

**Acto de clausura
promoción 2018-2019**

**EXPERTO EN APLICACIÓN
PRÁCTICA DE LA
ESTADÍSTICA**
EN LOS PROCESOS DE LA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA Y AFINES

**EXPERTO EN
REGISTROS
FARMACÉUTICOS
Y PRODUCTOS AFINES**

**EXPERTO EN APLICACIÓN
DE LA CALIDAD**
FARMACÉUTICA: GLP, GMP,
ISO Y VALIDACIONES EN LA
INDUSTRIA FARMACÉUTICA

**EXPERTO EN
PRODUCTOS
SANITARIOS**

**MÁSTER EN
FARMACIA
INDUSTRIAL
Y GALÉNICA**

Organizado por: **UNIVERSITAT DE BARCELONA**
Facultad de Farmacia
y Ciencias de la Alimentación
Departamento de Farmacia y Tecnología
Farmacéutica y Farmacología
Unidad de Tecnología Farmacéutica

FACULTAT DE FARMÀCIA

Pharma 4.0

El concepto **Pharma 4.0** es el modelo de digitalización de las operaciones en las plantas farmacéuticas. Este modelo integra tecnologías disruptivas como "IoT", "BigData", "impresión 3D", "realidad aumentada", "simulaciones", "realidad virtual", "robótica avanzada" e "inteligencia artificial".

Este modelo en la industria, pretende mantener los elevados estándares de calidad en la fabricación de medicamentos, pero también aprovechar las ventajas de la tecnología para incrementar sobre todo la eficiencia en las operaciones.

Para quien pueda pensar que la automatización y robotización implica prescindir de las personas, nada más lejos de la realidad. Lo que sí comporta este modelo, es un trabajo muy importante de re-organización de los departamentos, formación de las personas en nuevas tecnologías y sobre todo, un cambio de "mindset" y cultura.

Los datos se convierten en el "petróleo" de la 4ª revolución industrial y la capacidad de gestionar los flujos de datos, extraer información valiosa y tomar las decisiones correctas para ser más competitivo, es el objetivo a alcanzar.

A cargo de: **Alicia Tébar (QbD Pharmaceutical Services)**



PHARMA 4.0: una moda más?

Alicia Tébar
Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación
Universitat de Barcelona, 11 Julio 2019

<https://www.qualitybydesign.es>

Agenda

- Qué es Pharma 4.0?
- Modelo Pharma 4.0 y tecnologías asociadas a la digitalización:
 - QbD/PAT/RTTRT: una 2ª oportunidad
 - Continuous Manufacturing
 - Validación 4.0
 - “Data is the new oil”
 - Big Data / Cloud Computing / AI
- Evolución del concepto de calidad en Farma
- Calidad 4.0??

Buzz words



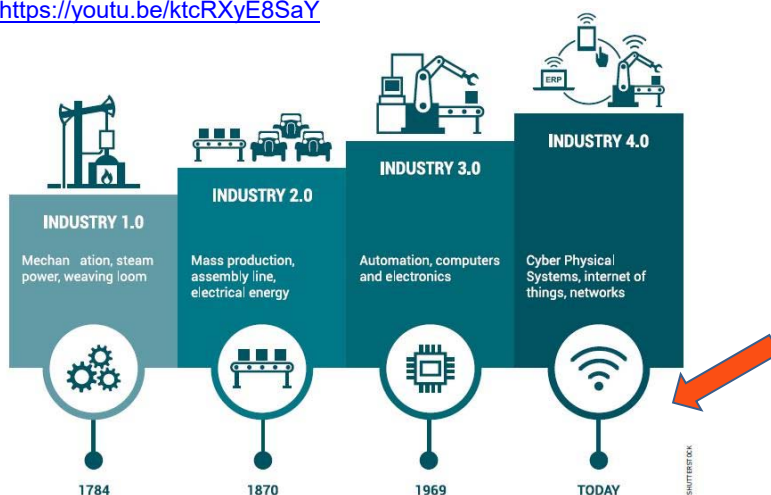
QbD, PHARMA 4.0



5

Industry 4.0

<https://youtu.be/ktoRXyE8SaY>



QbD, PHARMA 4.0



6

Pharma 4.0



“A maximally **efficient**, agile, flexible pharmaceutical manufacturing sector that reliably produces **high-quality** drugs **without extensive regulatory** oversight.”
Dr. Janet Woodcock FDA 2005

