



UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

Marica Brcar

**RAZISKAVA PROCESOV ZAGOTAVLJANJA IN OBVLADOVANJA
KAKOVOSTI KOT PODLAGA ZA VPELJAVO PARAMETRIČNEGA
SPROŠČANJA SERIJ KONČNEGA IZDELKA**

EVALUATION OF QUALITY ASSURANCE AND QUALITY
MANAGEMENT PROCESSES AS A BASE FOR IMPLEMENTATION OF
PARAMETRIC RELEASE OF THE FINISHED PRODUCT BATCH

Magistrska naloga

Ljubljana, 2010

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem mentorju izr. prof. dr. Vojku Kmetcu za strokovno pomoč, nasvete in podporo pri izdelavi magistrske naloge.

Predsedniku komisije prof. dr. Albinu Kristlu in prof. dr. Stanetu Srčiču se zahvaljujem za pregled magistrske naloge ter strokovne nasvete.

Zahvaljujem se Krki d.d., Novo mesto za finančno podporo študiju.

Posebna zahvala svojim najbližjim, ki so mi v času študija stali ob strani in me spodbujali.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja izr. prof. dr. Vojka Kmetca.

Marica Brcar

Predsednik komisije: prof. dr. Albin Kristl

Član komisije: prof. dr. Stane Srčič

Kazalo

1.	POVZETEK	1
2.	UVOD	4
2.1.	KAKOVOST IN RAZVOJ KAKOVOSTI.....	4
2.1.1.	Kontrola kakovosti (Quality Control) – QC	5
2.1.2.	Statistično obvladovanje kakovosti	5
2.1.3.	Zagotavljanje kakovosti (Quality Assurance) – QA.....	6
2.1.4.	Stalno izboljševanje kakovosti	6
2.1.5.	Celovito obvladovanje kakovosti (Total Quality Management) - TQM	7
2.1.6.	Kakovost v razvoju (Quality by design) - QbD	10
2.2.	SISTEM KAKOVOSTI V KRKI	13
2.2.1.	Standardi ISO 9000	13
2.2.2.	Dobra proizvodna praksa (Good manufacturing practice) - GMP	15
2.3.	STATISTIČNE METODE V FARMACEVTSKI PROIZVODNJI	16
2.3.1.	Statistične kontrolne karte	18
2.3.2.	Stabilnost in sposobnost procesa	21
2.3.3.	Parametrični in neparametrični statistični testi	24
2.4.	RAZVOJ PAT TEHNOLOGIJE ZA PODPORO IN OPTIMIZACIJO PROCESOV V INDUSTRIJI	25
2.4.1.	Podpora PAT tehnologiji v farmakopejah.....	25
2.4.2.	Poznavanje tehnološkega procesa	26
2.4.3.	PAT pristopi za razumevanje tehnološkega procesa	27
2.5.	PARAMETRIČNO SPROŠČANJE.....	29
2.5.1.	Definicija parametričnega sproščanja	29
2.5.2.	Razvoj parametričnega sproščanja.....	29
2.5.3.	Namen parametričnega sproščanja	31
3.	NAMEN DELA.....	34
4.	MATERIALI IN METODE	35
4.1.	IZBIRA IZDELKA IN TESTOV ZA PREVERJANJE MOŽNOSTI VPELJAVE PARAMETRIČNEGA SPROŠČANJA.....	35
4.2.	UPORABA STATISTIČNIH METOD PRI PREVERJANJU KAKOVOSTI PROCESOV OZIROMA IZDELKOV	36
4.2.1.	Povprečna vrednost in standardna deviacija	36
4.2.2.	Statistične kontrolne karte	37
4.2.3.	Indeksi za izračun stabilnosti in sposobnosti procesa	40

4.2.4.	Statistični testi za primerjavo povprečnih vrednosti rezultatov	42
4.3.	IZVAJANJE MEDPROCESNE KONTROLE MED TABLETIRANJEM	43
4.3.1.	Enakomernost mase	43
4.3.2.	Razpadnost	44
4.4.	IZVAJANJE TESTOV PRI KONČNI KONTROLI	45
4.4.1.	Enakomernost mase	45
4.4.2.	Razpadnost	46
5.	REZULTATI IN RAZPRAVA.....	48
5.1.	ANALIZA REZULTATOV MEDPROCESNE KONTROLE	48
5.1.1.	Prikaz kontrolnih kart	50
5.1.2.	Ocena sposobnosti procesa na podlagi indeksa Cp in indeksa Cpk	53
5.2.	ANALIZA REZULTATOV KONČNE KONTROLE	55
5.2.1.	Prikaz kontrolnih kart	57
5.3.	PRIMERJAVA REZULTATOV MEDPROCESNE KONTROLE Z REZULTATI KONČNE KONTROLE	59
5.3.1.	Primerjava rezultatov z uporabo parametričnega t-testa	59
5.3.2.	Primerjava rezultatov z uporabo neparametričnega testa	64
5.4.	PROCESNA VALIDACIJA IZDELAVE IZDELKA	66
6.	SKLEP	68
7.	LITERATURA.....	69

1. POVZETEK

Zdravilo, ki ga sprostimo na trg, mora biti varno, kakovostno in učinkovito. Ustrezati mora predpisani specifikaciji, ki je navedena v odobreni registracijski dokumentaciji. Za doseganje predpisanih zahtev za zdravilo je ključnega pomena kakovost, njena implementacija v sistem proizvodnje zdravil in s tem zagotavljanje in obvladovanje kakovosti.

V zadnjem času smernice in direktive ponujajo možnost uporabe parametričnega sproščanja serij izdelka. Parametrično sproščanje je sistem sproščanja zdravil, ki zagotavlja sprostitev serije izdelka ustrezne kakovosti na osnovi podatkov, ki so bili zbrani med postopkom izdelave. To pomeni, da sproščanje serije končnega izdelka temelji na rezultatih medprocesne kontrole med proizvodnjo serije in ne več na rezultatih končne kontrole serije izdelka.

Trenutna situacija v Krki temelji na izdelavi serij, katerih kakovost se preverja s končnim testiranjem na povprečnem vzorcu serije. Vzorci pri končni kontroli so sicer reprezentativni, vendar majhni. V času proizvodnje se izvajajo medprocesne kontrole posameznih parametrov na veliko večjem številu vzorcev. Danes obstaja mnogo možnosti za izboljšanje farmacevtskega razvoja, proizvodnje in zagotavljanja končne kakovosti s pomočjo inovacij v razvoju procesov in izdelkov, njihovih procesnih analizah in nadzoru. Ena izmed možnosti izboljšave v prihodnosti je vsekakor implementacija procesne analize tehnologije (PAT) in parametričnega sproščanja.

Glavni namen naloge je bil izdelati statistično analizo rezultatov medprocesne kontrole in ovrednotiti proces ter primerjati rezultate medprocesne kontrole z rezultati končne kontrole, in tako postaviti temelje za vpeljavo parametričnega sproščanja. Z raziskavo procesov zagotavljanja kakovosti smo ugotovili, da je kakovost in zagotavljanje kakovosti v podjetju na zelo visokem nivoju. Na vzorčnem modelu nesterilne farmacevtske oblike (2,5mg tablete) smo preverili možnost vpeljave parametričnega sproščanja in ugotovili, da imamo v proizvodnji stabilen in sposoben proces, kar je osnova za vpeljavo parametričnega sproščanja. Raziskava med povprečnimi rezultati pridobljenimi pri medprocesni kontroli v primerjavi z rezultati končne kontrole je pokazala, da med njimi ni signifikantnih razlik. Prav tako so bili vsi rezultati izvedene procesne validacije ustrezni, kar potrjuje, da tehnološki postopek

izdelave tablet omogoča proizvodnjo tablet ponovljive kakovosti, ki ustrezajo predpisanim specifikacijam.

Na podlagi izvedene raziskave lahko zaključimo, da lahko vpeljemo pristop parametričnega sproščanja serij končnega izdelka za testa enakomernosti mase in razpadnosti pri izbranem izdelku 2,5mg tablet. Raziskava je tudi podlaga za morebitno vpeljavo preostalih testov (vsebnost, enakomernost vsebnosti...) in procesne analize tehnologije (PAT) v proizvodnjo, kar pa zahteva ustrezno kompleksnejšo analizo tehniko že v procesu proizvodnje.

SEZNAM OKRAJŠAV

CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products	
EMA	European Medicines Agency	evropska agencija za zdravila
EOQ	European Organisation for Quality	evropska organizacija za kakovost
FDA	Food and Drug Administration	ameriška agencija za hrano in zdravila
GMP	Good Manufacturing Practice	dobra proizvodna praksa
HACCP	Hazard Analysis Critical Control Points	sistem zagotavljanja varnosti živil
ICH	International Conference on Harmonisation	mednarodna konferenca za harmonizacijo
ISO	International Organisation for Standardization	mednarodna organizacija za standardizacijo
NIR	Near-infrared spectroscopy	bližnja infrardeča spektroskopija
OHSAS	Occupational Health and Safety Assessment Series	sistem vodenja varnosti in zdravja pri delu
PAT	Process Analytical Technology	procesna analizna tehnologija
PIC	Pharmaceutical Inspection Convention	
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme	
QA	Quality Assurance	zagotavljanje kakovosti
QbD	Quality by Design	kakovost v razvoju
QC	Quality Control	kontrola kakovosti
RTR	Real Time Release	sproščanje v realnem času
SIQ	Slovenian Institute for Quality	slovenski institut za kakovost in meroslovje
SPC	Statistical Process Control	statistično obvladovanje procesov
SQC	Statistic Quality Control	statistična kontrola kakovosti
TQM	Total Quality Management	celovito obvladovanje kakovosti

2. UVOD

2.1. KAKOVOST IN RAZVOJ KAKOVOSTI

V literaturi najdemo veliko definicij, ki opredeljujejo pojem kakovosti. Ameriško združenje za kakovost je predlagalo definicijo, ki se je uveljavila po vsem svetu. Kakovost je opredelilo kot vsoto lastnosti in značilnosti izdelka ali storitve, ki vplivajo na njegovo sposobnost, da zadovolji zahteve odjemalcev (14). Standardi ISO definirajo kakovost kot: »Kakovost je doseganje vseh lastnosti izdelka ali storitve, ki jih kupec pričakuje« (1). Splošno lahko kakovost opredelimo kot skladnost z zahtevami (2). Pomembno je, da so postavljene jasne zahteve, ki jim mora izdelek oziroma storitev ustrezati.

Skupna točka definicij pojma kakovosti je spoznanje, da kakovost določa kupec. Kakovosten proizvod naj bi zadovoljil ali celo presegel pričakovanja kupcev. V gospodarstvu so uspešni predvsem tisti, ki trgu ponudijo kakovosten izdelek oziroma storitev. Kakovost določa kupec, ne pa vodstvo podjetja ali marketing. Kakovost mora biti torej načrtovana, nenehno se mora razvijati, predvsem pa je pri tem pomembno neprestano spremljati potrebe kupcev.

Pristop k celovitemu obvladovanju kakovosti zahteva nenehne izboljšave. Posamezniki v podjetju se morajo zavedati, da sami proizvajajo poslovne učinke in da morajo v podjetju svoje delo opraviti kakovostno, hitro in s čim nižjimi stroški (3). Če je proces kakovosten, je tudi poslovni učinek, ki je cilj procesa, kakovosten. V podjetju moramo tako načrtno izboljševati vsa področja delovanja podjetja kot so obvladovanje stroškov, proizvodnjo, trženje, raziskave, razvoj in drugo. Celovito obvladovanje kakovosti je filozofija, ki jo morajo sprejeti vsi zaposleni v podjetju. Gre torej za proces, ki mora biti voden s strani najvišjega vodstva (4).

2.1.1. Kontrola kakovosti (Quality Control) – QC

Iz zgodovine vidimo, da se dojemanje kakovosti s časom spreminja. Prva razvojna faza kakovosti je bila kontrola kakovosti – kamor sodi predvsem pregled proizvodov in storitev na koncu proizvodnje.

Specifikacija oz. standard predstavlja osnovo za preverjanje kontrole kakovosti. Šele na osnovi izdelanih in odobrenih specifikacij je možno izvajati kontrolo kakovosti, ker je kontrola v bistvu preverjanje, ali so izdelani proizvodi v skladu s predpisanimi specifikacijami.

Pomanjkljivost kontrole kakovosti, ki opravlja le ločevanje neustreznih proizvodov od ustreznih, je v tem, da se ne ukvarja z ugotavljanjem vzrokov neakovosti in s preprečevanjem nastanka neustreznih proizvodov (5).

2.1.2. Statistično obvladovanje kakovosti

Z vpeljavo statistike je bilo na področje preizkušanja kakovosti vnesenih veliko izboljšav. Temelj statističnega obvladovanja kontrole kakovosti je leta 1924 s kontrolnimi kartami za obvladovanje procesov postavil W. A. Shewhart. Zaradi prevelikih serij je stoodstotna kontrola postala neučinkovita, zato je Shewhart začel uporabljati metode, ki upoštevajo variacijo karakteristik kakovosti v procesu. Z uporabo statističnega nadzora procesov ni bilo potrebno več preverjati vsakega posameznega proizvoda. Variacije sledijo statističnemu zakonu porazdelitve in rezultat vzorca se z veliko verjetnostjo lahko aplicira na veliko serijo. V naslednjih letih so nastali različni tipi kontrolnih kart, ki so še danes najpogosteje uporabljeno orodje statistične kontrole kakovosti (SQC) (49). Shewhart je gledal na kakovost zelo praktično, saj so po njegovem lahko merila kakovosti različne vrednosti, od tehničnih značilnosti, do meril, ki jih zahtevajo kupci (12).

2.1.3. Zagotavljanje kakovosti (Quality Assurance) – QA

V začetku 60-ih let so spoznali, da kakovost samo s kontrolo že izdelanih proizvodov v podjetju ni optimalna. Nov pristop, ki temelji na preprečevanju neustrezne kakovosti, je strokovno bolj zahteven kot zgolj kontrola kakovosti, kajti temelji na pristopu, da mora vsak oddelek, funkcija oz. zaposleni v organizaciji nositi svoj delež odgovornosti za kakovost proizvoda. To je tako imenovano načelo celovitosti – vključitev vsakogar v organizaciji za doseganje celovite kakovosti. Ker je kakovost industrijsko izdelanega proizvoda rezultat dela mnogih ljudi, ki delajo v različnih oddelkih in na različnih delovnih mestih, je zagotavljanje kakovosti nujno postala dolžnost vseh zaposlenih (6). Sistem kakovosti naj bi poskrbel, da so vse aktivnosti, ki so povezane s kakovostjo proizvoda, dokumentirane, sistematično načrtovane, planirane, izvajane in nadzorovane. Za poenotenje pristopa h kakovosti in boljše definiranje parcialnih odgovornosti do kakovosti v organizaciji so bili v tej stopnji izdelani posebni nacionalni in mednarodni standardi. Najbolj so poznani standardi ISO 9000, ki sistematično določajo odgovornosti posameznih služb in funkcij v zvezi s kakovostjo (5). V sedemdesetih letih je bilo ogromno japonskih idej o vplivu produktivnosti na kakovost. Pomembno spoznanje tega obdobja je, da je ključ do uspeha manj kontrole in več podpore vodenju (38).

2.1.4. Stalno izboljševanje kakovosti

V devetdesetih letih se je pričelo gledati na problematiko kakovosti skozi procese, kajti procesi so tisti, ki dajejo proizvod. Ta stopnja zagovarja osredotočenje na izboljševanje vseh procesov, ki se izvajajo v organizaciji. Procesni pristop je nastal zaradi novih zahtev globalizacije trga. Standard poudarja uporabo procesnega pristopa pri razvoju, uporabi in izboljševanju sistema obvladovanja kakovosti, kar ima za posledico močan vpliv na urejenost in organiziranost poslovanja podjetja (5).

Novi standardi ISO 9000:2000 se zavzemajo za prevzem procesnega pristopa pri razvijanju, uvajanju in izboljševanju sistema vodenja kakovosti. Procesni pristop se zrcali v strukturi standarda ISO 9004:2000, *Sistem vodenja kakovosti – Smernice za izboljševanje delovanja*, in tudi v ISO 9001:2000, *Sistem vodenja kakovosti – Zahteve*. Struktura »20 elementov«

standarda ISO 9001:1994 je bila zamenjana s tem sistemom vodenja kakovosti, ki temelji na procesih, in je shematično prikazana na sliki 1 (48).



Slika 1: Model sistema vodenja kakovosti, ki temelji na procesih (5)

Stalno izboljševanje kakovosti se začne z lastnikom procesa, ki dobro pozna in razume proces in ko način vodenja in kultura v podjetju spodbuja zaposlene, da stalno razmišljajo o izboljšavah, dajejo predloge ter jih uresničujejo (7).

2.1.5. Celovito obvladovanje kakovosti (Total Quality Management) - TQM

Izboljševanje kakovosti vključuje vrsto načel, ki so poznana iz t. i. managementa celovite kakovosti, poznanega pod kratico TQM (Total Quality Management ali celovito obvladovanje kakovosti) in predstavlja nov izziv, pred katerega je v sedanjem času postavljena uprava vsakega podjetja in ustanove, če želi izboljšati učinkovitost in uspešnost poslovanja organizacije.

Kakovost in zanesljivost proizvodnje je predvsem rezultat vsote dejavnosti, povezanih s kontrolo, zagotavljanjem kakovosti in izboljševanjem kakovosti.

Proces celovitega obvladovanja kakovosti je nedvomno temeljni dejavnik mednarodne uspešnosti izdelkov in storitev razvitega sveta. TQM je proces, ki s pozitivnim pristopom h kakovosti lahko prispeva k doseganju popolne kakovosti vsake dejavnosti. Definicija TQM-a je najpogosteje povezana s popolno zadovoljitvijo kupca, izboljševanjem procesov, izdelkov in storitev, s timskim delovanjem, s poslovno strategijo, z večjo dodano vrednostjo, z optimalnim izkoriščanjem vseh resursov v podjetju. V celovito obvladovanje kakovosti in proces nenehnega izboljševanja je vključen vsakdo v podjetju, vključno z dobaviteljem in kupcem. Za TQM je značilen obsežen in povezan način upravljanja podjetja s ciljem neprestano zadovoljevati zahteve kupcev in stalno izboljševati vse aktivnosti v podjetju. Nenehno uvajanje izboljšav in inovacij vključujejo sodelovanje vsakega posameznika, pri čemer je potrebna aktivna podpora vodstva (8).

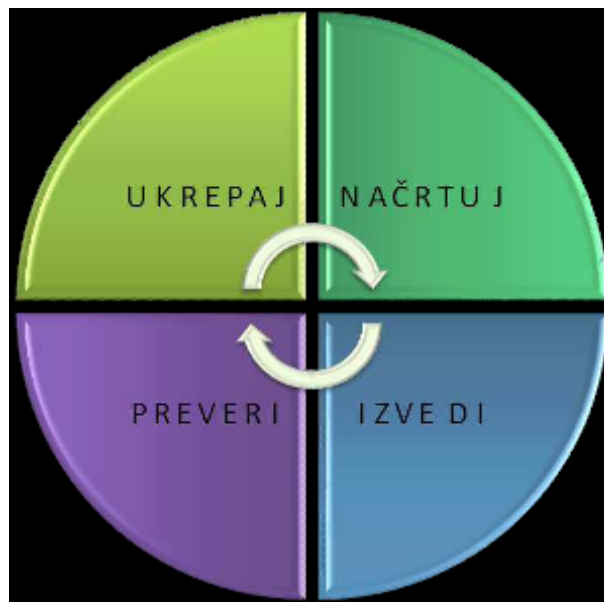
Koncept nenehnih izboljšav poslovanja pomeni vzpostavitev sistema nenehnega izboljševanja procesov v podjetju, ki motivira zaposlene na vseh ravneh delovanja. Pristop zagovarja idejo, da je bolj kot neka velika revolucionarna inovacija v podjetju pomembna neprekinjenost nenehnih manjših izboljšav (9). Gre za neprekinjen proces in ne za določene aktivnosti, ki se jih poslužujemo po potrebi, ko se pojavijo težave. Bistvo koncepta nenehnih izboljšav je v razumevanju potreb in zahtev kupcev ter procesov v podjetju in ugotavljanja vzrokov za razhajanja med njimi. Omenjene vrzeli je treba proučiti in preizkusiti rešitve za njihovo odpravljanje. Do izboljšav v podjetju lahko pridemo preko cikličnega nenehnega ponavljanja naslednjih korakov oziroma faz (10):

- **Načrtovanje:** V tej fazi moramo analizirati obstoječe stanje, opredeliti probleme in postaviti cilje, katerih doseganje bo odpravilo ali vsaj zmanjšalo ugotovljene probleme. Glede na ugotovljena pričakovanja kupcev moramo opredeliti zadolžitve posameznikov ter postaviti merljive cilje glede izboljševanja kakovosti.
- **Izvedba:** To je testna realizacija načrtovanega, kjer je pomembno tudi ustrezno usposabljanje zaposlenih. Vsakršne izboljšave oziroma napredek se izmerijo in rezultati se dokumentirajo.
- **Preverjanje:** Preverimo, ali smo dosegli zastavljene cilje ter ali so se pojavile kakšne nove težave.

