

Automatizace ve farmaceutickém průmyslu

Příspěvek naznačuje některé aspekty zavádění automatizace a inovací ve farmaceutickém průmyslu v souvislosti s lékovou regulací.

Úvod

Současná úroveň automatizace ve farmaceutickém průmyslu poskytuje značný prostor k zavádění nebo inovacím automatizačních prostředků. Přesto investice farmaceutických firem do průmyslové automatizace neodpovídají tomuto potenciálu. V dalším textu se jeho autor pokouší nalézt příčiny konzervativního chování farmaceutických firem ve vztahu k inovacím v oblasti průmyslové automatizace.

Prostředí pro podnikání ve farmaceutickém průmyslu

Farmaceutický průmysl je řazen mezi tzv. *life sciences*, tedy obory s dopadem na zdraví lidí a lidské životy. Z povahy definice léčivého preparátu jde o produkt určený k vyléčení živého organismu z nemoci nebo ke zlepšení kvality jeho života. Je zřejmé, že tato oblast podnikání je více než leckterá jiná předmětem zájmu těch institucí, které chrání spotřebitele. Takové instituce konstituuje každá ekonomika. V České republice je institucí tohoto druhu Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), zřízený Ministerstvem zdravotnictví ČR. Tento ústav je v současnosti odrazem instituce, která existuje v Evropské unii pod označením *European Medicines Agency* (EMA). Světově nejznámější agenturou na tomto poli je *Food and Drug Administration*, působící v USA (FDA). Uvedené a podobné úřady definují tzv. správné praxe, jejichž prostřednictvím vytvářejí prostředí *lékové regulace*. Léková regulace na jedné straně představuje nástroj pro zajištění standardu kvality léků pro pacienta, na druhé straně ale významně omezuje prostor pro podnikání. Jedním z uváděných cílů lékové regulace je vytvořit prostředí, v němž lze vyrábět léky vysoké jakosti při přijatelných nákladech.

Evropská léková regulace a její dopady na automatizaci

Zaměříme se nyní na teritorium, které je nám nejbližší, tedy na Českou republiku a její nejbližší okolí, tedy Evropskou unii. Kromě základních zákonů a prováděcích vyhlášek jsou správné praxe vymezeny sadou pokynů SÚKL. Tyto pokyny se dělí do skupin podle oblasti regulace. Těmito oblastmi jsou (bez nároku na úplnost) výroba, distribuce, výdej a prodej, klinické hodnocení, re-

gistrační řízení, správná laboratorní praxe, správná praxe v kontrolní laboratoři a hlášení nežádoucích účinků léčiv (tzv. farmakovigilance). Struktura obdobných pokynů platných v EU je podobná a je dostupná na internetu jako tzv. *Eudralex* (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/eudralex_en.htm). Z celé struktury Eudralex se zaměříme na část 4 (vol. 4) s názvem *Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use* a její dodatek 11 (*Annex 11 Computerised systems*). Tento dodatek, převzatý do českých podmínek jako Doplněk 11 *Systémy řízené počítačem* k pokynu VYR-32 SÚKL *Pokyny pro správnou výrobní praxi*, vytváří základní rámec pro zavádění a inovace automatizačních prostředků ve farmaceutickém průmyslu. Další text je věnován ustanovením uvedeného doplňku a částečně celého pokynu a problematice jejich uplatňování při zavádění a inovacích v oblasti průmyslové automatizace ve farmaceutickém průmyslu. Pro úplnost na tomto místě ještě zmiňme americký *Code of Federal Regulation*, označovaný zkratkou CFR. Z celého CFR je pro farmaceutický průmysl zajímavý oddíl 21 *Food and Drugs*. Kromě toho, že tento oddíl představuje americkou obdobu struktury Eudralex, je zde část 11 (*Part 11 Electronic Records; Electronic Signatures*, která v evropských podmínkách nemá přímou obdobu. Právě pro neexistenci evropského pokynu pro elektronické podpisy a pro globalizaci trhu je tato část amerického předpisu významná i pro evropské a české farmaceutické firmy.

Kvalifikace a validace – základní pojmy lékové regulace

Při zaměření se na kteroukoliv oblast spadající pod lékovou regulaci se lze setkat s pojmy kvalifikace a validace. Náplň uvedených pojmů vyčerpávajícím způsobem specifikuje Doplněk 15 *Kvalifikace a validace* pokynu VYR-32. Tento článek se omezí na jejich zjednodušené definice.

