

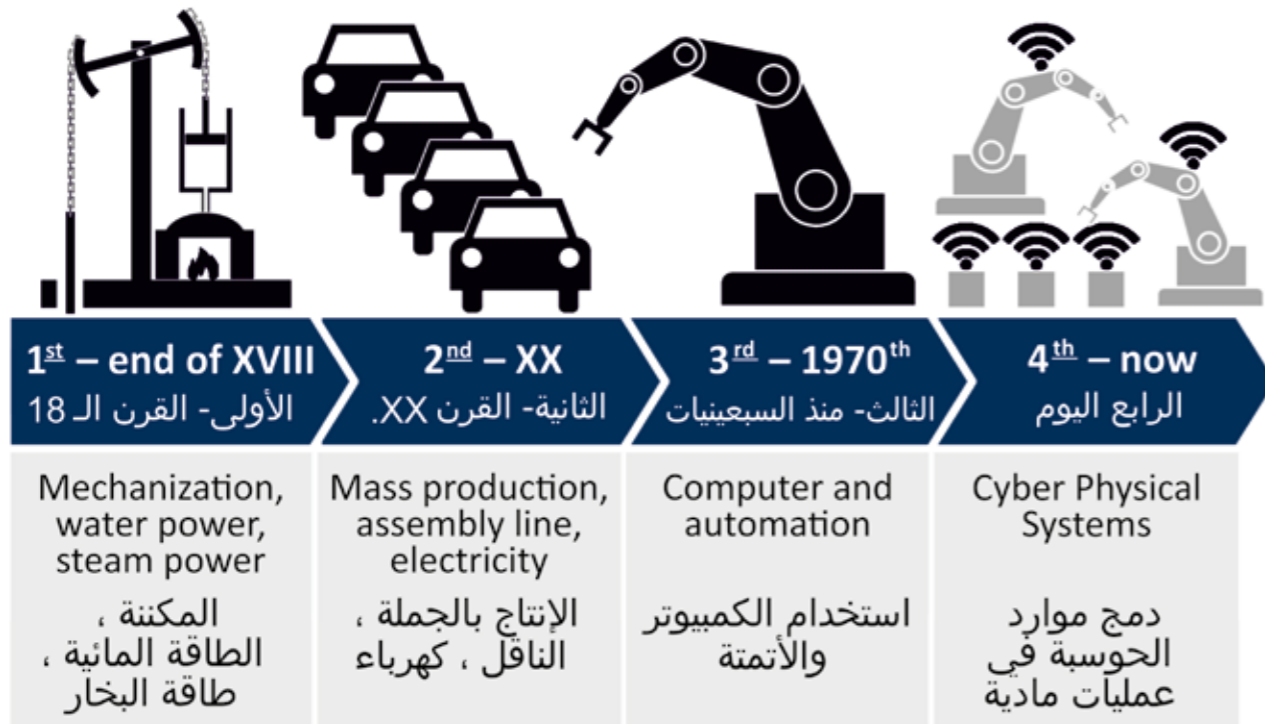
# Pharma 4.0: a Review of Trends

2 January 2019

At the III All-Russia GMP-Conference with international participation in Kazan "Russia and the World. Management of Potential Growth of the Pharmaceutical Market", one of the key topics was discussion of establishment of the Pharma 4.0 concept. What is read by professionals of the industry in this notion? What is the operational model of the concept? What will the plants of the future be? These and many other issues discussed during the ISPE conference in Rome in March of this year were presented to participants of the Forum.