- **Ukrepanje:** Ko so načrti realizirani postanejo izboljšave del vsakdanjih aktivnosti v podjetju. Po tej stopnji se spet vrnemo v prvo fazo, da ugotovimo morebitne nove težave ter razvijemo nove načrte za njihovo reševanje.

Tako postane nenehno izboljševanje prisotno v programih obvladovanja kakovosti in vpliva na postavljanje vedno novih smernic nadaljnega razvoja podjetja.

Osnovni princip koncepta inovativnih izboljševanj temelji na Demingovem krogu: planiraj – izvedi – preveri – ukrepaj (Plan-Do-Check-Act). Na sliki 2 je prikazana shema Demingovega kroga. Demingov krog je proces v štirih stopnjah za nenehno izboljševanje kakovosti (11).



Slika 2: Osnovne štiri stopnje Demingovega kroga, ki so osnova za nenehno izboljševanje kakovosti

Prednost koncepta nenehnih izboljšav je v tem, da ne predstavlja visokih stroškovnih zahtev, niti zahtev po novih zaposlenih pri njegovem uvajanju v prakso. Koncept nenehnih izboljšav poslovanja omogoča podjetju, da dosega vrhunsko kakovost, boljše rezultate pa doseže le v primeru, če v procesu sodelujejo vsi zaposleni v podjetju. Na napake moramo gledati kot na priložnosti za odkrivanje pomanjkljivosti v procesih in njihovo posledično izboljševanje. Vzroke vsake napake je treba analizirati in zagotoviti, da se enake napake v prihodnosti ne bodo ponovile. S tem tudi zagotavljamo nenehno izboljševanje poslovanja podjetja.

Strategija celovitega vodenja kakovosti v podjetju mora biti zgrajena na stalnem in trdnem uresničevanju zagotavljanja kakovosti s strani najvišjega vodstvenega nivoja. Vodenje mora v vizijo poslovanja vključiti vidike kakovosti in mora podpreti aktivnosti glede kakovosti z vsemi razpoložljivimi viri. Vodstvo mora s svojim vodenjem vsem zaposlenim dati zgled in z ustreznimi aktivnostmi pritegniti zaposlene, da zaupajo v kakovost. Uspešno izboljšanje kakovosti se lahko izvede samo z aktivnim pristopom vodenja. Pojem TQM nekateri vodilni strokovnjaki istovetijo z izrazom »Celovita kakovost vodenja« (17).

2.1.6. Kakovost v razvoju (Quality by design) - QbD

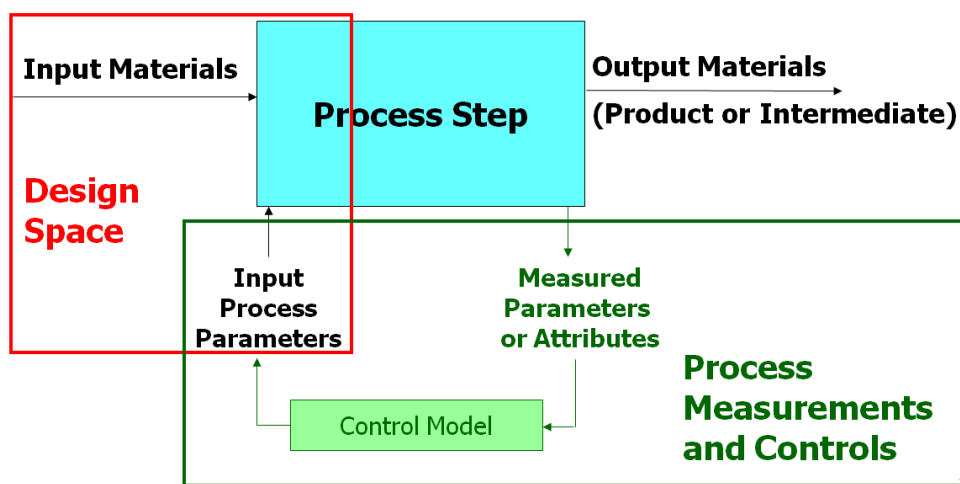
Razvoj novega zdravila predstavlja farmacevtskim podjetjem velik izziv. Agencije za zdravila zahtevajo od proizvajalca obsežno dokumentacijo, v kateri je potrebno z ustreznimi pristopi in analiznimi metodami potrditi, da je zdravilo kakovostno, varno in učinkovito. ICH je od svojega nastanka izdajala usklajene smernice za razvoj zdravil. Tako so nastale skupine smernic, ki opredeljujejo kakovost - Q (quality), varnost – S (safety), učinkovitost - E (efficacy) in multidisciplinarne zahteve – M (multidisciplinary).

Kakovost v razvoju je zasnova znanega strokovnjaka za kakovost Josepha M. Juran. Juran verjame, da je kakovost možno načrtovati in da večino težav v procesih izvira iz nepravilno načrtovane kakovosti v samem začetku (13).

Smernica, ki govori o razvoju zdravil in o vsebini, ki mora biti zajeta v registracijski dokumentaciji, je ICH smernica Pharmaceutical Development Q8(R2). Ta predvsem v aneksu (Pharmaceutical Development – Annex) vključi in podrobneje razjasni t.i. »Quality by Design (QbD)« pristop razvoja zdravil (16).

Trenutni razvoj zdravila pa temelji na natančno določeni kakovosti vhodnih surovin, na natančno definiranih parametrih tehnološkega postopka, medprocesne kontrole in končne kontrole zdravila. Ob vsaki spremembi definirane parametra med življenjskim ciklom izdelka je tako potrebno spremembo prijaviti agenciji za zdravila ter počakati na njeno odobritev spremembe. Ideja za prihodnost pa je na podlagi QbD študije izdelka postaviti načrtovalski prostor oziroma »design space« (prikazano na sliki 3) za posamezen parameter,

znotraj katerega se bo lahko gibala kakovost vhodnih surovin, tehnološki postopek proizvodnje z vsemi parametri, medprocesna kontrola, kakovost končnega zdravila itd. Vsi parametri, ki bodo v postopku izdelave izdelka znotraj območij, ki bodo dokazana med razvojem s QbD študijo, bodo zagotavljali izdelavo kakovostnega, varnega in učinkovitega zdravila (43).

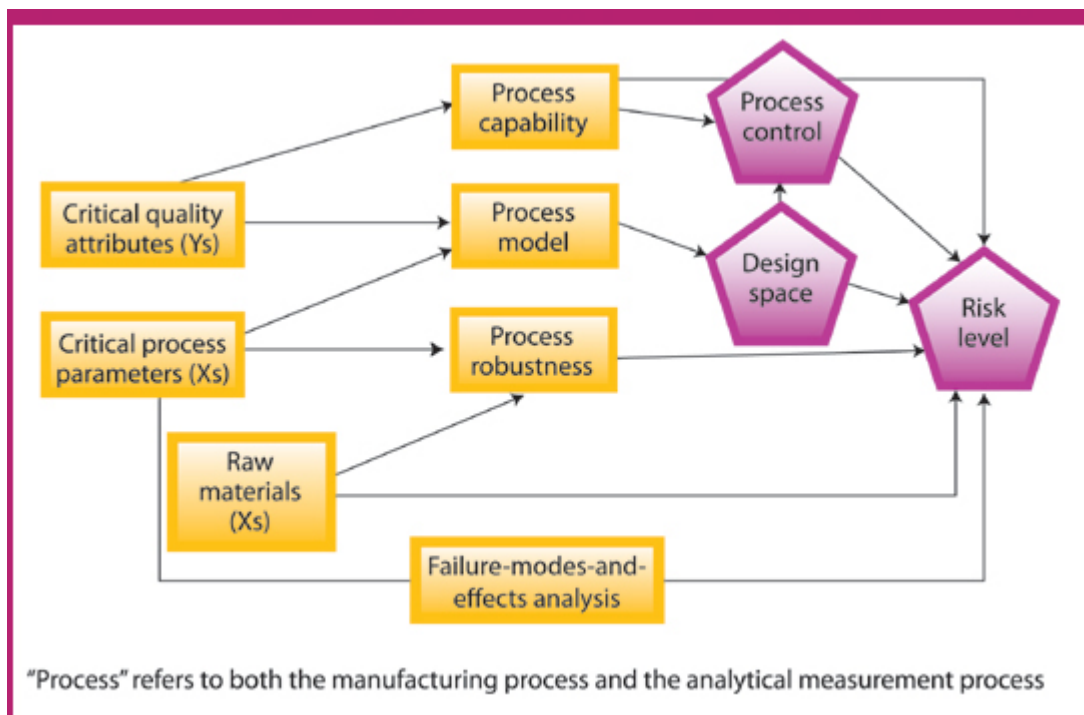


Slika 3: Pri QbD pristopu razvoja izdelka je ključno postaviti pravi »design space« vstopnih materialov in parametrov (43)

QbD razumemo kot sistemski pristop h kakovosti že v samem načrtovanju in razvoju formulacije oz procesa. Prvi korak k uspešnemu načrtovanju v razvoju izdelka je razumevanje procesa in definiranje kritičnih parametrov. Na sliki 4 so prikazani gradniki kakovosti izdelka ter kritični parametri procesa, ki jih je potrebno jasno definirati (51).

Nekateri elementi, ki morajo biti zagotovljeni pred vpeljavo QbD pristopa:

- prepoznati ključne lastnosti kakovosti,
- opredeliti kritične procesne parametre,
- definirati načrtovalski prostor,
- zagotoviti sposobnost procesa, njegov nadzor in robustnost,
- zagotoviti kakovost analiznih metod,
- ustvariti učinkovito medprocesno spremljanje procesa,
- uporabiti analizo tveganja (50).



Slika 4: Slika prikazuje gradnike kakovosti pri načrtovanju kakovosti v razvoju. Xs so kritični parametri procesa; Ys so ključne lastnosti kakovosti.

Z uporabo kakovosti v razvoju je kakovost formulacije zagotovljena z načrtovanjem in razumevanjem spremenljivk v proizvodnji. S testiranjem izdelka se kakovost le potrjuje (15).

2.2. SISTEM KAKOVOSTI V KRKI

Strateška naloga zaposlenih je zagotavljanje kakovosti. Kakovost v najširšem smislu ustvarjamo, ohranjamo in smo zanjo odgovorni vsi zaposleni. Farmacija je panoga, kjer je kakovost na prvem mestu, zato vsi postopki in delo potekajo po strogih mednarodnih farmacevtskih zahtevah, katerih glavnina je zajeta v Dobri Proizvodni Praksi (DPP). Tako imenovanih dobrih farmacevtskih praks je več, pokrivajo pa celotni cikel izdelka od razvoja, proizvodnje, kontrole in zagotavljanja kakovosti, do distribucije in skladiščenja. Dobre prakse so mednarodne zahteve, ki so v razvitem svetu vključene v državne zakone o proizvodnji zdravil. Enako je v Sloveniji.

2.2.1. Standardi ISO 9000

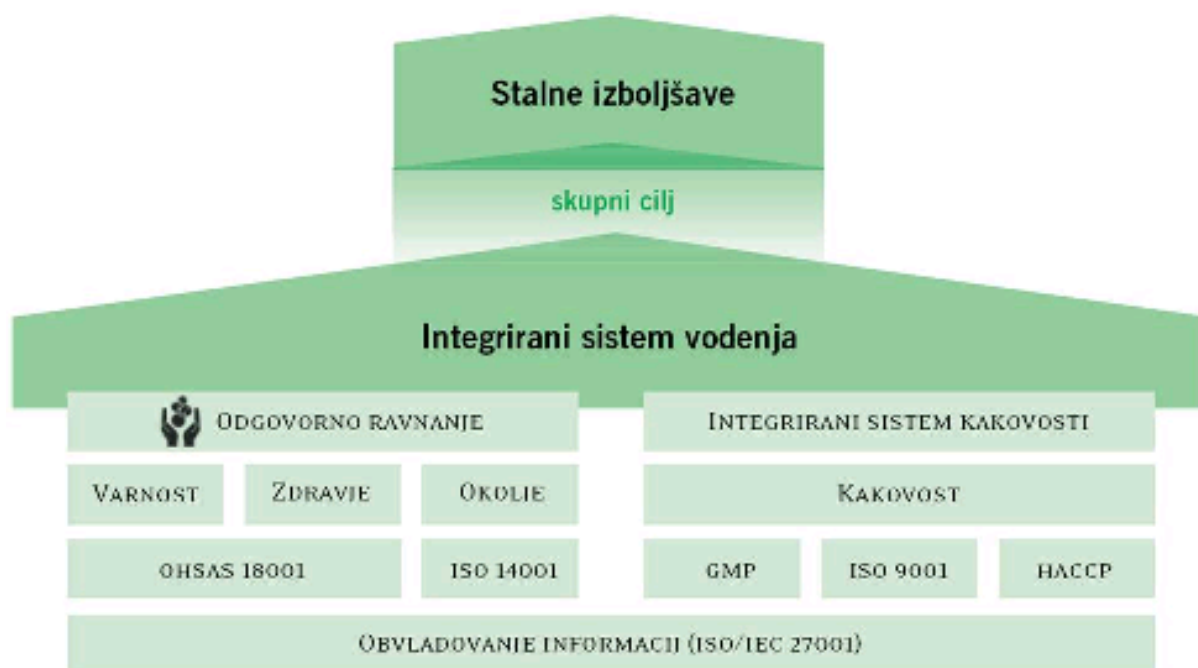
ISO (mednarodna organizacija za standardizacijo) je svetovna zveza nacionalnih organov za standarde, ki je bila ustanovljena leta 1947. Rezultat dela te organizacije so mednarodni sporazumi oz mednarodni standardi z oznako ISO.

Pri zagotavljanju kakovosti so se uveljavili standardi iz družine ISO 9000, ki podajajo pravila organiziranosti sistemov kakovosti v podjetju. Standard ISO 9001 spodbuja vzpostavitev procesnega pristopa pri razvijanju, izvajanju in izboljševanju učinkovitosti sistema vodenja kakovosti z namenom, da se z izpolnjevanjem zahtev odjemalcev poveča njihovo zadovoljstvo.

Če obravnavamo dobre prakse kot obvezo za poslovanje, pa pomenijo ostali sistemi kakovosti razširitev celovite kakovosti tudi na področja, ki niso neposredno povezana s farmacevtsko proizvodnjo. Standardi kakovosti so smernice, ki jih mora podjetje upoštevati, implementirati ter vsak dan izvajati. Skladnost poslovanja Krke s standardi redno, ob letnih inšpekcijskih pregledih, preverjajo presojevalci sistemov kakovosti. Krko preverjajo presojevalci SIQ (Slovenian Institute for Quality). Ob prvem certificiranju so presojevalci ugotovili skladnost poslovanja z določenim standardom; ob rednih, letnih pregledih pa ponovno ugotavljajo, če skladnost še vedno obstaja. V kolikor podjetje skladnost z zahtevami standardov ohranja, se veljavnost certifikata podaljšuje; v nasprotnem primeru, pa certifikat ne bi bil več veljaven.

Integriran sistem vodenja (slika 5) je opisan v Poslovniku kakovosti, ki zaradi istih načel obravnava različne vidike poslovanja. Kakovost je opredeljena z Dobro Proizvodno Prakso in implementacijo standarda ISO 9001; skrb za okolje je vpeta v Krkin sistem z uvedbo in izvajanjem zahtev standarda ISO 14001; varnost in zdravje pri delu sta definirana s standardom OHSAS 18001 ter varnost živil s HACCP določili.

Nenehne izboljšave, ki nam jih na eni strani narekujejo standardi, na drugi pa naša zavezanost, so gonilna sila napredka na vseh področjih delovanja Krke. Sistem vodenja uvajamo in širimo tudi v naša odvisna podjetja.



Slika 5: Integriran sistem vodenja v podjetju

Krka zagotavlja nenehen napredek vseh svojih procesov tudi z vzpostavljenim integriranim sistemom vodenja (ISV). Da bi povečali kredibilnost vsakega sistema posebej in ISV kot celote ter povečali zaupanje svojih partnerjev, smo vsak sistem vodenja, vključen v ISV, certificirali pri zunanji neodvisni instituciji, nekatere tudi pri slovenskem institutu za kakovost in meroslovje (SIQ): do leta 1992 sistem GMP (dobra proizvodnja praksa), leta 1996 sistem vodenja kakovosti po ISO 9001, leta 2000 Odgovorno ravnanje, leta 2001 sistem ravnanja z okoljem po ISO 14001, leta 2003 sistem HACCP, leta 2005 sistem vodenja varnosti in zdravja pri delu po OHSAS 18001 in leta 2007 sistem vodenja varovanja informacij po ISO 27001.

Pravilnost Krkine usmeritve potrjuje prejeta priznanje Republike Slovenije za poslovno odličnost (PRSPO) za leto 2007, ki je najvišje državno priznanje na področju kakovosti in zajema dosežke na področju kakovosti poslovanja kot rezultat razvoja znanja in inovativnosti ter stalnih izboljšav.

Krkino sodelovanje z SIQ se je začelo v devetdesetih letih prejšnjega stoletja na meroslovnem področju, se nato razširilo še na področje certificiranja sistemov vodenja, vseskozi pa poteka tudi na področju izobraževanja in usposabljanja (44).

2.2.2. Dobra proizvodna praksa (Good manufacturing practice) - GMP

V farmacevtski industriji potrebna večja mera zagotavljanja kakovosti, zato se v farmaciji poleg standardov ISO uporabljajo tudi zahteve GMP oziroma DPP (dobre proizvodne prakse), ki so zahtevane na področju proizvodne zdravil (37). GMP načela so dosti bolj podrobna kot zahteve in smernice standardov ISO. GMP je v farmacevtski industriji zelo pomemben del zagotavljanja kakovosti, ki določa pogoje v proizvodnji in kontroli proizvodnje zdravil, kar omogoča izdelavo zdravila v skladu s specifikacijo kakovosti izdelka, kot je zapisana v dovoljenju za promet ves čas njegovega roka uporabe.

Sistem zagotavljanja kakovosti vključuje vse procese, ki vplivajo na kakovost izdelka:

- načrtovanje in razvoj farmacevtskega izdelka,
- dobavo in uporabo ustreznih vstopnih materialov,
- proizvodnjo in kontrolo skladno s SOP-i (standardimi operativnimi postopki),
- izvajanje validacij procesov in opreme,
- pregled dokumentacije, ocena vzorca,odobritev serije,
- kakovost skladiščenja in transporta,
- izvajanje notranjih presoj in stalno izboljševanje kakovosti.

GMP je sistematična pot vodenja in nadzorovanja proizvodnih operacij, ki zagotavlja skladnost z uradnimi zahtevami.

Ameriška agencija FDA (Food and Drug Administration) je leta 2002 objavila novo iniciativo » Pharmaceutical cGMPs for 21st Century: A risk –Based-approach (Farmacevtska cGMP za 21. stoletje – pristop na osnovi tveganj). Pobuda je vsebovala naslednje cilje (A risk –Based-approach) (18):

- uporabo modernih metod oz pristopov za obvladovanje tveganj in zagotavljanja kakovosti v vseh stopnjah proizvodnje in samega zagotavljanja kakovosti,
- spodbudo za zgodnje prevzemanje novih tehnoloških pristopov v farmacevtski industriji,
- potrebno je doseči kooperativno sodelovanje med proizvajalci in regulativo, ki v sodelovanju postavlja proizvodne in regulatorne standarde,
- uporabo pristopa na osnovi tveganj, ko pozornost industrije in agencije usmerja na kritična področja.

