

**Контроль качества при
неразрушающем воздействии на
продукт**

Your Product is Your Reputation...

*Do You Want
it to Leak?*

Представлен

Инж. Андреа Симонетти

Менеджер по валидации



КТО МЫ

1974

Первое
применение в
пластиковом
секторе

1985

Первое
применение в
металлическом
секторе

1988

Первое
применение в
фармацевтике

2008

Более 3000
машин по
всему миру



● Наша миссия:

- Постоянное улучшение наших продуктов за счет применения научных методов и технологий
- Обеспечение того, что наши клиенты получают наиболее эффективный и профессиональный сервис
- Обеспечение особых нужд клиентов

● Наша цель:

- Выполнять пожелания каждого клиента предлагая гибкость, большие ценности, таким образом оптимизируя функциональность системы и улучшая качество и эффективность производства

- ***Bonfiglioli Engineering*** ведущий производитель машин контроля Микропротечек и Инспекционных систем для фармацевтической промышленности, которые есть **Не Разрушающими** и **Не Агрессивными**

Наши продукты–Технология/Методы тестирования

- ✓ Контроль протечек
- ✓ Визуальный контроль
- ✓ Лазерный контроль – Оптический Не агрессивный анализ



- Протечка – это отверстие или другое раскрытие в упаковке, через которое содержимое может выходить наружу или через которое внешнее вещество может проникать в упаковку.
- Так как часто раскрытия имеют неправильную форму, протечки измеряются уровнем течи, таким, как объем жидкости, протекающий за единицу времени, через отверстие определенного размера.
- Все имеет течь. Упаковка может иметь исключительно маленький уровень течи, но она все равно будет течь. Все материалы имеют трещинки или отверстия определенных размеров. Они могут создаваться во время процесса производства по некоторым причинам.

Что такое контроль протечки

- Контроль протечки это измерение количества вещества протекающего через материал за единицу времени
- Контроль целостности упаковки это “контроль протекаемости” всей упаковки
- Протечка может возникнуть из-за больших отверстий, проколов или трещин или неудовлетворительной сварки упаковочных материалов.
- Воздух проникает из зоны с высоким давлением в зону низкого давления: любое понижение в точке нивелирования вакуума показывает наличие течи и это измеряется количественно.

Зачем нужен контроль протечек – Регуляторные требования

- Американское управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) и Европейская Комиссия по вопросам правового регулирования указывают на следующие документы, которые контролируют целостность упаковки:



– “Руководство по Производству стерильных фармацевтических продуктов в асептических условиях”
Сентябрь 2004



– “Руководство ЕС по Надлежащей производственной практике
Дополнение к Приложению 1”
– Март 2003

Зачем нужен контроль протечек— Требования промышленности

- Любой из источников течи создает потенциальную угрозу контаминации продукта:
 - частицы из внешней окружающей среды проникают внутрь упаковки (микробная контаминация)
 - Или, находясь внутри упаковки, проникают наружу (внешняя контаминация)
- В медицинской промышленности контроль целостности упаковки является обязательным
- Контроль целостности упаковки критичен: продукт вызывает огромную опасность для пациентов и медицинских работников, а также непосредственно для производителя
- Когда медицинские компании определяют продукт для использования на медицинском рынке, они должны гарантировать конечному потребителю, что упаковка была проверена и прошла стандарты контроля, установленные FDA.

Методы контроля протечки

- **Метод контроля снижения вакуума**

- Флаконы, ампулы
- BFS/FFS стрипы
- Бутылки с инфуз. растворами/пакеты

Чувствительность: от 5 μm
определяемое отверстие

- **Метод контроля линейного снижения**

- Блистерные упаковки

Чувствительность: от 4 μm
определяемое отверстие

- **Метод контроля механическим давлением**

- BFS/FFS Стрипы

Чувствительность: от 60 μm
определяемое отверстие

- **Метод контроля изменения положения поршня**

- Шприцы

Чувствительность: от 5 μm
определяемое отверстие

- ❖ Не разрушающий
- ❖ Доступный
- ❖ Чувствительный
- ❖ Повторяемый
- ❖ Количественный
- ❖ Не зависит от оператора
- ❖ Быстрый
- ❖ Быстрые результаты
- ❖ Легко автоматизируемый

Контроль снижения вакуума



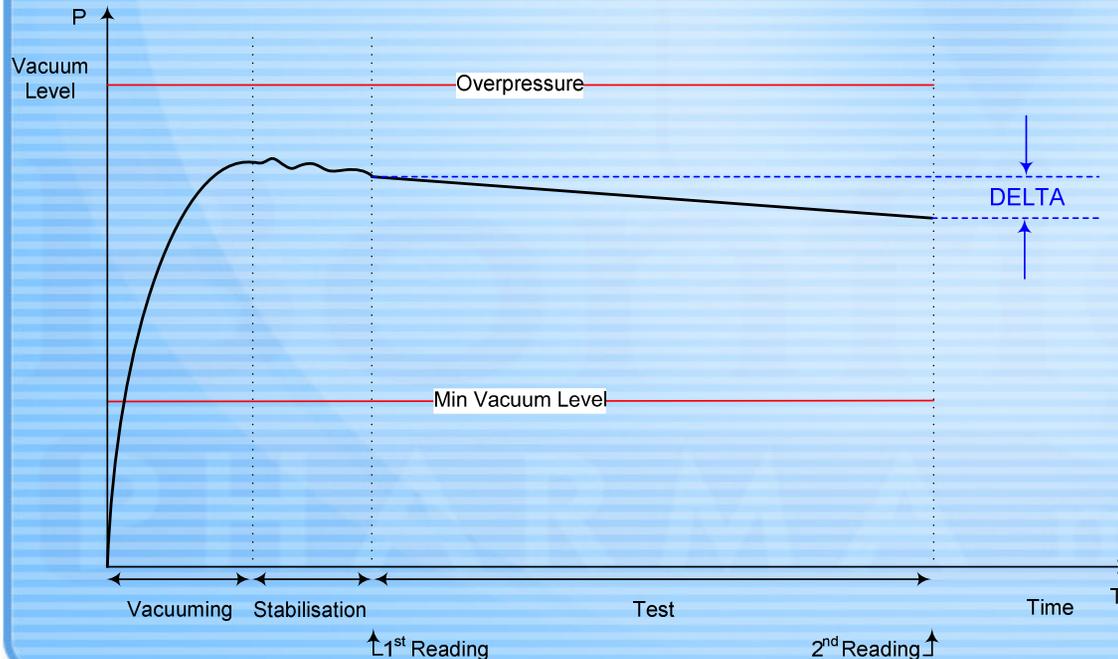
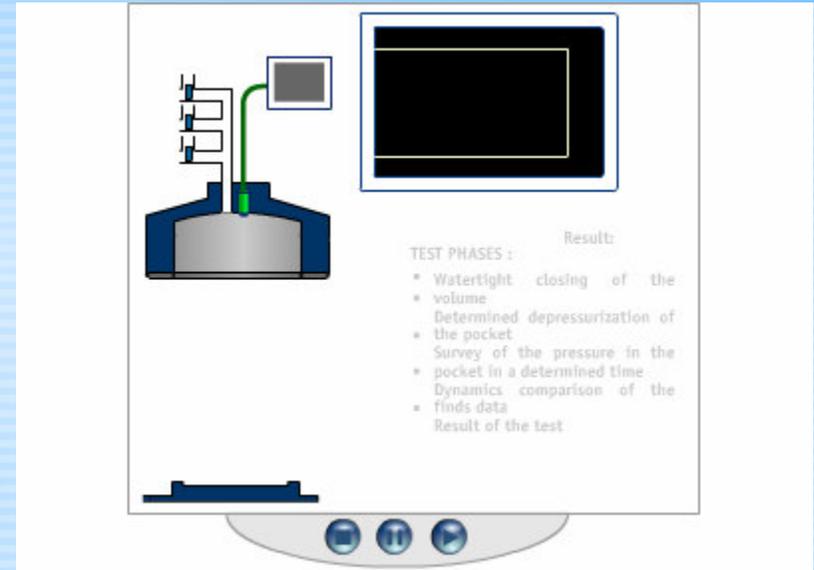
- Соответствует утвержденным промышленным стандартам ASTM
- **ASTM F2338-05** “Метод стандартного контроля для не разрушающего определения протечек в упаковках методом снижения вакуума”
- ASTM F2338-05 одобрен FDA как Общий Стандарт для контроля целостности упаковки



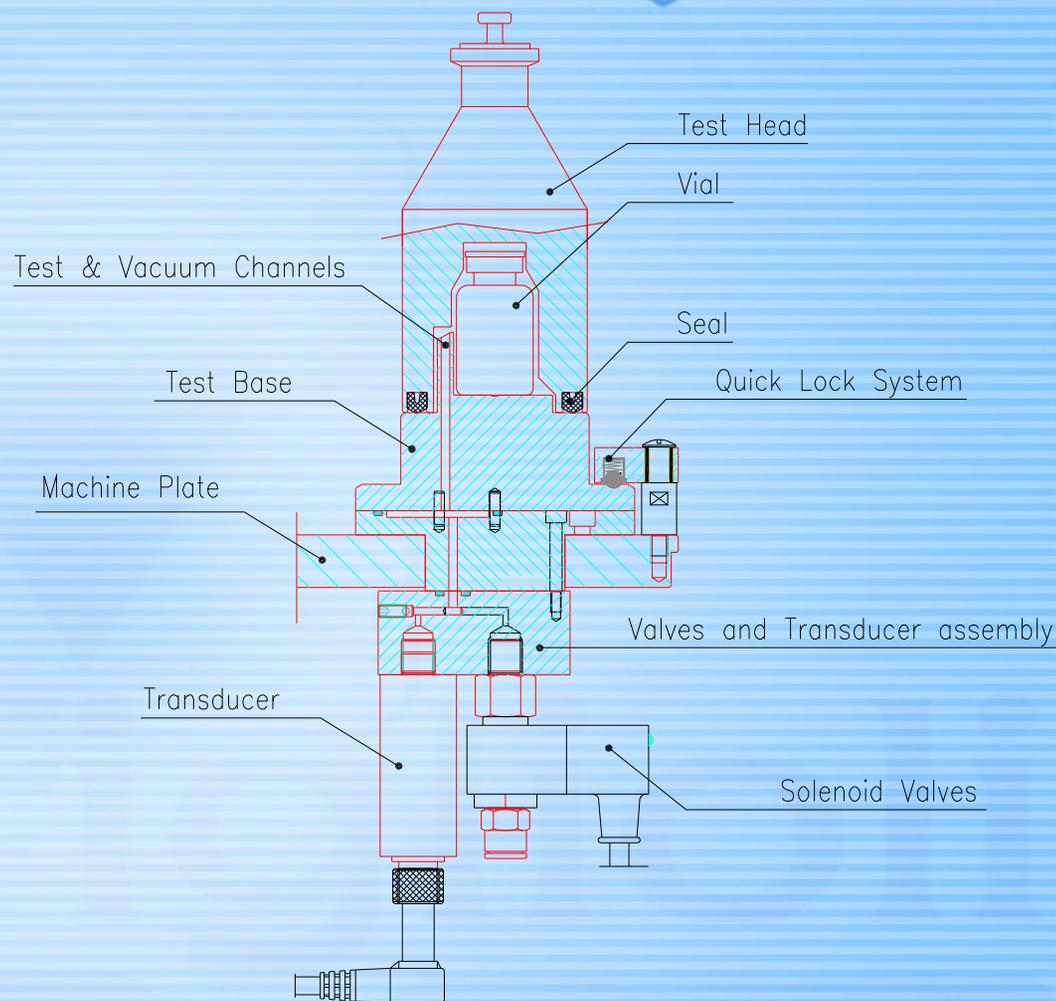
Регистрационный номер : 014
Дата вступления в силу: 31 марта 2006

Контроль снижения вакуума

- ▶ Упаковка помещается в тестирующую камеру
- ▶ Подача вакуума в тестирующую камеру
- ▶ 1-ое считывание и определение уровня вакуума
- ▶ После установленное время (Стабилизация)
- ▶ 2-ое считывание измеренного уровня вакуума
- ▶ Расчет разницы " Δ " = (1^{ое} – 2^{ое})
- ▶ Алгоритм:
 - Если $\Delta <$ допустимая величина = ХОРОШО
 - Если $\Delta \geq$ допустимая величина = ОТБРАКОВКА

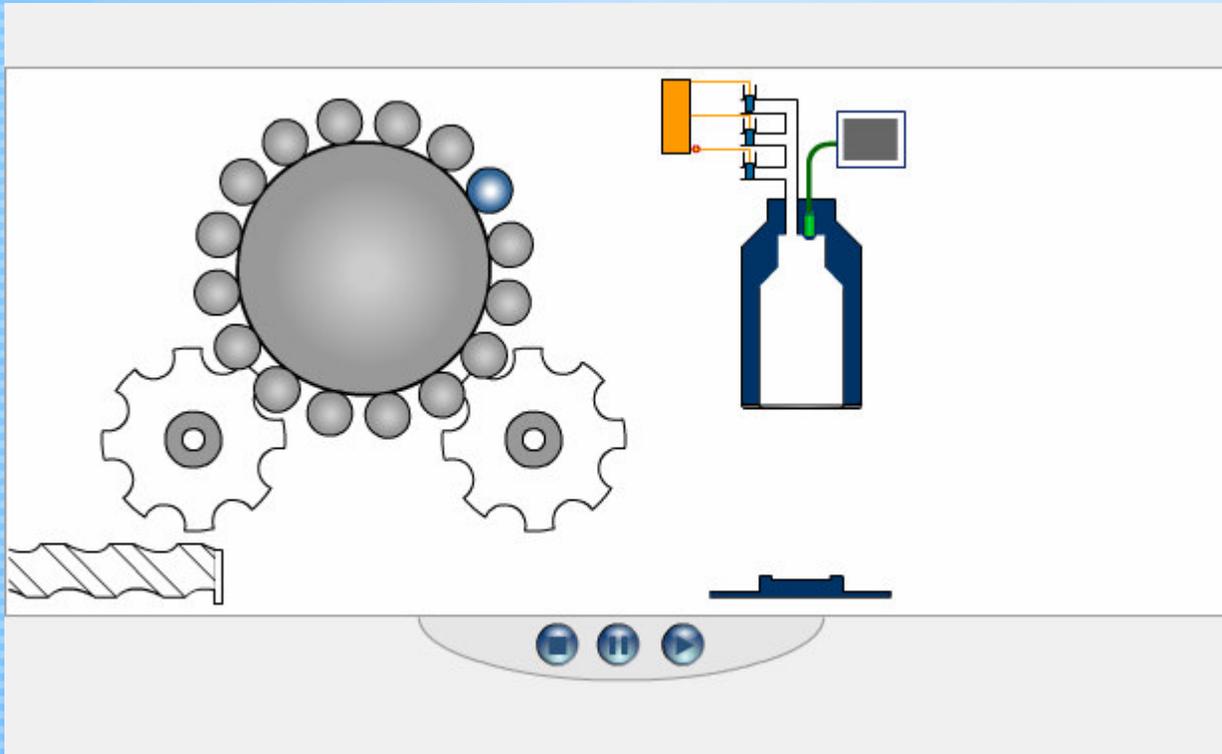


- Тестирующая камера: закрытое и герметичное пространство вокруг тестируемой упаковки.
- Тестирующая камера изготавливается чтобы плотно соответствовать упаковке: площадь внутри и вне тестирующей камеры должна быть уменьшена для обеспечения наивысшей чувствительности теста.
- Когда есть течь, воздух соответственно движется в/или из упаковки



Функции теста: IAV

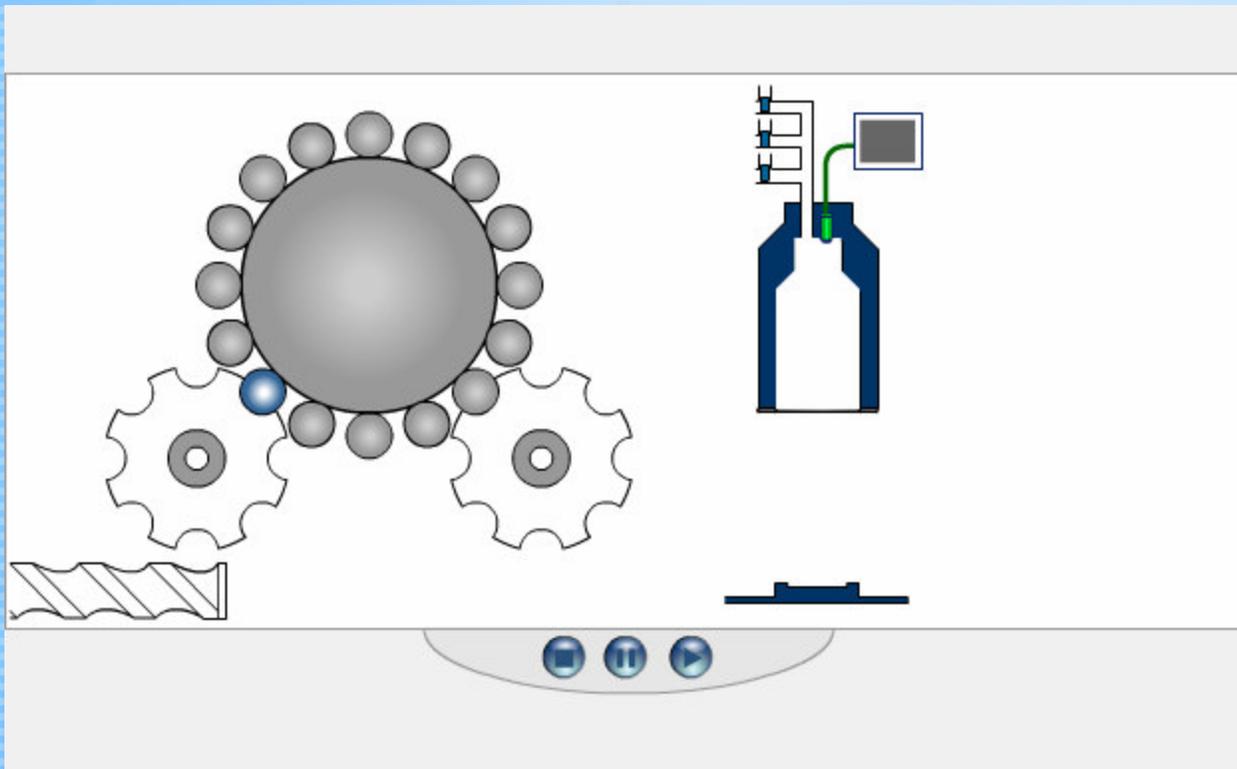
- IAV – Интеллектуальная система автоматического определения параметров
 - Цикл 1: Автоматическое тестирование электроклапанов
 - Цикл 2: Стабилизирование/выравнивание
 - Цикл 3: Стандартные статистические вычисления



