

Статистический контроль и управление процессами

Егоров П.А.

Международная конференция «Обеспечение качества лекарственных средств 2010»

Статистический контроль и управление процессами

- В руководстве ICH Q10 заявлено что должна существовать система мониторинга процессов и качества продуктов.
 - Система мониторинга может являться основой для принятия решений уполномоченным лицом.
 - Она позволяет оценить не только результаты по текущей серии но и оценить тренды.
 - Система мониторинга опирается на использование набора статистических инструментов менеджмента качества, что позволяет
 - Оценить вероятность появления проблем с качеством
 - Повысить надежность оценки рисков.
 - Подготовить обзора по качеству
-

Статистические инструменты менеджмента качества

- Контрольные листы (или сбор данных);
 - Диаграмма Парето;
 - Причинно-следственная диаграмма (диаграмма Ишикавы, «рыбий скелет»).
 - Гистограмма;
 - Диаграмма разброса; Регрессионный анализ.
 - Диаграмма стратификации (метод расслоения);
 - **Контрольные карты;**
-

Понятие статистического управления процессом

- Стандартный процесс. Процесс выполняемый по одним и тем же процедурам, на одном и том же оборудовании, одними и теми же людьми, с использованием одних и тех же материалов.
 - Характеризуется наличием разброса показателей (количество продукта, содержание примесей и т.д.).
-

Причины изменчивости процесса

- «Случайные» причины изменчивости «шум» внутри процесса.
 - Специальные причины – новые, случайные, не принимаемые во внимание ранее, свойства процесса.
-

Причины изменчивости процесса

«Случайные причины»	Специальные причины
Недостатки в дизайне процесса	Неправильная настройка оборудования
Недостаточное техобслуживание оборудования	Сбой датчиков оборудования
Нормальный износ и старение оборудования	Неправильно работающее оборудование
Недостаточно четкие СОП	Невнимательность оператора ☺

Понятие статистической управляемости процесса

- Когда изменения в качестве процесса связаны только со случайными причинами, говорят что процесс находится в статистически управляемом состоянии.
- Если изменчивость процесса связана кроме случайных причин еще и со специальными случаями говорят что процесс не находится в статистически управляемом состоянии

Для того что бы прогнозировать качество процесса он должен находится в статистически управляемом состоянии

Понятие статистического управления процессом

- Статистическое управление процессом может иметь следующие формы:
 - определение причин статистически неуправляемого состояния процесса;
 - регулирование процесса;
 - остановка процесса;
 - улучшение процесса
-

Контрольные карты

- ❑ Контрольные карты являются основным инструментом статистического управления качеством процесса.
 - ❑ КК используют для оценки того, находится или не находится процесс в статистически управляемом состоянии
 - ❑ Оценка состояния происходит путем сравнения выборочных значений с контрольными границами
-

Контрольные карты

X: 10,101 (10,101); Sigma: ,02245 (,02245); n: 1,

Предупреждающая граница

Граница действия



Спецификация

Примеры применения КК

- Существуют два основных типа КК.
 - Контрольные границы рассчитываются на основании требований к процессу.
 - Контрольные границы рассчитываются на основании выборочных данных. Целевые значения не указаны.
-

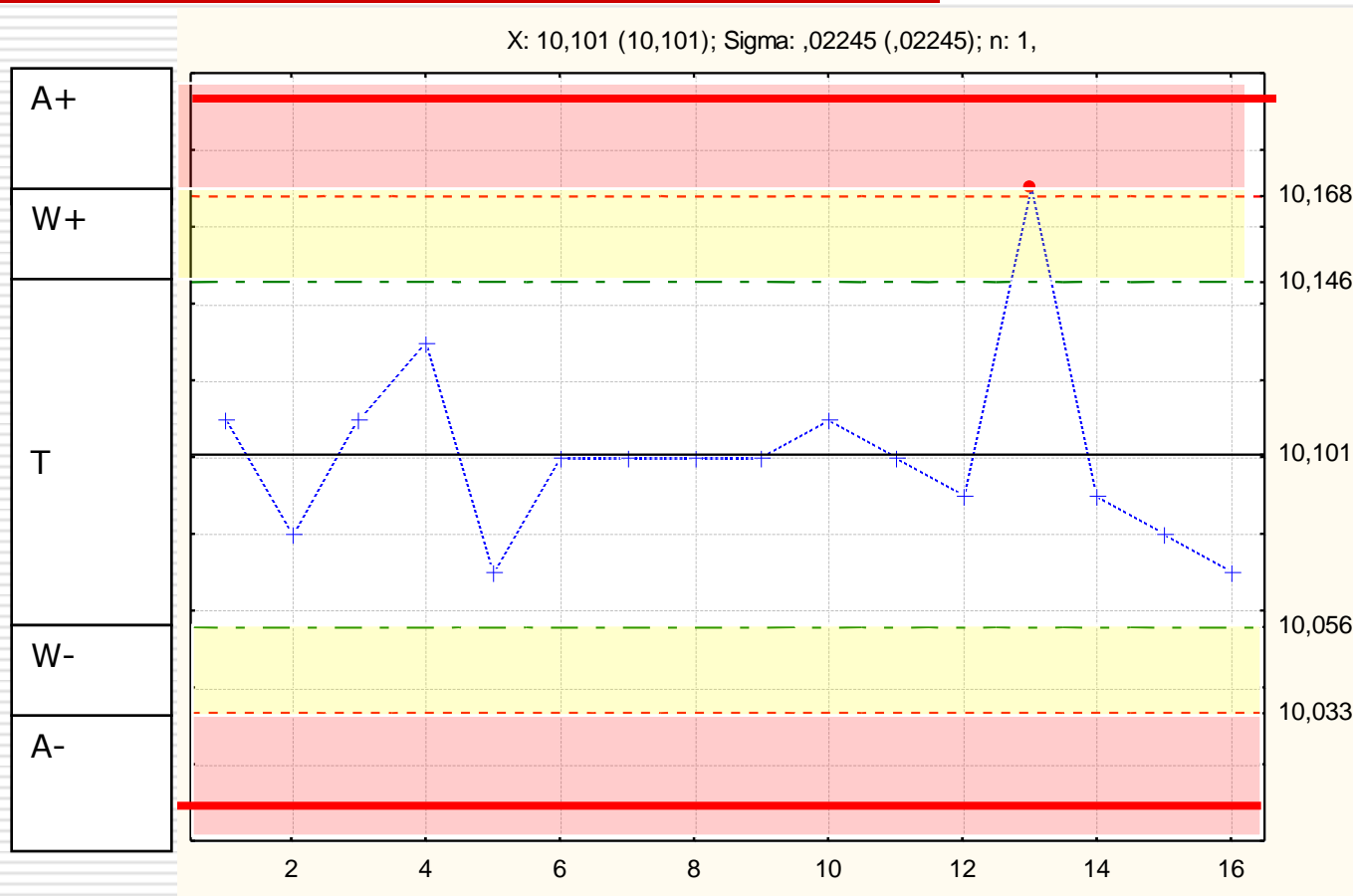
Технологический процесс

- Используем контрольные карты для арифметического среднего с предупреждающими границами (ИСО 7873-93).
 - Объектом управления при применении КК является «уровень процесса»
 - Сигналом к корректирующим действиям является не появление несоответствующих единиц продукции, а недопустимое изменение уровня процесса,
 - Это изменение оценивается по выходу его за специально рассчитанные границы
-

Описание контрольной карты для арифметического среднего с предупреждающими границами

- Перед построением контрольной карты должны быть заданы:
 - Целевой уровень процесса (m_0). Допуск на контролируемый параметр (T_v, T_n), и допустимая доля отклонений.
 - Объем выборки, частота отбора проб.
 - На основании этой информации рассчитываются
 - Предупреждающие границы ($m_0 \pm B2s/\sqrt{n}$)
 - Границы регулирования ($m_0 \pm B1s/\sqrt{n}$)
 - Другие стат. Характеристики позволяющие оценить надежность оценки
-

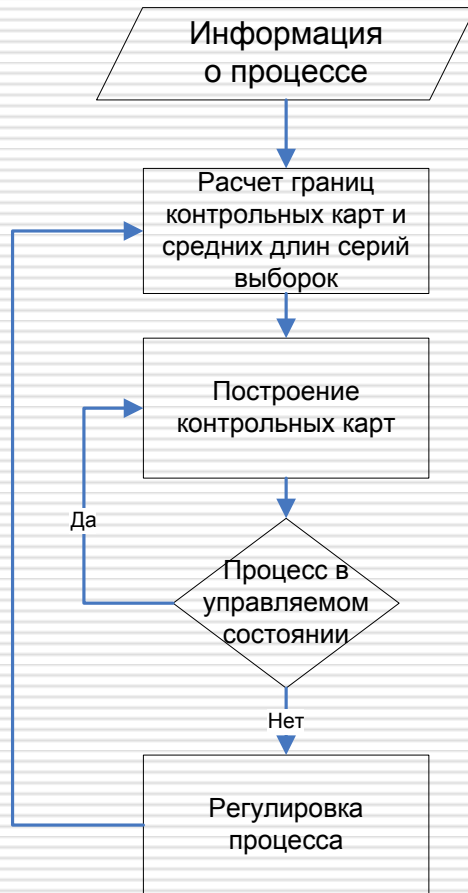
Пример. Концентрация вещества



Интерпретация

- Сигналы о выходе процесса из статистически управляемого состояния.
 - Если хотя бы одна точка попала в критическую зону $A+$, $A-$
 - Количество наблюдений выше границы предупреждения больше чем расчетное значение
 - При получении такого сигнала должна быть определена и устранена причина выхода процесса из статистически управляемого состояния.
-

Схема применения КК



□ $m_0, T_v, T_n, q, n, t, s$

□ B_1, B_2, K, L_0, L_1

□ Контрольные карты (КК) для арифметических средних с предупреждающими границами отличаются высокой чувствительностью к сдвигам уровня процесса.

□ Сдвиги уровня процесса оцениваются на основе информации, получаемой от точек попавших в предупреждающую зону.

Аналитическая лаборатория

- Пример: Метод для определения концентрации действующего вещества. Используется калибровочная кривая, построенная путем разведения стандартного раствора.
 - Можно ли доверять измерению? Находится ли процесс измерения в статистически управляемом состоянии в каждом случае?
-

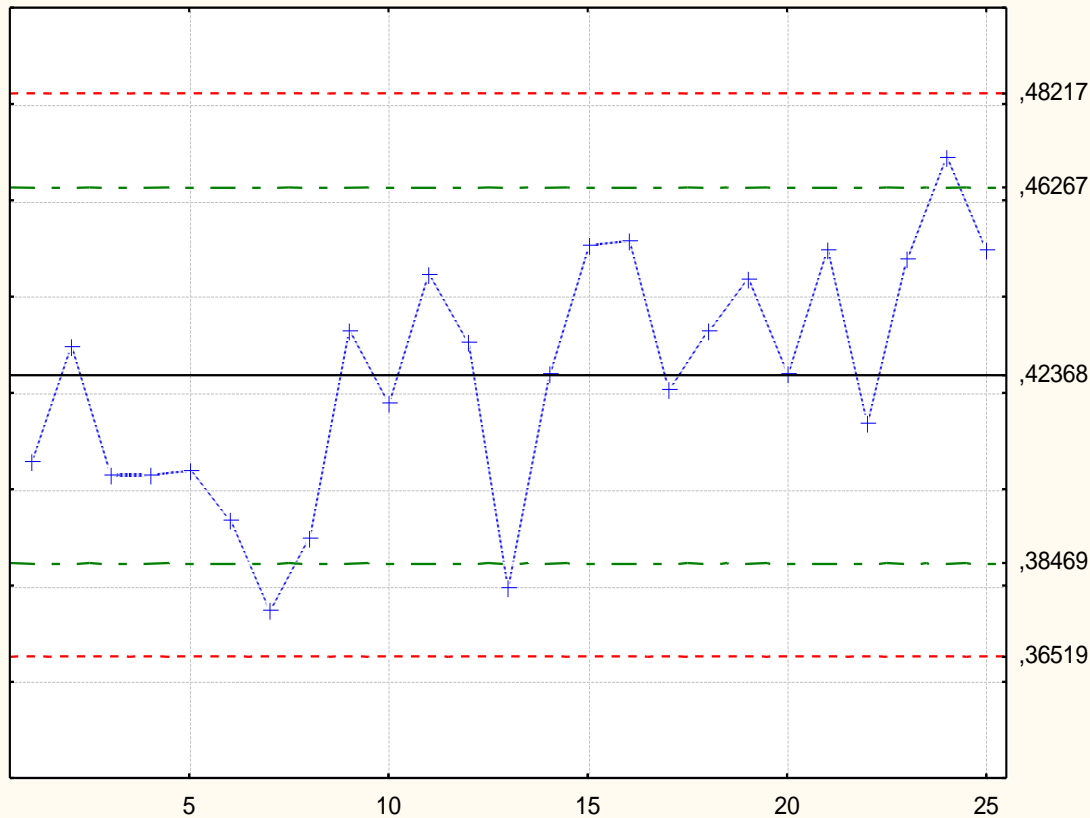
Аналитическая лаборатория

- Показатель: угол наклона калибровки.
 - Может быть выбрано несколько показателей
 - Начало заполнения карты – во время валидации метода

Дата выполнения анализа	Оператор	Угол наклона калибровки	Метод	Серия СО
28.03.08	ТК	0.450	СОП №, вер 6	15.11.07

Аналитическая лаборатория

X: ,42368 (,42368); Sigma: ,01950 (,01950); n: 1,

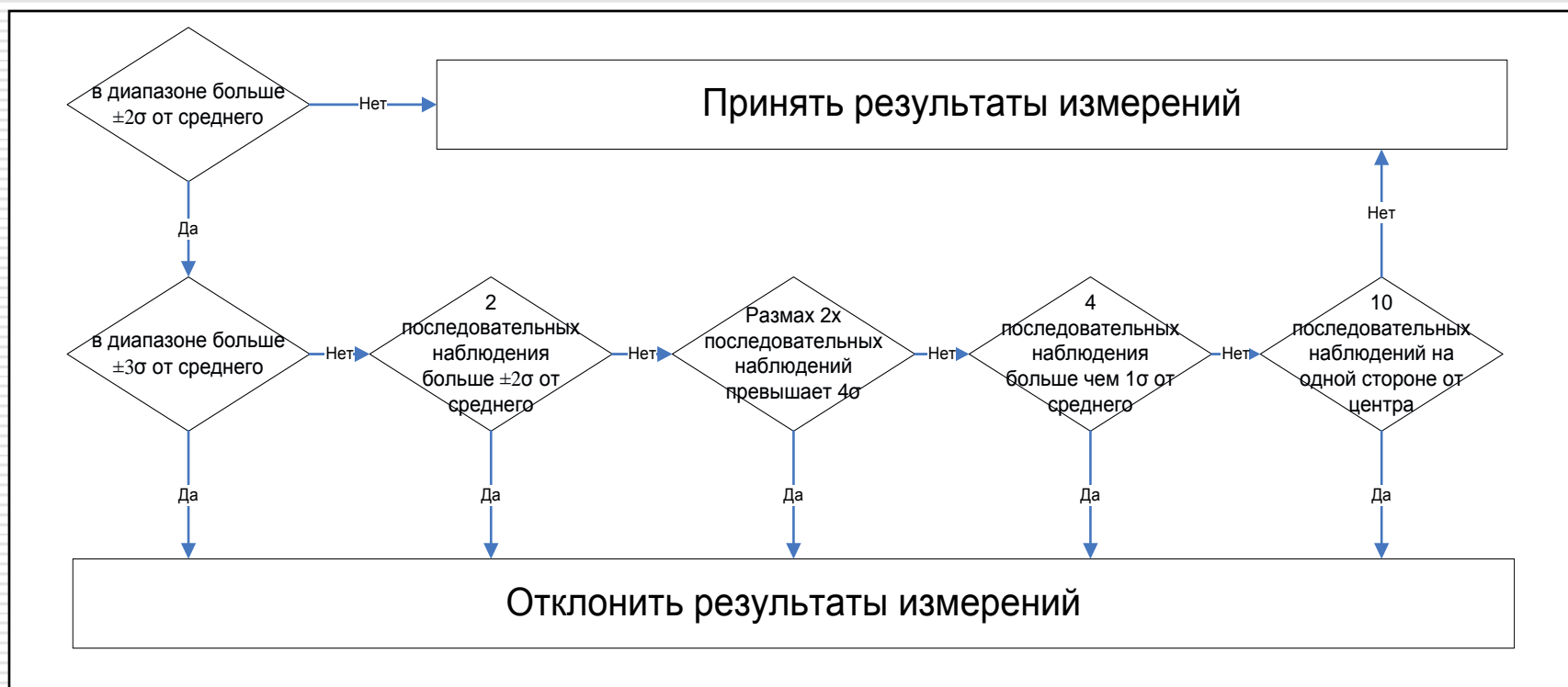


После выполнения анализа результат измерения наносится на КК интерпретируются и решение.

Принять результаты измерений

Отклонить результаты

Аналитическая лаборатория



- Harmonized guidelines for internal quality control in analytical chemistry laboratories (*Pure & Appl. Chem.*, Vol. 67, No. 4, pp. 649-666, 1995)

Аналитическая лаборатория

- Если результат принят, точка наносится на КК, границы пересчитываются.
 - Если результат не принят – точка исключается из КК.
-

Аналитическая лаборатория

- ❑ Задача определения время жизни колонки.
- ❑ Анализ сконфигурирован так, что в начале серии измерений анализируется стандартный образец.
- ❑ По характеристикам пика стандарта оценивается разрешающая способность колонки.

Дата анализа	Колонка	Разрешающая способность
16.01.2007	VYDAC	4161

Аналитическая лаборатория

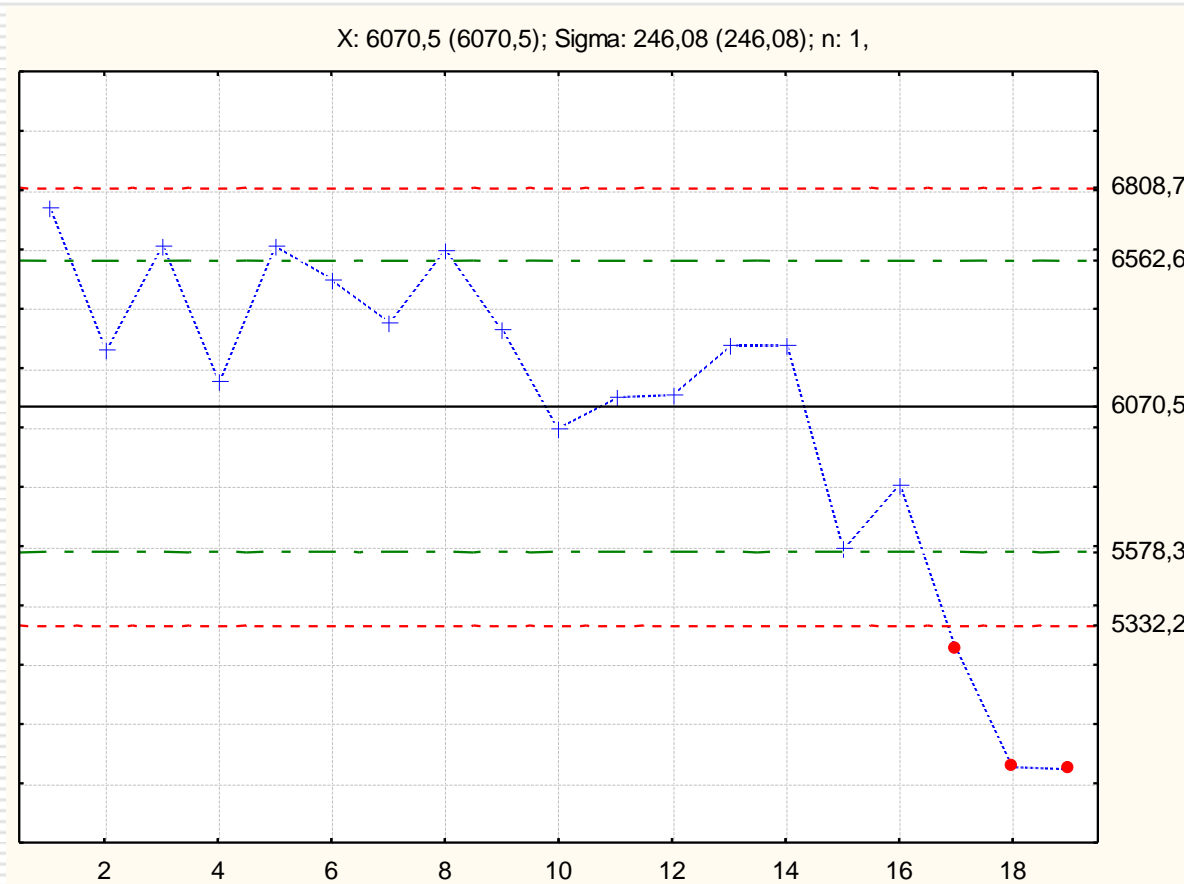


Схема применения КК в аналитической лаборатории



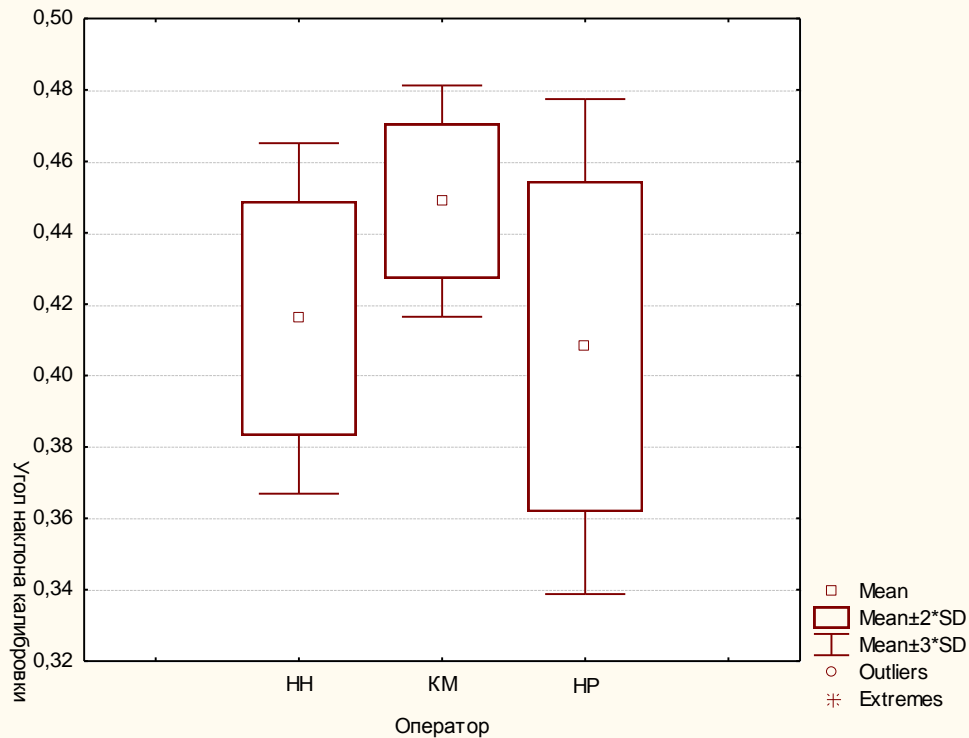
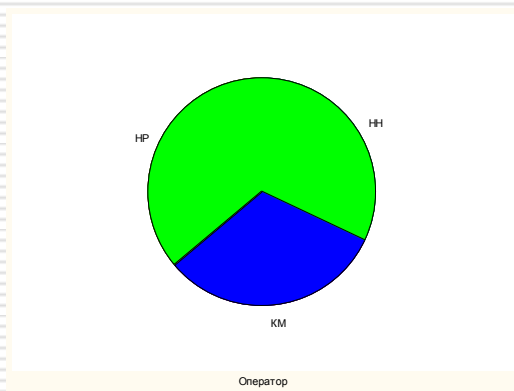
Аналитическая лаборатория

- Возможность улучшений
- Метод для определения концентрации действующего вещества

Дата выполнения анализа	Оператор	Угол наклона калибровки	Метод	Серия СО
28.03.08	ТК	0.450	СОП №, вер 6	15.11.07

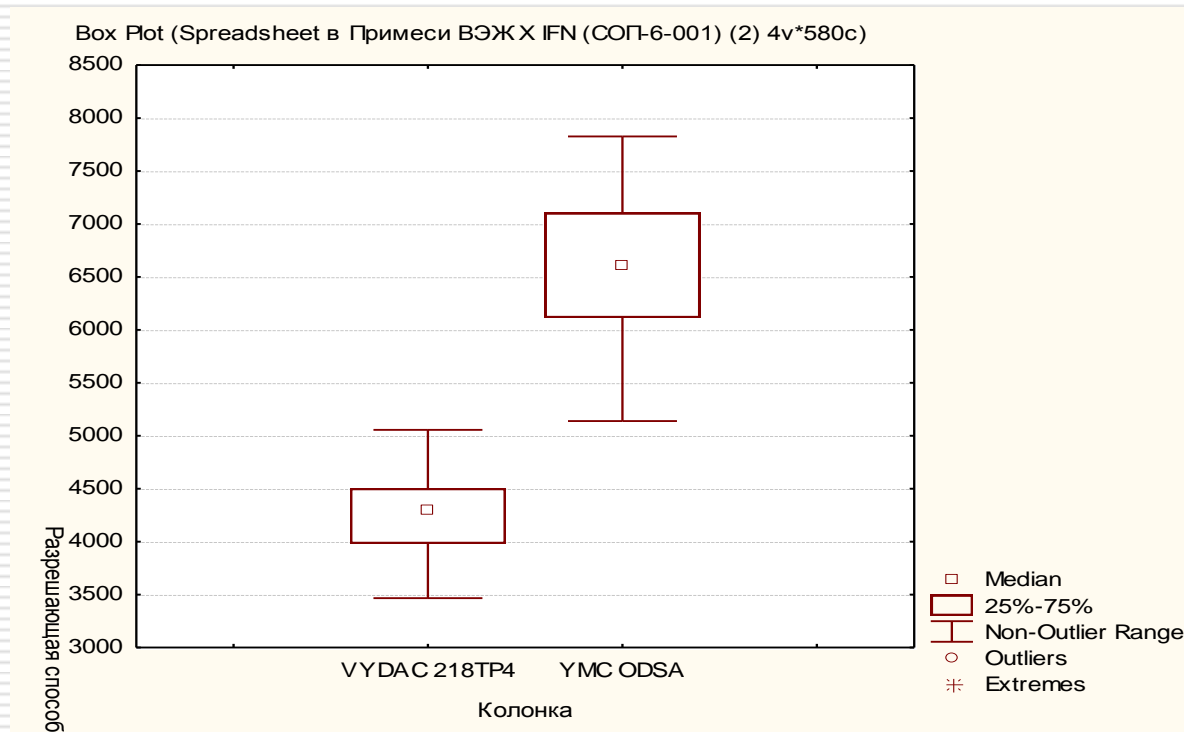
Аналитическая лаборатория

□ Возможность улучшений



Аналитическая лаборатория

□ Обоснование изменений



РИСКИ, СВЯЗАННЫЕ С РЕШЕНИЯМИ, ПРИНИМАЕМЫМИ НА ОСНОВЕ КОНТРОЛЬНЫХ КАРТ.

- ❑ **Ошибки первого рода** - ложное выявление сдвига уровня процесса при его фактическом отсутствии. Результаты этих ошибок - затраты, связанные либо с излишним регулированием, либо с напрасными исследованиями несуществующих проблем.

 - ❑ **Ошибки второго рода** относят не обнаружение сдвигов. В результате возникают потери вследствие затрат, вызванных неудовлетворительным состоянием процесса, который не был своевременно остановлен (например, таким, при котором производят большое число несоответствующих единиц продукции). При этом отсутствуют возможности установить причины отклонений процесса.
-

Заключение

- Контрольные карты основной инструмент статистического контроля процесса.
 - Результаты могут быть использованы
 - При решении о выпуске серии
 - Для замены ревалидации процесса его верификацией
 - Как основа при подготовке отчетов по качеству
 - Данные собранные при построении КК
 - Для улучшения процесса
 - Для обоснования изменений
-