2.3. STATISTIČNE METODE V FARMACEVTSKI PROIZVODNJI (33, 42)

Obvladovati proces proizvodnje v predpisanih tolerancah in dosegati najvišjo kakovost izdelkov je zelo zahtevna naloga. Za učinkovit nadzor kakovosti je potrebno neprestano statistično nadzirati in spremljati napake na izdelkih ter zagotavljati sposobnost procesov, kar je pogoj za ustrezno kakovost izdelkov. V farmacevtski proizvodnji uporabljamo statistične metode za spremljanje in ovrednotenje procesa v smislu potrditve sposobnosti in stabilnosti tehnološkega procesa. Z izračuni želimo potrditi, da je po tehnološkem postopku sposoben izdelovati izdelek tudi znotraj statistično izračunanih kontrolnih mej procesa in ne le znotraj specifikacij. Na takšen način ugotavljamo trende, ki so osnova za vpeljavo ustreznih izboljšav, med drugim tudi za vpeljavo parametričnega sproščanja.

Statistična kontrola procesa (SPC) je usmerjena v neprekinjeno izboljševanje procesa v prihodnosti (42). Naloga SPC v proizvodnem procesu je predvsem (36):

- popolno razumevanje procesa,
- dokazovanje, da je proces popolnoma sposoben in da deluje ves čas optimalno,
- nenehno izboljševanje procesa.

Statistično nadzorovanje procesov je raziskovanje na podlagi podatkov. Če točnih podatkov o procesu ne moremo izmeriti, proces težko dobro spoznamo in ga posledično ne moremo nadzirati ali krmiliti. In tukaj se pokaže koristnost statistike – pridobljene podatke z uporabo statistike pretvorimo v uporabne informacije.

Standard ISO 9001:2000 – v točki 8.1 navaja: »Organizacija mora planirati in izvajati procese nadzorovanja, merjenja, analiziranja in izboljševanja. To mora vključevati določitev primernih metod, vključno s statističnimi metodami, in obseg njihove uporabe.«

Uporaba ali izvajanje statističnega nadzora se zahteva zato, ker z njim porazdeljene rezultate naključnih preizkusov (raztros) ustrezno :

- opišemo,
- predstavimo,
- skoncentriramo,
- analiziramo,
- interpretiramo.

Osnovna izračuna, kot sta povprečna vrednost in standardna deviacija, nam o nihanju procesa ne povesta veliko. V praksi sta tako uveljavljeni metodi, s pomočjo katerih veliko bolje spremljamo proces:

- izračuni vrednosti sposobnosti in stabilnosti procesa,
- statistične kontrolne meje procesa.

Pri ovrednotenju procesa predpostavljamo, da:

- se populacija (serija) obnaša skladno z normalno distribucijo. To je najpomembnejša distribucija, ki se uporablja za zvezne spremenljivke, oziroma za vrednosti meritev.
- vzorec predstavlja reprezentativni in naključni vzorec celotne serije.

V praksi raztros teh veličin ni v vseh primerih normalno porazdeljen. Obstajajo večja ali manjša naravno pogojena odstopanja od normalne. Največkrat pa kljub temu lahko uporabimo normalno porazdelitev vsaj kot približek (in če je potrebno uporabiti tudi posebne metode in druge porazdelitve). Osnova je Gaussova krivulja, ki vsebuje dva parametra porazdelitve (parametra modela) in sicer aritmetično sredino (μ) in standardno deviacijo (σ).

Osnovni namen statističnega nadzora procesa je torej preprečiti proizvodnjo neustreznega proizvoda. Razlikujemo dve osnovni skupini orodij statističnega nadzora procesa:

- kontrolne karte,
- orodja za proučevanje sposobnosti stroja ali procesa.

Proučevanje sposobnosti strojev je na podlagi podatkov usmerjeno v prihodnost delovanja procesa, medtem ko kontrolne karte omogočajo vpogled v trenutni – tekoči potek procesa.

2.3.1. Statistične kontrolne karte

Najmočnejše orodje SPC so kontrolne karte. Kontrolne karte so grafični prikaz parametrov procesa v časovnem intervalu. Osnovni namen kontrolnih kart je, da z njimi nadziramo in izboljšujemo proces s proučevanjem variabilnosti in njenih vzrokov. Glavni namen izdelave statističnih kontrolnih kart je ovrednotenje in potrditev stabilnosti procesa. Temeljijo na načelu, da je vsak industrijski proces izpostavljen variabilnosti zaradi naključnih in sistemskih vzrokov. Če vplivajo na proces samo slučajni vzroki, govorimo o normalni variabilnosti procesa, če pa nastopijo sistemski vzroki, je variabilnost procesa večja oziroma drugačna, kot se smatra za normalno (35).

Kontrolne karte delimo glede na vrsto uporabljenih podatkov na dve glavni skupini:

- kontrolne karte za variable,
- kontrolne karte za attribute.

Najpogosteje uporabljene kontrolne karte za variable:

➤ $\bar{X}$ - R karte

so najpogosteje uporabljena vrsta kontrolnih kart v statistični kontroli procesa. Vzorčimo n enot (v časovnih intervalih in v grafu beležimo izračunano $\bar{X}$ (srednjo vrednost vzorca) in R (razpon) in rezultate vnašamo v kontrolno karto. $\bar{X}$ -karto uporabljamo za kontrolo povprečja oz centralne tendence procesa, med tem ko R - karto uporabljamo za kontrolo variabilnosti. Priporočljiva velikost vzorca je 4-10 enot.

➤ **$\bar{X}$ - S karte**

Če izberemo za mero variabilnosti standardni odklon S, govorimo o $\bar{X}$ - S kontrolni karti. Priporočljiva velikost vzorca je več kot 10 enot.

➤ **X – karta**

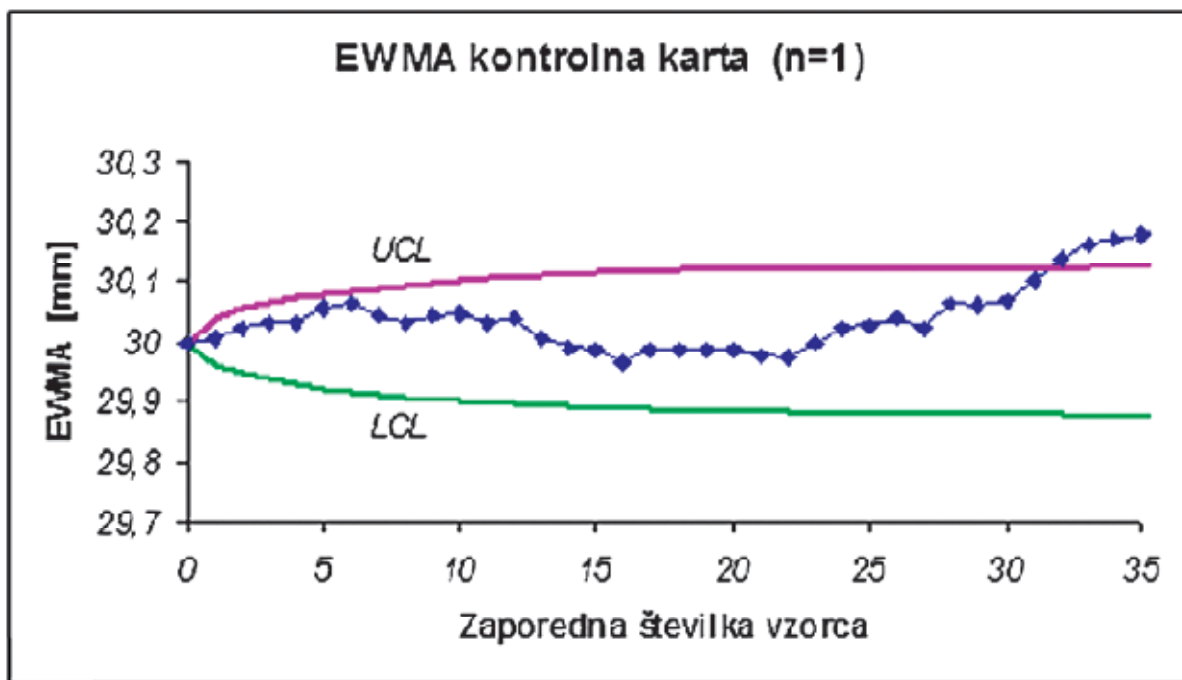
Karto uporabljamo, ko vzorčimo v procesu samo po eno enoto (za posamezne primere). Kontrolne meje za to karto so: $\mu \pm 3\sigma$. Povprečje vseh meritev je ocena za pravo povprečje procesa μ .

➤ **kontrolne karte pomičnega povprečja in razpona**

Zaradi natančnejših študij procesa se je v dolгих letih uporabe kontrolnih kart pojavila težnja po drugih vrstah kontrolnih kart, ki bi bolje opisale določene procese. Karte pomičnega povprečja in razpona pridejo v poštev za zaporedne posamične meritve, npr. kadar med serijami obstaja več virov variabilnosti. Narava procesa namreč včasih ne omogoča večjega števila meritev, iz katerih bi lahko sestavili vzorec in izračunali razpršenost. V takem primeru sestavimo vzorce iz dveh ali več zaporednih meritev tako, da se vedno pomaknemo za eno vrednost naprej ter upoštevamo eno novo vrednost in obenem eno preteklo izpustimo. Za posamične (individualne) zaporedne meritve sta najpogostejše uporabljeni v nadaljevanju omenjeni karti »EWMA« in »CUSUM« (40, 55).

EWMA karte

Eksponentno ponderirana karta pomičnega povprečja (angl. »exponentially weighted moving average chart«, okrajšano EWMA), katere primer prikazuje slika 6, občutljivo zaznava manjše premike. Lahko služi tudi kot sredstvo za takojšnje in kvantitativno odmerjene regulacijske posege v proces. EWMA ima poleg velikega pomena pri oceni procesa tudi veliko vlogo pri napovedovanju, kako se bo proces odvijal naprej (39).

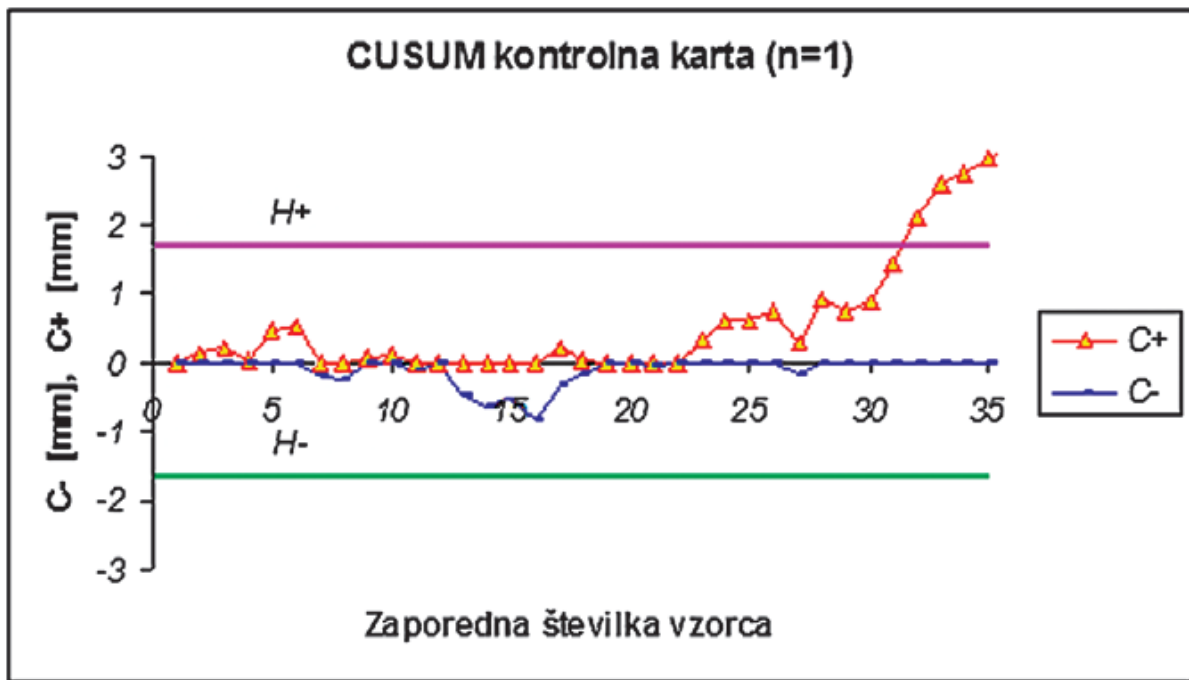


Slika 6: Na sliki je prikazan primer EWMA kontrolne karte, ki se uporablja za zaznavanje manjših premikov

- UCL – upper control limit (zgornja kontrolna meja)
- LCL – lower control limit (spodnja kontrolna meja)

CUSUM karte

Karte kumulativne vsote ("CUSUM"), katere primer je prikazan na sliki 7, so primerne za občutljivo zaznavanje razmeroma majhnih dolgotrajnejših premikov srednje vrednosti procesa. Ker kombinirajo informacijo za več meritev, so učinkovitejše kot Shewhartove kontrolne karte za zaznavo majhnih odmikov. Najpogosteje uporabljena je CUSUM kontrolna karta za povprečja (39). Izračun kontrolnih mej pri teh kartah je precej zapleten.



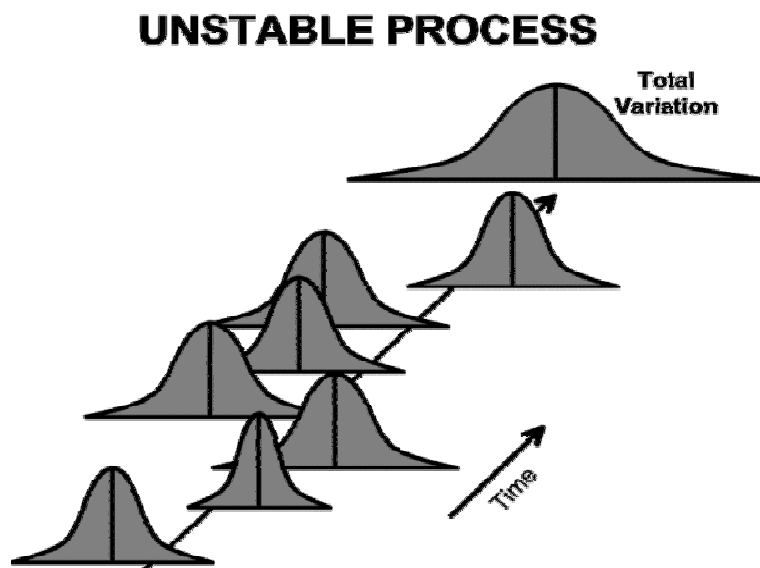
Slika 7: Na sliki je prikazan primer CUSUM kontrolne karte imenovane Tabular Cusum kontrolna karta, ki se uporablja za spremljanje premikov srednje vrednosti procesa

- C- negativna komponenta Cusum
- C+ pozitivna komponenta Cusum
- H- spodnja kontrolna meja
- H+ zgornja kontrolna meja

2.3.2. Stabilnost in sposobnost procesa

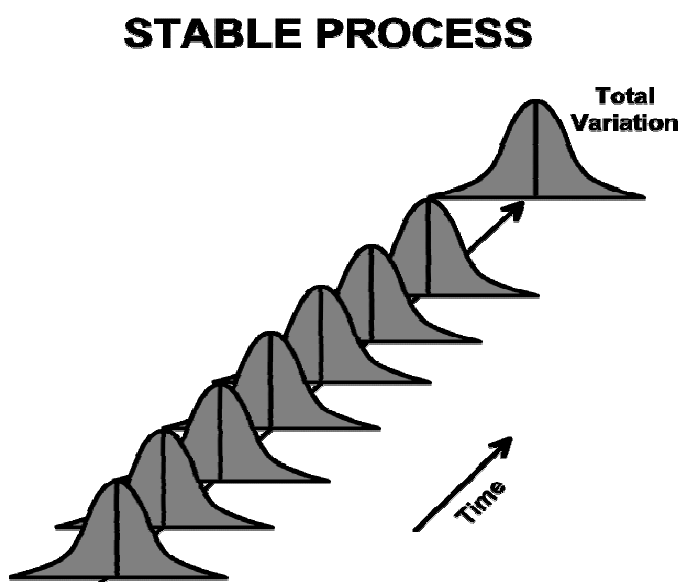
Sposobnost procesa omogoča izmeriti, kako dobro lahko proces proizvaja določen izdelek. Študije sposobnosti predstavljajo osnovo za kontinuirano izboljševanje procesov (34).

Na sliki 8 je prikazan nenadzorovan, nestabilen proces, ki je izven statistične kontrole. V nestabilnem procesu so prisotni specifični oziroma naključni vzroki variabilnosti. Na proces delujejo občasno, ob njihovi prisotnosti je izhod iz procesa nepredvidljiv.

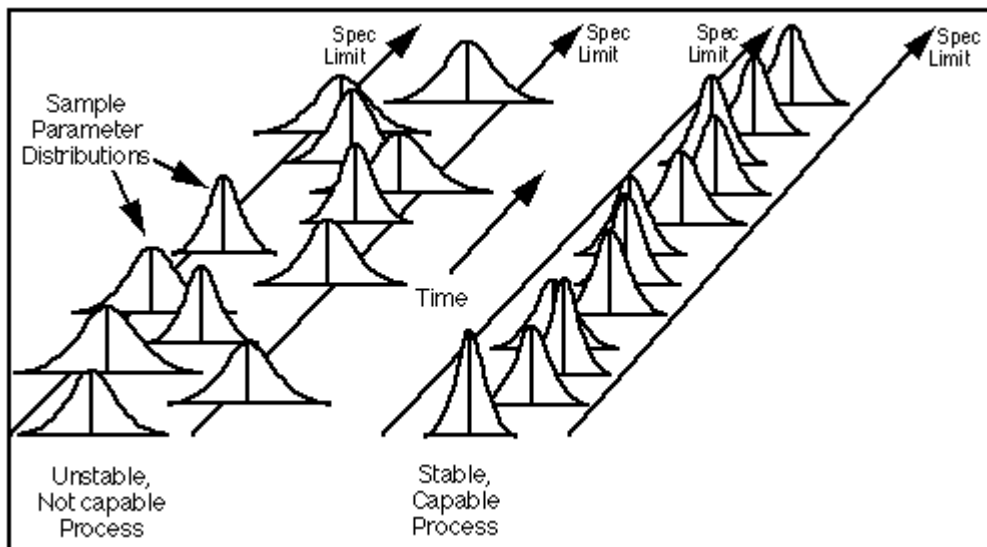


Slika 8: Prikaz nestabilnega procesa, v katerem so prisotni posebni vzroki variacij

Na sliki 9 pa vidimo prikazan primer nadzorovanega, stabilnega procesa. Variabilnost v stabilnem procesu povzročajo le naravni vzroki, ki so v manjši ali večji meri stalno prisotni v njem.



Slika 9: Prikaz stabilnega procesa, v katerem so prisotni naravni vzroki variaci



Slika 10: Primerjava nestabilnega in nesposobnega procesa s stabilnim in sposobnim procesom

Prvotno so v industriji ugotavljali sposobnost izdelka. Izdelek je bil sposoben, če je bil znotraj postavljenih specifikacijskih mej. Po letu 1980 pa so začeli razvijati temelje za študije sposobnosti procesa (34). O sposobnosti procesa govorimo takrat, kadar so rezultati posameznih meritev znotraj predpisanih specifikacijskih mej in tudi znotraj kontrolnih mej procesa. Za prikaz sposobnosti procesa uporabljamo indeks sposobnosti. Določimo ga na podlagi podatkov, uporabljenih za pripravo kontrolnih kart procesa. Indeks sposobnosti procesa označimo s C_p in C_{pk} . Proces je sposoben, kadar je porazdelitev posameznih meritev v območju 6σ ($\pm 3\sigma$). σ je standardna deviacija statistično kontroliranega procesa. Kontroliran proces nima nenadnih sprememb in zdrsov navzgor ali navzdol. Sposobnost je smiselno ocenjevati le v stabilnem procesu, kar ocenimo s kontrolnimi kartami. Na sliki 10 je prikazana primerjava med nestabilnim in nesposobnim ter stabilnim in sposobnim procesom. V povezavi s sposobnostjo procesa je tudi delež izmeta. Slabša kot je sposobnost procesa, večji je izmet in seveda obratno. Sposobnost procesa je mera za variabilnost oziroma raztros.