IAV запускается
автоматически при запуске,
или вручную через **HMI**

Функции теста: TAS

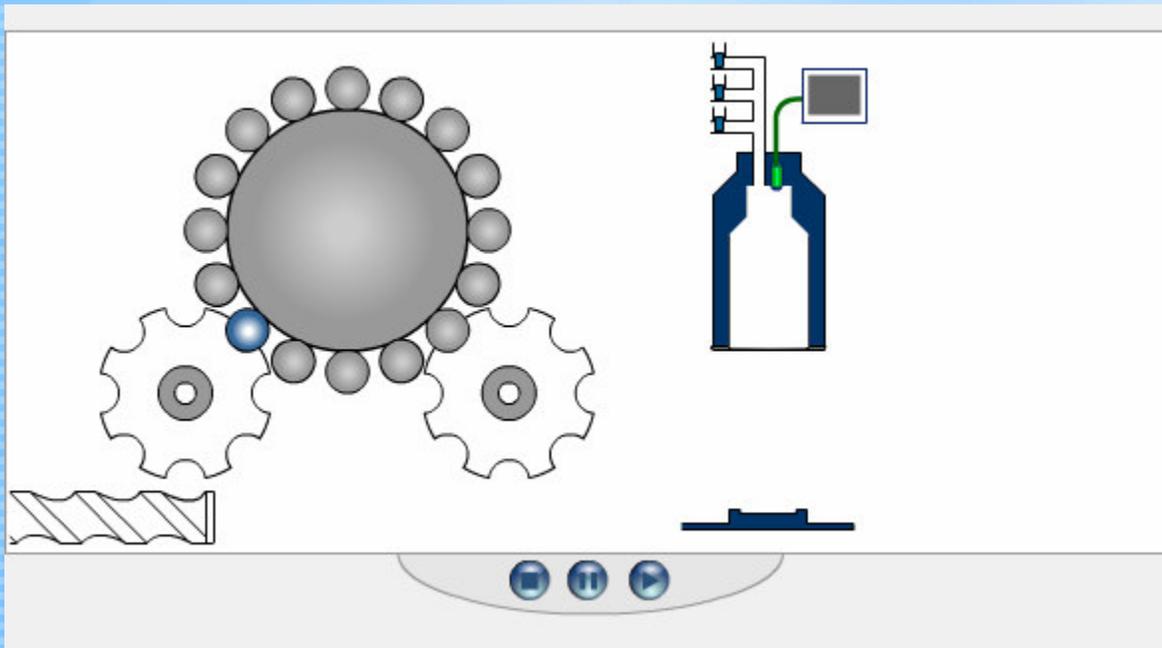
- TAS – Автоматическая система контроля датчиков
 - Проверка того, что датчик считывает атмосферное давление когда камера в открытом положении (в допустимых пределах)



**Если при считывании
значение давления
превышает допустимое
значение, датчик считается
не откалиброванным**

Функции теста: АСР

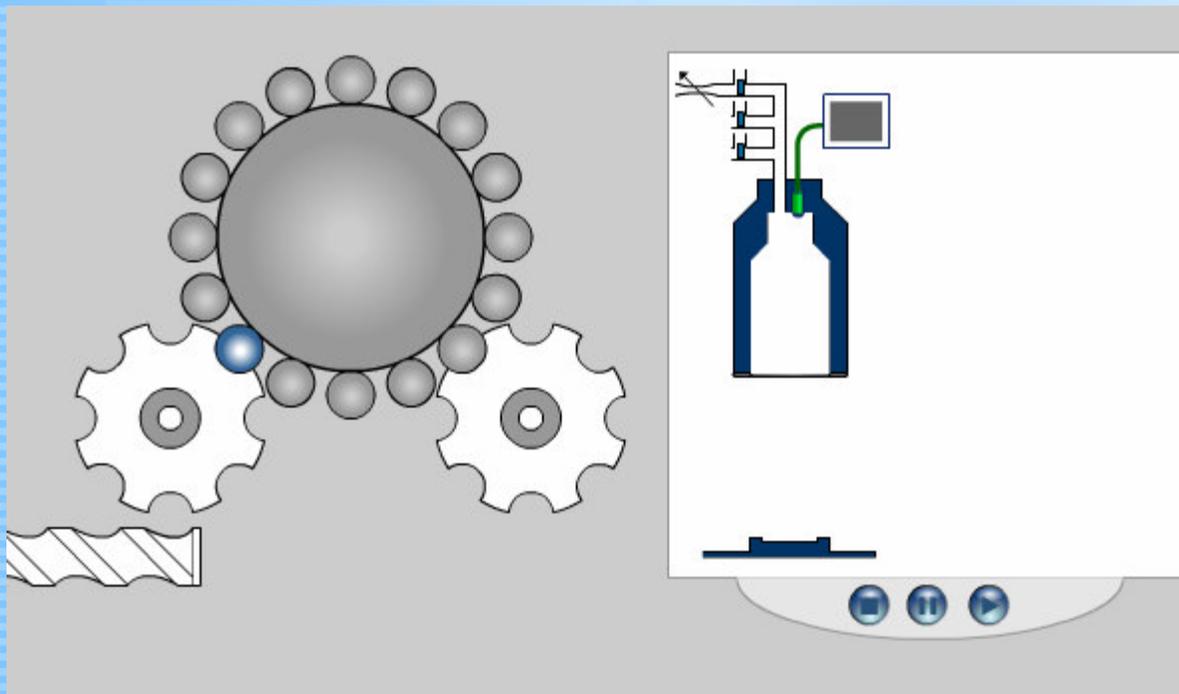
- АСР – Автоматическая процедура очистки
 - Протекающие контейнеры могут оставлять влагу в тестирующей камере
 - Тестирующая камера должна быть очищена перед приемом нового продукта для контроля.
 - Очистка происходит при помощи вакуума. Продукт не подается в камеру, которая должна быть очищена и переходит к следующей тестирующей камере.



- ✓ Ошибочная отбраковка полностью исключена
- ✓ Без вмешательства человека

● Функция автотеста

- Симуляция определенного уровня протечки калиброванным протекателем
- Калиброванный протекатель установлен в каждой тестирующей камере
- Автотест создает снижение вакуума в тестирующей камере
- Контрольные системы должны определить предопределенную протечку



Задача данной функции – определить способность системы определять протекающие образцы.

Возможность проведения теста контроля герметичности на калиброванном образце, который точно не протекает (макет) и может создавать калиброванную протечку

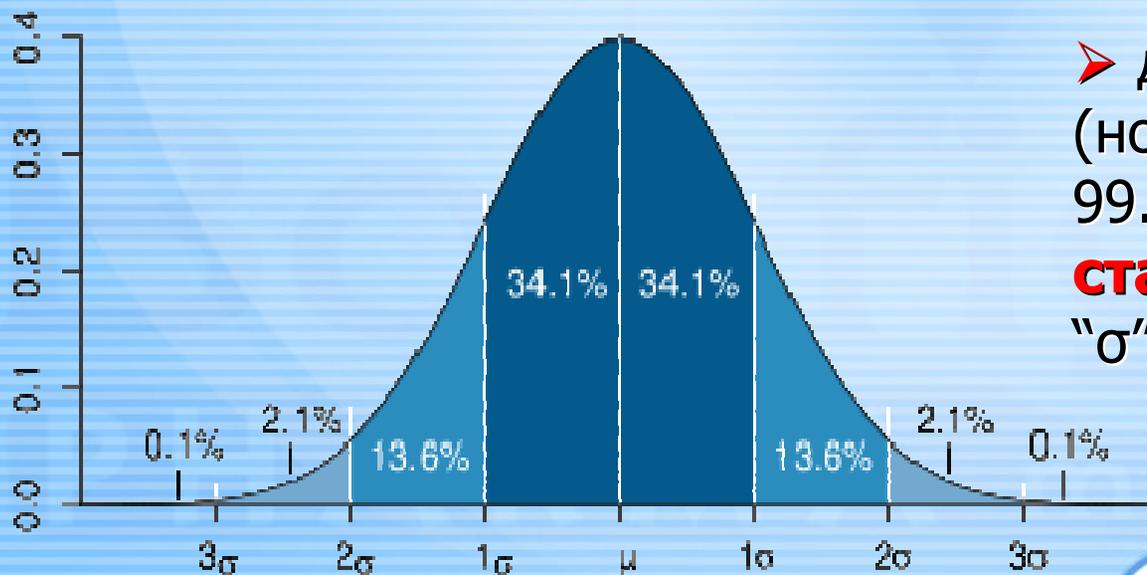
Как установить пороговую величину



- Проведите сравнение между значениями Дельта Уровня снижения вакуума следуя тесту с Калиброванными упаковками («макетами») :
 1. с **задействованным** Автотестом
 2. с **бездействующим** Автотестом
- Такое сравнение позволяет:
 - Выполнять системе проверку и различать Годные упаковки от Не годных упаковок (заранее установленный дефект эквивалентен чувствительности Инспекционной Машины → URS)
 - Определение приемлемой пороговой величины

Как задать Пороговую величину

- Большинство естественных явлений соответствуют модели, которая называется “кривая нормального распределения” (Гауссиан/Gaussian)
- Количество наличных образцов соответствует уровню достоверности
- Мы применяем правило “Трех Сигма”:



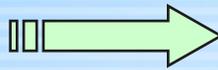
➤ для гауссовского (нормального) распределения, 99.7% значений лежит в **3 стандартных отклонениях** “ σ ” от значения “ μ ”

Как установить допустимую величину

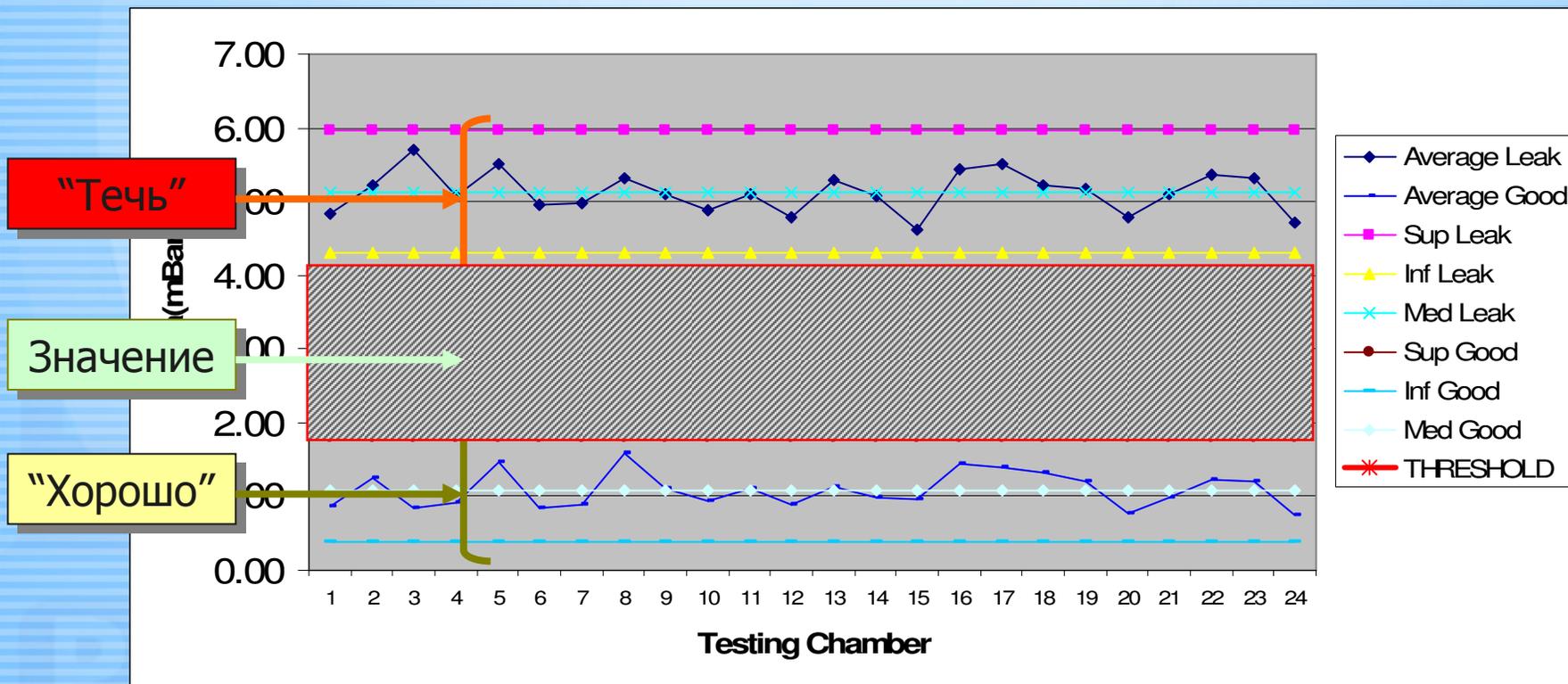
● Уточнения:

➤ "Хорошо": $\mu \pm 3\sigma$

➤ "Течь": $\mu \pm 3\sigma$

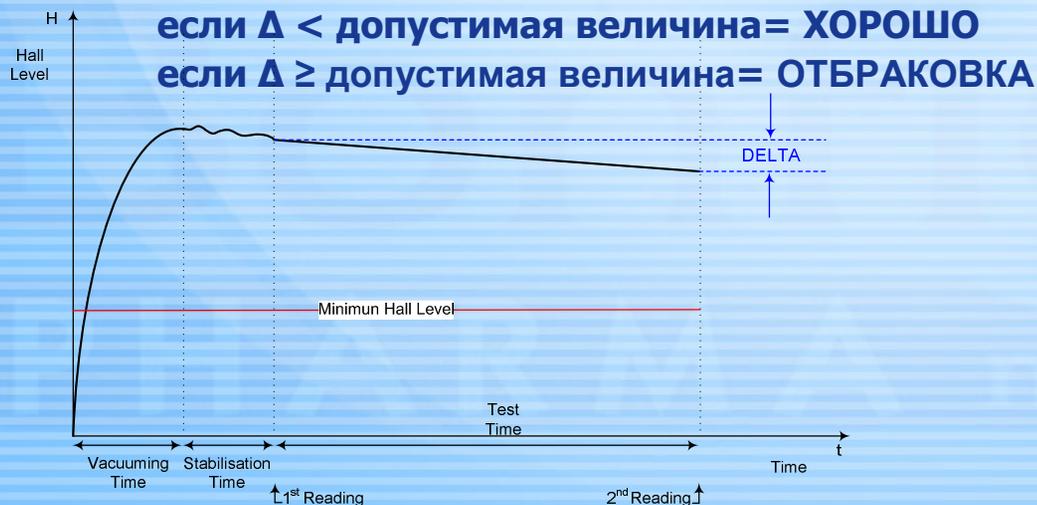
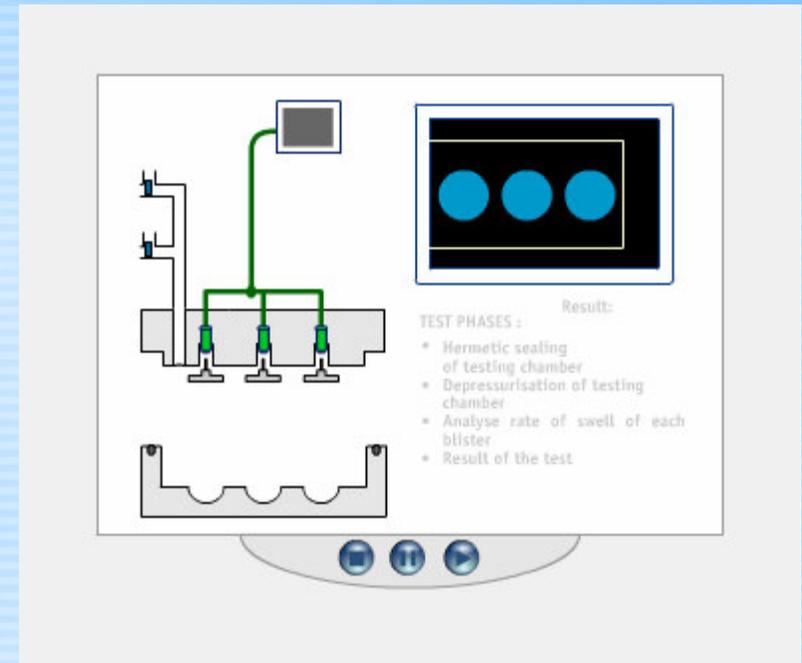


