

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ŠPELA MOLNAR

**UVAJANJE VITKE PROIZVODNJE NA PODROČJU TRDNIH
FARMACEVTSKIH OBLIK**

**INTRODUCTION OF LEAN MANUFACTURING INTO THE
PHARMACEUTICAL PRODUCTION OF SOLID DOSAGE FORMS**

MAGISTRSKO DELO

Ljubljana, 2009

Magistrsko delo sem izdelala na Fakulteti za farmacijo na Katedri za farmacevtsko tehnologijo pod vodstvom mentorja prof. dr. Stanka Srčiča.

Raziskovalni del magistrskega dela sem opravila v Lek farmacevtska družba d.d., pod strokovnim vodstvom Darijana Mlakarja.

IZJAVA

Izjavljam, da sem magistrsko delo izdelala samostojno pod vodstvom mentorja prof. dr. Stanka Srčiča.

ZAHVALA

*Zahvaljujem se svojemu mentorju prof. dr. Stanku Srčiću,
vodij področja proizvodnje trdnih oblik v Leku Darijanu Mlakarju
ter ostalim sodelavcem, ki so kakorkoli pripomogli k nastanku magistrskega dela.*

*Posebna zahvala moji družini –
Svetlanu, Lini in Kaji, ki me polnijo z energijo in dobro voljo.*

KAZALO VSEBINE

POVZETEK.....	1
ABSTRACT	2
SEZNAM OKRAJŠAV	3
1 UVOD.....	4
1.1 VITKA PROIZVODNJA	4
1.1.1 IDEJA VITKE PROIZVODNJE	4
1.1.2 OSNOVNI KONCEPT VITKE PROIZVODNJE	5
1.1.3 ELEMENTI VITKE PROIZVODNJE.....	5
1.1.3.1 Model vitke proizvodnje in opis posameznih elementov	5
1.1.3.2 Vodenje in motivacija zaposlenih	10
1.2 PRODUKTIVNOST FARMACEVTSKE PROIZVODNJE	11
1.2.1 POTREBA PO VEČJI PRODUKTIVNOSTI PROIZVODNJE.....	11
1.3 LEK FARMACEVTSKA DRUŽBA D.D.	13
1.3.1 KRATKA PREDSTAVITEV LEKA.....	13
1.3.2 PODROČJE PROIZVODNJA TRDNIH FARMACEVTSKIH OBLIK.....	14
2 NAMEN DELA	17
3 RAZISKOVALNO DELO	18
3.1 UVAJANJE VITKE PROIZVODNJE V OKOLJE DOBRE PROIZVODNE PRAKSE	18
3.1.1 PRIMERJAVA DOBRE PROIZVODNE PRAKSE IN VITKE PROIZVODNJE.....	18
3.1.2 UVAJANJE ELEMENTOV VITKE PROIZVODNJE V FARMACEVTSKO PROIZVODNJO	21
3.1.2.1 Vzpostavitev jasnih odnosov in komunikacije.....	22
◆ Odnosi in komunikacija v farmacevtski proizvodnji.....	22
3.1.2.2 Sposobno vodstvo	23

3.1.2.3	Zagotavljanje kakovosti.....	24
◆	Kontrola kakovosti	25
◆	Strošek kakovosti.....	25
◆	Vrednotenje kakovosti.....	27
◆	Pomen sposobnosti procesa pri zagotavljanju kakovosti.....	29
3.1.2.4	Odpravljanje izgub v proizvodnji	31
◆	I. Prevelika proizvodnja.....	33
◆	II. Čakanje, neobjektivni medoperacijski zastoji	34
◆	III. Transport	35
◆	IV. Neracionalni proizvodni postopki, odvečne obdelave.....	36
◆	V. Zaloge	37
◆	VI. Gibanje.....	38
◆	VII. Izmet in izdelki z napakami	38
◆	VIII. Neizkoriščen potencial ljudi.....	39
◆	IX. Neprimerni sistemi.....	40
◆	X., XI. Prekomerna poraba energije in vode ter prekomerno onesnaževanje	40
◆	Analiza vrednostnega toka.....	40
3.1.2.5	Celovito vzdrževanje strojev in opreme.....	41
◆	Program vzdrževanja opreme	41
◆	Kazalniki učinkovitosti opreme	43
3.1.2.6	Standardizacija procesa.....	45
◆	Standardno delo v farmacevtski proizvodnji	46
3.1.2.7	Uvajanje stalnega napredka	47
◆	Napredek v farmacevtski proizvodnji.....	47
◆	Spodbuda k napredku s strani regulatornih organov	48
3.1.2.8	Procesna analizna tehnologija (PAT)	49
◆	PAT – sistem kakovosti, učinkovitosti in napredka	49
◆	PAT v vitki proizvodnji.....	51
◆	Prihranek z uvedbo PAT	51
◆	Področja uvajanja PAT	52
3.1.2.9	Vzpostavitev enostavnih materialnih pretokov	53
◆	Pretoki v farmacevtski proizvodnji	54
◆	Potek proizvodnje v vitki proizvodnji.....	54
3.1.2.10	Ravno ob pravem času (<i>angl. Just In Time - JIT</i>).....	55

♦ "Ravno ob pravem času" v farmacevtski proizvodnji	58
3.2 UVAJANJE VITKE PROIZVODNJE NA PODROČJU TRDNIH FARMACEVTSKIH	
OBLIK v FARMACEVTSKI DRUŽBI LEK	59
3.2.1 PROJEKT VITKA PROIZVODNJA v LEKU	59
3.2.2 PROJEKTNE AKTIVNOSTI	59
3.2.2.1 Predstavitev projekta zaposlenim	59
3.2.2.2 Postavitev timov.....	60
3.2.2.3 Pilotna faza projekta	61
3.2.2.4 Uvajanje vitkih sprememb v celotni proizvodnji	62
3.2.3 OPTIMIZACIJA NA LINIJAH PELETE	64
3.2.3.1 Zastavljeni cilji, izvedene in načrtovane aktivnosti.....	65
♦ Povečana kapaciteta - nova proizvodna oprema in pomožna oprema	70
♦ Organizacija dela	72
♦ Optimizacija izvajanja MK	72
♦ Izkoriščanje zmogljivosti, priprava in vzdrževanje opreme	74
♦ Optimizacija procesa in stroškov surovin	75
♦ Optimizacija manipulacije s surovinami.....	81
3.2.3.2 Realizacija zastavljenih ciljev	81
4 RAZPRAVA	82
5 SKLEP	86
6 LITERATURA	87

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica 1: Primerjava osnovnih značilnosti proizvodnje v okolju dobre proizvodne prakse (DPP) in vitke proizvodnje (VP).	19
Preglednica 2: Sistem vodenja v vitki proizvodnji.	24
Preglednica 3: Elementi koncepta "ravno ob pravem času" (JIT).....	57
Preglednica 4: Glavna odstopanja od načel koncepta "ravno ob pravem času" v farmacevtski proizvodnji.	58
Preglednica 5: Projekt vitka proizvodnja v Leku - postavljeni cilji ob zaključku pilotne faze projekta.	61
Preglednica 6: Projekt vitka proizvodnja v Leku - plan aktivnosti glede na zastavljene cilje.	62
Preglednica 7: Predlagane vitke izboljšave / spremembe v proizvodnji pelet po posameznih področjih proizvodnega sistema.	66
Preglednica 8: Realizacija vitkih izboljšav / sprememb v proizvodnji pelet po posameznih področjih proizvodnega sistema.	67
Preglednica 9: Odprte naloge in pričakovani rezultati vitkih izboljšav / sprememb v proizvodnji pelet po posameznih področjih proizvodnega sistema.	68
Preglednica 10: Popis opreme na liniji Pelete 2 – pred in po nabavi dodatne proizvodne opreme.	70
Preglednica 11: Dodatna nova oprema na liniji PIP pelete.	71
Preglednica 12: "Turbo Jet" in "Disk Jet" tehnologija na sušilnih-oblagalnih napravah - primerjava parametrov.	76
Preglednica 13: Prednosti "Disk Jet" tehnologije na sušilni-oblagalni napravi.....	77

KAZALO DIAGRAMOV

Diagram 1: Struktura stroškov v generični farmacevtski proizvodnji.....	11
Diagram 2: 'Spirala kakovosti' po konceptu VP.	27
Diagram 3: Taguchi-jeva funkcija izgube.....	28
Diagram 4: Grafična predstavitev vpliva sposobnosti procesa na kakovost produkta. Sposobnost procesa je 1.	30
Diagram 5: Grafična predstavitev vpliva sposobnosti procesa na kakovost produkta. Sposobnost procesa je 2.	30
Diagram 6: Grafična predstavitev vpliva sposobnosti procesa na kakovost produkta. Sposobnost procesa je manj kot 1.....	31
Diagram 7: Sedem vrst izgub v proizvodnji.....	33

KAZALO SHEM

Shema 1: Model VP - osnovni gradniki VP po posameznih področjih proizvodnega sistema.....	6
Shema 2: Delovne enote področja proizvodnje trdnih oblik – Lek, lokacija Ljubljana.	14
Shema 3: Shema procesov v proizvodnji trdnih farmacevtskih oblik – Lek, lokacija Ljubljana.....	15
Shema 4: Model vitke farmacevtske proizvodnje: osnovni gradniki (elementi) VP po posameznih področjih proizvodnega sistema.....	22
Shema 5: Prikaz procesa izdelave Lekovega izdelka Omeprazol kapsule.....	64
Shema 6: Shema procesa izdelave omeprazol izdelka. Prikaz realiziranih in načrtovanih sprememb / izboljšav: nova oprema, izboljšave po posameznih fazah procesa ter splošne izboljšave na izdelku oz. v proizvodnji izdelka.....	69
Shema 7: Spremembe na opremi in v času trajanja posameznih korakov izdelave Omeprazol izdelka (20 mg) ob uvedbi "scale up".....	79

POVZETEK

Vitka proizvodnja (VP) je poslovna strategija, katere cilj je odkrivanje in odpravljanje vseh aktivnosti, ki predstavljajo izgubo in izdelku ne dodajajo vrednosti. VP **pomeni proizvajati kakovostne izdelke s kratkimi pretočnimi časi in majhnim proizvodnim inventarjem, ter zagotavljati čim večjo prilagodljivost zahtevam kupcev.**

V farmacevtski proizvodnji se je šele v zadnjih letih pokazala izrazita težnja po dvigu produktivnosti in zato farmacevtska industrija za razliko od ostalih industrij zaostaja pri uvajanju konceptov VP.

V nalogi so v uvodu povzeti začetki in osnovna ideja VP, opisani so njeni glavni elementi, ki predstavljajo bistvo vitke filozofije. Uvajanje teh elementov pomeni stalno spreminjanje, nadgrajevanje ali odpravljanje določenih aktivnosti v procesu in s ciljem postajati vedno boljše in bolj konkurenčno podjetje.

V nadaljevanju so podani razlogi, zakaj je tudi v farmacevtski industriji potreba po zmanjševanju proizvodnih stroškov vsak dan večja. V zadnjem delu uvoda sledi kratka predstavitev Lek farmacevtske družbe s poudarkom na predstavitvi osnovnih procesov proizvodnje trdnih farmacevtskih oblik. Lek smo izbrali kot primer farmacevtskega podjetja, ki je v fazi uvajanja strategije vitje proizvodnje.

Eksperimentalni del naloge sestoji iz dveh delov. V prvem delu so opisane ideje ter načini uvajanja in prilagajanja vitkih elementov v farmacevtski industriji kot specifičnem proizvodnem okolju. Izpostavljena so posamezna ključna področja proizvodnje, podane so vitke rešitve glede na skladnost oz. neskladnost trenutnega stanja z vitko filozofijo.

V drugem delu podajamo strategijo uvajanja VP na področju proizvodnje trdnih farmacevtskih oblik v Leku. Predstavljen je projekt uvajanja VP in primer proizvodnje izdelka Omeprazol kapsule, kjer smo tudi s pomočjo vitkih elementov dosegli številne izboljšave, ki se kažejo v večji produktivnosti in nižjih proizvodnih stroških.

ABSTRACT

Lean manufacturing is a strategy of production with primary goal to eliminate all activities that create waste and do not add value to the final product. Lean implementation is therefore focused on getting the right things to the right place at the right time in the right quantity to achieve perfect work flow. Flexibility of production, short through put times and elimination of inventories are characteristics of lean manufacturing. Important is to assure good quality and low production costs.

Not until last years the productivity has become a big issue also in pharmaceutical production. For that reason, compared with other industries, the pharmaceutical industry has been slow to adopt lean manufacturing.

The Master Thesis starts with brief history of Toyota's development of ideas that later became "lean". There is summarized basic philosophy of lean manufacturing with main lean principles. In moving towards lean manufacturing, a pharmaceutical company needs to constantly improve and evaluate current and future performance to shape operating and management systems in rival business concern.

Furthermore there are given some facts about the cost pressures in pharmaceutical companies. The introduction ends with the brief presentation of Lek Pharmaceuticals d.d. and main processes in the production of solid dosage forms.

In the experimental part of Master Thesis there are defined some ideas, how to implement and adapt lean principles into the specific pharmaceutical GMP environment, together with challenges pharmaceutical production may face.

Lek is given as an example of pharmaceutical company which is in the process of introducing lean strategy into the production. Many improvements including lean principles have been brought into the processes of Omeprazole capsules production which results in higher productivity in lower costs.

SEZNAM OKRAJŠAV

CIP	Cleaning in place (slov. Čiščenje na mestu)	OTO	Obrat trdnih oblik
cpk	Proces capability index (slov. indeks sposobnosti procesa)	PAT	Process Analytical Technology (slov. Procesna analizna tehnologija)
DPP (angl. GMP)	Dobra proizvodna praksa (angl. Good Manufacturing Practice)	PIP	Polindustrijska proizvodnja
EBR	Electronic Batch Record (slov. El. tehnološki postopek)	RH	Relative humidity (slov. Relativna vlažnost)
FDA	Food and Drug Administration	SMED	Single Minute Exchange of Dies (slov. Hitra menjava in nastavitve orodij)
IMS	Ion Mobility Spectroscopy (slov. Spektrometrija mobilnosti ionov)	SOP	Standardni operativni postopek (angl. Standard Operating Procedure)
JIT	Just in Time (slov. Ravno ob pravem času)	TPC	Total Product Cost (slov. Skupni proizvodni strošek)
KK	Kontrola kakovosti	TPM	Total Production Maintenance (slov. Celovito vzdrževanje strojev in opreme)
MK	Medprocesna kontrola	TPS	Toyota Production System (slov. Proizvodni sistem Toyota)
OAE	Overall Asset Efficiency (slov. Skupna dosežena učinkovitost)	TPT	Troughput time (slov. Pretočni čas)
OEE	Overall Equipment Effectiveness (slov. Skupna učinkovitost opreme)	TQC	Total Quality Control (slov. Celovito zagotavljanje kakovosti)
OFE	Overall Factory Effectiveness (slov. Skupna učinkovitost tovarne)	VP	Vitka proizvodnja

1 UVOD

1.1 VITKA PROIZVODNJA

1.1.1 IDEJA VITKE PROIZVODNJE

Ideja vitke proizvodnje (VP) (*angl. lean manufacturing*) izvira z Japonske, iz avtomobilske tovarne Toyota, kjer so začeli okrog leta 1955 intenzivno racionalizirati proizvodnjo, da bi (p)ostali konkurenčni drugi avtomobilski industriji v svetu. Na koncu druge svetovne vojne je predsednik Toyota Motor Company, Toyoda Kiichiro izjavil, da japonska avtomobilska industrija ne bo preživela, če ne dohiti ameriške v vsaj treh letih. Taiichi Ohno, Shigeo Shingo in Eiji Toyoda so glavni ustanovitelji tako imenovanega TPS (*Toyota Production System*), proizvodnega sistema, ki dandanes velja za simbol VP in za referenco najboljših novodobnih postopkov in metod organizacije proizvodnje.

Glavni cilji TPS, ki so si jih takratni ustanovitelji zastavili, so odprava preobremenitev (*'muri'*), odstopanj (*'mura'*) in vseh vrst izgub (*'muda'*) v proizvodnji. Osnovna ideja je torej načrtovanje procesa, ki je sposoben izdelati želen rezultat gladko, brez zapletov in odstopanj. V naslednji fazi je potrebno zagotoviti fleksibilnost procesa ne da bi pri tem prišlo do preobremenitev. Oboje skupaj pa posledično samo po sebi vodi v odpravo izgub.

Ustvarjanje racionalnih organizacijskih rešitev v proizvodnji in v celotnem poslovanju podjetij je pomenilo prodor japonske industrije na svetovno tržišče. Podjetju Toyota je uspelo v veliki meri zmanjšati stroške ter hkrati izboljšati kakovost. Toyota se danes kot največji proizvajalec avtomobilov uvršča med deset največjih podjetij na svetu.

Uspeh podjetja Toyota je mnoge spodbudilo k prevzemu njihove proizvodne strategije, ki jo danes poznamo pod imenom VP. Podjetje je bilo ves čas zelo odprto glede svoje nove strategije, tako da je principe TPS mogoče najti v številnih podjetjih različnih industrijskih panog.

Sprva so prevladali dvomi, češ da je VP primerna le za japonsko delovno mentaliteto in tradicijo. Vendar pa so uspehi v mnogih tovarnah po celem svetu, ki so prevzele

nov koncept proizvodnje in so podvojile proizvodnjo ob manjšem številu zaposlenih, prepričali tudi tiste, ki so dvomili ali celo nasprotovali vitki strategiji (1, 2, 3, 4, 5).

1.1.2 OSNOVNI KONCEPT VITKE PROIZVODNJE

VP obsega vrsto metod in tehnik, ki povečajo sposobnost proizvodnega sistema tako, da odstrani vse aktivnosti vzdolž toka dodane vrednosti, ki vrednosti ne dodajajo. Pomeni sposobnost proizvajati standardne izdelke visoke kakovosti z nizkimi stroški. Vitko podjetje za aktivnosti v okviru procesa porabi manj dela, manj proizvodnega prostora, manj vlaganj, manj orodij, manj časa, pravzaprav manj vsega. V pravilno organizirani VP so odstranjeni vsi možni zastoji oz. vmesna skladišča, delo se maksimalno poenostavi, potek procesov je maksimalno enakomeren in tekoč. Hkrati je potrebno za doseganje večje popolnosti izboljšati sodelovanje vseh zaposlenih ter zagotoviti usklajeno skupinsko delo. VP zahteva neprekinjeno delovanje vseh udeležencev delovnega procesa v smeri stalnih izboljšav (1, 2, 5).

1.1.3 ELEMENTI VITKE PROIZVODNJE

1.1.3.1 Model vitke proizvodnje in opis posameznih elementov

VP najbolje opišemo s pomočjo opisa njenih elementov, ki pa se ne nanašajo le na proizvodnjo, temveč vodijo k vitkemu stanju celotnega podjetja. Ključna področja podjetja so: organizacija in ljudje, celovito zagotavljanje kakovosti, priprava in vzdrževanje (opreme), proces in tehnologija, materialni tokovi. Za obvladovanje vitkega podjetja je potrebno osvojiti posamezne osnovne koncepte, tehnike oz. orodja na vseh teh področjih in jih tudi ustrezno povezati. To so ključni gradniki oz. osnovni elementi VP. Osnovni elementi po posameznih področjih so povzeti v modelu VP (Shema 1), v nadaljevanju pa sledi njihov opis (1).



Shema 1: Model VP - osnovni gradniki VP po posameznih področjih proizvodnega sistema.

Organizacija in ljudje

5 S - 5 osnovnih zapovedi v proizvodnji, ki pripomorejo k stalnim izboljšavam:

simplify – poenostaviti in odstraniti vse, kar ni potrebno in ne ustvarja nove vrednosti

scrub – (čistiti), vzdrževati red in čistočo na vseh področjih

straighten - urejati (organizacijo in označevanje)

stabilize – stabilizirati (proizvodni proces, pripravo in vzdrževanje)

sustain – vztrajati pri izvajanju s-jev

5 zakaj

Za optimalno reševanje problemov je potrebno problem analizirati in se vprašati, zakaj je do problema prišlo.

"Petkrat se vprašaj 'Zakaj' in ugotovil boš osnovni vzrok in spoznal, 'kako' ga odpraviti!"

Zelo enostavno orodje za ugotavljanje resničnega vzroka težav, ki lahko prikaže problem s povsem druge perspektive in pogosto vodi do čisto drugačne rešitve.

Vidna tovarna

Je tovarna, v kateri so poslovni in proizvodni procesi razumljivi in vidni vsem udeležencem; pomembni elementi vidne tovarne so vidna dokumentacija procesa, vidno vodenje proizvodnje, vidna kontrola kakovosti in vidni kazalniki procesa.

Timi za stalne izboljšave procesa

So usposobljeni in odgovorni predvsem za zaznavanje zastojev v proizvodnji in kopičenja nedokončane proizvodnje; cilji in naloge tima so opazovanje operacij v procesu, ugotavljanje časov delovnega mesta in izvajalca glede na idealen čas, vrednotenje vsebine dela, identifikacija nastanka nedokončane proizvodnje...

Celovito zagotavljanje kakovosti (angl. Total Quality Control – TQC)

Je zelo pomemben gradnik VP. Postopki za zagotavljanje kakovosti morajo vključevati vse sodobne metode, ki omogočajo celovit in zanesljiv nadzor procesa in izdelka. Vodenje kakovosti vključuje poleg tehničnega vidika tudi določene principe, ki nazorno opisujejo filozofijo kakovosti in ljudi v podjetju:

- »Definiraj vrednost s stališča kupca.«
- »Spoštuj, razvijaj in spodbujaj svoje ljudi in dobavitelje.«
- »Preveri sam, da boš razumel situacijo.«
- »Uporabi vizualno kontrolo, da ne bo skritih problemov.«
- »Za stalni napredek standardiziraj postopke.«
- »Vlagaj v kreativnost ljudi za stalen napredek.«
- »Uporabljaljaj samo zanesljivo in dobro testirano tehnologijo.«

Q orodja

So različne grafične tehnike, ki nazorno prikažejo vsebino procesa: diagrami poteka (*angl. flow charts*), procesni diagrami, histogrami, diagrami vzroka in učinka (*angl. cause-effect*) ipd. V procesu izboljšav je potrebno težiti k uporabi Q orodij, saj zelo pripomorejo k razumevanju procesa.

Poka-Yoke

Je sistem preprečevanja napak. Gre za pristop, ki preprečuje, da bi komponente neustrezne kakovosti vstopile v nadaljnji proces. Kakovost se vrednoti že med potekom izdelave, kontrolni postopki so čim bolj avtomatizirani. Najpogosteje so vgrajeni senzorji, ki zaznajo vsakršno odstopanje od predpisanih standardov in v primeru odstopanja sledi takojšnja zaustavitev proizvodne linije.

Podoben princip je **Jidoka** – sistem zaznavanja napak. Gre za pristop nadgradnje opreme s sistemom, ki omogoča zaustavitev, kadar nastopijo nepravilnosti na produktu in v poteku proizvodnje. S tem omogočimo boljšo kakovost, saj se odstop rešuje takoj, ko do njega pride in se prepreči nadaljnja izdelava neustreznega produkta.

Zmanjševanje izgub

V procesu je potrebno zmanjševati oz. izločati vse izgube oz. potrate. Kot izgubo razumemo element procesa, ki povzroča le strošek in ne prinaša dodane vrednosti. Taiichi Ohno, ustanovitelj Toyota Production System, je prvotno označil 7 vrst izgub (*angl. 7 Wastes*), naknadno pa so bile na njegov seznam dodane še 4:

- prevelika proizvodnja (*angl. the waste of overproduction*)
- odvečno čakanje (*angl. the waste of waiting*)
- odvečni transport (*angl. the waste of transporting*)
- neracionalni proizvodni postopki (*angl. the waste of inappropriate processing*)
- odvečne zaloge (*angl. the waste of unnecessary inventory*)
- odvečni gibi (*angl. the waste of unnecessary motion*)
- odvečni izmet (*angl. the waste of defects*)
- neizkoriščen potencial ljudi (*angl. the waste of untapped human potential*)
- sistemi v nasprotju s konceptom VP (*angl. the waste of inappropriate systems*)
- nepotrebna, prekomerna poraba energije in vode (*angl. wasted energy and water*)
- nepotrebno onesnaževanje (*angl. pollution waste*) (6)

(vse vrste izgub so podrobno predstavljene v poglavju 3.1.2.4 na str. 31)

Priprava in vzdrževanje

Celovito produktivno vzdrževanje (*angl. Total Productive Maintenance - TPM*)

Je zahteva, da se kakovost vzdrževanja proizvodne opreme obravnava enako kot kakovost izdelkov. Vsebuje širok program vzdrževanja v vsej življenjski dobi naprav. Vsak je odgovoren za vzdrževanje opreme, s katero dela. Na ta način zagotovimo maksimalno učinkovitost opreme in izrabimo njeno zmogljivost (7).