QbD, PHARMA 4.0  7

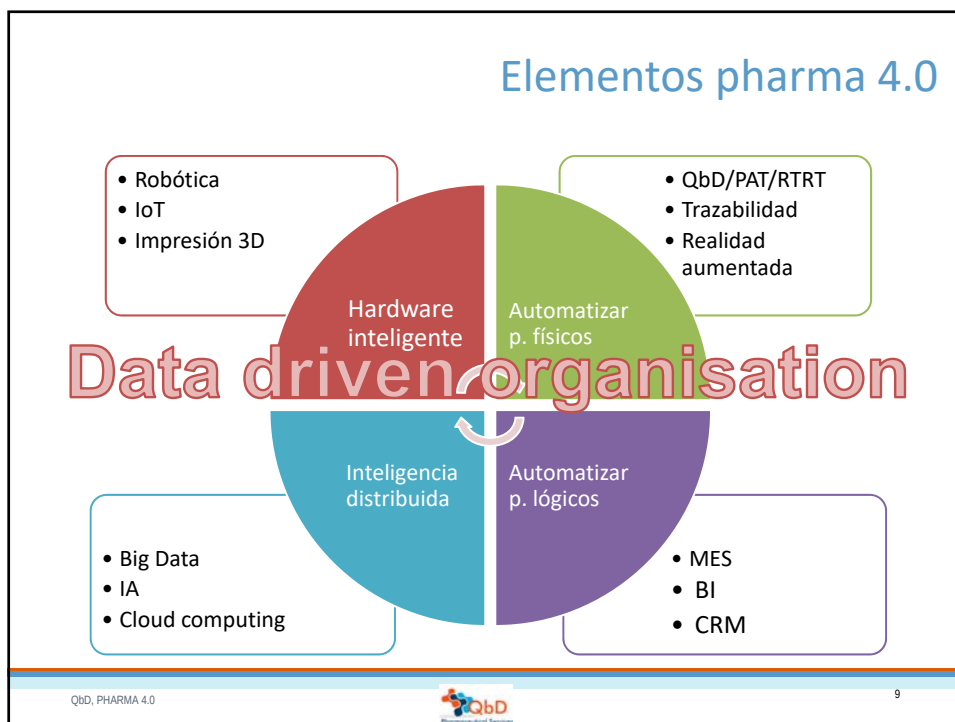
PHARMA 4.0 = DIGITALIZATION + ICH Q10

DIGITAL MATURITY	
Resources Digitalization Workforce 4.0 Available and Qualified	Information Systems Holistic Value Network Integration and Traceability
PHARMA 4.0	
Organization and Processes Holistic Control Strategy Lifecycle Management	Culture Communication Decision Making ICH Holistic Control Strategy Lifecycle Management
DATA INTEGRITY BY DESIGN	

Pharma 4.0 is the digitalized operations model of a pharmaceutical organization



QbD, PHARMA 4.0  8



Go Paperless

*Everybody wants the information,
nobody wants to enter the data*



QbD, PHARMA 4.0  11

Nivel de madurez digital



Level 1	Computerización: Simplificar tareas repetitivas
Level 2	Conectividad: integración de sistemas
Level 3	Visibilidad: Construir una “Ventana” de información en tiempo real
Level 4	Transparencia: Data analytics para entender los efectos
Level 5	Predictibilidad: Capacidad de simular escenarios futuros
Level 6	Adaptabilidad: El Sistema se “autocontrola” y se adapta a nuevas situaciones (IA)

QbD, PHARMA 4.0  12

Comparaciones odiosas

New Prescription For Drug Makers: Update the Plants

“The Pharmaceutical Industry Has A Little Secret: Even as it invents futuristic new drugs, its manufacturing techniques lag far behind those of potato-chip and laundry-soap makers.”

The Wall Street Journal: September 3rd 2003



Los hechos...

- ***“Janet Woodcock was among the architects of an FDA Crackdown under which the agency fined drug makers as much as \$500 million for manufacturing failures in recent years. Yet “we still weren’t seeing acceptable levels of quality,” she says because “manufacturing techniques were outmoded. Just refining procedures and documentation wasn’t going to change that.”***

La reacción... hace casi 15 años!!

Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Veterinary Medicine (CVM)
Office of Regulatory Affairs (ORA)
September 2004
Pharmaceutical CGMPs

QbD, PHARMA 4.0



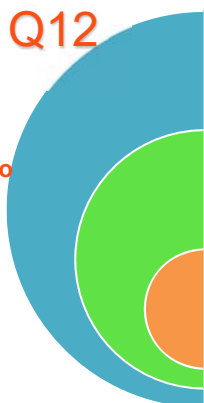
15

Y lo que ha venido después

Conocimiento del proceso + gestión del riesgo =
science based manufacturing

New ICH Q12

Calidad
garantizada
mediante el **diseño
del proceso de
fabricación**, no
mediante el
control del
producto.



ICH Q10

- Sistema gestión calidad
- Objetivo: mejora continua

ICH Q9

- Sistema gestión de riesgos
- Objetivo: mitigar riesgos de calidad

ICH
Q8&Q11

- Desarrollo QbD
- Objetivo: obtener productos de calidad a través del diseño del proceso

QbD, PHARMA 4.0

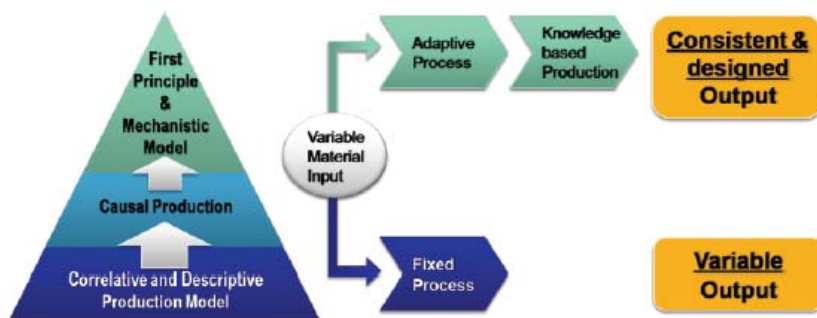


16

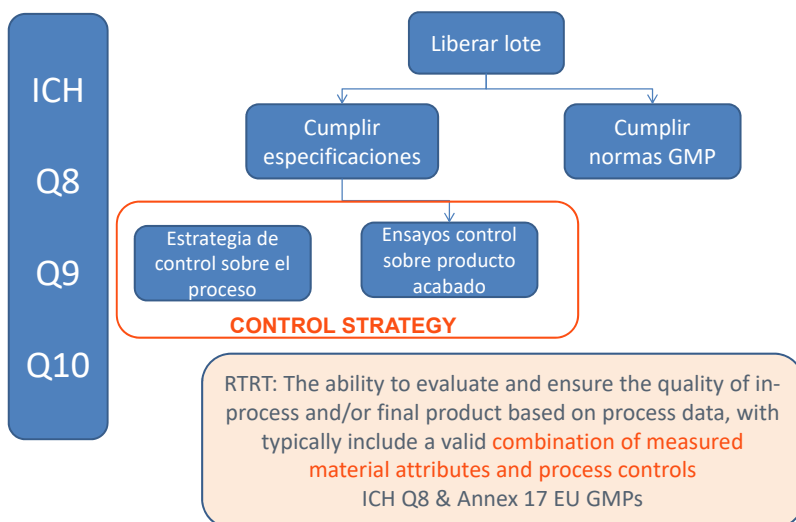
Definición de PAT (FDA)

- “A system for designing, analyzing, and controlling manufacturing through timely measurements (i.e., during processing) of critical quality and performance attributes of raw and in-process materials and processes, with the goal of ensuring final product quality.”
- “The goal of PAT is to **enhance understanding and control the manufacturing process**, which is consistent with our current drug quality system:
“quality cannot be tested into products; it should be built-in or should be by design”

PAT & QbD



Liberación en tiempo real RTRT



QbD, PHARMA 4.0

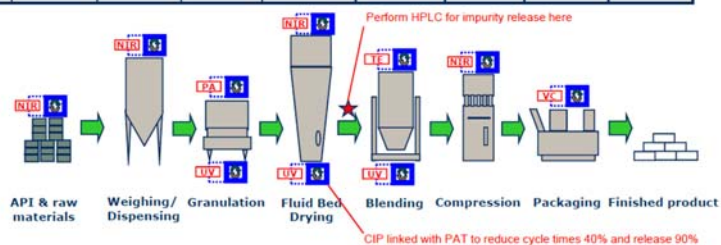


19

ISPE Nordic PAT COP
23-01-2008

NIR en sólidos

Spec	Identity	Water content & particle size	Granulate size (end point)	Water content & fines (end point)	Blend homogeneity (end point)	Assay & physical properties	Correct label & pack	
PAC	NIR	NIR	Passive acoustics	NIR	Thermal effusivity	NIR	Video capture	Real time release
Benefit	Release time ↓ 99%	Cycle times ↓ 10%	Cycle time ↓ 30% (+ ↓ 40% with CIP) Scrap & rework ↓ 2%	Cycle time ↓ 40% (+ ↓ 40% with CIP) Scrap & rework ↓ 2%	Cycle times ↓ 70% (+ ↓ 40% with CIP)	Scrap & rework ↓ 2%	Scrap & rework ↓ 2% Cycle time ↓ 30%	Release time ↓ 99%