Затем установите ЗНАЧЕНИЕ в середине

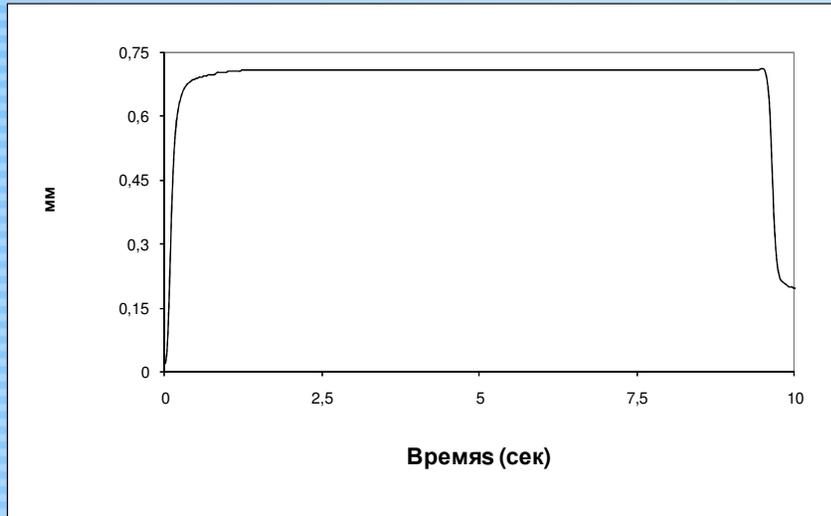


Контроль линейного снижения

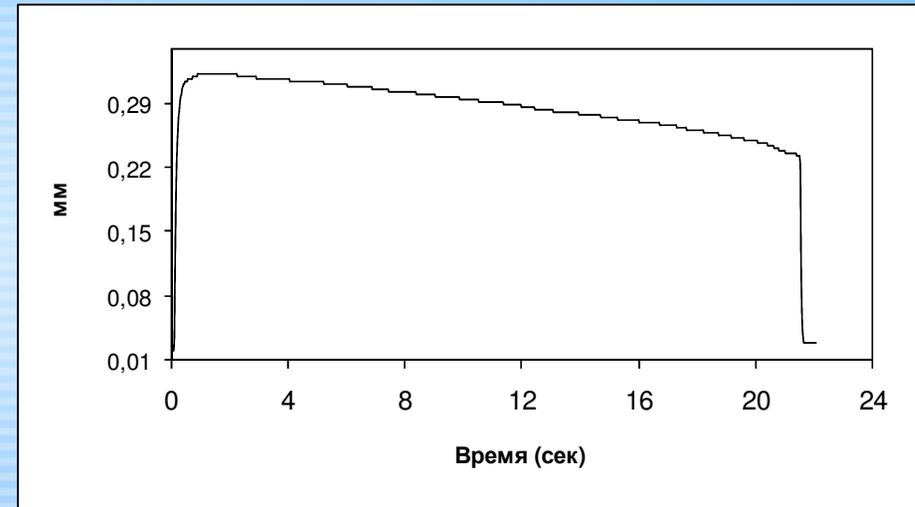
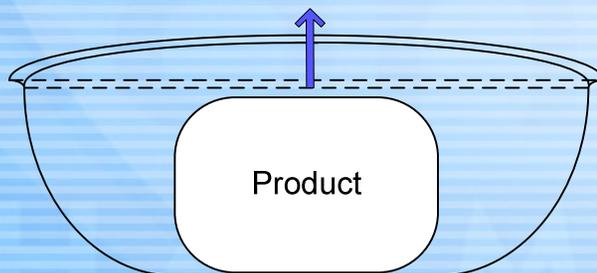
- ▶ Упаковка помещается в тестирующую камеру
- ▶ В тестирующую камеру подается вакуум
- ▶ Каждая ячейка упаковки надувается а снижение каждой отображается датчиком на эффекта Холла
- ▶ 1^{ое} считывание высоты штифта (1^й «холл»)
- ▶ После установленного времени (стабилизация)
- ▶ 2^{ое} считывание высоты штифта (2^й «холл»)
- ▶ Расчет дельта " Δ " = (1^{ое} – 2^{ое})
- ▶ Алгоритм:



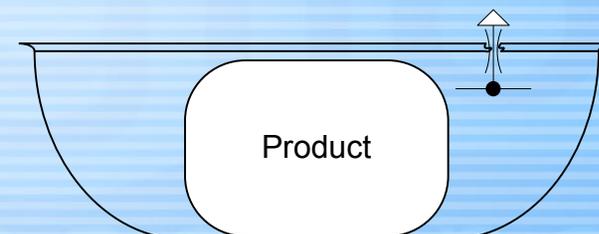
Контроль линейного снижения



Типичная кривая теста для Хорошей ячейки упаковки



Типичная кривая теста для Протекающей ячейки упаковки



- Сравнение теста Метиленовым Синим:
 - Тест выполняется для определения **минимального обнаруживаемого отверстия** машиной мод. LF-BL Компании Bonfiglioli Engineering и сравнения результатов с традиционным тестом Метиленовым Синим.
 - Блистерные упаковки были просверлены лазером отверстиями **4мн, 8мн, 12мн и 16мн.**
 - Образцы были протестированы машиной LF-BL с циклом **3 с и 9с** и затем Тестом с Метиленовым Синим (прибл. 5 мин каждый)

- БЛИСТЕР А : Нет течи
- БЛИСТЕР В : 4мн
- БЛИСТЕР С : 8мн
- БЛИСТЕР D : 12мн
- БЛИСТЕР E : 16мн

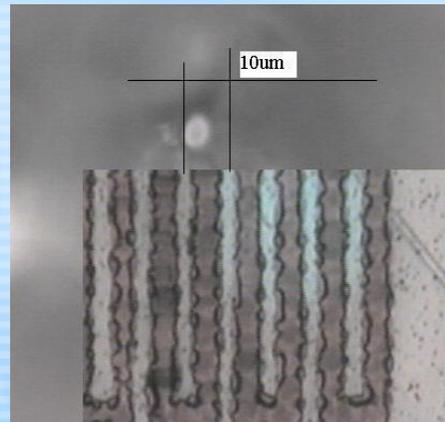


Фото 4 мн отверстия в сетке координат

Изучение теста

Блистер	Отверст (мм)	Снижение 1	Снижение 2	Дельта
A	0	29	29	0
B	4	29	29	0
C	8	27	25	2
D	12	33	27	6
E	16	22	3	19

Тест с временем цикла 3с

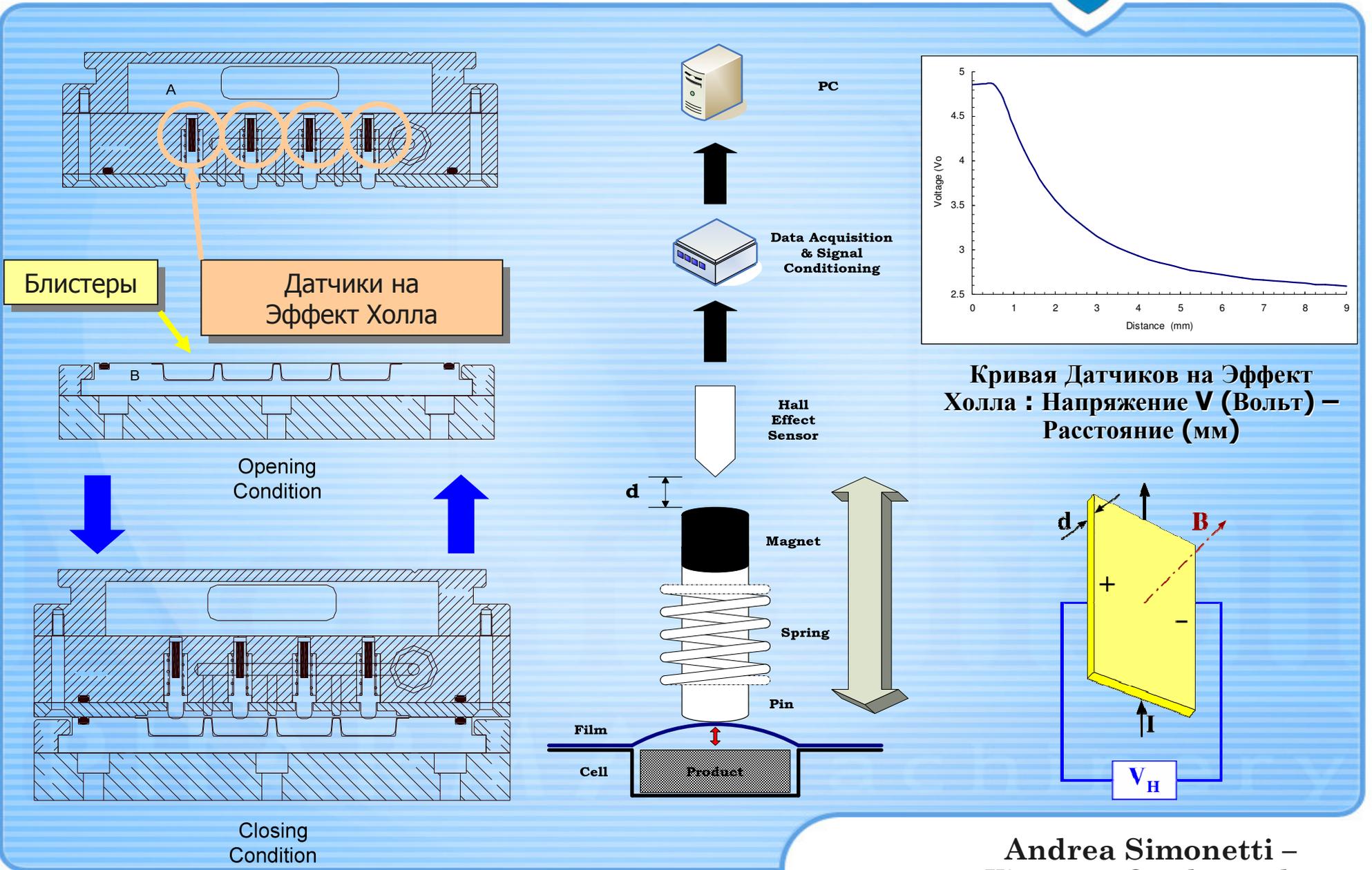
Блистер	Отверст (μm)	Снижение 1	Снижение 2	Дельта
A	0	27	27	0
B	4	23	17	6
C	8	22	8	14
D	12	19	0	19
E	16	23	0	23

Тест с временем цикла 9с

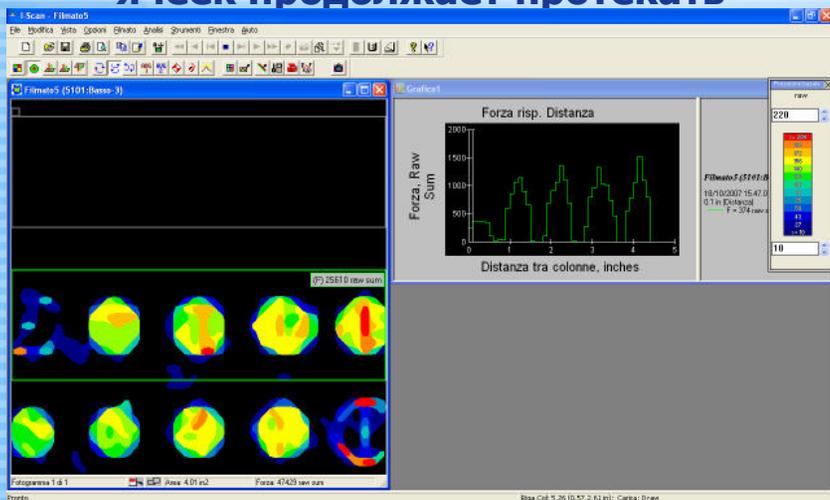
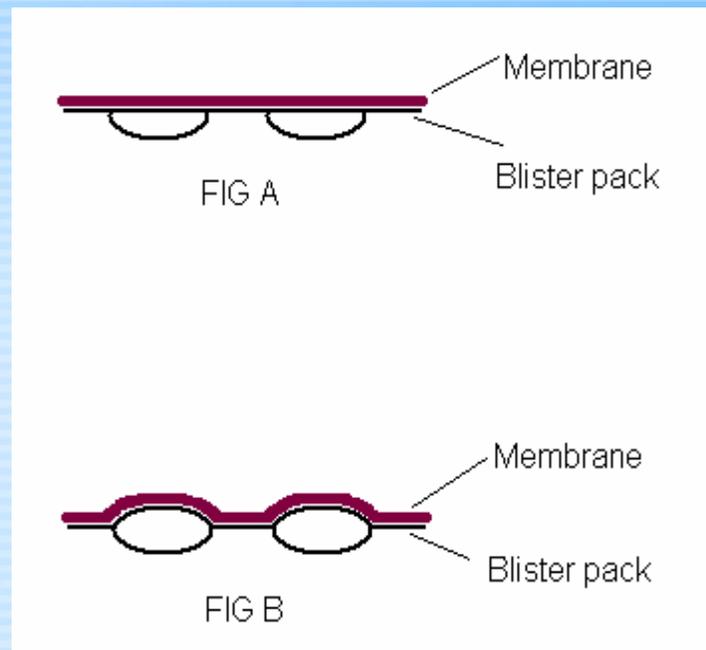
Изучение теста – Выводы

- Тест Метиленовым Синим :
 - Следы Метиленового Синего едва видны после тщательного наблюдения за **Блистером Е** с общим временем теста 5 минут
- Машина LF-BL:
 - ✓ **4мн** определено тестом **9с**
 - ✓ **8мн** определено тестом **3 с**
- Как задать Допустимую Величину:
 - Упаковки с лазерными отверстиями
 - Калиброванные части, Методика

Длинейное снижение – Технология



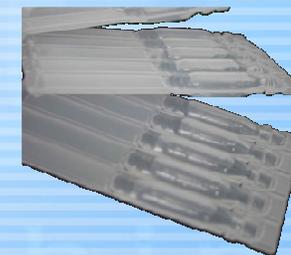
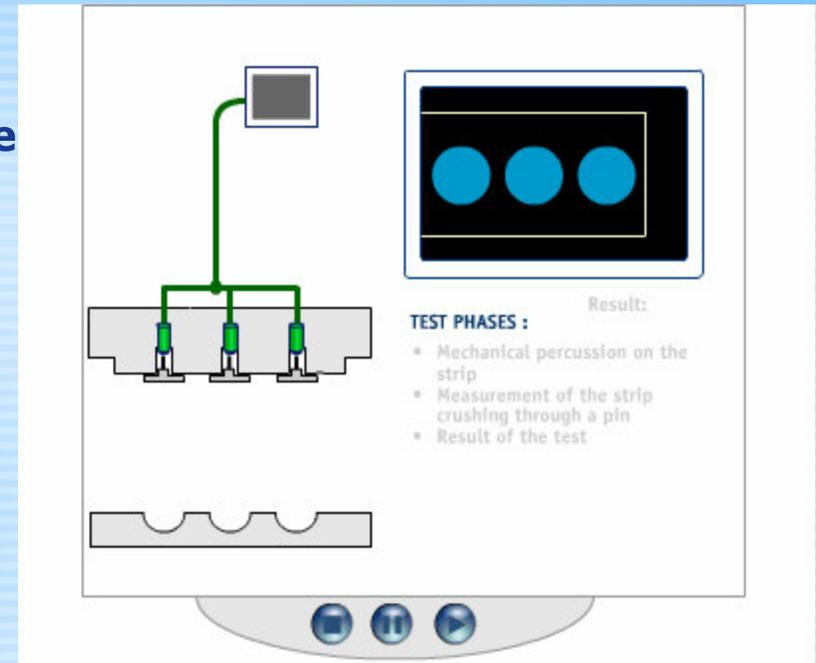
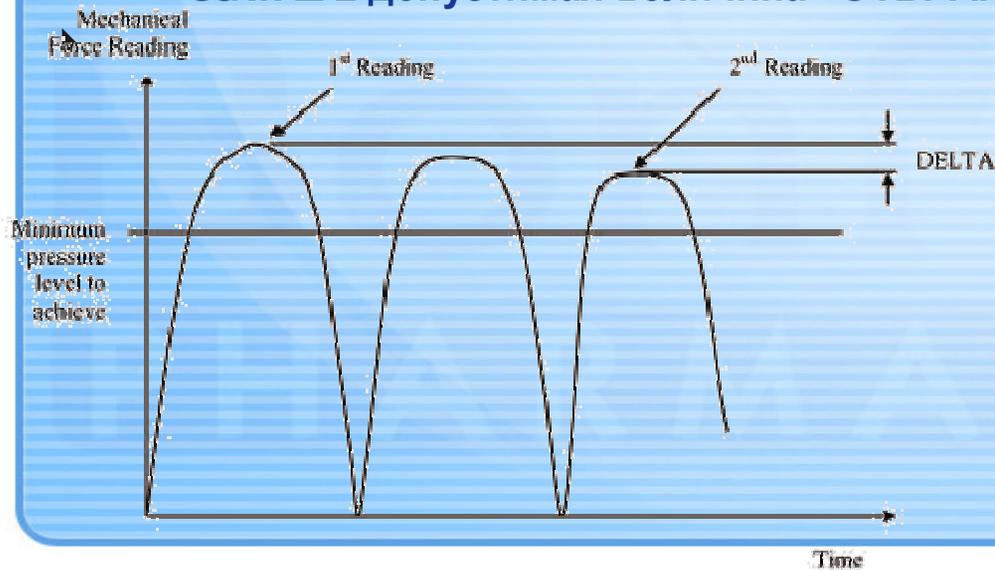
- Чувствительная мембрана
 - ▶ Упаковка помещается в тестирующую камеру (Рис.А)
 - ▶ В тестирующую камеру подается вакуум
 - ▶ Каждая ячейка упаковки надувается, а перемещение каждой отслеживается чувствительной мембраной
 - ▶ Протекающая ячейка не будет создавать никакого давления из-за отсутствия выпуклости
 - ▶ Электронная мембрана определит, какая из ячеек продолжает протекать



- ❖ Одиночная универсальная тестирующая камера снижает стоимость оснастки при большом количестве типов блистеров
- ❖ Возможность тестирования нескольких блистеров за один такт

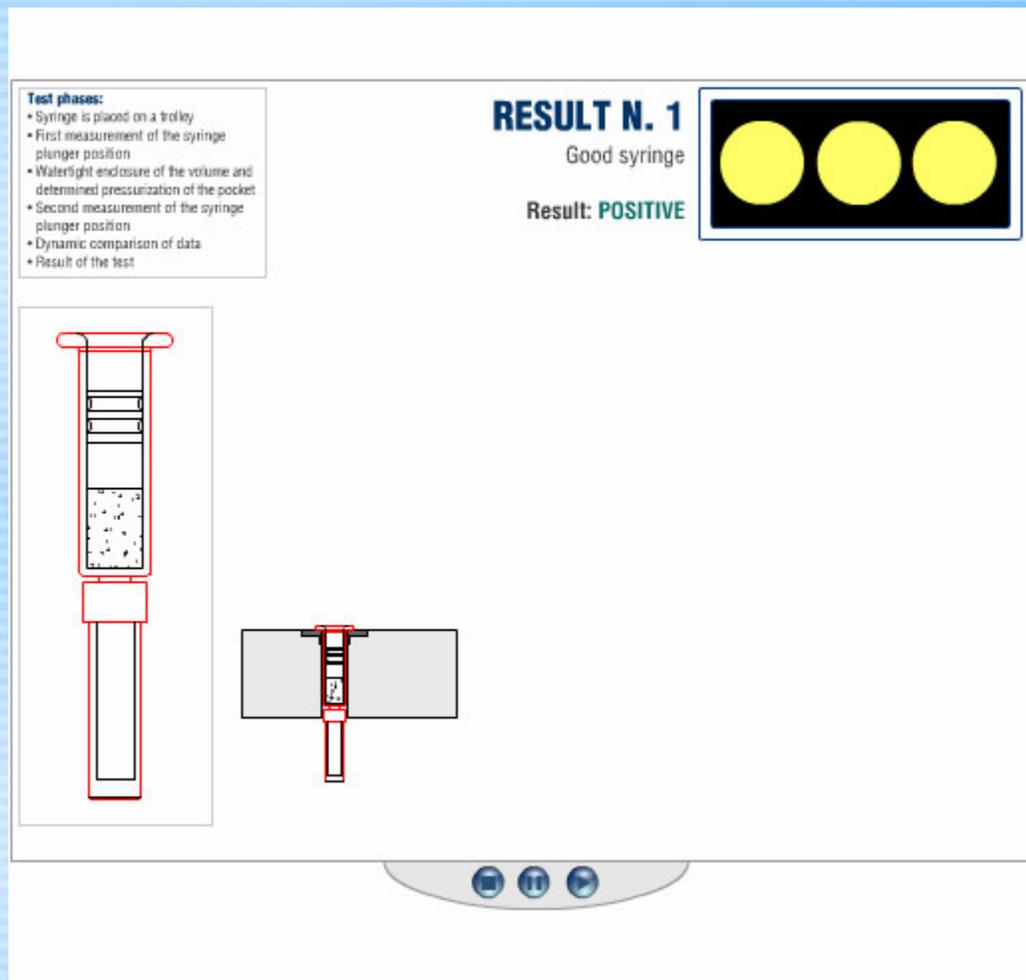
Тест механическим давлением

- ▶ Упаковки BFS помещаются в тестирующую камеру
- ▶ Прилагается точное механическое давление
- ▶ Измерение средней реактивной силы
- ▶ 1^{ое} считывание (1^{ое} LVDT)
- ▶ Механическое давление подается периодически
- ▶ 2^{ое} считывание (2^{ое} LVDT)
- ▶ Расчет дельта " Δ " = (1^{ое} – 2^{ое})
- ▶ Алгоритм:
если $\Delta <$ допустимая величина = ХОРОШО
если $\Delta \geq$ допустимая величина = ОТБРАКОВКА