Hitra menjava in nastavitev orodij (*angl. Single Minute Exchange of Dies - SMED*)

V času menjave orodij ni ustvarjanja nove vrednosti, zato predstavlja ta čas izgubo, ki jo je potrebno čim bolj skrajšati. S hitro menjavo orodij dosežemo večjo fleksibilnost proizvodnje in hkrati krajše pretočne čase (*angl. TroughPut Time – TPT*).

Proces in tehnologija**Uravnoveženost procesov**

Zmogljivosti v obratu bodo maksimalno izkoriščene, če bo čas trajanja operacij prilagojen taktu linije. (Takt linije je čas, ki je potreben, da z linije pride enota mere).

Proizvodne celice

Razmestitev strojev v proizvodne celice ima določene prednosti: zmanjševanje vmesnih zalog, časovno uravnovežen proces, manjša potreba po transportu, krajši časi medoperacijskih zastojev, prijaznejše delovno okolje.

Prilagodljiva proizvodnja

Je sposobna opravljanja različnih vzorcev proizvodnje, delavci imajo široko strokovno znanje in opravljajo različne naloge.

Materialni tokovi**Pretok posameznih obdelovancev** (*angl. one piece flow*)

Zahteva, da se v okolju proizvodnih celic transportira in obdeluje le po en obdelovanec oz. v farmacevtski proizvodnji le ena serija hkrati, kar preprečuje nastajanje medfaznih zalog (ni čakanja na transport) in zagotavlja takojšen odziv na zaznane napake na izdelku.

Ravno ob pravem času (*angl. Just In Time – JIT*)

Najbolj viden in največkrat omenjen element TPS in znan kot koncept poslovanja brez zalog. Osnovno pravilo je imeti pravi material ob pravem času, na pravem mestu in v pravi količini. Glede na dejstvo, da so zahteve kupca vse bolj dinamične in raznolike, je prilagodljivost proizvodnje izrednega pomena. Proizvodnja 'ravno ob pravem času' tako predstavlja dobro rešitev, saj zagotavlja fleksibilnost brez velikih zalog. Osnovni vodili proizvodnje "ravno ob pravem času" sta:

- proizvodnja glede na zahteve kupca (*angl. pull production*) z glavnim namenom zmanjševanja izgub in zalog v celotni logistični verigi - **Kanban**:

sistem oskrbe delovnih mest z materialom, ki zahteva (vleče – "pull") proizvodnjo potrebnih delov le v potrebnih količinah in ob potrebnem času

- skrajševanje časov nastavitvev (*angl. set up time reduction*) – običajen je SMED pristop (hitra menjava in nastavitvev orodij)

1.1.3.2 Vodenje in motivacija zaposlenih

Pri uvajanju novega koncepta v proizvodnjo ni dovolj le prevzemanje osnovnih dobrih praks, ki jih nova strategija priporoča. Elemente je potrebno uvesti na celovit način ter jih prilagoditi v svojevrstno proizvodno in socialno okolje.

Poznavalci so mnenja, da je rezultat uvajanja nove proizvodne strategije neodvisen od opreme, tehnologije in poteka procesa v proizvodnji. Podjetja so si lahko v teh komponentah zelo podobna, pa vendar je njihov končni učinek (produktivnost, konkurenčnost) različen. Glavni faktor, ki vpliva na razlike med temi podjetji je kakovost vodstva. Drevo operativne odličnosti podjetja ima svoje korenine na vrhu. Vodstvo je tisto, ki usmeri celotno podjetje, da živi za novo strategijo brez odpora do sprememb, predstavi nove ideje in spodbudi vse zaposlene k novemu načinu razmišljanja.

Tehnična rešitev sama po sebi nima velikega prispevka k povečanju produktivnosti, če ljudje niso pravilno motivirani. Tehnični in socialni elementi ne morejo delovati drug brez drugega, saj le pravilna organizacija dela podpira in spodbuja ljudi, ter tako omogoča pravilno uporabo tehničnih orodij in v končni fazi prispeva k doseganju skupnega cilja. Pomembno za uspešno uvajanje nove proizvodne strategije je doseganje prave povezave vseh ključnih elementov. Brez volje pri zaposlenih po usposabljanju in izobraževanju, brez motivacije in želje po stalnih izboljšavah, s slabimi odnosi med posameznimi oddelki in pomanjkanjem komunikacije še tako dobre tehnične ideje in rešitve ne bodo zaživele in dosegle svoj namen (4).

1.2 PRODUKTIVNOST FARMACEVTSKE PROIZVODNJE

1.2.1 POTREBA PO VEČJI PRODUKTIVNOSTI PROIZVODNJE

Farmacevtske družbe se danes soočajo z veliko konkurenco, finančnimi pritiski in potrebo po izboljšavah v izvajanju proizvodnih procesov.

Investicije v razvoj in raziskave, prodiranje na trg z novimi produkti in celoten tržni mehanizem ter proizvodnja predstavljajo za farmacevtsko industrijo poglavitne stroške. V zadnjih letih zlasti cena razvoja in marketinga zdravil skokovito narašča. Prav to je razlog, da se vedno več podjetij zaveda možnosti prihranka v proizvodnji, kar je že danes in bo v bodoče še bolj očitna rešitev za preživetje na trgu. Zlasti velja to za farmacevtska podjetja, ki proizvajajo generična zdravila, pri katerih je skupni strošek izdelave zdravila (*angl. Total Product Cost – TPC*), ki zajema strošek proizvodnje in strošek surovin, ocenjen na kar 50 % vseh stroškov (Diagram 1; str. 11) (4). Glede na ta podatek je mogoče presenetljivo, da že v preteklosti ni bilo večjega poudarka na učinkovitosti proizvodnje.

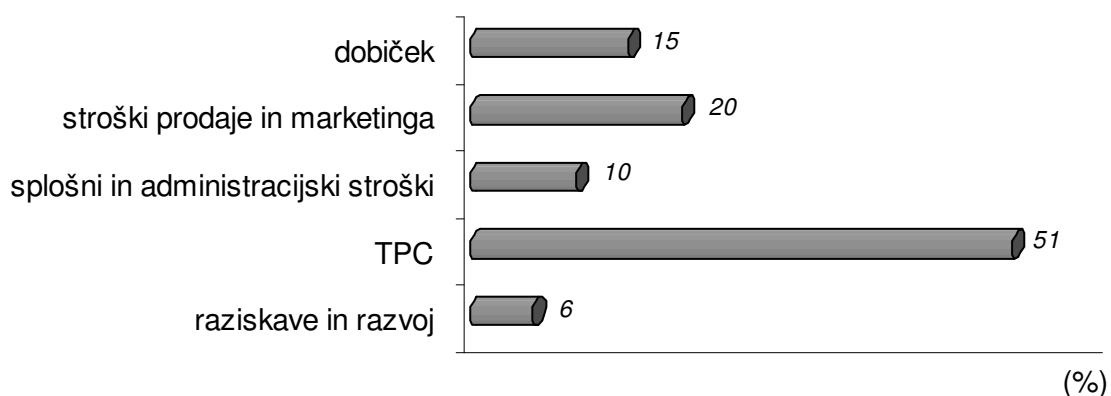


Diagram 1: Struktura stroškov v generični farmacevtski proizvodnji.

Farmacevtska proizvodnja kot taka je bila pogosto prezrta s strani vodstva družb. Najpomembnejše je bilo hitro prodiranje na trg z novimi izdelki, nihče pa se ni osredotočil na neučinkovitost in visoke stroške proizvodnje zdravila. Proizvodnja je imela pri tem samo vlogo produkcije z osnovnim vodilom: zagotovi ustrezno kakovost - drži se protokola, upoštevaj vse predpise in ne naredi napake. Proizvodnja ni bila

obravnavana kot priložnost za zmanjševanje stroškov in proizvodnih časov z namenom doseganja večje konkurenčnosti (4, 8).

Zahteva po izdelavi varnih, učinkovitih in kakovostnih zdravil je na prvem mestu in pomeni za farmacevtsko industrijo neizogibno proizvodnjo v okolju dobre proizvodne prakse (DPP; *angl. GMP*), kjer je potrebno izpolnjevati vrsto strogih predpisov. V današnjem času pa se temu vodilu pridružuje še potreba po večji učinkovitosti. Na trgu bo zato preživel tisti, ki bo sposoben združiti pomembni konkurenčni merili: visoko kakovost in nizke proizvodne stroške.

1.3 LEK FARMACEVTSKA DRUŽBA d.d.

1.3.1 KRATKA PREDSTAVITEV LEKA

Tovarna zdravil Lek je bila uradno ustanovljena leta 1946. Prva naloga mladega podjetja je bila obogatitev izbora izdelkov ter povečanje količine doma izdelanih zdravil. Podjetje je hitro raslo, naraščalo je število zaposlenih in dvigala se je stopnja izobrazbene strukture. V osemdesetih letih je Lekovo poslovanje zaznamoval začetek razvoja in proizvodnje klavulanske kisline, sestavine Amoksiklava, ki je pomemben Lekov izdelek. Leta 1992 se je Lek preoblikoval v delniško družbo. Tri leta pozneje je Lek kot prva srednjeevropska farmacevtska družba vstopil na ameriški trg s končnim izdelkom. V skladu s svojo strateško usmeritvijo v ZDA je leta 2000 pridobil registracijo za zdravilo enalapril, ki je eno najbolj prodajanih zdravil na tem trgu. 2002 je Lek na ameriškem trgu pridobil dovoljenje regulatornih organov za prodajo bromokriptina, zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni in lizinopriila, zdravila za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka. Istega leta se je zaključil tudi prevzem, s katerim je Lek postal del poslovne skupine Novartis.

Pomemben poslovni korak je pomenila pridobitev dovoljenja za vstop na trg ZDA z izdelkom Co-amoksiklav v letu 2003 in pridobitev dovoljenja za promet z omeprazolom, zdravilom za zdravljenje želodčnih težav, povezanih s povišano želodčno kislino, ki je drugi najbolj prodajan farmacevtski izdelek na svetu. Takrat je Lek tudi uspešno ubranil evropski patent za sintezo omeprazola.

Danes je Lek eden od stebrov vodilne globalne generične družbe Sandoz, ki ponuja široko paleto kakovostnih in cenovno dostopnih zdravil, ki niso več zaščitena s patenti. Lek zaposluje približno 3.076 ljudi in je v letu 2007 dosegel skupno prodajo v višini 738 milijonov evrov.

Lekovo poslovanje sledi viziji in strategiji Sandoza, t.j. postati vodilni svetovni generični proizvajalec. Lekovo poslanstvo je prispevati k zdravju in boljši kakovosti življenja ljudi.

1.3.2 PODROČJE PROIZVODNJA TRDNIH FARMACEVTSKIH OBLIK

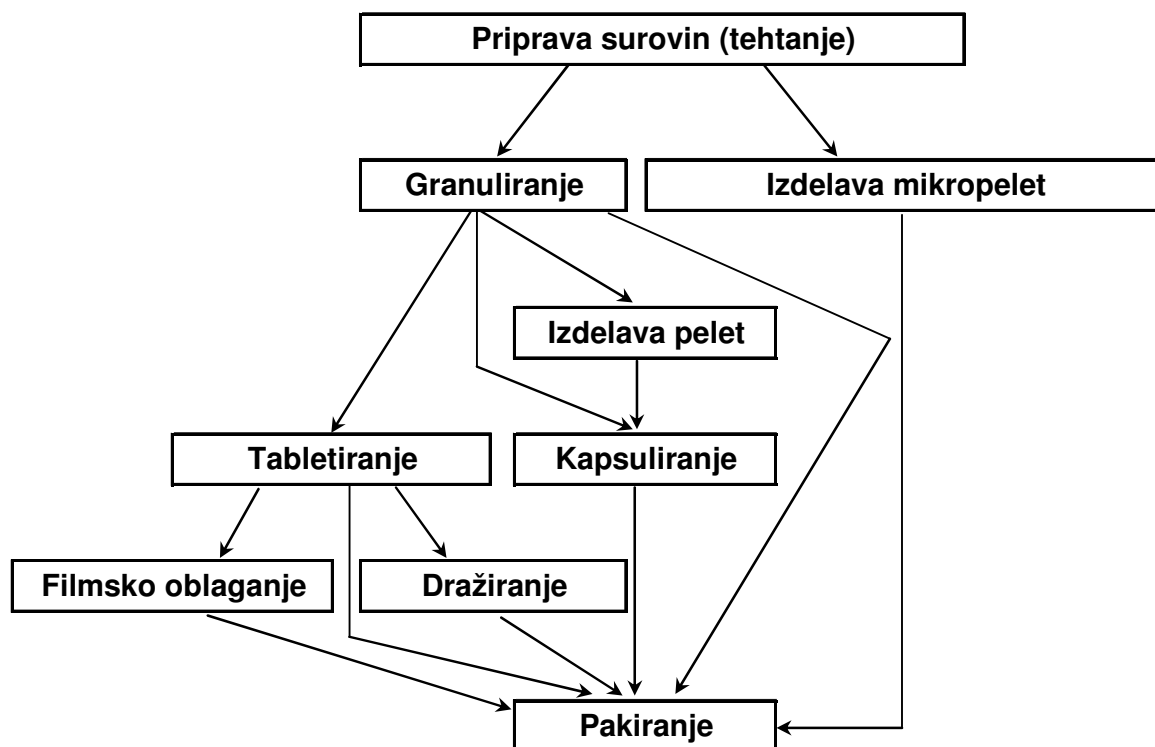
V Lekovi proizvodnji trdnih farmacevtskih oblik na lokaciji Ljubljana se izdeluje okrog 200 različnih šifer izdelkov generičnih zdravil, v katere vstopa okrog 70 različnih učinkovin.

Področje proizvodnje trdnih oblik je razdeljeno po delovnih enotah glede na tehnološki proces, ki se izvaja.



Shema 2: Delovne enote področja proizvodnje trdnih oblik – Lek, lokacija Ljubljana.

V proizvodnji trdnih farmacevtskih oblik proizvajamo granulate, pelete, mikropelete, neobložene, filmsko obložene in sladkorno obložene tablete (dražeje) ter kapsule. Vse izdelke izdelujemo po predpisanih tehnoloških postopkih. Procesi izdelave različnih farmacevtskih oblik so predstavljeni v shemi (Shema 3; str. 15).



Shema 3: Shema procesov v proizvodnji trdnih farmacevtskih oblik – Lek, lokacija Ljubljana.

Kot primer običajnega procesa lahko navedemo na primer proces izdelave obloženih tablet. Proces vključuje naslednje operacije:

- *tehtanje,*
- *granuliranje (npr. vlažno) in običajno končno homogeniziranje,*
- *tabletiranje,*
- *oblaganje (npr. filmsko),*
- *oddaja na pakiranje.*

Tehtanje surovin je proces, ki se bo v prihodnjem letu z uvedbo avtomatske linije v novi raztehtovalnici v določeni meri izvajalo avtomatsko, sicer pa se izvaja trenutno še ročno. Običajno ne gre za fazo v procesu, ki bi predstavljala najpočasnejši proces v proizvodnji. Pri vlažnem granuliranju uporabljamo hitro vrteči mešalnik (*angl. high shear mixer*), granulat največkrat sušimo v sistemu za sušenje v zvrtničenih plasteh (*angl. fluid bed dryer*). Faza granuliranja je ozko grlo procesa zaradi obsežne manipulacije z vsemi surovinami in opremo. Pred končnim homogeniziranjem dodamo še potrebne dodatke v granulirno zmes, sledi mešanje in homogena zmes je pripravljena za tabletiranje. Čeprav tabletiranje ni načrtovano kot ozko grlo procesa, lahko to postane, če se pojavijo določeni problemi. Oblaganje tabletnih jeder izvajamo v standardnih oblagalnih bobnih. Pakira se v pretisne omote, platenke ali stekleničke na pakirnih linijah. Pakiranje je ločeno področje (področje pakiranje trdnih izdelkov).

2 NAMEN DELA

Namen magistrskega dela je podati odgovor na vprašanje, kako dvigniti produktivnost v farmacevtski proizvodnji (s poudarkom na proizvodnji trdnih farmacevtskih oblik) z uvajanjem ustreznih orodij VP. Izpostavili bomo specifičnost proizvodnega okolja izdelave zdravil, ki se odraža v določenih omejitvah pri uvajanju sprememb. Predstavili bomo potrebne vitke izboljšave kot nujne spremembe za doseganje konkurenčnosti na trgu in načine uvajanja v smislu vpeljevanja novih in prilagajanja obstoječih metod v celotnem proizvodnem sistemu.

Izvedba

K podajanju rešitev, kako povečati produktivnost, bomo pristopili na naslednji način:

Najprej bomo v nalogi predstavili trenutno filozofijo farmacevtske proizvodnje in jo primerjali s filozofijo VP. Na osnovi te primerjave bomo izbrali vitka orodja oz. izboljšave, ki bi v farmacevtski proizvodnji bistveno pripomogle k doseganju večje učinkovitosti. Pri tem bomo upoštevali, da je celoten proizvodni proces kompleksen, da na potek dogodkov vpliva sistem raznolikih in med seboj tesno povezanih področij - po modelu VP so to: organizacija in ljudje, celovito zagotavljanje kakovosti, priprava in vzdrževanje, proces in tehnologija ter materialni tokovi. Zato bomo pri predstavljanju rešitev za dvig učinkovitosti proizvodnje zajeli vsa ta področja. Izhajali bomo iz trenutnega stanja v farmacevtski proizvodnji, predvsem bomo povzeli najbolj očitna odstopanja od načel VP in na osnovi teh pomanjkljivosti podali predloge za izboljšave, smiselnost in način uvajanja v farmacevtske procese.

V nadaljevanju bomo predstavili projekt uvajanja VP na področju trdnih farmacevtskih oblik v Leku. Na konkretnem izbranem izdelku v proizvodnji bomo ovrednotili uvedene vitke izboljšave, kot so optimizacija procesa, tehnične, organizacijske ter druge rešitve, ki so in bodo prispevale k večji produktivnosti.

3 RAZISKOVALNO DELO

3.1 UVAJANJE VITKE PROIZVODNJE V OKOLJE DOBRE PROIZVODNE PRAKSE

3.1.1 PRIMERJAVA DOBRE PROIZVODNE PRAKSE IN VITKE PROIZVODNJE

Posebnost farmacevtske industrije z drugimi industrijskimi panogami je, da proizvaja v okolju dobrih praks, ki so in morajo tudi v bodoče ostati v največji meri osredotočene na učinkovitost in varnost kakovostno izdelanih zdravil.

Farmacevtska proizvodnja je s tega vidika specifično proizvodno okolje, kjer je potrebno upoštevati številne predpise, ki predstavljajo veliko omejitev pri izbiri načina proizvodnje. Tovrstne omejitve se hitro pokažejo tudi pri uvajanju kakršnih koli novosti s ciljem dviga produktivnosti.

Če primerjamo dobro proizvodno prakso (DPP) v farmacevtski proizvodnji in VP, se zdi, kot da gre za dve dokaj različni filozofiji vodenja proizvodnje. Glavni koncept DPP je osredotočenost na izdelavo kakovostnih zdravil, medtem ko je VP usmerjena predvsem v zmanjševanje oz. odpravljanje izgub in ustvarjanje vrednosti. Dva različna osnovna cilja seveda vodita v zelo različne prioritete aktivnosti, naloge in izbrana orodja proizvodnje.

Zato se ne gre čuditi, da je za razliko od mnogih drugih industrijskih panog, kjer je VP že dolgo v veljavi, farmacevtska industrija na tem področju še bolj na začetku.

Primerjava VP in proizvodnje v okolju DPP je predstavljena v preglednici (Preglednica 1; str. 19).

Preglednica 1: Primerjava osnovnih značilnosti proizvodnje v okolju dobre proizvodne prakse (DPP) in vitke proizvodnje (VP).

	DPP	VP
CILJ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zagotoviti kakovosten produkt ▪ preprečiti škodo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zmanjšati izgubo ▪ ustvariti vrednost
OSREDOTOČENOST	<ul style="list-style-type: none"> ▪ razvoj produkta, proizvodnja in zagotavljanje kakovosti 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pretok vrednosti
PRISTOP V PROIZVODNJI	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kakovost na prvem mestu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kakovost v ravnotežju s produktivnostjo
IZBOLJŠAVE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ v skladu s predpisi in preudarne 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stalne
TIPIČNE NALOGE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sledi validiranim procesom ▪ prepreči odstopanje 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zmanjšaj stroške ▪ izboljšaj kakovost ▪ zmanjšaj pretočni čas (TPT) ▪ zmanjšaj zaloge
TIPIČNA ORODJA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dokumentacija, revizije ▪ izobraženi in kvalificirani zaposleni ▪ čistota ▪ validacije in kvalifikacije ▪ reševanje tehnološke problematike in reklamacij ▪ izvajanje kontrole kakovosti na medfaznem in končnem izdelku 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ enostavni materialni pretoki ▪ standardni procesi ▪ proces stalnih izboljšav ▪ celovito vzdrževanje strojev in opreme ▪ kazalniki učinkovitosti opreme ▪ odpravljanje izgub ▪ razvijanje funkcij kakovosti ▪ jasni pretoki informacij ▪ kakovost vodstva

V farmacevtski proizvodnji je na prvem mestu kakovost, zato je velik poudarek na validacijah, reševanju oz. preprečevanju odstopov, vzdrževanju in dokazovanju čistote, izobraževanju zaposlenih po splošnih postopkih ipd. Vsa področja vključujejo obsežno dokumentacijo, izvajajo se stalne revizije. Uvajanje izboljšav pomeni usklajevanje z registracijsko dokumentacijo, vsako vlaganje sprememb pa je pogosto časovno in finančno velik zalogaj in zahteva veliko aktivnosti.

VP je osredotočena na pretok vrednosti. Bistveno je zagotoviti čim manjše stroške, kar dosežemo z dobro kakovostjo, kratkimi pretočnimi časi (TPT) in minimalnimi zalogami. Zagotoviti je potrebno enostavne materialne tokove, jasen in dobro opredeljen potek procesov ter dober pretok informacij. Iz procesa je potrebno izključiti vse nepotrebne izgube. Izboljšave so stalne, v smislu stalne optimizacije in stalnega dviga kakovosti.

Očitno je, da farmacevtska proizvodnja bistveno odstopa od vitke strategije že v osnovnem pristopu v proizvodnji. Zdi se, kot da je bil do pred kratkim farmacevtski proizvodni sistem usmerjen v kakovost produkta ne glede na ceno. Že danes, v bodoče pa še bolj se bo vedno več pozornosti posvečalo prav iskanju ravnotežja med kakovostjo in produktivnostjo tudi v farmacevtski industriji. Pri čemer bo ta naloga toliko težja, saj smernice DPP ostajajo in jih je potrebno upoštevati v celoti.

Dejstvo je, da vedno več farmacevtskih podjetij uspešno uvaja vitke izboljšave v svoj proizvodni sistem. Izkazalo se je, da je dobro uvedena VP v okolju DPP tehnično zanesljiv in regularen način proizvodnje. Pri tem je pomembno poudariti, da se tudi sicer dokaj rigidni regulatorni organi zavedajo trenutnih omejitev v proizvodnem sistemu farmacevtskih podjetij in si tudi sami prizadevajo za spremembe. Primer je spodbujanje k uvajanju procesne analizne tehnologije - PAT (*angl. Process Analytical Technology*), ki se dobro sklada s strategijo vitkosti v farmacevtski proizvodnji (9).

