

Whitepaper

„Die Anwendung von künstlicher Intelligenz bei der Prozessvalidierung von Arzneimitteln unter Einhaltung von GMP Vorgaben“



Timur Güvercinci
Reutlingen 2023



Inhalt

1	Vorwort und Problematik.....	3
2	Die Herausforderung für ein Unternehmen.....	4
3	Lösungsansatz.....	5
3.1	Methodik	5
4	Materialien und Methoden	6
5	Aufgabenstellung.....	6
5.1	Prozessvalidierungsstufe 1: Prozessdesign	6
5.1.1	Pharmazeutische Entwicklung nach ICH Q8.....	6
5.1.2	Lernprozess 1.....	6
5.2	Prozessvalidierungsstufe 2: Prozessqualifizierung.....	7
5.2.1	Lernprozess 2.....	7
5.3	Prozessvalidierungsstufe 3: Kontinuierliche Prozessverifizierung	7
5.3.1	Lernprozess 3.....	7
5.4	Bewertungsprozess	7
5.5	Entscheidungsprozess	7
Contact	8

1 Vorwort und Problematik

Im Zeitalter der Digitalisierung und Globalisierung steht die kontinuierliche Verbesserung der Produktqualität und die Gewährleistung des Patientenwohls weiterhin im Mittelpunkt der pharmazeutischen Industrie. Mit der Durchführung von kontinuierlichen Verbesserungsmaßnahmen werden höhere Qualitätsniveaus erreicht, was gleichzeitig zu immer höheren Anforderungen an die Industrie führt.

Sprunghafte neue technologische Entwicklungen führen zu neuen anwendbaren Möglichkeiten in der Industrie. Bei der Anwendung neuer Konzepte und Technologien muss für eine hohe Produktqualität daher darauf geachtet werden, dass die begleitenden Qualitätsprozesse mitgestaltet und angewendet werden.

Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA machte im Jahr 2011 mit der Veröffentlichung des Leitfadens zur Prozessvalidierung auf die Notwendigkeit aufmerksam, dass bei der Anwendung fortschrittlicher Technologien in der pharmazeutischen Industrie auch moderne Qualitätssicherungsinstrumente zum Einsatz kommen sollen. In den letzten Jahren hat die pharmazeutische Industrie neue Konzepte und Prozesse entwickelt und etabliert, um im Zeitalter der Digitalisierung und der Globalisierung allen Anforderungen bestmöglich gerecht werden zu können.

Eines der größten Herausforderungen ist der wertschöpfende Umgang mit „Big Data“. Nach Gartner ist die Definition von „Big Data“, eine hohe Anzahl von vielfältigen Daten, die in hohen Geschwindigkeiten anfallen.

Im Januar 2011 passte die FDA mit ihrer neuen Leitlinie zur Prozessvalidierung (Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices) die Prozessvalidierungsaktivitäten, die im Mai 1987 erstmals definiert wurden, an ein Lebenszykluskonzept an.

In der neuen Leitlinie wurden die Grundprinzipien zur Prozessvalidierung aus dem Jahr 1987 mit einigen Zielsetzungen der FDA-Initiative „*Pharmazeutische CGMPs für das 21. Jahrhundert*“ und den Erfahrungen der FDA aus den von der ICH erstellten Leitlinien für die Industrie: (Q8 R2, Q9, Q10) zusammengeführt.

Mit dem neuen Konzept zur Prozessvalidierung schafft die FDA über das Lebenszykluskonzept eine Verbindung zwischen der Produkt- und Prozessentwicklung, der Validierung des industriellen Herstellungsprozesses und der Aufrechterhaltung des Prozesses in einem kontrollierten Zustand während der routinemäßigen Herstellung.

Die EMA folgte dem Paradigmenwechsel in der Prozessvalidierung mit der EU GMP Guideline on Process Validation im Juli 2014 und der Aktualisierung des Annex 15: Qualifizierung und Validierung im Oktober 2015.

Neben dem systematischen/strategischen Ansatz stellte auch die Ermittlung, Verarbeitung und Bewertung der Daten aus technologischer Sicht eine große Hürde.

2 Die Herausforderung für ein Unternehmen

Basierend auf dem Stand der Technologie ist in vielen pharmazeutischen Unternehmen eine voll automatisierte Datengewinnung der kritischen Prozessparameter aus den Herstellungsbetrieben und den kritischen Materialeigenschaften aus den Rohstofflaboren sowie den kritischen Qualitätseigenschaften aus den Freigabelaboren nicht ohne weiteres zu realisieren.