Igor Falkovskiy  
the Head of Good Engineering  
Practices Department of FSI "SID & GP"

The fourth industrial revolution – this is what we are witnessing here and now. Today, cyber physical systems are being massively introduced into manufacture. In them, sensors, equipment and informational systems are combined throughout



Industrial revolutions

الثورات الصناعية

# فارما 4.0: مراجعة الاتجاهات



إيغور فسيغولودوفيتش فالكوفسكي  
رئيس قسم الممارسات الجيدة في المؤسسة الاتحادية للموازنة  
"معهد الدولة للأدوية والممارسات الجيدة"

في مؤتمر GMP الروسي الثالث بمشاركة دولية في قازان "روسيا والعالم. إدارة إمكانات النمو في سوق المستحضرات الدوائية" وكانت مناقشة تشكيل مفهوم فارما 4.0 من بين الموضوعات الرئيسية. ما هو المعنى الذي يستثمره المتخصصون في هذا القطاع في هذا المفهوم ، وما هو النموذج التشغيلي للمفهوم ، وما هي مصانع المستقبل؟ تم تقديم إجابات لهذه الأسئلة والعديد من الأسئلة الأخرى التي نوقشت في وقت سابق في مؤتمر ISPE في روما في مارس/آذار من هذا العام للمشاركين في المنتدى.

الثورة الصناعية الرابعة هي ما يحدث هنا والآن. يتم اليوم إدخال النظم الفيزيائية السيبرانية على نطاق واسع في الإنتاج. تكون المستشعرات والمعدات وأنظمة المعلومات فيها متصلة عبر كامل سلسلة أيجاد القيمة التي تتجاوز مؤسسة أو قطاع عمل واحد. تتفاعل هذه الأنظمة مع بعضها البعض باستخدام بروتوكولات الإنترنت القياسية للتنبؤ ، والتوافق ، والتكيف مع التغيير. سوف تغير الصناعة 4.0 لا محالة صناعة المستحضرات الصيدلانية العالمية.

2 يناير 2019

the whole chain of value creation going beyond one enterprise or business. These systems are associated by means of standard Internet-protocols for forecasting, self-adjustment, and adaptation to changes. The 4.0 industry will irrevocably alter the global pharmaceutical industry.

## FROM INDUSTRY 4.0 – TO PHARMA 4.0

Within the survey organized at the annual European ISPE conference, industry professionals defined the following statements as the most relevant to the essence and approaches of Pharma 4.0 with the most prominent impact on its concept and the key success factors:

- ◆ Data integrity;
- ◆ Analytics and predicative control – this is both resources and goals;
- ◆ Process and data flow mapping;
- ◆ Automation and continuous verification of processes;
- ◆ Qualification and experience of personnel;
- ◆ Support from senior management;

The ISPE task team for Pharma 4.0 elaborated an operational model for implementation of the Industry 4.0 concept into the pharmaceutical industry.

## KEY FACTORS AND SEGMENTS

The Pharma 4.0 operational model discerns two key factors: **maturity in application of digital technologies and maintenance of data integrity**, as well as four segments or areas of development: **i) resources, ii) informational systems, iii) culture of communication and decision making, iv) organization and processes.**

With that, **digital maturity** is the level which all the organizations in the network have achieved in terms of digital capabilities in all the four segments of the operational model. **Data integrity** is the level of data completeness, consistency and accuracy throughout the whole life cycle having the fundamental meaning in the pharmaceutical quality system securing the quality of drugs.

**Resources** are primarily human ones. Training of young specialists is the essential condition of successful growth of the industry; and this is acknowledged by the entire world. This is why the "Young Professionals" movement is widely supported in Europe by the leading global pharmaceutical companies. It is acceded by graduates from technical and scientific schools and young employees of different companies with very basic experience in biopharmaceutics, engineering or regulatory affairs. Resources are also material ones, including process equipment, utilities and other elements of manufacture interrelated by means of intellectual interfaces, as well as materials and finished products.

**Informational systems** are social-technical integrated systems which acquire data and information, process them and present in a context based form. Culture covers the system of values within the company and, thus, describes the "soft" cooperation factors, continuous improvement and training.

**Organization and processes**, both within the company

and outside it, secure effective and safe communication upon data transfer.