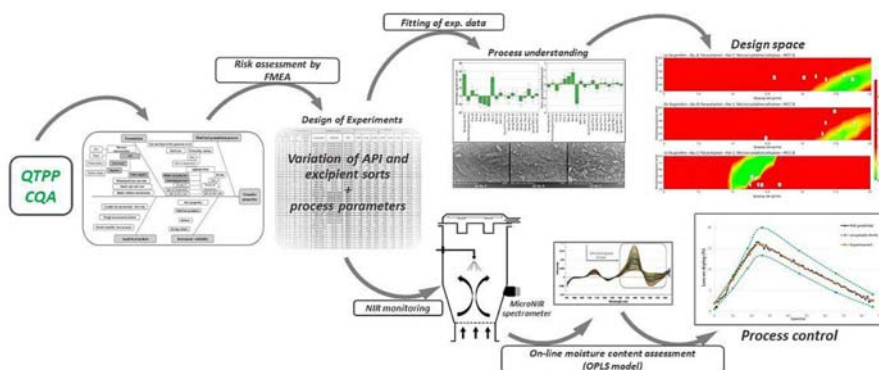


QbD, PHARMA 4.0



20

PAT: Control de procesos en tiempo real



Alexandru Gavan, Sonia Iurian, Tibor Casian, Alina Porbre, Sebastian Porav, Ioana Voina, Alexandru Oprea, Ioan Tomuta, Fluidized bed granulation of two APIs: QbD approach and development of a NIR in-line monitoring method, *Asian Journal of Pharma-ceutical Sciences* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2019.03.003>

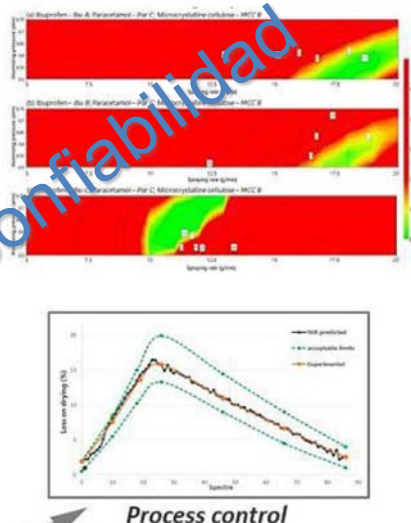
QbD, PHARMA 4.0



21

PAT: Control de procesos en tiempo real

- Desarrollo: 2 APIs + filler intragranular. Se introducen productos diferentes en el DoE para ver la influencia en los gránulos obtenidos y en el % finos
- 3 tipos/orígenes diferentes Ibuprofeno dan lugar a grandes diferencias = Espacios de diseño diferentes
- NIR monitoriza % humedad durante granulado/secado
- Permite variar 2 CPP según el API utilizado en el lote y detectar end point secado