Контроль перемещения поршня

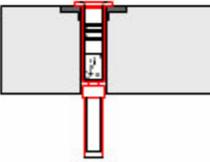
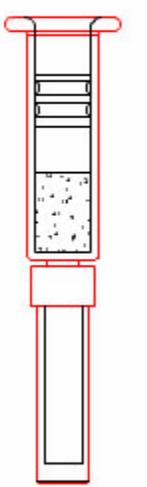
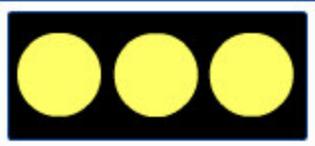
- ▶ Упаковка со шприцем помещается в тестирующую камеру
- ▶ Измерение позиции поршня (1^{ое} считывание)
- ▶ Закрывается, удерживая поршень на месте
- ▶ В зону поршня подается вакуум
- ▶ В зону иглы подается давление
- ▶ После заданного времени вакуум и давление адсорбируются
- ▶ Тестирующая камера открывается
- ▶ Измерение положения поршня (2^{ое} считывание)
- ▶ Расчет "дельта Δ " = (1^{ое} – 2^{ое})
- ▶ Алгоритм:
если $\Delta <$ допустимая величина= ХОРОШО
если $\Delta \geq$ допустимая величина= ОТБРАКОВ



Test phases:

- Syringe is placed on a trolley
- First measurement of the syringe plunger position
- Watertight enclosure of the volume and determined pressurization of the pocket
- Second measurement of the syringe plunger position
- Dynamic comparison of data
- Result of the test

RESULT N. 1
Good syringe
Result: **POSITIVE**



- Искусственная визуальная инспекция упаковок – система измерения это компьютер, основанный на автоматической системе, которая берет фотографии упаковок и визуально инспектирует их на предмет дефектов.
- Устройство обработки и хранения
 - Промышленный компьютер
- Устройство «захвата» продукта
 - Цифровые CCD камеры
 - Осветляющее оборудование
 - Адаптеры

Система измерения

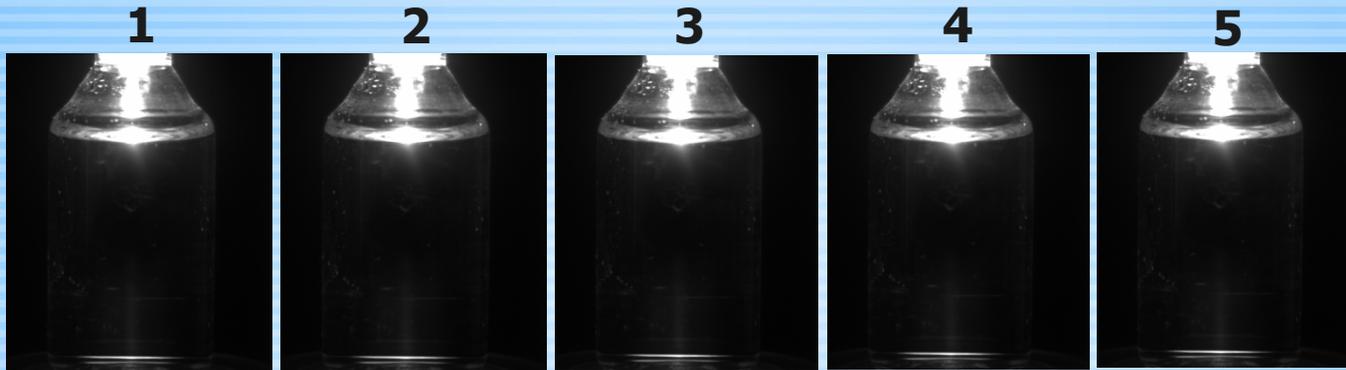
- Задачи:

- 1. Захват изображения:** Сбор изображений упаковок происходит при помощи видео-камер; количество и характеристики изображений могут отличаться в соответствии с дефектностью, которую нужно обнаружить.
- 2. Обработка изображения :** дефекты на упаковках идентифицируются и/или измеряются с использованием специальных алгоритмов обработки изображений
- 3. Принятие решения:** Упаковки классифицированные, как дефектные (не соответствующие), отбраковываются, упаковки, классифицированные как соответствующие, принимаются.

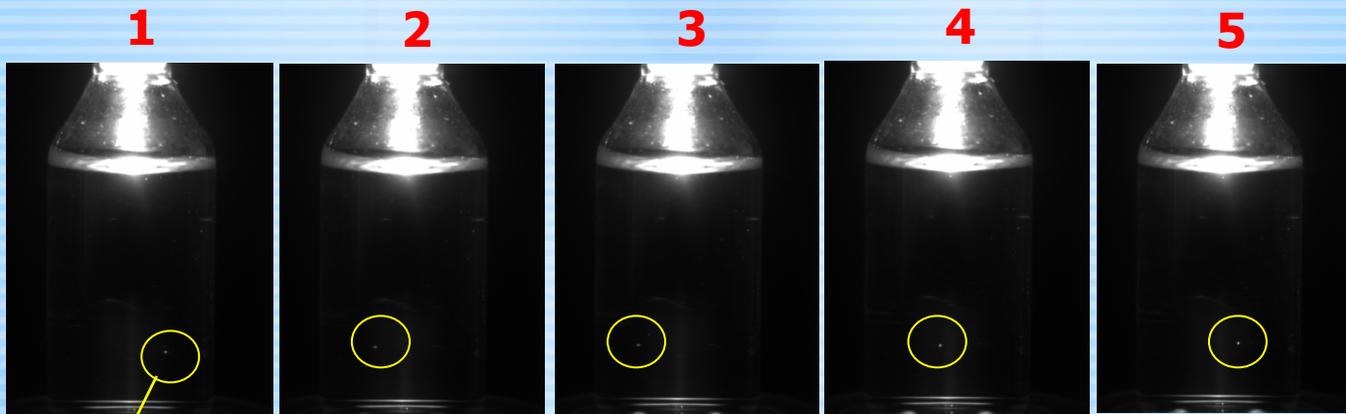
- Тестируемые упаковки:
 - Флаконы/бутылки, наполненные жидкостью или порошком
 - Ампулы
 - BFS продукты

- Определяемые дефекты:
 - Трещины, царапины или пузырьки (“Косметический контроль”)
 - Пустые упаковки (“Контроль уровня наполнения”)
 - Дефектная укупорка
 - Поврежденные крышки
 - Крышки без пластика
 - Частицы
 - Цветные кольца
 - Черные точки (BFS)
 - Кодировка (BFS)

Визуальный контроль - Частицы



Хороший флакон



Дефектный флакон (легкие частицы)

Легкие
частицы
ПОДВИЖНЫ

Визуальный контроль - Частицы



Хороший
флакон



↑
Тяжелые
частицы
будут
оседать на
дне и также
освещать его



Дефектный флакон (тяжелые
частицы)

Визуальный контроль - Частицы

Частицы наблюдаются в
выбранном окне.

Фото 1

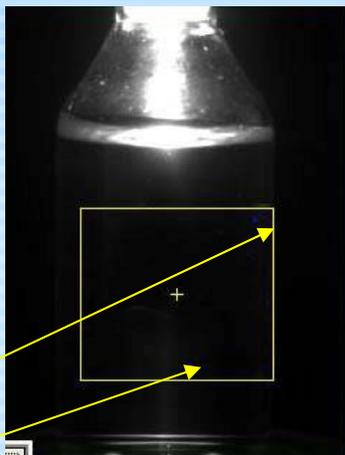


Фото 3

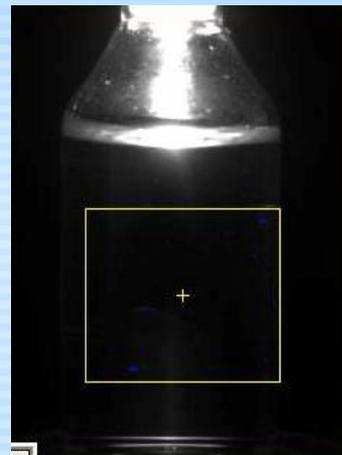


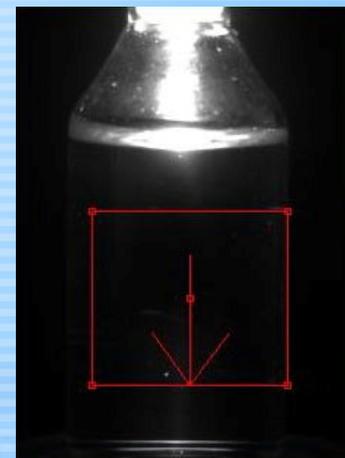
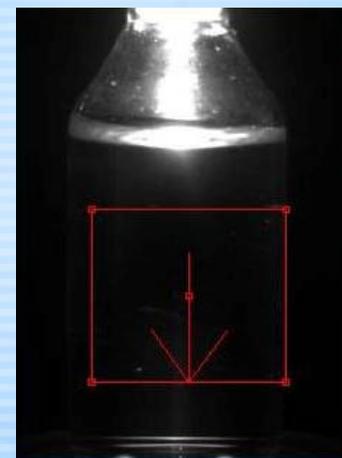
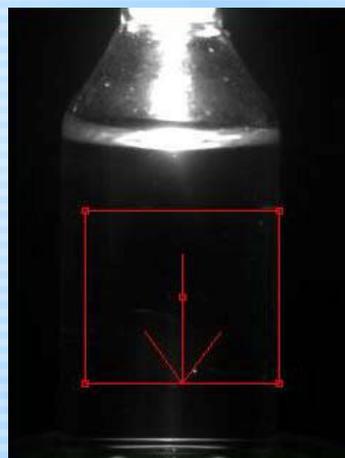
Фото 5



Различие между:
ФИКСИРОВАННЫМИ точками
ПОДВИЖНЫМИ точками

Подвижные
точки=частицы

Фиксированные
точки=
Дефекты стекла

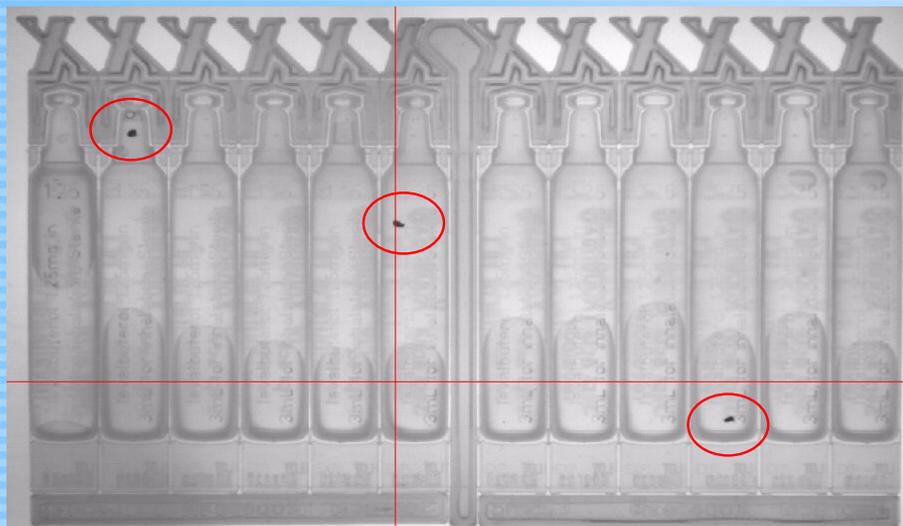


Визуальный контроль – Колпачок

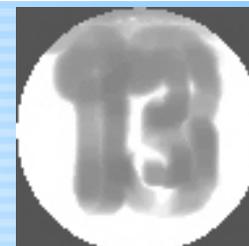
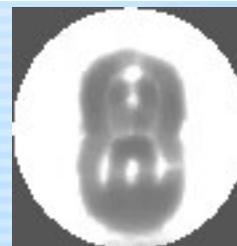
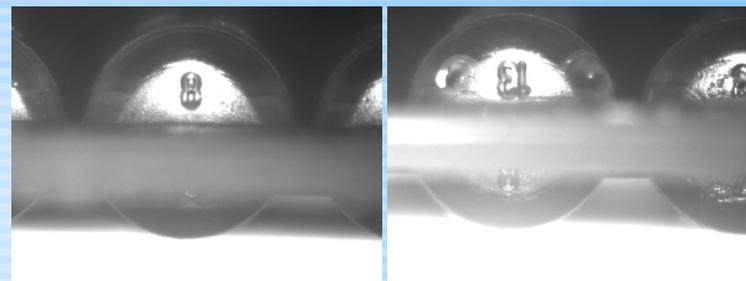


Дефектный колпачок

Визуальный контроль – Другие дефекты



Черные точки



**Маркировка кода
(Номер партии и срок годности)**



- Тест «Кнаппа» используется для определения эффективности инспекционной системы
- Он основан на сравнении между эффективностью:
 - Утвержденным ручным методом контроля
 - Автоматической системой контроля
- Возможность статистической отбраковки каждой упаковки определяется:
 - Ручным контролем (4х-кратные увеличительные линзы), при котором 5 инспекторов должны проверить каждый тестируемый флакон 10 раз
 - Инспекционной системой, которая должна проверить каждый флакон 10 раз.

Визуальный контроль – тест «Кнаппа»



Bonfiglioli
Engineering

- Эффективность рассчитывается при помощи определенных формул. Если соотношение равно и более 100%, тогда считается, что инспекционная система эквивалентна или лучше ручного метода

$$\text{Эффективность} = \frac{[(N0+N10)+0.9*(N9+N1)+0.8*(N8+N2)+0.7*(N7+N3)+0.6*(N6+N4)+0.5*(N5)]*100}{N}$$

- ▶ N0 = Кол-во отбраковок 0 раз (сумма всех принятий)
- ▶ N1 = Кол-во отбраковок 1 раз (сумма принятий 9 раз)
- ▶ N2 = Кол-во отбраковок 2 раз (сумма принятий 8 раз)
- ▶ N3 = Кол-во отбраковок 3 раз (сумма принятий 7 раз)
- ▶ N4 = Кол-во отбраковок 4 раз (сумма принятий 6 раз)
- ▶ N5 = Кол-во отбраковок 5 раз (сумма принятий 5 раз)
- ▶ N6 = Кол-во отбраковок 6 раз (сумма принятий 4 раз)
- ▶ N7 = Кол-во отбраковок 7 раз (сумма принятий 3 раз)
- ▶ N8 = Кол-во отбраковок 8 раз (сумма принятий 2 раз)
- ▶ N9 = Кол-во отбраковок 9 раз (сумма принятий 1 раз)
- ▶ N10 = Кол-во всех отбраковок (сумма принятий 0 раз)

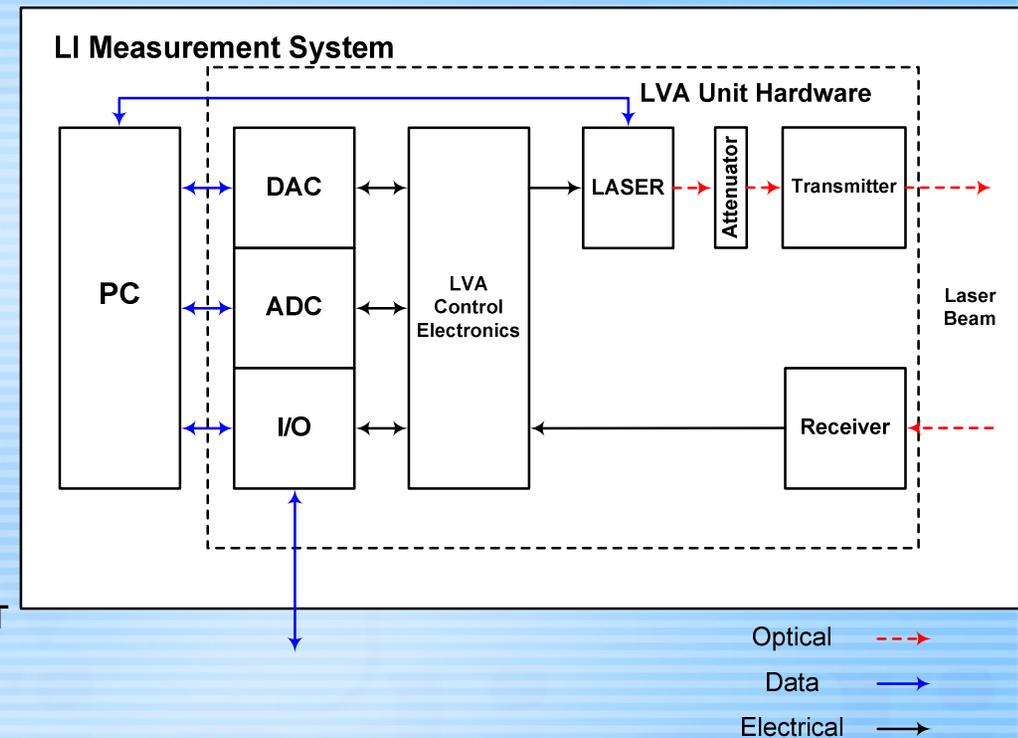
▪ N = Кол-во проверенных упаковок = 10хп

