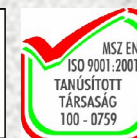




WIL-ZONE TANÁCSADÓ IRODA



Berényi Vilmos

vegyész, analitikai kémiai szakmérnök
akkreditált minőségügyi rendszermenedzser
regisztrált vezető felülvizsgáló

Telefon és fax: 06-33-319-117

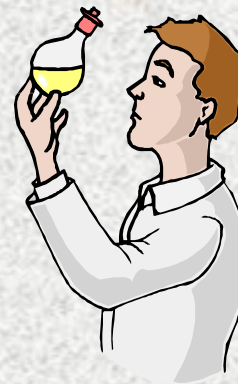
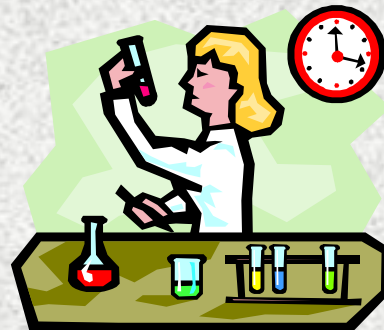
E-mail: info@wil-zone.hu

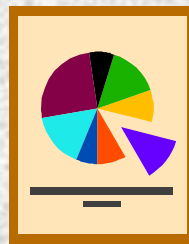
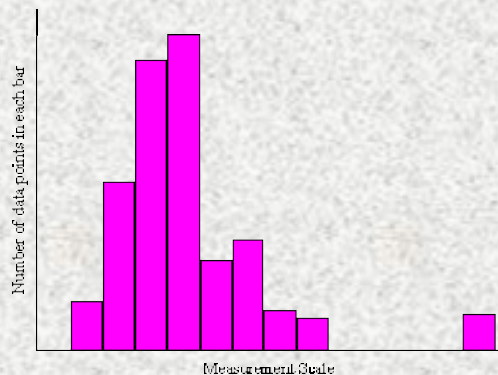
Mobil: 06-70-380-67-68

www.wil-zone.hu

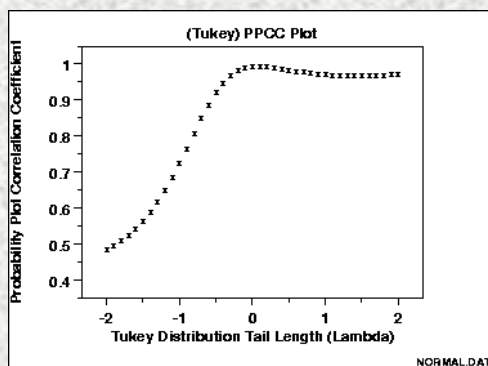


Validálás: áldás vagy átok?

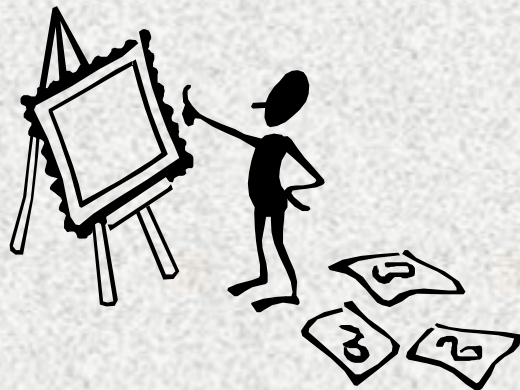
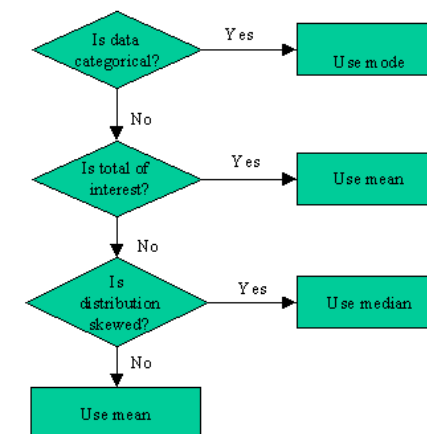




A retrospektív validálások értékelésének gyógyszerészeti és statisztikai kérdései



Selecting Among the Mean, Median, and Mode



A jogszabály...

- **„A már forgalomban levő termék gyártási folyamatának validálása, az összegyűjtött gyártási, vizsgálati és minőségellenőrzési adatok alapján.”**
- A folyamat validálást rendes körülmények között a gyógyszerkészítmény forgalombahozatala előtt kell elvégezni (prospektív validálás).
- Ahol ez nem lehetséges, kivételes esetben a validálást a rutin gyártással egyidőben is el lehet végezni (egyidejű, vagy konkurrens validálás).
- **A már működő folyamatokat visszamenőlegesen kell validálni (retrospektív validálás).**

A retrospektív validálás - elmélet

- csak jól bevált folyamatokra
- nem alkalmazható akkor, ha változtatások történtek a termék összetételében, a gyártási folyamatban, vagy a gyártó berendezésekben.
- az előzetes (történeti) adatokon kell alapuljon.
- protokollt kell összeállítani és a felülvizsgált adatokról jelentést kell készíteni a következtetések levonásával és javaslatokkal együtt

A retrospektív validálás - elmélet

- A validáláshoz szükséges források között szerepeljenek legalább a gyártási és csomagolási lapok, a gyártásellenőrző lapok, a karbantartási naplók, a személycserékről készült feljegyzések, a folyamat körülmények vizsgálatai, késztermék adatok, beleértve a trendanalízist és a tárolás stabilitási adatait.
- A folyamat alkalmasság megállapítása céljából 10-30 egymást követő gyártási tétel adatait kell megvizsgálni
 - de megfelelő indoklással ennél kevesebb tétel is elegendő lehet.
- **A gyártási folyamat egyes (kritikus) lépéseit nem lehet validálni, csak az egész folyamatot együtt**
 - **Black box**

A retrospektív validálás - elmélet

- A retrospektív validálásra kiválasztott gyártási tételeknek reprezentálniuk kell a vizsgált időszak alatt készült gyártási tételeket, beleértve azokat is, amelyek nem feleltek meg a minőségi előírásoknak.
- Olyan mennyiségben álljanak rendelkezésre gyártási tételek, hogy a folyamat állandósága bizonyítható legyen.
- Szükség lehet az ellenminták kiegészítő vizsgálatára azért, hogy megfelelő mennyiségű és típusú adat álljon rendelkezésre a gyártási folyamat retrospektív validálásához.

A retrospektív validálás - elmélet

- a megalapozott gyártástechnológiák esetében, ahol nincs lényeges minőségi változás a termék minőségében, a kiindulási anyagban, berendezésekben, rendszerekben, létesítményekben és a gyártási folyamatban.
- Ez a validálási szemléletmód alkalmazható, ahol:
 1. A kritikus minőségi tulajdonságok és kritikus technológiai paraméterek megállapítása már megtörtént;
 2. Megfelelő gyártásközi elfogadhatósági követelményeket és ellenőrző eljárásokat honosítottak meg;
 3. Személyi hibán, vagy a berendezések alkalmasságától független berendezés-meghibásodásokon kívüli más okoknak tulajdonítható szignifikáns gyártástechnológiai/termékhibák nem fordultak elő
 4. Megállapításra került a termék szennyezésprofilja.

Validálási kronológia -retrospektív

1. **KVALIFIKÁLT KÖRNYEZET (GÉPEK, SZEMÉLYZET)**
2. **VALIDÁLÁSI ALAPTERV**
3. **VALIDÁLÁSI GYÁRTÁSOK –FELSZABADÍTÁS**
4. **VALIDÁLÁSI TERV**
5. **VALIDÁLÁS ÉRTÉKELÉSE**
6. **VALIDÁLÁSI JELENTÉS, KÖVETKEZTETÉSEK**
7. **VALIDÁLT ÁLLAPOT**
8. **VALIDÁLÁSI VÁLTOZÁSKÖVETÉS**

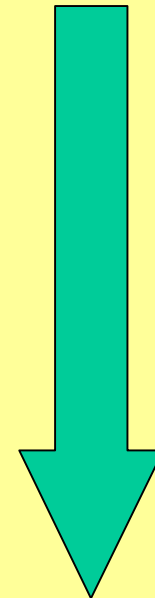
A retrospektív validálás lehetőségei

- **Mikor?**

- Régi folyamatok utólagos validálása
- Validált folyamatok ellenőrzése (change control)
- Minőségfigyelés
- Minőségszabályozás, problémamegoldás

- **Hogyan?**

- „Leltár”-készítés
- Szórások, átlagok, eloszlások számolása
- Folyamat-képességek meghatározása
- Grafikus ábrázolás, diagramok
- Szabályozó kártyák felvétele
- Szabályozó kártyák és egyéb tesztek



Leíró statisztikák

- a minta elemszáma (mintanagyság)
- maximum
- minimum
- mintaterjedelem
- számtani átlag
- szórás (tapasztalati szórás)
- variancia (tapasztalati szórásnégyzet)
- variációs koefficiens
- rendezett minta
- kvantilisek
 - medián
 - kvartilisek
 - percentilisek
- módusz
- kronológikus átlag
- mozgó átlag
- ferdeség, torzultság
- konfidencia-intervallumok

További módszerek

- **Egymintás t-próba**
 - Szennyezettség mértéke adott határ alatt
- **Kétmintás t-próba**
 - Változtatás előtti és utáni eredmények összehasonlítása
- **Páros t-próba**
 - Végeredmény és IPC-eredmény összehasonlítása páronként
- **F-próba**
 - bizonyos paraméter szórása egy adott határérték alatt
- **Variancia-analízis**
 - Csoportok, gépek, műszakok közötti egyezőség

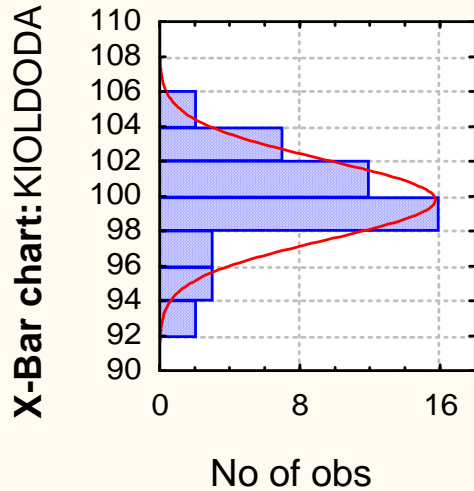
Minőség szabályozási megközelítés

- milyen a folyamat/berendezés képessége? (képes-e a helyes, pontos munkavégzésre?)
- milyen a folyamat/berendezés beállítottsága?
- milyen a termékek paramétereinek ingadozása? (a termelési folyamat képessége?)
- mennyire állandóak az értékek hosszú távon?