The key factor in the pharmaceutical industry, along with **maturity** in application of digital technologies, is **data integrity**. The requirement to maintain it covers both the paper-based and electronic information, throughout the whole data life cycle. Data integrity must be embedded into the pharmaceutical quality system to guarantee the quality of drugs, the quality of decision-making and, eventually, health and safety of patients.

The question then becomes whether the data integrity notion is something new introduced for the first time along with adoption of the Pharma 4.0 concept? Not at all. The criteria for the data to be attributable, legible, contemporaneous, original and accurate forming the basis for data integrity are requirements of GMP guidelines. Regulatory expectations suggest that the data provided by the manufacturer to the regulatory agency and used by the manufacturer in routine activities are integral.

## WHAT THE PLANT OF THE FUTURE IN PHARMA 4.0 IS

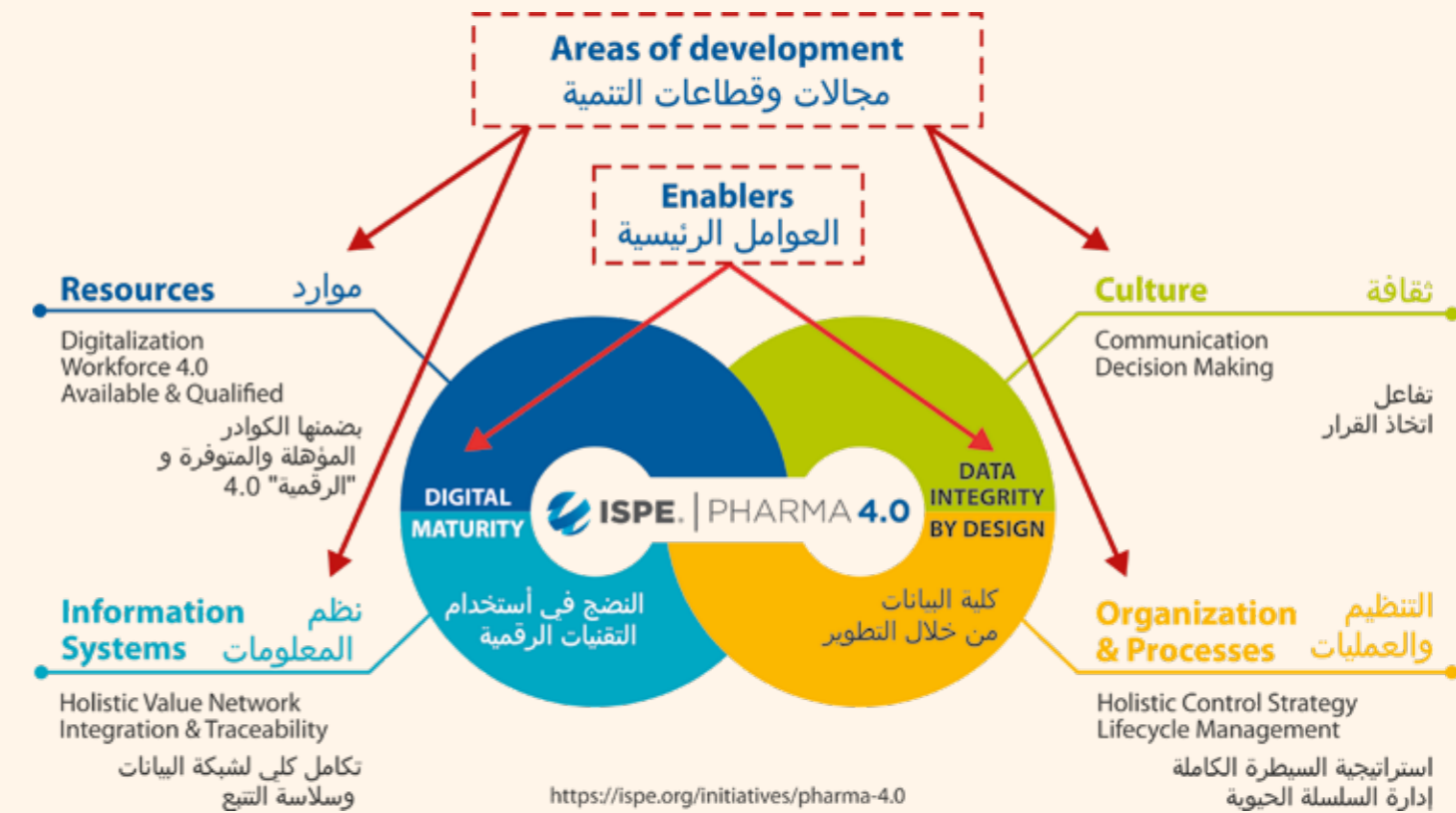
We suppose that in future the manufacture will operate under the conditions where new products will have to be implemented within very tight deadlines, toxicity of active pharmaceutical ingredients used in manufacture will be high, the cost both of the product and the mistake will drastically increase. As deemed by experts, this will lead to high flexibility of manufacturing sites and rapid retooling upon product changeover, as well as to the application of continuous manufacture technologies to solids (small molecules) and single-use technologies to biotech products.