▪ n = Количество упаковок

▪ 10 = Количество попыток

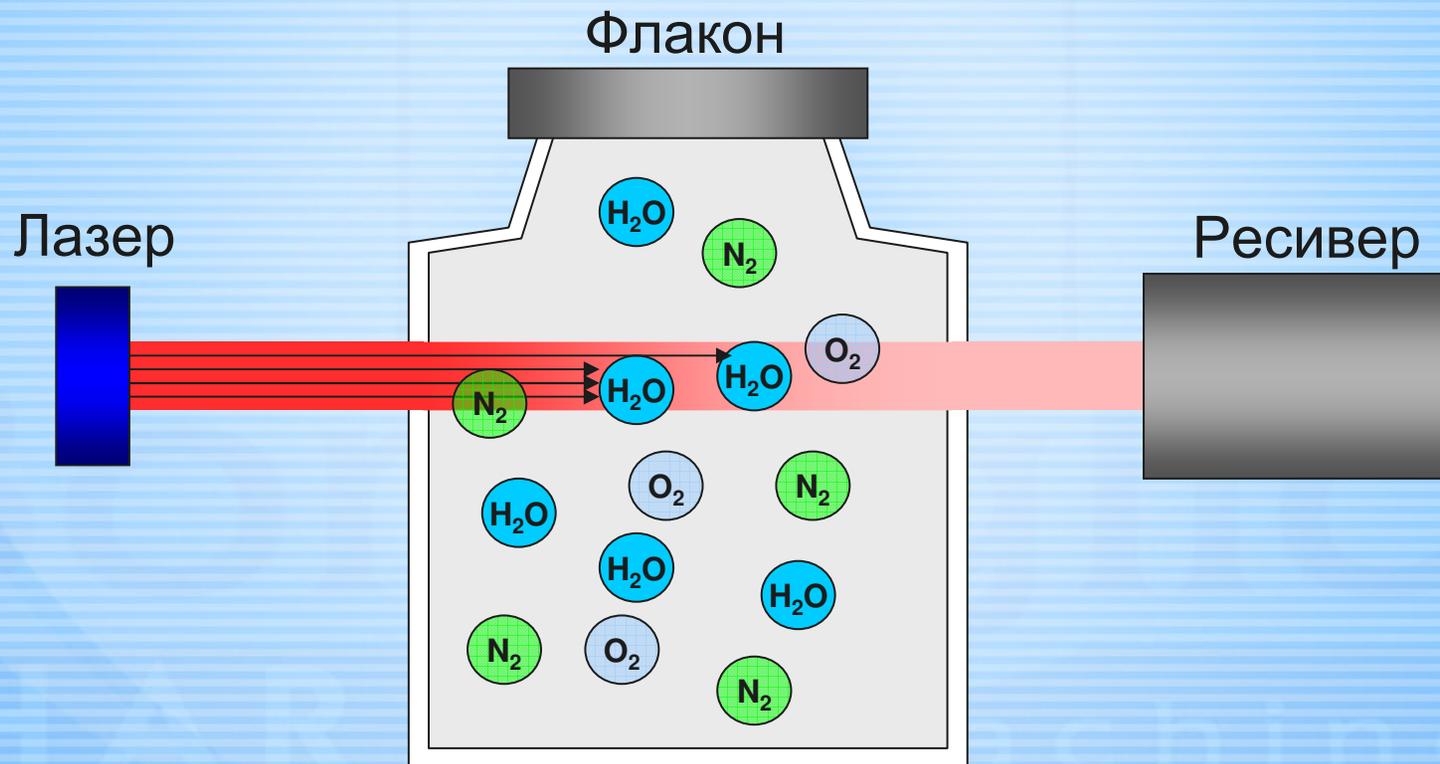
- Применение: Определение уровня вакуума для Лиофилизируемых флаконов
- Метод: **TDLAS** (абсорбционная спектроскопия перестраиваемого лазерного диода)
- Оптический Не Агрессивный анализ
- Особенности молекулы (здесь: влага)
- Измерение количества молекул в лазерном луче

- Специальное устройство
 - Промышленный PC
- Индустриальные аппаратные средства
 - Модуль источника лазера (лазер)
 - Контроль силы лазера (Ослабитель)
 - Оптическая передача (Передатчик)
 - Оптический ресивер генерирует аналоговый сигнал (Ресивер)
 - Стадия преобразования AD образует аналоговые данные (ADC)
 - Стадия преобразования DA возбуждает поток лазера и длину волны (DAC)
 - Цифровой ввод/вывод (I/O) для синхронизации и запуска механических вводов/выводов (I/O)
 - Контролирующая электроника LVA адаптирует и распространяет аналоговые и цифровые сигналы



Контроль лазером

- Молекулы воды поглощают инфракрасные лучи лазера
- Больше молекул воды → сильнее поглощение

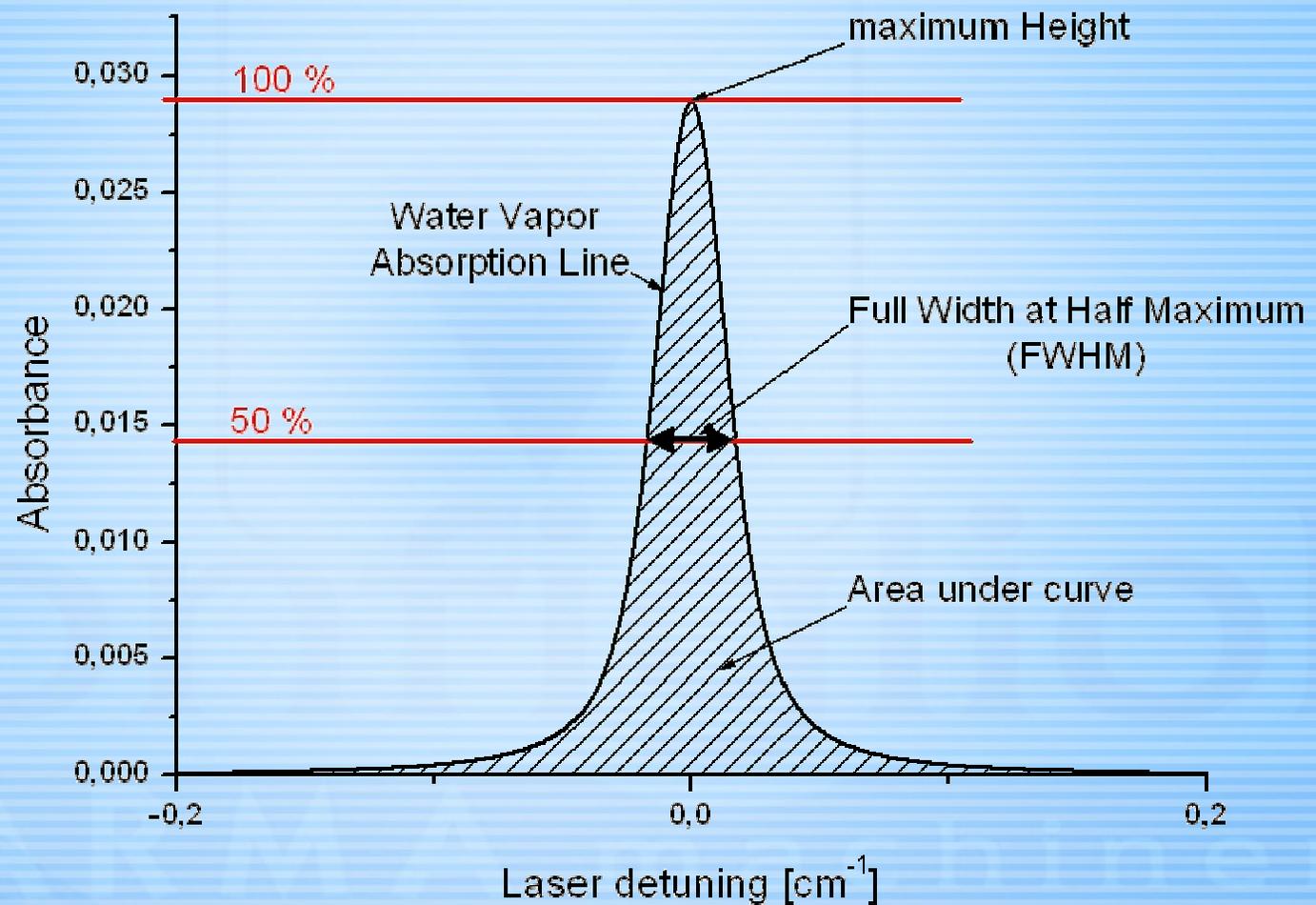


- Поглощение описывается 3 параметрами:

➤ Высота

➤ Ширина

➤ Площадь



- Кривая поглощения зависит от :
 - Давления паров воды → кривая площадь и высота
 - Общее давление → кривая ширина

Ввод оператором

- Известно
 - Длина пути поглощения=внутренний диам. флакона
 - температура

Система измерения

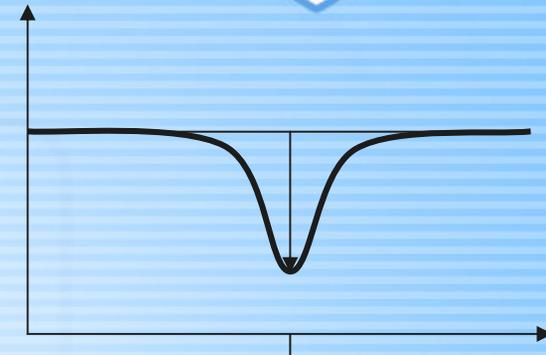
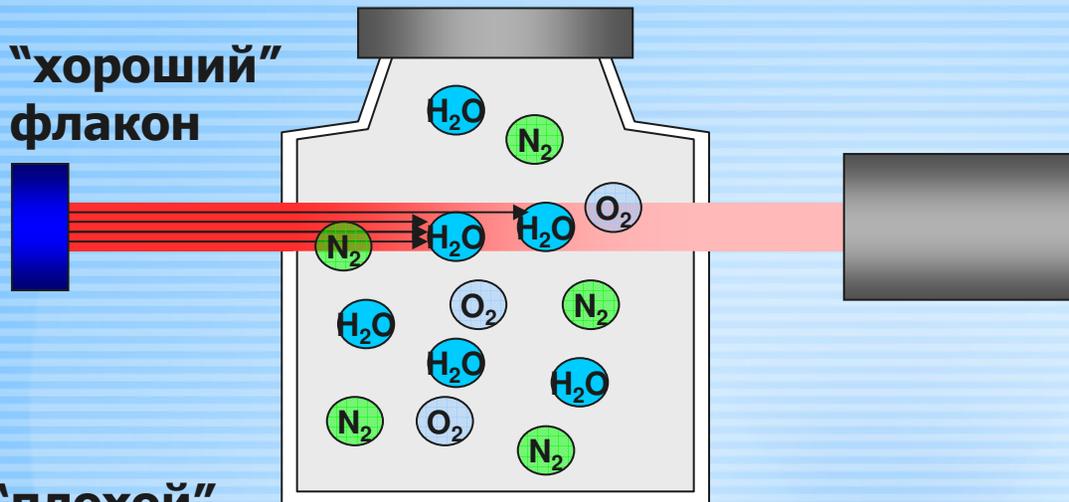
- Кривая поглощения
 - площадь
 - ширина
 - высота

Вывод результатов

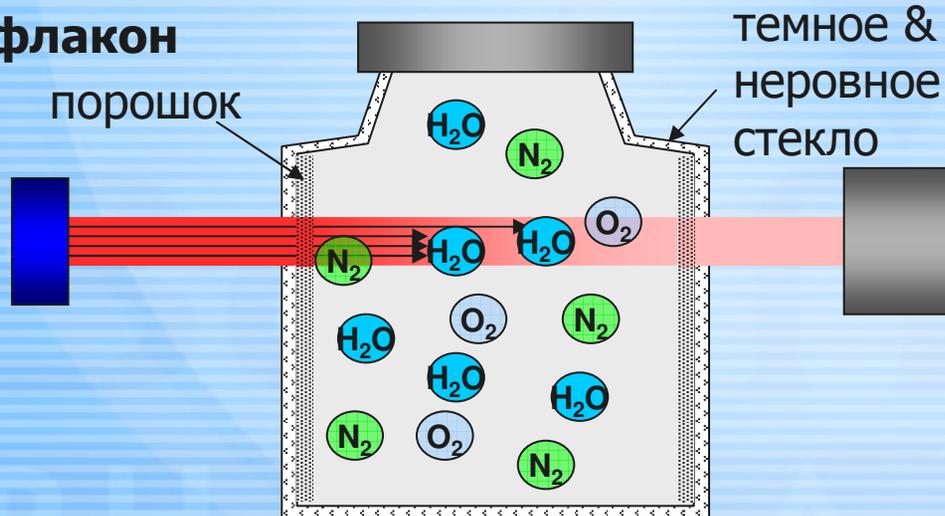
- Получено
 - Давление паров воды
 - Общее давление

Контроль лазером

“хороший”
флакон

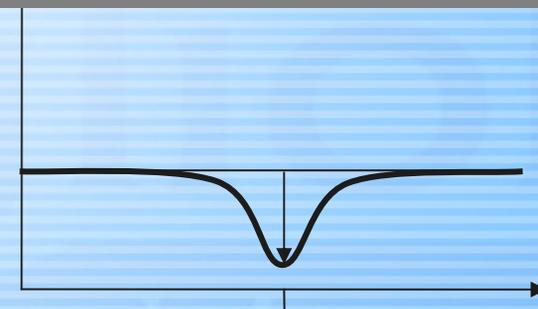


“плохой”
флакон



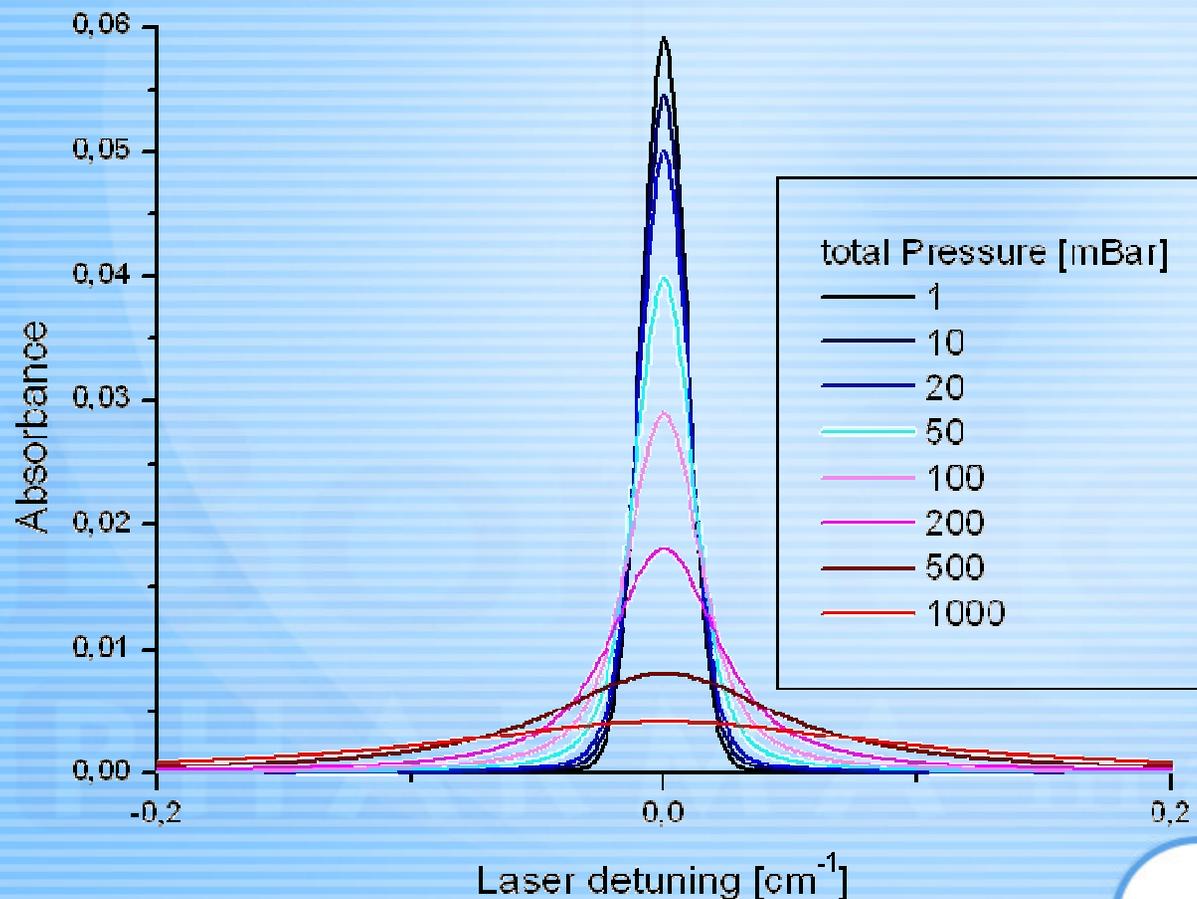
► Порошок & стекло только снижают общий уровень.

► **Соотношение** между поглощением и максимальным уровнем одинаковое!