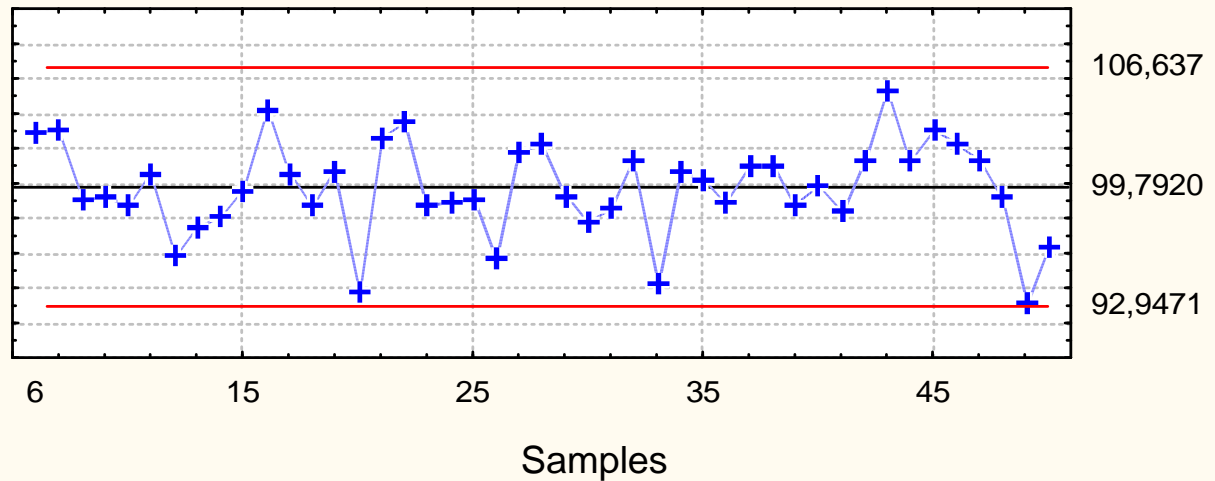


Ideális eset: szabályozott folyamat

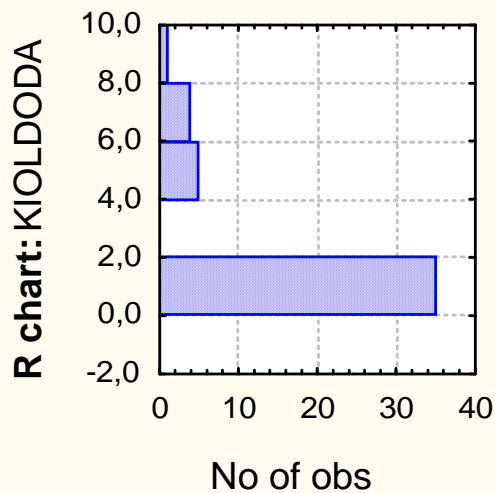
Histogram of Means



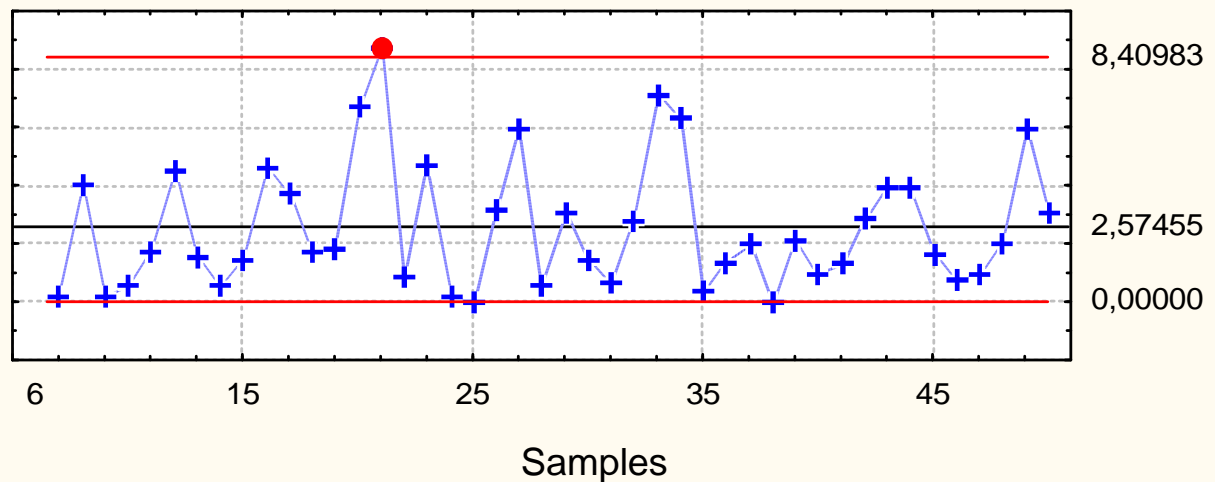
X-BAR Mean:99,7920 (99,7920) Proc. sigma:2,28163 (2,28163) n:1



Histogram of Ranges



Range Mean: 2,57455 (2,57455) Sigma:1,94510 (1,94510) n:1



Ideális eset: szabályozott folyamat

- Nem esik érték a szabályozási határokon kívül.
- A várható érték felett és alatt kb. azonos számú pont helyezkedik el.
- A várható érték fölé és alá véletlenszerűen esnek a pontok.
- A pontok többsége - de nem mind - a várható értékhez közel esik, és csak keveset találunk a szabályozási határok közelében.

Általános kérdések

- Mintavételi terv: minták száma és a minták elemszáma
- Előzetes adatfelvétel: túl nagy és túl kicsi ingadozás
- Átlagos sorozathossz ARL -average run length $\sim 1/\alpha$
- Minősítéses és méréses ill. diszkrét és folytonos kártyák
- Első és másodfajú hibák, működési jelleggörbe
- Külső előírások alapján történő specifikáció
- Az átlag mellett egy egyedi érték kiesése mit jelez?

- $H_0: E(x) = \mu_0$ $H_0: E(x) \neq \mu_0$ $u_0 = \frac{\bar{X} - \mu_0}{\sigma / \sqrt{n}}$
- elfogadás: $\mu_0 - u_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}} < x < \mu_0 + u_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$

Statisztikus folyamatszabályozás (SPC)

- Alapvető cél:
 - az *eltérések* és *ingadozások* statisztikai elemzése révén a folyamatot befolyásoló zavarok biztos felismerése, azonosítása és a szükséges intézkedések megtétele a zavarok hatásának tényleges megjelenése és a nagyobb méretű károkozás előtt
- Az SPC tehát...
 - A termékminőség egyenletességét, a gyártás *szabályozottságát* matematikai-statisztikai módszerekkel biztosító eljárások rendszere

Minősítéses kártyák

- Hiba-kártya, hibaszám-kártya
 - c és u
 - több hiba vagy többféle hiba regisztrálása
 - a hibafajtákat osztályozzuk
- Selejt-kártya
 - np és p
 - „hibás vagy nem hibás”

$\bar{x} - s$ -kártya

- A szóródást a szórás méri.
- Mérési kártya.
- *Közelítőleg normális eloszlás.*
- A beavatkozási határok számítása:

- a számtani átlagra:

- $FBH = \mu + u_{1-\alpha/2} \sigma$

- $ABH = \mu - u_{\alpha/2} \sigma$

- σ - a számtani átlag szórása, $\sigma = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$

- n - a minta rögzített elemszáma

σ becslése a terjedelemmel: $n = 2$ esetén azonos s -sel, de nem torzítatlan: $E(R) = d_2 \sigma$ ($n = 10$ -ig még használatos)

Me-R-kártya

A Me (medián) normális eloszlású statisztika. Az R eloszlása kevésbé ismert, ezért az erre vonatkozó határok számítása meghatározott valószínűségi szinthez tartozó szorzótényezők segítségével történik.

A beavatkozási határok számítása:

a., Medián

$$\text{FBH}_{\text{Me}} = \mu + u_{1-\frac{\alpha}{2}} \sigma_{\text{Me}}$$

$$\text{ABH}_{\text{Me}} = \mu + u_{\frac{\alpha}{2}} \sigma_{\text{Me}}$$

ahol σ_{Me} - a Medián szórása

$$\sigma_{\text{Me}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \sqrt{\frac{\pi}{2}}$$

b., Terjedelem

$$\text{FBH}_R = D_f k_R \sigma$$

$$\text{ABH}_R = D_a k_R \sigma$$

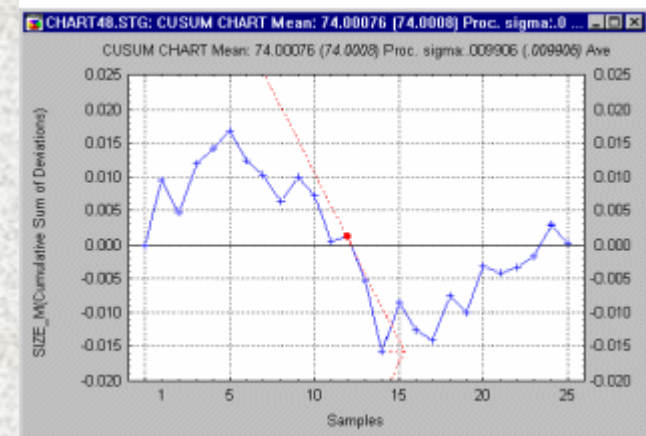
A szorzótényezőket táblázatból választjuk ki.

x-kártya (egyedi érték kártya)

- Minőségi jellemző egyedi mért értékein alapuló kártyatípus.
- Ritkán használatos, mert
 - ⇒ alacsony szelektáló képességű
 - ⇒ jelleg szerinti zavarhatás kimutatására alkalmatlan
- A beavatkozási határok számítása:
- $FBH = \mu + u_{1-\alpha/2} \sigma$
- $ABH = \mu + u_{\alpha/2} \sigma$
- μ - beállási szint (pl. névleges érték)
- σ - egyedi értékek szórása

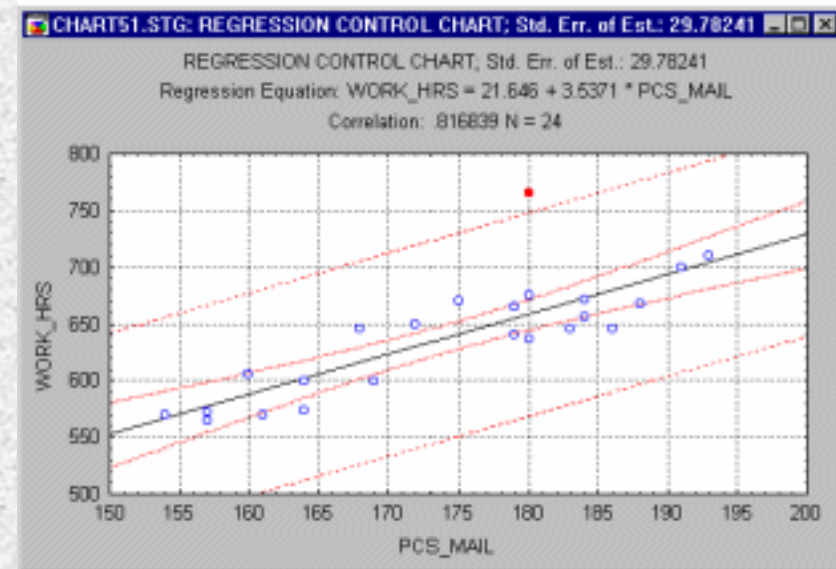
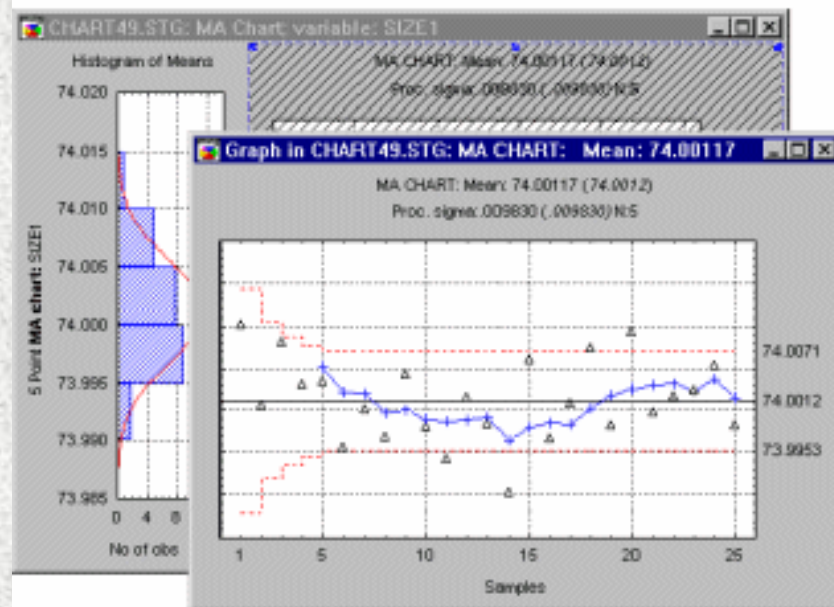
Halmazott összegek ellenőrző kártyái (kumulatív ellenőrző CUSUM-kártyák)

- A szabályozott jellemző értékét az előzőhöz hozzá kell adni, és az így kapott halmazott (kumulált) összeg ellenőrizendő. (Page)
- A *Barnard-féle (V-maszkos) kártya* a kumulált összegeket ábrázolás után egy V-maszk ráhelyezésével ellenőrzi.
- Az *Evans-Kemp féle kumulatív kártya* szabályozási határokkal ellátott változat.