The main challenges which will be faced by the industry will be as follows: dynamic technological advancement requiring additional extensive expertise to develop the technology along with limited regulatory experience and instability of orders for development of new technologies and equipment, which will boost the cost of such research.

## "CONNECT AND WORK"

This concept is yet another major component of Pharma 4.0. Its authors believe that the manufacture of the future must be horizontally and vertically integrated, with application of standard interfaces which will facilitate integration of pre-qualified equipment. Such an approach has already been implemented in the electronic industry. The "Connect and work" devices must comply with the data integrity requirements and allow for application of process analytical technologies and predicative control based on the real-time release control approach.

The benefits are obvious both for the business, i.e. cost saving on equipment integration, and for securing the integrity of solutions. Besides, the "Connect and work" concept allows for resolving the issues of quality and data integrity, as well as implementation of GMP requirements, mapping of processes and data flows, application of certified modules



### Operational model

نموذج التشغيل

إن النضج الرقمي في نفس الوقت هو الدرجة التي طورت بها جميع المنظمات التي تتفاعل في الشبكة قدرات رقمية في جميع الأجزاء الأربعة من النموذج التشغيلي. تكامل البيانات هو "درجة اكتمال وتكامل ودقة البيانات طوال دورة حياتها"، وهو أمر ذو أهمية أساسية في نظام جودة الأدوية الذي يضمن الجودة المطلوبة للأدوية. إنالموارد هي البشرية في المقام الأول. إن تدريب الموظفين الشباب شرط لا غنى عنه للنجاح في تطوير الصناعة ، وهذا أمر مفهوم في جميع أنحاء العالم. ولذلك ، فإن حركة "المحترفين الشباب" مدعومة على نطاق واسع في أوروبا من قبل شركات الأدوية الرائدة في العالم. ينضم إليها خريجو الجامعات الذين لديهم تعليم علمي تقني أو طبيعى وموظفون شباب من الشركات ذوو خبرة أولية في مجال الهندسة الحيوية والهندسة والتنظيم. الموارد المادية ، بما في ذلك المعدات التكنولوجية والهندسية وعوامل الإنتاج الضرورية الأخرى ، المتصلة عبر شاشات ذكية ، وكذلك المواد والمنتجات النهائية.

نظم المعلومات هي أنظمة متكاملة اجتماعية-تقنية تستقبل البيانات والمعلومات ، وتعالجها وتقدمها بطريقة موجهة متسقة. تحتضن الثقافة نظام القيم داخل الشركة وتصف بالتالي العوامل "الناعمة" للتعاون والتحسين المستمر والتعلم. يضمن التنظيم والعمليات ، داخل الشركة وخارجها ، التفاعل الفعال والأمن في نقل المعلومات.

