



USPRAWNIENIE WYKONYWANIA ANALIZ I TWORZENIA RAPORTÓW – STATISTICA ZESTAW FARMACEUTYCZNY

Michał Iwaniec, StatSoft Polska Sp. z o.o.

Wprowadzenie

Od kilkunastu lat stale rośnie ilość gromadzonych i analizowanych danych, a także liczba, zakres i złożoność tworzonych raportów. Jest to związane z jednej strony z ostrzejszymi wytycznymi dotyczącymi analizy danych, a z drugiej z ciągłą rozbudową systemów automatyki przemysłowej i systemów pomiarowych. To, czego powinniśmy oczekiwać od systemów informatycznych, to przejęcie od nas czasochłonnych i uciążliwych zadań, czyli automatyzacja. Oczywiście automatyzacja wiąże się z przygotowaniem odpowiedniego oprogramowania, które pozwoli na cykliczne obliczenia.

Przegląd rozwiązań

W przypadku przemysłu farmaceutycznego analiza danych stosowana jest w zasadzie na każdym etapie rozwoju leku, począwszy od badań nad nowym preparatem leczniczym, poprzez proces rejestracji, a skończywszy na rutynowej produkcji i przeglądach rocznych produktu. Stosunkowo nowym zagadnieniem, w którym analiza danych jest szczególnie ważna, jest PAT (*Process Analytical Technology*). Zagadnienie to z jednej strony jest dużym wyzwaniem dla przemysłu farmaceutycznego, ale z drugiej strony daje szansę na istotną zmianę w podejściu do jakości i wydajności procesów wytwarzania. PAT został szczegółowo omówiony w jednym z artykułów w niniejszej broszurze.

Kolejną dziedziną, gdzie duże korzyści może przynieść automatyczna analiza danych, są roczne przeglądy jakości produktu (*APR – Annual Product Review*). Jest to typowe zadanie, w którym cyklicznie, dla kluczowych parametrów produktów i procesów tworzone są raporty, potwierdzające odpowiednią jakość, a co za tym idzie bezpieczeństwo produktów. Narzędzie do przechowywania danych i tworzenia raportów opisane zostało w dalszej części broszury.

Trudno mówić o poprawnym podejściu do oceny produktu bez poprawnie przeprowadzonych pomiarów. Naturalne jest to, że nie znamy tego, czego nie mierzymy, ale gorszą sytuacją może okazać się błędnie podjęta decyzja w oparciu o nierzetelnie wykonane pomiary. Aby ustrzec się takiej sytuacji, niezbędna jest walidacja stosowanych metod



pomiarowych. Pozwoli ona zweryfikować, czy metoda nadaje się do założonego zastosowania, i podobnie, jak to jest w przypadku procesu produkcyjnego, pozwoli na poznanie słabych punktów metody i ich wyeliminowanie. Dla zagadnienia walidacji metod pomiarowych StatSoft opracował narzędzie automatyzujące obliczenia statystyczne, co zostało opisane w dalszej części broszury.

Na etapie badań czy też rejestracji leku w formie tabletek bardzo ważną analizą, zwłaszcza dla leków o długim czasie uwalniania, jest ocena podobieństwa profili uwalniania. Korzystając ze specjalnie przygotowanego do tego celu narzędzia (*Profile Uwalniania*), użytkownik po wprowadzeniu danych otrzymuje gotowy raport dla jednego z trzech zalecanych przez wytyczne testów. Dostępność kilku testów umożliwia pewniejsze potwierdzenie wyniku porównania. Program oraz zagadnienie porównania profili został szczegółowo opisany w dalszej części broszury.

W niniejszym artykule skupimy się na dwóch zagadnieniach, które również zostały zautomatyzowane i dotyczą obróbki danych z badań stabilności oraz danych zebranych w celu walidacji procesu produkcyjnego:

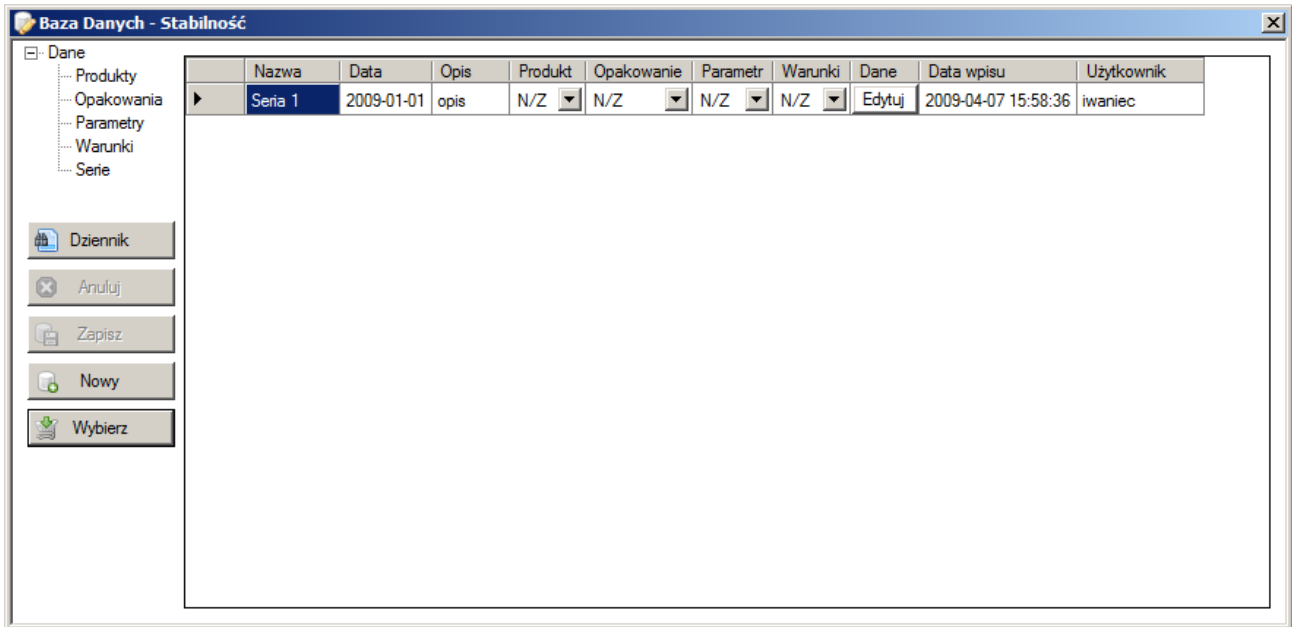
- ◆ Ocena Stabilności,
- ◆ Walidacja Procesu.

Każde z opisanych powyżej narzędzi zostało stworzone tak, aby spełnić wymagania użytkowników w tym zakresie, a część metod statystycznych została zaproponowana przez farmaceutów. Dzięki temu rozwiązania z *Zestawu Farmaceutycznego* odpowiadają na konkretne potrzeby przemysłu farmaceutycznego.