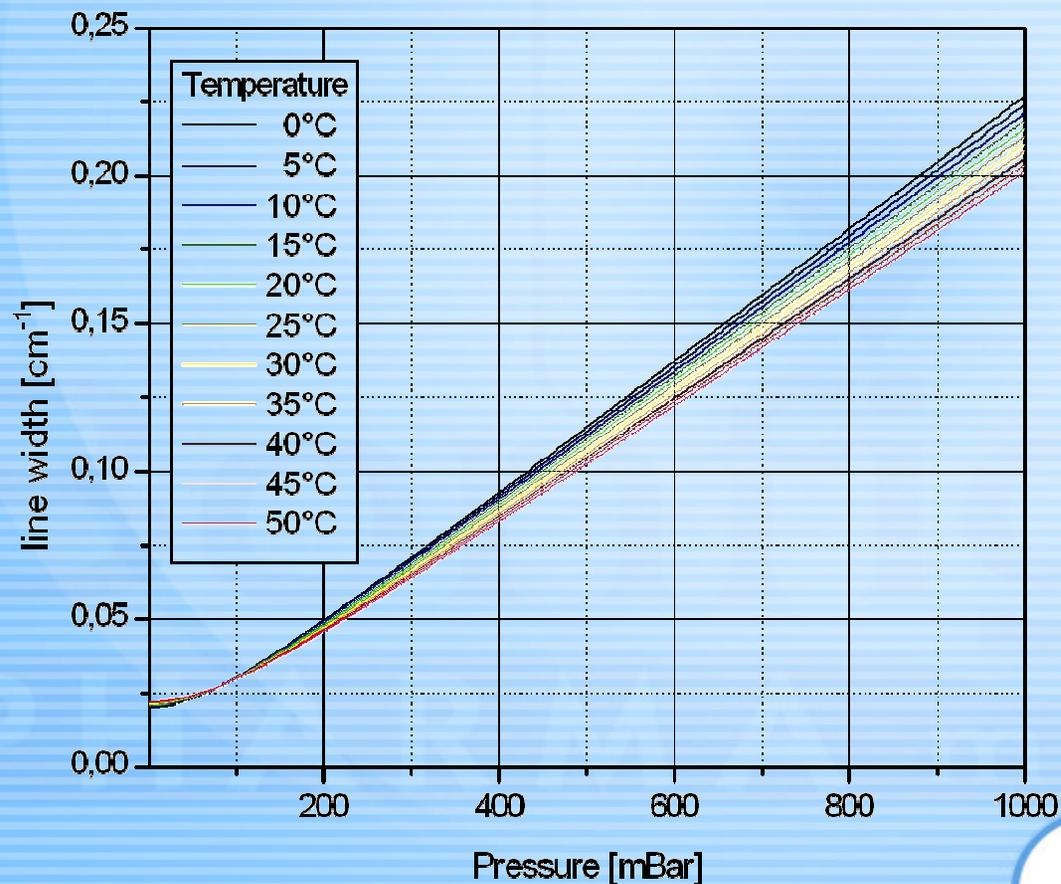
● Не чувствительный к качеству стекла

- Поглощение при разных уровнях давления:
 - Высокий уровень давления приводит к расширению линий
 - Низкий уровень давления характеризуют узкие линии



Постоянное давление
испарения
1мБар

- Зависимость давления: ширина спектральной линии vs Общее давление:
 - Высокое общее давление приводит к расширению спектра
 - Низкое общее давление приводит к меньшей ширине линии спектра



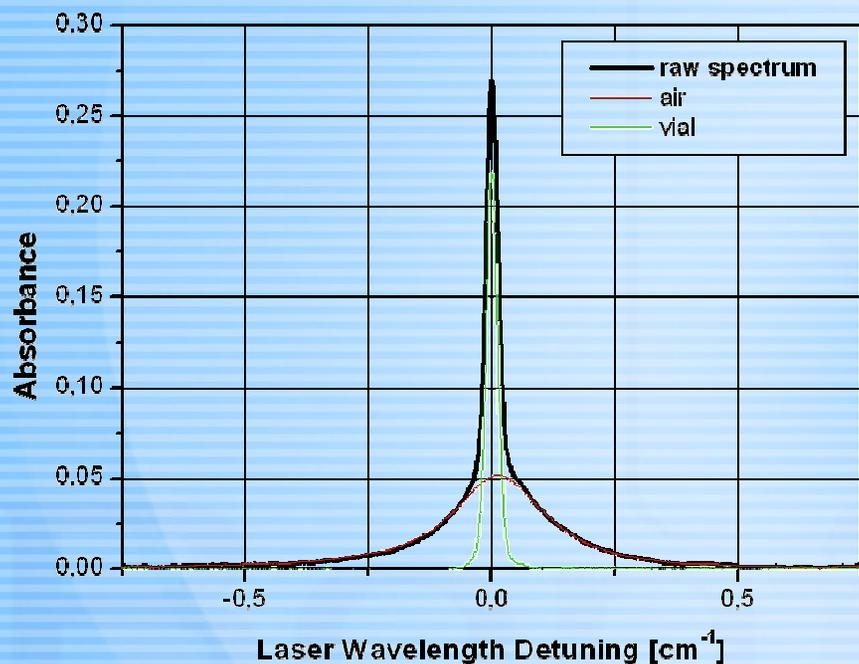
Высокое общее давление
= широкий спектр

- Как воздействует окружающий воздух?
 - влажность из окружающего воздуха мешает спектру флакона



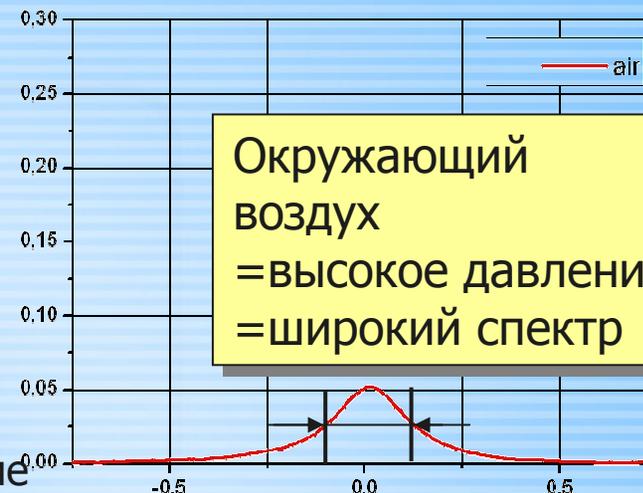
- Обдув азотом? – и наше решение!
- Обыкновенное решение: обдув азотом :
 - Флакон+ детектор обдуваются азотом
 - Дороговизна
 - Комплексная технологическая проблема
- Наше решение: **Разложение спектра**
 - Учитывается разное поведение спектра от окружающего и низкого давления
 - Автоматизация в программном обеспечении
 - Дорогие и критичные аппаратные средства не нужны

Разложение спектра удаляет влияние влажности окружающего воздуха

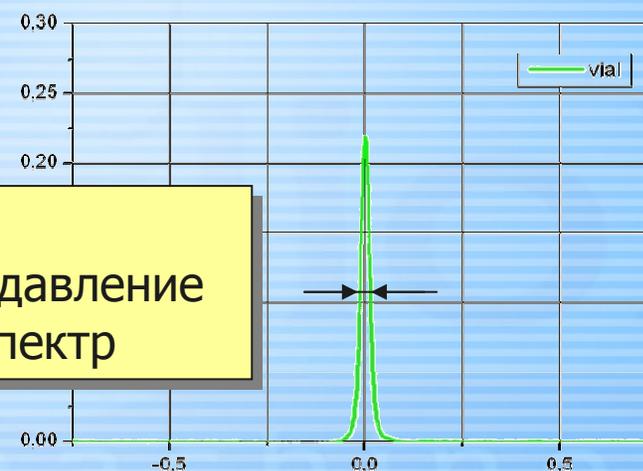


Разложение спектра

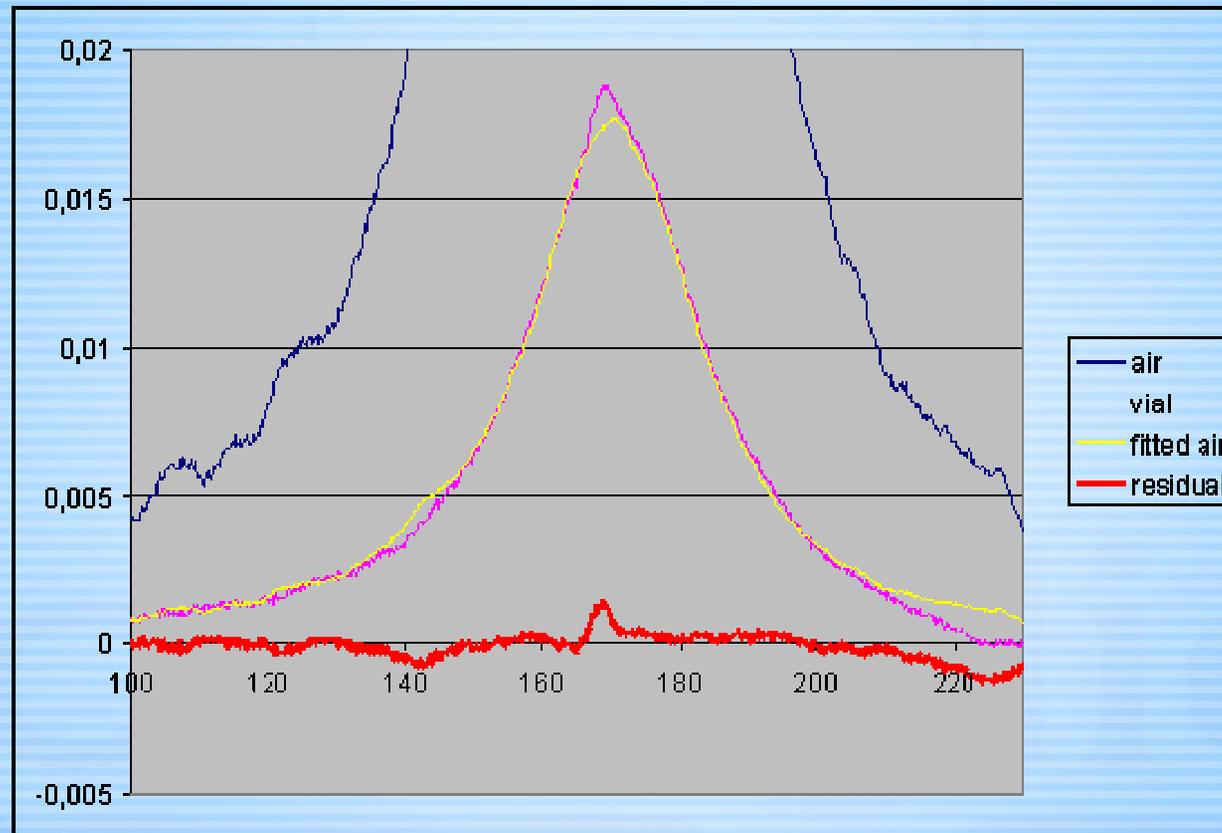
Окружающий воздух
= высокое давление
= широкий спектр



флакон
= низкое давление
= узкий спектр



- Результат разложения спектра



- Заключение:
 - Возможно измерение флаконов с порошками
 - Нет необходимости в использовании азота
 - Точное давление паров воды снижается к 0.02 мБар при 5см
 - Обычное время измерения 100мс, кратчайшее 1 мс
 - Непосредственное измерение суммарного давления ниже 50мБар сомнительно

Наши продукты – Подробности

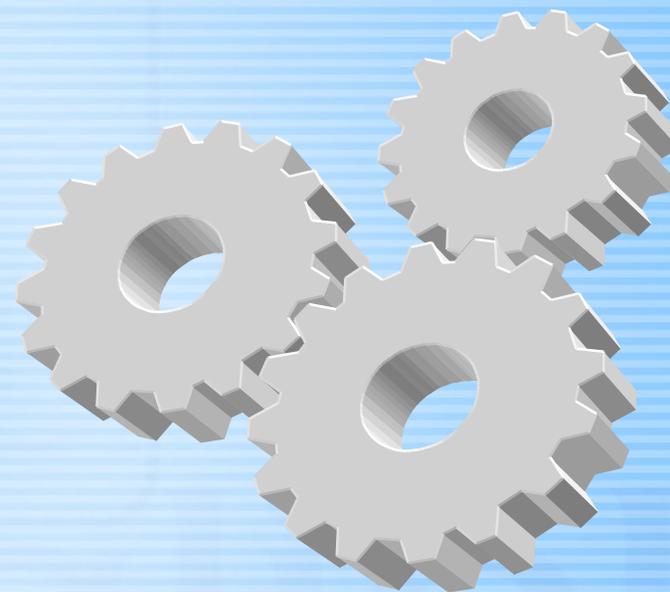
- **Применение и Модели Машин**
 - Лабораторные
 - Автоматические автономные
 - Автоматические линейные

- **Системы контроля герметичности**

- **Системы визуального контроля**

- **Системы контроля лазером**

- **Комбинированные системы**
 - Контроль герметичности + Визуальный контроль
 - Контроль герметичности + Контроль лазером



Системы контроля герметичности – Снижение вакуума



**Настольная
версия**



Низкая скорость

**Высокая
скорость**



❖ **Лабораторный тестер**

– LFS



❖ **Автономный тестер**

– PKI



– PK-IS



❖ **Автономный/поточный
тестер**

– PK-V



– PK-A



– PK-F



– PK-VS



Системы контроля герметичности – Линейное снижение



**Настольная
версия**



- ❖ **Лабораторный тестер**
 - LF-BL
 - LF-BLI 

- ❖ **Автономный тестер**
 - BLI 

**Низкая
скорость**

Системы контроля герметичности – Механическое давление

**Настольная
версия**



❖ **Лабораторный тестер
– LF**

**100%
Контроль**



❖ **Автоматический линейный тестер
– LPS** 

Системы контроля герметичности – Смещение плунжера

**Настольная
версия**



❖ **Лабораторный тестер
– LF-SY** 

**100%
Контроль**

Скоро!

❖ **Автоматический линейный тестер
– SY-400** 

100%
Контроль



❖ Автономный/Линейный
Тестер
– PK-VIS





Настольная версия

- ❖ **Лабораторный тестер**
– LF-LASER 



**100%
Контроль**

- ❖ **Автоматический линейный тестер**
– LVA 

Комбинированные – Контроль герметичности + Визуальный контроль



- ❖ Автономные/линейные машины
 - PK-V VIS COMBI
 - PK-A VIS COMBI



100%
Контроль



Комбинированные – Контроль герметичности + Лазерная Инспекция

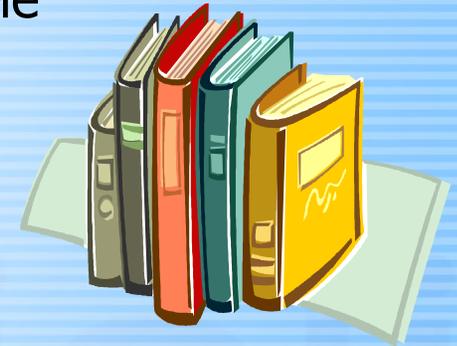
100%
Контроль



❖ **Линейный/автономный тестер
– РК-V LVA**

Соответствие требованиям GMP

- **FDA 21CFR часть 210 – cGMP в Производстве, Обработка, Упаковке или Содержании лекарственных средств**
 - 210.1 Статус текущих требований надлежащей производственной практики.
 - 210.2 Применение требований надлежащей производственной практики.
 - 210.3 Определения
- **FDA 21CFR часть 211 – GMP для “Конечных фармацевтических продуктов”:** Подчасть D – Применяемое оборудование
 - 211.63 Дизайн оборудования, размер и расположение.
 - 211.65 Структура оборудования.
 - 211.67 Очистка оборудования и обслуживание.
 - 211.68 Автоматическое, механическое, и электронное оборудование
- **FDA 21CFR часть 11 – Электронные записи; Электронные подписи**
- **EU Приложение 11 – Компьютеризированные системы**
- **EU Приложение 15 – Квалификация и Валидация**



- **Валидационный пакет:**

- Был разработан после нескольких выполненных проектов с разными клиентами, т.е. использование большого опыта и ранее полученных знаний
- Был стандартизирован, все еще оставляя высокий уровень гибкости для соответствия специфическим требованиям клиентов.
- Постоянное улучшение и регулирование в соответствии обязательными требованиями.

Валидация – “Делайте это один раз – Делайте правильно”!

- Исключение ненужной работы:
 - Не квалифицировать систему/ Оборудование, нужно только запустить
 - Не разрабатывать неполную или лишнюю документацию
- Использование и координация командного подхода



Делопроизводство

Валидация – Подход, основанный на рисках

- **Оценка воздействия:**

- Система прямого воздействия
- Система не прямого воздействия
- Не воздействующая система

- **Компоненты критичности оценки:**

- Критичные, не стандартные
- Не критичные, стандартные

Усилия контроля взаимосвязаны с критичностью

Компоненты

Критичные *Не критичные*

*Прямое
воздействие*

*Непрямое/
Нет воздействия*

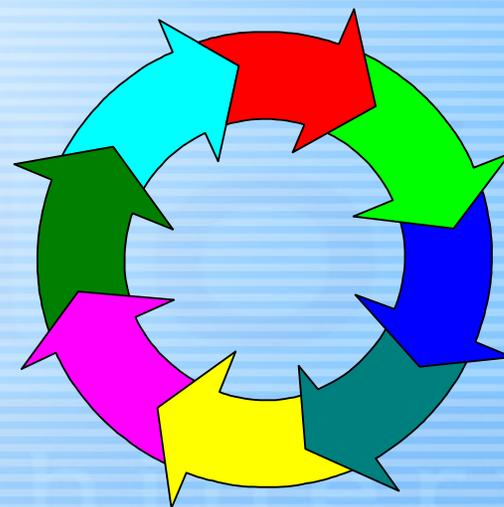
Системы

■ GEP + Квалификация

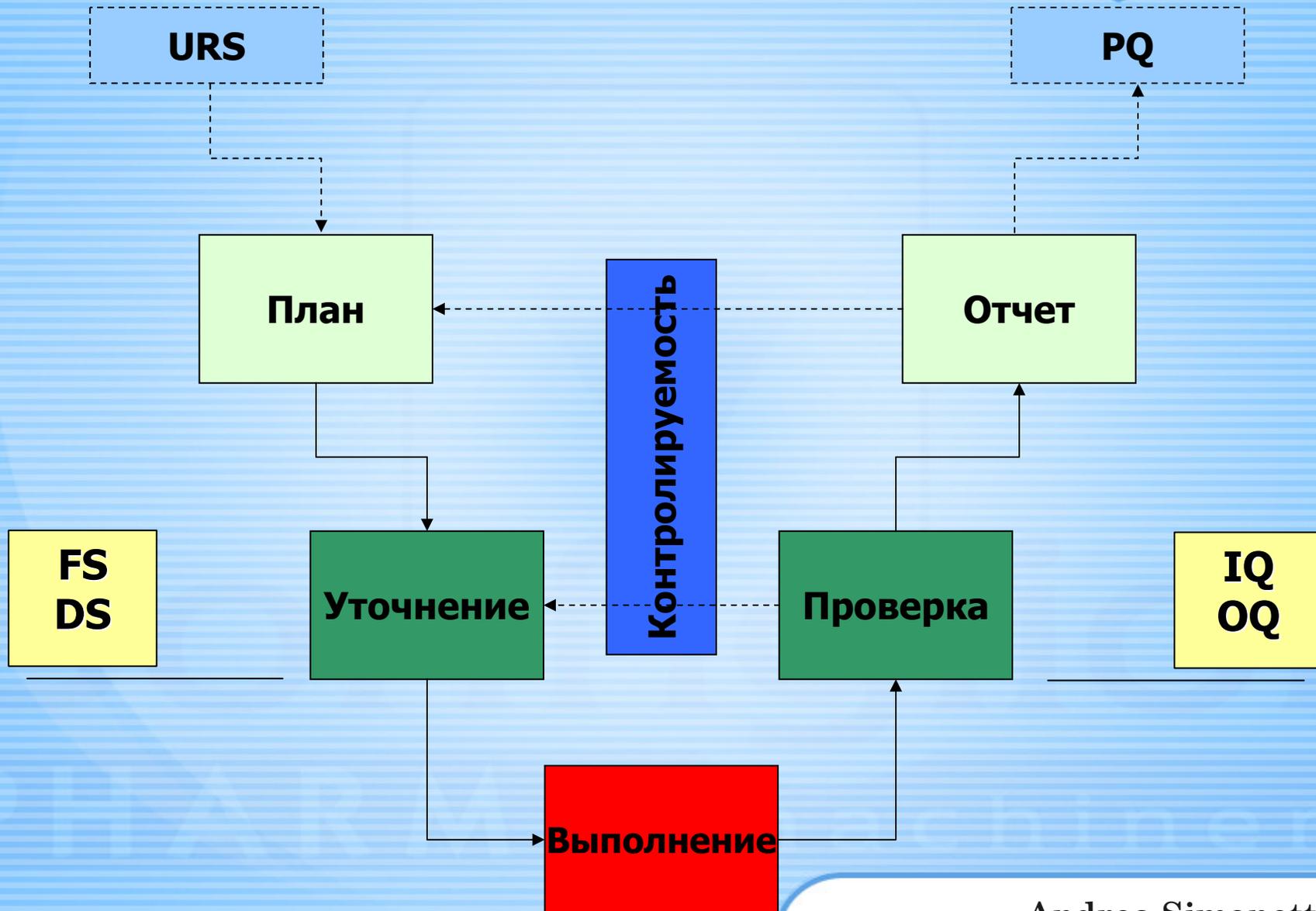
■ GEP + Запуск

Валидация – жизненный цикл

- Валидация - процесс, а не событие
- Все действия должны выполняться, как командные
- Держите процесс валидации под контролем
- Валидационные действия распространяются на весь жизненный цикл системы :
 - Планирование
 - Анализ требований клиента
 - Моделирование
 - Реализация
 - Тестирование
 - Приемка
 - Использование
 - Отход

