.

Sterowanie może dotyczyć monitorowania zmian kluczowych parametrów (znalezionych wcześniej np. za pomocą technik QbD) – i do tego celu najczęściej używa się klasycznych kart kontrolnych Shewharta. W przypadku złożonych procesów liczba takich kluczowych parametrów może być na tyle duża, że potrzebne będzie rozwiązanie umożliwiające korzystanie z np. 100 kart kontrolnych jednocześnie, takie jak *STATISTICA MAS*.

Najczęściej jednak monitorowanie będzie wykorzystywało techniki wielowymiarowe, dostosowane do specyfiki przemysłu farmaceutycznego. Chociaż są one skomplikowane pod względem obliczeniowym i koncepcyjnym, z punktu widzenia użytkownika



sprowadzają się do śledzenia trajektorii parametrów procesu w czasie (przykład takiego monitora widzimy na rysunku poniżej).



Wyniki analizy możemy wykorzystać do korekty ustawień procesu. Korekta ta może dotyczyć wcześniejszych etapów procesu i mówimy wtedy o sprzężeniu zwrotnym (ang. *feedback*) albo kolejnych etapów procesu: wtedy jest to sprzężenie wyprzedzające (ang. *feedforward*).

Rodzaje projektów PAT

Projekty PAT możemy podzielić na klasy w zależności od ich głównego celu. Pierwsza z tych klas to projekty, których głównym celem jest poznanie i zrozumienie procesu, a mówiąc dokładniej związków między właściwościami procesu, surowców i finalnego produktu. Zazwyczaj mamy mnóstwo danych powiązanych ze sobą, a tylko kilka wpływa w istotny sposób na jakość produktu. Stwierdzenie, co jest ważne, a co nie, jest bardzo użyteczne. Ponadto możemy wykryć przyczyny problemów z jakością bądź wydajnością procesów.

Celem projektu PAT może być również stworzenie modelu procesu, który powiąże parametry procesu z właściwościami produktu otrzymywanego na końcu procesu (lub po którymś jego etapie). Model procesu możemy wykorzystywać do przewidywania wyników procesu, sterowania procesem oraz optymalizacji ustawień dla procesu.

Warto też zwrócić uwagę na powiązanie celów projektu PAT z obecnym stanem procesu (zob. [2]). Otóż jeżeli mamy dopracowany proces, taki który jest dobrze znany, i nie ma problemów z jego jakością, to celem projektu PAT będzie poprawa jego wydajności.



W tym wypadku możemy stworzyć model procesu, a następnie na jego podstawie zoptymalizować ustawienie procesu.

Inaczej wygląda to w przypadku procesów wymagających poprawy jakości. W tym wypadku głównym celem projektu PAT jest wyeliminowanie problemów z jakością, a zwiększenie wydajności jest na drugim planie.

Z kolei w przypadku nowych procesów i produktów zaczynamy od zastosowania planowania doświadczeń (tj. podejścia QbD), a podejście PAT wykorzystywane jest przy opracowaniu procesu i przejściu do produkcji (ang. *scale up*). W tym wypadku korzystamy przede wszystkim z wyników badań laboratoryjnych. Modele możemy wykorzystać np. do optymalizacji stabilności uzyskiwanego produktu leczniczego.

Przebieg projektów PAT

Projekt PAT składa się zwykle z następujących etapów:

- ◆ Stworzenie systemu pomiarowego.
- ◆ Scalenie, uzgodnienie i operowanie na danych.
- ◆ Analiza danych.
- ◆ Zmiany organizacyjne.
- ◆ Walidacja rozwiązania.

Przy tworzeniu systemu pomiarowego należy pamiętać, iż spektroskopy NIR (i inne tego typu urządzenia) należy poddać dokładnym sprawdzianom, aby zapewnić odpowiednią jakość danych i zgodność wyników na podstawie analiz widm. Sprawdziany takie należy wykonywać nie tylko na początku projektu (przy instalacji i konfiguracji spektroskopów), ale regularnie (np. co pół roku) w trakcie użytkowania systemu pomiarowego.

Spektroskopy NIR oraz cały system wykonywania pomiarów wymaga kalibracji oraz dokładnego sprawdzenia. Przykładowo jeżeli spektroskopia NIR dotyczy tabletek poruszających się na pasie transmisyjnym, to warto sprawdzić, czy zmieniająca się pozycja tabletki wpływa na uzyskiwane wyniki. Wyniki takiego badania przedstawiono w artykule [3].

Warto zauważyć, że stworzenie systemu pomiarowego nie ogranicza się do zainstalowania czujników, spektroskopów NIR itp. Wymagane jest stworzenie systemu gromadzącego pomiary i uzgadniającego dane z różnych źródeł.

W standardowym podejściu zaczynamy od analizy biznesowej: zrozumienia danych, powiązania między rzeczywistością, a reprezentującymi ją danymi, innymi słowy dokładnego określenia procesu. Następnie zbieramy dane z przeszłości dotyczące „dobrych” i „złych” cykli procesów. Na podstawie tych danych tworzymy model procesu i oceniamy jego skuteczność. Na koniec opracowujemy sposób stosowania modelu dla nowych partii produktu.