Kvalifikace představuje prokázání technické způsobilosti výrobních prostředků k určitému účelu. Rozlišuje se kvalifikace *instalační, operační a provozní* (angl. *installation, operational, performance*) – podle toho, zda se kontroluje rozsah a správnost instalace, funkční způsobilost nebo celková výkonnost konkrétního technického prostředku. Pro úplnost doplníme, že v praxi se prostředky zpravidla kvalifikují všemi třemi stupni.

Validace je systematická činnost směřující k dosažení vysokého stupně pravděpodobnosti, že určitý produkt nebo proces bude vyhovovat předem stanovaným kritériím nebo

mezím. Z povahy definice je validační činnost zaměřena hlavně na farmaceutické produkty. Validovat lze *prospektivně*, tedy před uvedením preparátu na trh, *retrospektivně*, tedy s využitím údajů získaných za určité období existence preparátu na trhu, nebo *konkurenčně* (souběžně, angl. *concurrent*), tedy na prvních šaržích vyrobených pro trh.

Smyslem lékové regulace, kvalifikace a validace je vytvořit podmínky pro maximální standardizaci jakosti farmaceutických přípravků.

Z uvedených definic se může zdát, že v zájmu validace je pokud možno rychlé zavádění automatizačních prostředků, protože výkonný automatizační prostředek může zajistit standardní kvalitu produktu. Realita však není vždy taková, jak by se mohlo na první pohled zdát.

Proces zavádění automatizačních prostředků ve farmaceutickém průmyslu

Proces zavedení či inovace prostředků průmyslové automatizace je vedle kvalifikace a validace spojen s analýzou rizik, resp. analýzou dopadů tohoto procesu prováděnou na různých úrovních.

Rekvalifikace

Změna v technických prostředcích zpravidla znamená konec platnosti kvalifikace daného prostředku. Platnost kvalifikace a její rozsah se vyjadřují v kvalifikační zprávě, která se vztahuje k danému zařízení. Uživatel musí plánovat nové kvalifikace jako součást implementačního projektu, resp. jako podmínku pro zahájení výroby na rekonstruovaném prostředku. Vzhledem k tomu, že pro kvalifikační činnosti je třeba plánovat čas, prostředky a často i materiál, bývá efektivnost inovace posuzována z pohledu nutné rekvalifikace.

Dopad na stávající procesy

Zavedení nebo inovace automatizačních prostředků málokdy zachovává všechny dosavadní procesy beze změny. Buď nové prostředky vyloučí některé manuální zásahy, nebo urychlí některé elementární procesy či je zavedení automatizačního prostředku spojeno s procesem označovaným jako *re-inženýring*.

Co se týče náhrady lidské činnosti průmyslovou automatizací, posuzuje se vedle jiného vlastní schopnost sdělit dodavateli, co, jak a za jakých okolností dělá dosavadní obsluha daného výrobního prostředku. Do analýzy rizik pak vstupují takové faktory jako schopnost plně nahradit člověka automatem,

kvalita specifikace požadavků, kvalita programátorské práce.

Náhrada starého regulátoru novým prostředkem může být spojena s obavou, že nová, stabilnější regulace může negativně ovlivnit výsledný produkt. Tradiční přístup stanovuje, že výrobu určitého produktu je možné označit za validovanou, jestliže se nastavenými postupy vyrobí tři šarže vyhovující specifikaci. Farmaceutický výrobce tedy ví, že na dosavadním technickém vybavení s jeho vlastnostmi (např. kolísání regulované teploty či průtoku vzduchu) vyrábí produkt vyhovující specifikaci, ale nemusí mít jistotu, že na zařízení s dokonalejší regulací bude produkt stejný. Určité výkyvy regulované veličiny mohou někdy napomáhat dosahování současné kvality produktu. Inovace automatizačních prostředků s sebou nese potřebu revalidace nynějších produktů vyráběných na určitém zařízení. Pokud se určité zařízení využívá k výrobě širší palety produktů, může vzniknout potřeba revalidovat všechny takové produkty. V krajním případě může být vyvolána nová registrační procedura daného preparátu, a to ve všech zemích, ve kterých se příslušný produkt prodává.

Reinženýring dosavadních procesů bývá účinným nástrojem k řízení produktivity nebo nákladů, ze své podstaty ale vyvolává potřebu revalidace všech procesů, které jsou spojeny s touto částí technologického zařízení, ve které se reinženýring provádí. Do analýzy rizik pak vstupují očekávané přínosy na jedné straně a náklady spojené s reinženýringem pro nové prostředky, cena programátorů) i nepřímou (revalidace, nová registrace, stabilitní studie, nutná odstávka technologického zařízení po dobu rekonstrukce) na straně druhé. Reinženýring bývá efektivně spojován s nákupy a instalací nového technologického zařízení, v takovém případě se ale diskuse o prostoru pro zavedení či inovaci automatizačních prostředků odsouvá, protože nové vybavení je zpravidla vybaveno moderními prostředky průmyslové automatizace.