Die Übermittlung und Verarbeitung von großen Datenmengen, welche bei der Herstellung von mehreren Produkten entstehen, führen mit der steigenden Komplexität zu einem erhöhten Risiko zur Datenintegrität.

Meist sind Technologien aus den frühen 90er Jahren zur Herstellung im Einsatz, die nur unter sehr aufwendigen Bedingungen über eine Hardware/Software-Schnittstelle eine automatisierte Datengewinnung ermöglichen. Um hohe Datenmengen verarbeiten zu können und damit verbunden einen hohen Produktqualitätsstandard zu erreichen, wird seit einigen Jahren in den Unternehmen ein hohes Volumen an Kapital und Ressourcen investiert.

Mit der fortschreitenden Etablierung von teil- und vollautomatisierten Lösungskonzepten, die vorliegenden Daten aus statistischer Sicht zu bewerten und zu überwachen, ist es unumgänglich, sich der daraus entstehenden nächsten großen Herausforderung zu stellen. Die hohe Anzahl an vielfältigen Daten, die in hohen Geschwindigkeiten anfallen, müssen GMP konform mit einem wertschöpfenden Konzept nutzbar sein.

Durch den stetigen Anstieg von vielfältigen Daten und dem wirtschaftlichen Druck diese zeitnah und wertschöpfend zu verarbeiten, entsteht eine komplexe Arbeitsumgebung, in der zukünftig ohne die Anwendung von künstlicher Intelligenz eine GMP konforme und wertschöpfende Ausführung nicht mehr realisierbar sein wird.

Es bestehen bereits verschiedene wissenschaftliche Arbeiten, die sich mit der Problemstellung aus unterschiedlichen Richtungen auseinandersetzen. Diese fokussieren sich jedoch mehr auf den Teilbereich des maschinellen Lernens. Viele Fragen, die sich aus der übergreifenden Betrachtung wie künstliche Intelligenz für die Prozessvalidierung im gesamten Produktlebenszyklus in der pharmazeutischen Industrie Anwendung finden kann, sind aus wissenschaftlicher Sicht noch weitestgehend unbeantwortet.

3 Lösungsansatz

Ziel ist die Ausarbeitung eines Lösungsansatzes, zur Anwendung von künstlicher Intelligenz für die Prozessvalidierung von Herstellungsprozessen in der pharmazeutischen Industrie.

3.1 Methodik

In einem ersten Schritt wird erörtert, wie die Daten der kritischen Ein- und Ausgangsgrößen eines pharmazeutischen Herstellungsprozesses von der pharmazeutischen Entwicklung bis zur Marktfreigabe eines Arzneimittels ermittelt werden und beim maschinellen Lernen Anwendung finden.

In einem zweiten Schritt wird aufgezeigt, wie eine KI-Einheit Prozessergebnisse und auftretende Ereignisse im Herstellungsprozess eigenständig bewertet und erforderliche Entscheidungen zum Erhalt der Produktqualität trifft. Neben der Klärung des Prozessaufbaus mit den Hard- und Softwarekomponenten und deren Schnittstellen unter Einhaltung der regulatorischen Vorgaben, werden mit einem Versuchs-Modell Daten generiert, welche die Thesen der Anwendbarkeit einer KI bei der Prozessvalidierung in der pharmazeutischen Industrie stützen sollen.

Process Validation with Artificial Intelligence

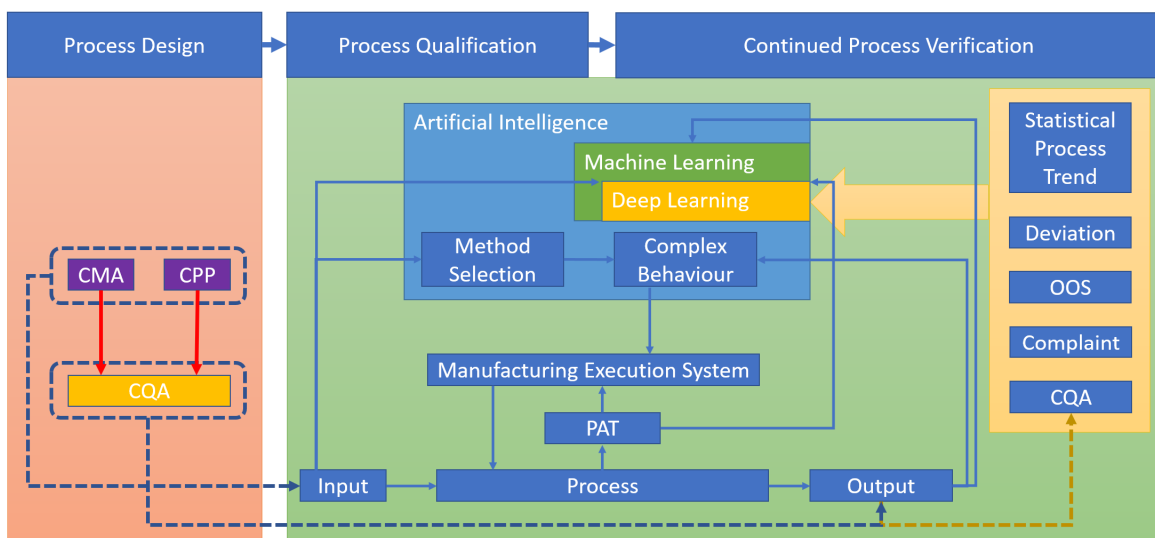


Table 1: Process Validation with Artificial Intelligence

4 Materialien und Methoden

- Risikomanagement Instrumente nach ICH Q9
- Pharmazeutisches Entwicklungskonzept Quality by Design nach ICH Q8
- Prozessvalidierungskonzept nach FDA Guidance for Industry und Annex 15 EU GMP Leitfaden
- Validierungskonzept für computerisierte Systeme nach CFR 21 Part 11 und Annex 11 EU GMP Leitfaden
- Softwaretools / Programmiersprache
- Mathematische Operationsmodelle
- Abweichungsmanagement System
- Reklamationsmanagement System
- Entwicklungs- und Herstellungsdaten zu einem vermarkteten Arzneimittel / alternativ: Generierung von Daten im Pilotmaßstab oder aus einem simulierten Prozess

5 Aufgabenstellung

5.1 Prozessvalidierungsstufe 1: Prozessdesign

5.1.1 Pharmazeutische Entwicklung nach ICH Q8

- 1) Ermittlung kritischer Qualitätseigenschaften des fertigen Arzneimittels CQA (Critical Quality Attributes)
- 2) Ermittlung kritischer Materialeigenschaften von Wirk- und Hilfsstoffen CMA (Critical Material Attributes)
- 3) Ermittlung kritischer Prozessparameter vom Herstellungsprozess CPP (Critical Process Parameter)
- 4) Definition des „Design Space“
- 5) Erstellung einer Prozesskontrollstrategie

5.1.2 Lernprozess 1

Wie können die Daten der kritischen Eingangsgrößen CMA und CPP (kritische Materialeigenschaften der Wirk- und Hilfsstoffe, kritische Prozessparameter) und Ausgangsgrößen CQA (kritische Qualitätseigenschaften des fertigen Arzneimittel) die in der Prozessdesignphase ermittelt werden, zum maschinellen Lernen innerhalb der KI Einheit Anwendung finden.

5.2 Prozessvalidierungsstufe 2: Prozessqualifizierung

5.2.1 Lernprozess 2

Wie können die Daten der kritischen Ein- und Ausgangsgrößen die in der Phase 2 „Process Qualification“ genutzt werden, um das maschinelle Lernen innerhalb der KIEinheit erweitert werden.

5.3 Prozessvalidierungsstufe 3: Kontinuierliche Prozessverifizierung

5.3.1 Lernprozess 3

Wie können die Daten der kritischen Ein- und Ausgangsgrößen die in der Phase 3 „Continued Process Verification“ Anwendung finden, um das maschinelle Lernen innerhalb der künstlichen Intelligenz fort zu führen.

5.4 Bewertungsprozess

Wie können die Ereignisse im Herstellungsprozess unter Anwendung der KI-Einheit mit einem automatisierten Bewertungsprozess GMP konform in den Entscheidungsprozess überführt werden.

5.5 Entscheidungsprozess

Wie können die Ergebnisse aus dem Bewertungsprozess unter Einhaltung der GMP Konformität zu Entscheidungsfindung unter Anwendung der KI-Einheit führen.

Contact

TGMP Consulting
Alteburgstrasse 51
72762 Reutlingen

info@gmp-consulting.com
+49 172 5744280