Egyéb ellenőrző kártyák

- mozgóátlag-kártya
- EWMA-kártya
- regressziós ellenőrző kártya trend esetére

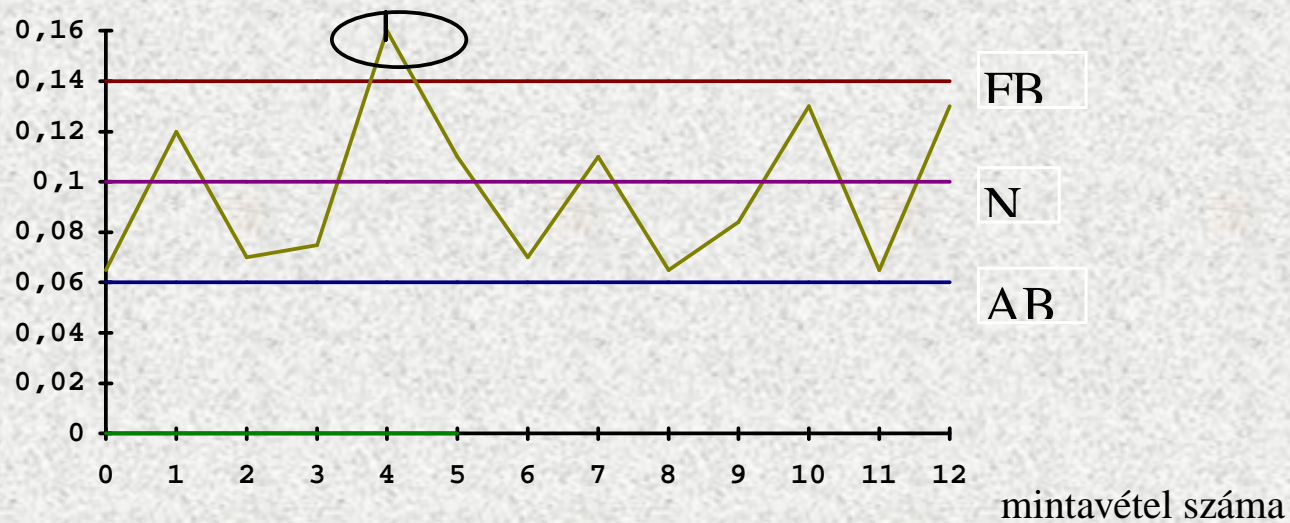


A szabályozó kártyák elemzése (1)

- Vizuális, átnézéses ellenőrzés
 - Nem esik érték a szabályozási határokon kívül.
 - A várható érték felett és alatt kb. azonos számú pont helyezkedik el.
 - A várható érték fölé és alá véletlenszerűen esnek a pontok.
 - A pontok többsége - de nem mind - a várható értékhez közel esik, és csak keveset találunk a szabályozási határok közelében.

A szabályozó kártyák elemzése (2)

- Kieső érték
 - A beavatkozási határokon túl csupán egyetlen, hosszabb távon csekély számú, egyébként egymással nem összefüggő pontot találunk



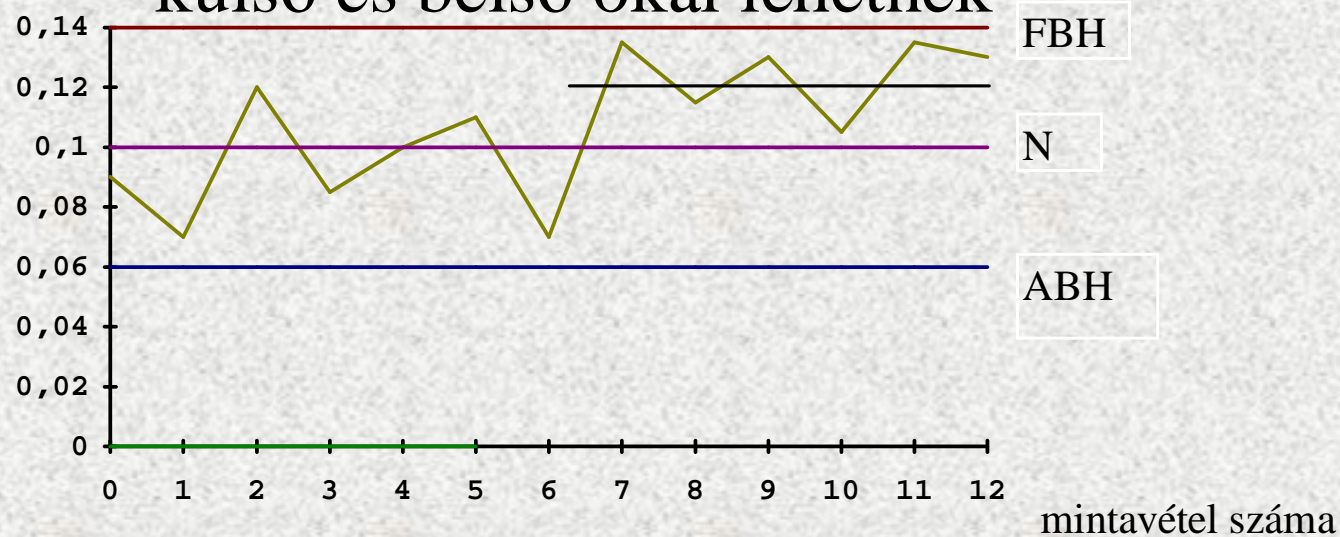
Kieső érték

A szabályozó kártyák elemzése (3)

- Beállításváltozás

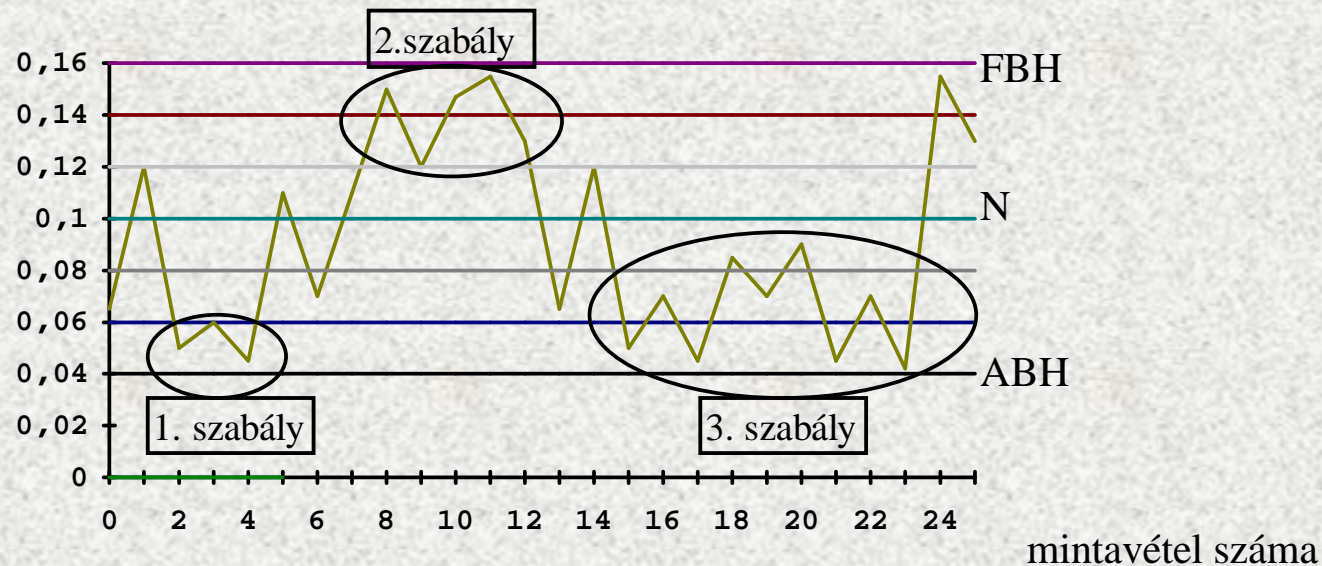
- Egy adott időponttól a szabályozott jellemző beállása megváltozik, párhuzamos eltolódást mutat a várható értéktől

- külső és belső okai lehetnek



Beállításváltozás

Beállásváltozás (2)



Zavarállapotok beállásváltozás esetén

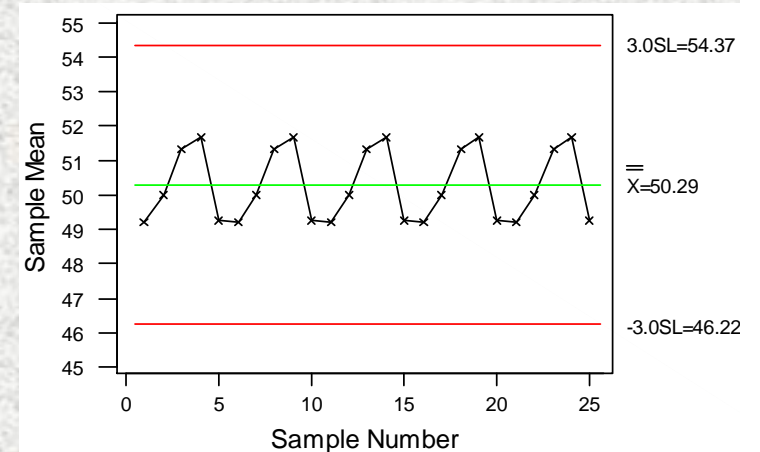
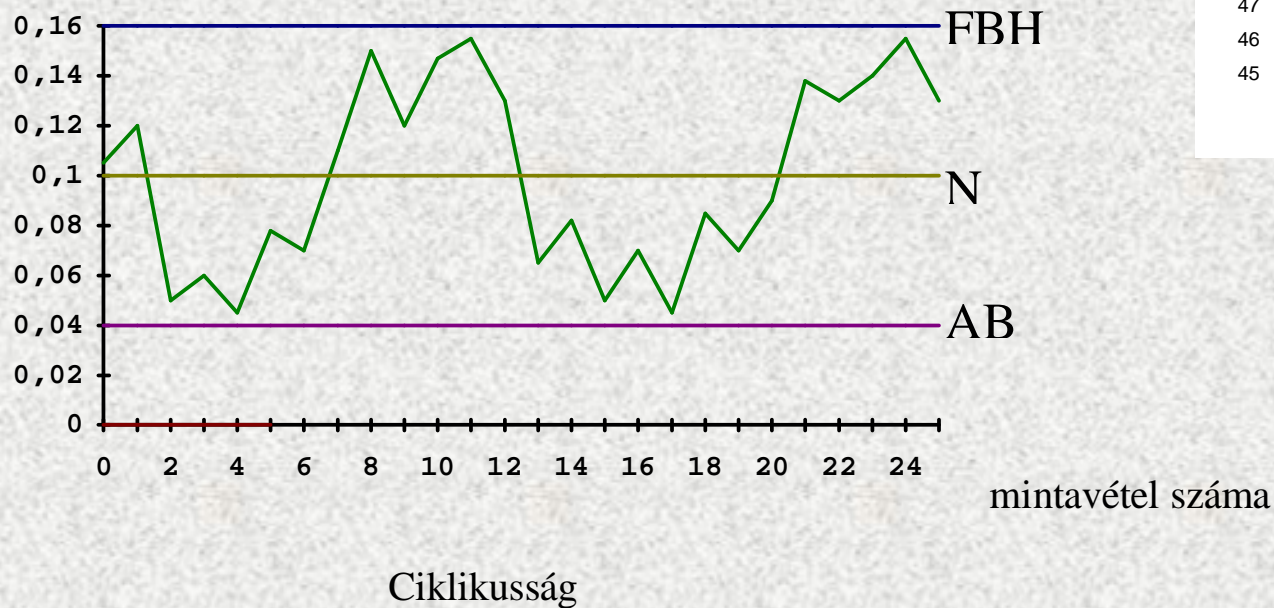
Beállásváltozást jelent:

1. ha 2-3 érték esik egymás után a két szélső sáv valamelyikébe.
2. ha 4-5 érték esik egymás után a két szélső és középső sáv valamelyikébe.
3. ha 8 érték esik egymás után az egyik oldalra.