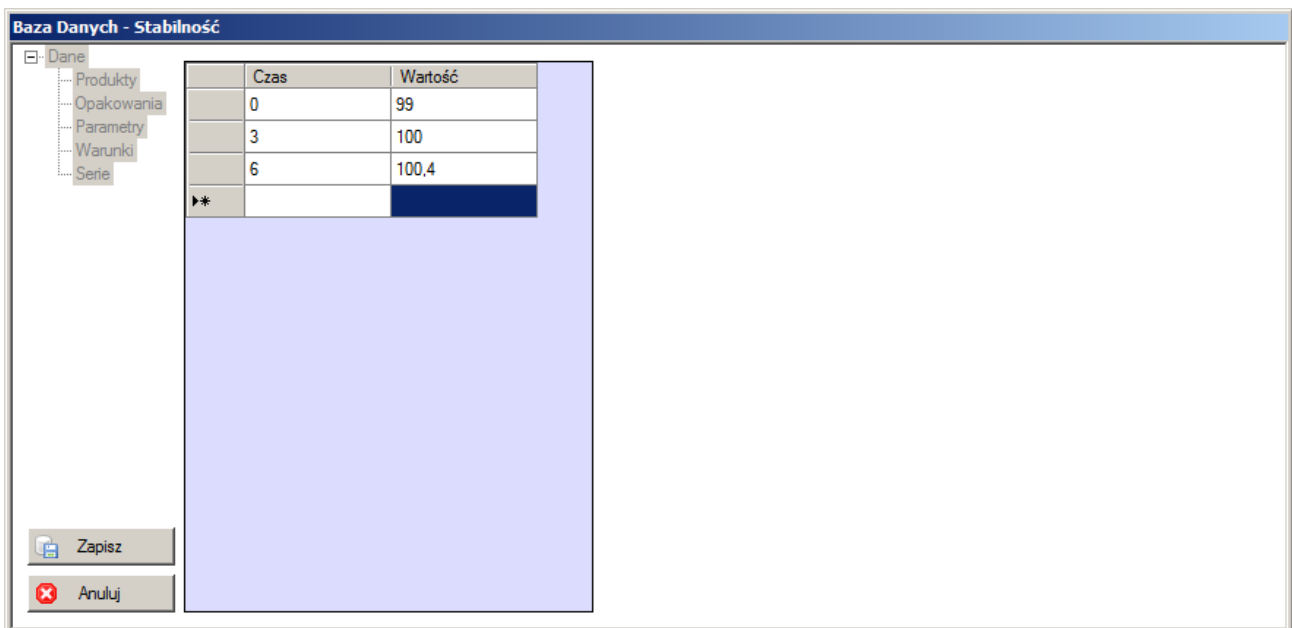
Obróbka wyników z badań stabilności

Badania stabilności oraz ocena wyników tychże badań są jedną z najważniejszych kwestii oceny jakości leku. Stabilność parametrów produktu jest oceniana na etapie jego tworzenia i jest pomocna w ocenie okresu przydatności. Badania stabilności są również szeroko stosowane dla leków znajdujących się na rynku w celu potwierdzenia ich niezmiennej jakości. Wynika stąd, że badania stabilności, podobnie jak np. roczny przegląd produktu, należą do grupy rutynowych badań i automatyzacja procesu oceny danych stabilnościowych jest cennym usprawnieniem całego procesu badań stabilności.

Aktualnie StatSoft dostarcza wersję 2.0 programu *Ocena Stabilności*, który różni się od poprzednich wersji wbudowanym mechanizmem do przechowywania danych. Teraz użytkownik może przeprowadzać analizy w oparciu o dane w plikach danych *STATISTICA* albo w oparciu o dane zgromadzone w specjalnie zaprojektowanej bazie danych. Dane do bazy wprowadzane są w łatwym do obsługi środowisku, którego przykład znajduje się poniżej.



Rys. 1. Okno do definiowania serii danych do analizy – etykiety.



Rys. 2. Okno do definiowania serii danych do analizy – dane.

Korzystając z powyższej funkcjonalności, użytkownik określa listę produktów, opakowań, badanych parametrów i warunków przechowywania, które następnie służą do zdefiniowania zbioru danych z badań stabilności. Każdy zbiór danych stabilnościowych jest definiowany oddzielnie i mogą zostać do niego przypisane jedynie te etykiety (np. nazwa produktu), które zostały wcześniej zdefiniowane w systemie. Takie rozwiązanie ma na celu zminimalizowanie pomyłek i niejednoznaczności w procesie gromadzenia danych i raportowania.



Zastosowanie bazy danych, oprócz porządku, jaki zostaje wprowadzony do systemu zapewnia również ścieżki audytowe (dzienniki zmian). Użytkownik korzystający z systemu ma dostęp do pełnego dziennika zmian, który pozwala prześledzić historię wpisów, począwszy od momentu utworzenia obiektu w bazie danych. Dla bardziej wymagających użytkowników istnieje możliwość takiego skonfigurowania systemu, aby miały do niego dostęp tylko osoby ze ściśle określonej grupy. Wszystkie te funkcje czynią system zgodnym z wymaganiami FDA w zakresie przechowywania danych do analizy.

Po wyborze danych, przesłaniu ich do głównego okna programu i ustawieniu odpowiednich opcji możemy wygenerować raport z oceny statystycznej wprowadzonych danych:

Rys. 3. Główne okno programu *Ocena Stabilności*.