2.3.3. Parametrični in neparametrični statistični testi

Parametrični testi

Analizne metode lahko med seboj primerjamo s primerjavo povprečij rezultatov. Parametrični preizkusi značilnosti so namenjeni testiranju parametričnih hipotez, to je domnev o vrednostih neznanih parametrov statistične spremenljivke X . Parametričnimi preizkusi se uporabljajo v primeru normalne porazdelitve dobljenih vrednosti. Praviloma testiramo ničelno hipotezo H_0 , ki pravi, da je parameter $q = q_0$, proti alternativni hipotezi H_1 , ki pravi $q \neq q_0$, na stopnji značilnosti testa α . Najpogosteje uporabimo značilnost testa $\alpha = 0,05$ ali $\alpha = 0,01$. Na osnovi tega pri preizkusu značilnosti ničelno hipotezo H_0 :

- bodisi zavrnemo,
- bodisi ne zavrnemo.

Ničelna hipoteza je, da ni sistematičnih razlik med dvema metodama. Če to drži, razlika med $\bar{X}_1$ in $\bar{X}_2$ ne sme biti signifikantno različna od 0.

Neparametrični testi

Z neparametričnimi preizkusi značilnosti preskušamo neparametrične hipoteze, to se pravi domneve o tipu porazdelitvenega zakona ene ali več slučajnih spremenljivk. Uporabljajo se v primeru, ko porazdelitev dobljenih vrednosti ni normalna. Tudi pri neparametričnih preizkusih postopamo natanko tako, kot pri parametričnih preizkusih značilnosti. Eden izmed najbolj uporabnih neparametričnih testov je test z rangi ali Wilcoxonov test (je ekvivalent parametričnemu t-testu). Wilcoxonov test predpostavlja, da sta populaciji zvezni ter da so vzorci naključni in neodvisni (47). S testom preverjamo hipotezo H_0 , ki trdi, da imata dva odvisna vzorca parnih podatkov enako mediano. Če hipotezo H_0 drži, mora biti med parnimi meritvami približno enako pozitivnih in negativnih razlik (61).

Wilcoxonov test je populariziral Siegel, ki je namesto simbola S uporabljal simbol T . Zato včasih Wilcoxonov test predznačenih rangov imenujemo tudi Wilcoxonov T-test, za katerega se uporabljajo T-preglednice (46).

2.4. RAZVOJ PAT TEHNOLOGIJE ZA PODPORO IN OPTIMIZACIJO PROCESOV V INDUSTRIJI

Še vedno najpogostejši pristop v farmacevtski industriji temelji na izdelavi serij, katerih kakovost se preverja s končnim testiranjem na povprečnem vzorcu serije. Takšen tradicionalen pristop zagotavljanja kakovosti farmacevtskih izdelkov se je v očeh javnosti izkazal za sprejemljivega in zadostnega. Vendar danes obstaja mnogo možnosti za izboljšanje farmacevtskega razvoja, proizvodnje in zagotavljanja končne kakovosti s pomočjo inovacij v razvoju procesov in izdelkov, njihovih procesnih analizah in nadzoru. Največja ovira za uporabo inovativnih rešitev je rigidnost regulatornih organov (18).

Process Analytical Technology (PAT) je predstavljen kot sistem za oblikovanje, analiziranje in nadzorovanje proizvodnje z medprocesnimi intervalnimi meritvami kritičnih parametrov in na ta način zagotoviti končno kakovost izdelka. Tak pristop zahteva zelo dobro poznavanje in razumevanje procesa. Potrebno je definirati kritične parametre ter spremljati vse dejavnike, ki vplivajo na kritične parametre procesa. Na ta način lahko skrajšamo potrebni čas za potek procesa in tako hitreje zagotovimo sproščanje izdelka na trg ter preprečimo zavrnitve serij šele pri končni kontroli (19, 59).

V letu 2005 je smernice za PAT tehnologijo izdala tudi EMEA (European Medicines Agency). Kot smernice FDA tudi EMEA poudarja spoznanje, da mora biti kakovost v izdelek vgrajena in da kakovost izdelka ne more biti le testirana (19).

2.4.1. Podpora PAT tehnologiji v farmakopejah

PAT tehnologija ima podporo tudi v farmakopejah. Ameriška farmakopeja navaja, da način zagotavljanja kakovosti z oblikovanjem in načrtovanjem zagotavlja večje jamstvo za kakovost izdelka kot končno testiranje kakovosti na vzorčnih izdelkih posamezne serije (20).

Prav tako evropska farmakopeja ponuja podobne osnove za PAT. Navaja predvsem skladnost alternativnih analiznih metod, zagotavljanja kakovosti z oblikovanjem procesov in možnost parametričnega sproščanja izdelkov (21).

Sicer ameriška farmakopeja ne daje natančnih pojasnil in navodil, kako izvajati določene procese, zagotavlja pa, da je kontrola in zagotavljanje kakovosti s PAT tehnologijo sprejemljiva in zaželena alternativa obstoječim postopkom (22).

PAT naj bi omogočal: (23, 24)

- časovne meritve med procesom,
- meritve kritičnih parametrov,
- zagotovitev sprejemljive končne kakovosti izdelka,
- uporabo naprav oz. opreme za pridobitev »real time« podatkov,
- zbiranje pridobljenih meritev in podatkov – kemometrični pristop in večfaktorsko statistično analizo ter obdelavo podatkov,
- spremljanje in nadzor individualne operacije ali vseh operacij v procesu.

Osnovni namen PAT je razviti in uporabljati tehnološki proces, ki bo stalno zagotavljal definirano kakovost na koncu proizvodnega procesa s pomočjo različnih testiranj in analiz v realnem času.

2.4.2. Poznavanje tehnološkega procesa (18, 25)

Tehnološki proces dobro poznamo,

- ko definiramo in obrazložimo vse kritične vire nihanj oz. odstopanj,
- ko ta odstopanja s procesom lahko obvladujemo,
- ko lahko lastnosti izdelka točno in zanesljivo predvidimo na podlagi uporabljenih materialov, parametrov procesa, proizvodnje, pogojev okolja.

Cilj je razvoj farmacevtske oblike, ki omogoča robusten proces, na katerega majhne razlike v fizikalnih lastnostih vstopajočih surovin nimajo večjega vpliva. Večina farmacevtskih postopkov trenutno temelji na časovno definiranih končnih točkah (npr mešaj 10 min), ki ne upoštevajo fizikalnih lastnosti vhodnih materialov. To lahko vodi do odstopanja izdelka od predpisane specifikacije, kljub temu, da vstopajoči vhodni material ustreza predpisanim zahtevam.

Z razvojem farmacevtske oblike in tehnološkega procesa na laboratorijskem nivoju, z uporabo »on line« in »in line« analizami, ki omogočajo časovno spremljanje procesov, povečamo vpogled v proces in s tem njegovo poznavanje oz razumevanje ter olajšamo optimizacijo in prenos tehnologije. Celotno razumevanje procesa dosežemo v proizvodnji, kjer se dodatno pojavijo še druge spremenljivke, kot so npr. spremembe pogojev okolja, vhodne surovine...

2.4.3. PAT pristopi za razumevanje tehnološkega procesa (18)

PAT pristopi in analizne metode lahko zagotovijo pomembno informacijo o fizikalnih, kemijskih in bioloških lastnostih, ki olajšujejo zbiranje informacij, razumevanje procesa in omogočajo izboljšave in razvoj strategij za zmanjšanje tveganj.

Pri posameznih fazah ali celotnemu proizvodnemu procesu in njegovemu zagotavljanju kakovosti lahko uporabimo kombinacijo nekaterih ali vseh spodaj omenjenih PAT pristopov:

- **multivariatni pristopi za oblikovanje, zbiranje podatkov in njihovo analizo**

Farmacevtski procesi in izdelki predstavljajo s fizikalnega, kemijskega in biološkega vidika kompleksen multifaktorski sistem (npr: odnos med surovinami, proizvodnim procesom, dejavniki okolja in njihovim vplivom na kakovost). Z eksperimenti, izvedenimi med razvojem procesa, je potrebno pridobiti čim več podatkov, na podlagi katerih lahko razvijemo modele za simulacijo procesov, ki omogočajo bolj kompleksno razumevanje izdelka in pomagajo skrajšati razvojni čas. S pomočjo simulacije procesa lahko določimo kritične parametre procesa ter ugotovimo najpogostejše vzroke in mehanizme, ki vodijo k potencialnim odstopom ter ovrednotimo njihov vpliv na kakovost produkta.

- **analizne metode (»in-line«, »on-line« in »at-line« analizne metode)**

Trenutno kakovost formulacije oz končnega izdelka ocenimo s testiranjem medprocesnih in končnih vzorcev in analize izvajamo »off-line«.

Nove analizne metode temeljijo predvsem na NIR in Raman spektroskopiji in omogočajo nedestruktivno določitev več lastnosti hkrati brez predpriprave (oz. minimalne predpriprave) vzorcev.

Meritve lahko izvajamo:

- »at-line« meritve, kjer vzorec odstranimo iz sistema in analiziramo v neposredni bližini procesa,
- »on-line« meritve, kjer vzorec ločimo od sistema in ga lahko v sistem ponovno vrnemo,
- »in-line« meritve, kjer vzorca ne odstranimo iz procesa; meritev je lahko invazivna ali neinvazivna.

Na ta način pridobimo veliko podatkov, ki so lahko pomembni za rutinsko zagotavljanje kakovosti. Napredni analizni sistemi, ki omogočajo kontinuirano spremljanje tehnološkega procesa, bodo tako lahko bistveno olajšali proizvodnjo. Za pridobitev relevantnih in reprezentativnih podatkov procesa in lastnosti izdelka sta pomembne tako načrtovanje kot konstrukcija procesne opreme ter zanesljivost analitika. Potrebno je nameniti veliko pozornosti robustnosti, zanesljivosti ter enostavnosti operacij.

➤ pristopi za kontrolo in optimiziranje tehnološkega procesa

Namen upravljanja procesa in kontrolnih strategij je opazovanje procesa ter njegovo usmerjanje. V PAT pristopu končna točka procesa ni točno definiran čas, temveč zelena lastnost izdelka. Čas vsekakor ni nepomemben dejavnik, potrebno je doseči nek razumljiv časovni razpon proizvodnih procesov (procesno okno) in ga med proizvodno fazo ovrednotiti. PAT vključuje celoten proizvodni proces, zato je odstotek vrednotenja medfaznih produktov in končnega izdelka bistveno večji, kot s trenutnim laboratorijskim testiranjem.

➤ kontinuiran napredek in poznavanje managementa

Zelo pomembno je stalno učenje skozi življenjski cikel izdelka na osnovi zbiranja medprocesnih podatkov in z njihovo analizo. Razumevanje formulacije, procesa ter kritičnih parametrov je bistvenega pomena za uvajanje PAT tehnologije.

2.5. PARAMETRIČNO SPROŠČANJE

2.5.1. Definicija parametričnega sproščanja

Parametrično sproščanje je sistem sproščanja zdravil, ki omogoča sprostitev serije izdelka ustrezne kakovosti na osnovi podatkov, ki so bili zbrani v proizvodnem procesu. Ta definicija parametričnega sproščanja je bila predlagana s strani Evropske organizacije za kakovost (EOQ) (28). To pomeni, da sproščanje serije končnega izdelka temelji na rezultatih medprocesne kontrole pridobljenih med proizvodnjo serije in ne na rezultatih končne kontrole kakovosti (29). Princip parametričnega sproščanja temelji na poznavanju procesa, procesnih spremenljivk in kritičnih parametrov ter na uporabi statističnih orodij za spremljanje kakovosti.

2.5.2. Razvoj parametričnega sproščanja

Ideje o parametričnem sproščanju so se začele pojavljati v letu 1991. Izhodišče so bili sterilni izdelki, predvsem zaradi spoznanja, da sam test sterilnosti ne odraža kakovosti serije v celoti. Velikost vzorca je majhna in študije so pokazale, da mora biti v vzorcu ampul 5 mikroorganizmov, da jih lahko z 99% verjetnostjo dokažemo in zavrnemo serijo (26).

Parametrično sproščanje omenjata tako Evropska farmakopeja v poglavju »Metode priprave sterilnih izdelkov«, kot ameriška farmakopeja USP v poglavju »Terminal sterilization«. Obe poudarjata, da je v primeru uporabe validirane metode sterilizacije s paro, suhim vročim zrakom ali ionizirajočim sevanjem bolje uporabiti parametrično sproščanje, seveda če to odobrijo regulatorni organi (20, 21)

Januarja 2002 je stopila v veljavo končna verzija Annex 17 k EU GMP z naslovom »Parametric release«. Dokument je bil pripravljen v sodelovanju s PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) zato je na prvi strani poudarjeno, da naj se dokument uporablja skupaj z dokumentom »Note for Guidance on Parametric Release« (27), ki je bil sprejet s strani CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) v februarju 2001 (28).

V dokumentu »Note for Guidance on Parametric Release« je poudarjeno, da mora zdravilo v času sprostitve serije in v roku uporabnosti ustrezati predpisanim in odobrenim specifikacijam v regulatorni dokumentaciji. Kar pa ne pomeni, da morajo biti vse analize izvedene tik pred sproščanjem serije končnega izdelka. Proizvajalec lahko dokazuje ustrezno kakovost izdelka z uporabo metode parametričnega sproščanja. Parametrično sproščanje temelji na osnovi uspešne validacije proizvodnega procesa ter pregledu proizvodne dokumentacije ter rezultatov medprocesne kontrole, ki se je izvajala med procesom (27).

Leta 2005 je EMEA izdala »Concept paper on the development of a guideline on parametric release«. V dokumentu je izpostavljeno vprašanje glede parametričnega sproščanja veterinarskih izdelkov, ki do takrat niso bili predmet nobenih direktiv. Prav zato so se odločili za pripravo smernic za uporabo parametričnega sproščanja tudi za veterinarske izdelke (29).

PIC/S je izdala dokument »PIC/S position on parametric release«. Člani združenja si izmenjujejo izkušnje in informacije o GMP-ju. Združenje je zelo aktivno tudi pri harmonizaciji GMP-ja. V dokumentu poudarjajo, da je glavni cilj PIC/S, da vodi mednarodni razvoj, izvajanje in vzdrževanje usklajenih standardov GMP in sistemov kakovosti inšpektoratov na področju zdravil. S tem je veliko njihovega napora vloženo v nastajanje smernic oz direktiv. Med drugimi tudi smernic glede parametričnega sproščanja (30).

Leta 2007 je združenje PIC/S izdala dokument »Recommendation on the Guidance on Parametric Release«. V njem je poudarek na izobraževanju in pripravi inšpektorjev za preverjanje farmacevtske industrije, ki so vpeljale oziroma so v fazi vpeljave parametričnega sproščanja. Poleg tega dokument želi postaviti osnovo za medsebojno povezavo GMP inšpektorjev in ocenjevalcev vloge dovoljenja za promet, da pri ocenjevanju vloge za parametrično sproščanje sodelujejo in jo skupaj ocenijo. Nasveti in priporočila v dokumentu niso obvezujoči za industrijo, temveč so namenjeni za pomoč pri vpeljavi novega pristopa (31).

Leta 2008 je EMEA izdala dokument »Concept paper on the revision of the guideline on parametric release« z namenom posodobitve dokumenta »Note for Guidance on Parametric Release« sprejetega leta 2001. Namen dokumenta je bil predvsem natančneje opredeliti in razširiti ideje v smernici v skladu z razvojem novih smernic ICH8 (Pharmaceutical

Development), ICH9 (Quality Risk Management), ICH10 (Pharmaceutical Quality System) in vanjo vključiti razvoj PAT, QbD in RTR (Real Time Release). Smernica želi spodbujati podjetja, da izkoristijo te novosti na področju razvoja in proizvodnje zdravil (32).

V februarju leta 2010 je EMA (European Medicines Agency) izdala osnutek nove smernice, ki jo je imenovala »Guideline on Real time release (RTR) testing«, ki se je prej imenovala »Guideline on parametric release«. Smernica je trenutno v osnutku in je na voljo za komentarje do konca avgusta 2010. Smernica tudi predlaga spremembo imenovanja »parametric release« v »Real time release (RTR) testing«, kar vidimo že v spremembi v naslovu smernice. »Parametric release« naj bi bila ena vrsta RTR testiranja (41). Ker je smernica še v osnutku, smo v nalogi uporabljali do sedaj uveljavljeno imenovanje.

2.5.3. Namen parametričnega sproščanja

Definicija parametričnega sproščanja v Annex 17 k EU GMP temelji na definiciji predlagani s strani EOQ. Poudarja, da mora parametrično sproščanje biti v skladu z osnovnimi GMP zahtevami, vključno s pripadajočimi aneksi ter smernicami. V nadaljevanju poudarja, da celovitost medprocesne kontrole lahko daje večjo zanesljivost o oceni serije končnega izdelka, kot končno testiranje serije izdelka. Pogoj za uvedbo parametričnega sproščanja izdelkov je regulatorna odobritev. Glavnina aneksa je namenjena parametričnemu sproščanju sterilnih zdravilnih oblik (28).

V dokumentu »Note for Guidance on Parametric Release« je omenjena predvsem uporaba parametričnega sproščanja v proizvodnji sterilnih izdelkov; kot zamenjava testa sterilnosti pri terminalno steriliziranih izdelkih. Poudarja, da je pogoj za parametrično sproščanje odobritev regulatornih organov. Po odobritvi tega ni potrebno več pred sprostitvijo serije končnega izdelka izvajati testa sterilnosti ob končnem testiranju. Tako je sprostitev serije odvisna od spremljanja celotnega procesa proizvodnje vsake serije izdelka. Vse relevantne parametre procesov je potrebno natančno spremljati ves čas proizvodnje (27).

Spremljanje medprocesne kontrole za vpeljavo parametričnega sproščanja se lahko uporablja tudi pri drugih farmacevtskih oblikah npr. pri proizvodnji tablet. Osnova za vpeljavo parametričnega sproščanja je dobro poznan proces izdelave izdelka ter testiranje v različnih fazah procesa. Testi kot so enakomernost mase, krušljivost, razpadnost se kontrolirajo v določenih intervalih že med proizvodnjo. Ti podatki medprocesne kontrole so lahko dobra osnova za sproščanje serije končnega izdelka. Ta način sproščanja lahko v večji meri zagotavlja ustreznost serije predpisanim zahtevam, kot pa le končno testiranje na vzorcu serije (27).

V dokumentu je priporočeno, da naj se parametrično sproščanje uvede kot variacija obstoječega dovoljenja za promet, ko imamo v proizvodnji s konkretnim izdelkom že več izkušenj oziroma v primeru novega izdelka, če je le-ta podoben izdelku, s katerim imamo že več izkušenj in imata podobne testne podatke (27).

Ocena vloge dovoljenja za promet je v pristojnosti regulatornih organov posamezne države. Zelo pogosto ocenjevalci regulatorne veje sodelujejo z inšpektorji, ki na osnovi inšpekcije podajo oceno vlagatelja. Vloga, ki vključuje parametrično sproščanje izdelka, mora vključevati dokumentacijo, ki dokazuje:

- ustrezno validacijo proizvodnega procesa,
- zanesljivo kontrolo procesa,
- povezavo med končnim testiranjem in medprocesno kontrolo (prevzemni kriteriji za odobritev morajo biti potrjeni),
- izbor medprocesnih testov oziroma zahtev na osnovi validacijskega poročila,
- jasno zapisane postopke ukrepanja v primeru odobritve oziroma zavrnitve,
- zgodovinske podatke izdelanih serij (27).

Večina dokumentov opisuje vpeljavo parametričnega sproščanja pri sterilnih izdelkih; t.j. opustitev testa sterilnosti pri končni analizi serije izdelka. Vendar se vedno pogosteje omenja uporaba parametričnega sproščanja tudi pri drugih farmacevtskih oblikah npr. pri tabletah. Pri proizvodnji tablet lahko uporabljamo kot osnovo parametričnega sproščanja medprocesno testiranje enakomernosti mase, trdnosti, krušljivosti in razpadnosti. Poleg omenjenih testov se lahko uporabljajo tudi kemijske metode (npr. NIR, ramanska spektroskopija za in-line spremljanje velikosti delcev, vsebnosti, homogenosti, vsebnosti vode... (31).

V najnovejši smernici »Guideline on Real time release (RTR) testing je ponovno poudarjena možnost uporabe RTR testiranja tudi pri drugih farmacevtskih oblikah; npr. tabletah. Smernica navaja, da je potrebno v vlogi za odobritev RTR testiranja navesti dovolj podatkov, pridobljenih tako s končnim testiranjem kot z RTR testiranjem v določenem obdobju. Ko je RTR testiranje odobreno, je potrebno pri sprostitvi serije upoštevati RTR testiranje odobrenega parametra. V primeru neustreznega rezultata ali rezultata izven trenda je potrebno pristopiti k raziskavi tega rezultata; ne smemo ga nadomestiti s končno kontrolo parametra. Odločitev o sprostitvi serije mora temeljiti na raziskavi RTR rezultata in mora biti v skladu z odobreno registracijsko dokumentacijo in trenutnimi GMP zahtevami.