Dopad na předpisovou dokumentaci

Předpisovou dokumentaci představují jednak tzv. standardní operační postupy (SOP), podle nichž postupují pracovníci při obsluze strojů nebo při výrobě konkrétních přípravků, jednak tzv. šaržová dokumentace (operační list, záznam o šarži, technologický reglement, angl. *batch record*). Regulační požadavky stanovují, že dokumentace musí být relevantní aktuálním technickým prostředkům. Změna v dokumentaci spotřebovaného na vypracování samotného projektu jejího zavedení. Vzhledem k tomu, že předpisová dokumentace má být součástí kvalifikací a validací, může změna v dokumentaci vyvolat potřebu revalidovat sortiment vyráběný na příslušném výrobním prostředku.

Dopad na záznamovou dokumentaci

Záznamovou dokumentaci představují především různé formy záznamů o průběhu výroby konkrétních šarží (operační listy, záznamy o šarži, angl. *batch record*). Do této dokumentace obsluhy zapisují dosažené hodnoty sledovaných veličin, popř. přikládají záznamy z automatizačních zařízení (grafy, zprávy a hlášení) ve formě příloh. Skutečnost, že inovace přináší nový záznam nebo některé skutečnosti zobrazuje jinak, může vyvolat potřebu revize záznamových dokumentací, v krajním případě i nového registračního řízení.

Vyhovění požadavkům

Stejně jako v jiných oblastech, i ve farmacii platí, že nové věci se hodnotí z pohledu nejnovejších norem (standardů, pravidel). V praxi to znamená, že by každý projekt změny měl být hodnocen z pohledu Doplněku 11. Ten v poslední (dosud neplatné) verzi klade velký důraz na funkce souhrnně označované jako tzv. *audit trail*, tedy schopnosti dohledat historii vkládání „kritických dat“, nejlépe i s důvody pro takové změny. Protože není jednoznačně stanoveno, co pod *audit trail* spadá a co ne, vzniká obava vzbuzující dojem, že nový systém by měl zaznamenávat každý údaj vložený obsluhou. Takovému požadavku je obtížné vyhovět běžnými prostředky průmyslové automatizace, a je nutné volit složitější řešení i relativně jednoduchých úloh. Přitom Doplněk 11 hned ve svém úvodu zdůrazňuje, že „je potřebné posuzovat, zda obsluha neztrácí dříve obvyklý těsný kontakt s některými aspekty systému a v důsledku toho si přestává uvědomovat nutnost svého odpovědného začlenění do procesu“. Dále Doplněk 11 stanovuje, že „tam, kde je nahrazován manuální postup, mají být oba postupy používány po určitou dobu paralelně jako součást testování a validace“. Těmto požadavkům lze zpravidla obtížně vyhovět.

Elektronický podpis

V poslední době je v podstatě hitem uplatňovat „21CFR11“, přeloženo do češtiny, posuzovat nová řešení z pohledu elektronických záznamů a elektronického podpisu. Obava, že nový systém bude muset splňovat požadavky na elektronické záznamy a elektronické podpisy na jedné straně vede dodavatele k poskytování dokonalejšího řešení, na druhé straně u uživatelů vyvolává rezervovanost k inovacím v oblasti průmyslové automatizace, protože elektronické záznamy a podpisy pro ně představují další položku, kterou je nutné zohlednit v procesu kvalifikace a validace nového systému. Výsledkem je, že cena nabízeného současného řešení převyšuje racionální velikost investice právě z důvodu zavedení funkcí pro elektronické záznamy a elektronické podpisy, resp. z důvodu vedlejších investic, které zabezpečí tyto funkce ze strany firemní infrastruktury.

Pragmatický přístup

Farmaceutický průmysl často vyzdvihuje „osvědčené postupy“ a „kontakt s materiálem“. To pravděpodobně souvisí s tím, že dosavadní procesy jsou validované a validace pro farmaceutického výrobce znamená prostředky vložené specificky do validace. Zavést prostředky průmyslové automatizace znamená do určité míry znehodnotit dosavadní investice do validace a potenciální ztrátu vědomí „osobní kontroly nad procesem“.

Jak podpořit inovace průmyslové automatizace ve farmaceutickém průmyslu?