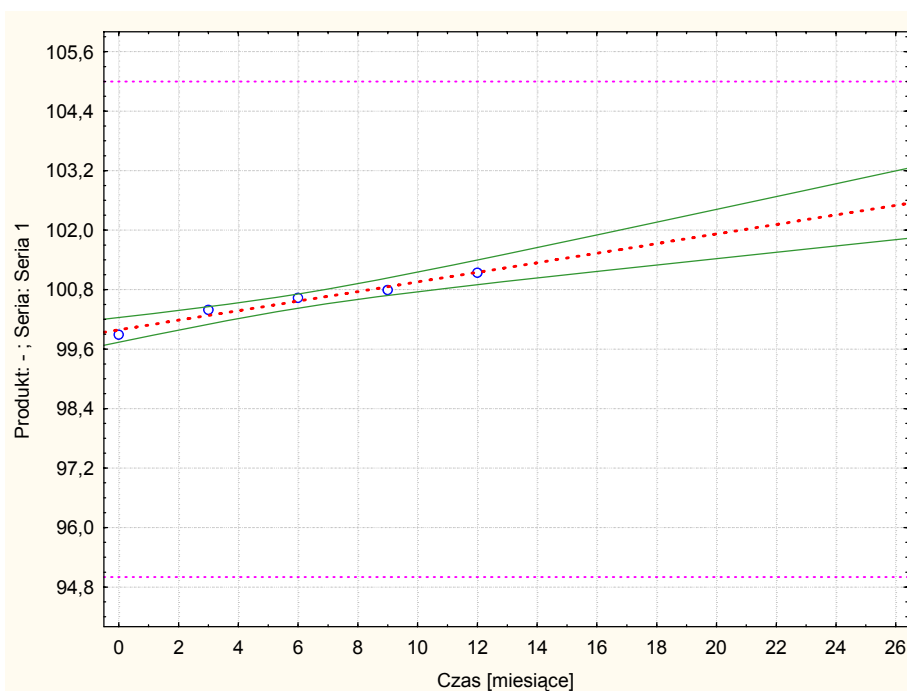
Opcje programu oraz przeprowadzane analizy statystyczne zostały przygotowane w oparciu o wytyczne zawarte w dokumencie [1]. Analiza stabilności polega na sprawdzeniu, czy po określonym czasie wszystkie parametry produktu, które zostały uznane za kluczowe, mieszczą się w zadanych limitach. Musimy więc ocenić, czy parametr(y) nie zmieniają się istotnie w czasie. Niestety naszym przeciwnikiem jest zmienność, która wynika z niedokładności pomiarów. Ponadto zazwyczaj oceniane są parametry chemiczne, co wiąże się z tym, że pomiary przeprowadzane są dla różnych obiektów, co również wprowadza zmienność. Biorąc dodatkowo pod uwagę fakt, że zazwyczaj mamy do czynienia z niewielką liczbą danych, dokument [1] sugeruje, że dla większości przypadków najbardziej odpowiednią analizą będzie analiza regresji liniowej. Mówiąc inaczej, do zebranych danych powinniśmy dopasować linię prostą metodą regresji liniowej, a następnie wyznaczyć dla niej obszar ufności (95%).



Opisana powyżej procedura może mieć jednak kilka wariantów, w zależności od tego, z jakimi danymi będziemy mieć do czynienia, i przed przystąpieniem do analizy musimy zadać sobie kilka pytań:

- ◆ Czy dane pochodzą z jednej czy z kilku serii produkcyjnych?
- ◆ Czy znamy kierunek zmian w czasie dla badanego parametru?
- ◆ Czy dane pochodzą z różnych warunków przechowywania?

Najprostszą analizą jest analiza danych pochodzących z jednej serii produkcyjnej i jednokowych warunków przechowywania. Przeprowadzamy w takim przypadku standardową analizę regresji z wyznaczeniem granic obszaru ufności i ostatecznym wynikiem jest czas przecięcia limitów przez granice obszaru ufności. Po wprowadzeniu danych i naciśnięciu przycisku *Start*, otrzymujemy gotowy raport. Pierwszym elementem raportu są informacje nagłówkowe dotyczące analizowanych danych. Kolejnym elementem jest zestawienie danych w postaci tabeli. Następnie wynik analizy regresji przedstawiany jest na wykresie.



Rys. 4. Przykładowy wykres stabilności parametru z granicami obszaru ufności.

Kolejnym elementem jest tabela z liczbowymi wynikami analizy regresji, z której między innymi można odczytać, po jakim dokładnie czasie linie oznaczające granice obszaru ufności przecinają założone limity.



| | |
|---|-------|
| Parametry regresji liniowej: | S1 |
| Nachylenie linii regresji (a) | 0,097 |
| Wyraz wolny równania linii regresji (b) | 99,98 |
| Kwadrat współczynnika korelacji r^2 | 0,99 |
| Czas przecięcia górnego limitu specyfikacji (USL) | 48,02 |
| Czas przecięcia dolnego limitu specyfikacji (LSL) | - |

Rys. 5. Przykładowa tabela wyników analizy regresji.

W tym miejscu należy zwrócić uwagę na to, że parametry linii regresji nie zawsze są istotne statystycznie. W szczególności podczas analizy zjawiska zmieniającego się w czasie ważny jest współczynnik kierunkowy. Jeżeli nie różni się on w sposób istotny od wartości 0, to oznacza to, że parametr nie zmienia się w czasie (a przynajmniej w oparciu o posiadane dane nie możemy zaobserwować wzrostu ani spadku). Kolejnym elementem raportu jest tabela z wynikami testu, który daje odpowiedź na pytanie, czy nachylenie prostej regresji jest istotnie różne od wartości 0.

| H0: $a=0$ dla $F < \text{Statystyki } F$. | | | | | |
|--|-------------------------|-------------------------|-------|--------------|------------------------------|
| Seria | Liczba stopni swobody 1 | Liczba stopni swobody 2 | F | Statystyka F | Hipoteza odrzucona (TAK/NIE) |
| S1 | 1 | 3 | 82,24 | 10,13 | TAK |

Rys. 6. Przykładowa tabela wyników testu sprawdzającego istotność nachylenia prostej regresji.