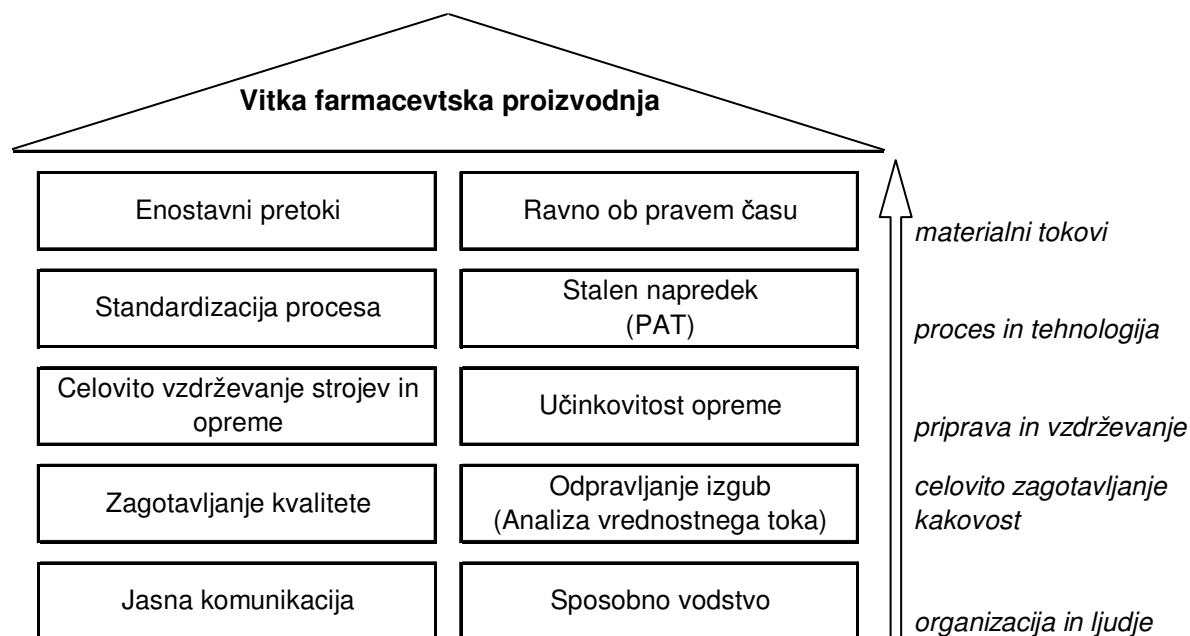
3.1.2 UVAJANJE ELEMENTOV VITKE PROIZVODNJE V FARMACEVTSKO PROIZVODNJO

Farmacevtska proizvodnja si postavlja nov cilj: povečati pretok vrednosti ter doseči ravnotežje med kakovostjo in produktivnostjo z upoštevanjem vseh načel dobre proizvodne prakse.

VP ponuja številne tehnike, metode in orodja, ki so v pomoč pri doseganju večje učinkovitosti. Pri tem pa je seveda na samem podjetju, kako koristno zna izbrati in tudi implementirati za svojo stroko, procese in socialno okolje najbolj optimalne vitke rešitve, ki bodo pripomogle k izpopolnitvi proizvodnje. V preglednici (Preglednica 1; str. 19) so nazorno prikazane bistvene razlike med trenutno filozofijo farmacevtske proizvodnje in VP.

Izbrani elementi, ki jih je smiselno uvesti na posamezno področje farmacevtske proizvodnje za doseganje vitkega stanja, so predstavljeni v shemi (Shema 4, str. 22). Elementi so podani po ključnih področjih kot jih opredeljuje model VP (Shema 1, str. 6).

V nadaljevanju sledi predstavitev posameznih elementov ter smiselnost in način uvajanja v farmacevtske procese. Poudarek je tudi na pomenu uvajanja izbranih izboljšav, kar se najbolj nazorno prikaže z opisom trenutnega stanja v farmacevtski proizvodnji, kjer so jasno vidna trenutna odstopanja od načel VP.



Shema 4: Model vitke farmacevtske proizvodnje: osnovni gradniki (elementi) VP po posameznih področjih proizvodnega sistema.

3.1.2.1 Vzpostavitev jasnih odnosov in komunikacije

Vsak interni 'kupec-dobavitelj' dogovor mora biti neposreden in z jasnim načinom prenosa informacije o zahtevi in odgovoru. Vsak zaposlen mora vedeti, kdo kaj dobavi, komu in kdaj (10).

V VP je vsak odnos med kupcem in dobaviteljem direkten, pot komunikacije pa nedvoumna. Obstajati mora jasna in dogovorjena pot pretoka informacij in produktov iz enega v drug oddelek. Vsi udeleženci v proizvodnji izdelka morajo imeti skupni cilj, to je nemoten pretok produkta. Vedno enak pretočni čas (TPT) je pokazatelj dobrih odnosov med oddelki oz. med 'dobaviteljem' in 'kupcem'.

◆ Odnosi in komunikacija v farmacevtski proizvodnji

Zgoraj navedenim pogojem pogosto ne zadostimo. Časovni krog produkta je povsem podrejen skrbi za kakovost. Tako se zgodi, da traja sproščanje serije dalj časa kot sama proizvodnja tega izdelka. Različni oddelki imajo običajno jasne odgovornosti in cilje, ki pa so povsem ločeni od tistih iz drugih oddelkov. To seveda vodi v nastanek ekip, ki delujejo vsaka zase, ločeno ali celo v konfliktu z drugimi. Posamezni oddelki se pogosto ne zavedajo, da s svojimi zamudami in problemi močno vplivajo na

celotno pot produkta. Pretočni čas (TPT) izdelka mora biti optimalen, ovrednoten in stalen in je enako pomemben kot sama kakovost produkta. Vsaka prekinitvev ali motnja pretoka produkta na njegovi poti v proizvodnji opozarja na morebitno odstopanje od kakovosti.

Pomen komunikacije v proizvodnji se dobro odraža tudi pri reševanju odstopov, kjer je pomembno, da vsako možnost napake ugotovimo in odpravimo takoj. Odkrivanje napake v poznejši stopnji proizvodnje (napaka lahko ostane skrita prav do končnega sproščanja ali pa se pokaže šele kot reklamacija s trga) je bolj kompleksno in zamudno, po nepotrebem vključuje več oddelkov in široko raziskavo. Potrebno je zmanjšati 'sivo območje' odgovornosti, počasne odgovore in (pre)pozne klice na pomoč, ko se pojavi problem. Ustvariti je potrebno okolje, v katerem se probleme identificira, deli in rešuje takoj (9).

3.1.2.2 Sposobno vodstvo

Kakovost vodstva se kaže v motivaciji in usmerjanju ljudi, da delajo za skupen cilj.

V proizvodno okolje je potrebno vpeljati določene elemente, s katerimi se zagotovi zadostna motivacija in zadovoljstvo zaposlenih, ki se kaže v dobrem opravljanju svojega dela.

V stalni borbi za dobiček in obstoj na trgu vodstvo deli naloge, postavlja vedno nove in višje kriterije in pozablja na motivacijo in dobro klimo v podjetju.

VP naj predstavlja za vse zaposlene novo priložnost in ne le številne dodatne naloge in aktivnosti.

Elementi sistema vodenja, ki jih je potrebno uvesti s strani vodstva za doseganje motivacije med zaposlenimi, so podani v preglednici (Preglednica 2; str. 24) (4).

Preglednica 2: Sistem vodenja v vitki proizvodnji.

ELEMENT	OPIS
<i>Udeležba ljudi</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ljudje potrebujejo pri svojem delu določeno neodvisnost, ki jim daje občutek nadzora nad svojim delom in občutek pripadnosti ekipi ▪ na primer vključitev vseh zaposlenih k podajanju rešitev za stalni napredek → optimizacija procesa postane tako skupna naloga vseh, ki zbirajo vse nove ideje – izboljšave
<i>Usmerjanje</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vodstvo mora postaviti jasne cilje, ki predstavljajo zaposlenim izziv
<i>Obveza vodstva</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ postavljeni cilji morajo biti podprti s stani višjega vodstva
<i>Osebna rast zaposlenih</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ljudje potrebujejo stalno in pravočasno povratno informacijo pri svojem napredku, omogočeno jim mora biti nadgrajevanje strokovnega znanja ▪ potrebna je stalna spodbuda pri razvijanju potenciala
<i>Nagrajevanje</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zelo dobra motivacija ▪ mora slediti hitro po dobro opravljeni nalogi ▪ ni vedno samo denar - pri vsakodnevnem trudu je spodbuda za dobro delo tudi pohvala s strani nadrejenega ali zaposlenih na istem položaju

3.1.2.3 Zagotavljanje kakovosti

Zahteve za kakovost produkta so visoke in jih s sistemom ne moremo zagotoviti, če kakovost ni vgrajena že v sam proces.

Pri vpeljevanju vitkih postopkov v prakso je bistveno, da podjetje zelo dobro razume tako svoj proces kot tudi znanstveno ozadje proizvodnje. Znanost je vodilna sila za

doseganje optimalne kakovosti. Brez znanstvene metodologije je proces preveč spremenljiv in nestabilen za vpeljavo filozofije VP.

◆ Kontrola kakovosti

Farmacevtska industrija ima v primerjavi z drugimi industrijami zelo majhno stopnjo reklamacij s trga. Prvo vprašanje, ki se na tem mestu pojavi je, ali je dobra kakovost farmacevtskih izdelkov posledica vgrajene kakovosti v sam proces ali rezultat velikega nadzora, ki zajema številne aktivnosti in stroške. Z upoštevanjem strogih predpisov in zahtev regulatornih organov odgovor ni presenetljiv: visoka kakovost je rezultat obsežnega nadzora in s tem povezanih visokih stroškov.

V farmacevtski proizvodnji še vedno prevladuje strategija testiranja izdelka v vsakem procesnem koraku. Potrebna sprememba v farmacevtski industriji je izpopolniti znanje o izdelku in procesu in zmanjšati odvisnost kakovosti od pregledovanja in testiranja. Kakovost namreč ne dosežemo s povečano kontrolo izdelka. Kakovost produkta je odvisna od vhodnih surovin in od procesa, ki te surovine pretvori v končni izdelek. Potrebno je torej izboljšati razumevanje in nadzor vhodnih surovin in proizvodnega procesa. Stalen nadzor dobro poznanega, stabilnega in statistično ovrednotenega procesa vodi v kakovosten izdelek brez potrebe po prekinitvah zaradi laboratorijskih testiranj. Uvedba "on-line" procesne analize (PAT) je na primer ustrezna rešitev, saj zagotavlja dobro poznavanje procesa in stalen monitoring, kar pomeni večji nadzor nad procesno variabilnostjo. Poleg tega PAT dobro nadomesti zamudne laboratorijske analize in predstavlja pomembno časovno pridobitev v proizvodnem procesu. (PAT je podrobneje predstavljen v poglavju 3.1.2.8. na str. 49) (4, 8).

◆ Strošek kakovosti

V farmacevtski proizvodnji prevladuje prepričanje, da zagotavljanje boljše kakovosti istočasno pomeni višje stroške proizvodnje. Če kakovost pogojujemo s specifikacijami in jo nadzorujemo z obsežnimi medprocesnimi kontrolami izdelka, se to prepričanje dejansko izkaže za pravilno: s ciljem boljše kakovosti postavljamo ožje specifikacijske meje, kar vodi v večji izmet, večjo frekvenco nadzora in temu primerno višje stroške. Tak je današnji pristop do kakovosti v farmacevtski proizvodnji. Kakovost se meri in določa na končnem produktu, velik poudarek je na

vzorčenju in analizi končnega produkta ter potrjevanju ustreznosti parametrov glede na specifikacije.

Pristop VP je drugačen. Pomembno je vgraditi kakovost v sam proces in zagotoviti visoko sposoben proces. Rezultat kakovostnega procesa je kakovosten produkt.

Učinek je dvojni:

- strošek načrtovanja in gradnje kakovostnega procesa ni dražji od načrtovanja procesa slabše kakovosti,
- obrat ni obremenjen s stroški kontrole, predelav in zavrnitev.

Tistim podjetjem, ki se zavedajo, da je potrebno za doseganje boljše kakovosti v celoti obvladovati vse variabilnosti v procesu oz. z drugimi besedami povedano, težijo k zmanjševanju nekontrolirane variabilnosti, dobro uspeva povečati kakovost brez dodatnih stroškov. Poslužujejo se statističnih podatkov kontrole procesa, poskušajo odkriti osnovne vzroke za variabilnost in izvajajo stalne ukrepe za izboljševanje procesa (4).

Posamezni verižni učinki izboljšane kakovosti procesa s končnim učinkom na boljše poslovanje podjetja je ponazorjen v diagramu 'Spirala kakovosti'. (Diagram 2; str. 27). Diagram prikazuje zaporedje učinkov, ki sledijo izboljšani kakovosti s končnim učinkom na boljše poslovanje podjetja. Izboljšana kakovost se nanaša na izpopolnitev procesa, kar posledično pripomore k boljši kakovosti izdelka in nižjim proizvodnim stroškom (6).

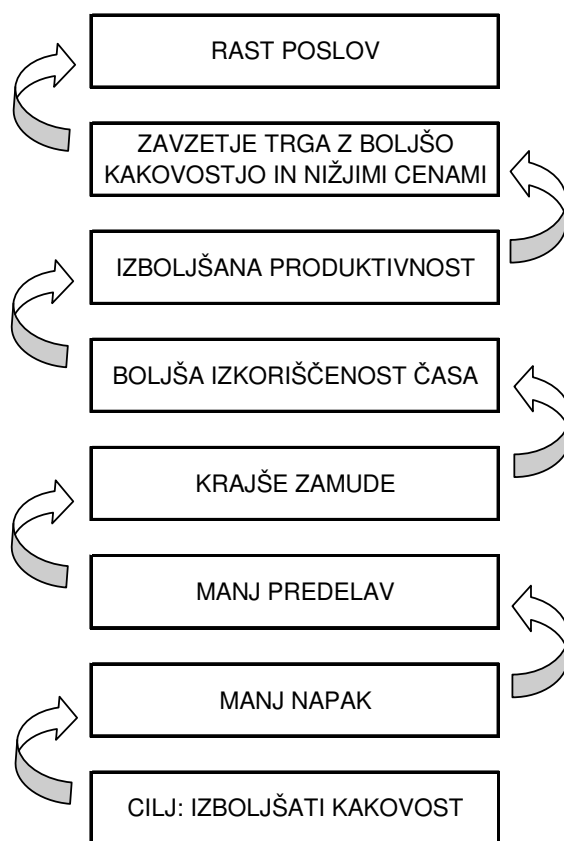


Diagram 2: 'Spirala kakovosti' po konceptu VP.

◆ Vrednotenje kakovosti

Kakovost v farmacevtski proizvodnji opredeljujemo s specifikacijskimi parametri. Lastnosti surovin, lastnosti končnega izdelka, pogoji procesa in mnogi drugi vidiki kakovosti so točno specificirani. Predpisane vrednosti predstavljajo cilj, ki ga je potrebno doseči - izdelek je potem kakovosten, če so vsi parametri znotraj specifikacijskih meja oz. ni kakovosten, če je kateri od parametrov izven meja specifikacij.

V 'vitkem podjetju' specifikacije niso dovolj. So le osnoven kriterij, medtem ko je glavni cilj doseči proces, ki bo sposoben izdelati produkt, katerega parametri minimalno odstopajo od optimalne (ciljne) vrednosti. Osnovno vodilo optimizacije procesov oziroma izdelkov je torej zmanjševanje izgube, ki jo izdelek nosi s seboj zaradi odstopanja svoje karakteristike od optimalne vrednosti.

Razmerje med odstopanjem od optimalnih pogojev (variabilnost procesa) in izgubo, ponazorimo s 'Taguchi-jevo funkcijo izgube' (*angl. the Taguchi Loss Function*)

(Diagram 3; str. 28). Os x predstavlja merjen parameter (oz. deviacijo merjenega parametra od optimalne vrednosti), označeni sta spodnja in zgornja specifikacijska meja kot osnovni kriterij kakovosti in optimalna (ciljana) vrednost, ki jo želimo doseči. Os y predstavlja izgubo glede na vrednost parametra kakovosti.

TAGUCHI-jeva FUNKCIJA IZGUBE

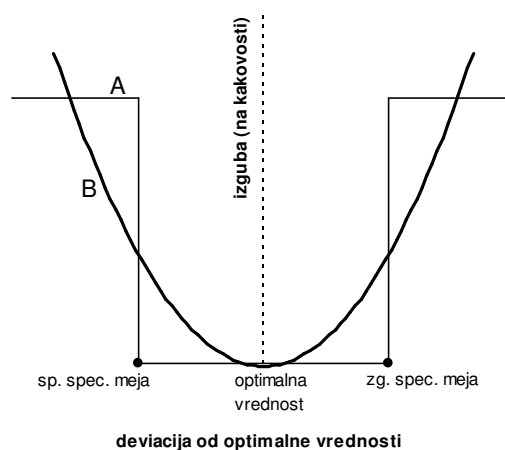


Diagram 3: Taguchi-jeva funkcija izgube.

Običajno v farmacevtski proizvodnji kakovost produkta vrednotimo na način, ki je predstavljen s funkcijo A na diagramu: če je vrednost parametra med sp. in zg. spec. mejo govorimo o kakovostnem produktu, če je vrednost izven predpisanih meja kakovost produkta ni sprejemljiva.

Taguchi-jeva metoda (funkcija B na diagramu) pa vrednoti kakovost s stališča odstopanja od optimalne vrednosti. Majhen odstop od optimalne vrednosti predstavlja za produkt majhno izgubo, vedno večja odstopanja od optimalne vrednosti pomenijo vedno večje izgube (eksponentna rast). Teženje k optimalni vrednosti pomeni osredotočenost na stalen napredek, katerega lahko tudi ovrednotimo.

Funkcija izgube je kvadratna funkcija, ki pove, kolikšna je izguba v kakovosti oz. ekonomska (denarna) izguba zaradi odmikov vrednosti parametra oz. karakteristike od ciljne vrednosti. To izgubo utrpi notranji ali zunanji kupec izdelka ali pa družba v celoti. Večja ko je izguba, manj zadovoljen je kupec.

◆ Pomen sposobnosti procesa pri zagotavljanju kakovosti

Taguchi-jeva funkcija izgube je več kot le filozofski prikaz vitkega pristopa h kakovosti. Temelji na matematični osnovi, ki jo lahko uporabimo za merjenje sposobnosti procesa. Sposobnost procesa (cpk) je definirana z enačbo:

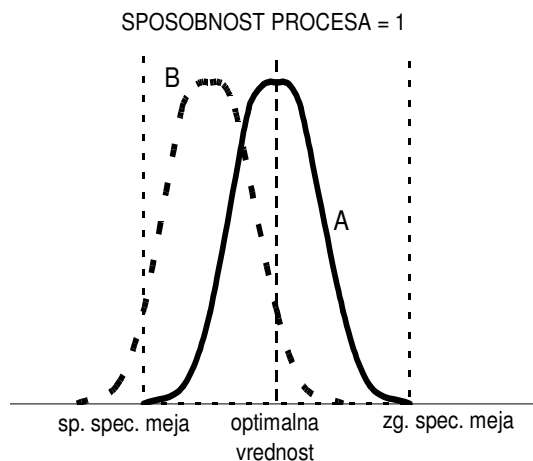
$$cpk = \frac{\text{zg. spec. meja} - \text{sp. spec. meja}}{\text{dejanska zg. meja} - \text{dejanska sp. meja}^*}$$

(* dejanska zg. in sp. meja = povprečna vrednost ± 3 stand. deviacije)

Sposobnost procesa kaže zmožnost procesa, da izdelava sprejemljiv (kakovosten) produkt. Običajno se vrednost 1,33 obravnava kot zelo dobro sposobnost procesa. V VP pa se teži k stalnemu izboljševanju sposobnosti procesa in sicer do vrednosti 3 do 5. Večja sposobnost procesa pomeni zmanjšano celotno izgubo kakovosti (dvakrat večja sposobnost procesa zmanjša izgubo kakovosti za faktor 4), hkrati pa prispeva k manjši nagnjenosti procesa, da izdelava neustrezen izdelek (manjše izgube) in k manjšim vplivom na kakovost na račun sprememb procesnih pogojev, lastnosti surovin in podobno.

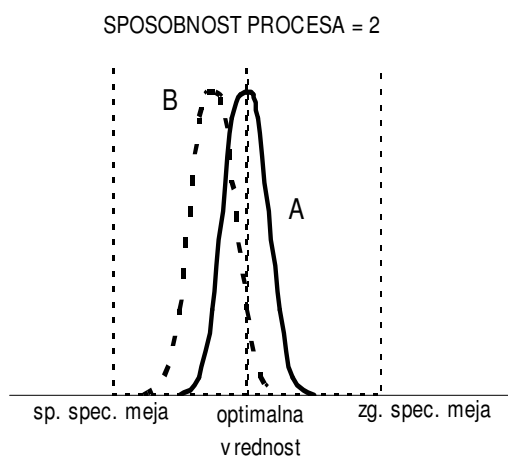
Vpliv sposobnosti procesa na kakovost produkta oz. na delež neustreznih izdelkov (izven specifikacijskih mej) je grafično prikazan na diagramih.

V primeru, ko je sposobnost procesa 1, je število neustreznih izdelkov zelo nizko (Diagram 4; str. 30, funkcija A). Vendar pa vsak premik v procesu od optimalnega poteka povzroči večji izmet (Diagram 4; str. 30, funkcija B).



*Diagram 4: Grafična predstavitev vpliva sposobnosti procesa na kakovost produkta.
Sposobnost procesa je 1.*

Boljša sposobnost procesa (npr. sposobnost procesa 2) pomeni izboljšavo v smeri boljše kakovosti produkta. Tudi če proces zaniha, se izmet ne poveča značilno (Diagram 5; str. 30, funkcija B).



*Diagram 5: Grafična predstavitev vpliva sposobnosti procesa na kakovost produkta.
Sposobnost procesa je 2.*

V primeru da je sposobnost procesa manj kot 1, se število neustreznih izdelkov poveča. Izguba je še večja, če proces zaniha od optimalne vrednosti (Diagram 6; str. 31).

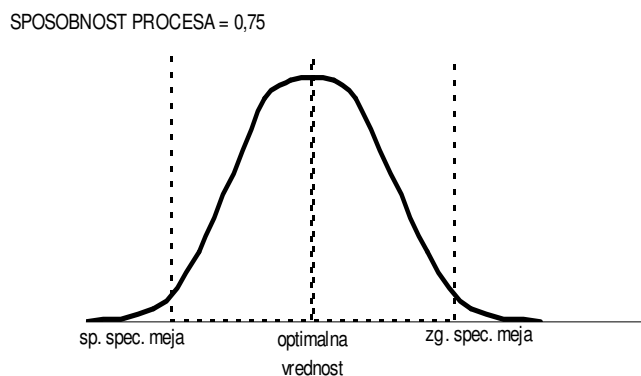


Diagram 6: Grafična predstavitev vpliva sposobnosti procesa na kakovost produkta.

Sposobnost procesa je manj kot 1.

V farmacevtski industriji pogosto procesi niso zadostno sposobni niti pri optimalnih pogojih obratovanja. Poleg tega pa so izgube še večje, ko se pojavijo odkloni v procesu in se pogoji odmikajo od optimalnih vrednosti. Razlogi za nizke sposobnosti farmacevtskih procesov so v neustrezni opremi, slabem poznavanju procesa in kombinaciji obojega. Neustrezna oprema lahko predstavlja veliko omejitev pri doseganju dobre sposobnosti procesa. Na primer, izbira mešalne posode, v kateri ni zagotovljeno zadostno mešanje mase, kjer ni enakomernega prenosa toplote po celotni zmesi in podobno, v veliki meri zmanjša možnosti za doseganje sposobnega procesa. Odmiki od optimalne vrednosti so preveliki na račun neenakomernosti porazdelitve parametrov znotraj serije in končen rezultat je večja izguba (6).

3.1.2.4 Odpravljanje izgub v proizvodnji

VP označuje izgubo kot nasprotje vrednosti. Vse vrste izgub predstavljajo v procesu odvečne in nepotrebne elemente, ki povzročajo le stroške in ne predstavljajo dodane vrednosti. Zato je nujno v procesu čim prej poiskati in odstraniti vse odvečno in nepotrebno.

Na splošno lahko izgubo razdelimo na 3 osnovne tipe:

- procesna izguba (medprocesno vzorčenje, kontrola kakovosti - testiranje, planiranje...) je izguba na račun aktivnosti, ki ne prispevajo k dodani vrednosti, vendar so nujne za proces; tovrstne aktivnosti je potrebno reducirati, ne pa v popolnosti odstraniti,
- poslovna izguba je izguba kot posledica napačnih poslovnih odločitev,
- čista izguba je vsaka aktivnost brez dodane vrednosti in za proces ni potrebna; tovrstno izgubo je potrebno čim prej odstraniti iz procesa.