A szabályozó kártyák elemzése (4)

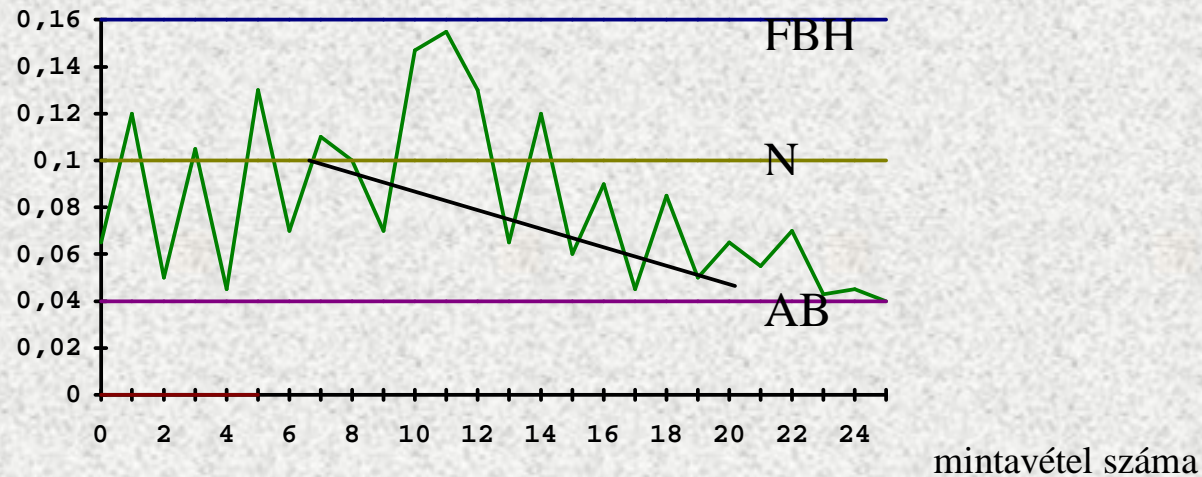
- Ciklikusság

– A szabályozott jellemző ismétlődő, jellegzetes lefutási alakzatot mutat



A szabályozó kártyák elemzése (5)

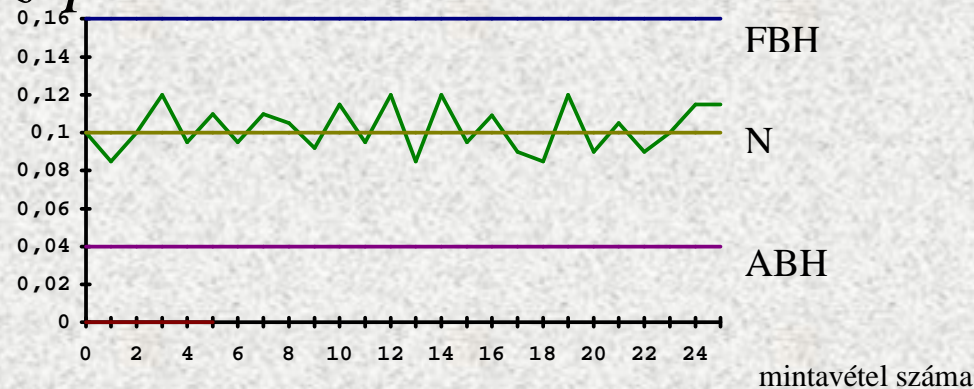
- Trend
 - A szabályozott jellemző beállása fokozatos eltolódást mutat



Trend

A szabályozó kártyák elemzése (6)

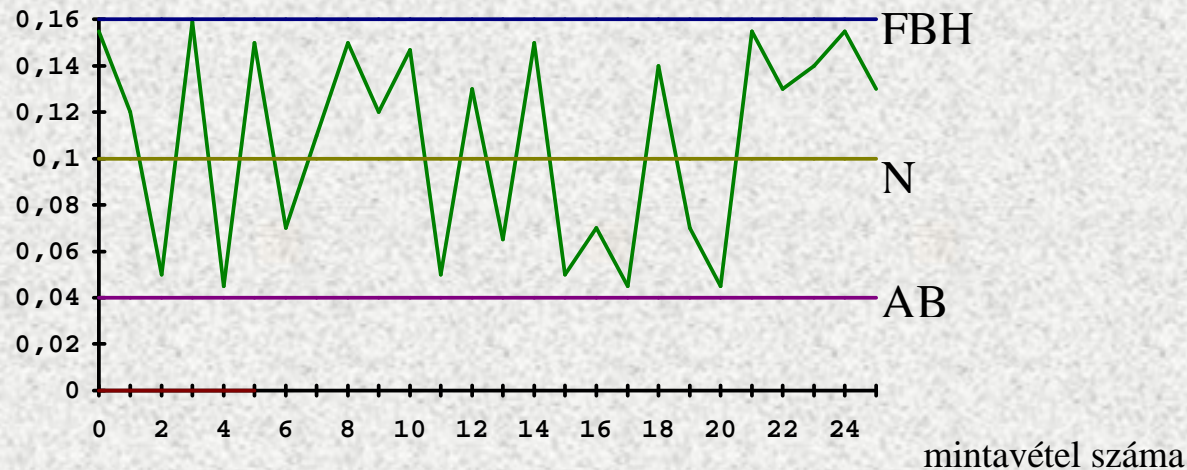
- Túl jó célállapot tartás
 - Az adatok több mint 68%-a a ± 1 -szeres szórás tartományában helyezkedik el
 - *A beavatkozási határok helytelen megállapítása, a mérőeszköz rossz megválasztása (pl. kis felbontás), hibás kártyakitöltés, a kezelőszemélyzet által „megszépített” adatok*



Túl jó célállapot tartás

A szabályozó kártyák elemzése (7)

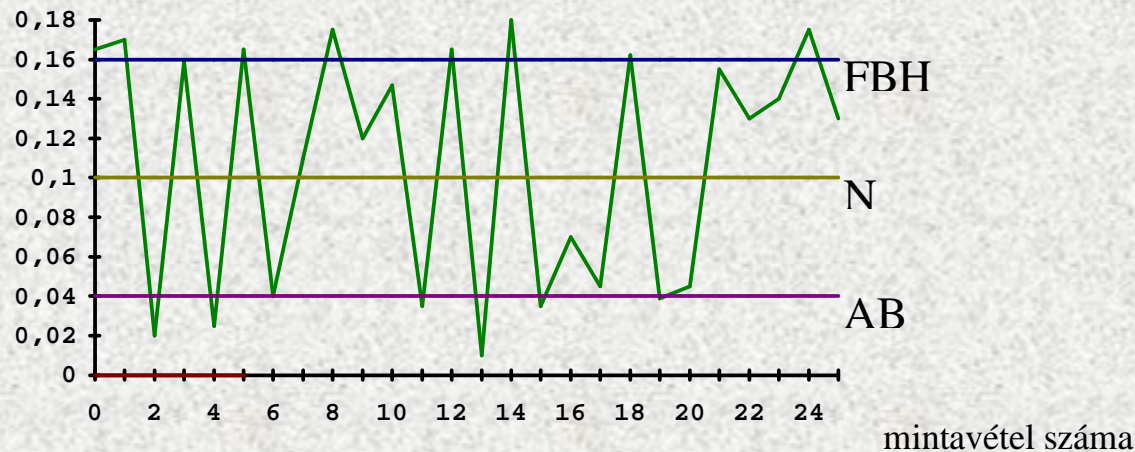
- Keverék
 - A szabályozott jellemző értékei döntő többségükben a beavatkozási határok közelében helyezkednek el



Keverék

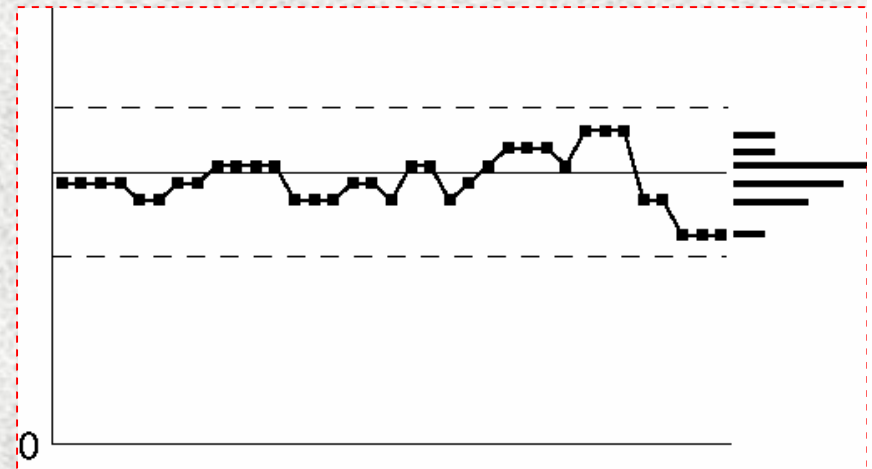
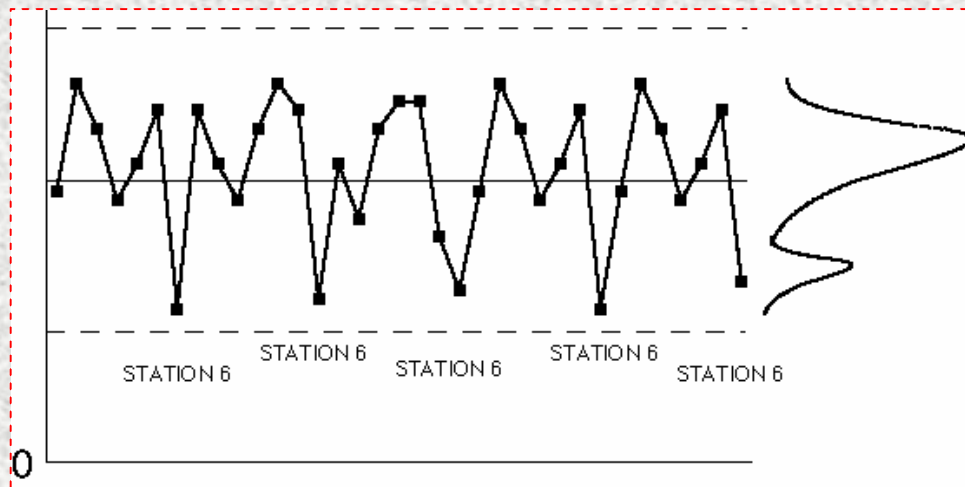
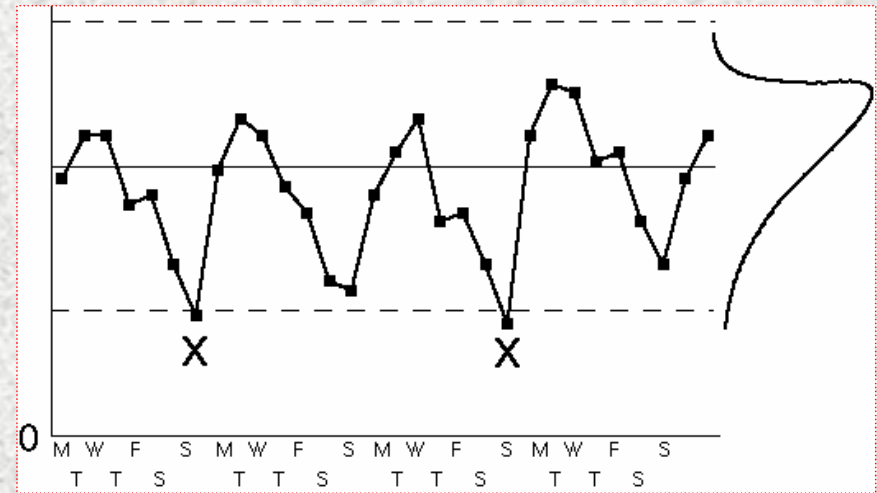
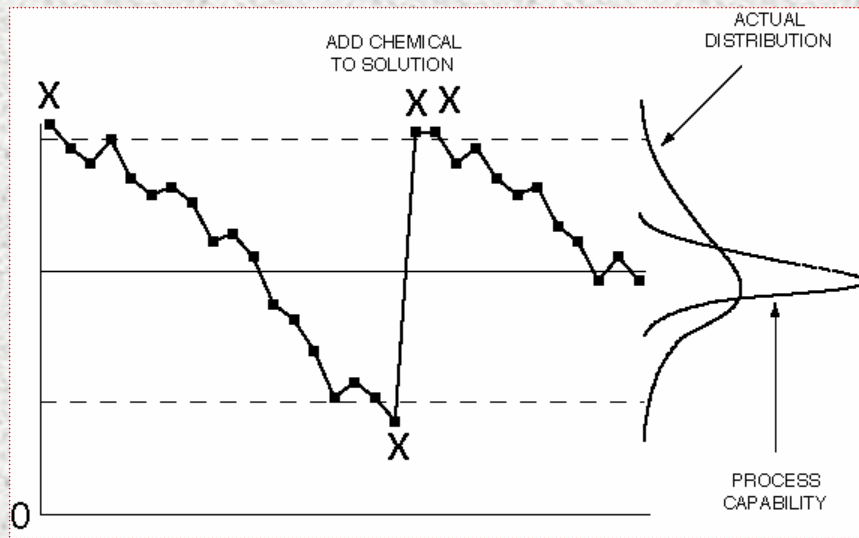
A szabályozó kártyák elemzése (8)

- Instabilitás
 - Az adatok jelentős része a beavatkozási határok közelében, illetve a beavatkozási határokon kívül helyezkedik el
 - a folyamat szabályozatlan, vagy szabályozhatatlan

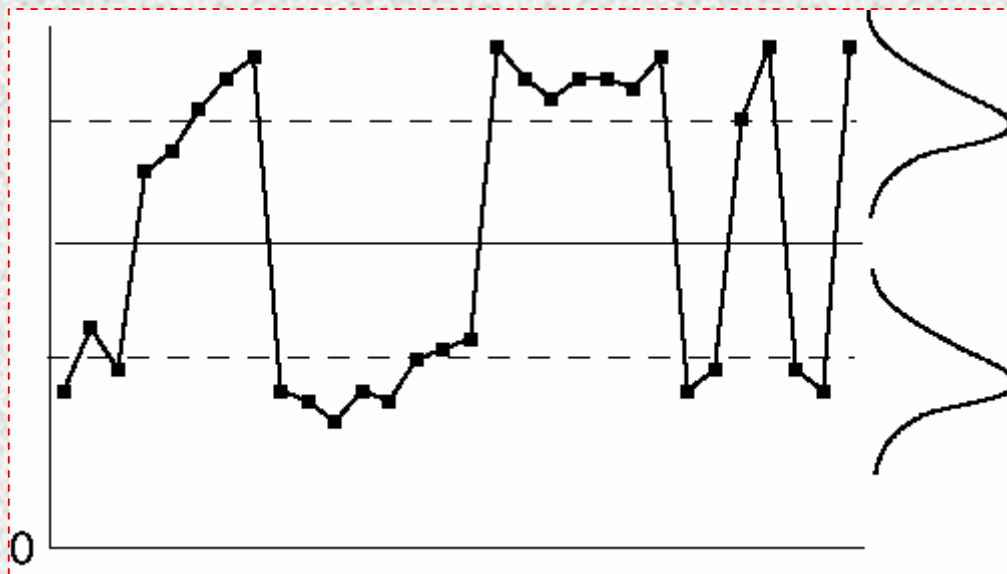
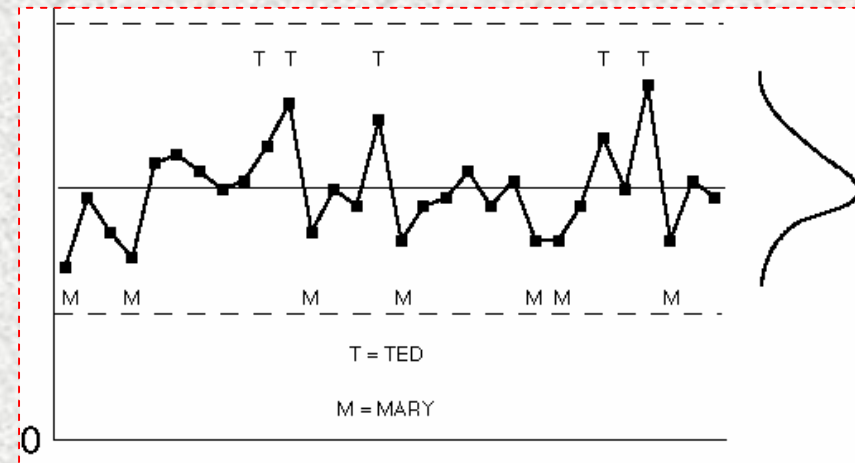
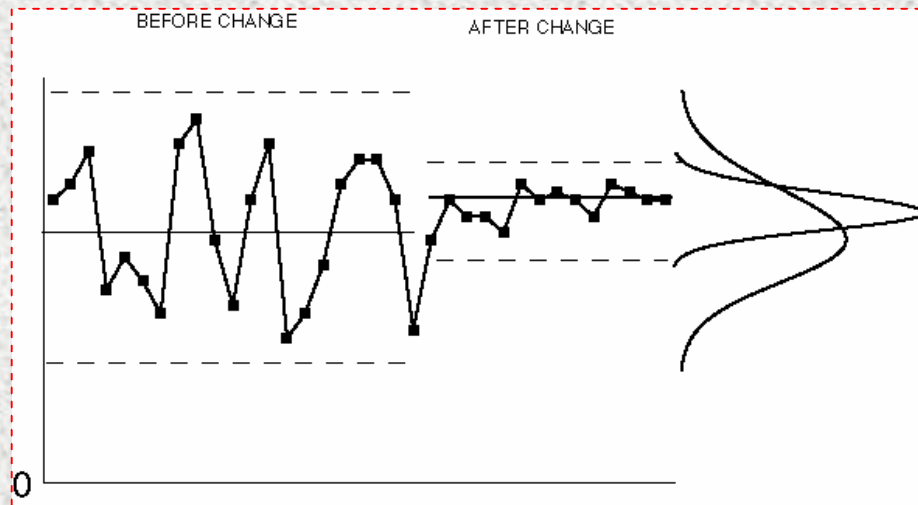


Instabilitás

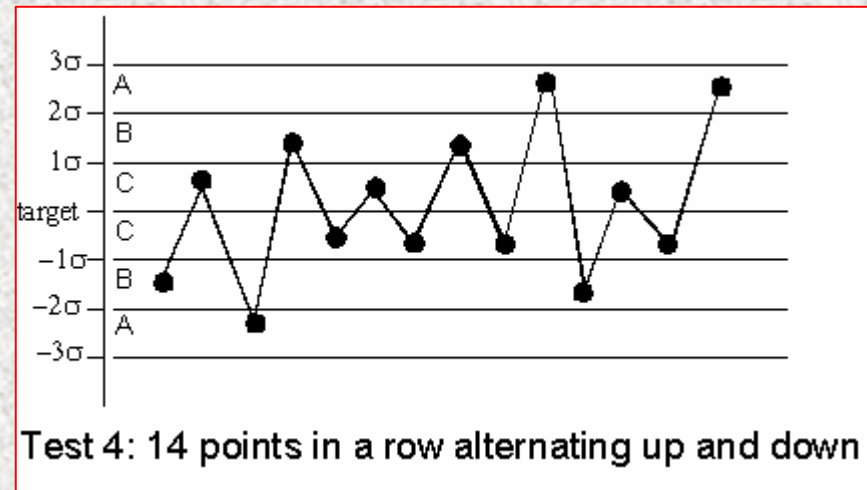
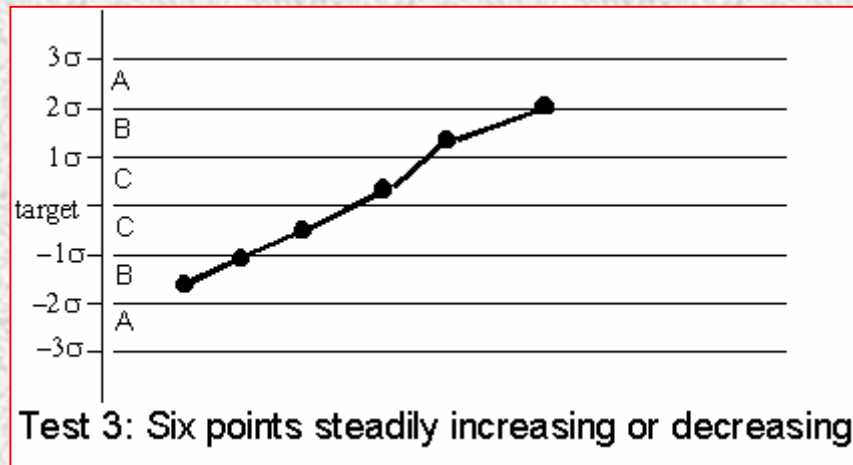
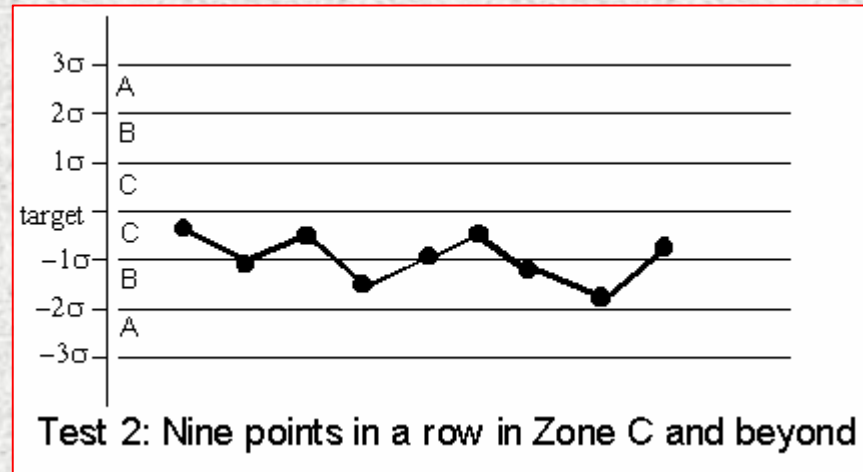
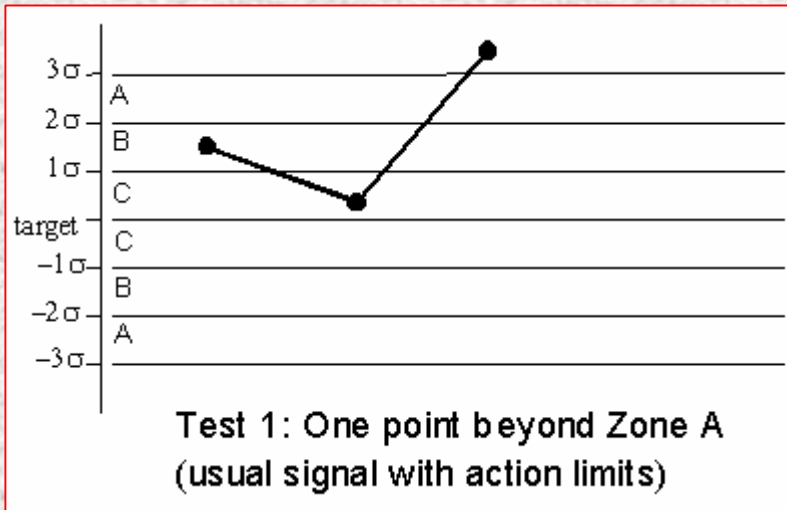
MI A HIBA? HOL FORDUL ELŐ? (1)



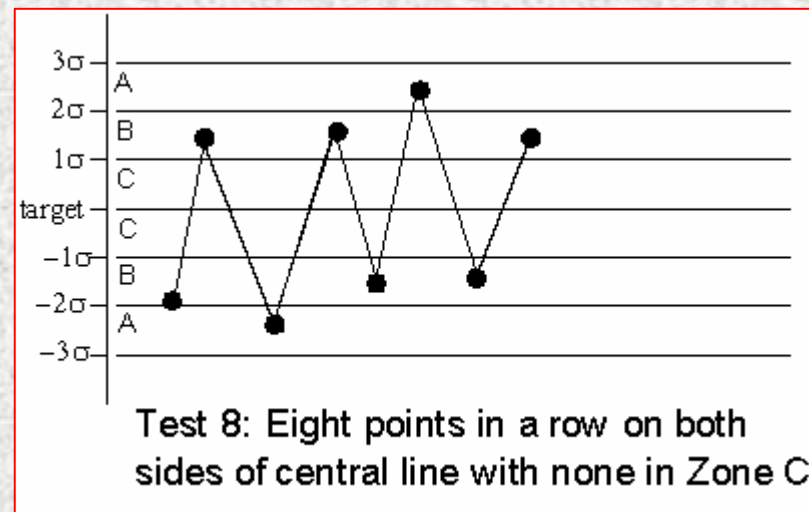
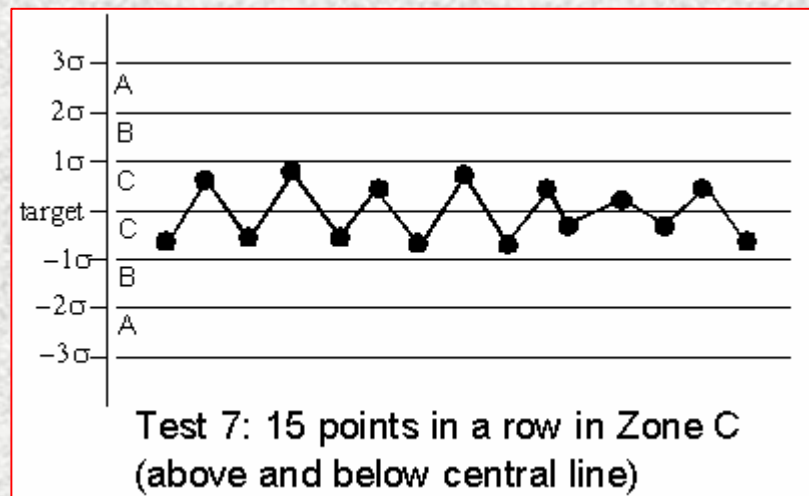
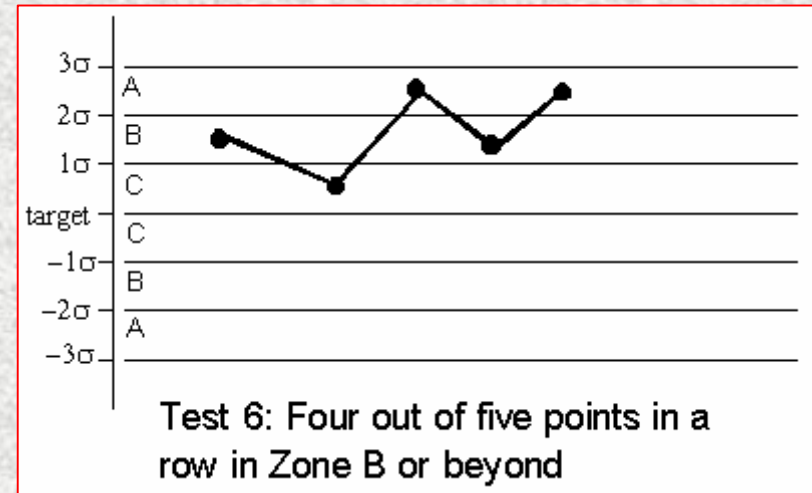
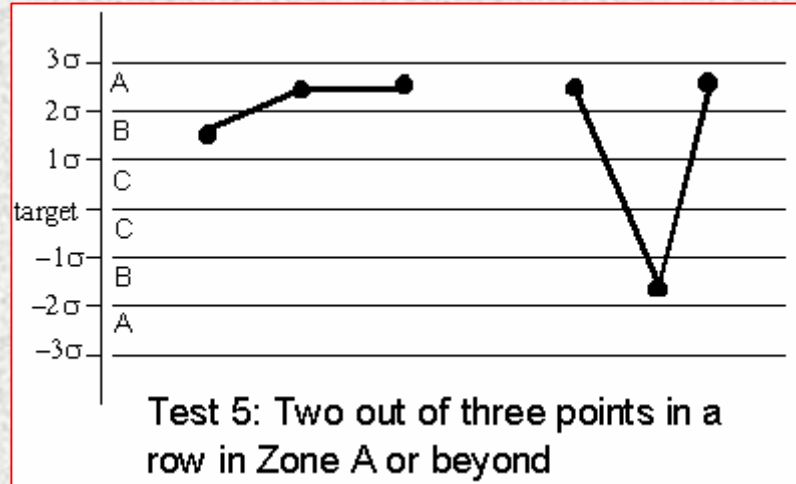
MI A HIBA? HOL FORDUL ELŐ? (2)



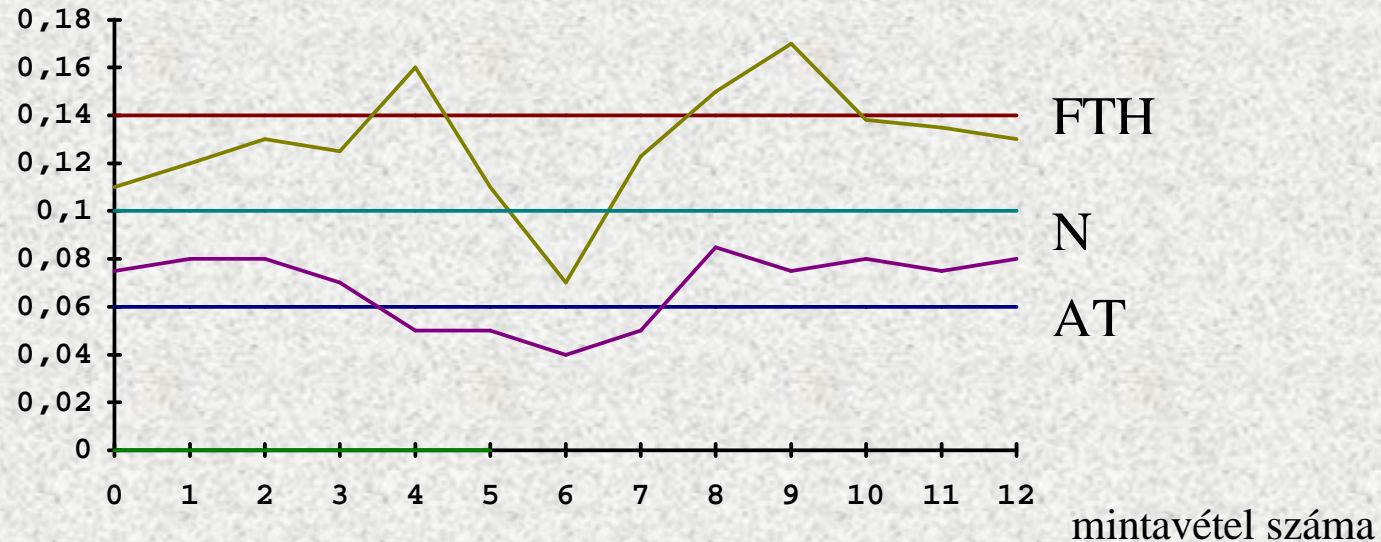
RUN TEST: NEVEZETES ESETEK (1)



RUN TEST: NEVEZETES ESETEK (2)



Minőségképeség, szabályozottság (3)



A 4. mintavételnél, bár a centrális jelleg nem változik, de a szórás nagymértékben megnő, ezért a folyamat *szabályozott, de nem képes*.

A 6. mintavétel *képes, de nem szabályozott* folyamatot mutat be. Itt a szórás lényegesen kisebb a tűrésmezőnél, de a tűréshatáron kívül esik.

A 9. mintavételnél *nem képes és nem szabályozott* folyamatra láthatunk példát, hiszen a szórás is nagyobb mint a tűrésmező, és a centrális jelleg sem teljesül.

SZAKMAI MEGOLDÁSOK

Konkrét megoldások:

X-MR (egyedi érték és mozgó terjedelem) kártya

MA (mozgó átlag) kártya

CUSUM-kártya

ANOVA, t-tesztek

(IPC-eredmények és a végső eredmények összehasonlítása)

\bar{X} - S^2 kártya

Me-R kártya

További lehetőségek:

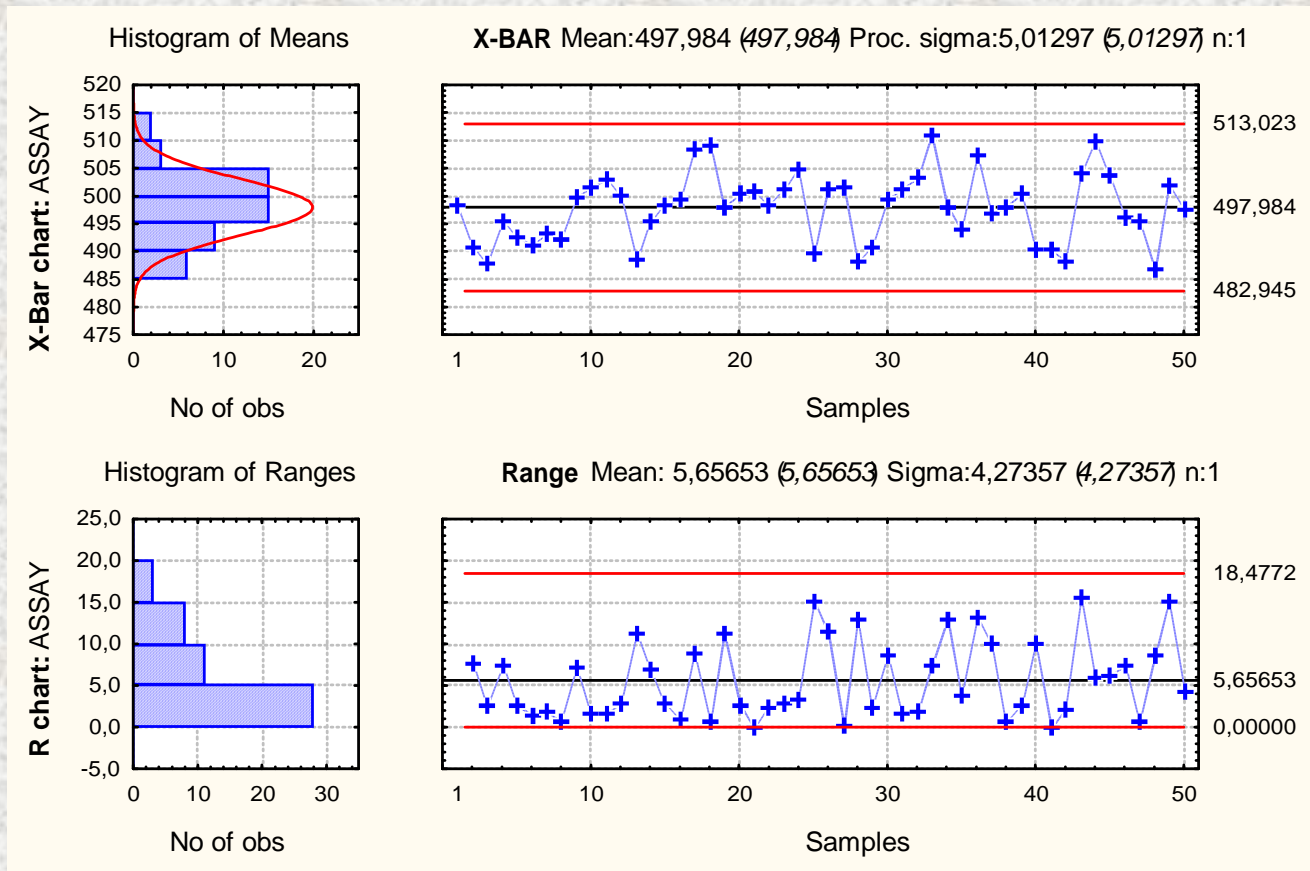
Regressziós kártya

Hibaszám kártya

Selejtarány kártya

Poisson-eloszlások (ritka események modellezésére)

Egyedi érték – mozgó terjedelem



Egyedi érték – mozgó terjedelem

- A variancia becslésének „tankönyvi” formái nem értelmezhetők, a MR lesz az ingadozás kifejezője
- A normális eloszlás teljesülése különösen fontos, hiszen a centrális határeloszlás tétele ebben az esetben nem érvényes
 - minőségi jellemző egyedi mért értékein alapuló kártyatípus
 - alacsony szelektáló képességű és jelleg szerinti zavarhatás kimutatására alkalmatlan

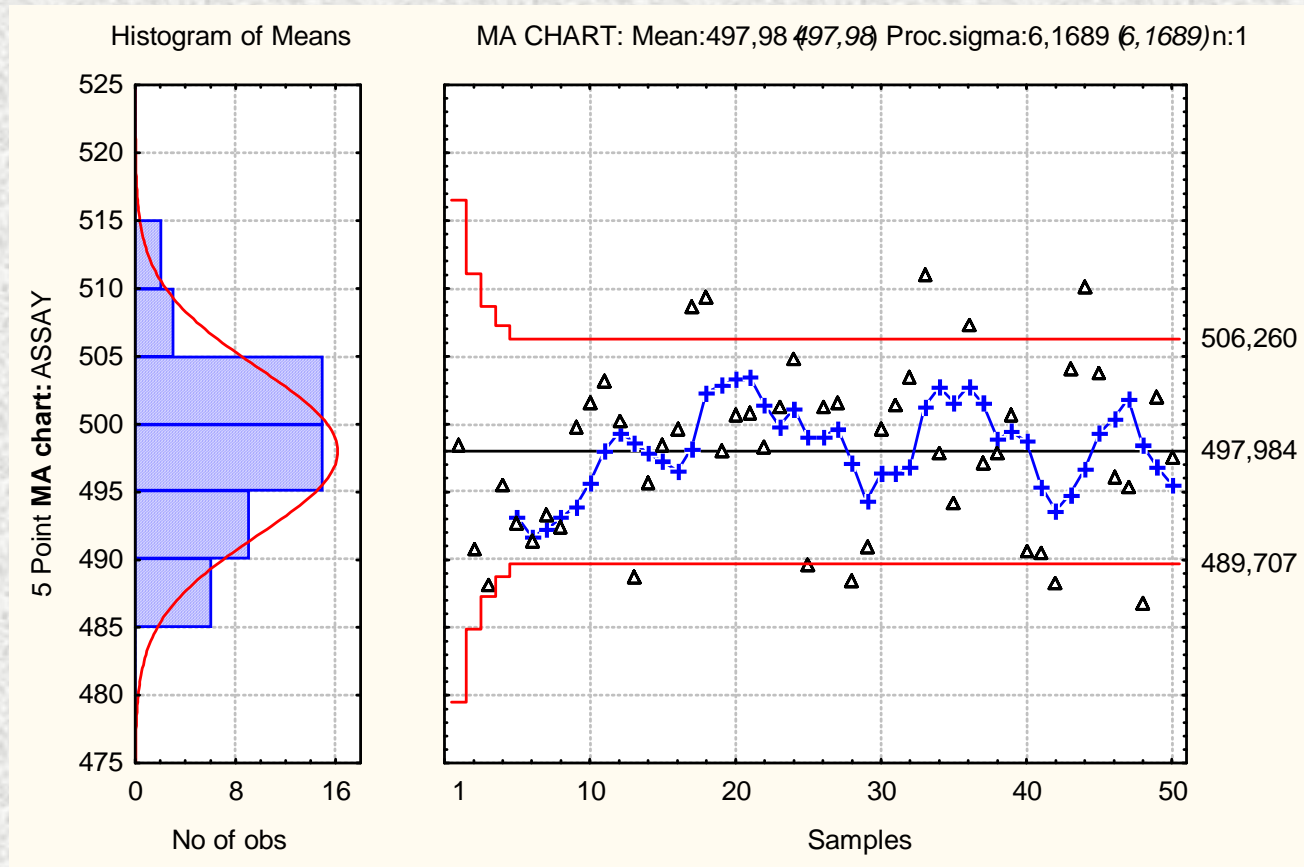
Egyedi érték – mozgó terjedelelem

- **A beavatkozási határok számítása:**

$$UCL_{\bar{x}} = \bar{\bar{x}} + \frac{3\bar{R}}{d_2\sqrt{n}} = \bar{\bar{x}} + A_2\bar{R}$$

- μ - beállási szint (pl. névleges érték)
- σ - egyedi értékek szórása
- **A mozgó terjedelelem egymást követő értékei egyáltalán nem függetlenek egymástól**
- **Trend esetén különösen aggályos a beavatkozási határok becslése (alulbecsli)**

Mozgó átlag kártya

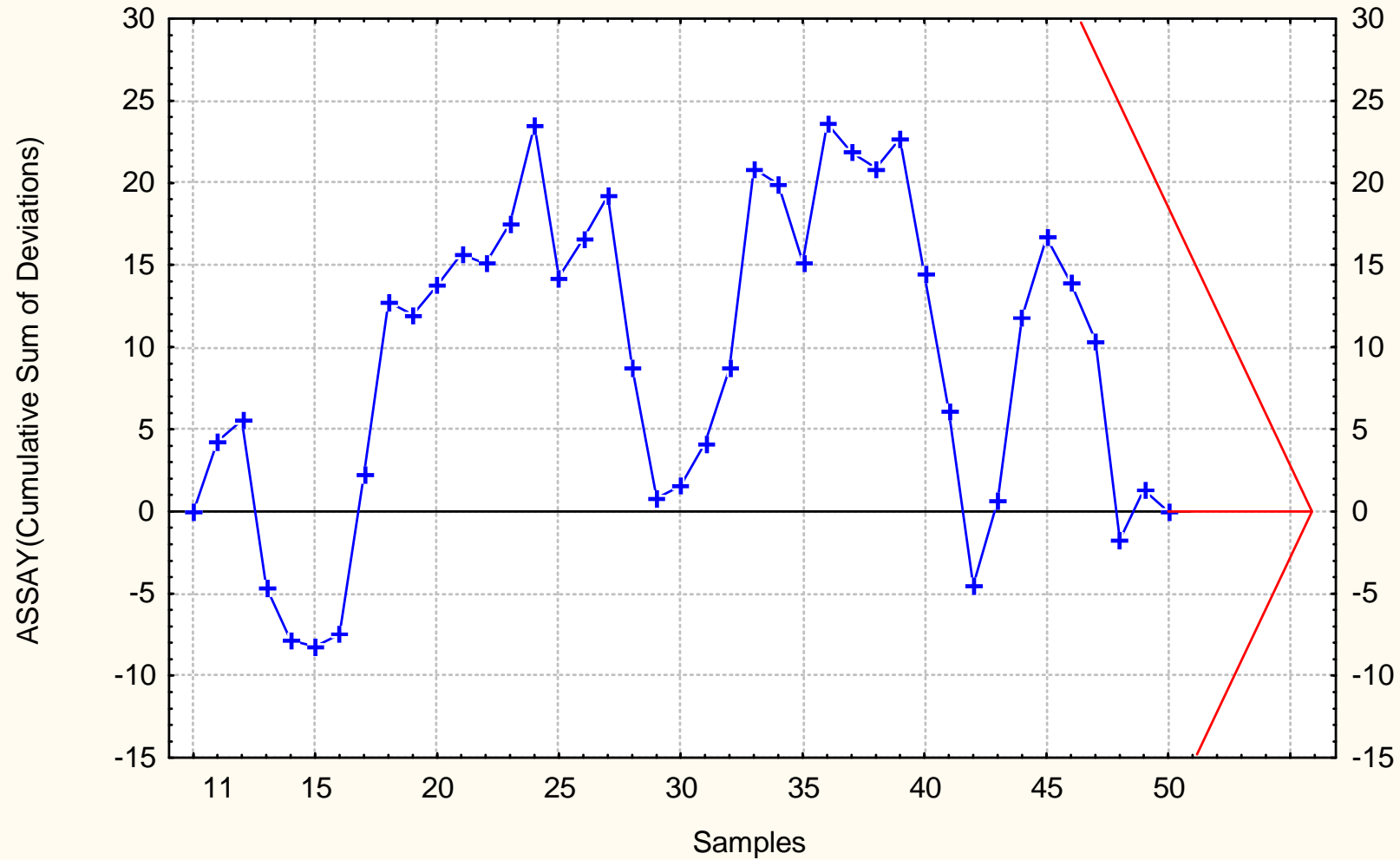


Mozgó átlag kártya 2

- **Kicsi, de tartós eltolódások kimutatására, jelzésére**
- **A karakterisztika (w) növelésével érzékenyebb lesz, de nagyobb a késleltetés**
- **A normális eloszlás nem feltétel, mert a mozgó átlagra teljesül**
- **Az adatok nem függetlenek egymástól**
- **Vizuális trend ellenére is „normális” viselkedés**
- **Súlyozható (EWMA) –az „új” minták javára**