Wytyczne [1] dopuszczają również analizowanie danych stabilnościowych pochodzących z kilku serii, ale pod warunkiem, że nie ma pomiędzy nimi dużych różnic. W przypadku parametrów zależnych od czasu i ocenianych za pomocą prostej regresji o podobieństwie mówimy, jeżeli współczynniki kierunkowe i wyrazy wolne są sobie równe w sensie statystycznym. W przypadku, kiedy do programu zostaną załadowane dane dla kilku zmiennych, wtedy na początku program przeprowadza test porównujący współczynniki kierunkowe oraz wyrazy wolne.

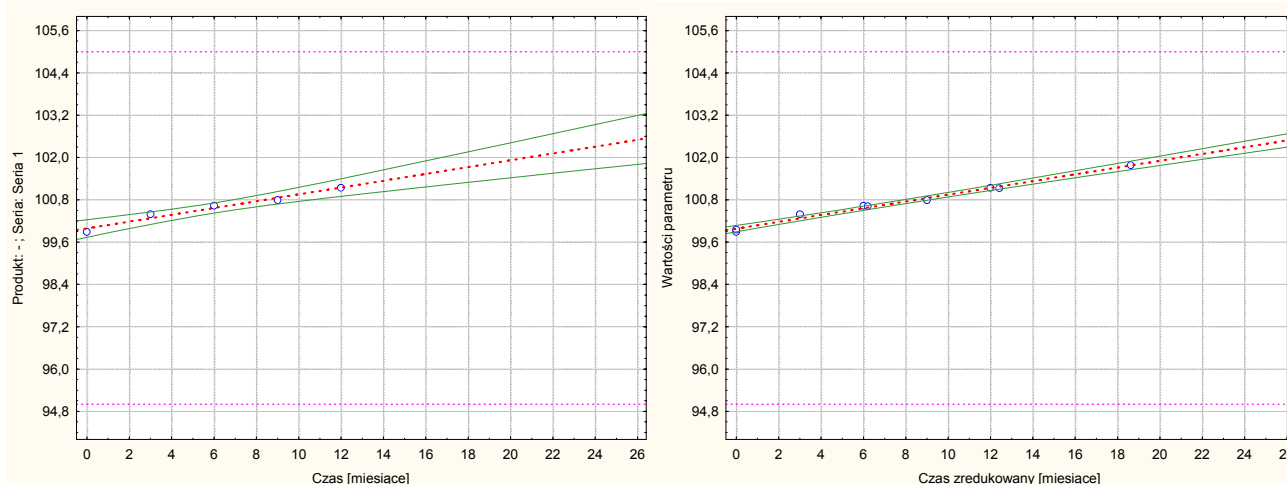


| Hipoteza H0: Brak istotnej różnicy między liniami regresji dla $F < \text{Statystyki F}$. | | |
|--|-------------------------|-------------------------|
| - | H0: $a_1=a_2=\dots=a_n$ | H0: $b_1=b_2=\dots=b_n$ |
| Liczba stopni swobody 1 | 1 | 1 |
| Liczba stopni swobody 2 | 5 | 6 |
| Statystyka F | 1,692 | 1,621 |
| F | 47,328 | 151,311 |
| Hipoteza odrzucona (TAK/NIE) | TAK | TAK |

Rys. 7. Przykładowa tabela wyników testu sprawdzającego równoważność danych z kilku serii.

Jeżeli test wykaże, że dane są ze sobą porównywalne, wtedy zostaną potraktowane tak, jakby pochodziły z jednej serii. W przeciwnym wypadku analiza stabilności jest przeprowadzana dla każdej z serii oddzielnie, a jako ostateczny wynik przyjmowany jest najkrótszy czas przecięcia granic obszarów ufności z limitami.

Kolejną opcją zaproponowaną w wytycznych jest możliwość wyboru rodzaju zmian analizowanej właściwości. Oznacza to, że jeżeli analizujemy parametr, który z czasem będzie się zmniejszał, to powinniśmy wyznaczyć jedynie dolną granicę obszaru ufności (zmiany w drugą stronę nie są dla nas istotne). Jeżeli jednak nie mamy wiedzy na temat kierunku zmian parametru, wtedy standardowo zaznaczamy opcję dla typu właściwości *Rosnąca lub malejąca* i rozpatrujemy w analizie granice dwustronnego obszaru ufności.