Taiichi Ohno, ustanovitelj proizvodnega sistema Toyota (TPS) je prvotno označil 7 vrst izgub (*angl. 7 wastes – 7 W*) (Diagram 7; str. 33), naknadno so bile na njegov seznam dodane še 4. V nadaljevanju so vse vrste izgub podrobneje predstavljene (1, 4, 6, 11).

V diagramu (Diagram 7; str. 33) so ponazorjene glavne izgube v procesu, katerih vir so ljudje, proces in izdelek. Nepotrebno dviganje in premikanje na delovnem mestu (*GIBANJE*), čas porabljen za čakanje na rezervne dele, dobavitelje, orodja (*ČAKANJE*), proizvodnjo v večjih količinah kot je potrebno, prej kot je potrebno (*PREVELIKA PROIZVODNJA*), nepotrebni in neprimerni postopki (*NERACIONALNI PROIZVODNI POSTOPKI*), popravila in predelave (*NAPAKE*), preobsežno imetje surovin, polizdelkov in končnih izdelkov (*ZALOGA*), izgubljen čas za Transporte materiala, komponent, proizvodov v skladišče in iz skladišča (*TRANSPORT*) so glavne izgube v proizvodnih procesih, ki po nepotrebnem podaljšujejo pretočne čase (TPT) izdelka in so brez dodane vrednosti. Tovrstne izgube označujemo kot čista izguba. To so aktivnosti v procesu, ki za izdelek ne predstavljajo dodane vrednosti in jih je potrebno odstraniti iz procesa.

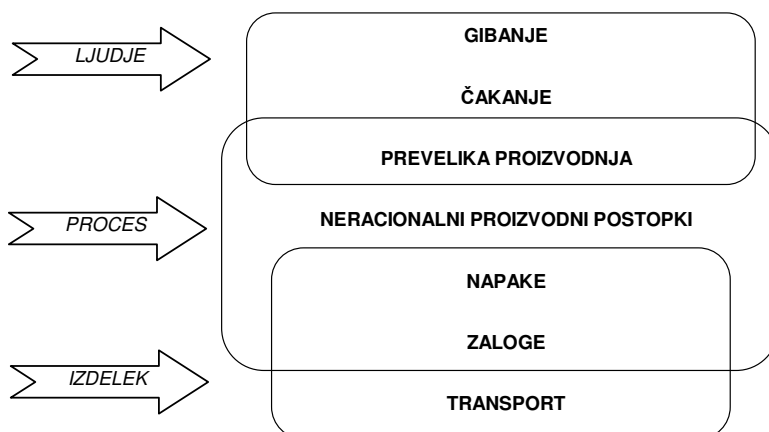


Diagram 7: Sedem vrst izgub v proizvodnji.

♦ I. Prevelika proizvodnja

Prevelika proizvodnja proizvaja preveč in prezgodaj. Hitrost proizvodnje bi morala biti določena s potrebo kupca – izdelati je potrebno točno toliko, kot je potrebno, ravno ob zahtevanem času in s popolno kakovostjo. Proizvajanje izdelkov, za katere ni naročil, vodi direktno v višje stroške proizvodnje zaradi bolj obsežnega dela, ki je ob istem času v procesu, kar pomeni potrebo po preveč zaposlenih, izdelek dalj časa kroži po proizvodnji, več je transporta. Daljši časi shranjevanja lahko tudi resno vplivajo na kakovost produkta, saj so mnogi odstopi na izdelku odkriti (pre)pozno, izdelki se pokvarijo, fizična in časovna razdalja med proizvajalcem in kupcem pa se podaljšuje.

Primeri odvečne proizvodnje:

- izdelava več izdelkov, kot jih naroči kupec,
- velike serije,
- izraba stroja (polna zasedenost stroja),
- omejitev števila nastavljanj,
- ni drugega dela,
- za varnost / za vsak slučaj.

Posledice odvečne proizvodnje:

- preveč zalog, več potrebnega skladiščnega prostora,
- nevarnost zastaranja, izdelek se pokvari,
- predolgi proizvodni časi,
- skrije se slaba kakovost,
- uporablja se več strojev.

◆ II. Čakanje, neobjektivni medoperacijski zastoji

Kadar koli čas ni izkoriščen, govorimo o odvečnem čakanju in o časovni izgubi. Čas je zelo pomemben element konkurenčnosti in kakovosti. Čakanje je drago in neučinkovito, linije pa niso dovzetne za hitre spremembe, ki jih zahteva trg. Kupec ni pripravljen čakati, hkrati pa tudi produkt s časom izgublja na vrednosti (rok trajanja, zapoznel odziv o izdelku s trga – bistveno težje je reševati stare reklamacije, kot pa tekočo problematiko). S čakanjem torej ne le da upočasnimo proizvodnjo, temveč tudi odzivnost na spremembe in zahteve.

Primeri izgub zaradi čakanja:

- odpravljanje okvare,
- čakanje na medfazni izdelek predhodnega procesa oz. čakanje na naslednjo fazo procesa; pomanjkanja dela zaradi zamud,
- zamuda v dobavi opreme, novega orodja ali surovin,
- opazovanje strojev, postopanje delavca ob avtomatizirani napravi,
- čakanje na odgovor (strokovnega sodelavca, testiranja, kontrole kakovosti).

Posledice izgub zaradi čakanja:

- podaljševanje časa, ki ne prinaša dodane vrednosti,
- neučinkovita izraba virov,
- večja količina izdelkov v procesu,
- daljši pretočni časi (TPT),
- večje količine zalog za pokrivanje časa ponovne oskrbe.

Raziskava je pokazala, da je za farmacevtski izdelek, ki se proizvaja 3 dni v realnosti čas kroženja 35 dni, povprečni pretočni časi (TPT) pa so še daljši, tudi do 95 dni. Ogromno časa se porabi za čakanje v vrsti na dovoljenje za prehod v naslednjo fazo proizvodnje - rezultati iz kontrole kakovosti. Čeprav testiranje ne traja več kot nekaj ur, je običajno potrebno vsaj dva dni, če ne več od časa vzorčenja do sprostitve serije za nadaljnji proces, če so seveda rezultati ustrezni (8).

◆ III. Transport

Prevažanje materiala je čista izguba. Ker se transportu seveda ne moremo povsem izogniti, je glavni cilj njegovo zmanjševanje na minimum.

Slabosti transporta:

- poveča se verjetnost poškodb in uničenje materiala,
- dvojno rokovanje je dvojna izguba,
- pri dolgih razdaljah transporta se povečuje razdalja in s tem slabša komunikacija,
- poti pretoka materialov znotraj delovnega prostora postanejo zapletene,
- podaljša se čakalni čas.

Krajše razdalje in manj transporta dosežemo s/z:

- čim manj rokovanja z materialom: nepretrgana proizvodnja, brez vmesnega skladiščenja in vračanja na linijo,
- načrtovanjem ozkih linij, s kratkimi razdaljami med zaporednimi fazami,
- uvedbo "on-line" analiz (PAT).

◆ IV. Neracionalni proizvodni postopki, odvečne obdelave

Običajen izraz za opis tovrstne izgube je "uporaba macole za trenje lešnikov".

Vzrok za tovrstno izgubo je v slabem načrtovanju produkta, v vodenju nepotrebnih ali neprimernih postopkov, v uporabi neustrezne opreme, ipd.

Primeri neprimerne razmišljanja in ravnanja v proizvodnji:

- prepričanje, da mora biti velik obrat stalno v pogonu, da maksimalno izkoristimo kapacitete,
 - težnja k temu, da se naprave večnamenskega obrata, ki sicer za nek proces niso idealne, vendarle prilagodi, pa čeprav rezultati niso optimalni,
 - načrtovanje in dobavljanje dragih večnamenskih naprav s širokim območjem specifikacij, pa čeprav 99 % vseh procesov potrebuje le ozko območje in te široke funkcionalnosti ne izkoriščamo,
 - več področij si deli en velik in zapleten stroj namesto več manjših, pripravnejših,
 - izvajanje več operacij, kot je potrebno (podvajanja, delitve, priprava podatkov, ki se ne uporabljajo, nezdržljiva programska oprema, ki zahteva veliko prenosov podatkov itd.),
 - nepotrebni procesni koraki (nepotrebno mletje, sejanje).
-

♦ V. Zaloge

Odvečne zaloge prispevajo k nižji produktivnosti in slabši kakovosti.

V VP so zaloge minimalne. To dosežemo z neprekinjeno proizvodnjo, kjer se surovine direktno predelajo v končni produkt za prodajo v najkrajšem možnem času.

Primeri nepotrebnih zalog:

- prevelika količina izdelkov v procesu,
- preveč končnih izdelkov,
- preveč potrošnega blaga,
- zastarele zaloge.

Posledice nepotrebnih zalog:

- daljši pretočni časi (TPT),
 - povečan transport in razdalja v komunikaciji,
 - povečana velikost obrata,
 - dodatni stroški (režijski stroški, stroški skladiščenja zalog),
 - onemogočeno je hitro odkrivanje problemov – zaloge predstavljajo oviro pri hitri identifikaciji problemov,
 - skrijejo se problemi kakovosti, ker je vedno dovolj materiala na zalogi, ki nadomesti neustrezno serijo,
 - večja možnost zastaranja (rok uporabnosti).
-

◆ VI. Gibanje

Vsako odvečno gibanje zaposlenega med opravljanjem dela, kot je iskanje, zlaganje in seganje po orodju ali nekem kosu se razume kot izguba.

Posledice odvečnih gibov:

- daljši pretočni časi (TPT),
- večji napor za delavca, utrujenost delavcev,
- odvečno delo, dvojno delo, kar se kaže v manjši delovni vnemi.

Odvečno gibanje lahko pomeni tudi izgubo z vidika varnosti pri delu. V farmacevtski industriji je prisotno stalno rokovanje z nevarnimi snovmi. Na primer polnjenje naprave z velikimi količinami učinkovine in pomožnih snovi, ročno vzorčenje med in po procesu, praznjenje vmesnih produktov ali končnega produkta iz naprave. Zaradi visoke toksičnosti ob stalni izpostavljenosti in visoki koncentraciji natehtanih surovin je smiselno izločiti vsako nepotrebno gibanje in rokovanje med procesom in poiskati druge, bolj ugodne rešitve, da bi se stikom s surovinami čim bolj izognili.

◆ VII. Izmet in izdelki z napakami

Večina napak v farmacevtski proizvodnji se nanaša na odstop v kakovosti in strošek slabe kakovosti je neprimerno višji kot v drugih industrijah. Napake so lahko interne in lahko pomenijo objavo poročila o preiskavi in vplivu na kakovost, predelavo ali uničenje serije, ali pa eksterne v obliki pritožbe, reklamacije, odpoklica ali v najhujšem primeru začasna ustavitev proizvodnje takega izdelka.

90 % stroška procesa je določenega že v fazi načrtovanja. Slabo načrtovan proces ima 'vgrajeno' izgubo, saj izdeluje izdelek s previsoko stopnjo nihanja v kakovosti. Vzrok je v neustrezni kontroli procesa in/ali v neprimerni opremi. Pravilo VP je, da je potrebno kakovost vgraditi v izdelek že v fazi načrtovanja in razvoja.

Posledice odvečnih napak (izmet, izdelki z napakami):

- večji stroški,
- potreba po večji kapaciteti,
- potreba po dodatnem materialu,
- potreba po dodatnih ljudeh,
- dodatno delo: poostrena kontrola, prebiranje, prepakiranje,
- proizvodnja na zalogo, da lahko pokrijemo izgube.

◆ VIII. Neizkoriščen potencial ljudi

VP ne pomeni zgolj uvedbe dodatnih tehnik v procese, temveč tudi 'vitko' razmišljanje ljudi, ki vzdržujejo 'vitko' stanje podjetja. Brez stalnih izboljšav, ki izvirajo iz ljudi samih, proizvodnja ne more biti zadostno produktivna.

Primeri neizkoriščenega človeškega potenciala:

- ljudje niso vključeni v dejavnosti, ki prinašajo izboljšave,
- prilagajanje procesov v fazi razvoja na obstoječe naprave na obratih, kar lahko omejuje razmišljanje in ideje ljudi, ki bi bili sicer bolj dovzetni za nova odkritja in razvoj,
- izvajanje sprememb, ne da bi pred tem pridobili različna mnenja,
- dodeljevanje nalog, ki ne prinašajo dodane vrednosti,
- pomanjkanje izobraževanja, seznanjanja zaposlenih z novim načinom dela npr. z uporabo računalniških sistemov,
- pomanjkanje informacij, zaposleni se ne zavedajo pomena svojega dela in napak na nadaljnji potek procesa.

Zamenjava človeške delovne sile z avtomatizacijo je dobrodošla izboljšava samo na tistih področjih, kjer se ponavljajoča naloga tako izvaja boljše, varneje, z manjšim tveganjem in nižjimi stroški. Sicer pa je kreativno razmišljanje vseh zaposlenih nenadomestljiv potencial podjetja.

◆ IX. Neprimerni sistemi

Pogosto se ugotovi, da izguba časa in denarja ni v postopku, temveč v sistemu, ki mu je le-ta podrejen. Kot neprimeren sistem se pri uvajanju vitke strategije smatra vsak sistem, ki že v osnovi ni skladen s konceptom VP.

◆ X., XI. Prekomerna poraba energije in vode ter prekomerno onesnaževanje

Pri načrtovanju in izvajanju procesov je razumno upoštevati porabo energije in vode. Enako velja za okoljevarstvene zahteve, ki so z dneva v dan strožje, zavedanje o škodi pa vedno večje. Ne glede na to, ali je realno dosegljivo ali ne, je v vitki industriji končni cilj doseči nično emisijo v okolje.

Pri varčevanju z energijo lahko začnemo z osnovnimi primeri kot so izklapljanje strojev, ko niso v uporabi, izklapljanje osebnih računalnikov, ugašanje luči, zapiranje pip, opuščanje odvečnega transporta. Bistveno večji prihranek pa predstavlja izkoriščanje energije ob uničenju odpadkov. Kot primer lahko navedemo izrabo odpadne toplote ob sežigu organskih topil. Izraba sproščene toplote za ogrevanje proizvodnih prostorov ali tehnoloških procesov je sodoben pristop ogrevanja v industriji. Investicija v tovrstne sisteme se hitro povrne in dolgoročno pomeni velik energijski in stroškovni prihranek.

◆ Analiza vrednostnega toka

Pri uvajanju VP se običajno poslužujemo tehnike proučitve vrednostnega toka (*angl. Value stream mapping*). Vrednostni tok je tok produkta, storitve in informacij skozi tovarno in zajema vse aktivnosti, ki so potrebne, da proizvedemo produkt in ga pripeljemo do kupca. Pri tem so zajete tiste aktivnosti, ki ustvarjajo vrednost in tudi tiste, ki vrednosti ne ustvarjajo. Pri analizi vrednostnega toka se mapira (nariše v karto) celotna veriga proizvodnje od vhoda surovin do mesta porabe. S pomočjo karte dejanskega stanja postanejo proces oz. tok proizvodnje (informacije, človek, material) bolj vidni, vključno z elementi, ki ne ustvarjajo vrednosti (izgube, nepotrebne zaloge, nepotrebni transporti, čakalni časi, napake, itd.) in jih je treba odpraviti oz. minimizirati. Identificirajo se tudi ozka grla procesov. Z uporabo te tehnike mapiramo in analiziramo obstoječe procese oz. vrednostne tokove, hkrati pa razvijemo tudi idealno stanje. Identificirajo se priložnosti za povečanje ustvarjanja vrednosti, eliminiranje izgub in zapravljanja. Cilj je predvsem skrajšanje pretočnega

časa (TPT) in povečati fleksibilnost, ki nam bo omogočala ugoditi kupčevim potrebam - ob pravem času, v točni količini in ustrezni kakovosti. Vrednostna analiza je podpora vodilnemu timu pri ugotavljanju, kakšno je stanje v danem trenutku in kako naj deluje v prihodnosti pri vplivanju na stroške in kakovost produktov in storitev.

3.1.2.5 Celovito vzdrževanje strojev in opreme

Stroji in oprema morajo biti zanesljivi ter morajo dobro služiti ljudem in procesom.

Okvare strojev lahko povzročijo veliko škodo zaradi posledic kot so slaba kakovost izdelka, izgubljena proizvodnja, zamujanje dobavnih rokov in podobno. Da je škoda za podjetje čim manjša, je potrebno v primeru okvare stroja hitro ukrepati in čim prej odpraviti napako. Veliko učinkovitejše kot odpravljanje okvar je preprečiti, da bi do okvare sploh prišlo, kar dosežemo s preventivnim vzdrževanjem stroja.

Celovito vzdrževanje strojev in opreme pomeni zagotoviti, da bodo stroji in oprema dobro opravljali svojo vlogo tekom svoje življenjske dobe. Zahteva sodelovanje vseh zaposlenih, ki vzdržujejo stroje na visoki ravni z dnevnim vzdrževanjem, periodičnimi nadzornimi pregledi in preventivnimi popravili ter natančnim čiščenjem same opreme, orodij in delovnih prostorov (7).

♦ Program vzdrževanja opreme

Program celovitega vzdrževanje strojev in opreme vključuje kratkoročne in dolgoročne elemente vzdrževanja, katerih izvajanje je dolžnost vseh zaposlenih.

Kratkoročno vzdrževanje vključuje program neodvisnega vzdrževanja na nivoju proizvodnje in program načrtovanega in preventivnega vzdrževanja na nivoju tehničnega vzdrževanja. Pod kratkoročno vzdrževanje prištevamo tudi razvijanje spretnosti in izkušenj operaterjev in vzdrževalcev.

Dolgoročno vzdrževanje pomeni uporaba novih tehnologij.

Neodvisno ali t.i. avtonomno vzdrževanje je način vzdrževanja tekom vsakodnevnega upravljanja in rokovanja z opremo. Ustvariti je potrebno ekipo delavcev iz proizvodnje in iz vzdrževanja, ki se zavedajo odgovornosti pri izvajanju dnevnih nalog vzdrževanja kot so čiščenje in pregled, nanašanje maziv, natančne kontrole in drugih lažjih vzdrževalnih del. Smiselno je, da se operaterji naučijo ustrezno izvrševati pomembne dnevne naloge vzdrževanja, za katere sicer vzdrževalcem primanjkuje časa in jih redko izvedejo. Gre za t.i. navzkrižno

izobraževanje operaterjev in vzdrževalcev. Operaterji tako bolje razumejo delovanje opreme, poznajo običajne probleme, kateri so vzroki in kakšne so posledice teh problemov in kako bi lahko te probleme preprečili z zgodnjim odkrivanjem in obravnavanjem neobičajnih stanj. S pravilnim in rednim vsakodnevnim vzdrževanjem se da obvladovati ravnotežno stanje opreme brez nepotrebnih okvar. S tem se izboljša vesplošno 'zdravje' opreme, poveča se njena učinkovitost, zmogljivost, zanesljivost in podaljša se življenjska doba.

V program preventivnega vzdrževanja spada izvajanje periodičnih vzdrževalnih nalog za katere je smiselno, da so predpisani v standardnih postopkih in so odgovornost tehnikov vzdrževanja.

V program vzdrževanja opreme vključujemo tudi dolgoročno vzdrževanje in sicer uporabo novih tehnologij. Uvajanje nove tehnologije je smiselno, kadar je njena dodana vrednost eksperimentalno dokazana s strani več strokovnjakov iz različnih področij. Preden se odločimo za implementacijo nove tehnologije, je seveda nujna predstavitev narave dela z novo tehnologijo na konkretnih procesih s strani delavcev, ki tehnologijo obvladajo. V naslednji fazi je smiselna izvedba poskusnega uvajanja novih principov, ki jih ponuja nova tehnologija na obstoječem procesu in opremi v proizvodnji in na tako izboljšanih procesih ovrednotiti spremembe. Šele na to stanje se oceni dodana vrednost nove tehnologije. V primeru, da se ugotovi dodano vrednost, se novo tehnologijo skrbno analizira in implementira skladno s principi obstoječega proizvodnega sistema (4).

Celovito vzdrževanje strojev in opreme zahteva tudi ustrezno sodelovanje vodstva pri strateških odločitvah. To pomeni, da:

- se načrtuje izdelke, ki jih lahko brez večjih ovir izdelujemo na obstoječi opremi (v nasprotnem primeru je potrebna nova oprema),
- se pri nakupu nove opreme izbira opremo s hitrejšimi in lažjimi operacijskimi lastnostmi, ki omogočijo tudi lažje vzdrževanje in hitrejšo menjavo orodij,
- se redno izvaja izobraževanje zaposlenih o upravljanju in vzdrževanju strojev in opreme.

◆ Kazalniki učinkovitosti opreme

S pomočjo kazalnikov učinkovitosti opreme lahko spremljamo njeno trenutno stanje v proizvodnji in spreminjanje tega stanja v daljšem časovnem obdobju in na ta način ocenjujemo izboljševanje proizvodne učinkovitosti. Kazalnike lahko uporabimo tudi za primerjavo z drugimi enakimi ali podobnimi proizvodnjami. Vendar pa pravilno merjeni in izračunani kazalniki samo prikazujejo stanje in spremembo stanja, kar je dobro izhodišče za opredelitev cilja in smeri izboljšav. Ne dajejo pa odgovora na vprašanje, kako reševati posledice oziroma odpravljati vzroke za neko stanje, še manj pa, kako bodo ukrepi, ki jih bomo tudi na podlagi kazalnikov sprejeli, vplivali na njihovo vrednost.

Ustrezno merjenje, izračun in prikaz kazalnikov skupne učinkovitosti opreme zahtevajo ustrezno informacijsko podporo. Sodobne informacijske rešitve na ravni opreme in vodenja proizvodnje morajo zagotoviti dovolj natančno zajemanje in obdelavo signalov oziroma podatkov s strojev, delovnih postaj in drugih naprav v proizvodnji ter ustrezen preračun in prikaz kazalnikov uporabnikom.

Celotna dosežena učinkovitost (angl. *Overall Asset Efficiency - OAE*) je kazalnik učinkovitosti opreme, ki združuje faktorja zmogljivosti in razpoložljivosti opreme:

$$\text{OAE} = \text{zmogljivost (\%)} \times \text{razpoložljivost (\%)}$$

Zmogljivost je razmerje med izdelovalnim časom in razpoložljivim časom oz. razmerje med dejanskim številom izdelanih kosov in številom kosov, ki naj bi jih oprema izdelala. Z zmogljivostjo merimo vpliv zmanjšanja teoretične zmogljivosti opreme na njeno dejansko učinkovitost. Stoodstotna zmogljivost pomeni, da je oprema v razpoložljivem času delovala na zgornjem robu svojih teoretičnih zmogljivosti.

Zmogljivost zmanjšujejo naslednji dejavniki:

- slabo delujoča oprema,
- zmanjšana hitrost,
- neustrezen proces,
- spremenljivost materiala.

Razpoložljivost opreme je opredeljena kot razmerje med časom, ko je oprema razpoložljiva in predvidenim oziroma načrtovanim časom za delovanje opreme.

Predviden čas delovanja je celoten čas, ki je na voljo za delovanje. V predvidenem času običajno upoštevamo čas priprave, preizkusov in vrednotenja opreme, čas nastavitve ter vseh načrtovanih zastojev kot so redno in preventivno vzdrževanje, preizkušanje, nastavljanje pri zamenjavi izdelka, polnitve.

Z razpoložljivostjo merimo vpliv nenačrtovanih zastojev na učinkovitost opreme. Stoodstotna razpoložljivost pomeni, da proizvodni proces teče brez nenačrtovanih zaustavitev.

Razpoložljivost opreme zmanjšujejo nenačrtovane zaustavitve zaradi nepredvidenih dogodkov kot so:

- popravila zaradi okvar,
- zamenjava orodij zaradi nepredvidene obrabe,
- čakanje na operaterja, surovine, orodja ter druga sredstva.

Iz zgoraj predstavljenega sledi naslednji izračun OAE:

$$OAE = \frac{\text{dejansko št. izdelanih kosov (ks)}}{\text{hitrost (ks/h)} \times \text{dejanski čas obratovanja (h)}} \times \frac{\text{dejanski čas obratovanja (h)}}{\text{predviden čas obratovanja (h)}}$$

hitrost – št. izdelanih kosov / časovno enoto

Podoben pomemben kazalnik uspešnosti je **skupna učinkovitost opreme** (*angl. overall equipment effectiveness – OEE*), ki upošteva vse bistvene dejavnike, ki vplivajo na resnično produktivnost neke naprave ali stroja, to je poleg razpoložljivosti in zmogljivosti tudi kakovost.

$$OEE = \text{razpoložljivost (\%)} \times \text{zmogljivost (\%)} \times \text{kakovost (\%)}$$

Kakovost navadno računamo kot razmerje med številom dobrih izdelkov in številom vseh izdelkov, ki so oziroma bi lahko bili izdelani v izdelovalnem času. Stoodstotna kakovost pomeni, da v proizvodnji ni bilo nobenega izmeta in popravila izdelka.