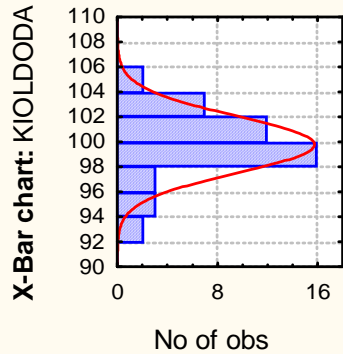
CUSUM kártya

CUSUM CHART Mean:498,88(498,88) Proc.sigma:6,2808 (6,2808)n:1

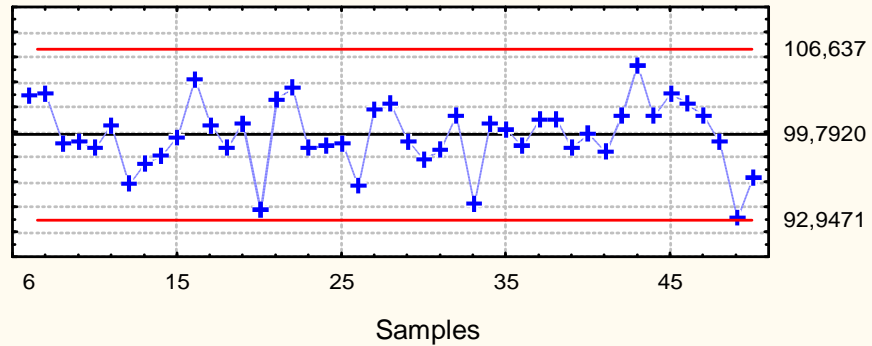


Kioldódás-értékek elemzése

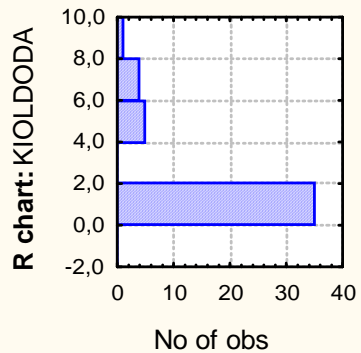
Histogram of Means



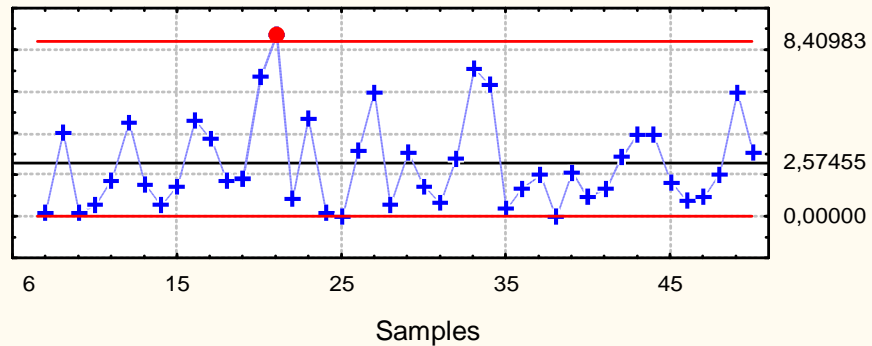
X-BAR Mean:99,7920 (99,7920) Proc. sigma:2,28163 (2,28163) n:1



Histogram of Ranges



Range Mean: 2,57455 (2,57455) Sigma:1,94510 (1,94510) n:1



SZAKMAI MEGFONTOLÁSOK (1)

Beavatkozási határok megadása

- a folyamat paramétereiből számolva

A számolt határok megadása

- $\pm 3 \sigma$ vagy más? Mit okoz a változtatás?
- figyelmeztető határok felvétele
- a gyógyszerkönyvi, vagy egyéb követelmény átvétele?

A számolt paraméterek hatása

- a retrospektív validálás is lehet előrettekintő?
- új követelményeket támaszt?

Az „alsó” kártya szerepe

- gyakran nem igazolható, legfeljebb informatív
- *ez határozza meg a felső kártya elfogadási határait*

SZAKMAI MEGFONTOLÁSOK (2)

A normalitás

- ellenőrzése (hisztogram, numerikus módszerek)
átlagtömeg
hatóanyagtartalom
szennyezéstartalom (gyakran diszkrét...)

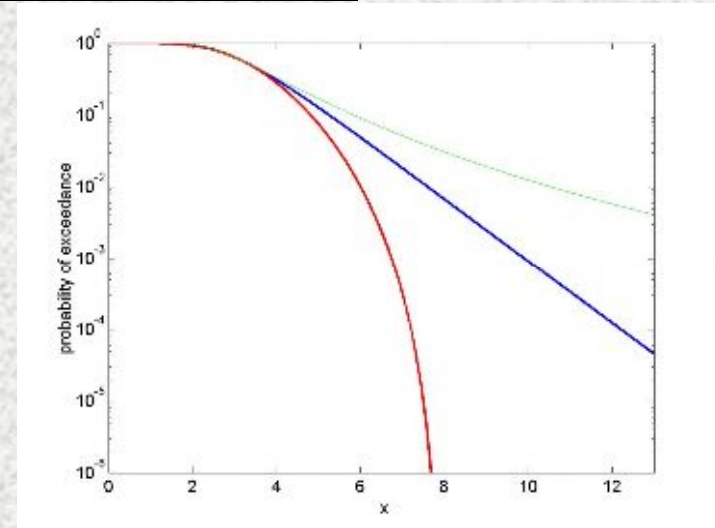
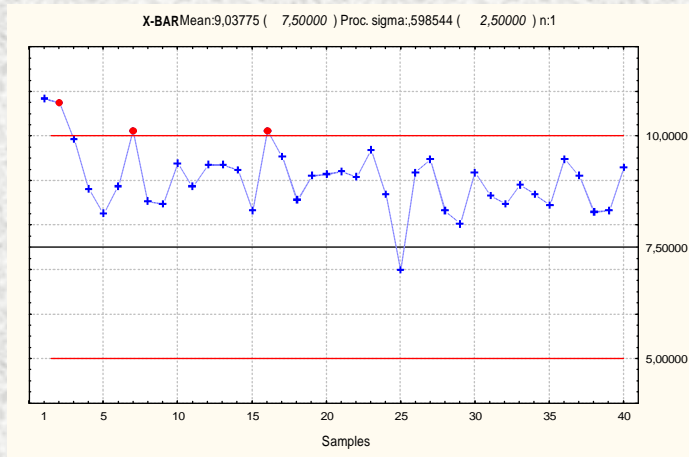
„Nem normális” viselkedés:

kopás

szétesés (legtöbbször diszkrét)

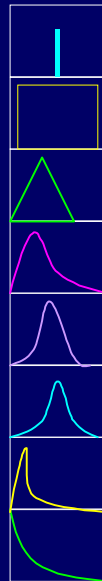
lose kitermelés

TABLETTÁK TÖRÉSE...

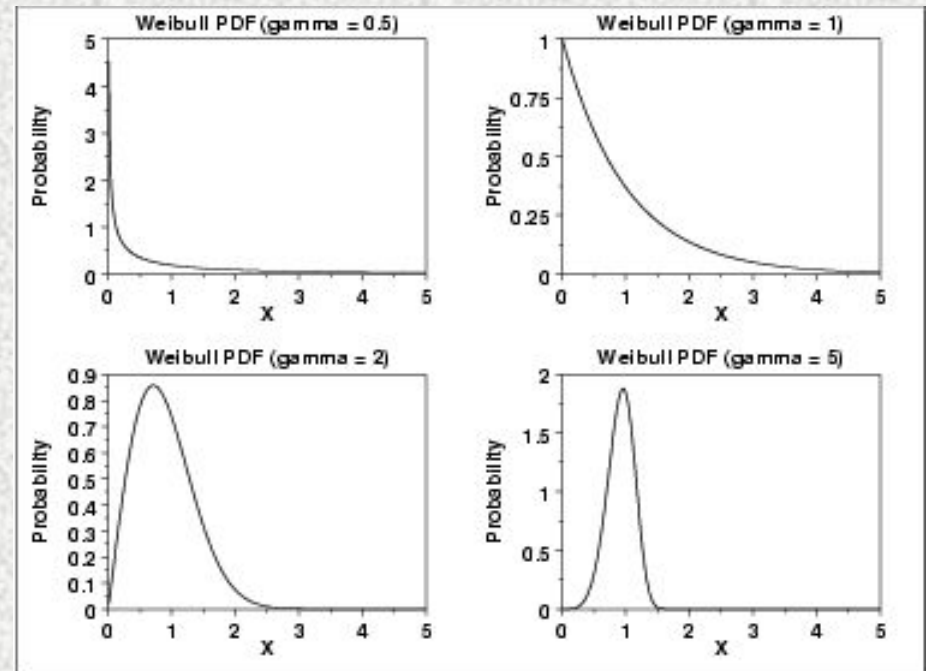
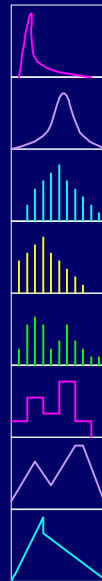


DIVERSITY AND FLEXIBILITY IN DistGEN INPUT DISTRIBUTIONS

1. Constant
2. Uniform
3. Triangular
4. Log-Triangular
5. Beta
6. Normal
7. Lognormal
8. Exponential



9. Gamma
10. Weibull
11. Poisson
12. Binomial
13. Discrete
14. Step Function
15. Trapezoidal
16. Triangular-Trapezoidal



SZAKMAI MEGFONTOLÁSOK (3)

A variancia becslése

- a folyamat varianciáját reprezentálja, ne a mérését!
- szórás, szórásnégyzet, terjedelem, mozgó terjedelem
- alulbecslése és felülbecslése is hiba!

A középvonala helyzete

- az eltolódás lépéskényszert jelent....
- t-próbával ellenőrizhető

A lehetséges negatív következmények

- kieső érték
- feltárt trend, ciklus, kilengés, elállítódás
- feltárt „nem képes” viselkedés

Minőségképeség, szabályozottság

- *Minőségképeség*: A véletlen zavarok hatásának mértéke a tűrésmezőhöz viszonyítva.
- *Szabályozottság, stabilitás*: A veszélyes zavarok kiküszöbölésének, kompenzálásának mértéke.

A FOLYAMAT	SZABÁLYOZOTT	NEM SZABÁLYOZOTT
KÉPES	<i>IDEÁLIS</i>	<i>KÉPES, DE NEM SZABÁLYOZOTT</i>
NEM KÉPES	<i>NEM KÉPES, DE SZABÁLYOZOTT</i>	<i>NEM SZABÁLYOZOTT, ÉS NEM KÉPES</i>

Végső értékelés

1. A paraméter mért értékei a vizsgált időszakban mindvégig az elfogadási tartományba estek
2. A paraméter mért értékei a vizsgált időszakban közelítőleg normális eloszlást mutatnak
3. A paraméter tekintetében a folyamat szabályozottsága és céltartása megfelelő
4. A paraméter tekintetében a folyamat képessége kielégítő
5. A paraméter ingadozása (szórása) a tervezett és dokumentált szakmai követelményeket kielégíti, a megadott szórásértékek a variancia kritikus alul- és felülbecslés nélküli, torzítatlan becslésének tekinthetők
6. A paraméter tekintetében a folyamat nem képez trendet, nem mutat folyamatos vagy egyszeri szignifikáns elállítódást, nem hordoz keverék-eloszlást, nem alakít ki ismétlődő ciklusokat
7. A paraméter tekintetében a folyamat nem jelez kieső értéket, illetve az esetleges kiugró értékek szakmailag indokolhatók és nem jelentősek
8. A folyamatparaméter a folyamatközi mért értékei révén szabályozható, mivel a sokaságok között nincsen statisztikusan értelmezhető különbség

Konklúzió

- Folyamatok retrospektív validálásának szempontjai
 - ✓ *Normalitás*
 - ✓ *Stabilitás, szabályozottság*
 - ✓ *Képesség*
 - ✓ *Ingadozás*
 - ✓ *Szabályozhatóság*



KÖSZÖNÖM A MEGTISZTELŐ
FIGYELMET!
VÁROM KÉRDÉSEKET...

