



Pharma 4.0 – фармацевтика нового поколения

Pharma 4.0 предполагает использование высокоэффективных автоматизированных процессов, которые могут быть непрерывными, периодическими или гибридными, управляемыми с помощью интегрированной стратегии управления производством.

Концепция Industry 4.0 («Индустрия 4.0») изначально была разработана немецкими специалистами, поэтому вполне логично, что филиал Международного общества фармацевтического инжиниринга Германии / Австрии / Швейцарии (ISPE D / A / CH) представил концепцию Pharma 4.0 («Фарма 4.0» – применение «Индустрии 4.0» к фармацевтическому производству) и в 2017 г. сформировал специальную группу ISPE Pharma 4.0. Концепция «Фарма 4.0» предусматривает использование

высокоэффективных автоматизированных процессов, которые могут быть непрерывными, периодическими или гибридными, управляемыми с помощью интегрированной стратегии управления производством.

Идея заключается в преобразовании нынешней стратегии управления, основанной на переносе или масштабировании этапа разработки в коммерческое производство, в целостную стратегию, включающую оборудование, помещения, стан-

дарты производства GMP и средства управления бизнесом, в которые также входит адаптация на основе собираемой информации на протяжении всего жизненного цикла продукта. Данная целостная стратегия является основой программы автоматизации и цифровизации, а также управления жизненным циклом. Это указано в готовящемся Руководстве Международного совета по гармонизации Q12 по техническим и нормативным аспектам управления жизненным циклом фармацевтической продукции.



«Для достижения эффективности, надежности и гибкости производственных операций, предусмотренных в Pharma 4.0, стратегия контроля производства должна быть интегрирована во все этапы производственного процесса, а также быть согласованной с функциями обеспечения качества и управления бизнесом, – объясняет Лине Лундсберг-Нильсен, партнер по глобальным технологиям в инженерно-фармацевтической компании NNE. – Вертикальная интеграция – от производственной базы до систем управления производством и планирования ресурсов предприятия – позволяет принимать решения в режиме реального времени на основе актуальных данных. Благодаря горизонтальной интеграции лабораторных систем в производственные процессы, оборудование и системы осуществляется прямое

и обратное управление». Доступность данных на протяжении всего жизненного цикла продукта позволяет управлять процессом на их основе и прогнозировать качество продукции, что повышает надежность и эффективность производственного процесса.

«Главная цель Pharma 4.0 – сделать фармацевтическое производство более безопасным и эффективным во всей цепочке создания стоимости», – соглашается Клаудия Рот, вице-президент по управлению инновациями компании Vetter. Стратегическая инициатива компании – Vetter 4.0 – включает, например, цифровизацию процессов и систем, а также использование компьютерного моделирования. Г-жа Рот отмечает, что для перехода на Pharma 4.0 потребуются сотрудничество со всеми звеньями цепочки поставок,

представителями научных кругов и отраслевых ассоциаций, а также обмен передовым опытом с работниками других отраслей.

Модернизация фармацевтического производства

Фармацевтическая промышленность внедряет «Индустрию 4.0» и новые технологии в целях улучшения качества продукции и повышения эффективности производства.

Фармацевтическая промышленность отличается своим осторожным отношением к новым технологиям и неторопливостью в их внедрении. Этот консерватизм обусловлен, по крайней мере частично, нормативными требованиями, согласно которым перед внедрением процесса необходимо доказать, что его модификация не окажет негативного влияния на качество продукции. Однако за последние два десятилетия представители регуляторных органов и фармацевтической отрасли предприняли согласованные усилия по внедрению методов и технологий, которые повысят качество и эффективность производства. С целью дальнейшей адаптации к новым производственным подходам, таким как непрерывное производство, «Индустрия 4.0» и персонализированная медицина, а также поддерживающим технологиям, таким как аналитика технологических процессов и расширенный контроль процессов, необходимо внести дополнительные изменения.

Новые технологии в регулируемой среде

Программа по новым технологиям (Emerging Technology Program – ETP) Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), созданная в 2013 г. для содействия внедрению новых производственных технологий, дает промышленности возможность встретиться с членами команды FDA по новым технологиям (ETT) на ранней стадии их разработки, еще до подачи доку-

ментов на утверждение в регуляторные инстанции.