Stopnjo kakovosti zmanjšuje:

- nepravilno vzdrževana oprema,
- spremenljivost vhodnega materiala,
- napake operaterjev,
- nepravilne nastavitve,
- preveč improviziranja pri delu.

Osnovna zamisel OEE je zelo enostavna in lahko pomaga ugotoviti vzroke potrat v proizvodnji. Med vsemi potratami lahko izpostavimo predvsem šest, ki so najbolj pogoste in pomembne:

- zaustavitve zaradi okvar in drugih napak, ki zahtevajo posredovanje vzdrževalnega osebja ali zunanjih strokovnjakov,
- zaustavitve zaradi pripravljanja, nastavljanja in prilagoditve opreme,
- zastoji, ki jih lahko odpravi delavec oziroma operater na stroju,
- zmanjšanje predvidene hitrosti delovanja in s tem največje zmogljivosti,
- izmet pri zagonu in poskusnem delovanju opreme,
- izmet, popravila in zavrnitve izdelka med redno proizvodnjo.

Kazalnika OAE in OEE sta po definiciji namenjena le ocenjevanju posamezne naprave ali stroja, zato je za oceno, analizo in primerjavo uspešnosti celotne proizvodnje ali tovarne mogoče uporabiti kazalnik skupne učinkovitosti tovarne (*angl. overall factory effectiveness – OFE*), ki ga na tem mestu omenjamo samo informativno. OFE poleg produktivnosti posameznega stroja in naprave upošteva tudi njuno medsebojno odvisnost ter povezanost z drugimi procesi in dejavnostmi v proizvodnji.

3.1.2.6 Standardizacija procesa

Vsak postopek v proizvodnji mora biti jasno opredeljen po vsebini, zaporedju, časovni usklajenosti in končnemu rezultatu (10).

Standardno delo v VP je odobren niz dogodkov, ki jasno opredeli najboljši in najbolj zanesljiv način izvedbe operacije in zaporedje za vsak proces in za vsakega zaposlenega. Gre za podrobna navodila, kako izvesti delo danes in hkrati dopušča možnost izboljšave v prihodnosti. Navodila morajo biti enostavna in razumljiva,

običajno v obliki shem in preglednic, ki nadomestijo preveč strani s tekstom (Q orodja). Izdelajo jih zaposleni, ki delajo na delovnem mestu in nalogo izvajajo, tako da so odraz dejanskega poteka dogodkov in ne vsebujejo napotkov, ki naj bi se izvajali, a v praksi ne zaživijo. Navodila se izdelata po izvedeni optimizaciji proizvodnega koraka, torej po potrditvi, da je kakovost produkta ponovljiva in potek proizvodnje nemoten. Opredelitev poteka dela s standardnim postopkom je nujna. V VP je vsak korak in vsaka operacija izvedena na pričakovan način – jasno so opredeljeni čas, zaporedje, rezultat in oprema. Če lahko proces v celoti standardiziramo, ga lahko tudi nadziramo in če ga lahko nadziramo, ga lahko tudi izboljšamo. In to je tudi bistvo prvega pravila VP.

◆ Standardno delo v farmacevtski proizvodnji

Ena od značilnosti DPP je zahteva po številnih dokumentiranih postopkih kot so npr. splošni operativni postopki (SOP), metode testiranja, kontrole okolja, programi izobraževanja, validacijski protokoli. V farmacevtski industriji je torej na nek način standardno delo že vpeljano v proizvodnjo. Vendar z več pomanjkljivostmi, kar izvira predvsem iz dejstev, da so ti dokumenti pogosto pisani s strani vodij ali raziskovalcev na osnovi validacijskih izkušenj. Dokumentacija v farmacevtski industriji torej pogosto ne odraža dejanskega stanja in je običajno v določeni meri posodobljena le v primeru odstopov, iz varnostnih ter kakovostnih razlogov.

Dokumentacijo v farmacevtski proizvodnji lahko razdelimo na **tehnične standarde** in **operativne postopke**. Običajno so tehnični standardi zelo dobro definirani, kakor tudi dovoljeno odstopanje od le-teh ter način ukrepanja v primeru nepravilnosti. Tehnične standarde, kot so na primer specifikacije produkta, validirane nastavitve in pogoji proizvodnje je smiselno spreminjati le, če bistveno prispevajo k izboljšavi, saj so te spremembe vezane na obsežne dodatne aktivnosti predvsem zaradi zahtev regulatornih organov.

Drugače pa je z operativnimi postopki, kot so na primer rokovanje operaterja z napravami, pretok materiala, ki so predpisani na osnovi navad in izkušenj v proizvodnji. Ti postopki se s časom spreminjajo zaradi ugotovljenih nepravilnosti ali iz varnostnih razlogov in z njihovo vsebino redno izboljšujemo način dela. Pogosto so operacijski postopki v farmacevtski proizvodnji za razliko od tehničnih standardov

pisani preveč ohlapno, kar lahko vodi v prikrite napake. Z uvedbo kontrolnih listov sicer zagotovimo, da so kritični koraki doseženi, ni pa jasn način doseganja končnega cilja. Tako niso izključene variacije opravljanja naloge med operaterji, ki nalogo izvajajo, saj jim navodila dopuščajo uporabo različnih pristopov za doseganje enakih ciljev.

VP v farmacevtski proizvodnji določa, kako lahko obstoječe operative postopke spremenimo z namenom kratkoročnih izboljšav v proizvodnji, pri čemer ohranjamo tehnične standarde in torej ne škodimo kakovosti izdelka:

Postopek izvajanja naloge mora biti jasn, nedvoumen, predvsem pa mora vsebovati navodila, ki se dejansko izvajajo, najbolje v obliki sheme. Poleg vsebine in zaporedja dogodkov pa moramo procese v proizvodnji tudi časovno ovrednotiti. Delovni čas, potreben za izvedbo naloge mora biti neodvisen od operaterja. V primeru predčasne ali zapoznele izvedbe naloge, torej nedoseganja predpisanega oz. predvidenega časa, je potrebno ukrepanje. Če je na primer čas nastavitve tabletirke zelo natančno ovrednoten znotraj standardnega postopka in operater izvaja nastavitve dalj časa kot običajno, je to znak za ukrep. Vzrok za odstopanje morebiti vpliva na kakovost produkta (9).

3.1.2.7 Uvajanje stalnega napredka

Vsake izboljšave v procesu morajo biti vodene in dokazane z znanstveno metodologijo (10).

Ko se vzpostavi sposobnost doslednega proizvodnje farmacevtskega izdelka, torej vedno po določenih pravilih, brez bistvenih sprememb in odstopanj, je možno proces izboljšati. Prizadevanje za izboljšave pri zelo variabilnem procesu je težavno, počasno in pogosto učinek izboljšave ni velik, lahko celo negativen (9).

♦ Napredek v farmacevtski proizvodnji

Zaradi potreb po novih zdravilih z novimi učinkovinami je primarni cilj sprostiti izdelek čimprej na trg, tako da optimizacija procesov s ciljem boljše proizvodne učinkovitosti v fazi začetnih raziskav in razvoja ni primarnega pomena. Običajno se razvije proces za novo zdravilo na laboratorijskem nivoju in prvi izdelki se že uporabijo za klinične študije. V laboratorijski fazi so seveda potrebni številni dodatni testi in analize za razumevanje procesa in za zagotavljanje kakovostnega produkta. Posledica tega je,

da so razvojne tehnike in procesni koraki dokumentirani v dosjeju zdravila, kar pomeni, da postanejo obvezujoči. Proces je torej predpisan, še preden je optimiziran. Tako se zgodi, da postanejo testi, ki so v razvoju imeli vlogo učenja o procesu, v bodoči redni proizvodnji obvezni testi kontrole, procesni parametri pa vnaprej določeni (8).

Odobren in validiran produkt se pri statično določenih parametrih ne more bistveno spreminjati in optimizirati. Povsem v nasprotju s konceptom VP se pričakuje, da bo proces potekal pod vedno enakimi pogoji, ne glede na dejavnike, ki lahko povzročijo variabilnost v procesu (npr. velikost delcev učinkovine ali pomožnih snovi). Sistem kakovosti, ki v osnovi zahteva statično proizvodnjo in kjer je hkrati omejeno poznavanje vplivov na variabilnost v procesu, nikakor ne pripomore k stalnim izboljšavam, ki pa so nujne za ohranjanje učinkovitosti glede na konkurenco.

Vsaka inovacija, ki bi jo želeli vpeljati v smeri optimizacije in napredka, je zaradi rigidnosti nekaterih regulatornih organov pogosto dolgotrajna in naporna pot in strah pred tem povzroča nepriljubljenost uvajanja sprememb in najnovejših znanstvenih in tehnoloških rešitev. Farmacevtske družbe običajno navajajo kot glavni razlog za počasen napredek proizvodnje prav številne predpise s strani odgovornih institucij in agencij, ki po obsegu, časovno in finančno omejujejo in ovirajo uvajanje sprememb in inovativnih rešitev v proizvodnjo, ki bi bistveno pripomogle k večji učinkovitosti (4).

◆ Spodbuda k napredku s strani regulatornih organov

Leta 2002 je FDA izdala iniciativo 'Farmacevtska dobra proizvodna praksa v 21. stoletju' (*angl. Pharmaceutical cGMP for the 21st Century*) (12), z namenom posodobitve predpisov farmacevtske proizvodnje, kar bi pripomoglo k boljši produktivnosti v smeri zmanjševanja izgub in povišanja dodane vrednosti v proizvodnji. To je bilo prvič, da se je FDA osredotočila na ekonomijo. Spodbudilo pa jih je dejstvo, da so v večini industrij z visoko tehnologijo inovacije v proizvodnji pripomogle k visoki produktivnosti, medtem ko farmacevtska industrija močno zaostaja v operativni učinkovitosti (4).

Omenjena pobuda vsebuje naslednje cilje:

- spodbuda za zgodnje prevzemanje novih tehnoloških pristopov v farmacevtski industriji,

- uporaba modernih metod in pristopov za obvladovanje tveganj in zagotavljanja kakovosti v vseh stopnjah proizvodnje in samega zagotavljanja kakovosti,
- zagotoviti, da pravila inšpekcij in presoje temeljijo na najnovejših dosežkih farmacevtske znanosti,
- uporaba pristopa na osnovi tveganj, ki pozornost industrije in agencije (FDA) usmerja na kritična področja.

Eden od petih dokumentov, ki jih je agencija FDA izdala v sklopu pobude novih pristopov v farmacevtski industriji, je osnutek smernice za PAT kot osnovo za uvajanje "on-line" analitike za medprocesno kontrolo proizvodnje.

V januarju leta 2005 je tudi EMEA izdala smernice za farmacevtski razvoj (*angl. Note for Guidance on Pharmaceutical Development* (13)), s katerimi ponuja možnost, da se uporabi znanje o znanstvenih pristopih in obvladovanju tveganj za razvoj izdelka in proizvodni proces. Enako kot smernice FDA tudi smernice EMEA poudarjajo pomembno načelo VP in sicer, da kakovost izdelka ne more biti testirana, temveč mora biti le-ta v izdelek vgrajena že ob načrtovanju, za kar se predvideva tudi uporaba PAT kot ene izmed metod (14).

Pobuda s strani regulatornih organov je vsekakor dober začetek za uvajanje pravila napredka, ki ga poudarja koncept VP. Uporaba najnovejših tehnologij v razvoju, proizvodnji in zagotavljanju kakovosti farmacevtskega izdelka bo v prihodnje bistveno pripomogla k hitrejšemu razvoju in konkurenčnosti farmacevtske industrije.

3.1.2.8 Procesna analizna tehnologija (PAT)

◆ PAT – sistem kakovosti, učinkovitosti in napredka

Iniciativa z naslovom Farmacevtska cGMP za 21. stoletje (*angl. Pharmaceutical cGMPs for 21st Century*), ki jo je FDA izdala l. 2002 z namenom izboljšati farmacevtsko proizvodnjo, vsebuje tudi osnutek smernice za uvajanje procesne analizne tehnologije (PAT) v farmacevtsko industrijo. FDA predstavlja PAT kot sistem za oblikovanje, analiziranje in nadzorovanje procesov v proizvodnji (15).

S spremljanjem vseh kritičnih parametrov, ki se nanašajo na vstopne surovine, sam proces, polizdelke in končne izdelke, PAT zagotavlja stalno zbiranje informacij, ki so v pomoč in zagotavljajo:

- boljše razumevanje procesa,
- stalne izboljšave,
- razvoj novih strategij,
- predvidljivo in sprejemljivo končno kakovost izdelka,
- večjo varnost v proizvodnji,
- večjo učinkovitost proizvodnje (12).

Uvedba PAT je po mnenju FDA pomembna podpora v proizvodnji, ki lahko s pravilnim uvajanjem prispeva k napredku farmacevtske industrije, tako razvoja kakor tudi proizvodnje. Bistvene prednosti, ki jih PAT omogoča, so:

- krajši proizvodni časi zaradi uporabe "at-line" analize (vzorec odstranimo iz sistema in ga analiziramo v neposredni bližini procesa), "in-line" analize (vzorca ne odstranimo iz procesa, meritev je lahko invazivna ali neinvazivna) in "on-line" analize (vzorec ločimo od sistema in ga lahko vanj ponovno vrnemo),
- preprečevanje izmeta, zavrnitev in predelav,
- takojšnje sproščanje ("real-time-release"),
- večja avtomatizacija, večja varnost in zmanjšan vpliv človeške napake,
- boljša izraba energije in surovin ter povečana kapaciteta (16).

PAT uporablja različna orodja, s katerimi ugotavlja fizikalne, kemijske in mikrobiološke lastnosti v procesu:

- procesna analitika (različne "in-line", "on-line" in "at-line" analizne metode); npr. NIR spektroskopija,
- multivariantni pristopi za oblikovanje, zbiranje podatkov in njihovo analizo (farmacevtski procesi in produkti predstavljajo kompleksen multifaktorski sistem - npr: odnos med surovinami, proizvodnim procesom, dejavniki okolja in njihovim vplivom na kakovost; razumevanje multifaktorskih odnosov lahko izboljšamo z uporabo multivariantnih matematičnih pristopov, kot sta statistično načrtovanje eksperimentov in simulacija procesov)
- kontinuiran napredek in znanje (pridobivanje novih znanj na osnovi zbiranja in proučevanja podatkov pridobljenih med procesom razvoja in izdelave - ti

podatki lahko upravičijo predloge za spremembe že odobrenih procesov in olajšajo komunikacijo z regulatornimi organi) (12, 17).

◆ PAT v vitki proizvodnji

PAT je sistem, ki se v veliki meri sklada s konceptom VP.

Skupna vodila PAT in vitke strategije so:

- kakovost mora biti vgrajena v sam proces; za vgraditev kakovosti v proces je potrebno zelo dobro razumevanje procesa in njegova analiza,
- proces poznamo, ko znamo identificirati in obrazložiti vse kritične vire odstopanj ter znamo predvideti lastnosti izdelka na podlagi lastnosti uporabljenih materialov, parametrov procesa, proizvodnje, pogojev okolja...,
- definirati je potrebno kritične parametre in jih tekom procesa spremljati; spremljati in nadzorovati je potrebno tudi dejavnike, ki vplivajo na kritične parametre,
- razviti je potrebno tehnološki proces, ki bo konstantno proizvajal farmacevtsko obliko vnaprej definirane kakovosti,
- odstraniti je potrebno vse vrste izgub: PAT s svojimi orodji in strategijami nadomesti časovno potratno "off-line" strategijo kontrole kakovosti z "on", "in" in "at-line" meritvami in nadzorom.

PAT metode in orodja so odlično dopolnilo poslovnih strategij kot je VP in v kombinaciji dodatno pripomore k zagotavljanju boljšega izkoristka in učinkovitosti ter na ta način dodaja vrednost procesnim operacijam. Procesna analitika ne predstavlja sama po sebi dodane vrednosti za proizvodnjo. Korist investicije v PAT je močno odvisna od tega, v kolikšni meri je vpeljana v iniciativo VP in se z njo dopolnjuje.

◆ Prihranek z uvedbo PAT

Redko se poudarja, da je mogoče z istočasnim uvajanjem PAT in VP veliko privarčevati. Običajno se navaja kot glavni cilj uvedbe PAT doseganje boljšega razumevanja procesa, obvladovanje tveganja in zagotavljanje boljšega sistema kakovosti. Vendar pa propaganda o zagotavljanju kakovosti z uvedbo PAT ni zadostna in pogosto proizvajalca ne prepriča v odločitev za uvajanje PAT, saj tudi s tradicionalnim pristopom (laboratorijske analize) zagotavlja sprejemljiv in zadostno

kakovosten izdelek. Finančno plat se postavlja v ozadje, najbrž zaradi počasnega uvajanja PAT v industrijo, kar prikrije dejansko finančno povračilo. Vendar pa podatek o tem, ali bo uvedba PAT prinesla pozitivne ali negativne finančne rezultate, ni zanemarljiv in je pogosto odločilen pri izbiri, ali je smiselno uvesti PAT ali ne.

PAT je investicija v naslednje izboljšave, ki prinesejo finančni prihranek:

- sposobnost procesa se izboljša, uvede se učinkovit in stalen sistem napredka (zmanjšajo se stroški izmeta in napak),
- hitrost procesa se poveča (odpravijo se zamude laboratorijskega testiranja in tradicionalnega dokazovanja kakovosti na produktu; omogočeno je takojšnje sproščanje ("real-time-release")),
- takojšnja analiza kakovosti prispeva k zmanjšanju tako dela kot tudi sredstev v kontroli kakovosti,
- PAT je v pomoč pri razvoju procesov, "scale up" ter prenosu tehnologij; pripomore tudi k večji fleksibilnosti v proizvodnji in zmanjša obremenjenost proizvodnje z izvajanjem zahtev regulatornih organov (16).

◆ Področja uvajanja PAT

V proizvodnji trdnih farmacevtskih oblik največ pridobimo z uvedbo PAT na treh tipičnih področjih proizvodnje:

- 1 Običajno se PAT najprej uvede za izvedbo hitrih in obsežnih analiz vhodnih surovin v raztehtovalnici. Razvijanje izpopolnjenih orodij za karakterizacijo trdnih snovi kot vhodnih surovin je manj tvegan način uvajanja novih tehnologij. Hkrati na ta način izpopolnjujemo razumevanje, kako nihanja v lastnostih materiala vplivajo na proces, v katerega material vstopa. Poleg tega pa zbrani podatki o vhodnih surovinah služijo kot osnova pri kalibraciji senzorjev v nadaljnjih procesih v proizvodnji.
- 2 Drugo področje opremljanja proizvodnje z instrumenti vključuje kontrolne sisteme kritičnih operacij kot so granuliranje, mešanje, oblaganje. V določenih primerih lahko vgradimo kontrolne modele z uporabo obstoječih procesnih podatkov (npr. temperatura zraka, navor, ipd.), pogosto pa je nujna uvedba tehnologij kot je na primer IR spektroskopija in "in-line" določitev velikosti delcev, da lahko razvijemo učinkovito kontrolo procesa. Nekatere rešitve za

izboljšanje učinkovitosti procesov s skrajševanjem proizvodnega časa niso nujno vezane na sam proces. Kot na primer uvedba IMS ("ion mobility spectroscopy") za zmanjševanje zamud pri potrjevanju postopkov čiščenja.

- 3 Tretje področje uvajanja PAT v proizvodnjo je analiza končnega produkta. Hitra kontrola kakovosti je bistvena za uspešno uvajanje stalnega napredka, saj le tako zagotovimo pravočasno karakterizacijo sposobnosti procesa (16).

Še nekaj let nazaj je bilo uvajanje PAT težavno in tvegano zaradi tehnoloških in regulatornih omejitev. Danes se situacija izboljšuje. FDA iniciativa za uvajanje PAT in na splošno nov pristop regulatornih organov do uvajanja najnovejših tehnologij za zagotovitev stalnega napredka v farmacevtski industriji kaže na zmanjševanje regulatornih ovir. Tudi mnogih tehničnih omejitev je vedno manj, saj je na voljo vse več znanja in objavljenih izkušenj tistih, ki so PAT že uspešno uvedli. Vedno več je strokovnjakov v farmacevtski industriji, na univerzah in pri dobaviteljih novih tehnologij. Poleg tega pa se zbirajo tudi izkušnje iz procesne analitike pri drugih industrijah.

3.1.2.9 Vzpostavitev enostavnih materialnih pretokov

Pot vsakega izdelka in storitve mora biti enostavna, direktna in sledljiva (10).

Načelo VP je vzpostaviti enostavno in neposredno pot produkta in storitev. Enostavna pot pomeni, da obstaja le ena pot za gibanje naprej, neposredna pot pa pomeni, da pot nima zank in razcepov.

VP spodbuja k temu, da produkt ali storitev nista usmerjena k naslednji prosti osebi ali opremi, temveč k točno določeni osebi ali stroju. To pravilo uveljavlja varčevanje s ponavljanjem – večkrat ko uporabiš določeno pot, bolj je pot utečena in z vsako ponovitvijo po tej isti poti izvedemo poskus za ugotavljanje variacij in odkrivanje napak. To načelo spodbuja k učenju skozi življenjski cikel produkta.

Pot produkta v proizvodnji naj bo torej enostavna, poiskati in izpostaviti je potrebno tista področja, na katerih bi vsaka izboljšava prihranila čas in strošek proizvodnega cikla izdelka (9, 10).

◆ Pretoki v farmacevtski proizvodnji

V farmacevtski industriji so poti direktne, vendar daleč od tega, da bi bile enostavne. Zapletenost poti pogojuje način proizvodnje farmacevtskih izdelkov, ki mora po osnovnem pravilu DPP preprečiti možnost navzkrižne kontaminacije.

Vsak korak v procesu izdelave farmacevtskega izdelka ima običajno ovrednoten dovoljen čas stanja (*angl. holding time*), kar pravzaprav spodbuja k temu, da je pretok izdelka na poti v proizvodnji večkrat prekinjen.

Za farmacevtsko proizvodnjo je značilno, da proizvaja s presežki kapacitete. To pa ovira enostaven pretok. Če so na primer za pakiranje ene serije tablet na razpolago tri pakirne linije, gre v tem primeru za presežek razpoložljive kapacitete. Ta presežek prekrije pravi vzrok za prekomerne zastoje ali počasne menjave izdelkov na liniji. Proizvodnja, ki razpolaga s presežkom kapacitete linij, ne spodbuja stalnega napredka ali odkrivanje problemov na liniji. Z vidika kupca ima tak presežek na kratki rok malo posledic, izdelek bo prav tako pravočasno dostavljen, njegova kakovost bo ustrezna in v okviru zahtev DPP. Linija pa bo delovala z višjimi stroški.

◆ Potek proizvodnje v vitki proizvodnji

Enostaven potek proizvodnje obloženih tablet z vlažnim granuliranjem, ki deluje po principih VP bi izgledal takole:

Neposredno po izvedenem tehtanju surovin le-te iz raztehtovalnice pripeljemo v vrsto na granulirno linijo. Ker je vlažno granuliranje ozko grlo proizvodnega procesa, je pomembno, da mešalnik obratuje skozi cel načrtovan obratovalni čas. Prav iz tega razloga morajo biti surovine za granuliranje vnaprej pripravljene, zadostuje manjša zaloga za nekaj ur. Po zaključenem granuliranju sledi operacija končnega mešanja. V tej fazi dodamo najprej še preostale potrebne pomožne snovi (npr. magnezijev stearat), nato sledi končno mešanje. Homogenizirano zmes pripeljemo direktno na sosednjo tabletirno linijo, kjer je predmetna serija takoj v vrsti za tabletiranje. Nekaj ur pozneje serijo pripeljemo na linijo za oblaganje, kjer je serija spet takoj na vrsti za oblaganje. Po končanem oblaganju je izdelek prvič premeščen v skladišče, kjer čaka na potrditev ustreznosti za sprostitev serije na pakirno linijo. Dve izmeni pozneje je izdelek sproščen in naslednji dan sledi pakiranje.