Smernica poudarja, da v primeru tabletiranja lahko procesni parametri, (kot so npr. enakomernost mase, trdnost, razpadnost...), ki jih testirajo v določenih časovnih intervalih med proizvodnjo, uspešno nadomestijo testiranje teh parametrov pri končni analizi izdelka. Na ta način serijo ocenimo celo z večjo zanesljivostjo, ker so parametri testirani na precej večjem številu vzorcev (41).

3. NAMEN DELA

V farmacevtski industriji se za sproščanje serij končnega izdelka kot podlaga še vedno uporablja analiza končnega izdelka na osnovi reprezentativnega vzorčenja. Zato je naš glavni namen naloge, da izvedemo statistično analizo rezultatov medprocesne kontrole in ovrednotimo proces ter primerjamo rezultate medprocesne kontrole z rezultati končne kontrole in tako postavimo temelje za vpeljavo parametričnega sproščanja. V ta namen bomo:

- izvedli pregled zagotavljanja kakovosti pri proizvodnji končnih izdelkov in na osnovi vrednotenja procesov potrdili njihovo kakovost,
- predstavili medprocesno kontrolo v proizvodnji in rezultate medprocesne kontrole statistično ovrednotili,
- na podlagi rezultatov statistične kontrole ocenili stabilnost, sposobnost in kakovost procesov izdelave izdelkov,
- primerjali rezultate medprocesne kontrole z rezultati končne kontrole.

Za ovrednotenje proizvodnega procesa bomo uporabili statistično obdelavo podatkov in parametre, s katerimi bomo ocenili kakovost procesa. Kakovosten proces je namreč predpogoj, da lahko razmišljamo v smeri zamenjave končne kontrole z medprocesno kontrolo izvedeno med samo proizvodnjo izdelka. Uporabili bomo statistično obdelavo in statistične teste, ki nam podajo relevantne podatke za oceno procesa:

- Za oceno stabilnosti procesa bomo uporabili kontrolno karto. Uporabili bomo $\bar{X}$ - R kontrolno karto, pri kateri v časovnih intervalih vzorčimo n enot, izračunamo srednjo vrednost vzorca ($\bar{X}$) in razpon (R) ter rezultate vnašamo v kontrolno karto.
- Za oceno sposobnosti procesa bomo uporabili izračun indeksa sposobnosti procesa (C_p), s katerim izražamo potencialno sposobnost procesa in izračun indeksa centriranosti procesa (C_{pk}), s katerim izražamo dejansko sposobnost procesa
- Primerjavo rezultatov medprocesne kontrole s končno kontrolo bomo ovrednotili pri proizvodnji tablet. Uporabili bomo tako parametrične kot neparametrične statistične teste, ker distribucija parametrov še ni poznana.

4. MATERIALI IN METODE

4.1. IZBIRA IZDELKA IN TESTOV ZA PREVERJANJE MOŽNOSTI VPELJAVE PARAMETRIČNEGA SPROŠČANJA

Za ovrednotenje postopka procesa in primerjavo medprocesnih rezultatov s končnimi rezultati smo izbrali izdelek, ki ga bomo v nalogi imenovali TABLETE 2,5 mg. Ovrednotili bomo 23 serij izdelka, ki so bile proizvedene v obdobju od 01/2009 do 01/2010. Izdelek sodi med novejšje izdelke. Začeli smo ga proizvajati v letu 2005, ko smo ga uspešno lansirali na trg.

Tabela 1: Pregled regulatorno potrjene specifikacije za TABLETE 2,5 mg

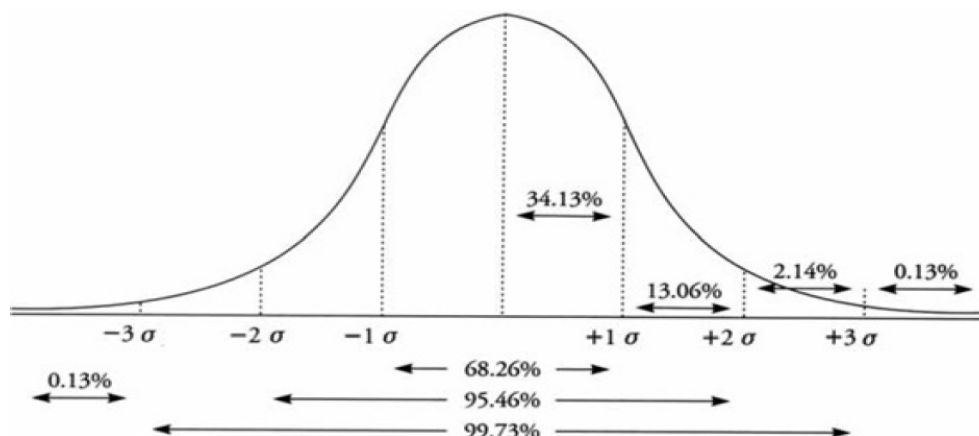
NAZIV TESTA	SPECIFIKACIJA
Opis	Neobložene, ovalne tablete, rahlo rumene barve s posnetimi robovi
Razpadnost	≤ 15 (min v vodi $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$)
Trdnost	≥ 30 (Newton)
Povprečna masa	190 - 210 (mg)
Enakomernost mase	18/20 tablet $\pm 7,5\%$; 2/20 tablet $\pm 15\%$
Krušljivost	$\leq 1,0$ (%)
Raztapljanje učinkovine	≥ 80 (%) predpisane vsebnosti v 30 min)
Istovetnost učinkovine	Mora ustrezati testu
Sorodne substance (nečistote)	$\leq 0,5$ (%)
Sorodne substance - neidentificirane posamezno	$\leq 0,1$ (%)
Sorodne substance - skupno	$\leq 1,0$ (%)
Vsebnost učinkovine	95,0 - 105,0 %
Enakomernost odmernih enot - enakomernost vsebnosti učinkovine	$\leq 15,0$

Za vrednotenje procesa in primerjavo rezultatov smo izbrali test **enakomernosti mase** ter test **razpadnosti**. Oba testa se izvajata kot del medprocesne kontrole med proizvodnjo serije ter pri končni kontroli serije po predpisani specifikaciji.

4.2. UPORABA STATISTIČNIH METOD PRI PREVERJANJU KAKOVOSTI PROCESOV OZIROMA IZDELKOV

4.2.1. Povprečna vrednost in standardna deviacija

Najosnovnejši način obdelave podatkov je izračun aritmetične vrednosti in standardne deviacije. μ predstavlja aritmetično vrednost na zvončasti – Gaussovi krivulji, σ pa normalno predstavlja nek raztros na krivulji do t. i. prevoja in se imenuje standardna deviacija (odklon). Srednja vrednost določa trenutno stanje procesa oz. stanje pri dokončani seriji. Srednja vrednost leži tam, kjer so vrednosti najpogostejše. Standardni odklon je parameter porazdelitve, ki določa, kakšen je raztros merjenih vrednosti okoli srednje vrednosti, določa torej trenutni raztros procesa oz. končane serije. Standardna deviacija geometrično določa oddaljenost točke prevoja Gaussove krivulje od srednje vrednosti. Oba parametra navadno vnaprej nista poznana, oceniti ju je potrebno iz vzorcev.



Slika 11: Prikaz Gaussove krivulje in standardnega odklona (52)

Na sliki 11 je prikazana normalna razporeditev. Vidimo, da se pri normalni razporeditvi v intervalu:

- $\mu \pm 1 \sigma$ nahaja 68,3% vseh rezultatov,
- $\mu \pm 2 \sigma$ 95,5% vseh rezultatov,
- $\mu \pm 3 \sigma$ 99,7% vseh rezultatov.

4.2.2. Statistične kontrolne karte

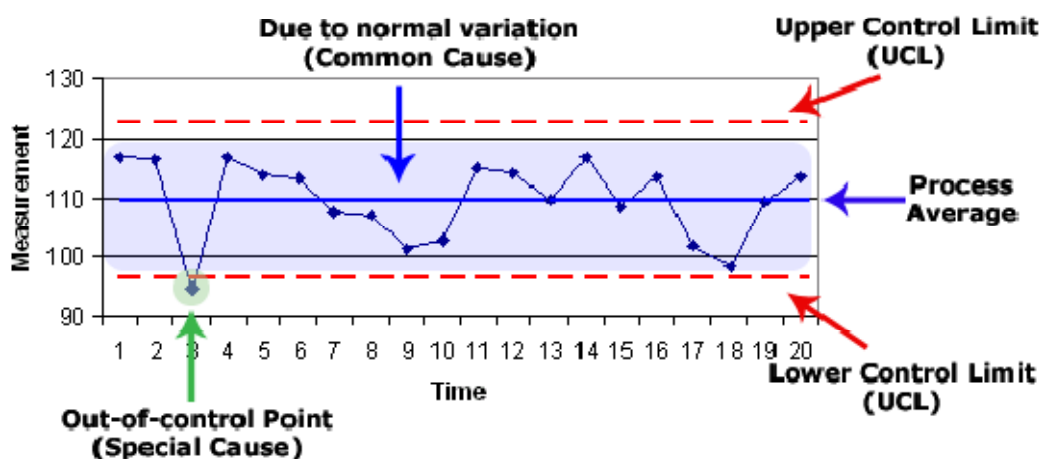
Kontrolne karte so v praksi široko preizkušeno statistično orodje za obvladovanje procesov, ki na nazoren način z grafičnim prikazom kaže potek procesa. Obstaja veliko vrst in tipov kontrolnih kart prilagojenih posebnim zahtevam in potrebam.

Statistična kontrolna karta je sestavljena iz:

- sredinske črte – CL – center line (predstavlja povprečno vrednost parametrov),
- zgornje kontrolne meje – ZKM = UCL – upper control limit,
- spodnje kontrolne meje – SKM = LCL – lower control limit.

Na abscisi kontrolne karte so navedene zaporedne številke vzorcev, na ordinati pa vrednosti izmerjenega parametra v ustrezni enoti. Statistične kontrolne karte (primer Shewhartove kontrolne karte na sliki 12) in izračune zgornje in spodnje kontrolne meje lahko uporabljamo za ovrednotenje rezultatov medprocesne kontrole, retrospektivnih rezultatov in validacije procesa.

Na osnovi izračunanih povprečnih vrednosti in standardne deviacije lahko določimo SKM in ZKM. Ti meji pa morata biti vedno ožji kot specifikacijski meji.



Slika 12: Shewhartova kontrolna karta, kot primer spremljanja kakovosti procesa

Izračun kontrolnih mej pri $\bar{X} - R$ kontrolni karti za variable

Osnovno vodilo za izračun kontrolnih mej je $\pm 3\sigma$ glede na srednjo linijo. Kontrolne meje lahko izračunamo s pomočjo točno definiranih formul, kar je precej zamudno in nepraktično. S pomočjo tabele konstant (tabela 2) in formul (tabela 3) lahko precej poenostavimo računanje kontrolnih mej (53).

Tabela 2: Konstante za izračun kontrolnih mej in faktor konverzije in formule

velikost vzorca	grafikon za povprečja $\bar{x}$		grafikon za standardne odklone s		grafikon za razpone R		faktor konverzije
	konstante		konstante		konstante		
n	A_2	A_3	B_3	B_4	D_3	D_4	d_2
2	1,880	2,659	0	3,267	0	3,267	1,128
3	1,023	1,954	0	2,568	0	2,574	1,693
4	0,729	1,628	0	2,266	0	2,282	2,059
5	0,577	1,427	0	2,089	0	2,114	2,326
6	0,483	1,287	0,030	1,970	0	2,004	2,534
7	0,419	1,182	0,118	1,882	0,076	1,924	2,704
8	0,373	1,099	0,185	1,815	0,136	1,864	2,847
9	0,337	1,032	0,239	1,761	0,184	1,816	2,970
10	0,308	0,975	0,284	1,716	0,223	1,777	3,078
11	0,285	0,927	0,321	1,679	0,256	1,744	3,173
12	0,266	0,886	0,354	1,646	0,283	1,717	3,258
13	0,249	0,850	0,382	1,618	0,307	1,693	3,336
14	0,235	0,817	0,406	1,594	0,328	1,672	3,407
15	0,223	0,789	0,428	1,572	0,347	1,653	3,472
16	0,212	0,763	0,448	1,552	0,363	1,637	3,532
17	0,203	0,739	0,466	1,534	0,378	1,622	3,588
18	0,194	0,718	0,482	1,518	0,392	1,608	3,640
19	0,187	0,698	0,497	1,503	0,403	1,597	3,689
20	0,180	0,680	0,510	1,490	0,415	1,585	3,735
21	0,173	0,663	0,523	1,477			3,778
22	0,167	0,647	0,534	1,466			3,819
23	0,162	0,633	0,545	1,455			3,858
24	0,157	0,619	0,555	1,445			3,895
25	0,153	0,606	0,565	1,435			3,930
26	0,148	0,594	0,574	1,426			3,964
27	0,144	0,583	0,582	1,418			3,996
28	0,141	0,572	0,590	1,410			4,027
29	0,137	0,562	0,597	1,403			4,056
30	0,134	0,552	0,604	1,396			4,085

Tabela 3: Formule za izračun kontrolnih mej s pomočjo konstant za povprečje, standardni odklon in razpon

<i>Povprečje</i>	<i>Standardni odkloni</i>	<i>Razponi</i>
$SKM_{\bar{X}} = \bar{\bar{X}} - A_2 \cdot \bar{R}$ $ZKM_{\bar{X}} = \bar{\bar{X}} + A_2 \cdot \bar{R}$	$SKM_{\sigma} = B_3 \cdot \bar{S}$ $ZKM_{\sigma} = B_4 \cdot \bar{S}$	$SKM_R = D_3 \cdot \bar{R}$ $ZKM_R = D_4 \cdot \bar{R}$
$SKM_{\bar{X}} = \bar{\bar{X}} - A_3 \cdot \bar{S}$ $ZKM_{\bar{X}} = \bar{\bar{X}} + A_3 \cdot \bar{S}$		

Za lažje računanje kontrolnih mej so na voljo konstante, ki so izračunane na podlagi predhodno poznanih podatkov. Poznamo več različnih konstant, ki se razlikujejo glede na namen uporabe. Konstante A_2 , D_3 , D_4 se uporabljajo za izračun kontrolnih mej za $\bar{X} - R$ kontrolne karte, konstante A_3 , B_3 , B_4 pa za izračun kontrolnih mej za $\bar{X} - S$ kontrolne karte. Konstanta d_2 se uporablja za izračun standardne deviacije za $\bar{X} - R$ kontrolne karte. Vrednosti konstant so odvisne od velikosti vzorca.

Razlaga kontrolnih kart (56, 60)

Kontrolne karte nam pomagajo oceniti kakovost procesa. Stabilen proces v primeru Shewarthose karte ima naslednje karakteristike:

- večina točk je blizu srednje vrednosti, samo nekaj rezultatov leži bližje kontrolnih mej,
- redke naključne točke se nahajajo izven kontrolnih mej,
- točke so distribuirane naključno, brez grupiranja in trendov,
- na obeh straneh srednje vrednosti je približno enako število točk,
- ne pojavlja se noben poseben vzorec obnašanja.

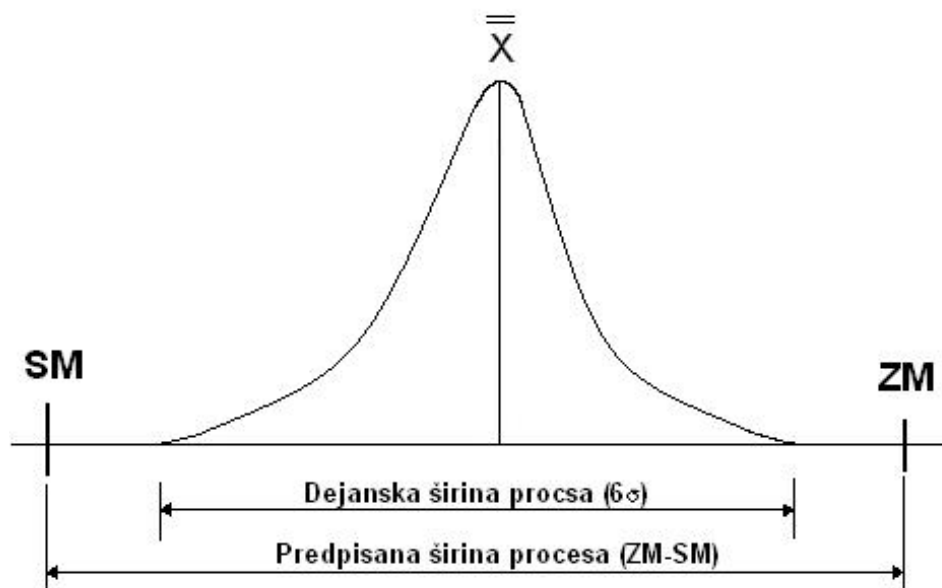
V primeru pojava procesov, ki kažejo na pojav neobičajnih vzrokov variiranja, je potrebno ukrepati v smeri raziskave vzroka za odstopanje in iskanja ustreznih rešitev. Nekaj takih primerov:

- če v kontrolni karti sedem ali več zaporednih točk narašča oz pada govorimo o trendu,
- če v kontrolni karti osem ali več zaporednih točk leži na eni strani sredinske črte,
- če ena točka leži izven kontrolne meje, je potrebno najti vzrok, sicer to točko smatramo kot pravo vrednost in na novo postavimo kontrolne meje.

4.2.3. Indeksi za izračun stabilnosti in sposobnosti procesa (54)

Zmogljivost procesa je merljiva lastnost procesa, izražena kot indeks sposobnosti procesa (C_p) ali kot indeks dejanske sposobnosti procesa (C_{pk}).

1. INDEKS SPOSOBNOSTI PROCESA C_p – potencialna sposobnost procesa



Slika 13: Shema za izračun indeksa sposobnosti procesa

Indeks Cp kaže razmerje med predpisano širino procesa (tolerančnega območja) in dejansko širino porazdelitve procesa (6σ), kot sledi iz spodnje enačbe:

$$Cp = \frac{ZM - SM}{6\sigma}$$

ZM = zgornja specifikacijska meja

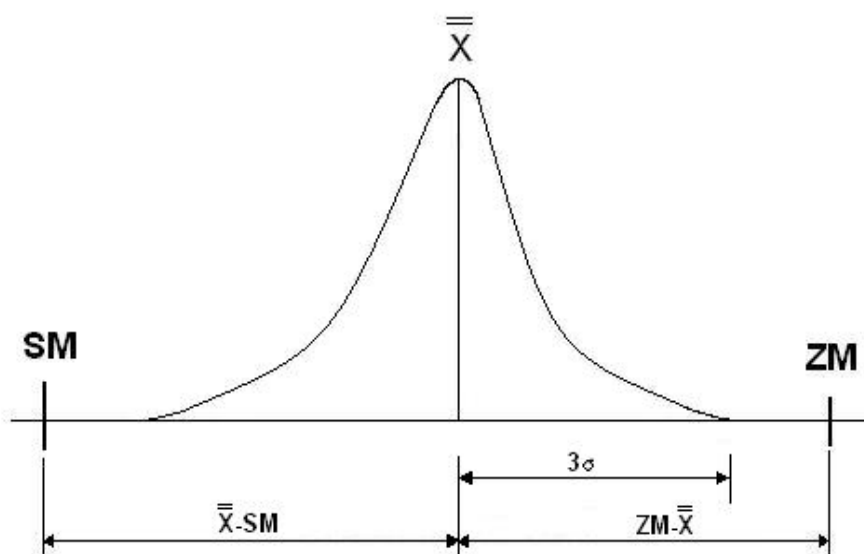
SM = spodnja specifikacijska meja

ZM – SM = predpisana širina procesa

6σ = dejanska širina procesa

Predpisana širina procesa je območje med spodnjo in zgornjo specifikacijsko mejo, območje dejanske širine (6σ) mora biti znotraj specifikacijskih mej, zato je to območje ožje od predpisane širine. Indeks sposobnosti procesa Cp nam pove, kako dober je proces lahko.