Na uvedenou otázku není jednoduchá odpověď. Ve farmaceutickém průmyslu dochází k přirozené inovaci při instalaci nových strojů či celých technologických linek nebo při obměnách dosavadního technologického zařízení. To při délce fyzického života strojního parku patnáct i více let neznámá nijak bouřlivou inovaci v oblasti průmyslové automatizace. Rychlejší obměnu automatizačních prostředků mohou podpořit tyto faktory:

- předložení rozboru úspory nákladů v důsledku zavedení nebo inovace automatizačních prostředků,
- vnímání potřeb uživatele, schopnost omezit vedlejší dopady na validované procesy,
- spolupráce s uživatelem v oblasti validace automatizovaných systémů,
- znalost předpisů platných pro farmaceutický průmysl ze strany integrátorů systémů,
- citlivý přístup při zavádění či inovaci automatizačních prostředků: např. vytvoření indikátorů se stejnými vlastnostmi, jaké má současný systém, může eliminovat potřebu revize dokumentace či revalidace procesu.

Podpora inovací z pohledu regulačních autorit

Na tomto místě je nutné konstatovat, že regulační předpisy nevznikají pro „omezování svobody“ farmaceutických firem, ale jako rámec efektivního inovačního procesu. FDA označuje svoje předpisy jako „cGMP“, kde malé *c* vyjadřuje *current*, tedy aktuální či současná pravidla správné výrobní praxe (*Good Manufacturing Practice* – GMP). Samotný 11. díl 21. svazku, tedy „21CFR11“, vznikl jako reakce na podněty výrobců farmaceutických produktů, které se týkaly urychlení a zjednodušení práce s dokumentací, jež je nutnou součástí registračního řízení. Dlužno podotknout, že rámec vytvořený 11. dílem byl od jeho zrodu v roce 1997 tak složitý, že farmaceutické výrobce spíše odrazoval od efektivního používání elektronických záznamů. Na základě připomínek z průmyslu tedy FDA vydala v roce 2003 pokyny pro průmysl, kde vysvětlila některé pojmy a způsoby použití vytvořených pravidel v praxi tak, že se tato pravidla stala pro průmysl relativně přijatelná.

Podobně lze v současnosti sledovat snahu o podporu výrobců v boji proti lékovým falzifikátům a laciným náhražkám, a to na obou březích Atlantického oceánu. Jde v podstatě o postup spočívající v mediálních kampaních, označování léků značkou původu (obdobu tzv. kolkování, které je v současnosti běžné např. u alkoholických nápojů) nebo v nastavování pravidel pro tzv. PAT, což je označení pro *Process Analytical Technology*, tedy analytické provozní přístroje přímo spojené s výrobním procesem.

Zdá se, že naznačené iniciativy nenacházejí očekávanou reakci v průmyslu. To může souviset jednak s nepochopením textů vypracovaných směrnic, jednak s obavami z přístupu inspektorů kontrolujících dodržování pravidel správné výrobní praxe (GMP). Zde se objevuje další prostor pro podporu inovace ve farmaceutickém průmyslu do-

datavatelí automatizačních prostředků a integrátoři automatizačních systémů spočívající v porozumění dané problematice a předpisům s touto problematikou souvisejícím a v těsné spolupráci s inspekčními orgány. Smyslem by mělo být pomoci inspektorům pochopit moderní přístupy a podporovat uživatele při kvalifikovaných oponenturách vznikajících předpisů přenášením zkušeností z již realizovaných řešení.

Literatura:

- [1] –: *Pokyny pro správnou výrobní praxi* [on-line]. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Praha. Dostupné z <<http://www.sukl.cz/vyroba-leciv>>.
- [2] –: *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union (Eurealex)* [on-line]. European Commission. Dostupné z <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/eudralex_en.htm>.

- [3] –: *CFR Title 21 – Food and Drugs: Parts 1 to 1499* [on-line]. U. S. Food and Drug Administration. Dostupné z <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm>>.
- [4] –: *Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and Application* [on-line]. U. S. Food and Drug Administration. Dostupné z <<http://www.fda.gov/CDER/guidance/5667fn1.pdf>>.
- [5] –: *International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce – IMPACT* [on-line]. WHO. Dostupné z <<http://www.who.int/impact/en/>>.
- [6] –: *Office of Pharmaceutical Science (OPS) Process Analytical Technology (PAT) Initiative* [on-line]. U. S. Food and Drug Administration. Dostupné z <<http://www.fda.gov/CDer/OPS/PAT.htm>>.