«Участие в работе ETP начиная с ранних стадий помогает FDA заблаговременно выявлять и решать потенциальные проблемы, с которыми могут столкнуться кандидаты, для устранения возможных задержек при внедрении перспективных технологий, – говорит Сау (Ларри) Ли, исполняющий обязанности директора Отдела тестирования и исследований в Департаменте качества фармацевтической продукции Центра оценки и исследования лекарственных средств FDA. – Кроме того, при получении заявок на регистрацию ETP будет сотрудничать с группой по оценке качества фармацевтической продукции, чтобы своевременно провести оценку поданной заявки. Непрерывное участие ETP – от раннего развития технологий до оценки заявок – помогает обеспечить последовательность, непрерывность и предсказуемость оценивания, включая инспекцию объекта».

FDA хорошо оценивает работу ETP, что подтверждается положительным приемом со стороны промышленности и несколькими утверждениями лекарственных препаратов, поддержанными обсуждениями в ETT. До настоящего времени FDA одобрило четыре препарата в твердой лекарственной форме, производимых с использованием непрерывного производства: Orkambi (lumacaftor / ivacaftor) от компании Vertex, Prezista (darunavir) – компании Janssen, Verzenio (abemaciclib) – компании Eli Lilly и Symdeko (tezacaftor / ivacaftor и ivacaftor) – компании Vertex, утвержденные в феврале 2018 г. Кроме того, в 2015 г. был одобрен Spritam (levetiracetam) – препарат в форме таблеток производства компании Aprelia для лечения эпилепсии. Он изготовлен с использованием 3D-печати.

Хотя персонализированные препараты все еще остаются делом будущего, гибкие производственные платформы, необходимые для поддержки клинической разработки персонализированных лекарств, находятся на стадии разработки.

«Можно сказать, что новые технологии, в том числе непрерывное производство, продвинутая аналитика технологического процесса и контроль производственных процессов, а также новые производственные парадигмы, включая 3D-печать и портативные / модульные системы, будут иметь важное значение для развития персонализированных лекарств, – полагает г-н Ли. – Конечно, при переходе от массового производства универсального лекарственного средства к системе более локализованного производства неизбежно будут возникать проблемы с нормативной базой».

«Индустрия 4.0»

Еще одним изменением на горизонте фармацевтического производства является «четвертая промышленная революция», или «Индустрия 4.0». Первая промышленная революция ввела механизированное производство, вторая – массовое производство, третья – способствовала внедрению компьютеров и автоматизации производства. Ну а четвертая, Industry 4.0, характеризуется киберфизическими системами и прямой межмашинной связью посредством промышленного Интернета вещей (IIoT). В некотором смысле фармацевтическая промышленность все еще переходит на автоматизацию, то есть к «Индустрии 3.0», но она движется (хотя и медленнее, чем другие отрасли) к парадигме «Индустрии 4.0».

«Фармацевтическая промышленность должна признать, что скорость изменения технологий находится на экспоненциальной траектории роста», – отметил Гарри Рэтвелл, президент компании Enterprise Consultants, в выступлении на выставке IFPAC 2018. По его словам, технологии меняются так быстро, что почти невозможно предсказать, что будет, например, через пять лет, однако именно бездействие может стать для бизнеса роковой ошибкой. По словам г-на Рэтвелла, главное – принять новые стандарты для «интеллектуальных промышленных устройств», таких как приборы и кон-

троллеры. Стандарты связи (например, OPC Foundation и FieldComm Group), а также стандарты обмена данными Международной организации по стандартизации и Международной электротехнической комиссии имеют решающее значение для обеспечения связи устройств и систем друг с другом. Кроме того, стандарты Международного общества автоматизации (ISA) определяют данные инженерного проектирования (например, ISA S108 для настройки «умных» устройств), а стандарт передачи информации об основных средствах (CFIHOS) стандартизирует данные продукта, чтобы упростить проведение приемочных испытаний оборудования и устройств, а также их передачу. Важность этих стандартов будет возрастать, поскольку машины все чаще общаются друг с другом напрямую, с меньшим участием человека.



Искусственный интеллект и цифровые близнецы

Искусственный интеллект (ИИ) или машинное обучение является примером потенциально разрушительной технологии «Индустрии 4.0». Как сказал вице-президент по углубленной аналитике компании GE Digital Крис Ларкин в выступлении на выставке IFPAC 2018, в типе ИИ, называемом «глубокое обучение», компьютеры обучаются на высоких скоростях, выполняя сценарии и извлекая уроки из результатов, используя массивы данных, которые доступны по низкой цене в облачном хранилище. *«Искусственный интеллект ставит сложные вопросы с регуляторной точки зрения: если алгоритм, с помощью которого определяют продукт, постоянно меняется с развитием обучения, как вы идентифицируете и проверяете продукт? Фармацевтическая отрасль должна*

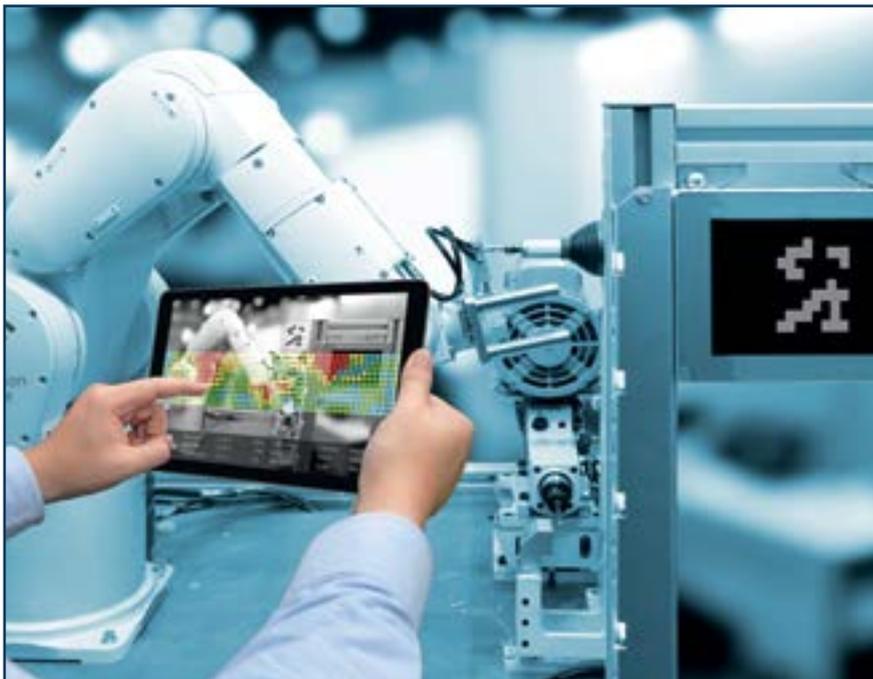
серьезно подумать о том, как ИИ повлияет на отрасль и как можно управлять этими изменениями», – убежден г-н Ларкин.

Использование симуляции для компьютерного моделирования процесса и запуска сценариев в виртуальной системе вместо проведения экспериментов на реальном оборудовании уже используется при разработке фармацевтических процессов. Однако концепция «цифрового близнеца» выходит за рамки традиционного моделирования, говорит Дирк Фелькель, директор по технологиям инноваций и аналитики компании GE Healthcare Life Sciences. Он объясняет, что разработанная GE концепция «цифрового близнеца» создает общее цифровое представление об определенном типе актива. Двойник фиксирует множество характеристик актива на основании данных датчиков, и эти

данные могут быть использованы для обнаружения отклонений или аномалий, их прогнозирования и моделирования. Цифровые модели-близнецы также могут постоянно учиться, адаптируясь к новой информации.