Pierwszy projekt PAT realizowany w danym przedsiębiorstwie nie musi być trudny, wystarczy pamiętać o kilku wskazówkach:

1. Wybieramy stosunkowo prosty, znany proces (lub etap procesu) – nie zaczynamy od najtrudniejszego!
2. Projekt powinien dotyczyć procesu, dla którego mamy łatwo dostępne dane o dużej liczbie partii.
3. Nie należy oczekiwać wyników zbyt szybko, warto dać projektowi PAT odpowiedni czas, aby mógł on wykazać swoją użyteczność.
4. Potrzebne jest odpowiednie narzędzie do przetwarzania i synchronizacji danych.

Przykłady wdrożeń PAT

W tej części przedstawimy dwa projekty PAT, w których zaangażowany był StatSoft i w których do statystycznej analizy danych wykorzystywane były rozwiązania bazujące na *STATISTICA*.

Wytwarzanie tabletek

Projekt ten był jednym z pierwszych wdrożeń PAT. Dotyczy on typowego dla przemysłu farmaceutycznego procesu: wytwarzania tabletek. Również trudności, jakie pojawiły się podczas jego realizacji, używane narzędzia, a także korzyści, są typowe dla projektów PAT.

W tym konkretnym wypadku główną trudnością był dostęp i uzgodnienie danych. Otóż pomiary były przechowywane w dwóch zasadniczo różnych źródłach:

- ◆ Wyniki badań laboratoryjnych zapisywane były w systemie LIMS.
- ◆ Pomiary opisujące przebieg procesu były zapisywane w systemie typu *process historian*.

Oba te źródła danych są same w sobie dosyć skomplikowane, zwłaszcza gdy chcemy z nich skorzystać w statystycznej analizie danych (wymagane jest wtedy przekształcenie trudne do wykonania za pomocą typowych narzędzi), a dodatkowo żeby móc w ogóle rozpocząć analizę, należało połączyć oba źródła danych. Zauważmy, że z analiz mieli korzystać badacze, statystycy i technologowie, a nie specjaliści od baz danych.

Istotną, a jednocześnie typową dla projektów PAT trudnością była kwestia synchronizacji danych. Badania laboratoryjne finalnego produktu są oczywiście wykonywane po zakończeniu procesu, w zupełnie innym czasie niż pomiary parametrów procesu, a także z zupełnie inną częstotliwością.

Pierwszą – uzyskaną niejako przy okazji - korzyścią z projektu PAT było stworzenie jednolitego systemu (bazującego na *STATISTICA Enterprise*) udostępniającego zsynchronizowane dane o przebiegu procesu, badaniach w toku procesu i badaniach produktu.

Gdy dane stały się dostępne „na jedno kliknięcie”, użytkownicy mogli wykonywać ich statystyczną analizę – i faktycznie zaczęli wykonywać ją na zdecydowanie większą skalę.



Główny celem analiz było jednak zbudowanie modelu dla uwalniania substancji czynnej. Model taki udało się zbudować i zastosować do dwóch celów:

- ◆ przewidywania uwalniania,
- ◆ wykrywania przyczyn zmian profilu uwalniania dla poszczególnych partii.

Najważniejsze korzyści ze zrealizowanego projektu to pogłębiona wiedza o procesie i ściślejsza kontrola nad procesem.

Wytwarzanie szczepionki

W tym wypadku projekt był dużo mniej typowy. Przede wszystkim dotyczył biotechnologii, a konkretnie produkcji szczepionki. Produkcja ta jest procesem biologicznym trudnym do sterowania, modelowania i ogólnie opanowania. W tym wypadku konieczne było zastosowanie nowoczesnych technik data mining do uzyskania zadowalającego rozwiązania – warto jednak podkreślić, że uzyskano bardzo dobre wyniki.

Projekt miał następujące cele:

- ◆ optymalizacja ustawień,
- ◆ przewidywanie wydajności i jakości,
- ◆ dobranie optymalnych zakresów dla właściwości procesu,
- ◆ uzyskanie zrównoważonego, odpornego i zoptymalizowanego procesu.

Do zbudowania modelu wykorzystano drzewa regresyjne C&RT. W metodzie tej poszukuje się rozwiązania w postaci drzewa lub ciągu warunków postaci: „Jeśli parametr jest większy (mniejszy) od ..., to modelowana zmienna wynosi ...”. Metoda ta pozwala znaleźć złożone, nieliniowe zależności, a jednocześnie daje model łatwy w interpretacji. W szczególności pozwala nam wykryć przyczyny pewnych zdarzeń, np. dowiedzieć się, dlaczego pewne partie miały wyższą jakość lub wydajność niż inne.