Rys. 8. Przykład redukcji czasu.

Ponadto jeżeli mamy do czynienia z danymi dla różnych warunków przechowywania program daje możliwość redukcji (transformacji) czasu dla danych, np. z warunków przyspieszonych do warunków długoterminowych, i analizowania danych łącznie. Z praktycznego



punktu widzenia umożliwia to zwiększenie liczby danych, które są użyte do analizy, przez co zawężane są granice obszaru ufności dla prostej regresji. Powyżej na rys. 8 znajduje się porównanie analizy dla 5 danych z warunków długoterminowych oraz analizy z dodatkowymi 4 danymi pochodzącymi z innych warunków przechowywania.

W celu usprawnienia interpretacji wyników na końcu każdego z tworzonych raportów znajduje się krótkie podsumowanie dla wyników przeprowadzonych analiz w formie komentarza.

UWAGI:

Dla badanej serii istnieje współzależność między badanym parametrem a czasem przechowywania produktu leczniczego na poziomie ufności 0,95.

Badana seria w zakresie badanego parametru spełnia wymagania specyfikacji stabilnościowej po okresie przechowywania 12 miesięcy.

Badany produkt leczniczy z 95 % prawdopodobieństwem będzie spełniał wymagania specyfikacji stabilnościowej po okresie przechowywania 48,4 miesięcy.

Rys. 9. Przykładowy komentarz do obliczeń.

Obróbka wyników dla walidacji procesu

Walidacja procesu produkcyjnego, podobnie jak walidacja metody pomiarowej, ma na celu potwierdzenie jego wysokiej jakości oraz „stabilności” kolejnych serii. Potwierdzenie to musi być oparte na konkretnych dowodach, jakimi są dane pochodzące z pomiarów rozmaitych parametrów, które wcześniej zostały uznane za krytyczne dla wytwarzanego produktu.

W trakcie obróbki danych walidacyjnych po pierwsze należy zweryfikować, czy wskazują one na odpowiednią jakość w obrębie serii produkcyjnej. Zazwyczaj wykazujemy wysoką jakość poprzez wskaźniki zdolności, takie jak C_p (ang. *Capability Index*). Przed przystąpieniem do obliczenia wskaźników zdolności, należy wcześniej sprawdzić odpowiednie założenia, gdyż w przeciwnym przypadku ich wartości mogą być mylące.

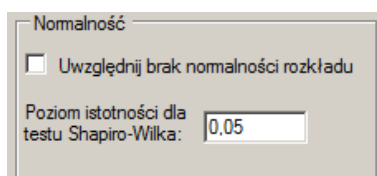
Standardowo analiza zbioru danych powinna rozpocząć się od obliczenia prostych statystyk opisowych oraz stworzenia wykresów pomagających zinterpretować zbiór danych. Ma to na celu wstępne zapoznanie się z danymi, zweryfikowanie ewentualnych grubych błędów i wstępne zapoznanie się z położeniem, rozrzutem i rozkładem danych. Na tym etapie polecane są takie wykresy jak: histogram czy też wykres ramka-wąsy.

Przed obliczeniem wskaźników zdolności powinniśmy sprawdzić, czy zbiór danych spełnia odpowiednie założenia, które zapewnią poprawność obliczeń. Musimy odpowiedzieć na pytania, czy:

- ◆ rozkład danych jest podobny do rozkładu normalnego,
- ◆ dane są stabilne w czasie,
- ◆ dane nie wykazują autokorelacji.