Trenutna realna slika v večini farmacevtskih proizvodenj je seveda bistveno drugačna. Pretočni časi (TPT) izdelka so običajno zelo dolgi. Navadno traja namesto nekaj dni tudi mesec ali več, da se serija v celoti izdela in sprosti na trg.

Prav zato je nujno redno spremljanje TPT posameznih izdelkov ter njihova analiza v smislu iskanja vzrokov za daljše TPT in vrednotenje vpliva uvedenih rešitev za skrajševanje TPT. Običajno lahko TPT bistveno skrajšamo z optimizacijo prehodnih faz med samim tehnološkim procesom. Pogosti razlogi za dolge TPT so: prekinjanje procesa (faze ne potekajo v neprekinjenem zaporedju), materialni pretoki niso enostavni, pogosto in dolgo medfazno skladiščenje in čakanje na naslednjo fazo procesa zaradi zasedenosti ali okvare opreme, zaradi čakanja na rezultate laboratorijskih analiz in podobno (8).

3.1.2.10 Ravno ob pravem času (*angl. Just In Time - JIT*)

Materiali, polproizvodi in proizvodi morajo biti dostavljeni ravno ob pravem času oz. takrat, ko jih potrebujemo in ne prej ali pozneje.

Koncept ravno ob pravem času (JIT) je največkrat omenjen element VP, najbolj poznan kot sistem poslovanja brez zalog. Glavna izhodišča JIT so:

- opušča se model ekonomične količine, teži se k stanju v katerem je možna tudi serija enega kosa,
- zalog se ne obravnava kot zaščito proizvodnega sistema pred motnjami, temveč kot nepotreben dodaten strošek in oviro pri odkrivanju vzrokov problemov,
- cilj je proizvodnja brez napak, ki je uresničljiv v sistemu celovitega zagotavljanja kakovosti v vseh fazah proizvodnega sistema.

JIT je nov način delovanja celovitega podjetja in ga ne moremo omejiti le na proizvodno funkcijo. Nova filozofija zajema vsa področja podjetja in jo mora podjetje vključiti v svojo celotno poslovno strategijo. Da JIT deluje, moramo zagotoviti oz. vzpostaviti stabilno proizvodnjo, prilagodljivo delovno silo, visoko kakovost, dobro vzdržljivost strojev, zanesljive dobavitelje, hitro menjavo orodij in strojev ter kontinuirano vzdrževanje ostalih elementov poslovanja. Koncept dobave in izdelave ravno ob pravem času je torej rezultat uvedbe številnih tehnik VP in se v celoti sklada z vitko filozofijo (18).

V preglednici (Preglednica 3; str. 57) so predstavljeni elementi JIT, ki se v veliki meri prekrivajo z elementi VP in katerih izvajanje pripomore k uspešni uvedbi JIT koncepta.

Preglednica 3: Elementi koncepta "ravno ob pravem času" (JIT).

Elementi JIT	Značilnosti
<i>Prilagodljiva in gibljiva delovna sila</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ delavec lahko opravlja delo na več različnih delovnih mestih → boljši pregled nad delovnim procesom ▪ stroj lahko izvrši več osnovnih funkcij
<i>Optimalen raspored opreme</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ raspored opreme (linij) omogoča najkrajšo pot med operacijami in s tem kratke pretočne čase (TPT) in minimalne zaloge polizdelkov ▪ en delavec lahko obvladuje več strojev naenkrat
<i>Sistem vlečenja (KANBAN)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ potrebe v kasnejših operacijah sprožijo proizvodnjo v prejšnjih operacijah ▪ sistem vlečenja preprečuje preveliko in/ali premajhno proizvodnjo
<i>Optimalna količina je en kos (v proizvodnji zdravil 1 serija)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pogoj je hitra menjava orodij ▪ najmanjši stroški: manjše zaloge, potrebnega je manj prostora, večja fleksibilnost,
<i>Hitra menjava orodij</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ čas za menjavo orodij in nastavitve postane zanemarljivo kratek ▪ boljša izraba opreme
<i>Kakovost</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ celovito zagotavljanje kakovosti ▪ kakovosten izdelek mora zadovoljiti kupca ali celo preseči njegova pričakovanja ▪ "kakovost je zastoj": skupni dolgoročni napor vseh zaposlenih, ki težijo k izboljšanju kakovosti, znižujejo skupne stroške povezane s kakovostjo
<i>Proizvodno vzdrževanje</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ celovito proizvodno vzdrževanje → uvedba preventivnega vzdrževanja, da preprečimo okvaro stroja med proizvodnjo
<i>Odnosi med dobavitelji in kupci</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ partnerski odnos z dobaviteljem – cena je manj pomembna, bistvena je kakovost in zanesljivost dobave ▪ dobavitelj mora biti seznanjen s celotnim delovanjem podjetja, da lahko zadosti potrebam kupca ▪ zmanjšano število dobaviteljev, saj podjetje porabi preveč časa in energije za usklajevanje med dobavitelji glede cene, kakovosti, dobavnih rokov,...

◆ "Ravno ob pravem času" v farmacevtski proizvodnji

V proizvodnji farmacevtskih izdelkov je zelo zakoreninjen tradicionalni pristop proizvodnje. V preglednici (Preglednica 4; str. 58) so navedene glavne značilnosti poteka proizvodnje v farmacevtski industriji, zaradi katerih je uvajanje koncepta "ravno ob pravem času" oteženo in počasno.

Preglednica 4: Glavna odstopanja od načel koncepta "ravno ob pravem času" v farmacevtski proizvodnji.

<i>Značilnosti farmacevtske proizvodnje</i>	<i>Koncept ravno ob pravem času (JIT)</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ merjenje izkoriščenosti delovne sile, slabo merjenje učinkovitosti 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ produktivnost je bolj pomembna od izkoriščenosti
<ul style="list-style-type: none"> ▪ maksimalna izraba in popolna zasedenost opreme 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ večje število razpoložljivih strojev sicer vodi v manjšo izkoriščenost opreme, vendar pa to pomeni krajše pretočne čase (TPT), nižje zaloge nedokončane proizvodnje in preglednejšo proizvodnjo
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ozka grla v procesu → materiali se "potiskajo" do kupca 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ KANBAN
<ul style="list-style-type: none"> ▪ veliko zalog zaradi serijske proizvodnje ▪ nefleksibilna proizvodnja 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ optimalna količina je en kos, ker so v tem primeru stroški zalog najmanjši
<ul style="list-style-type: none"> ▪ kontrola kakovosti z nadzorom izdelka → izboljšanje kakovosti je možno le z visokimi stroški ▪ pozno in počasno odkrivanje napak in uvajanje ukrepov ▪ počasno uvajanje inovacij 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kakovost je vgrajena v proces ▪ napake se odkrivajo in odpravljajo med samim procesom ▪ Kaizen (sistem nenehnih izboljšav)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ v procesih je veliko elementov, ki ne prinašajo dodane vrednosti ▪ veliko gibanja in pretokov v več smereh 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ odpravljanje vseh aktivnosti, ki ne prinašajo dodane vrednosti

3.2 UVAJANJE VITKE PROIZVODNJE NA PODROČJU TRDNIH FARMACEVTSKIH OBLIK v FARMACEVTSKI DRUŽBI LEK

3.2.1 PROJEKT VITKA PROIZVODNJA v LEKU

Lekov projekt uvedbe VP je začel z načrtovanimi aktivnostmi januarja 2006. V pomoč so nam bili sodelavci iz Novartisa, ki so VP na nekaterih lokacijah že začeli uspešno uvajati že pred leti. Po prvih uspehih je začetna ideja dobila polet in danes po tem principu delujejo Novartisove proizvodne enote v Turčiji, Švici in Španiji.

Lek je sicer prva proizvodna lokacija v skupini Sandoz, ki se je lotila tega projekta, kar je priznanje, predvsem pa velika priložnost za uspeh v konkurenčnem okolju znotraj skupine in tudi navzven.

Metoda dela je enaka tisti, ki so jo uporabili v Novartisovih družbah, le da je Lek generični proizvajalec, s precej večjim številom izdelkov in z nekoliko drugačnimi poslovnimi zakonitostmi. Zato je potrebno določene metode prilagoditi potrebam generične proizvodnje in projekt čim bolj optimalno izpeljati ne glede na to, da je uvajanje vitkih načel dodatno oteženo zaradi velikega števila izdelkov.

3.2.2 PROJEKTNE AKTIVNOSTI

3.2.2.1 Predstavitev projekta zaposlenim

Projekt VP je bil predstavljen zaposlenim na delavnicah in na sestankih področij. Pojem VP se je začel pojavljati na oglasnih deskah, na intranetu in v člankih Lekovega internega časopisa. Namen je bil približati projekt vsem zaposlenim, dvigniti zavest, da je uvedba vitkih sprememb nujna za obstoj Leka na trgu, da "vitka v prihodnosti" pomeni nove priložnosti, konkurenčno prednost in kar je ključno, da je uspešnost uvedbe projekta odvisna od sodelovanja vseh zaposlenih. Od samega začetka projekta je poudarek na spodbujanju zaposlenih k novemu pristopu in načinu razmišljanja pri načrtovanju in izvajanju vseh aktivnosti v proizvodnem ciklu izdelka.

VP predstavljamo kot optimizacijo v smeri zmanjševanja števila aktivnosti, ki nimajo dodane vrednosti, s ciljem poenostaviti proces do take mere, da bo čim bolj učinkovit, hkrati pa bo zagotavljal varen in kakovosten izdelek. Stremeti je potrebno k izvajanju samo tistih operacij, ki so ključne za proces in dodajajo vrednost izdelku. Na ta način

bodo proizvodne linije optimalno izkoriščene, pretočni časi (TPT) minimalni, kapacitete bodo povečane, zaloge zmanjšane.

Naloga vseh sodelujočih v projektu je: delo opraviti kakovostno, hitro in učinkovito. Takšen odnos ne zahteva novih tehnoloških znanj ali večjih investicij, temveč le drugačen pristop do dela v vsakodnevnih procesih - vsakdo se mora vprašati: "Ali to, kar delam, prinaša dodano vrednost?"

3.2.2.2 Postavitev timov

Na začetku projekta je bil organiziran ožji projektni tim, ki so ga sestavljali poleg vodje projekta še strokovnjaki iz proizvodnje, kontrole kakovosti, zagotavljanja kakovosti ter nabave. Uvajanje VP v utečen proizvodni proces je kompleksna naloga. Izvajanje številnih aktivnosti zahteva znanja z različnih funkcijskih področij, zato smo organizirali dodatne time s točno določenimi nalogami, terminskim planom in kriteriji uspešnosti. Vodje timov so bili člani ožjega tima, ki so prevzeli odgovornost za realizacijo prvih postavljenih ciljev in terminskih načrtov. Usklajevanje je potekalo na nivoju ožjega tima pod vodstvom vodje projekta. V pilotni fazi je sodelovalo približno 40 sodelavcev iz različnih organizacijskih enot. Njihova naloga je bila pilotno uvajanje VP na enem izdelku in hkrati analizirati stanje v proizvodnji.

Vsi aktivno sodelujoči v pilotni fazi projekta so svoje pridobljene izkušnje, znanje, ugotovitve, naloge in cilje prenesli v nadaljevanju projekta v drugo fazo na širši del zaposlenih. Tako smo v drugi fazi projekta, to je v fazi uvajanja stalnih vitkih izboljšav na nivoju celotne proizvodnje, definirali nov tim ljudi z odgovornostjo realizacije uvajanja vitkih izboljšav. Tim vključuje strokovnjake iz proizvodnje, nabave, kontrole kakovosti, zagotavljanja kakovosti in inženiringa. T.i. vitki tim ("lean team") sodeluje s številnimi podtimi, ki so v pomoč pri izvajanju nalog znotraj posameznih področij. V tej fazi projekta to pomeni postopno povečanje deleža zaposlenih, ki postajajo aktivno vključeni v projekt uvajanja VP.

Stalno sodelovanje v projektu, opravljanje dogovorjenih nalog v rokih ter usklajevanje na delavnicah predstavlja za vsakogar v ekipi dodatne aktivnosti poleg že tako številnih delovnih nalog. Za uspešnost uvajanja projekta je bistveno povezano delo vseh v ekipi, zato aktivnosti, ki se nanašajo na projekt VP, ne smejo za posameznike postati neizvedene ali nedokončane zaradi drugih prioritet, saj bi to pomenilo postavljanje celotnega projekta v ozadje.

3.2.2.3 Pilotna faza projekta

Prve aktivnosti projekta so bile izvedene na pilotnem izdelku Amlodipin. Na tem izdelku se je spremljalo vse faze - od tehtanja, proizvodnje, pakiranja, pa vse do skladiščenja in odpreme izbranega pilotnega izdelka h kupcu. Vrednotili smo materialne poti surovin, medfaznih izdelkov in vzorcev, čase posameznih operacij, čase skladiščenja, izkoriščenost opreme, čase medprocesnih analiz in analiz za sproščanje, obvladovanje kakovosti ipd. Uvedene pilotne vitke spremembe na linijah za proizvodnjo in pakiranje Amlodipina so že v tej fazi pozitivno vplivale na vse izdelke z istih linij.

S podrobno analizo stanja smo pridobili vpogled v pomanjkljivosti trenutnega proizvodnega sistema ter nujno potrebne izkušnje za širitev projekta na celotno proizvodnjo.

Ob zaključku pilotne faze projekta smo na osnovi zbranih dejstev izpostavili ključne kritične točke v proizvodnem krogu izdelka. Optimizacija le-teh bo imela bistven prispevek k večji učinkovitosti proizvodnje.

Na ravni celotne proizvodnje je potrebno torej uvesti številne izboljšave, ki bodo pripomogle k realizaciji postavljenih ciljev.

Preglednica 5: Projekt vitka proizvodnja v Leku - postavljeni cilji ob zaključku pilotne faze projekta.

<i>CILJI</i>	→ <i>potrebno je skrajšati pretočne čase (TPT) in razdalje</i>
	→ <i>potrebno je izboljšati učinkovitost opreme</i>
	→ <i>potrebna je sinhronizacija delovanja proizvodnje in kontrole kakovosti – skrajšati čas sproščanja</i>
	→ <i>potrebno je planiranje izdelkov v optimalnem zaporedju in enakem ritmu (angl. rhythm wheel)</i>

3.2.2.4 Uvajanje vitkih sprememb v celotni proizvodnji

Faza, ki sledi pilotni fazi projekta je uvajanje načel VP v celotno proizvodnjo. Na tej stopnji so potrebne številne aktivnosti na vseh področjih, s katerimi bomo dosegli zastavljene cilje in bodo na koncu dale skupen odličen rezultat (Preglednica 6; str. 62).

Preglednica 6: Projekt vitka proizvodnja v Leku - plan aktivnosti glede na zastavljene cilje.

<i>CILJ skrajševanje pretočnih časov (TPT) in razdalj (za vsaj 10 %; čim več za velike in pomembne izdelke)</i>	
aktivnost	<ul style="list-style-type: none"> ▪ optimizacija materialnih pretokov ▪ odpravljanje vseh aktivnosti, ki ne prinašajo vrednosti izdelkom (zlasti zmanjševanje zalog vstopnih materialov in končnih izdelkov) ▪ vključevanje kanban sistema ("vlečna" logistika) ▪ uveljavljanje načel VP pri načrtovanju in izvedbi novih projektov
<i>CILJ izboljševanje učinkovitosti opreme (zlasti na vseh ključnih tabletirkah)</i>	
aktivnost	<ul style="list-style-type: none"> ▪ uvedba merjenja učinkovitosti opreme (OAE) ▪ analiza vzrokov neplaniranih zastojev, možnost zmanjševanja le-teh ▪ testiranje možnosti večjih hitrosti tabletiranja in pakiranja ▪ uvajanje SMED (hitra prestavitev orodja)
<i>CILJ sinhronizacija delovanja proizvodnje in kontrole kakovosti</i>	
aktivnost	<ul style="list-style-type: none"> ▪ paralelno izvajanje analiz ▪ transport vzorcev z zračno pošto ▪ optimizacija laboratorijev ▪ povečati fleksibilnost zaposlenih ▪ optimizacija vzorčenja in dostavljanja vzorcev v KK
<i>CILJ planiranje izdelkov v optimalnem zaporedju in enakem ritmu</i>	
aktivnost	<ul style="list-style-type: none"> ▪ za posamezne tabletirke in kapsulirke se izdelata mesečni plan izdelkov v pravem zaporedju, da je čas proizvodnje optimalen (za vsaj 70 % izdelkov) ▪ nabavo se podredi optimalnemu zaporedju izdelkov v proizvodnji ▪ izdelata se tudi mesečni plan analiz glede na potek proizvodnje

Trenutno je projekt VP v Leku v fazi uvajanja vitkih načel v celotno proizvodnjo. Vsi člani vitkega tima poznamo glavni koncept VP in iščemo skupne rešitve, ki bodo prispevale k realizaciji uvajanja vitkih načel. Tim sestavljamo predstavniki proizvodnje, kontrole, nabave, inženiringa in strokovnjak z izkušnjami uvajanja VP, ki je bil del tima tudi v pilotni fazi. Na tedenskih delavnicah tima zbiramo nove ideje, določamo nove naloge, poročamo o izvedenih nalogah ter vplivu na uspešnost.

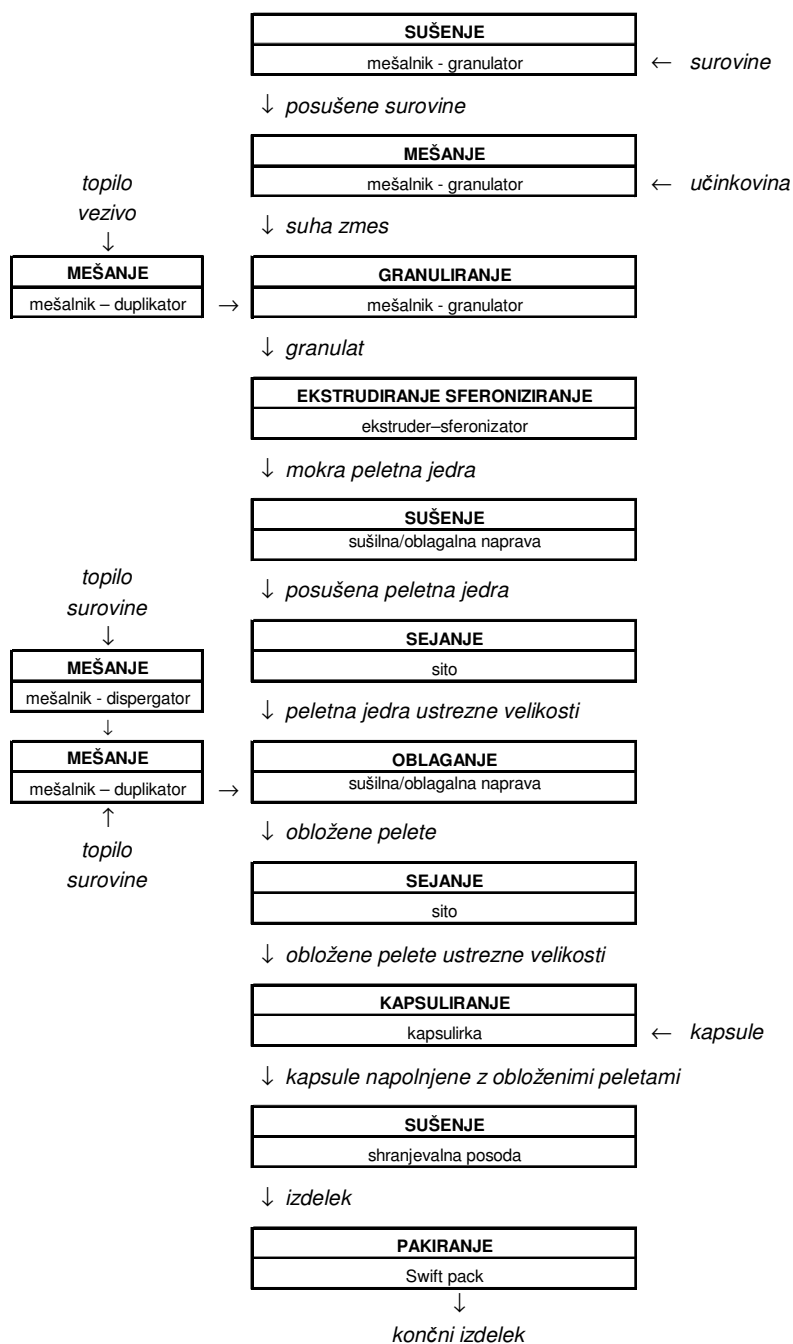
Aktivnosti v teku:

- priprava "rhythm wheel"-ov: težimo k planiranju proizvodnje vedno v enakem vrstnem redu, kar pomeni tudi bolj enostavno nabavo in delo v kontroli – lažja in bolj optimalna organizacija,
- spremljanje pretočnih časov (TPT) in težnja po skrajševanju le-teh,
- skrajševanje časov vzorčenja: težimo k ukinjanju podvajanja del ter izvajanju nepotrebnih del; s krajšanjem časa pridobitve povratne informacije o rezultatu analiz skrajšujemo pretočne čase (TPT) izdelka,
- optimizacija procesov na linijah - vsi sodelavci prispevamo svoje ideje za optimizacijo dela v proizvodnji,
- uveljavljanje načel VP pri načrtovanju in izvedbi novih projektov,
- izboljševanje izkoriščenosti opreme, postavljanje sistema obvladovanja neplaniranih zastojev s strani inženiringa,
- uvajanje EBR.

Uvajanje VP postaja več kot le projekt. VP je del procesov in vključuje vse zaposlene. Uresničitev ciljev je odgovornost vodij organizacijskih enot, medtem ko so ideje, rešitve in napor prispevek vseh zaposlenih. Stalen napredek je osnova vitke filozofije, zato končnega cilja ni, saj je še tako dober OAE ali kratek pretočni čas (TPT) vedno lahko še boljši (19, 20).

3.2.3 OPTIMIZACIJA NA LINIJAH PELETE

Kot primer stalne optimizacije izvajanja procesov v Leku bomo predstavili proizvodnjo trenutno zelo aktualnega Lekovega izdelka Omeprazol kapsule.



Shema 5: Prikaz procesa izdelave Lekovega izdelka Omeprazol kapsule.

Kapsule polnjene z gastrozistentnimi obloženimi peletami so namenjene za zniževanje povišane želodčne kisline.

Obseg proizvodnje Omeprazol kapsul je velik, zato je vsak prispevek k optimizaciji pomemben in vpliva na produktivnost linije.

3.2.3.1 Zastavljeni cilji, izvedene in načrtovane aktivnosti

Postavljeni smo pred nalogo zagotoviti kapaciteto proizvodnje izdelka Omeprazol kapsule, ki bo zadostila večjim potrebam na trgu in hkrati zmanjšati skupne stroške izdelave izdelka in tako dodatno prispevati k večji konkurenčnosti na trgu.

V Leku imamo za proizvodnjo izdelka Omeprazol kapsule na voljo 3 proizvodne linije (PIP pelete - polindustrijska kapaciteta, Pelete 1 in Pelete 2 - obe z industrijsko kapaciteto), določen proizvodni prostor in določeno število ljudi, možna je omejena finančna investicija v dodatno opremo.

Za zagotavljanje izdelave večjega števila serij v enakem proizvodnem času z nižjimi stroški bo potrebno:

- povečati kapaciteto,
- izboljšati učinkovitost in produktivnost proizvodnih linij za izdelavo pelet.

Za doseganje zastavljenih ciljev smo si zadali naslednje aktivnosti:

> POVEČANJE KAPACITETE:

Odločili smo se za nabavo dodatne opreme. Temu sledi nujna uvedba določenih organizacijskih sprememb, ki bodo zagotovile maksimalno izkoriščenost dodatnih kapacitet na liniji.

> POVEČANA UČINKOVITOST IN PRODUKTIVNOST:

Potrebno je uvesti določene vitke izboljšave na različnih področjih proizvodnje. Posamezne naloge so prikazane v preglednici (Preglednica 7; str. 66).

Preglednica 7: Predlagane vitke izboljšave / spremembe v proizvodnji pelet po posameznih področjih proizvodnega sistema.