QbD, PHARMA 4.0



22

Sistemas de control: Golden batch

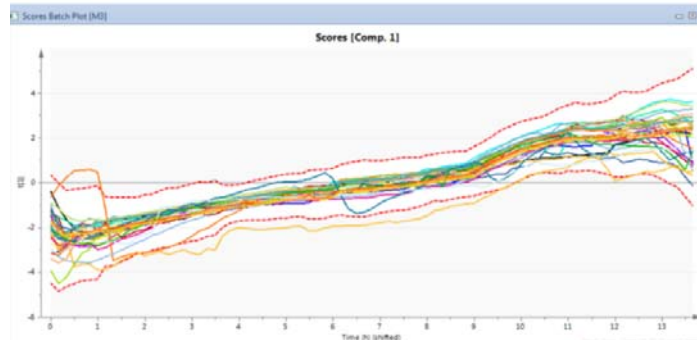


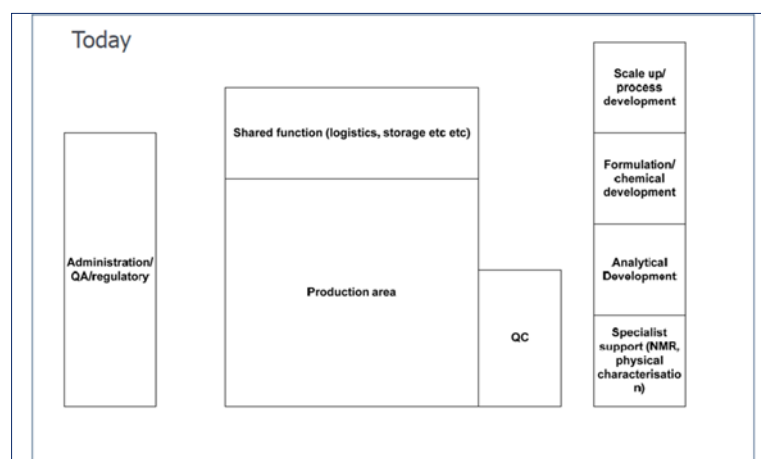
Gráfico de control multivariable que permite controlar el proceso en real time y la conformidad en base a la “ausencia de desviación”.

QbD, PHARMA 4.0



23

Cambios previsibles en producción / QC



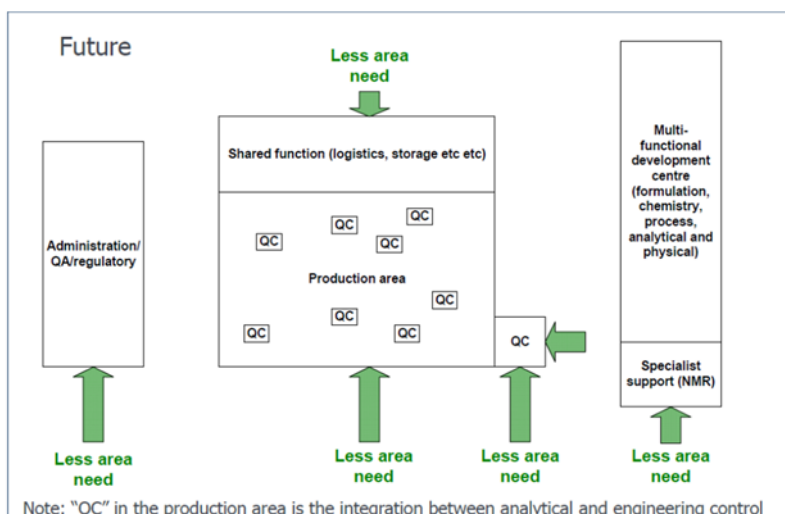
ISPE Nordic PAT COP
23-01-2008

QbD, PHARMA 4.0



24

Cambios previsibles en producción / QC



ISPE Nordic PAT COP
23-01-2008

QbD, PHARMA 4.0



25

Actualización Farmacopeas

Ph. Eur. Commission consults stakeholders on the general chapter on **Multivariate Statistical Process Control (MSPC)** (5.28) 04 JULY 2019

- Multivariate statistical process control (MSPC) can be defined as the application of multivariate statistical techniques to increase the quality and the productivity of a process. It provides tools to deal with complex data and potentially correlated variables. **MSPC in combination with automation may facilitate continuous manufacturing (CM) as well as real-time release testing (RTRT).** It can be integrated with other approaches such as Process analytical technology (PAT), Quality by Design (QbD), and Design of Experiment (DoE) in line with relevant ICH guidelines.

QbD, PHARMA 4.0



26

Continuous Manufacturing

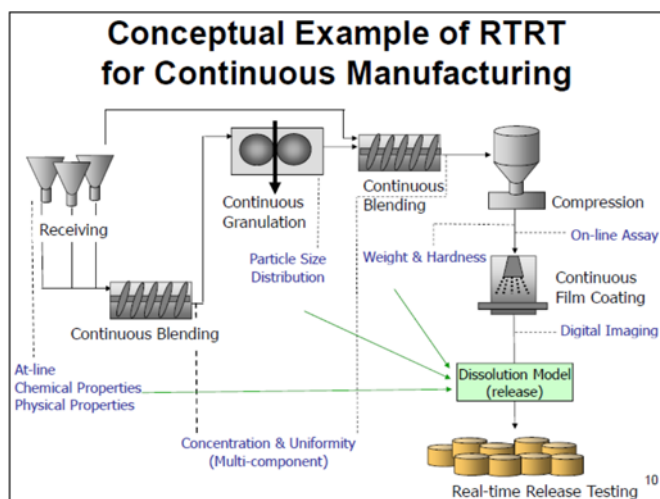


1. granulación 2 tolva 3 binding solution 4 secado 5 tamizado

Batch means a **specific quantity of a drug or other material that is intended to have uniform character and quality**, within specified limits, and is produced according to a single manufacturing order during the same cycle of manufacture. US GMP PART 210