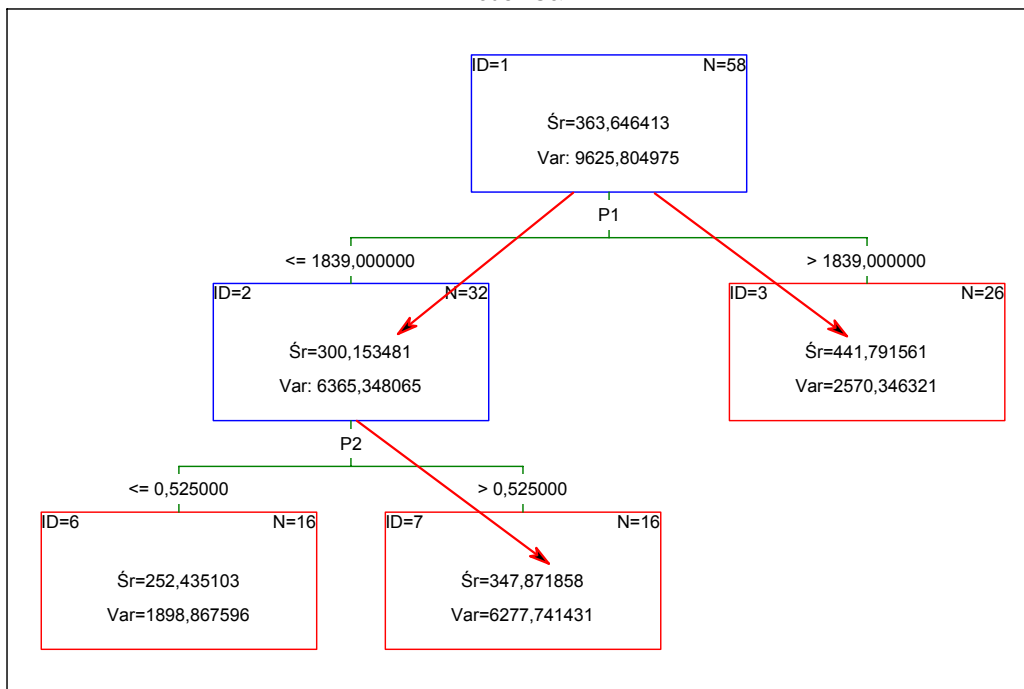
Dla przykładu rozważmy model uzyskany metodą C&RT. Na rysunku poniżej widzimy takie właśnie drzewo. I tak z modelu wynika, że zmienna Y przyjmuje wartości około 442, gdy parametr P1 jest większy od 1839. Natomiast gdy P1 jest mniejsze lub równe 1839 i jednocześnie P2 jest większe od 0,525, to zmienna wyjściowa wynosi około 348.

Pierwszym wynikiem modelowania było stwierdzenie, które parametry procesu są ważne, tzn. rzeczywiście wpływają na wynik procesu. Po uzyskaniu listy ważnych parametrów można było przystąpić do ustalenia optymalnego zakresu wartości tych parametrów, pozwalającego uzyskać pożądaną jakość i wydajność procesu.

Model drzew umożliwia łatwą optymalizację wielkości wyjściowych. W tym konkretnym przypadku jednocześnie zoptymalizowano dwie wielkości charakteryzujące proces. Po zastosowaniu zoptymalizowanych na podstawie modelu ustawień dla procesu udało się w zasadniczy sposób poprawić jakość procesu: przed optymalizacją około 31% partii nie spełniało wymogów odnośnie jakości produktu i wydajności, a po zastosowaniu optymalizacji tylko 3% partii było nieodpowiednich!



Drzewo dla Y
Liczba węzłów dzielonych: 2, liczba węzłów końcowych: 3
Model: C&RT



Podsumowanie

PAT ma umożliwić dostarczenie produktu niewymagającego kontroli odbiorczej, ponieważ jest wynikiem „dobrego procesu”. Dzięki wdrożeniu PAT można lepiej zrozumieć proces, zoptymalizować jego ustawienia, na bieżąco nim sterować. Ważną zaletą PAT jest również wsparcie dla modyfikowania receptur i wprowadzania innowacji. Wdrożenie PAT nie jest też tak trudne, jak mogłoby się wydawać na pierwszy rzut oka. Wszystko to razem powoduje, że na świecie wdrożenia PAT są coraz częstsze.

Literatura

1. PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance, dokument dostępny w portalu FDA www.fda.gov.
2. Radspinner D., 2004, Implementing PAT – Industry Example, dokument dostępny w portalu FDA www.fda.gov.
3. Cogdil R. P., Andreson C.A., Delgado-Lopez M., Molseed D., Chisholm R., Bolton R., Herkert T., Drennen J.K., 2005, Process Analytical Technology Case Study Part I: Feasibility Studies for Quantitative Near-Infrared Method Development, AAPS PharmSciTech 2005, 6 (2), www.aaspharmscitech.org.
4. Eames R., PAT Application using *STATISTICA Enterprise*, prezentacja dostępna na stronie www.statsoft.pl.