PODROČJE V SISTEMU PROIZVODNJE	POTREBNA SPREMEMBA → NALOGA
ORGANIZACIJA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prilagoditi organizacijo dela na liniji s povečano kapaciteto ▪ Povečati fleksibilnost linij (omogočiti možnost izvajanja določenih operacij industrijskih serij tudi na liniji PIP pelete)
ZAGOTAVLJANJE KAKOVOSTI	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Optimizacija izvajanja MK
PRIPRAVA IN VZDRŽEVANJE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Optimizacija čiščenja ▪ Izkoriščanje zmogljivosti naprav
PROCES IN TEHNOLOGIJA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nabava dodatne opreme (povečana kapaciteta) ▪ Optimizacija procesa sušenja kapsul ▪ Povečati učinkovitosti obstoječe sušilne-oblagalne naprave ▪ Izkoriščanje maksimalne kapacitete obstoječe opreme ▪ Zmanjševanje stroškov izdelave izdelka
MATERIALNI TOKOVI	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Omogočiti nemoten potek zaporednih operacij ▪ Odpraviti trenutno ozko grlo procesa (sušenje surovin in granuliranje) ▪ Omogočiti vzporedno izvajanje različnih operacij zaporednih serij istega izdelka

V nadaljevanju sledita dve preglednici (Preglednica 8; str. 67, Preglednica 9; str. 68), v katerih so povzete zastavljene naloge iz zgornje preglednice (Preglednica 7; str. 66), njihova izvedba oz. načrtovana izvedba in končni realiziran oz. pričakovan rezultat uvedbe spremembe.

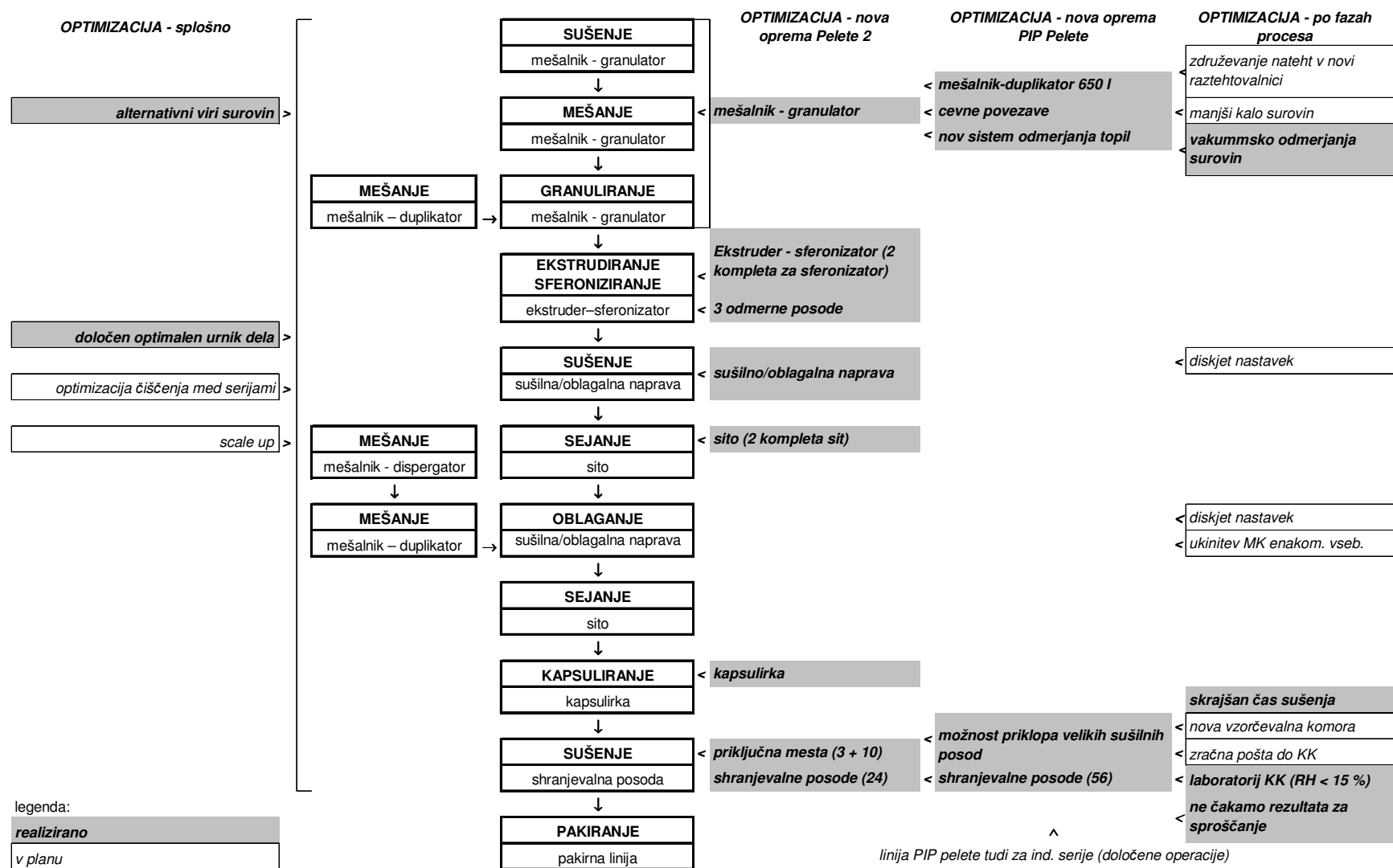
Preglednicam sledi shema (Shema 6; str. 69), ki prikazuje proces izdelave izdelka Omeprazol kapsul z vsemi izvedenimi in načrtovanimi izboljšavami v posameznih fazah procesa.

Preglednica 8: Realizacija vitkih izboljšav / sprememb v proizvodnji pelet po posameznih področjih proizvodnega sistema.

NALOGA	IZVEDBA	REZULTAT
ORGANIZACIJA: - Prilagoditi organizacijo dela na liniji	<ul style="list-style-type: none"> Določen optimalen urnik izvajanja posameznih operacij 	<ul style="list-style-type: none"> Jasen in nemoten potek dela
- Povečati fleksibilnost linij	<ul style="list-style-type: none"> Preureditev linije PIP pelete za izvajanje določenih operacij ind. serije 	<ul style="list-style-type: none"> Večja kapaciteta linij
ZAGOTAVLJANJE KAKOVOSTI: - Optimizacija izvajanja MK	<ul style="list-style-type: none"> Nadaljevanje procesa pakiranja brez čakanja na rezultat analize 	<ul style="list-style-type: none"> Skrajšan čas izdelka v proizvodnji
	<ul style="list-style-type: none"> Nov laboratorij s pogoji RH < 15 % v KK 	<ul style="list-style-type: none"> Možnost izvajanja vseh analiz tudi v KK (racionalizacija organizacije dela)
PRIPRAVA IN VZDRŽEVANJE: - Izkoriščanje zmogljivosti naprav	<ul style="list-style-type: none"> Vakuumsko odmerjanje surovin v mešalnik 	<ul style="list-style-type: none"> Manjša obremenjenost operaterjev Krajši čas tehtanja surovin
PROCES IN TEHNOLOGIJA: - Optimizacija procesa sušenja kapsul	<ul style="list-style-type: none"> Optimizacija časa sušenja Uvedba dodatnih sušilnih vej 	<ul style="list-style-type: none"> Krajši čas procesa sušenja → krajši čas izdelka v proizvodnji
- Zmanjševanje stroškov izdelave izdelka	<ul style="list-style-type: none"> Uvedba alternativnih virov surovin Zmanjševanja kala surovin 	<ul style="list-style-type: none"> Nižji TPC
MATERIALNI TOKOVI: - Omogočiti nemoten potek zaporednih in vzporednih operacij	<ul style="list-style-type: none"> Nabava nove opreme in pomožne opreme 	<ul style="list-style-type: none"> Tekoč potek proizvodnje Skrajšan čas izdelka v proizvodnji Večja kapaciteta linije
- Odpraviti trenutno ozko grlo procesa (sušenje surovin in granuliranje)		

Preglednica 9: Odprte naloge in pričakovani rezultati vitkih izboljšav / sprememb v proizvodnji pelet po posameznih področjih proizvodnega sistema.

NALOGA	NAČRTOVANA IZVEDBA	PRIČAKOVAN REZULTAT
<i>ORGANIZACIJA:</i> - Prilagoditi organizacijo dela	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uvedba zračne pošte za pošiljanje proizvodnih poročil in vzorcev v KK 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hitrejši pretok informacij
<i>ZAGOTAVLJANJE KAKOVOSTI:</i> - Optimizacija izvajanja MK	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nova vzorčevalna komora 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zmanjšano tveganje za navzkrižno kontaminacijo ▪ Krajši transport ▪ Vzorčenje neodvisno od dogajanja na liniji
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ukinitiv MK enakomernosti vsebnosti obloženih pelet za ameriške šifre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Časovni in finančni prihranek
<i>PRIPRAVA IN VZDRŽEVANJE:</i> - Optimizacija čiščenja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poenostavitev čiščenja (izdelava matrike) ▪ Uvedba tople vode CIP 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Krajši čas čiščenja
<i>PROCES IN TEHNOLOGIJA:</i> - Povečati učinkovitost obstoječe sušilne-oblagalne naprave - Izkoriščanje maksimalne kapacitete opreme	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Menjava obstoječega "Turbo Jet" z "Disk Jet" sistemom 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Povečan izplen serije ▪ Skrajšan proizvodni čas
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ "Scale up" industrijske serije na obstoječi opremi 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Večja kapaciteta linije
<i>MATERIALNI TOKOVI:</i> - Optimizacija manipulacije s surovinami in vsebniki	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Združevanje surovin že v fazi tehtanja (nova raztehtovalnica) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Manjše število vsebnikov ▪ Manj manipulacije na obratu



Shema 6: Shema procesa izdelave omeprazol izdelka. Prikaz realiziranih in načrtovanih sprememb / izboljšav: nova oprema, izboljšave po posameznih fazah procesa ter splošne izboljšave na izdelku oz. v proizvodnji izdelka.

V naslednjih točkah so podrobno opisane posamezne izboljšave.

♦ Povečana kapaciteta - nova proizvodna oprema in pomožna oprema

Linija Pelete 2

V prvi fazi smo se odločili za nakup dodatne nove opreme na liniji Pelete 2, ker ta linija prostorsko to omogoča.

Preglednica 10: Popis opreme na liniji Pelete 2 – pred in po nabavi dodatne proizvodne opreme.

NAZIV	Št. enot prej	Št. enot novo stanje
mešalnik - granulator	1	2
mešalnik – duplikator:		
- za pripravo granulirne raztopine - 70 l	1	1
- za pripravo suspenzije za oblaganje – 600, 650	1 + 2	1 + 2
ekstruder sferonizator	1	2
sušilna-oblagalna naprava	2	3
sejalnik	1	2
shranjevalna posoda (410 l)	49	74
mešalnik - dispergator	1	1
kapsulirka	1	2
sušilni sistem (priključna mesta)	3	6 + 10*

* 3 dodatna priključna mesta na liniji ter 10 dodatnih priključnih mest na hodniku OTO2 pred linijo

Poleg navedene opreme imamo zdaj na razpolago še dovolj pomožne opreme, kar omogoča nemoten potek operacij zaporednih serij ne glede na izvajanje čiščenja opreme:

- 3 nove odmerne posode za ekstruder
- 2 kompleta delov za sferonizator
- 2 kompleta sit za vsak sejalnik

Linija PIP pelete

Na liniji PIP pelete smo do zdaj razpolagali z opremo, ki je omogočala izdelavo PIP serije, ki je po količini izdelanih kapsul 3-krat manjša od industrijske serije.

V bodoče bomo imeli možnost izvajanja določenih operacij ind. serije tudi na tej liniji: sušenje peletnih jeder, oblaganje.

Preglednica 11: Dodatna nova oprema na liniji PIP pelete.

NAZIV	Dodatna nova oprema
mešalnik - granulator	/
mešalnik – duplikator: - za pripravo granulirne raztopine; 40 l - za pripravo suspenzije za oblaganje – 180 l	- za pripravo suspenzije za oblaganje – 650 l - cevne povezave do posode - nov sistem odmerjanja topil
ekstruder sferonizator	/
sušilna-oblagalna naprava	/
sejalnik	/
shranjevalna posoda (90 l)	56 shranjevalnih posod
mešalnik - dispergator	/
kapsulirka	/
sušilni sistem	možnost priklopa velikih sušilnih posod

Dodatno je bilo potrebno zaradi narave izdelka Omeprazol kapsule (velike količine topil pri ind. seriji) zagotoviti dovolj zmogljivo klimo in varnost z vidika eksplozijske zaščite.

♦ Organizacija dela

Določen optimalen urnik izvajanja posameznih operacij

Zaradi večje kompleksnosti poteka dela ob povečani kapaciteti linije smo določili optimalen urnik izvajanja operacij glede na čas operacije, čas čiščenja opreme in čas, ki je potreben za dodatno manipulacijo. Vsaka operacija se tako začne ob določeni uri. V primeru zastoja počakamo na naslednji termin izvajanja operacije. Ugotovljeno je bilo, da je tak način organizacije najbolj ustrezen zaradi boljše preglednosti nad trenutno situacijo na liniji, ki jo razumejo in ji sledijo vsi udeleženci v procesu.

Povečana fleksibilnost linij

Z uvedbo možnosti prenosa serij na različne linije, od tega tudi na linijo PIP pelete smo povečali fleksibilnost, čeprav z vidika manipulacije in dodatnega transporta rešitev ni optimalna. Lahko pa pripomore pri obvladovanju nastalih ozkih grl v primeru velikih naročil industrijskih serij izdelka.

Število serij na liniji, ki so istočasno v izdelavi, se je z uvedbo dodatne razpoložljive opreme in pomožne opreme ter pravilno organizacijo dela povečalo iz 4 serij na 7 serij, pri čemer je potreben le en dodaten operater.

Zračna pošta

Zračna pošta pomeni časovno pridobitev pri pošiljanju vzorcev iz proizvodnje v KK, kjer izvajajo analize in pri pošiljanju razne dokumentacije. Pomeni hitrejši in bolj udoben transport brez odvečnega in zamudnega čakanja na transportno vozilo v ločeno stavbo KK. Z zračno pošto je zagotovljena hitra predaja nalog.

♦ Optimizacija izvajanja MK

Medprocesna kontrola sušenja kapsul

Po zaključeni fazi sušenja kapsul je potrebno izvesti vzorčenje za medprocesno kontrolo vsebnosti vode obloženih pelet in izgube pri sušenju kapsul. Pri tem je potrebno v shranjevalni posodi izenačiti tlak, vzorčiti kapsule in nazaj vzpostaviti nadtlak suhega zraka v posodi s kapsulami. Vzorčenje je potrebno izvajati na pogojih nizke relativne vlažnosti (< 15 %) zaradi občutljivosti izdelka.

Če rezultat vsebnosti vode ne ustreza predpisu, je potrebno postopek sušenja ponoviti. Sušenje kapsul je zadnja faza procesa pred pakiranjem. Na osnovi retrospektivnih rezultatov, ki kažejo, da je dosuševanje potrebno le izjemoma, ocenjujemo, da je smiselno optimizirati čas izdelka v proizvodnji s takojšnjim pakiranjem brez čakanja na rezultate MK. Hkrati pa je smotrno tudi proučiti možnost ukinitve podvajanja vzorčenja za MK in sproščanje – gre namreč za enak vzorec.

Vzorčevalna komora

Na OTO 2 hodniku (skladiščenje sušilnih posod z izdelkom pred pakiranjem) smo uvedli 10 novih priključnih mest za izvajanje zadnje faze procesa - sušenje kapsul. Vzorčenje predstavlja v tem primeru oviro, saj ga je potrebno izvajati pri nižani vlagi (< 15 %), teh pogojev pa na tem mestu ne zagotavljamo, temveč samo na proizvodni liniji. Nova vzorčevalna komora je nameščena na mestu poleg novih priključnih mest sušilnega sistema. Z izvajanjem vzorčenja v vzorčevalni komori bomo zmanjšali transport in manipulacijo s sušilnimi posodami iz hodnika skozi materialno zaporo na linijo, hkrati pa se bo vzorčenje izvajalo neodvisno od dogajanja na liniji in z manjšo možnostjo navzkrižne kontaminacije.

Laboratorij s pogoji RH < 15 %

Določene analize (določanje vsebnosti vode obloženih pelet in izgube pri sušenju kapsul) je potrebno izvajati pri pogojih nizke relativne vlažnosti (RH < 15 %). Laboratorij s takimi pogoji je neposredno na liniji, kar sicer pomeni krajši transport samega vzorca, vendar pa izvajanje analiz v dislociranem laboratoriju predstavlja oviro za analitika iz KK. Z vidika organizacije dela analitika je velika pridobitev laboratorij s takimi pogoji tudi v enoti KK. Z uvedbo zračne pošte transport vzorca ne predstavlja omejitve.

Ukinitev MK enakomernosti vsebnosti

Na vseh šifrah izdelka za ameriški trg se izvaja medprocesna kontrola enakomernosti vsebnosti na obloženih peletah. Na osnovi retrospektivnih rezultatov, ki kažejo na stabilnost procesa brez odstopanja od zahtev na vseh serijah ocenjujemo, da enakomernost vsebnosti v tej fazi ni kritična in lahko MK ukinemo. Kakovost izdelka zagotavljamo z nadzorom procesnih parametrov in jo potrjujemo z analizami za sproščanje končnega izdelka.

◆ Izkoriščanje zmogljivosti, priprava in vzdrževanje opreme

Vakuumsko odmerjanje surovin v mešalnik

Ročno odmerjanje surovin v mešalnik pomeni fizično obremenitev za operaterja, saj mora vsako vrečo s surovino dvigniti in stresti v mešalnik. Pomeni tudi izpostavljenost operaterja prašni surovini ob stresanju iz vreče. Poleg tega je potrebno surovine, ki vstopajo v izdelek v velikih količinah, razdeliti v raztehtovalnici na natehte po največ 15 kg.

Zaradi specifičnosti procesa izdelave izdelka in neuspelega poskusa vakuumskega odmerjanja surovin na liniji polindustrijske proizvodnje, smo se do danes posluževali ročnega odmerjanja v mešalnik. Ker pa se je izkazalo, da tak način ni optimalen, smo se odločili, da naredimo preizkus vakuumskega odmerjanja tudi na industrijski liniji. Poskus vakuumskega odmerjanja je uspel, z uvedbo novega načina dela smo tako dosegli številne pridobitve:

- večjo varnost za operaterja (manjša fizična obremenitev, manjša izpostavljenost surovini) – zmanjševanje izgub odvečnega gibanja v procesu
- krajši čas tehtanja in priprave surovin v raztehtovalnici (celotno surovino lahko tehtamo v en vsebnik; delitev na manjše natehte ni več potrebna): čas tehtanja za eno serijo se skrajša za 30 minut
- možnost združevanja surovin v en sod že v fazi tehtanja, kar pomeni transport in uporabo manjšega števila vsebnikov (manj čiščenja, manjša poraba vreč)

Optimizacija čiščenja

V pripravi so matrike, po katerih se bo združevalo izdelke, katerih sestava produkta je primerljiva (npr. razlika le v barvi kapsule) in zato zadošča enak postopek čiščenja kot med serijami istega izdelka. Primer je čiščenje sušilne-oblagalne naprave Huttlin po sušenju peletnih jeder in sejalnika po sejanju, kjer zadošča sesanje prahu namesto celotnega postopka čiščenja (CIP).

Trenutno uporabljamo za CIP pranje hladno prečiščeno vodo. Z uvedbo tople prečiščene vode bomo lahko proces čiščenja skrajšali, predvsem na račun krajšega časa sušenja.

Krajši čas čiščenja in poenostavljeni čistilni postopki pomenijo tako časovni kot tudi energetski prihranek.

♦ Optimizacija procesa in stroškov surovin

Optimizacija procesa sušenja

Prvotno določen čas sušenja HPMC kapsul je bil 24 ur. S testiranjem smo dokazali, da lahko minimalen čas sušenja skrajšamo, saj je izdelek ustrezen že po 19 urah sušenja.

Poleg optimizacije časa sušenja pa je velika pridobitev uvedba dodatnih sušilnih vej, ki omogočajo sočasno sušenje več serij hkrati. Priklop na veje se lahko izvede ne glede na zasedenost ostalih vej.

Čas sušenja bomo poskusili še dodatno optimizirati s povečanjem pretoka suhega zraka.

Menjava obstoječega "Turbo Jet" z "Disk Jet" sistemom na sušilno-oblagalni napravi

Optimizacijo procesa sušenja in oblaganja pelet bi dosegli z menjavo obstoječega "Turbo Jet" z "Disk Jet" sistemom v obstoječih Huttlin napravah.

Pri obstoječem sistemu "Turbo Jet" imamo zaradi odnašanja pelet v filtre tudi do 5 % izgub, kar pripisujemo predvsem velikim pretokom zraka, ki so potrebni za optimalen proces sušenja in oblaganja.

Nova tehnologija "Disk Jet" v sušilni-oblagalni napravi omogoča proces sušenja in oblaganja z manjšimi pretoki vstopnega zraka v sistem. Gibanje pelet je tako bolj 'mehko', pelet ne odnaša v filtre, proces oblaganja je krajši. Pri proizvajalcu opreme smo naredili preizkus oblaganja pelet, s katerim smo potrdili manjše izgube in krajši proizvodni čas oblaganja (Preglednica 12; str. 76).

Preglednica 12: "Turbo Jet" in "Disk Jet" tehnologija na sušilnih-oblagalnih napravah
- primerjava parametrov.

	"TURBO JET" (trenutno stanje)	"DISK JET" (predlagana izboljšava)
IZKORISTEK	do 95 %	do 100 %
ČAS OBLAGANJA	9 h + 1 h sušenja	7,5 h + 1 h sušenja
ČIŠČENJE po oblaganju	CIP čiščenje po vsaki seriji (4 h / serijo)	CIP čiščenje po vsaki 5. seriji
KAPACITETA – Linija pelete 1	13 serij / teden	15 serij / teden
KAPACITETA – Linija pelete 2	18 serij / teden	21 serij / teden

Preglednica 13: Prednosti "Disk Jet" tehnologije na sušilni-oblagalni napravi.

IZBOLJŠAVE "DISK JET" SISTEMA	PREDNOST	KONČNI UČINEK
<ul style="list-style-type: none"> ▪ sušenje in oblaganje lahko izvajamo pri manjših pretokih zraka ▪ pretok zraka je bolj homogen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ manj izgub v filtrih 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑ izkoristek
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ manj prašenja; naprava se manj umaže 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ocenjujemo, da bi zadostovalo CIP čiščenje po vsaki 5. seriji izdelka (prihranek časa in energije)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bolj nežno in enakomerno gibanje pelet ▪ manj mehanskih poškodb pelet 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ boljša kakovost produkta ▪ prednost pri razvoju mehansko manj odpornih izdelkov
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ možnost povečanja vel. serije ("scale up") 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ večja produktivnost
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ manjša poraba energije 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ oblaganje lahko izvajamo pri večji hitrosti razprševanja 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ do 16 % krajši čas procesa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ večja produktivnost

"Scale up"

Trenutna oprema bi omogočala izdelavo 25 % večje serije.

Kritične faze ob povečanju velikosti serije:

- Proces izdelave peletnih jeder:

Kritičen je čas izdelave oz. čas stanja granulata zaradi izhlapevanja etanola, kar vpliva na lastnosti granulata – suh granulati ni primeren za izdelavo peletnih jeder (več prašne frakcije, neustrezna oblika pelet). Vendar glede na izkušnje, ki jih imamo z izdelavo pelet, ocenjujemo, da 25 % povečanje serije ne bi kritično podaljšalo proizvodnega časa ekstruzije in sferonizacije.