Continuous manufacturing

Conceptual Example of RTRT for Continuous Manufacturing



2014 PDA/FDA Joint Regulatory Conference

Ventajas del CM

- Instalaciones modulares y de **reducido tamaño**.
- Todo el proceso en una sala , no hay traslado de bins , **reducción de riesgo de contaminación cruzada**.
- El **tamaño de lote** se puede “ajustar” a demanda (será lo que dure la fabricación).
- Desaparece el **escalado**: desarrollo de los modelos en la misma instalación.
- **Control de proceso integrado** en la fabricación. Posibilidad de RTRT.
- No “holding times” ni discontinuidad entre operaciones unitarias: **reducción drástica del tiempo de fabricación**.

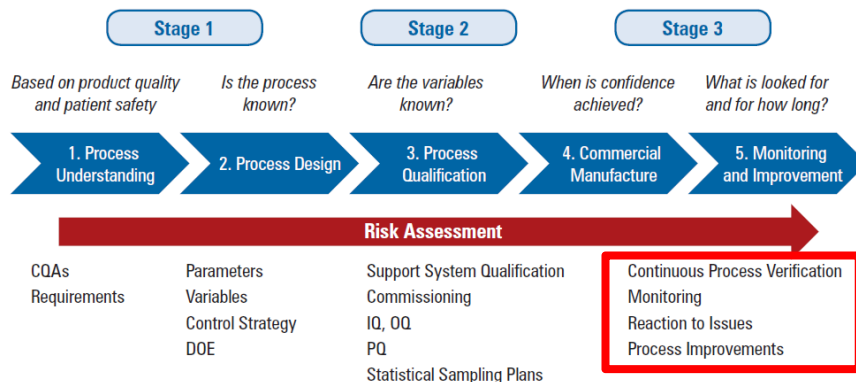
QbD, PHARMA 4.0



29

Lifecycle validation

Process Validation Sequence

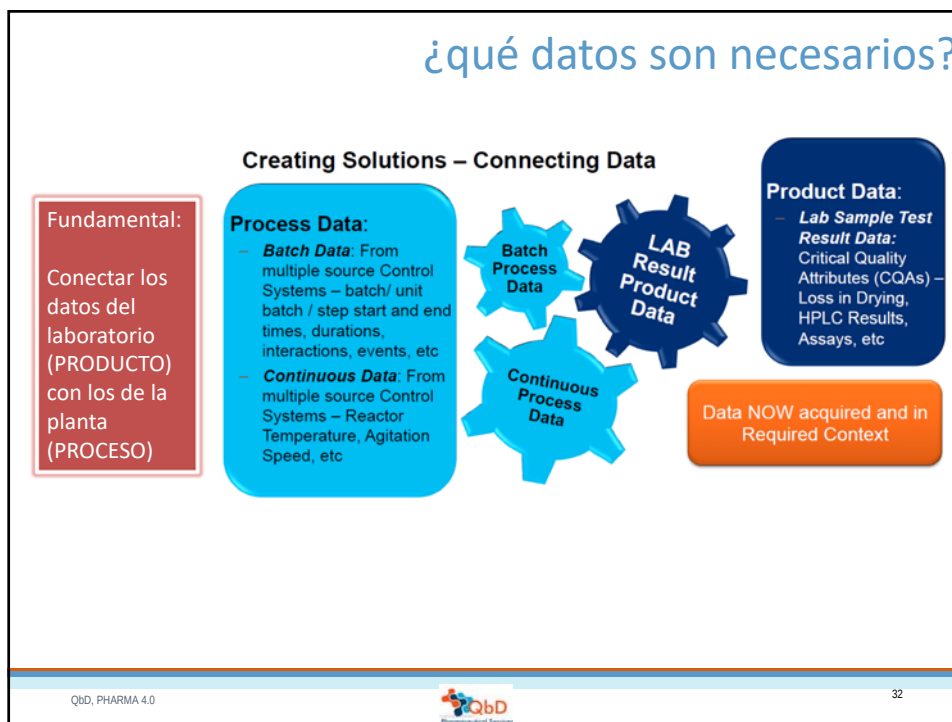
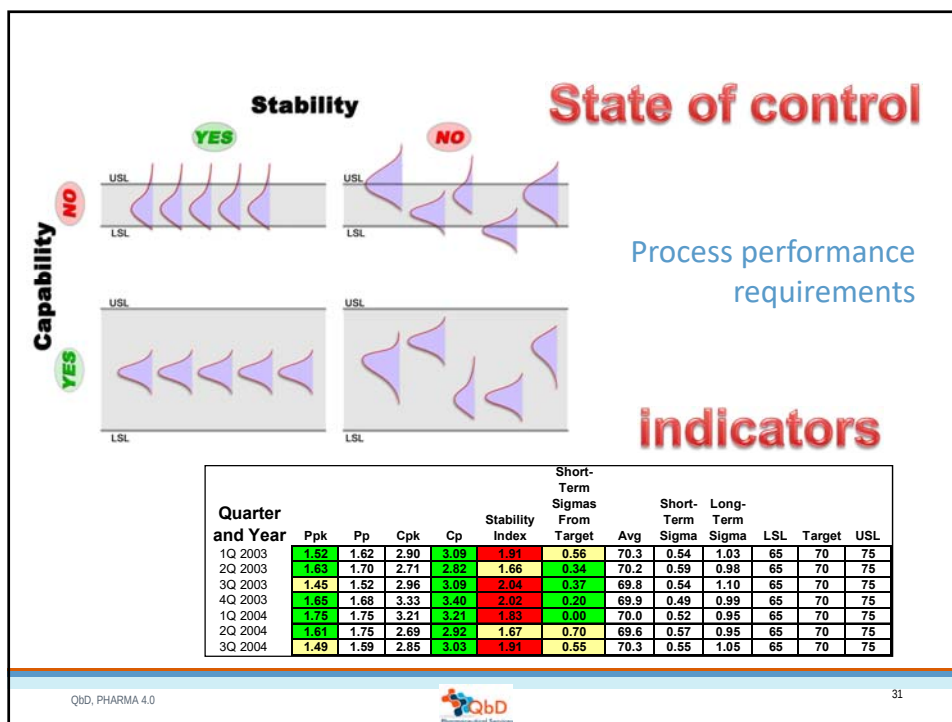


Ref: PDA TR nº60

QbD, PHARMA 4.0



30

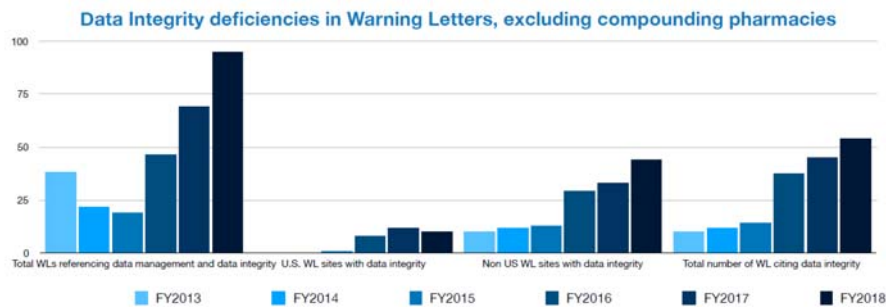




Up to 73 Percent of Company Data Goes Unused for Analytics



Datos fiables = Data Integrity



Source: fda.gov & PharmaceuticalOnline

QbD, PHARMA 4.0



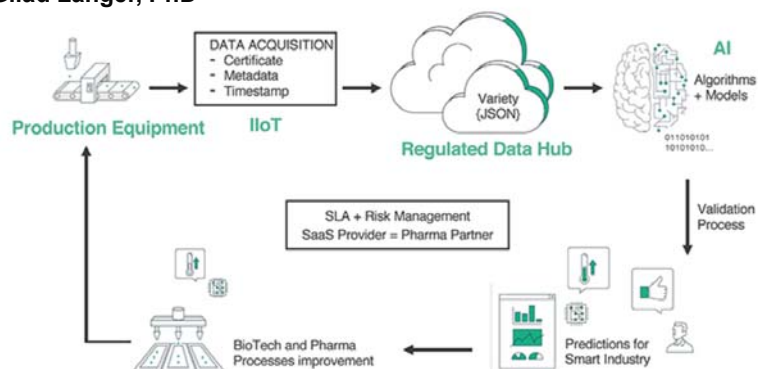
35

Flujo de información Big Data

Getting Ready for Pharma 4.0

Toni Manzano

Gilad Langer, PhD



<https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/september-october-2018/getting-ready-pharma-40>

QbD, PHARMA 4.0



36

Machine learning en la farmacopea

The collage includes the following documents:

- European Pharmacopoeia 9.0** cover.
- 5.21. Chemometric methods applied to analytical data** from the European Pharmacopoeia 9.0.
- 3.30. ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS** from the European Pharmacopoeia 9.0.
- 2.4. SUPPORT VECTOR MACHINES** from the European Pharmacopoeia 9.0.