2. INDEKS CENTRIRANOSTI PROCESA Cpk – dejanska sposobnost procesa



Slika 14: Shema za izračun indeksa centriranosti procesa

Indeks centriranosti C_{pk} nam pove, kako dober je proces v resnici. Indeks C_{pk} kaže razmerje med razliko specifikacijske meje in povprečne aritmetične sredine dobljenih podatkov in polovico dejanske širine porazdelitve procesa (3σ):

$$C_{pk_1} = \frac{ZM - \bar{X}}{3\sigma}$$

$$C_{pk_2} = \frac{\bar{X} - SM}{3\sigma}$$

Pri tem obstajata dva indeksa centriranosti, prvi glede na zgornjo specifikacijsko mejo (C_{pk_1}) in drugi glede na spodnjo specifikacijsko mejo (C_{pk_2}). V primeru centriranega procesa je $C_{pk_1} = C_{pk_2}$. Sicer je merodajen tisti indeks, ki je nižji. Proces je premaknjen proti meji specifikacije nižje vrednosti indeksa. Večja, kot sta indeksa C_p in C_{pk} , manjša je količina produkta izven specifikacijskih mej. Indeks C_p in C_{pk} naj bi bila najmanj 1,33. Če je proces centriran, je C_{pk} enak C_p , če se pomika proč od ciljne vrednosti, postane manjši od C_p .

4.2.4. Statistični testi za primerjavo povprečnih vrednosti rezultatov

Uporabili smo parametrični t – test in neparametrični Wilcoxonov test predznačenih rangov. Postavili smo ničelno hipotezo H_0 , ki pravi, da je parameter $q = q_0$, proti alternativni hipotezi H_1 , ki pravi $q \neq q_0$, na stopnji značilnosti testa $\alpha = 0,05$. Na osnovi tega pri preizkusu značilnosti ničelno hipotezo H_0 :

- bodisi zavrnamo,
- bodisi ne zavrnamo.

Ničelna hipoteza je, da ni sistematičnih razlik med dvema metodama. Če to drži, razlika med $\bar{X}_1$ in $\bar{X}_2$ ne sme biti signifikantno različna od 0.

4.3. IZVAJANJE MEDPROCESNE KONTROLE MED TABLETIRANJEM

Izvajanje medprocesne kontrole med tabletiranjem je predpisano s standardnim operativnim postopkom (SOP). Namen postopka je zagotoviti izvajanje medprocesne kontrole v skladu z zahtevami tehnološkega postopka (TP), zahtevami dobre proizvodne prakse (DPP=GMP) in navodili za uporabo programske opreme za procesno kontrolo v fazi tabletiranja. Cilj postopka je zagotoviti predpisano kakovost jeder oz. tablet ves čas tabletiranja izdelka.

V laboratoriju za procesno kontrolo v obratu za proizvodnjo tablet izvajamo pri fazi tabletiranja naslednje medprocesne kontrole:

- kontrola mase in videza,
- kontrola trdnosti, premera, debeline,
- kontrola krušljivosti,
- kontrola razpadnosti.

Obvezno je potrebno izvesti vse medprocesne kontrole ob zagonu stroja na začetku tabletiranja serije ter po odpravljeni okvari stroja ne glede na časovni interval.

Za primerjavo rezultatov medprocesne kontrole z rezultati končne kontrole smo izbrali test enakomernosti mase in test razpadnosti tablet.

4.3.1. Enakomernost mase

Kontrola mase in videza se izvaja vsako uro - najmanj 6x v izmeni (če tabletiranje poteka celo izmeno), dovoljen odstop ± 20 min. Vsak večji časovni izostanek moramo opravičiti pri prvi naslednji meritvi v rubriki "opomba k meritvi". Dovoljeni so odstopi znotraj tehnoloških meja, ter 2/20 jeder oz. tablet je lahko znotraj analitskih meja. Analitska meja je za eno stopnjo višja od tehnološke (npr. če je tehnološka meja 5 %, je analitska meja 7,5 %). V primeru neustrezne meritve (3 odstopi izven tehnoloških meja oz. že en odstop izven analitskih meja) po odpravi napake oz. po popravilu zmesi, moramo merjenje mase ponoviti. Maso in videz običajno preverimo na 20 tabletah oz. jedrih, razen ob zagonu stroja na začetku tabletiranja serije, kjer je število meritev odvisno od števila žigov na tabletirki. Mase ni

potrebno kontrolirati vsako uro pri izdelkih, ki se tabletirajo na tabletirkah, ki imajo lastno procesno enoto za kontrolo mase, trdnosti, debeline in premera. Kontrolo mase v laboratoriju izvedemo na začetku tabletiranja in najmanj 2x na izmeno. Izpise kontrol s tabletirk prilagamo k proizvodni dokumentaciji.

Pri merjenju mase razporedimo jedra oz. tablete (≥ 20) na avtomatski krmilnik Mettler LV 11 s pripadajočo tehtnico Mettler XP 204 in potrdimo izvajanje meritve. V primeru odstopa od predpisanih vrednosti (rdeče oz. rumeno obarvano) je kontrolor dolžan prekiniti tabletiranje in obvestiti tehnika, ta pa tehnologa oz. vodjo obrata, ki ustrezno ukrepa (45).

4.3.2. Razpadnost

Kontrola razpadnosti izvajamo vsaj 2x v izmeni (če tabletiranje poteka celo izmeno) – v začetku delovne izmene in v drugi polovici izmene oziroma po ustavitvi tabletirke (okvara stroja ali po ustavitvi zaradi drugega vzroka), če se spremenijo nastavitveni parametri. V primeru težav pri tabletiranju oz. odstopanju v kakovosti zmesi, ki ima za posledico nihanje vrednosti trdnosti, povečanje krušljivosti oz. podaljšanje časa razpadnosti, merjenje ponovimo večkrat. V primeru neustrezne meritve (vsako odstopanje od predpisanih mej pri trdnosti, raztrošnosti, oz. razpadnosti) merjenje ponovimo takoj, ko je odpravljena napaka na tabletirki oz. je popravljena zmes.

Tablete oz. jedra vzorčimo v čisto in suho vzorčno posodo označeno z odgovarjajočo etiketo – glede na naziv materiala, serijo in tabletirko. Upoštevati moramo časovni predpis vzorčenja. Vzorce po posameznih tabletnih boksih v označene vzorčne posode pobere kontrolor. Vzorčimo direktno izpod tabletirke oz. izpod odpraševalca. Pobran in pokrit vzorec prinesemo v laboratorij za izvajanje medprocesne kontrole in takoj pričnemo z meritvami. Tablete oz. jedra po končanih medprocesnih meritvah zavržemo v posodo za nevarne odpadke, skupaj s preostalo količino vzorca, ki ni bila porabljena za meritve.

Merjenje razpadnosti vedno izvajamo ročno. V košarico aparature za merjenje razpadnosti v vsako od 6 tub damo po eno tableto oz. jedro, ter jih prekrijemo z luknjičastim diskom in vklopimo aparaturo. V čašo (1000ml) damo košarico s tabletami oz. jedri, ki se med meritvijo

spušča in dviga iz posode s prečiščeno vodo segreto na $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$. V čašo nalijemo toliko prečiščene vode, da je mreža košarice najmanj 15 mm pod površino vode, ko je košarica v najvišjem položaju in 25 mm nad dnom čaše, ko je košarica v najnižjem položaju. Meritev je končana, ko se tableta oz. jedro razpusti in se luknjičasti disk prilega mrežastemu dnu košarice. Odčitamo čas na aparaturi in v ustrezno polje v programu vnesemo najdaljši čas razpadnosti merjenih šestih tablet. Košarico aparature in 6 tub po končani meritvi speremo z prečiščeno vodo in pustimo, da se posušijo.

Ob koncu izmene kontrolor očisti vse aparature in izpiše Zapisnike medprocesne kontrole – po izmeni za vse izdelke, ki so jih tabletirali. Zapisnike medprocesne kontrole – za serijo izpišemo po zaključitvi delovnega naloga (45).

4.4. IZVAJANJE TESTOV PRI KONČNI KONTROLI

4.4.1. Enakomernost mase

Določevanje povprečne mase in variiranja mas je opisano v splošnem analiznem postopku, kjer je opisano izvajanje analize skladno z evropsko farmakopejo, poglavje 2.9.5., s ciljem pravilnega določanja mas in variiranja mas tablet in ostalih farmacevtskih oblik (57).

Tehtamo na analitski tehtnici. Individualno tehtamo 20 naključno izbranih enot.

Vrednotenje:

- izračunamo povprečno maso 20-ih tablet,
- izračunamo odstopanja mase posameznih tablet v % glede na povprečno maso.

Minimalna določena masa: $\text{odstopanje v \%} = (m_{\min} * 100 / m_{\text{povp.}}) - 100$

Maksimalna določena masa: $\text{odstopanje v \%} = (m_{\max} * 100 / m_{\text{povp.}}) - 100$

Odstopanje mase tablet je predpisano v analiznem postopku oziroma v tabeli 4.

Tabela 4: Dovoljena odstopanja glede na povprečno maso tablet

<i>Farmacevtska oblika</i>	<i>Povprečna masa</i>	<i>Dovoljeno odstopanje (%)</i>
Tablete (neobložene ali filmsko obložene)	80mg ali manj	10
	Več kot 80mg in manj kot 250mg	7,5
	250mg ali več	5

**če je povprečna masa 40mg ali manj, ne izvajamo testa enakomernosti mase, ampak test enakomernosti vsebnosti (2.9.6.)*

Zahteva:

Max 2/20 enot lahko odstopata od povprečne mase za več kot je dovoljeno odstopanje (%).
0/20 enot ne sme odstopati od povprečne mase za več kot dvakratno dovoljeno odstopanje.

Podajanje rezultatov:

Navedemo največje odstopanje v + (%) in največje odstopanje v – (%). Če je odstopanje večje od dovoljenega, navedemo poleg največjega odstopa (v + oz. v -) še koliko enot odstopa več kot je dovoljeno. V oklepaju je naveden primer zapisa rezultata, ko 2 tableti v + odstopata za več kot 7,5%: (+8,5% 2/20 ; -7,4%).

4.4.2. Razpadnost

Izvajanje testa razpadnosti je predpisano s standardnim analiznim postopkom (SAP), ki je povzet po evropski farmakopeji (58).

Preskus razpadnosti tablet določa, ali tablete razpadejo v predpisanem času v mediju pri navedenih eksperimentalnih pogojih.

Tablete razpadejo, če :

- na mrežici po pretečenem času analize ni usedline, ali
- če na mrežici ostane usedlina, ki je sestavljena iz mehke mase, brez očitnih trdnih, neomočenih jeder, ali
- če na mrežici ostanejo samo delci obloge (pri obloženih tabletah).

Metoda za razpadnost tablet normalne velikosti:

V vsako od šestih cilindričnih steklenih cevk damo eno tableto, če je predpisano, dodamo diske in začnemo z analizo. Po predpisanem času analizo ustavimo, košarico dvignemo iz medija in preverimo stanje tablet. Tablete ustrezajo predpisom, če vse tablete razpadejo. V primeru, da imamo aparaturo, kjer se naprava sama ustavi, ko tablete razpadejo, analizo lahko prekinemo pred predpisanim časom.

Vrednotenje:

Če tablete ne ustrezajo, ker so se prilepile na diske, preskus ponovimo s šestimi novimi tabletami brez uporabe diskov. Tablete ustrezajo zahtevam, če je vseh šest tablet razpadlo. Specifikacija je predpisana z veljavnim analiznim postopkom, ki je v skladu z registrirano specifikacijo.

5. REZULTATI IN RAZPRAVA

Z raziskavo procesov zagotavljanja kakovosti in primerjavo rezultatov medprocesne kontrole z rezultati končne kontrole, smo želeli pokazati možnost za vpeljavo parametričnega sproščanja serij končnega izdelka.

Na izbranem izdelku TABLETE 2,5 mg smo na 23 serijah izvedli pregled rezultatov testov enakomernosti mase ter razpadnosti. Pregledali smo rezultate medprocesne kontrole ter končne kontrole ter s pomočjo statistične obdelave rezultatov ocenili tehnološki proces.

5.1. ANALIZA REZULTATOV MEDPROCESNE KONTROLE

V tabeli 5 in tabeli 6 so prikazane predpisane zahteve in rezultati medprocesne kontrole za enakomernost mase ter razpadnost tablet.

Tabela 5: Zahteve in rezultati medprocesne kontrole

Enakomernost mase						
Serijska	Zahteve (g)			Rezultat (g)		
	min	predpisana	max	povprečje	min	max
1	0,1900	0,2000	0,2100	0,2007	0,1972	0,2034
2	0,1900	0,2000	0,2100	0,1997	0,1976	0,2026
3	0,1900	0,2000	0,2100	0,1990	0,1935	0,2035
4	0,1900	0,2000	0,2100	0,1999	0,1970	0,2049
5	0,1900	0,2000	0,2100	0,2001	0,1956	0,2035
6	0,1900	0,2000	0,2100	0,2012	0,1964	0,2040
7	0,1900	0,2000	0,2100	0,2008	0,1977	0,2038
8	0,1900	0,2000	0,2100	0,1989	0,1965	0,2009
9	0,1900	0,2000	0,2100	0,2012	0,1989	0,2037
10	0,1900	0,2000	0,2100	0,2017	0,1991	0,2055
11	0,1900	0,2000	0,2100	0,1999	0,1974	0,2031
12	0,1900	0,2000	0,2100	0,1998	0,1936	0,2043
13	0,1900	0,2000	0,2100	0,2011	0,1958	0,2061
14	0,1900	0,2000	0,2100	0,2010	0,1943	0,2061
15	0,1900	0,2000	0,2100	0,2002	0,1944	0,2092
16	0,1900	0,2000	0,2100	0,2009	0,1946	0,2054

17	0,1900	0,2000	0,2100	0,2018	0,1963	0,2075
18	0,1900	0,2000	0,2100	0,2016	0,1950	0,2067
19	0,1900	0,2000	0,2100	0,2026	0,1991	0,2064
20	0,1900	0,2000	0,2100	0,2016	0,1988	0,2038
21	0,1900	0,2000	0,2100	0,2019	0,1992	0,2062
22	0,1900	0,2000	0,2100	0,2001	0,1948	0,2052
23	0,1900	0,2000	0,2100	0,2006	0,1971	0,2046

Tabela 6: Zahteve in rezultati medprocesne kontrole

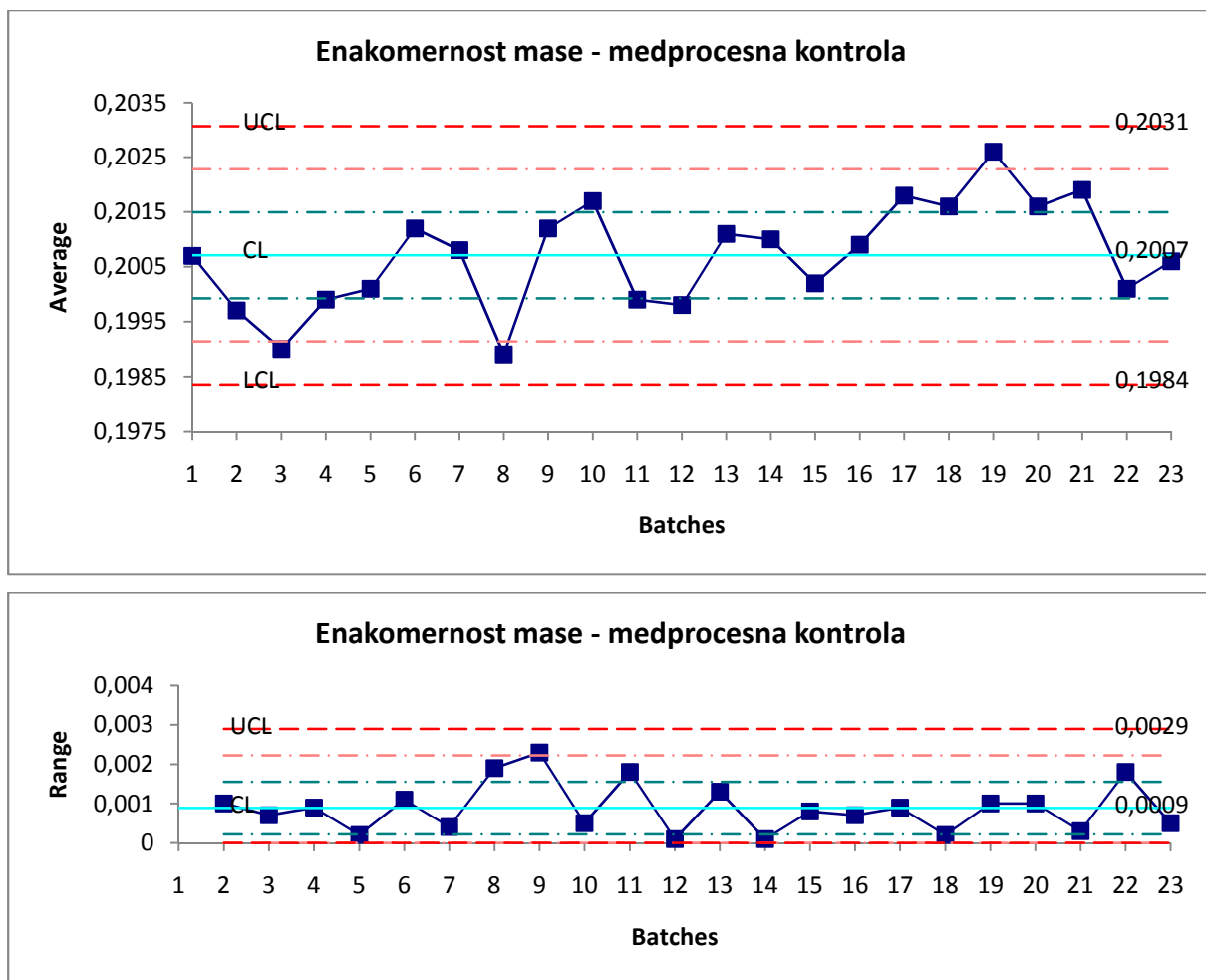
Razpadnost				
Serijska	Zahteve (min)	Rezultat (min)		
	max	povprečje	min	max
1	15	3,000	3,0	3,0
2	15	3,000	3,0	3,0
3	15	2,500	2,0	3,0
4	15	2,000	2,0	2,0
5	15	2,667	2,0	3,0
6	15	2,500	2,0	3,0
7	15	2,000	2,0	2,0
8	15	2,000	2,0	2,0
9	15	2,000	2,0	2,0
10	15	3,000	3,0	3,0
11	15	3,000	3,0	3,0
12	15	2,733	2,0	3,2
13	15	3,000	3,0	3,0
14	15	2,000	2,0	2,0
15	15	3,000	3,0	3,0
16	15	3,000	3,0	3,0
17	15	3,000	3,0	3,0
18	15	3,000	3,0	3,0
19	15	3,500	3,5	3,5
20	15	3,000	3,0	3,0
21	15	3,333	3,0	4,0
22	15	3,000	3,0	3,0
23	15	3,000	3,0	3,0

Vsi rezultati za oba parametra so znotraj zahtevanih predpisanih meja. Med proizvodnjo serij ni bilo odstopanj. Če pride do odstopanja med samo proizvodnjo, je v standardnih operativnih postopkih (SOP-ih), po katerih so izobraženi vsi delavci na liniji, natančno opisan postopek ukrepanja.