إن العامل الرئيسي في عمل صناعة الأدوية ، جنباً إلى جنب مع النضج في تطبيق التكنولوجيا الرقمية ، هو سلامة البيانات. يغطي مطلب تأمينه كلا من المعلومات على الورق والإلكترونيات ، وطوال دورة حياة البيانات بأكملها ، ويجب أن تكون سلامة البيانات مضمنة في نظام الجودة الصيدلانية لضمان جودة الدواء وجودة صنع

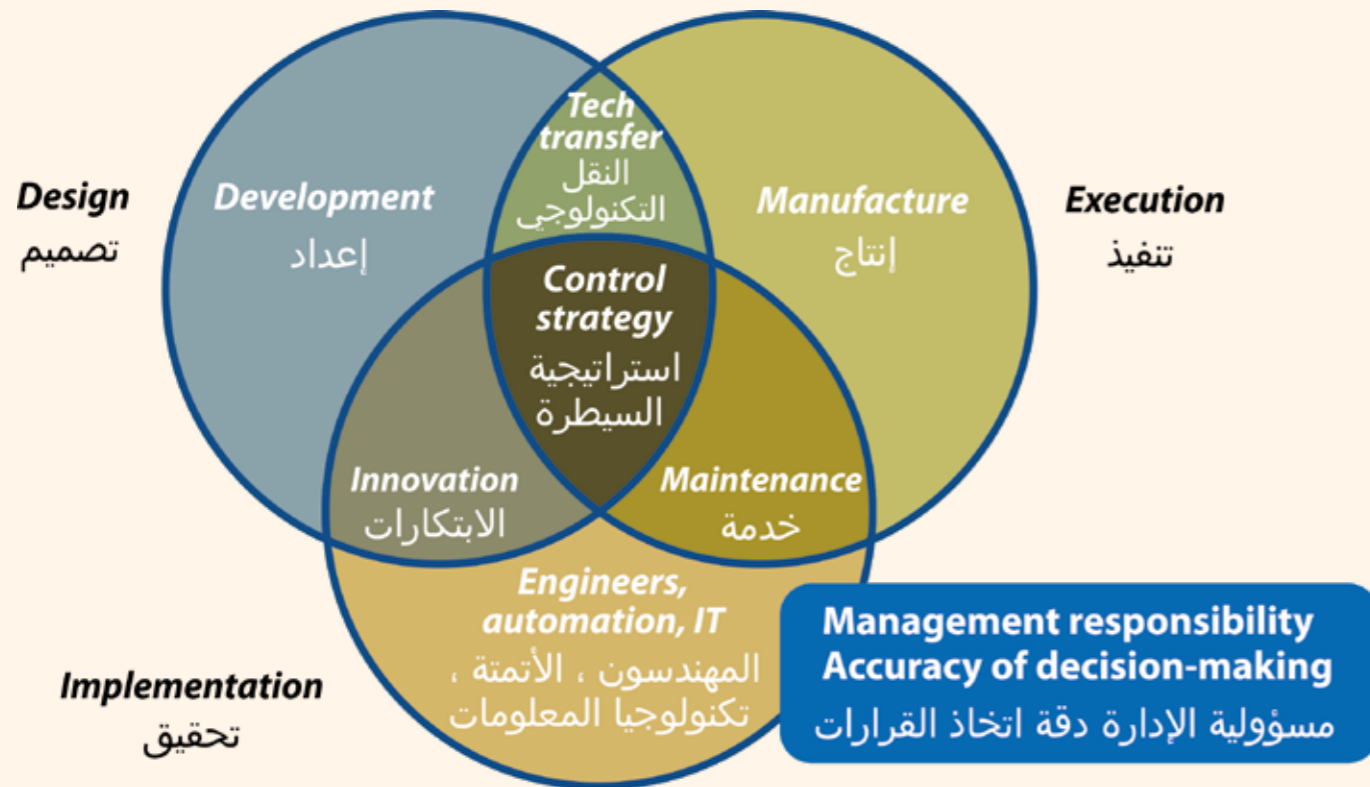
## من الصناعة 4.0 إلى فارما 4.0

في دراسة استقصائية أجريت في المؤتمر الأوروبي السنوي لـ ISPE ، حدد المتخصصون في الصناعة العبارات التالية باعتبارها الأكثر صلة بمعنى وأساليب فارما 4.0، ولها أكبر تأثير على مفهومه ، وعوامل نجاحه الرئيسية:

- ◆ سلامة البيانات
  - ◆ التحليلات والتحكم في التقييم هي كل من الوسائل والغايات ؛
  - ◆ رسم خرائط العمليات وتدقيقات البيانات ؛
  - ◆ الأتمتة والتحقق المستمر (Continuous) من العمليات ؛
  - ◆ مؤهلات الموظفين والخبرة ؛
  - ◆ دعم الإدارة العليا
- قامت فرقة عمل ISPE فارما 4.0 بتطوير نموذج تشغيلي لإدخال مفهوم الصناعة 4.0 في صناعة المستحضرات الصيدلانية.

## العوامل والشرائح الرئيسية

يعتبر النموذج التشغيلي لفارما 4.0 عاملين رئيسيين: النضج في تطبيق التكنولوجيا الرقمية وسلامة البيانات، فضلا عن أربعة قطاعات ، أو مجالات تنمية: (i) الموارد ، (ii) نظم المعلومات ، (iii) ثقافة التوصل واتخاذ القرار ، (iv) التنظيم والعمليات.



only to mitigate the risks and reduce validation costs, utilization of the best practices and integration templates.

## HOLISTIC PRODUCTION CONTROL STRATEGY

The holistic production control strategy Pharma 4.0 is built based on the ICH Q10 model of the pharmaceutical quality system covering the whole product life cycle, including pharmaceutical development, technology transfer, industrial manufacture and product decommissioning. The main elements of this system are:

- **vertical and horizontal integration** of all supporting computerized systems;
- **preventive maintenance, environmental monitoring and energy efficiency control** based on assessment of these infrastructural elements as critical for quality and GMP-compliance and their inclusion into the process of control;
- **real-time batch control and release** for the products where it is necessary and justified;