«Полные «цифровые близнецы» все еще находятся на ранней стадии своего развития, и в настоящее время их используют в исследовательских условиях, но не на производстве или в каком-либо регулируемом производственными нормами пространстве. Полное соответствие концепции надлежащих фармацевтических практик GxP может стать препятствием для систем обучения, поэтому внедрение технологии в среду актуальных надлежащих производственных практик GMP займет время», – добавляет г-н Фелькель. По его прогнозам, первые реализации «цифровых близнецов» в соот-





ветствии с требованиями GMP, скорее всего, коснутся производственного оборудования. Преимущества, которые будут способствовать внедрению, включают большую доступность производственных активов, надежность процессов и снижение затрат благодаря более быстрому анализу основных причин возможных неполадок. «По мере того как технология становится более зрелой, а системы – лучше скоординированными между собой, появляется больше информации для поддержки принятия решений, чтобы риски можно было упреждать и минимизировать», – заключает он.

Цифровая трансформация

Несколько фармацевтических компаний объявили о корпоративных инициативах по внедрению «Индустрии 4.0».

«Например, в компании Merck видение концепции Manufacturing 4.0 («Производство 4.0») – это цифровое преобразование в «умные фабрики», которые объединены во всей цепочке создания стоимости, чтобы обеспечить адаптивное и динамичное производство», – объясняет Франциско Лейра, исполнительный директор по внутреннему и внешнему производству, биопродукции и гло-

бальным техническим операциям компании Merck & Co. В этой парадигме данные рассматриваются в качестве основного актива, который должен быть превращен в интеллект для максимизации эффективности операций. «Хотя биофармацевтика как отрасль отстала от аэрокосмической промышленности и электроники, мы учимся у других и делаем первые шаги», – говорит г-н Лейра. Он отмечает, что кибербезопасность является ключевым элементом, который должен быть полностью проверен и испытан. Необходимость в лучшем соединении информационных технологий и операционных технологических систем, которые могут различаться на разных объектах, является сложной задачей. Еще одно препятствие, которое необходимо преодолеть, – это развитие способностей персонала использовать новые инструменты и системы.

В презентации Pfizer на выставке IFPAC 2018 отмечалось, что компания также начинает цифровую трансформацию в направлении подключенных производственных предприятий. Такое подключение заводов позволит сделать данные видимыми и доступными по требованию, что обеспечит возможность выпуска качественной продукции с самой

первой партии. Цель – доступность цифрового операционного центра для каждого работника с доступом к приборам и данным для управления производительностью на основе данных и принятия решений в цехах в режиме реального времени.

Компания Sanofi работает над цифровым преобразованием двух своих биофармацевтических производственных предприятий, расположенных в Гееле (Бельгия) и Фрамингеме (штат Массачусетс, США), говорилось в сообщении компании, опубликованном 24 октября 2017 г. Новые технологии будут включать в себя коллаборативных роботов, автономных мобильных роботов для «транспортировки сырья, одноразового оборудования и готовой продукции в различные точки на объекте», дополненную реальность для технических специалистов и безбумажные операции. Компания заявила, что «продвинутая аналитика данных, полученных из всех этих систем, поможет выявить и устранить потенциальные проблемы на заводе-изготовителе и постоянно оптимизировать процесс и организационную деятельность». Sanofi будет использовать «цифровых близнецов» для моделирования процесса. «Я вижу большие возможности цифровых моделей и симуляций для преобразования того, как мы планируем, проектируем и эксплуатируем наши предприятия, от концепции до доставки продуктов пациентам», – сказал в пресс-релизе Филипп Лускан, исполнительный вице-президент по глобальным промышленным вопросам компании Sanofi. Компания добавила, что такое моделирование «обеспечивает высокий уровень модульности производства и гибкость в будущем, необходимую для развития персонализированной медицины».

На новом цифровом предприятии роль рабочей силы существенно изменится. Sanofi отмечает, что робототехнику можно использовать для освобождения людей от выполнения повторяющихся и ручных производственных операций, которые могут приводить к человеческим

ошибкам, что позволит повысить безопасность и улучшить контроль. За последние три года компания обучила более 1100 сотрудников и «развивает цифровое мышление и возможности на всех уровнях промышленной деятельности».