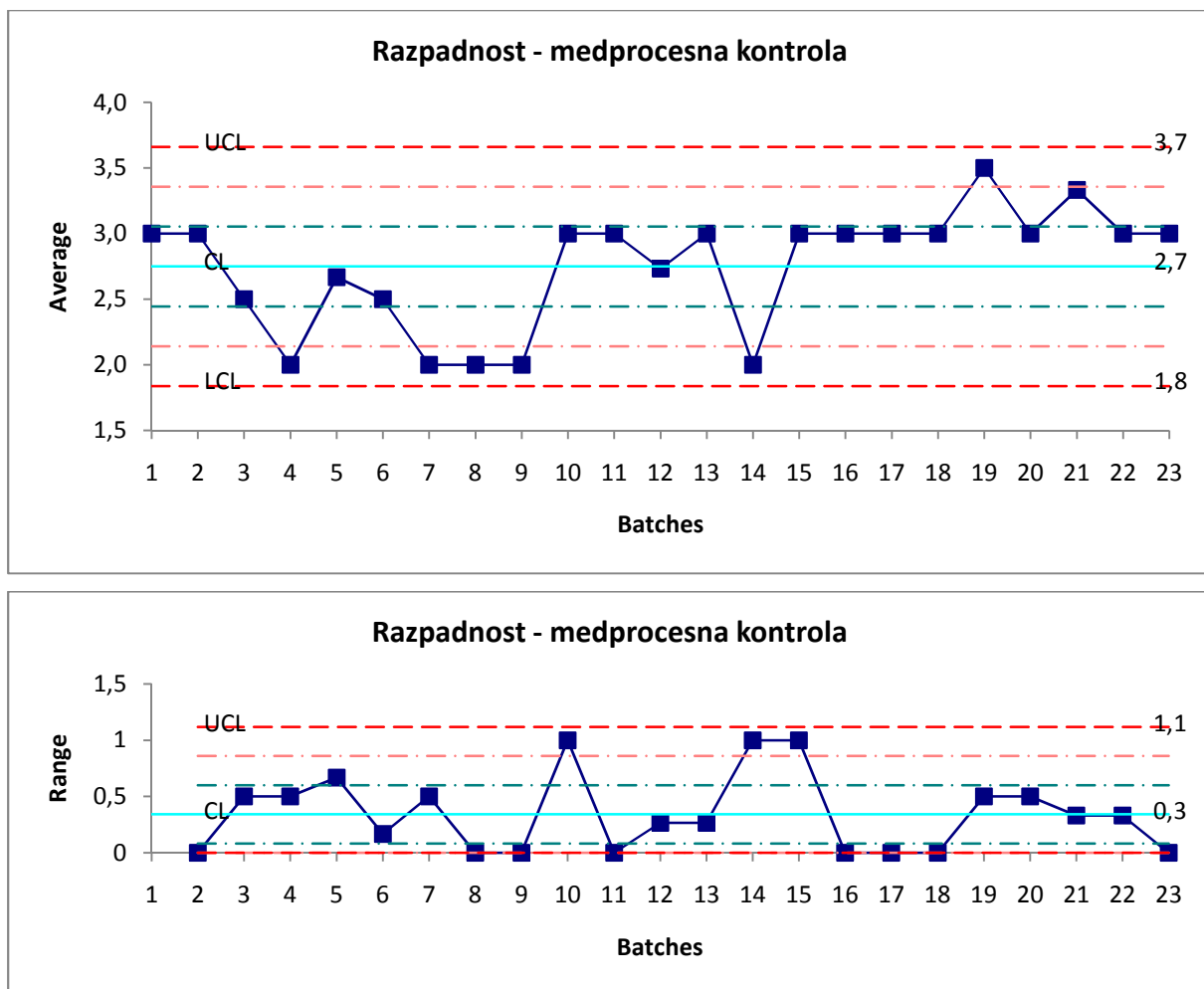
5.1.1. Prikaz kontrolnih kart

Na kontrolnih kartah so označene izračunane kontrolne meje, ki so vedno znotraj specifikacijskih (predpisanih) mej. Specifikacijska zahteva za test enakomernost mase je 0,190g – 0,210g. Specifikacijska zahteva za razpadnost je maksimalno 15 min.

Za natančnejšo oceno tehnološkega procesa smo za oba parametra izdelali $\bar{X}$ - R kontrolne karte (slika 15 in slika 16), s pomočjo katerih vidimo časovni potek procesa in nam je v pomoč pri oceni stabilnosti procesa.



Slika 15: Kontrolna karta za enakomernost mase



Slika 16: Kontrolna karta za razpadnost

Glede na kontrolne karte izdelane na podlagi medprocesnih podatkov obeh parametrov na izdelku, lahko rečemo, da je tehnološki proces vezan na omenjena parametra stabilen. Vsi povprečni rezultati posameznih serij so znotraj specifikacijskih meja. Prav tako so vsi povprečni rezultati meritev ter razpon meritev znotraj izračunanih kontrolnih meja.

5.1.2. Ocena sposobnosti procesa na podlagi indeksa Cp in indeksa Cpk

Sposobnost procesa smo ovrednotili s pomočjo indeksa za oceno sposobnosti (Cp) in indeksa za oceno centriranosti procesa (Cpk). V tabeli 7 in tabeli 8 so prikazani rezultati izračuna faktorjev za oba parametra.

Tabela 7: Prikaz rezultatov za sposobnost in centriranost procesa

Enakomernost mase							
Serija	Rezultati (g)						
	povprečje	min	max	s	R	Cp	Cpk
1	0,2007	0,1972	0,2034	0,0013	0,0062	2,5559	2,3851
2	0,1997	0,1976	0,2026	0,0011	0,0050	3,1292	3,0197
3	0,1990	0,1935	0,2035	0,0023	0,0100	1,4748	1,3247
4	0,1999	0,1970	0,2049	0,0016	0,0079	2,0389	2,0124
5	0,2001	0,1956	0,2035	0,0016	0,0079	2,0501	2,0304
6	0,2012	0,1964	0,2040	0,0018	0,0076	1,8977	1,6646
7	0,2008	0,1977	0,2038	0,0013	0,0061	2,5810	2,3810
8	0,1989	0,1965	0,2009	0,0010	0,0044	3,2144	2,8564
9	0,2012	0,1989	0,2037	0,0008	0,0048	4,0818	3,5954
10	0,2017	0,1991	0,2055	0,0013	0,0064	2,4932	2,0597
11	0,1999	0,1974	0,2031	0,0012	0,0057	2,8528	2,8215
12	0,1998	0,1936	0,2043	0,0022	0,0107	1,4999	1,4735
13	0,2011	0,1958	0,2061	0,0022	0,0103	1,5089	1,3452
14	0,2010	0,1943	0,2061	0,0023	0,0118	1,4189	1,2726
15	0,2002	0,1944	0,2092	0,0023	0,0148	1,4690	1,4433
16	0,2009	0,1946	0,2054	0,0022	0,0108	1,5270	1,3946
17	0,2018	0,1963	0,2075	0,0021	0,0112	1,6102	1,3136
18	0,2016	0,1950	0,2067	0,0021	0,0117	1,5788	1,3297
19	0,2026	0,1991	0,2064	0,0012	0,0073	2,6816	1,9927
20	0,2016	0,1988	0,2038	0,0011	0,0050	3,1142	2,6128
21	0,2019	0,1992	0,2062	0,0010	0,0070	3,2028	2,5868
22	0,2001	0,1948	0,2052	0,0023	0,0104	1,4742	1,4538
23	0,2006	0,1971	0,2046	0,0017	0,0075	1,9396	1,8302

Tabela 8: Prikaz rezultatov za sposobnost in centriranost procesa

Razpadnost							
Serija	Rezultati (min)						
	povprečje	min	max	s	R	Cp	Cpk
1	3,000	3,0	3,0	0,000	0		
2	3,000	3,0	3,0	0,000	0		
3	2,500	2,0	3,0	0,707	1	3,5355	1,1785
4	2,000	2,0	2,0	0,000	0		
5	2,667	2,0	3,0	0,577	1	4,3301	1,5396
6	2,500	2,0	3,0	0,707	1	3,5355	1,1785
7	2,000	2,0	2,0	0,000	0		
8	2,000	2,0	2,0	0,000	0		
9	2,000	2,0	2,0	0,000	0		
10	3,000	3,0	3,0	0,000	0		
11	3,000	3,0	3,0	0,000	0		
12	2,733	2,0	3,2	0,643	1,2	3,8886	1,4172
13	3,000	3,0	3,0	0,000	0		
14	2,000	2,0	2,0	0,000	0		
15	3,000	3,0	3,0	0,000	0		
16	3,000	3,0	3,0	0,000	0		
17	3,000	3,0	3,0	0,000	0		
18	3,000	3,0	3,0	0,000	0		
19	3,500	3,5	3,5	0,000	0		
20	3,000	3,0	3,0	0,000	0		
21	3,333	3,0	4,0	0,577	1	4,3301	1,9245
22	3,000	3,0	3,0	0,000	0		
23	3,000	3,0	3,0	0,000	0		

Večina rezultatov za Cp in Cpk so nad 1,33. Pri testu razpadnost nismo dobili rezultatov Cp in Cpk za vse serije, kar je posledica enakih rezultatov vseh meritev. Tako je izračunana standardna deviacija enaka nič. Posamezni rezultati so rahlo pod 1,33. Vendar so vsi dobljeni rezultati znotraj specifikacijskih zahtev (tabela 1 na strani 35). Lahko rečemo, da je proces stabilen in sposoben, vendar ga je potrebno skrbno spremljati in v primeru kakršnihkoli odstopanj ustrezno ukrepati.

5.2. ANALIZA REZULTATOV KONČNE KONTROLE

V tabeli 9 in tabeli 10 so prikazane zahteve in rezultati končne kontrole za parametra enakomernosti mase in razpadnosti tablet.

Tabela 9: Zahteve in rezultati končne kontrole

Enakomernost mase						
Serija	Zahteve (g)			Rezultat (g)		
	min	predpisana	max	povprečje	min	max
1	0,1900	0,2000	0,2100	0,1983	0,1961	0,1997
2	0,1900	0,2000	0,2100	0,2000	0,1984	0,2018
3	0,1900	0,2000	0,2100	0,2013	0,2003	0,2029
4	0,1900	0,2000	0,2100	0,2016	0,2002	0,2032
5	0,1900	0,2000	0,2100	0,2028	0,2010	0,2054
6	0,1900	0,2000	0,2100	0,2022	0,2002	0,2060
7	0,1900	0,2000	0,2100	0,2013	0,2003	0,2029
8	0,1900	0,2000	0,2100	0,1989	0,1961	0,2009
9	0,1900	0,2000	0,2100	0,2013	0,2001	0,2023
10	0,1900	0,2000	0,2100	0,2014	0,2002	0,2030
11	0,1900	0,2000	0,2100	0,1993	0,1983	0,2013
12	0,1900	0,2000	0,2100	0,2009	0,1979	0,2041
13	0,1900	0,2000	0,2100	0,2007	0,1967	0,2037
14	0,1900	0,2000	0,2100	0,2021	0,1975	0,2055
15	0,1900	0,2000	0,2100	0,2021	0,2003	0,2065
16	0,1900	0,2000	0,2100	0,2003	0,1979	0,2049
17	0,1900	0,2000	0,2100	0,2006	0,1976	0,2048
18	0,1900	0,2000	0,2100	0,2020	0,2002	0,2058
19	0,1900	0,2000	0,2100	0,2020	0,2002	0,2032
20	0,1900	0,2000	0,2100	0,2005	0,1985	0,2023
21	0,1900	0,2000	0,2100	0,2011	0,1997	0,2029
22	0,1900	0,2000	0,2100	0,2009	0,1963	0,2047
23	0,1900	0,2000	0,2100	0,2003	0,1965	0,2037

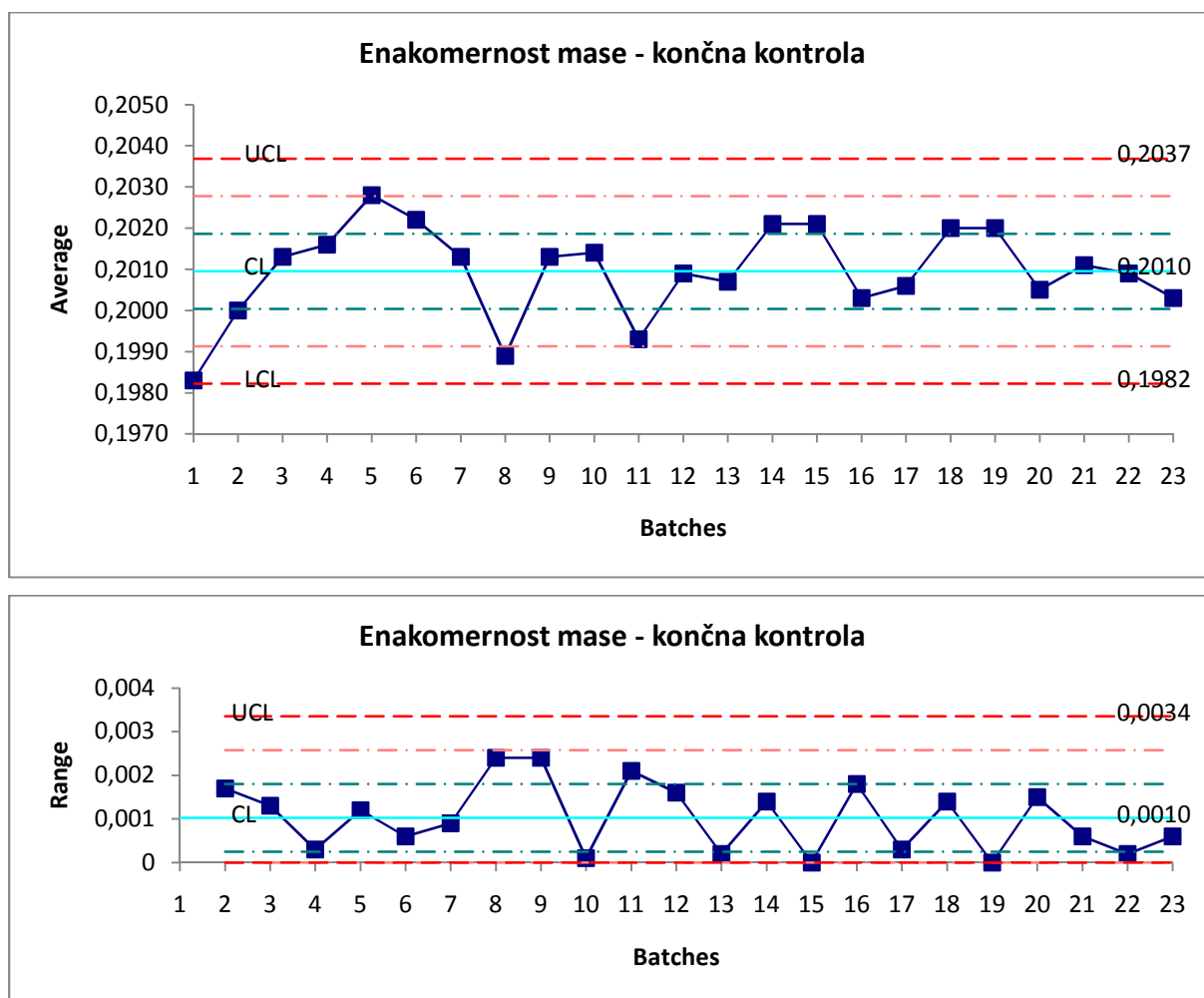
Tabela 10: Zahteve in rezultati končne kontrole

Razpadnost				
Serija	Zahteve(min)	Rezultati (min)		
	max	povprečje	min	max
1	15	2,5	2,0	3,0
2	15	2,5	2,0	3,0
3	15	2,5	2,0	3,0
4	15	2,5	2,0	3,0
5	15	2,5	2,0	3,0
6	15	2,5	2,0	3,0
7	15	4,5	4,0	5,0
8	15	2,5	2,0	3,0
9	15	2,5	2,0	3,0
10	15	2,5	2,0	3,0
11	15	2,5	2,0	3,0
12	15	3,0	2,0	4,0
13	15	3,0	2,0	4,0
14	15	3,0	2,0	4,0
15	15	3,5	3,0	4,0
16	15	4,0	3,0	5,0
17	15	4,0	3,0	5,0
18	15	5,0	4,0	6,0
19	15	2,0	2,0	2,0
20	15	3,5	3,0	4,0
21	15	2,0	2,0	2,0
22	15	2,5	2,0	3,0
23	15	2,5	2,0	3,0

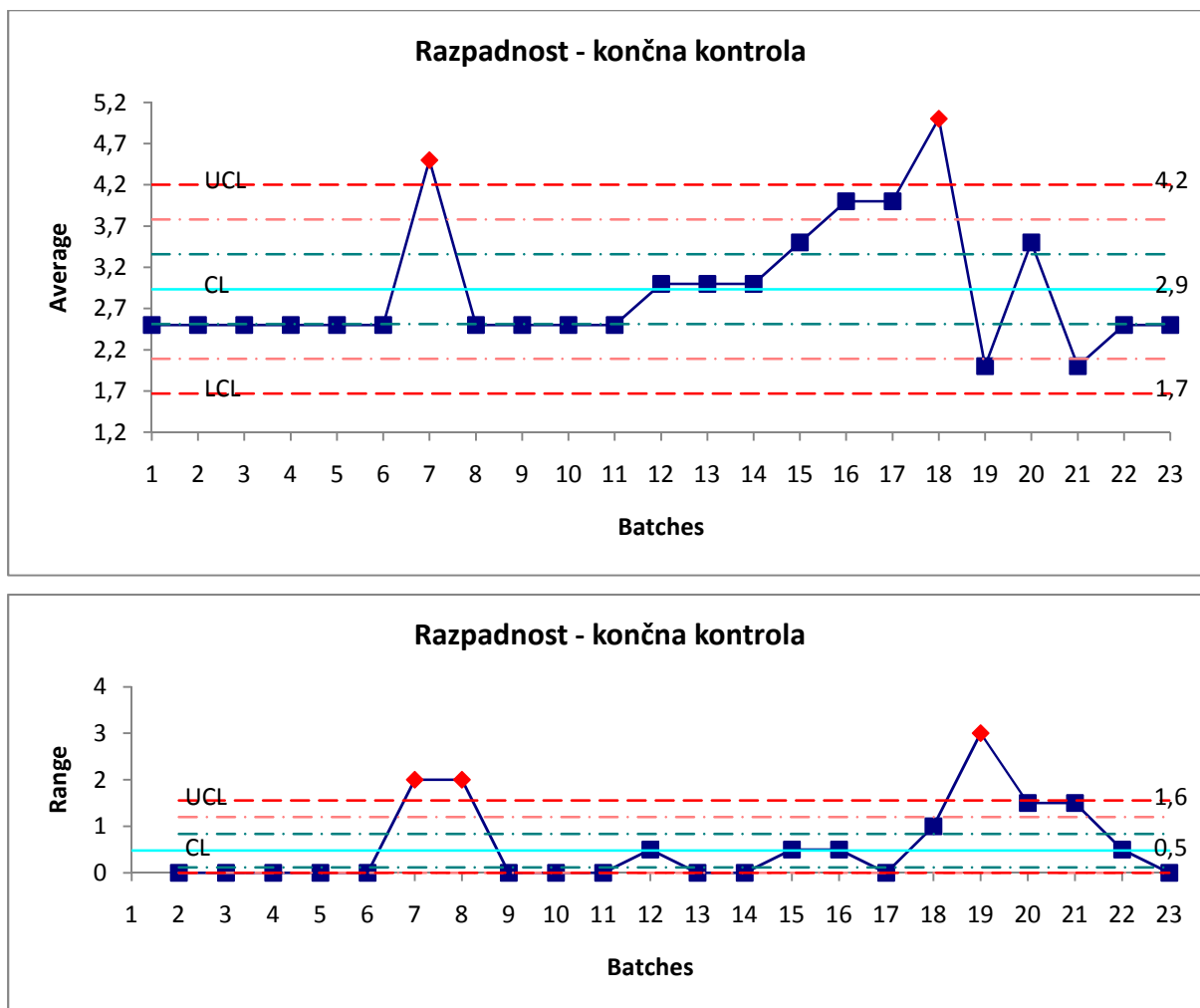
Vsi rezultati končne kontrole so znotraj predpisanih zahtev.

5.2.1. Prikaz kontrolnih kart

Rezultate končne kontrole smo za oba parametra prikazali tudi na $\bar{X}$ - R kontrolni karti (slika 17 in slika 18).



Slika 17: Kontrolni karti za enakomernost mase



Slika 18: Kontrolni karti za razpadnost

Vsi rezultati končne kontrole enakomernosti mase so znotraj predpisanih zahtev, vsi rezultati enakomernosti mase so tudi znotraj kontrolnih meja. Pri testu razpadnosti so vsi rezultati znotraj predpisanih zahtev (zahteva za razpadnost tablet je max 15 min). Najvišji vrednosti za posamezno meritev za razpadnost sta 6 min pri seriji pod zaporedno številko 18 ter 5 min pri serijah pod zaporedno številko 7, 16 in 17 (tabela 10), kar je popolnoma znotraj predpisanih zahtev. Največja povprečna rezultata za razpadnost sta 5 min pri seriji pod zaporedno številko 18 ter 4,5 min pri seriji pod zaporedno številko 7. Ta dva rezultata sta v primerjavi z ostalimi precej različna in tako na kontrolni karti tudi izven kontrolnih meja. Ker sta rezultata znotraj predpisanih meja, pri sami sprostitvi serij nista bila podrobneje obravnavana. Ravno z namenom obravnavanja takih primerov in rezultatov izven trenda je potrebno izdelovati kontrolne karte, ter na ta način spremljati gibanje procesa. Tako lahko zaznamo neustrezno gibanje procesa še preden dobimo rezultat izven specifikacije (OOS – out of specification), kar vodi v zavrnitev serije izdelka.