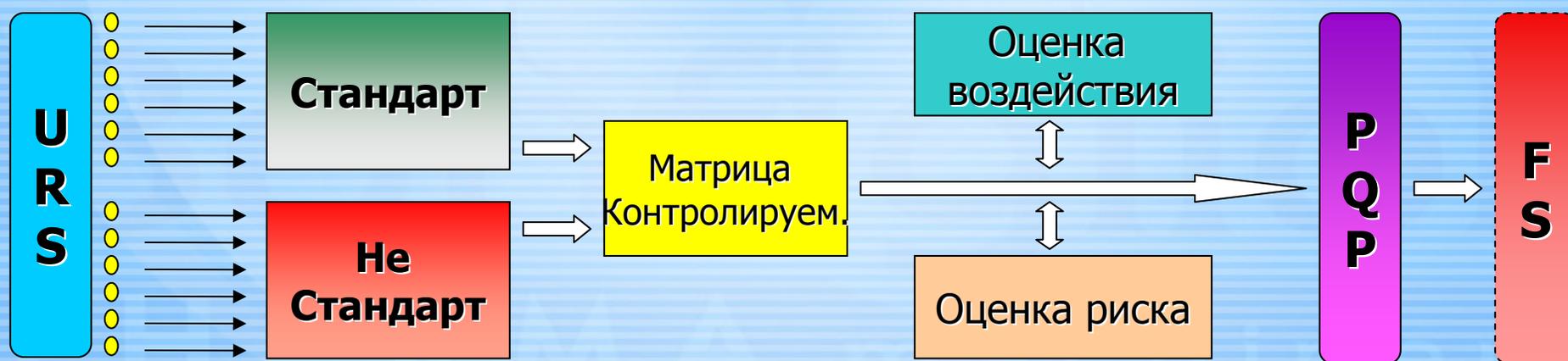


Валидация – Метод



Планирование: URS → Анализ → PQR

- Критичные системы/ Не критичные → (Оценка риска)
- Прямое/ Не прямое/ Не воздействующие → (Оценка воздействия)
- Какие аспекты системы будут квалифицироваться?
- Какие аспекты системы будут обрабатываться Надлежащей Инженерной Практикой (GEP)?



- FS Функциональные Спецификации (ЧТО):
 - Как будут выполняться требования URS

- DS Спецификация Дизайна(КАК):
 - Как будут использоваться функции Оборудования

 - Структура и конфигурация Оборудования, включая:
 - ✓ Программное обеспечение
 - ✓ Аппаратные средства
 - ✓ Механические компоненты
 - ✓ Человеко-машинный интерфейс (HMI)
 - ✓ Исполнение

- Квалификация дизайна:
 - Убедитесь, что URS соответствует спецификации Оборудования и что аспекты GxP проекта были правильно учтены

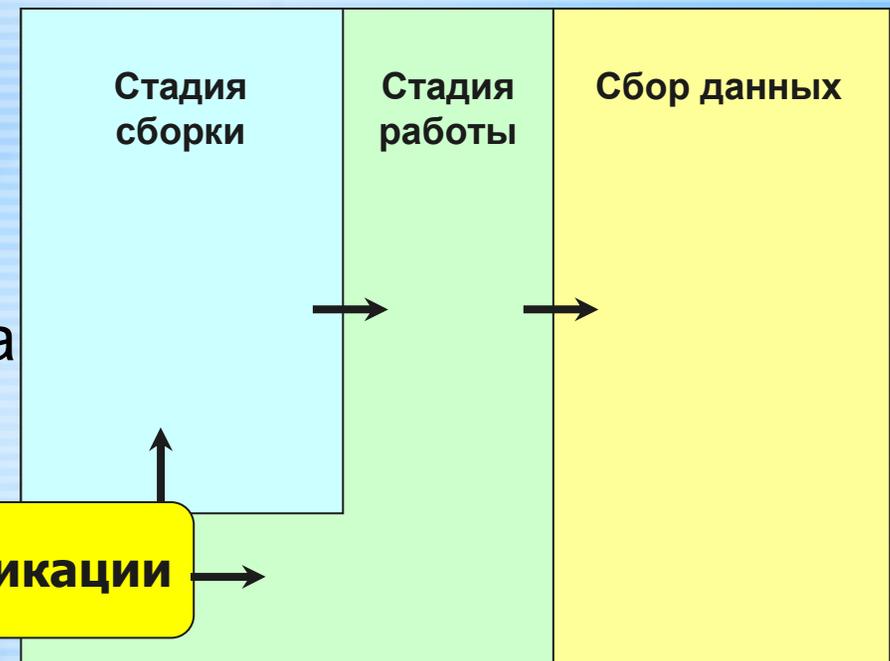
- Сборка

- Спецификации действий теста

➤ Как оборудование будет протестировано

- ✓ Установка
- ✓ Аппаратные средства
- ✓ Функционирование
- ✓ Выполнение

Спецификации

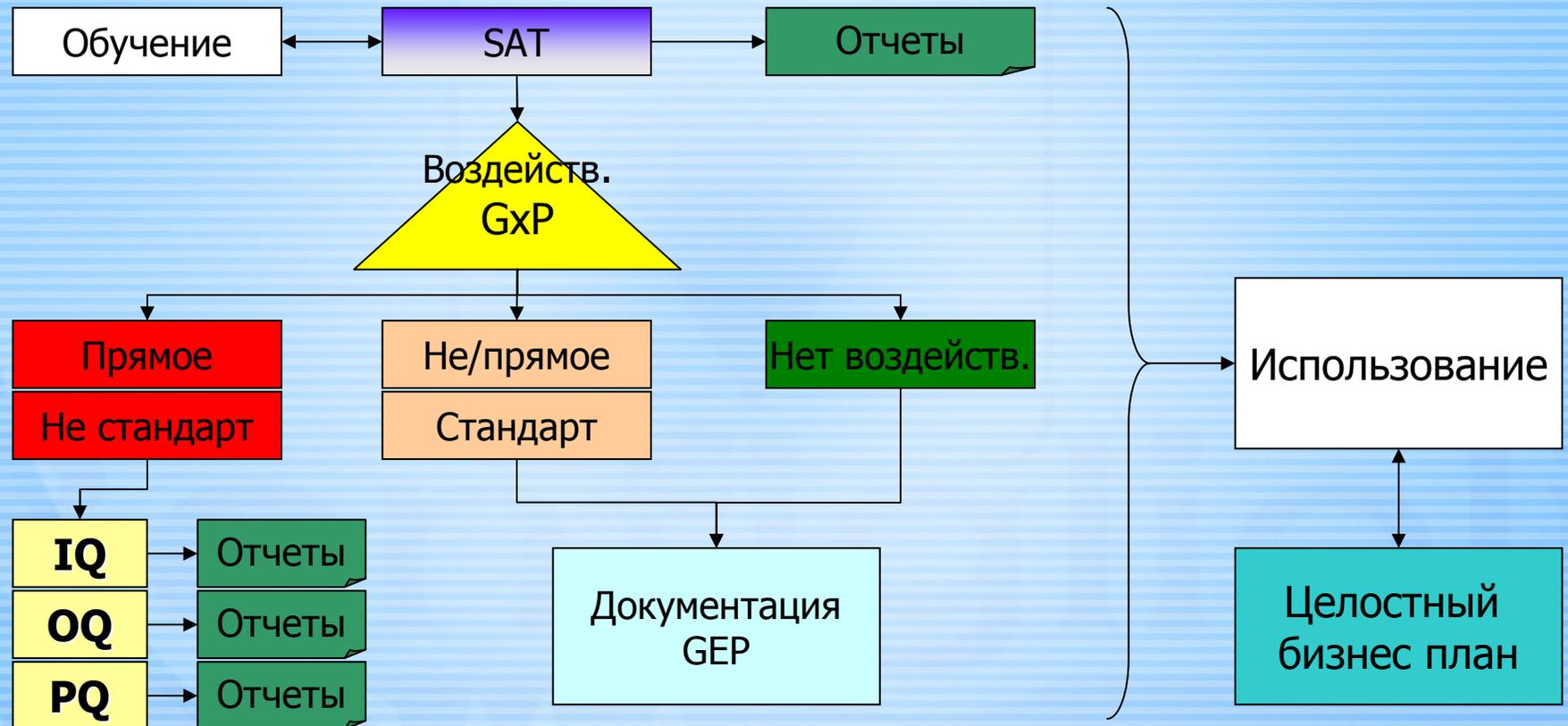




- Цель:
 - Контроль оборудования в соответствии с заказом
 - Определение пунктов договора (Non-GxP)
 - Поддерживающие действия с подтверждающими документами (предварительные проверки и отчеты)
- Планирование действий по пуско-наладке и квалификации

Проверка & Отчет (Продолж.)

- Запуск и приемка на месте & Квалификация:



ВАЛИДАЦИЯ
ОБОРУДОВАНИЯ

- **DQ – Квалификация дизайна**

- Документальное свидетельство, что дизайн соответствует требованиям системы

- **IQ – Квалификация монтажа**

- Документальное свидетельство, что система была установлена в соответствии написанной и предварительно одобренной спецификации

- **OQ – Квалификация функционирования**

- Документальное свидетельство, что система функционирует в соответствии с написанными и предварительно одобренными спецификациями по всему указанному диапазону

- **PQ – Квалификация эксплуатации**

- Документальное свидетельство, что система работает в повторяемой и стабильной манере на протяжении количества партий или периода времени

ВАЛИДАЦИЯ
ПРОЦЕССА



- PAT это (определение FDA):
 - *"Система для планирования, анализа, и контроля производства через своевременные измерения (т.е., во время процесса) критического качества и технических характеристик расходных материалов и материалов в процессе обработки с целью обеспечения качества конечного продукта".*
- Ссылки FDA :
 - "Руководство для промышленности : PAT — структура для инновационного фармацевтического развития, производства и обеспечения качества; Сентябрь 2004"
 - "Фармацевтические cGMPs для 21-го века — Метод, основанный на рисках; Окончательный отчет, Сентябрь 2004".

- Понимание процесса – Процесс хорошо понятен, когда:
 - **Динамика** процесса управляется Системой
 - Все критические источники **Изменчивости** идентифицируются и контролируются
 - **Параметры качества Продукта** могут быть точно и достоверно предсказаны

- Средства:
 - Управление данными
 - Анализаторы процесса
 - Статистический процесс контроля

- Ссылки:
 - ✓ **ASTM E2281 - 08** "Стандартная практика для Индексов Процесса и Способности измерений"



Анализаторы процесса

Описание	ID	Единица	Значение	URS	Рез-тат
Общее время	TT	час	100		
Чистое рабочее время	NWT	час	1		
Имеющееся время	AT	час	99		
Планированное время остановок	PST	час	1,5		
Имеющееся время для производства	AVT	час	97,5		
Время простоя	IT	час	0,2		
Возможное время производства	PPT	час	97,3		
Время останова оборудования	EST	час	0,1		
Время производства	PT	час	97,2		
Производственная скорость	SP	шт/час	300		
Необходимый период времени	t	час	10		
Кол-во оставов машины	N°ES	кол-во/час	1		
Количество отбраковок	REJ	шт/час	5		
Механическая эффективность машин	MME	%	99,69	98	OK
Глобальная механическая эффективность машины	MGME	%	97,20	95	OK
Среднее время между ошибками	MTBF	час	97	95	OK
Уровень ошибок	FR		0,01	0,001	OK
Среднее время на восстановление	MTRR	час	0,1	0,001	OK
Коэффициент готовности	A	%	99,90	98	OK
Уровень надежности	R(t)	%	90,22	85	OK
Номинальное количество	C	шт/час	30000	30000	OK
Производительность	PR	шт/час	29250	29000	OK
Производство	P	шт/час	29160	28500	OK
Техническая эффективность производ	PTE	%	99,68	98	OK
Глобальная техническая эффективность производства	PGTE	%	97,18	95	OK

- Внутривременные измерения
- Мониторинг процесса
- Анализ стоимости жизненного цикла
- Проверка эффективности
- Контроль выполнения
- Конечные точки процесса

Изменчивость процесса

Изменение процесса:

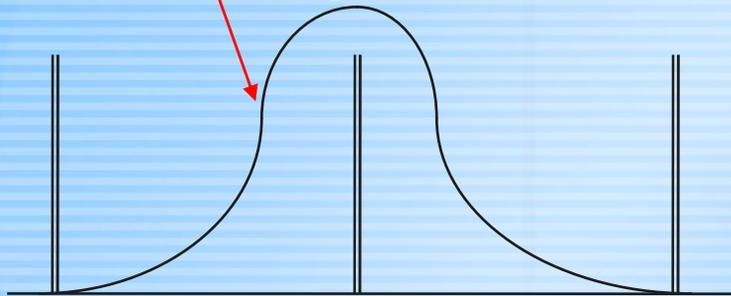
LSL

Spec

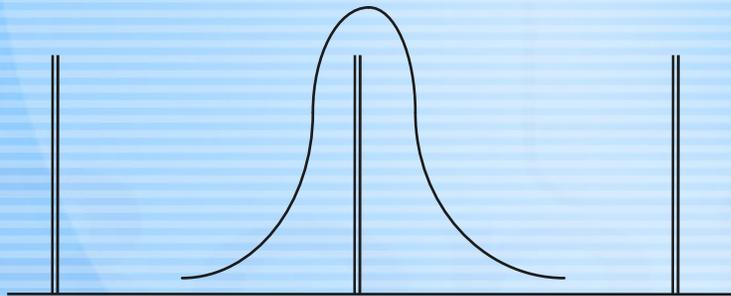
USL

Обычные причины

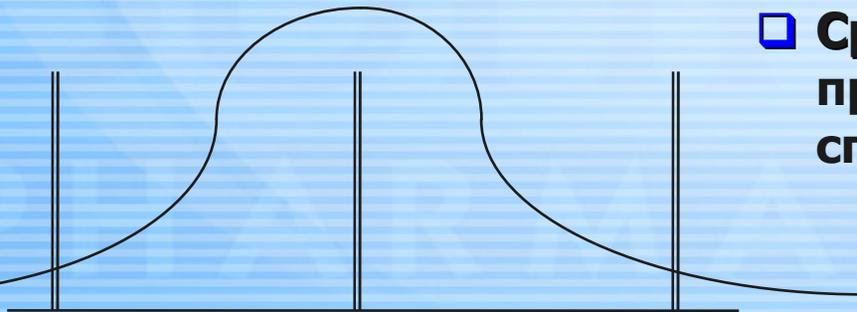
Особенные причины



□ $C_p = 1$: Изменчивость процесса соответствует спецификации



□ $C_p \geq 1$: Процесс превышает минимальные спецификации



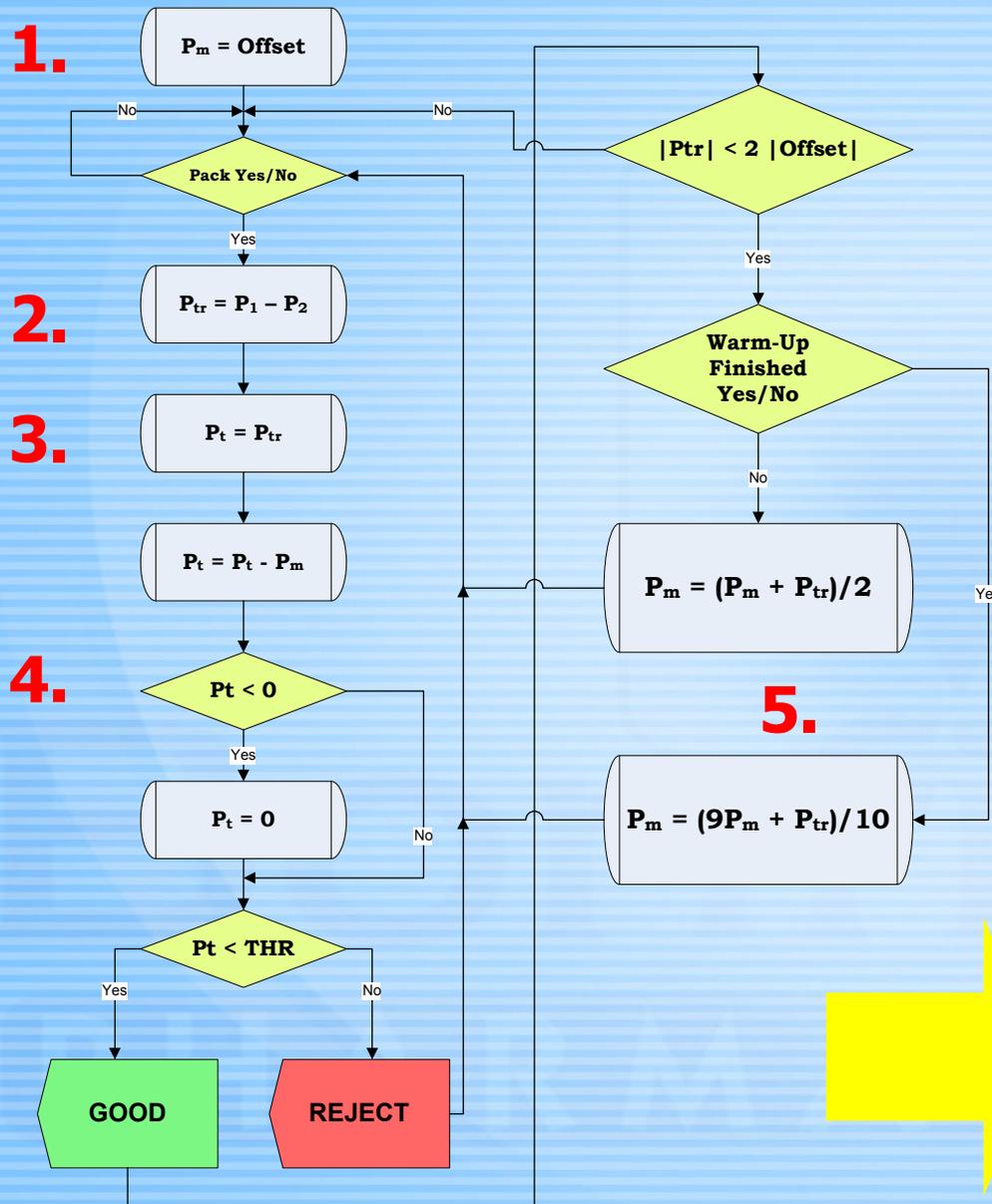
□ $C_p \leq 1$: Процесс не способен производить в пределах спецификации