Непрерывное производство

Современные фармацевтические производственные процессы развиваются вместе с цифровизацией, используя инструменты аналитики технологических процессов и передовые методы управления для повышения качества и эффективности этих процессов. Автоматизированное и интегрированное управление производством на основе данных, собираемых в режиме реального времени, можно применять как при выпуске продукции партиями, так и при непрерывном производстве, причем во втором случае это является совершенной необходимостью.

Непрерывное производство препаратов в твердых лекарственных формах прошло долгий путь. Несмотря на то, что его все еще можно считать развивающимся, надежная технология аналитики производственного процесса позволяет отправлять данные в режиме реального времени в систему управления производством, а четыре утвержденных препарата выпускаются в коммерческом масштабе. Также проделана большая работа по разработке моделей фармацевтических процессов. *«Концепция использования продвинутой модели расширенного управления производством на основе прогнозирования получает все большее признание, но для ее более широкого применения*

необходимы дополнительные меры из практики, демонстрирующие ценность для коммерческого использования», – говорит Дуг Хауснер, заместитель директора Центра инженерных исследований в области структурированных органических частиц (CSOPS) в Университете штата Нью-Джерси.

Интегрированное, непрерывное производство биофармацевтических препаратов также развивается на волне потребности в более гибком производстве с более быстрой коммерциализацией. *«Использование перфузионной технологии вместо реакторов с подпиткой позволяет интенсифицировать работу реакторов меньшего размера, которые являются более гибкими с точки зрения налаживания производства»,* – отметил в презентации на выставке IFPAC 2018 Рохини Дешпанде, вице-президент по развитию наукоемких производственных процессов компании Amgen. Меньший масштаб ускоряет коммерциализацию, позволяя более плавно перейти от пилотных партий к коммерческим. По словам г-на Дешпанде, современное производственное предприятие Amgen в Сингапуре, где используются перфузионные и одноразовые системы, является первым поколением гибкой и интенсифицированной платформы, и следующим шагом будет дальнейшая интеграция производственных операций для достижения полностью непрерывного производства.

Одним из препятствий для полной реализации непрерывного производства биофармацевтических препаратов является необходимость внедрения аналитики технологиче-

ского процесса для определения характеристик продукта в режиме реального времени. *«В настоящее время проводится более 30 анализов с ручным забором данных. Альтернативой некоторым из этих тестов в будущем станет технология встроенных в линию сенсоров. В ближайшей перспективе мы планируем сократить площади под аналитические инструменты, а взамен расширяем возможности проведения тестирования на месте и инвестируем в мультиатрибутивные методы (MAM),* – сказал г-н Дешпанде. *– Мы работаем с ЕТТ, чтобы проактивно вовлекаться в процесс и в конечном итоге использовать MAM для тестирования выпускаемых продуктов. Интеграция атрибутивного тестирования и контроля будет иметь решающее значение для перехода к интегрированному непрерывному производству».*

Инвестиции в модернизацию

Современные производственные технологии предлагают потенциал для надежного, эффективного и гибкого производства, и фармацевтические компании рассматривают экономическое обоснование для таких инвестиций. *«Надеемся, что компании, особенно первопроходцы, продолжают распространять информацию о своих технологических разработках и сообщать о связанных с этим достижениях, чтобы стимулировать их более широкое внедрение в фармацевтике. Возможно, FDA и нашей отрасли потребуются предпринять дополнительные шаги для устранения возникающей нормативной неопределенности и содействия дальнейшему внедрению»,* – заключает г-н Ли. ■

Список литературы:

1. G. Rathwell, "Industry 4.0 and the IIoT," presentation at IFPAC 2018 (North Bethesda, MD, 2018).
2. C. Larkin, "AI, Digital Twins, and Advanced Manufacturing," presentation at IFPAC 2018 (North Bethesda, MD, 2018).
3. M. Tomasco, "Digital Transformation and IIoT," presentation at IFPAC 2018 (North Bethesda, MD, 2018).
4. Sanofi, "The Digital Plant: from Collaborative Robots to Virtual Reality," Press Release, Oct. 24, 2017.
5. R. Deshpande, "Progressive Technologies to Realize the Vision of Advanced Biomanufacturing," presentation at IFPAC 2018 (North Bethesda, MD, 2018).