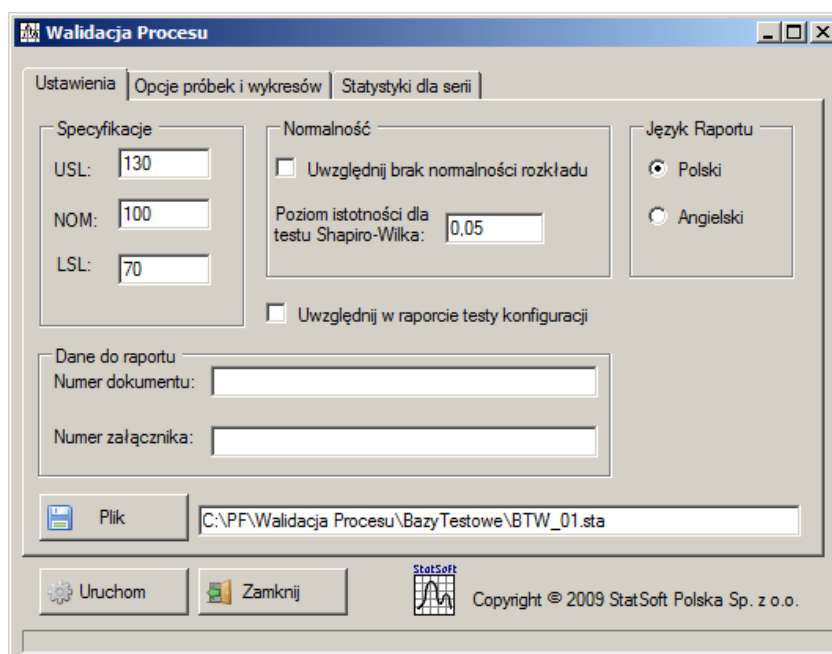
Do sprawdzenia rozkładu normalnego zaleca się utworzenie wykresu normalności oraz przeprowadzenie testu Shapiro-Wilka. Jeżeli założenie o normalności nie zostanie spełnione, wtedy wartości współczynników zdolności obliczone w standardowy sposób będą błędne. Zastosowanie ogólnej metody obliczeniowej umożliwiającej poprawne obliczenie wskaźników dla dowolnego rozkładu jest trudne bez odpowiedniego narzędzia. Dlatego też w programie *Walidacja Procesu* użytkownik ma możliwość wybrania takiej opcji i program sam wykona odpowiednie obliczenia.



Rys. 10. Opcja wyboru dowolnego rozkładu w programie *Walidacja Procesu*.

Sprawdzanie stabilności danych w czasie realizowane jest za pomocą kart kontrolnych Shewharta. W celu poprawnej weryfikacji stabilności w oparciu o tradycyjne karty kontrolne powinno zostać również spełnione założenie o normalności rozkładu. Jeżeli jednak użytkownik wybrał opcję uwzględniania dowolnego rozkładu, wtedy karty kontrolne zostaną również odpowiednio zmodyfikowane.

Ocena braku autokorelacji odbywa się na wykresie rozrzutu, na którym przedstawiona jest zależność pomiędzy n a $n-1$ elementem w danych. Jeżeli na wykresie rozrzutu nie można zaobserwować zależności, oznacza to, że nie ma związku pomiędzy następującymi po sobie pomiarami, czyli nie ma autokorelacji.