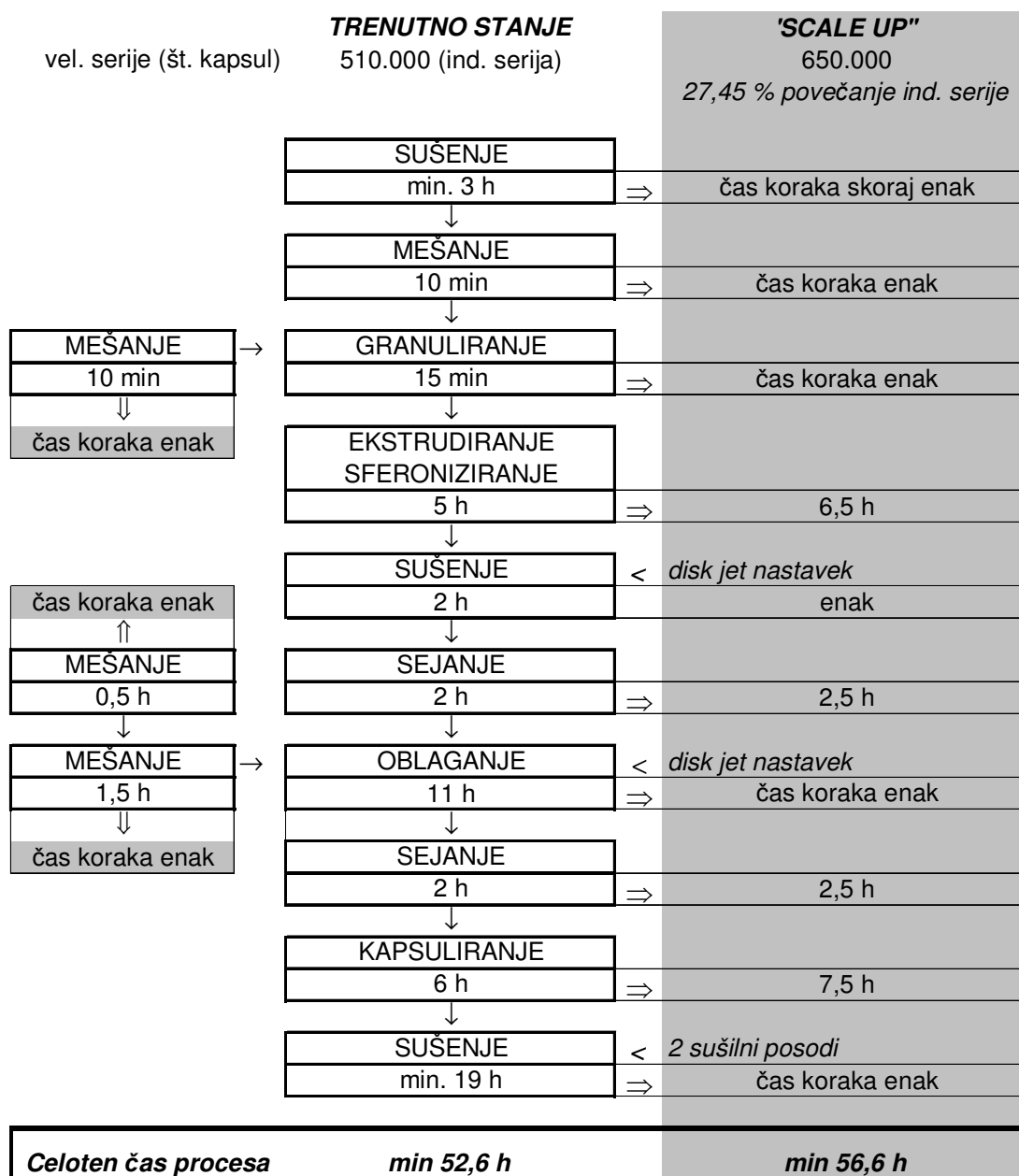
- Sušenje in oblaganje peletnih jeder:

Smiselna je zamenjava "Turbo Jet" nastavka z "Disk Jet" nastavkom, ki omogoča izvajanje procesa pri nižjih pretokih zraka. S "Turbo Jet" nastavkom bi bilo potrebno kritično povečati pretoke zraka, kar pa ni priporočljivo zaradi prevelike mehanske obremenitve pelet v sistemu in prevelikih izgub na račun odnašanja pelet v filtre.

Ob povečanju serije ne bi bilo potrebno uvesti večjih sprememb na opremi. Glavne spremembe bi bile:

- uvedba "Disk Jet" nastavkov (nabava novih ali modifikacija obstoječih),
- sušenje kapsul v dveh sušilnih posodah namesto v eni.

Spremembe ob uvajanju večje velikosti serije so predstavljene v shemi (Shema 7; str. 79). Podani so trenutni časi posameznih korakov procesa in ocenjeni čas ob uvedbi večje serije (27,45 % povečanje serije). Spremembe se nanašajo na opremo in na oceno časa procesa – nekoliko se podaljša čas nekaterih faz procesa, kar skupaj pomeni podaljšan čas procesa ene serije iz 53 na 56 ur (podaljšanje za 5,7 %), pri čemer izdelamo 27 % več izdelka.



Shema 7: Spremembe na opremi in v času trajanja posameznih korakov izdelave Omeprazol izdelka (20 mg) ob uvedbi "scale up".

Uvajanje alternativnih virov surovin

Poleg stroška proizvodnje ima velik prispevek k ceni izdelka cena vstopajočih surovin, zlasti cena učinkovine.

Uvedli smo dodaten vir omeprazol učinkovine, ki je cenovno bolj ugoden in po kakovosti ustrezen. Primerljivo kakovost dokazujemo z rezultati obsežnih analiz serij izdelka z alternativnim virom, ki so primerljivi z rezultati serij z obstoječim virom učinkovine.

Zaradi visoke cene surovine hidroksipropil celuloze LH-20, ki jo postavlja dobavitelj in nezahtevnega tehnološkega postopka priprave suhe zmesi, smo se odločili, da bomo surovino pripravili sami. Namesto suhe zmesi dobavimo vstopni surovini – celulozi z različno vsebnostjo hidroksipropoksi skupin, ki ju zmešamo v pravem razmerju, da dobimo suho zmes s ciljno vsebnostjo hidroksipropoksi skupin. Z uvedbo postopka priprave zmesi v Leku, namesto pri tretjem partnerju, smo dosegli nižjo ceno surovine.

Zmanjševanja kala vstopajočih surovin

Kalo je prebitok surovin, ki vstopajo v proces. Surovine uporabimo v prebitku pri procesih, kjer prihaja do večjih pričakovanih tehnoloških izgub. Pri izdelavi peletnih jeder je vzrok za izgube večje prašenje pri procesu ekstruzije in sferonizacije. Brez prebitka surovin bi imeli zelo nizke izplene jeder in bi zato v proces oblaganja vstopala manjša količina pelet, kot je optimalno. Za izdelavo omeprazol izdelka uporabljamo od 10 do 17 % kalo surovin za izdelavo peletnih jeder, odvisno od odmerka in velikosti serije.

Po večletnih izkušnjah so izgube v fazi izdelave jeder bistveno manjše kot so bile v fazi uvajanja izdelka. Prevelik kalo torej pomeni, da izdelamo več kot 100 % peletnih jeder. Ker je tehnološki postopek zasnovan tako, da lahko v proces oblaganja vstopa največ 100 % peletnih jeder, je kar nekaj izgub na račun presežka peletnih jeder, ki ne vstopajo v nadaljnji proces.

Nižji kalo bi pomenil še vedno izplen okrog 96 - 100 % peletnih jeder, pri čemer bi vsa jedra vstopala v nadaljnji proces oblaganja.

Ob spremembi kala ostaneta sestava in proces nespremenjena, zato ne gre za večjo spremembo na izdelku.

Cena surovin je pri omeprazol izdelku visoka in zmanjšanje prebitka surovin pomembno prispeva k zmanjšanju stroška izdelka.

♦ Optimizacija manipulacije s surovinami

Združevanje nateht

Nova raztehtovalnica bo omogočala združevanje več nateht v en vsebnik. S tem bomo zmanjšali število uporabljenih vsebnikov ter tako prihranili čas čiščenja vsebnikov. Na liniji bodo tako prevzeli samo en vsebnik z združenimi natehtami, kar bo pomenilo bistveno manj manipulacije, saj ne bo potrebno več pretresati posameznih surovin iz vreč v skupni vsebnik. Povečala se bo tudi varnost pri delu – manjša bo izpostavljenost operaterja, manj bo fizičnega dela in manj bo prašenja.

3.2.3.2 Realizacija zastavljenih ciljev

Linija Pelete 1 je ostala nespremenjena. Na liniji Pelete 2 je bistvena sprememba uvedba nove opreme, kar ima največji prispevek k povečani kapaciteti.

Poleg nove opreme so k večji storilnosti linije v enakem proizvodnem času največ pripomogli še elementi VP kot so optimizacija določenih procesov proizvodnje Omeprazol izdelka ter dobra organizacija dela. Neproduktivni čas nam je uspelo skrajšati z uvedbo dobre organizacije na liniji, racionalizacijo vzorčenja, optimizacijo postopkov čiščenja.

Število serij istega izdelka, ki je hkrati na liniji v izdelavi, se je dvignilo (iz 4 na 7 serij) z le enim dodatnim operaterjem. Št. izdelanih serij na liniji Pelete 2 na teden se je z uvedbo sprememb povečalo iz 12 serij izdelka Omeprazol kapsul na 18 serij, pri čemer je velikost 20 mg industrijske serije 510.000 kps, 10 mg pa 1.020.000 kps.

Rezultat vseh uvedenih izboljšav je dvig števila izdelanih serij izdelka Omeprazol kapsule na teden za 50 %.

Realizacija vseh načrtovanih sprememb bi seveda še dodatno prispevala k dvigu produktivnosti. Velika pridobitev bi bila povečanje serije za 25 %, zato je smiselno to možnost čim prej preučiti in uvesti.

4 RAZPRAVA

Z analizo poteka farmacevtske proizvodnje lahko prikažemo, da ima proizvodnja zdravil še rezerve in je mogoče z racionalnim proizvodnjem v smislu ohranjanja samo tistih aktivnosti, ki izdelku dodajajo vrednost, veliko prihraniti in s tem povečati konkurenčnost na trgu.

Uvedba elementov VP se je v podjetjih različnih panog v svetu izkazala kot dober prispevek k dvigu produktivnosti, zato se zdi smiselno iskati rešitve v konceptu VP tudi za farmacevtsko industrijo. V nalogi smo prikazali, da lahko nekatere vitke elemente hitro in uspešno uvedemo tudi v farmacevtski proizvodnji, druge elemente pa je potrebno prilagoditi okolju proizvodnje zdravil oz. je njihova uvedba bolj kompleksna in zamudna. Uvedba nekaterih elementov pa ni mogoča oz. ni smiselna. Vitka farmacevtska proizvodnja temelji na dobri organizaciji. Glede na trenutno stanje v farmacevtskih podjetjih smo kot potrebno spremembo izpostavili vzpostavitev jasne komunikacije. Pogosto ne zagotavljamo dovolj dobrega in hitrega pretoka informacij med oddelki. Potrebno je postaviti jasne poti podatkov in ozavestiti zaposlene, da z vsako zamudo v posredovanju le-teh vplivajo na pretok produkta. Dobra komunikacija pomembno skrajša pretočni čas izdelka, odraža pa se tudi v hitrem reševanju odstopov.

Na nivoju organizacije in ljudi smo kot pomemben element navedli tudi sposobnost vodstva, ki se kaže v dobri motivaciji in usmerjanju ljudi. Še toliko bolj je ta element pomemben v začetni fazi uvajanja vitkih sprememb, ko je potrebno zaposlenim jasno predstaviti prednost in pomen novega načina razmišljanja v vseh fazah proizvodnje. Naloga vodstva je usmeriti vse zaposlene k sodelovanju pri vključevanju sprememb, sicer spremembe ne bodo dosegle svojega namena.

Področje celovitega zagotavljanja kakovosti je v farmacevtski proizvodnji nekoliko bolj kompleksno in specifično. Značilna je pretežna osredotočenost na kakovost s poudarkom na obsežni kontroli izdelka z medprocesnim vzorčenjem in številnimi analizami tako na medfaznih kot na končnih izdelkih, kar ni v skladu z vitko strategijo. Tako kot v farmacevtski proizvodnji je tudi v VP kakovost izredno pomembna, vendar ne za vsako ceno. Kakovost naj bo posledica dobro vodenega procesa in ne rezultat

visoke kontrole izdelka in s tem povezanih številnih aktivnosti in visokih stroškov. Potrebna sprememba je izpopolniti razumevanje procesa in zmanjšati odvisnost kakovosti od pregledovanja in testiranja. Tak pristop se vedno bolj uporablja pri načrtovanju novih izdelkov tudi v farmacevtski proizvodnji. Vendar je napredek v tej smeri nekoliko počasnejši v primerjavi z drugimi panogami. Vsaka nadgradnja procesa (npr. uvajanje PAT) pomeni zamudno in drago spremembo, brez zagotovila, da bo ta sprememba dejansko zadostila vsem regulatornim zahtevam. Tradicionalni pristop kontrole kakovosti je zelo zakoreninjen in šele različna dokazila več farmacevtskih podjetij bodo spodbudila vse ostale in dokončno prepričale regulatorne organe, da ustrezen nadzor procesa zadovoljivo nadomesti zamudne laboratorijske analize.

Osnovno pravilo vitkega proizvodjanja je odpravljanje vseh izgub v procesu. V določeni meri smo v farmacevtski proizvodnji pri teh spremembah nekoliko omejeni – npr. ne moremo povsem poenostaviti materialnih tokov, ker moramo preprečiti navzkrižno kontaminacijo med serijami, kar posledično pomeni več transporta, več skladiščenja, ki se mu v določenih fazah težko izognemo. Lahko pa bolj racionalno planiramo proizvodnjo, z dobrim vzdrževanjem opreme lahko zmanjšamo število nenačrtovanih zastojev, lahko optimiziramo procese v smislu izključevanja nepotrebnih operacij in poenostavljanja procesnih korakov, lahko dobro načrtujemo in razvijemo proces in izberemo optimalno opremo itd. Vse te in še mnoge druge izboljšave, ki so predstavljene v nalogi v okviru odpravljanja izgub neposredno ali posredno zmanjšujejo vmesne zaloge, zahtevajo manj transporta in manipulacije, skrajšujejo proizvodni čas in izboljšujejo kakovost. Zato so dobrodošla pridobitev v procesu in imajo pomemben prispevek k zniževanju stroškov v proizvodnji.

Vzdrževanje opreme je naslednji pomemben segment, ki lahko bistveno vpliva na produktivnost farmacevtske proizvodnje in znotraj katerega je smiselno slediti pristopu VP, ki pravi, da je bolje preprečiti okvaro z dobrim vzdrževanjem opreme, kot pa okvaro odpravljati in poleg tega reševati posledice slabe kakovosti izdelka, izpada proizvodnje itd. Od strojev in opreme vsi pričakujemo, da bodo dobro in zanesljivo opravljali svojo vlogo. Premalo pa je zavedanja, da smo za ta cilj odgovorni vsi. Pomembno je zelo dobro sodelovanje operaterjev in vzdrževalcev, stalno navzkrižno izobraževanje v smislu prenašanja izkušenj in znanja tudi na razvojne in proizvodne tehnologe, ker imajo ključno vlogo pri izbiri procesnih

parametrov in programa čiščenja, ter na tehnologe inženiringa, ki pripravljajo program vzdrževanja. Pomembno vlogo pa ima tudi vodstvo pri strateških odločitvah načrtovanja izdelkov in izbiri ustrezne opreme, ki bo omogočila kakovostno izdelavo izbranih izdelkov in lažje vzdrževanje. Cilj je zagotoviti zgodnje odkrivanje napak na opremi, uspešno preprečevanje nepotrebnih okvar, povečanje zmogljivosti naprav in podaljševanje njihove življenjske dobe.

Ker sta potek proizvodnje in končna produktivnost zelo odvisna od delovanja opreme, je za spremljanje proizvodnje smiselno uvesti kazalnike učinkovitosti opreme. Kazalniki združujejo pomembne faktorje proizvodnje, kot so zmogljivost opreme, razpoložljivost opreme in kakovost izdelka izdelanega na opremi in lahko z njimi dobro spremljamo izboljševanje proizvodne učinkovitosti skozi daljše časovno obdobje.

Na področju procesa in tehnologije smo v nalogi izpostavili pomen standardizacije procesov. Ta element VP za farmacevtsko proizvodnjo ne predstavlja nič novega, saj dobra proizvodna praksa v proizvodnji zdravil zelo natančno zahteva, da se vse postopke jasno dokumentira. So pa še vedno dobrodošle spremembe tudi na tem nivoju. Postopki naj bodo bolj jasni, nedvoumni in naj odražajo dejansko stanje v proizvodnji. Določene utečene procese je smiselno tudi časovno ovrednotiti, saj vsako odstopanje lahko pomeni zgodnje odkrivanje napak v procesu.

VP zelo poudarja pomen stalnega napredka. Gre za pomembno vodilo, ki bi ga bilo potrebno v čim večji meri vpeljati tudi v farmacevtsko proizvodnjo. Žal smo pogosto pri tem omejeni. Ker se v razvojni fazi mudi s hitrim sproščanjem izdelka na trg, običajno optimizacija procesa ni primarnega pomena in se zato validira, prijavi in predpiše proces, ki pa za redno proizvodnjo in na dolgi rok ni nujno optimalen. Povsem v nasprotju z vitko strategijo se pričakuje, da bo proces potekal pod vedno enakimi pogoji. Vsako spreminjanje procesnih parametrov, vsako ukinjanje medprocesnih analiz, ki se po določenem času proizvodnje izkažejo za nepotrebne, vsaka optimizacija opreme, pomeni spoprijeti se z vlaganjem registracijskih sprememb. Pri tem pogosto spremembe prilagajamo tako, da ustrezajo kriterijem velikosti spremembe, ki zahteva čim manj časa, stroškov in dodatnih aktivnosti. To predstavlja veliko zavoro pri uvajanju naprednih idej. Vse bolj se te rigidnosti zavedajo tudi sami regulatorni organi. Spodbuda z njihove strani k uvajanju procesne

analizne tehnologije (PAT) je zelo dobrodošla, saj je njihovo sodelovanje nujno pri uvajanju tovrstnih sprememb v farmacevtske procese.

Kot primer uvajanja elementov VP v okolje proizvodnje zdravil smo v nalogi predstavili proizvodnjo trdnih farmacevtskih oblik v farmacevtski družbi Lek d.d.. Projekt uvajanja VP je v teku od leta 2006. Po zaključeni pilotni fazi projekta, ki je vključevala spremljanje proizvodnje izbranega izdelka in analizo stanja proizvodnje, smo si postavili cilje, kot so: skrajševanje pretočnih časov, izboljšanje učinkovitosti opreme in planiranje izdelkov v optimalen zaporedju. Ocenili smo, da so to pomembna področja, ki jih je potrebno optimizirati, da bomo dosegli večjo produktivnost. V okviru teh ciljev smo izdelali plan aktivnosti, s katerimi bomo zastavljene cilje dosegli. Rezultate uvajanja sprememb spremljamo s kazalniki kot so merjenje učinkovitosti opreme (OAE) in pretočnih časov (TPT) izdelka.

Ob analiziranju proizvodnje posameznih izdelkov se pokaže precej možnosti, kako dvigniti produktivnost. Vsaka izboljšava ima prispevek h končnemu rezultatu. Zaposleni na liniji imajo zelo dober vpogled v potek proizvodnje, zato je pomembno, da vsi prispevamo svoje ideje, kako izboljšati proces. Na izbranem izdelku Omeprazol kapsule smo prikazali, kako nam je z investicijo v opremo in vitkim pristopom pri načrtovanju in izvajanju pripadajočih sprememb v organizaciji in materialnih tokovih ter z odpravljanjem različnih izgub v proizvodnem postopku uspelo dvigniti tedensko število izdelanih serij izdelka Omeprazol kapsule za 50 %. Dosežen cilj je rezultat uvedbe tehničnih, tehnoloških, organizacijskih rešitev in optimizacije medprocesne kontrole, proizvodnih postopkov, postopkov čiščenja opreme in še nekaterih drugih sprememb. Posamezne izboljšave, ki so ideja vseh, ki sodelujejo v procesu skupaj prispevajo k doseganju krajših proizvodnih časov in povečanju produktivnosti proizvodnje ter zmanjšanju proizvodnih stroškov.

Od leta 2006 v Leku uspešno znižujemo procesne stroške. Rezultat uvajanja vitkih sprememb se kaže v 10 % letnem dvigu produktivnosti. Vitka strategija predstavlja nov način dela oz. razmišljanja v vseh fazah proizvodnje in pomeni za podjetje veliko konkurenčno pridobitev.

5 SKLEP

Zaradi velike konkurence na trgu se je farmacevtska proizvodnja primorana v večji meri kot kdajkoli prej osredotočiti ne le na kakovost temveč tudi na proizvodne stroške. Iz tega razloga so danes tudi farmacevtska podjetja prisiljena razmišljati o spremembah v filozofiji proizvodnje. Podjetje mora imeti postavljene zelo jasno določeno vizijo in cilje, če hoče ostati konkurenčno in preživeti na trgu.

VP je dolgotrajen proces vpeljevanja novega načina razmišljanja in delovanja. Vsi, tako vodstvo kakor tudi delavci, morajo biti temeljito seznanjeni z novimi metodami, kako funkcionirajo in kako jih prilagoditi, predvsem pa morajo biti pripravljeni tudi na vse možne neprijetnosti in težave, ki jih VP prinaša. Aktivnosti in odgovornosti se prenesejo na vsakega zaposlenega, ki s svojimi **izboljšavami pripomore k celotnemu uspehu podjetja. Pri tem pa je nujno, da nudi vodstvo vso podporo in pravilno stimulira ljudi pri ustvarjanju sistema medsebojnih obveznosti in zaupanja.**

VP pomeni delati bolj učinkovito, kot je trenutna situacija v mnogih farmacevtskih podjetjih. Dolgoročno gledano je uvajanje filozofije VP v procese farmacevtskega podjetja dobra in nujna poteza. Dvig produktivnosti v ravnotežju z ohranjanjem dobre kakovosti je cilj, ki zagotavlja poslovno uspešnost. V nasprotnem primeru proizvodnje s previsokimi stroški preprosto ne bo več omogočilo ohraniti konkurenčne cene na trgu.

Na primeru izdelka Omeprazol kapsule smo pokazali, kako lahko uvedba elementov VP pripomore k večji storilnosti linije. Ob nabavi nove opreme na liniji so dobra organizacija dela, optimizacija procesov, odstranitev nepotrebnih aktivnosti v procesu in druge "vitke" izboljšave bistveno prispevali k dvigu produktivnosti.

6 LITERATURA

- (1) T. Ljubič: Planiranje in vodenje proizvodnje: modeli, metode, podatki, Moderna organizacija, 2000.
- (2) Womack, P. J., Jones, D. T., Ross, D.: The machine that changed the world, Rawston Associates, New York, 1990; 48-69.
- (3) http://en.wikipedia.org/wiki/Toyota_Production_System (okt. 2008).
- (4) T. Friedli, M. Kickuth, F. Stieneker, P. Thaler, J. Werani: Operational Excellence in the Pharmaceutical Industry, ECV 2006.
- (5) <http://www.leanmanufacturingguide.com> (dec. 2008).
- (6) H. Thomas: Transforming the Pharma Industry: Lean Thinking Applied to Pharmaceutical Manufacturing, Section 2, World Congress of Chemical Engineering (WCCE7), Glasgow, UK, julij 2005.
- (7) http://www.plant-maintenance.com/articles/tpm_intro.shtml (okt. 2008).
- (8) N. A. Lewis: A Tracking Tool for Lean Solid-Dose Manufacturing, PharmTech, Okt. 2006.
- (9) A. Greene, D. O'Rourke: Lean manufacturing practice in a cGMP environment, PTE Okt. 2006; 1-5.
- (10) S. Spear, H. K. Bowen: Decoding the DNA of the Toyota Production System, Harvard Business Review, Boston, MA, USA, 1999.
- (11) <http://www.emsstrategies.com/dm090203article2.html> (okt. 2008).
- (12) FDA: Pharmaceutical cGMP for the 21st Century – A Risk-Based Approach: Second Progress report and Implementation Plan.
<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW00936.html> (jun. 2008).
- (13) EMEA: Note for Guidance on Pharmaceutica Development; Januar 2005.
<http://extranet.pheur.org/document/2005/1/17201625311001312005095255.pdf>
- (14) <http://www.emea.europa.eu/Inspections/PAThome.html> (nov. 2008).
- (15) http://www.gmp-compliance.org/eca_news_345.html (nov. 2008).
- (16) R. P. Cogdill, T. P. Knight, C. A. Anderson, J. K. Drennen: The Financial Returns on Investments in Process Analytical Technology and Lean Manufacturing: Benchmarks and Case Study, J Pharm Innov, 2007 2; 38 – 50.

- (17) Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Manufacturing and Quality Assurance;
<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/5815dft.pdf> (nov. 2008).
- (18) [http://en.wikipedia.org/wiki/Just_In_Time_\(business\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Just_In_Time_(business)) (sept. 2008).
- (19) Intervju z Andrejem Drčarjem, vodjo projekta Vitka proizvodnja, Kolektiv Lekov časopis 01–02/2006; 6.
- (20) T. Alfirević, A.Drčar: Vitka proizvodnja v letu 2007, Kolektiv Lekov časopis 12/2007; 26-27.