Milan Turinský
(m.turinsky@tiscali.cz)

Siemens pro farmacii, biotechnologie a potravinářství

Společnost Siemens nabízí svým zákazníkům ve všech oborech průmyslu široký sortiment produktů i služeb v oblasti automatizace a současně zázemí silného obchodního partnera.

Od koncepce, přes realizaci až po podporu při provozu

Svým zákazníkům může společnost Siemens pomoci radou již při projektování budov pro nová technologická zařízení – lze tak např. zlepšit parametry celého výrobního provozu nebo závodu z hlediska elektromagnetické slučitelnosti. Samozřejmě je podpora ze strany týmu technických expertů, a to jak v České republice, tak i v zahraničí. Tento tým pomáhá zákazníkům při vlastní realizaci projektů i při následném provozování zařízení. Společnost Siemens má zkušené pracovníky, kteří mohou pomoci např. výrobcům v oboru biotechnologií při problémech s posuzováním technologického postupu i zařízení a při hledání příčin kontaminace produktů. K dispozici jsou rovněž specializovaná pracoviště společnosti, která u zákazníků vykonávají např. měření v oblasti elektromagnetické slučitelnosti pro nalezení příčin různých „záhadných“ efektů. Zákazníkům v oborech chemie a farmacie společnost Siemens nabízí také vlastní vývoj technologického postupu a potřebného výrobního zařízení.

Spolu se širokou paletou služeb a podpory zákazníků společnost Siemens nabízí též velké množství různých produktů. Firmu vy-

budovanou „na zelené louce“ dokáže připojit k vedení vysokého napětí, umí dodat veškeré komponenty nutné pro automatizaci výrobního procesu a je schopna provoz vybavit i veškerou technikou z oblasti automatizace technického zařízení budov (např. kontrola vstupu, systémy klimatizace a vytápění či protipožární zabezpečení).

Koordinovaná nabídka zařízení a systémů v rámci TIA

Pro firmy z farmaceutického a potravinářského průmyslu i pro provozovatele biotechnologií je zajímavá kompletní nabídka komponent pro automatizaci technologických procesů. V této oblasti společnost Siemens nabízí od operátorské úrovně, přes řídicí systémy, snímače, akční členy a inteligentní přístroje z oboru nízkonapěťové spínací techniky až po motory vše, co je pro automatizaci procesů nezbytné. Důležitou skutečností přitom je, že již dlouhá léta tyto komponenty nevyvíjí odděleně, ale že je jejich vývoj koordinován v rámci její vlastní koncepce plně integrované automatizace (*Totally Integrated Automation – TIA*). Principy TIA jsou uplatněny také v systému pro řízení spojitých technologických procesů Siemens Simatic PCS 7 (*obr. 1*).

Snadná diagnostika a údržba zařízení

V současné době je třeba chápat nejen řídicí systémy, ale i frekvenční měniče, snímače, akční členy a některé přístroje z oblasti nízkonapěťové spínací techniky jako malé počítače, které kromě realizace primárního algoritmu i diagnostikují sebe sama, a pokud jsou splněny určité předpoklady, jsou schopny získané diagnostické údaje posílat do nadřazené úrovně. Jsou-li tedy tato zařízení anebo jiné inteligentní přístroje s vlastními procesory připojeny k digitální sběrnici Profibus, mohou ve spolupráci s řídicím systémem předávat až do operátorské úrovně informace o tom, že se v technologickém zařízení jako celku něco děje. Snímač tlaku např. může aktivně přímo na obrazovce operátorské stanice obzvláště ohlásit, že teplota jeho okolí vzrostla nad přípustnou mez. Vedle signalizace poruchových hlášení mohou přístroje nacházející se na provozní úrovni aktivně zasílat do operátorské úrovně i různá varování. Frekvenční měnič, kterému v rozváděči vypadla klimatizace, tak může s předstihem obzvláště ohlásit, že v rozváděči začíná růst teplota. Pracovníci údržby pak mohou vykonat nezbytná opatření dříve, než by došlo k výpadku celého technologického zařízení. Navíc mohou přístroje do operátorské úrovně zasílat i různé provozní údaje. Například inteligentní ochrana motorů Simocode může díky tomu při přetížení motoru poslat do nadřazené úrovně informace o tom, jaké proudy při přetížení procházely v jednotlivých fázích. Tato funkce není samozřejmostí. Jestliže je takový přístroj instalován pod řídicím systémem jiné značky než Siemens, znamená to pro údržbáře zpravidla cestu s notebookem pod paži k přístroji k načtení příslušných dat a jejich následnému vyhodnocení v notebooku.