- **process automation, continuous and ongoing process verification.** The products developed 10 and more years ago may very frequently not be adjusted to automated manufacture as the manufacture is primarily defined by non-documented knowledge by the operator of both the process and technical features of equipment and the working envi-

ronment. The strategically task of development is, therefore, creation of process analytical technologies (PAT) to secure ongoing process verification;

• **data integrity, process mapping, serialization data mapping, as well as other requirements including regulatory and commercial among others.**

To the key factors identified in the classical model of the pharmaceutical quality system as per ICH Q10 – **knowledge management and quality risk management**, the factors from the Pharma 4.0 operational model were added – **maturity in application of digital technologies and data integrity through development.** So, to secure integral control of manufacture according the Pharma 4.0 concept, it is not sufficient enough just to control critical quality attributes (CQA) and critical process parameters (CPP) against the quality target product profile (QTPP). To secure the effective, reliable and robust process, the control strategy should account for conditions of manufacture, provision of process equipment and utilities, instruments and other product-specific parameters. Consequently, implementation of Pharma 4.0 and the control strategy suggests an integral approach to organization and implementation of business processes, automation of activities without paper-based documents on a shop floor level. This requires the culture of communication between all business units responsible for manufacture as well as clear understanding of each element in the control strategy. ■

## استراتيجية التحكم الشامل في الإنتاج

يعتمد نظام التحكم المتكامل في الإنتاج لشركة فارما 4.0 على نموذج ICHQ10 الخاص بنظام جودة الأدوية لدورة حياة المنتج، ويغطي دورة حياة المنتج الكاملة، بما في ذلك تطوير المستحضرات الصيدلانية، ونقل التكنولوجيا، والإنتاج الصناعي، وإيقاف المنتج. إن العناصر الرئيسية لهذا النظام هي:

- التكامل الرأسي والأفقي لجميع الأنظمة المحوسبة الداعمة؛
- توفير الوقاية، ورصد بيئة العمل وإدارة كفاءة الطاقة، استناداً إلى تحديد عناصر البنية التحتية هذه باعتبارها ضرورية للجودة والامتثال لـ GMP وإدراجها في عملية الرصد؛
- التحكم في السلسلة وإنتاجها في الوقت الفعلي بالنسبة لتلك المنتجات التي يعتبر ذلك ضرورياً ومبرراً؛
- أتمتة العمليات، والتحقق المستمر (Continuous) والمتواصل (Ongoing) أو (Continued) من العملية. إن المنتجات التي تم تطويرها قبل 10 سنوات أو أكثر لا يمكن في كثير من الأحيان تكييفها مع الإنتاج الآلي، حيث يتم تحديد الإنتاج إلى حد كبير من خلال المعرفة غير الموثوقة لمشغل كل من العملية والميزات التقنية للمعدات وبيئة العمل. وبالتالي، فإن الهدف الاستراتيجي للتنمية هو إنشاء تقنيات تحليلية عملية (PAT = Process Analytical Technology) لضمان عملية التحقق المستمر.

• سلامة البيانات، ورسم خرائط العمليات، ورسم خرائط البيانات، والتسلسل، والمتطلبات الأخرى، بما في ذلك المتطلبات التنظيمية والتجارية. تمت إضافة عوامل من نموذج التشغيل فارما 4.0- النضج في تطبيق التقنيات الرقمية وسلامة البيانات من خلال التطوير إلى العوامل الرئيسية المحددة في نظام الجودة الصيدلاني الكلاسيكي ICHQ10- إدارة المعرفة وإدارة مخاطر الجودة. وهكذا، لم يعد كافياً في مفهوم فارما 4.0 مراقبة مؤشرات الجودة الحرجة (CQA) ومعاملات العملية (CPP) من أجل الامتثال لملف تعريف الجودة المستهدف للدواء (QTPP) لضمان السيطرة الكاملة على الإنتاج. من أجل ضمان عملية فعالة وموثوقة ومستقرة، من الضروري أن تشمل استراتيجية مراقبة الإنتاج شروط الإنتاج، وتوفير البيئات التكنولوجية والهندسية والمعدات وغيرها من المعلومات الخاصة بهذا المنتج. وبالتالي، فإن إدخال فارما 4.0 واستراتيجيات التحكم ينطوي على نهج شامل لتنظيم وتنفيذ العمليات التجارية، وأتمتة العمل دون وثائق ورقية على مستوى الورشة. ويتطلب هذا ثقافة تعاونية لجميع وحدات الأعمال المسؤولة عن الإنتاج، بالإضافة إلى فهم واضح لكل عنصر في استراتيجية الإدارة. ■

## REFERENCES

1. Herwig, Christoph, Christian Wölbeling, and Thomas Zimmer, PhD. "A Holistic Approach to Production Control: From Industry 4.0 to Pharma 4.0." *Pharmaceutical Engineering* 37, no. 3 (May-June 2017): 44-49.
2. Lorenz Binggeli, Hans Heesackers, Christian Wölbeling, and Thomas Zimmer, PhD. «PHARMA 4.0 Hype or Reality?». *Pharmaceutical Engineering* 38, no. 4 (July-August 2018): 40-44
3. Dave DiProspero, Steve Attig, PHARMACEUTICAL FACILITY OF THE FUTURE. TECHNOLOGY AND STATE-OF-THE INDUSTRY UPDATE. *Europe Annual Conference March, 2018, Rome, Italy.*
4. Uli Kuchenbrod. PHARMA 4.0 – READINESS & MATURITY FOR PHARMA 4.0 ISPE *Europe Annual Conference March, 2018, Rome, Italy.*
5. Thorsten Böhle\_Young professionals. *Idea + outcome YP Hackathon. Europe Annual Conference March, 2018, Rome, Italy.*
6. Enzo M. Tieghi. OT/ICS/IOT cyber security risks and INDUSTRY4.0/PHARMA4.0. *Europe Annual Conference March, 2018, Rome, Italy.*
7. Gunther Bechmann. *Path Forward By Continuous Manufacturing. Europe Annual Conference March, 2018, Rome, Italy.*