QbD, PHARMA 4.0



37

Artificial (Augmented) Intelligence

Artificial intelligence is the simulation of human intelligence processes by machines including learning, reasoning and self-correction.

Augmented intelligence: Designed to enhance human intelligence rather than replacing it.

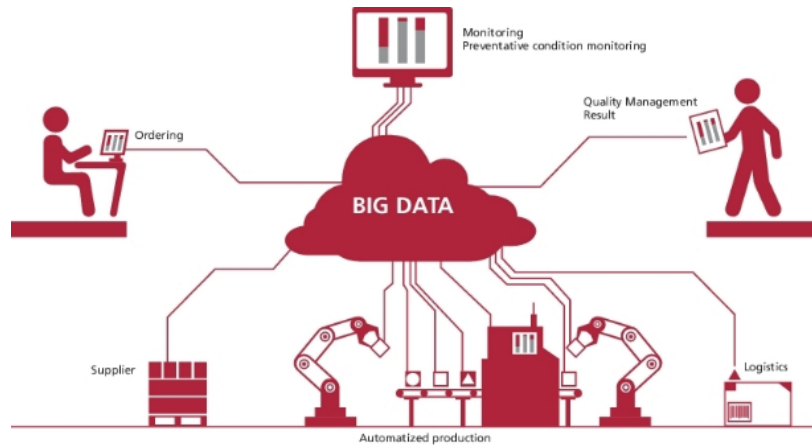


QbD, PHARMA 4.0



38

AUTOMATIZACIÓN + BIG DATA: EL SUEÑO DE DEMING HECHO REALIDAD



QbD, PHARMA 4.0



39



CALIDAD 4.0??

ICH Q10 PQS needs additional elements and enablers with Pharma 4.0
Digitalization of the ICH Q10 PQS



QbD, PHARMA 4.0



40

Calidad 4.0???

- Los retos de la Pharma 4.0 atañen a todos los actores en la industria farmacéutica.
 - **Calidad y Producción** deben encontrar juntos la manera de aprovechar la potencia de los sistemas de información en beneficio de la eficiencia y de los pacientes.
 - **Las Agencias reguladoras** por su parte, también tienen el reto de evolucionar en los sistemas de evaluación e inspección en fábricas que cada vez más serán “cajas negras”, en donde lo que importa es la calidad del producto final y no tanto como se consigue.

Calidad 4.0???



**Future of Pharmaceutical Quality
and the Path to Get There**

Lawrence Yu, Ph.D.
Deputy Director, Office of Pharmaceutical Quality
FDA Center for Drug Evaluation and Research

2018 ISPE Continuous Manufacturing Workshop

<https://www.qualitybydesign.es/calidad-farmaceutica-4-0/>

Gracias por su atención

Alicia Tébar Pérez

Quality by Design & cGMP Consultant

atebar@qualitybydesign.es

www.qualitybydesign.es



Cursos de postgrado para la industria farmacéutica

Curso 2018-2019

CURSOS DE POSTGRADO

ÁREA DE INDUSTRIA FARMACÉUTICA

INFÓRMATE
ursososif@ub.edu
 93 402 45 43

EXPERTO EN APLICACIÓN PRÁCTICA DE LA ESTADÍSTICA

EN LOS PROCESOS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA Y AFINES

también on-line

EXPERTO EN REGISTROS FARMACÉUTICOS Y PRODUCTOS AFINES

también on-line

EXPERTO EN APLICACIÓN DE LA CALIDAD FARMACÉUTICA: GLP-GMP, ISO Y VALIDACIONES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

también on-line

EXPERTO EN PRODUCTOS SANITARIOS

también on-line

NUEVO

MÁSTER EN FARMACIA INDUSTRIAL Y GALÉNICA

Organizado por **UNIVERSITAT DE BARCELONA**

Facultat de Farmàcia i Ciències de la Alimentació
Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, i Farmacologia
Ciutat de Tecnologia Farmacèutica



FACULTAT DE FARMÀCIA

www.ub.edu/tecnofarm