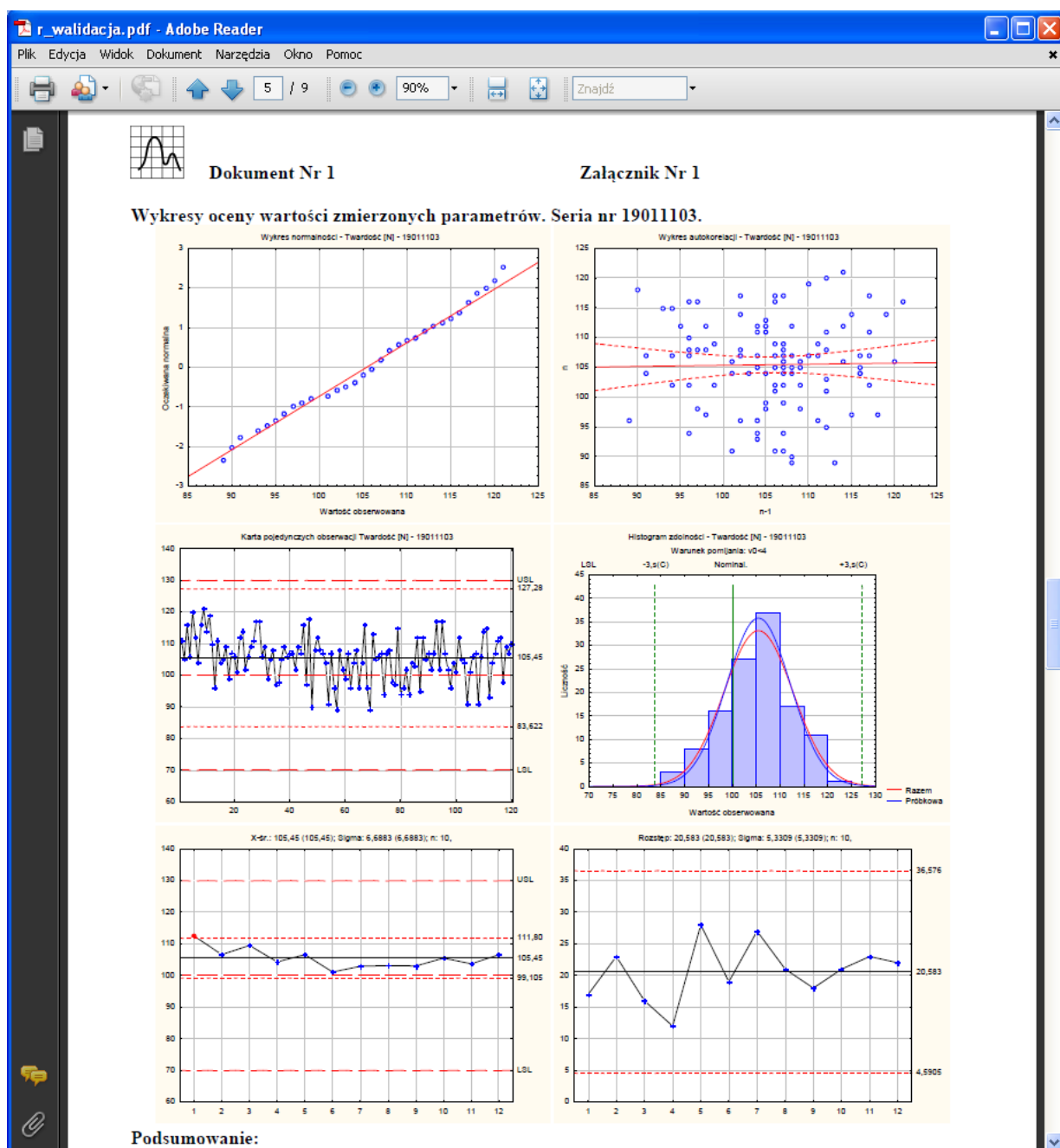


Rys. 11. Przykładowe okno programu *Walidacja Procesu*.

Opisane wyżej analizy statystyczne odnoszą się do pojedynczej serii produkcyjnej, natomiast aby potwierdzić jakość całego procesu, serie muszą być co najmniej dwie. Pozwoli to



porównać wyniki otrzymane w kolejnych seriach, dzięki czemu będzie można potwierdzić powtarzalność procesu. W programie *Walidacja procesu* do tego celu została zaproponowana analiza wariancji, która porównuje wartości średnie dla danych pochodzących z różnych serii. Ponadto przeprowadzany jest test na jednorodność wariancji w poszczególnych seriach, czyli sprawdzane jest, czy rozrzut danych nie zmienia się w istotny sposób. Jeżeli oba testy nie wykażą różnic, wtedy z bardzo dużym prawdopodobieństwem będzie można powiedzieć, że proces jest powtarzalny.



Rys. 12. Przykładowy raport utworzony w programie *Walidacja Procesu*.

Z powyższego opisu metod statystycznych wynika, że do poprawnej oceny (walidacji) procesu produkcyjnego potrzebny jest bardzo szeroki zakres analiz statystycznych, co



powoduje, że osoba tworząca raport w sposób ręczny potrzebuje szerokiej wiedzy statystycznej, jak również dużo czasu na przygotowanie i zebranie analiz. Program *Walidacja Procesu* dostarcza użytkownikowi gotową propozycję szablonu analizy danych i automatycznie przetwarza dane i wstawia je do raportu. Jedyne, co pozostaje użytkownikowi, to odpowiednie przygotowanie pliku danych, załadowanie ich do okna programu, ustawienie specyfikacji i utworzenie raportu. Dzięki temu środek ciężkości analizy danych zostaje przesunięty z przetwarzania danych na ich analizę i wydobywanie użytecznej wiedzy o procesie. Powyżej znajduje się przykładowe okno programu oraz część raportu zapisana w *STATISTICA* w formacie PDF.

Każdy raport z walidacji procesu, podobnie jak w przypadku oceny stabilności, jest zakończony komentarzem podsumowującym jego jakość.

Wnioski:

Wnioskowanie o zdolności jakościowej procesów jest możliwe.

Seria 1 - 19011103:

Proces niedokładny, precyzyjny, odpowiedni, czyli jest zdolny jakościowo.

Seria 2 - 19021103:

Proces dokładny, precyzyjny, standardowy, czyli jest zdolny jakościowo.

Seria 3 - 19031103:

Proces dokładny, precyzyjny, standardowy, czyli jest zdolny jakościowo.

Rys. 13. Przykładowe wnioski dla walidacji procesu.

Literatura

1. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use, „Evaluation for stability data”, ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2003.