Prav zato je zelo pomembno, da se v primeru vpeljave parametričnega sproščanja izdelka, proces vedno spremlja s pomočjo predstavljenih statističnih orodij. V primeru nakazanega trenda oziroma rezultata izven kontrolnih meja pa je potrebno obravnavati in raziskati vzroke za takšne rezultate ter sprejeti ustrezne ukrepe.

5.3. PRIMERJAVA REZULTATOV MEDPROCESNE KONTROLE Z REZULTATI KONČNE KONTROLE

Z namenom vpeljave parametričnega sproščanja na podlagi rezultatov medprocesne kontrole smo statistično primerjali rezultate povprečnih vrednosti dobljenih z medprocesno kontrolo in rezultate povprečnih vrednosti končne kontrole. Ker imamo malo podatkov in ker ne poznamo distribucije, smo uporabili tako parametričen kot neparametričen test za ugotavljanje značilnosti razlik med obema načinoma kontrole tablet.

5.3.1. Primerjava rezultatov z uporabo parametričnega t-testa

Najprej smo izračunali aritmetično sredino za posamezno skupino meritev za enakomernost mase (tabela11) in razpadnost (tabela14). Ker gre za ugotavljanje značilnosti razlik med aritmetičnimi sredinami obeh načinov kontrole, smo uporabili parni t-test. Predpostavili smo, da varianca ni različna.

Tabela 11: Povprečne vrednosti rezultatov medprocesne kontrole in končne kontrole

Enakomernost mase		
Serijska	Rezultati medprocesne kontrole (g)	Rezultati končne kontrole (g)
1	0,2007	0,1983
2	0,1997	0,2000
3	0,1990	0,2013
4	0,1999	0,2016
5	0,2001	0,2028
6	0,2012	0,2022
7	0,2008	0,2013
8	0,1989	0,1989
9	0,2012	0,2013
10	0,2017	0,2014
11	0,1999	0,1993
12	0,1998	0,2009
13	0,2011	0,2007
14	0,2010	0,2021
15	0,2002	0,2021
16	0,2009	0,2003
17	0,2018	0,2006
18	0,2016	0,2020
19	0,2026	0,2020
20	0,2016	0,2005
21	0,2019	0,2011
22	0,2001	0,2009
23	0,2006	0,2003

Za izračun smo uporabili parni t-test v programu Excel in parni t-test v statističnem programu SPSS. Rezultati so prikazani v tabeli 12 in tabeli 13 za test enakomernost mase.

Tabela 12: Rezultati parnega t-testa za enakomernost mase (Excel)

	<i>Medprocesna kontrola</i>	<i>Končna kontrola</i>
Mean	0,200708696	0,200952174
Variance	0,000000904	0,000001224
Observations	23	23
Pearson Correlation	0,303781627	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	22	
t Stat	-0,956944079	
P(T<=t) one-tail	0,174497037	
t Critical one-tail	1,717144335	
P(T<=t) two-tail	0,348994074	
t Critical two-tail	2,073873058	

Tabela 13: Rezultati parnega t-testa za enakomernost mase (SPSS)

Paired Samples Statistics				
	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Medprocesna	,200709	23	,0009506	,0001982
Končna	,200952	23	,0011065	,0002307

Paired Samples Correlations			
	N	Correlation	Sig.
Medprocesna & Končna	23	,304	,159

Paired Samples Test								
	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Medprocesna - Končna	-,0002435	,0012202	,0002544	-,0007711	,0002842	-,957	22	,349

Na osnovi rezultatov obeh testov lahko rečemo, da potrdimo H_0 hipotezo (pri stopnji značilnosti $\alpha=0,05$), ki pravi, da med rezultati dobljenimi med procesno kontrolo ter rezultati

končne kontrole za test enakomernost mase ni signifikantnih razlik, kajti verjetnost je v obeh primerih večja od 0,05.

Tabela14: Povprečne vrednosti medprocesne kontrole in končne kontrole

Razpadnost		
Serijska	Rezultati medprocesne kontrole (g)	Rezultati končne kontrole (g)
1	3,000	2,5
2	3,000	2,5
3	2,500	2,5
4	2,000	2,5
5	2,667	2,5
6	2,500	2,5
7	2,000	4,5
8	2,000	2,5
9	2,000	2,5
10	3,000	2,5
11	3,000	2,5
12	2,733	3,0
13	3,000	3,0
14	2,000	3,0
15	3,000	3,5
16	3,000	4,0
17	3,000	4,0
18	3,000	5,0
19	3,500	2,0
20	3,000	3,5
21	3,333	2,0
22	3,000	2,5
23	3,000	2,5

Tabela 15: Rezultati parnega t-testa za razpadnost (Excel)

	<i>Medprocesna kontrola</i>	<i>Končna kontrola</i>
Mean	2,74926087	2,934782609
Variance	0,20895702	0,62055336
Observations	23	23
Pearson Correlation	-0,068492973	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	22	
t Stat	-0,949083017	
P(T<=t) one-tail	0,176444257	
t Critical one-tail	1,717144335	
P(T<=t) two-tail	0,352888514	
t Critical two-tail	2,073873058	

Tabela 16: Rezultati parnega t-testa za razpadnost (SPSS)

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Medprocesna	2,749261	23	,4571182	,0953157
Končna	2,934783	23	,7877521	,1642577

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Medprocesna & Končna	23	-,068	,756

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Medprocesna - Končna	-,1855217	,9374638	,1954747	-,5909115	,2198680	-,949	22	,353

Na podlagi dobljene vrednosti obeh testov lahko tudi za test razpadnosti rečemo, da ni signifikantnih razlik med rezultati dobljenimi v medprocesni kontroli in rezultati končne kontrole.

5.3.2. Primerjava rezultatov z uporabo neparametričnega testa

Razliko med aritmetičnimi sredinami smo preverili še z neparametričnim statističnim Wilcoxonovim testom predznačenih rangov za primerjavo parnih podatkov. Za izračun smo uporabili statistični program SPSS, v katerega smo vnesli podatke iz tabele 11 za enakomernost mase in iz tabele 14 za razpadnost.

Tabela 17: Rezultati Wilcoxonovega testa predznačenih rangov za enakomernost mase:

		Ranks		
		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Končna - Medprocesna	Negative Ranks	10 ^a	10,30	103,00
	Positive Ranks	12 ^b	12,50	150,00
	Ties	1 ^c		
	Total	23		

a. Končna < Medprocesna

b. Končna > Medprocesna

c. Končna = Medprocesna

Test Statistics ^b	
	Končna - Medprocesna
Z	-,764 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	,445

a. Based on negative ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

Tabela 18: Rezultati Wilcoxonovega testa predznačenih rangov za razpadnost:

Ranks		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Končna - Medprocesna	Negative Ranks	9 ^a	9,33	84,00
	Positive Ranks	11 ^b	11,45	126,00
	Ties	3 ^c		
	Total	23		

a. Končna < Medprocesna

b. Končna > Medprocesna

c. Končna = Medprocesna

Test Statistics ^b	
	Končna - Medprocesna
Z	-,800 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	,424

a. Based on negative ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

Pri stopnji značilnosti $\alpha=0,05$ potrdimo ničelno hipotezo H_0 , kajti verjetnost je v obeh primerih večja od 0,05; kar pomeni, da razlika ni statistično značilna. Z neparametričnim testom smo tako za enakomernost mase kot za razpadnost potrdili, da med rezultati ni signifikantnih razlik.

5.4. PROCESNA VALIDACIJA IZDELAVE IZDELKA

Poleg izračunanih rezultatov za primerjavo medprocesne kontrole s končno kontrolo je potrebno za potrditev možnosti vpeljave parametričnega sproščanja upoštevati tudi rezultate validacijskih serij.

Predpogoj za vpeljavo parametričnega sproščanja je uspešna validacija postopka izdelave izdelka. Praviloma izvajamo procesno validacijo na prvih treh zaporednih serijah izdelka. Z validacijo preverimo in potrdimo, da tehnološki postopek zagotavlja izdelavo izdelka ponovljive kakovosti, ki ustreza predpisanim zahtevam.

Na izdelku, ki smo ga vzeli za primer, je bila izvedena procesna validacija na prvih treh zaporednih serijah izdelka. Preverili in potrdili smo ustreznost faz priprave granulata, zmesi za tabletiranje in fazo tabletiranja. Tabletiranje smo preverili pri različnih hitrostih tabletiranja.

Tabela19: Rezultati validacijskih serij za enakomernost mase in razpadnost

Validacijska serija	Enakomernost mase (g)	Razpadnost (min)
01 - nižja hitrost tabletiranja - začetek	0,2007	2
01 - nižja hitrost tabletiranja - konec	0,2017	2
01 - višja hitrost tabletiranja - začetek	0,1993	3
01 - višja hitrost tabletiranja - konec	0,2011	2
02 - nižja hitrost tabletiranja - začetek	0,1993	3
02 - nižja hitrost tabletiranja - konec	0,1991	2
02 - višja hitrost tabletiranja - začetek	0,2005	3
02 - višja hitrost tabletiranja - konec	0,2009	2
03 - nižja hitrost tabletiranja - začetek	0,2016	3
03 - nižja hitrost tabletiranja - konec	0,2009	3
03 - višja hitrost tabletiranja - začetek	0,1985	2
03 - višja hitrost tabletiranja - konec	0,2000	3

Ne glede na uporabljeno hitrost tabletiranja rezultati vseh testov ustrezajo zahtevam. Variranje mase je ustrezno, razpadnost jeder je hitra.

Na podlagi vseh rezultatov izvedene procesne validacije je potrjeno, da tehnološki postopek izdelave tablet omogoča proizvodnjo tablet ponovljive kakovosti, ki ustrezajo predpisanim specifikacijam.

Na podlagi raziskav procesov, primerjave rezultatov medprocesnih rezultatov s končnimi rezultati ter pregleda rezultatov procesne validacije prvih treh serij lahko rečemo, da imamo dobro podlago za vpeljavo parametričnega sproščanja izdelka. Opravljena raziskava bi bila lahko osnova za vlogo agenciji za odobritev parametričnega sproščanja.

Z vpeljavo parametričnega sproščanja bi oceno ustreznosti serije podali na podlagi rezultatov večjega števila vzorcev pri medprocesni kontroli ter tako zmanjšali število vzorcev in analiz pri končni kontroli izdelka. To pomeni za industrijo tudi nižje stroške, prihranek časa ter varovanje okolja, ker bi na ta način zmanjšali tudi uporabo reagentov in topil.

6. SKLEP

V nalogi smo kot osnovo za vpeljavo parametričnega sproščanja izvedli raziskavo procesov zagotavljanja in obvladovanja kakovosti in ugotovili:

- da je kakovost in zagotavljanje kakovosti v podjetju na zelo visokem nivoju in da je prisoten nenehen napredek procesov z vzpostavljenim integriranim sistemom vodenja,
- da je v podjetju vsak sistem vodenja vključen v integriran sistem vodenja (GMP, sistem vodenja kakovosti po ISO 9001, Odgovorno ravnanje, sistem ravnanja z okoljem po ISO 14001, sistem HACCP, sistem vodenja varnosti in zdravja pri delu po OHSAS 18001 in sistem vodenja varovanja informacij po ISO 27001), certificiran pri zunanji neodvisni instituciji.

Na vzorčnem modelu nesterilne farmacevtske oblike (2,5mg tablete) smo preverili možnost vpeljave parametričnega sproščanja in ugotovili:

- da imamo v proizvodnji stabilen proces, ki smo ga ovrednotili s kontrolnimi kartami vzorčno s testi enakomernosti mase in razpadnosti,
- da imamo v proizvodnji sposoben proces, ki smo ga ovrednotili z izračunom indeksa sposobnosti in indeksa centriranosti vzorčno s testi enakomernosti mase in razpadnosti,
- da med povprečnimi rezultati, pridobljenimi pri medprocesni kontroli v primerjavi z rezultati končne kontrole, ni signifikantnih razlik,
- da so vsi rezultati izvedene procesne validacije ustrezni, kar potrjuje, da tehnološki postopek izdelave tablet omogoča proizvodnjo tablet ponovljive kakovosti, ki ustrezajo predpisanim specifikacijam.

Na podlagi opravljene raziskave lahko zaključimo, da lahko vpeljemo pristop parametričnega sproščanja serij končnega izdelka za testa enakomernosti mase in razpadnosti pri izbranem izdelku 2,5mg tablet. Raziskavo lahko uporabimo tudi kot podlago za preveritev in morebitno vpeljavo preostalih testov (vsebnost, enakomernost vsebnosti...) in procesne analize tehnologije (PAT) v proizvodnjo, kar zahteva ustrezno kompleksnejšo analizo tehniko že v procesu proizvodnje.

7. LITERATURA

1. Potočnik, Edvard, Tomaž Babnik, Fedor Černe, Uroš Gunčar, Marko Kiauta, Rajko Novak, Marjan Pivka in Jernej Potočnik *ISO 9001 – iz teorije v prakso*. Ljubljana: Taxus, 1996: 15
2. Crosby, P.: *The eternally successful organisation*. New York: McGraw-Hill Book Company, 1988: 255
3. Gatiss Gordon F.: *Total Quality Management*. London: Cassell, 1996: 11
4. Quality assurance of pharmaceuticals, A compendium of guidelines and related materials, Volume 2, WHO Geneva 1999: 196
5. SIST EN ISO standard 9001, Sistemi vodenja kakovosti, december 2008
6. Wilborn Walter, Cheng Edwin T. C.. *Global Management of Quality Assurance Systems*. New York: Mc-Graw-Hill Inc., 1994: 13
7. Shayne Cox Gad: *Regulations and Quality, Pharmaceutical Manufacturing Handbook*. New Jersey, Wiley John & Sons, 2008: 280
8. Hesham, M. in Curry, A. ISO 9000 and TQM: are they complementary or contradictory to each other? *The TQM Magazine*: MCB University Press, 2003, 4: 244–256
9. Aaker David A.: *Strategic Market Management*. 5th ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1998: 330
10. Rampersad Hubert K.: *Total Quality Management: An Executive Guide to Continuous Improvement*. Berlin: Springer, 2001: 123
11. Russell S. Roberta, Taylor W. Bernard III: *Operations management*. 3rd ed. Upper Saddle River (N.J.): Prentice Hall, 2000: 85-86

12. Bounds Greg et al.: Beyond Total Quality Management: Toward the Emerging Paradigm. New York : McGraw-Hill, 1994: 48
13. Juran, Joseph M.: Quality by Design: The New Steps for Planning Quality into Goods and Services. New York: The Free Press, 1992
14. American Society for Quality: Glossary: <http://www.asq.org/glossary/q.html>. (povzeto januar 2010)
15. Lawrence X. Yu: Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control: Pharmaceutical Research, Vol. 25, No. 4, April 2008
16. ICH harmonized tripartite guideline: Pharmaceutica development Q8(R2). August 2009
17. The European Quest for Excellence, EFQM 10th anniversary book, EFQM, 1999
18. FDA: Guidance for Industry, PAT- A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance, Pharmaceutical cGMPs, September 2004
19. EMEA: Note for Guidance on Pharmaceutical Development; January 2005
20. USP 28th rev. United States Pharmacopeial Convention, Inc:2005:7, General notices
21. European Pharmacopoeia 6th edition online, 2010, General notices, General statements
22. Hussain A.S. The Process Analytical Technology Initiative: PAT and the Pharmacopeias, EDQM Spring Conference, Cannes, France, 2004
23. Balboni ML. Process Analytical Technology. Concepts and Principals. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2004, 27(10): 54-66

24. Krczynski MS. The integration of Process Analytical Technology, Concurrent Validation and Parametric Release Programs in Aseptic Processing. PDA Journal Of Pharmaceutical Science and Technology 2004, 58(4): 181-191
25. US Food and Drug Administration. PAT: A Framework for Innovative Manufacturing and Quality Assurance, Guidance for Industry. Washington, DC: US Food and Drug Administration; 2003.
26. Alexander R, Clemens J A, Guest R, Hailey P, Leiper K, Moffat A C, Pugh K. Process Measurement and Control, New Technologies Forum 4, March 2001
27. Note For Guidance on Parametric release, EMEA, CPMP/QWP/3015/99, London, March 2001, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/qwp/301599en.pdf> (povzeto januar 2010)
28. Good Manufacturing Practices, Annex 17: Parametric Release, julij 2001, <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-en/v4an17.pdf> (povzeto januar 2010)
29. Concept paper on the development of a guideline on parametric release, EMEA/CVMP/QWP/114420/2005, London, April 2005
30. PIC/S Position on Parametric Release, Pharmaceutical Inspection Convention, Principal Pharmaceutical Inspector Lilian HAMILTON, Medical Products Agency, Sweden
31. PIC/S Recommendation on the Guidance on Parametric Release, PIC/S, September 2007, <http://www.picscheme.org>
32. Concept paper on the revision of the guideline on parametric release, EMEA/CHMP/QWP/569959/2008, London, November 2008
33. Dennis W. King: Statistical Quality Control Using the SAS System, 1995

34. Deleryd M., Garvare R., Klefsjo B.: Experiences of implementing statistical methods in small enterprises. The TQM Magazine 1999; 11 (5): 341-350
35. Marolt J., Gomišček B., Management kakovosti, Založba Moderna organizacija, Kranj 2005
36. Kear F.W. Statistical process control in manufacturing practise. Marcel Dekker Inc, 1998
37. Juran J.M.: Quality Control: Juran's quality handbook. 5th edition; 1999
38. S. Smith, The Quest for Quality, Quest Worldwide, 1998
39. Zupančič R., Sluga A.: Statistična kontrola procesov: empirična primerjava metod kontrolnih kart, Kontrola v proizvodnji, Ventil 13 (1), 2007: 30 - 36
40. Box G., Luceno A.: Statistical control by monitoring and feedback adjustment, 1997 by John Wiley and Sons
41. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on Real Time Release Testing, 2010
42. Montgomery D. C.: Introduction to Statistical Quality Control, Fifth Edition; 2005 by John Wiley and Sons
43. Chen C., Moore C.: FDA/Industry Statistic Workshop, Washington D.C., September 2006
44. SIQ poročilo, številka 52, letnik 16, Avgust 2008
45. Standardni operativni postopek, interno gradivo Krke
46. Siegel, S.: *Non-parametrics statistics the behavioral science*. New York: McGraw Hill, 1956: 75-83
47. Kanji G. K.: 100 Statistical tests, SAGE Publications, 2006

48. Slovenski inštitut za standardizacijo. *Standard SIST ISO 9000 – Napotki za procesni pristop v sistemu vodenja kakovosti* (online), 2003. http://www.sist.si/slo/g3/napotki_pristop.pdf (povzeto april 2010)
49. Freeman J., Evangeliou N.: Simulation for training in quality control. Training for quality. MCB UP Ltd., 1996; Volume 4 (Issue 1); 27-31
50. R.D. Snee, Quality by Design: Four Years and Three Myths Later, Pharma Processing, 2009, 26 (1), 14–16
51. R.D. Snee: Building a Framework for Quality by Design, Pharmaceutical Technology, 2009, Volume 33 (Issue 10)
52. Harmon P.: Business Process Change: A Manager's Guide to Improving Redesigning and Automating Processes: Morgan Kaufmann Publishers, San Fransisco, 2003: 183
53. <http://www1.fov.unimb.si/kakovost/gradivo/konstante.pdf> (povzeto maj 2010)
54. Chandra M.J.: Statistical quality control, CRC Press, 2001, 88-103
55. Grant E.L., Leavenworth R.S., Statistical quality control, 7th ed., McGraw-Hill Education (India) Pvt Ltd, 1996
56. Concept Heidelberg GmbH: Statistical Process Control – a key tool for process understanding in the process validation life cycle, Prague, May 2010
57. European Pharmacopoeia 6th edition online, EDQM, 2010, poglavje 2.9.5. Uniformity of mass of single-dose preparations
58. European Pharmacopoeia 6th edition EDQM, 2010, poglavje 2.9.1. Disintegration of tablets and capsules
59. Hussain A.S. The Process Analytical Tecnology: A first step in a Journey towards the desired state, 2005, 2 (1): 8-13

60. Nolchen M., Hoffmann F.: Finding Trends in Analytica Release Data. How to Detect (and how to react), La Roche, QP Forum, Barcelona, 2009
61. Huizingh E.: Applied Statistics with SPSS. London, Sage Publications, 2007: 319-345