Оценка изменчивости процесса

Анализ возможностей процесса (Cp, Cpk)

Анализ возможностей процесса													
Номинальная Спецификация													
Верхний предел спецификац													
Нижний предел спецификац													
Среднее значение	#ДЕЛ/0!												
Стандартное откл	#ДЕЛ/0!												
Cp	#####												
Cpl	#####												
Cpu	#####												
Cpk	#####												
	Тестирующая камера												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Пример	1												
	2												
	3												
	4												
	5												
	6												
	7												
	8												
	9												
	10												
Среднее зн	#####	#####	#####	#####	#####	#####	#####	#####	#####	#####	#####	#####	#####
LCLx-bar	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Центр	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
UCLx-bar	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Станд. Отк	#####	#####	#####	#####	#####	#####	#####	#####	#####	#####	#####	#####	#####
LCLs	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

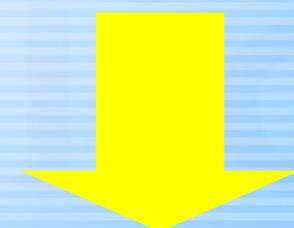
Управление изменчивостью процесса



● Как управлять изменчивостью (пример):

➤ Средства для Авто определения

1. Определение
2. Измерение
3. Сравнение
4. Оценка
5. Корректировка

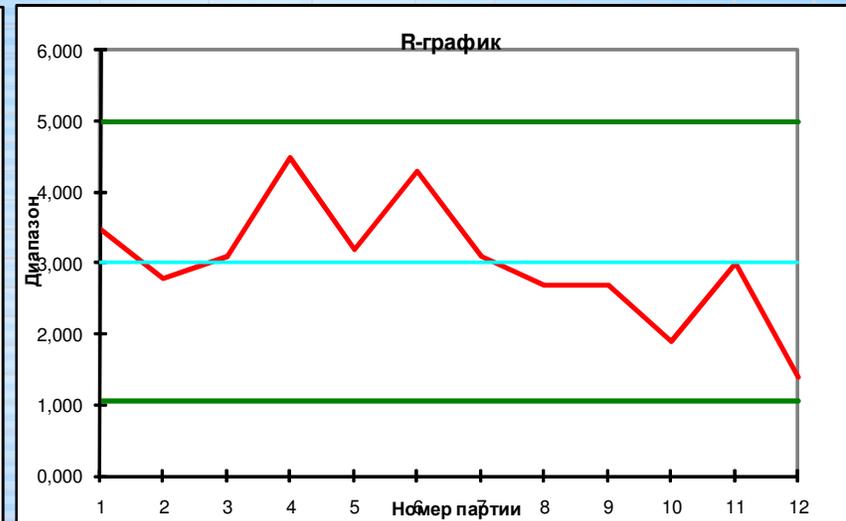
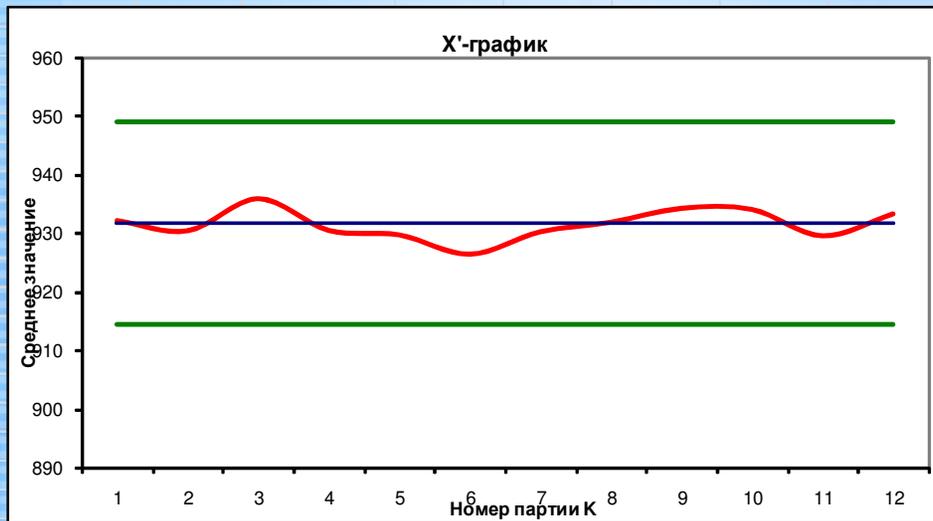


Вывод результатов

SPC – Стабильность процесса

"X-bar & R" Контрольные графики

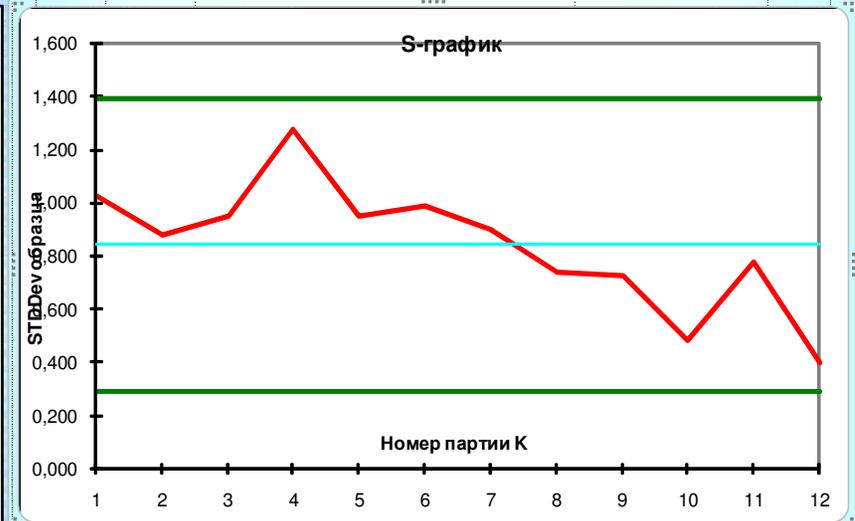
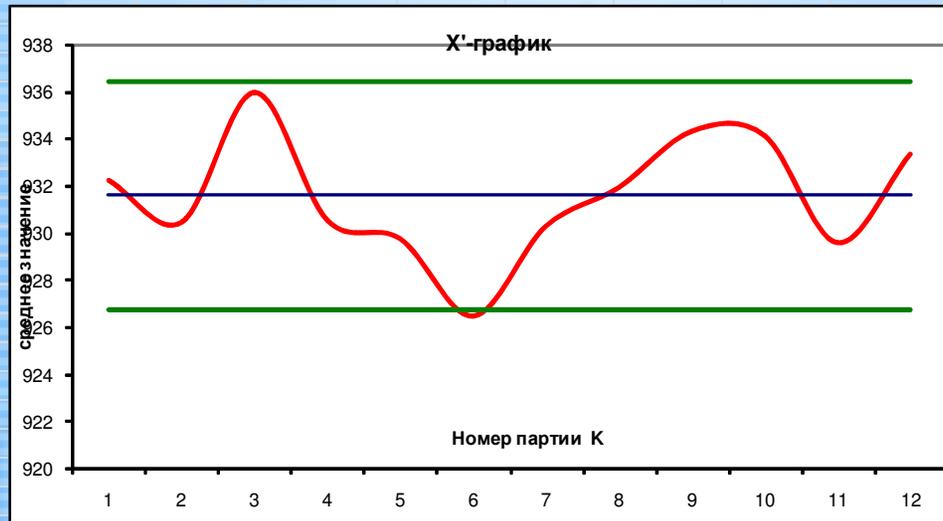
1-й XR-графики для контроля изменчивости процесса		1-й Данные							
ХОРОШИЙ	Процесс: Контроль герметичности	ХОРОШИЙ	Партия N	X'-график		R-график		X"	R'
	Изменение процесса 1е считывание		Среднее	UCL	LCL	UCL			
	Единица измерения миллибар		Диапазон	UCL	LCL	UCL			
	Количество наблюдений на образец 15		Среднее значение	Среднее	UCL	LCL			
	Среднее значение 931,589 миллибар		Диапазон	Среднее	UCL	LCL			
	Диапазон 3,017 миллибар		Верхний предел контроля	Среднее	UCL	LCL			
	X'-график R-график		Нижний предел контроля	Среднее	UCL	LCL			
	Верхний предел контроля 948,908 4,987 миллибар		Среднее	Среднее	UCL	LCL			
	Нижний предел контроля 914,271 1,047 миллибар		Среднее	Среднее	UCL	LCL			
			Среднее	Среднее	UCL	LCL			
			Среднее	Среднее	UCL	LCL			
			Среднее	Среднее	UCL	LCL			



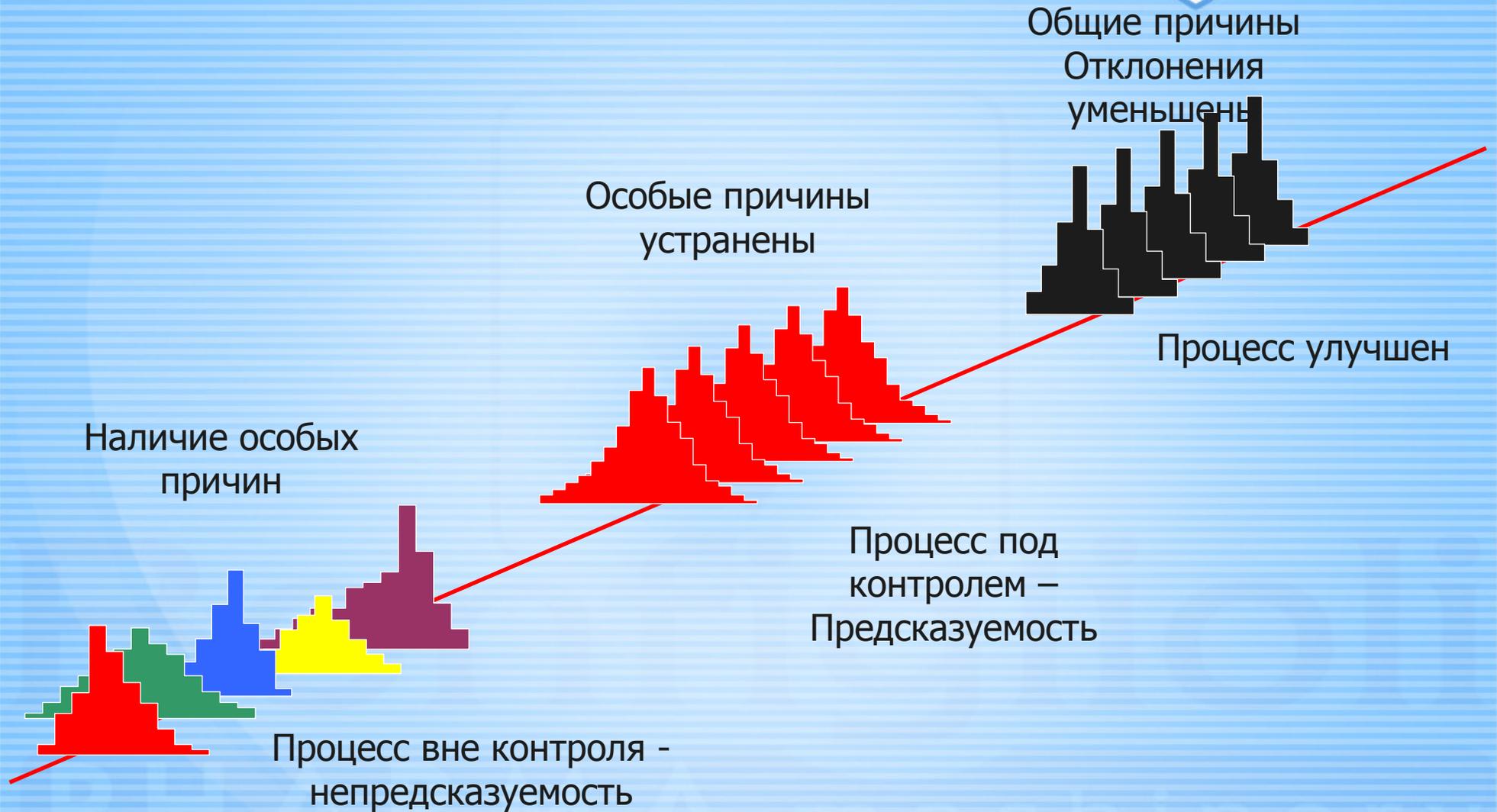
SPC – Стабильность процесса

"X-bar & s" Контрольные графики

1-й XS-графики для контроля изменчивости процесса		1-й Данные																																																																																																																										
ХОРОШИЙ	Процесс: Контроль протечки Изменение процесса 1-ое считывание Единица измерения миллибар Количество наблюдений на образец 15 Среднее значение 931,589 миллибар STDDev образца: 0,841 миллибар X'-график S-график Верхний предел контроля 936,416 1,390 миллибар Нижний предел контроля: 926,763 0,292 миллибар	ХОРОШИЙ	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">N° партии</th> <th rowspan="2">Среднее</th> <th rowspan="2">STDDev</th> <th colspan="2">X'-график</th> <th colspan="2">S-график</th> <th rowspan="2">X"</th> <th rowspan="2">S'</th> </tr> <tr> <th>LCL</th> <th>UCL</th> <th>LCL</th> <th>UCL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>932,240</td><td>1,027</td><td>926,76</td><td>936,42</td><td>0,29</td><td>1,39</td><td>931,59</td><td>0,84</td></tr> <tr><td>2</td><td>930,453</td><td>0,880</td><td>926,76</td><td>936,42</td><td>0,29</td><td>1,39</td><td>931,59</td><td>0,84</td></tr> <tr><td>3</td><td>936,000</td><td>0,950</td><td>926,76</td><td>936,42</td><td>0,29</td><td>1,39</td><td>931,59</td><td>0,84</td></tr> <tr><td>4</td><td>930,527</td><td>1,272</td><td>926,76</td><td>936,42</td><td>0,29</td><td>1,39</td><td>931,59</td><td>0,84</td></tr> <tr><td>5</td><td>929,747</td><td>0,949</td><td>926,76</td><td>936,42</td><td>0,29</td><td>1,39</td><td>931,59</td><td>0,84</td></tr> <tr><td>6</td><td>926,447</td><td>0,985</td><td>926,76</td><td>936,42</td><td>0,29</td><td>1,39</td><td>931,59</td><td>0,84</td></tr> <tr><td>7</td><td>930,293</td><td>0,896</td><td>926,76</td><td>936,42</td><td>0,29</td><td>1,39</td><td>931,59</td><td>0,84</td></tr> <tr><td>8</td><td>931,940</td><td>0,739</td><td>926,76</td><td>936,42</td><td>0,29</td><td>1,39</td><td>931,59</td><td>0,84</td></tr> <tr><td>9</td><td>934,333</td><td>0,728</td><td>926,76</td><td>936,42</td><td>0,29</td><td>1,39</td><td>931,59</td><td>0,84</td></tr> <tr><td>10</td><td>934,153</td><td>0,485</td><td>926,76</td><td>936,42</td><td>0,29</td><td>1,39</td><td>931,59</td><td>0,84</td></tr> <tr><td>11</td><td>929,580</td><td>0,776</td><td>926,76</td><td>936,42</td><td>0,29</td><td>1,39</td><td>931,59</td><td>0,84</td></tr> <tr><td>12</td><td>933,360</td><td>0,401</td><td>926,76</td><td>936,42</td><td>0,29</td><td>1,39</td><td>931,59</td><td>0,84</td></tr> </tbody> </table>	N° партии	Среднее	STDDev	X'-график		S-график		X"	S'	LCL	UCL	LCL	UCL	1	932,240	1,027	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84	2	930,453	0,880	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84	3	936,000	0,950	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84	4	930,527	1,272	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84	5	929,747	0,949	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84	6	926,447	0,985	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84	7	930,293	0,896	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84	8	931,940	0,739	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84	9	934,333	0,728	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84	10	934,153	0,485	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84	11	929,580	0,776	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84	12	933,360	0,401	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84
N° партии	Среднее	STDDev	X'-график				S-график		X"	S'																																																																																																																		
			LCL	UCL	LCL	UCL																																																																																																																						
1	932,240	1,027	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84																																																																																																																				
2	930,453	0,880	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84																																																																																																																				
3	936,000	0,950	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84																																																																																																																				
4	930,527	1,272	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84																																																																																																																				
5	929,747	0,949	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84																																																																																																																				
6	926,447	0,985	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84																																																																																																																				
7	930,293	0,896	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84																																																																																																																				
8	931,940	0,739	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84																																																																																																																				
9	934,333	0,728	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84																																																																																																																				
10	934,153	0,485	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84																																																																																																																				
11	929,580	0,776	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84																																																																																																																				
12	933,360	0,401	926,76	936,42	0,29	1,39	931,59	0,84																																																																																																																				



Улучшения процесса



Большое спасибо!!!

Вопросы ???



**Посетите наш web-site:
www.bonfiglioliengineering.com
www.bonfigliolipharma.com**