القرار وصحة وسلامة المرضى في نهاية المطاف.

السؤال الذي يطرح نفسه: هل أن مفهوم سلامة البيانات شيء جديد، تم تقديمه لأول مرة فيما يتعلق باعتماد مفهوم فارما 4.0؟ لا أبداً. إن معايير التتبع وقابلية القراءة والتوقيت والأصالة والدقة، والتي تشكل أساس سلامة البيانات، هي متطلبات قواعد GMP. تكمن توقعات المنظم في أن البيانات المقدمة من الشركة المصنعة إلى المنظم والتي يستخدمها المصنع في أنشطته اليومية تكون كاملة.

## كيف يبدو مصنع المستقبل في فارما 4.0

نحن نفترض أن الإنتاج في المستقبل سيعمل في ظروف حيث ستحتاج الأدوية الجديدة إلى إدخالها في وقت قصير جداً، وستكون سمية المكونات الصيدلانية الفعالة المستخدمة في الإنتاج عالية، وستزيد تكلفة الأدوية وتكلفة الخطأ بشكل كبير. سيحدد هذا وفقاً للخبراء المرنة العالية لمواقع الإنتاج والتبديل السريع خلال الانتقال من منتج إلى منتج، فضلاً عن استخدام تكنولوجيات الإنتاج المستمر للأشكال الصلبة (الجزيئات الصغيرة) والتكنولوجيات المستهلكة لمنتجات التكنولوجيا الحيوية. الصعوبات الرئيسية التي يتعين على الصناعة التغلب عليها هي التالية. سيتطلب تطوير التكنولوجيا معرفة كبيرة للغاية لتطوير التكنولوجيا بالإضافة إلى الحالية وان الخبرة التنظيمية محدودة وعدم استقرار الطلبات لتطوير تكنولوجيات ومعدات جديدة، مما يزيد بشكل كبير من تكلفة هذه التطويرات.

## "أوصلت فشغل"

هذا المفهوم هو عنصر آخر مهم في فارما 4.0. ووفقاً للمطورين، يجب أن يكون إنتاج المستقبل متكاملًا أفقيًا وعموديًا، باستخدام شاشات قياسية تسهل دمج المعدات المؤهلة مسبقًا. وقد تم بالفعل تنفيذ هذا النهج في صناعة الإلكترونيات. يجب أن تتوافق الأجهزة مثل "أوصلت فشغل" مع متطلبات ضمان سلامة البيانات، بالإضافة إلى السماح باستخدام تقنيات التحليل العمليتي، والتحكم التراكمي المستند إلى نهج "التحكم في الإطلاق في الوقت الفعلي".

إن المزايا واضحة لكل من قطاع الأعمال- مما يقلل من تكلفة دمج المعدات، وضمان سلامة الحلول. بالإضافة إلى ذلك، يعمل مفهوم "أوصلت فشغل" على حل مشكلات جودة البيانات والتكامل، مثل تنفيذ متطلبات GMP، ورسم خرائط العمليات وتدفقات البيانات، واستخدام وحدات معتمدة فقط لتقليل مخاطر وتكاليف التحقق من الصحة، واستخدام أفضل الممارسات وأتمتة التكامل.

## قائمة الأدبيات المستخدمة: