

Walidacja Procesów Technologicznych



Analiza danych produkcyjnych

Michał Iwaniec, Mirosław Popieluch
StatSoft Polska

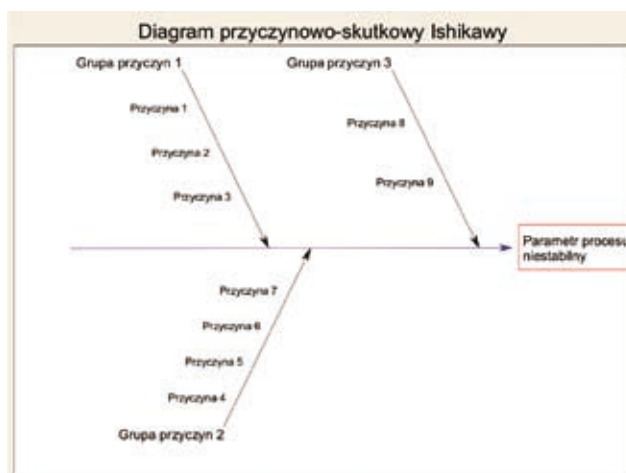
Jakość procesu wytwarzania produktów leczniczych jest krytyczna dla zdrowia ludzi, dlatego też potwierdzenie, że proces produkcyjny wytwarza produkty o odpowiedniej jakości, jest ważnym i krytycznym zagadnieniem. Podobnie jak w przypadku zagadnień oceny stabilności produktów leczniczych, wyznaczania trendów czy badania biorównoważności, również w przypadku walidacji procesu produkcji mamy do czynienia z wieloma zagadnieniami z dziedziny statystyki. Dla osób, które zajmują się zagadnieniem walidacji i brak im praktycznej wiedzy z zakresu statystyki, zaproponowanie odpowiednich analiz może okazać się bardzo trudne. Ponadto korzystając z różnych źródeł wiedzy często można dotrzeć do pozornie

sprzecznych informacji dotyczących pewnych zagadnień. Artykuł ten ma na celu zaproponowanie niektórych metod statystycznych oraz prześledzenie typowej ścieżki analitycznej, którą powinna podążać walidacja procesu technologicznego (produkcyjnego).

Przyczyny – proces – skutki

Procesy produkcyjne są zazwyczaj bardzo złożone i na kluczowy parametr wyjściowy procesu, którym może być np. zawartość substancji czynnej w tabletkach, wpływa wiele czynników. Pierwszym krokiem w walidacji takiego procesu powinno być określenie potencjalnych czynników, które mogą mieć wpływ na parametr wyjściowy. Do tego celu stosuje się prostą technikę wizualizacji przyczyn, zwaną wykresem Ishikawy lub, ze względu na podobieństwo kształtu, wykresem ryby. Wykres powinien zostać sporządzony osobno dla każdego z parametrów, który został uznany za

krytyczny, gdyż na każdy parametr mogą wpływać inne czynniki. Zebrana w ten sposób informacja może wydawać się trywialna, ale w przypadku kiedy pojawią się problemy z procesem, dużo łatwiej i szybciej będzie można zidentyfikować przyczynę problemów, gdyż zostały one już usystematyzowane. Przykładowy wykres Ishikawy, ukazujący sporządzony w STATISTICA 8, rys. 1.



Rys. 1. Diagram otrzymany w programie STATISTICA

Produkcja i dane

Zazwyczaj produkcja farmaceutyczna wykonywana jest w seriach (przykładowo porcja substancji jest mieszana i następnie zawartość mieszalnika jest tabletkowana). Aby potwierdzić (zwalidować), że produkcja zapewnia wysoką jakość produktu, należy przyjrzeć się jakości „wewnątrz” poszczególnych serii produkcyjnych, a następnie należy porównać, jakie różnice występują pomiędzy seriami. Oczywiście ocenę procesu można przeprowadzić jedynie w oparciu o realne dane, które zostały zebrane w trakcie

testowych serii produkcyjnych. Żeby dane dały jak najwięcej informacji o serii produkcyjnej, należy zwrócić uwagę na sposób pobierania elementów (np. tabletek), które potem będą analizowane. Im więcej danych zostanie zebranych, tym wnioski, które na tej podstawie zostaną wyciągnięte, będą bardziej wiarygodne.

W przypadku danych dotyczących procesów produkcyjnych oprócz obliczenia statystyk opisowych, takich jak wartość średnia czy odchylenie standardowe, ważną jest ocena stabilności przebiegu procesu w czasie. Brak stabilności może objawiać się np. okresową zmianą chwilowej wartości średniej, czego na pewno nie wykryjemy, obliczając statystyki opisowe dla całego zbioru danych. Zauważmy, że informacji tego typu nie uzyskamy również w przypadku, gdy pobierzemy elementy do badania tylko w jednej chwili czasu podczas produkcji, np. 100 tabletek. Jeśli do próbkowania podejmiemy w inny sposób, np. pobierając 50 próbek po 2 tabletki w trakcie trwania całego procesu tabletkowania i wykreślimy kartę kontrolną, wtedy będziemy mogli powiedzieć czy proces jest stabilny, a co za tym idzie przewidywalny.

Oprócz tego, że walidacja procesu pozwala zapewnić wysoką jakość produktu, który otrzymuje klient, spełnia ona również istotną rolę formalną, ponieważ istnieje potrzeba udokumentowania (w formie raportu) poprawności działania procesu odpowiednim instytucjom regulacyjnym. W raporcie podsumowującym przede wszystkim powinny znaleźć się oryginalne dane w postaci tabel, tak aby osoba, która będzie przeglądać statystyki w raporcie, w razie potrzeby mogła się odnieść do danych surowych i potwierdzić poprawność obliczeń. Jeżeli dane były pobierane w próbkach, wtedy każda próbka powinna być podsumowana za pomocą zbioru statystyk opisowych, takich jak: wartość średnia, odchylenie standardowe, czy też minimum oraz maksimum. Takie podsumowanie pozwoli porównać ze sobą wartości uzyskane w kolejnych próbkach.

Ścieżka statystyczna

Analiza danych prowadząca do potwierdzenia, że jakość procesu jest na odpowiednim poziomie, zazwyczaj składa się z następujących kroków:

- Opisowa analiza danych i poszukiwanie wartości odstających
- Weryfikacja założeń
- Weryfikacja stabilności wewnątrz serii
- Weryfikacja równoważności pomiędzy seriami
- Porównanie otrzymanych wyników ze specyfikacjami ustalonymi dla tego parametru.

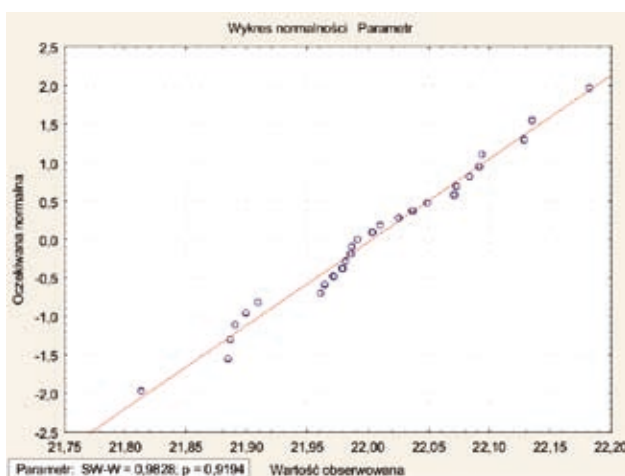
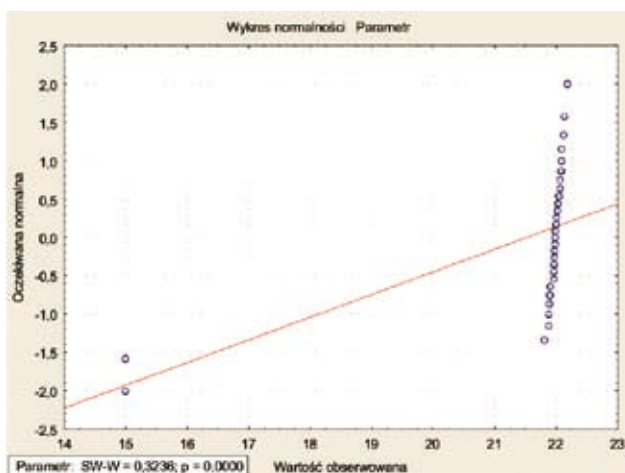
Pierwszy krok, który w zasadzie powinien towarzyszyć każdej analizie danych, nie wymaga wykonania skomplikowanych analiz statystycznych i jedynym problemem może być odpowiednie użycie testów wykrywających wartości odstające. Podobnie jak w innych zagadnieniach statystycznych do poszukiwania wartości odstających zaproponowanych zostało wiele testów, których działanie opiera się na różnych modelach: test Tukeya, test trzech

sigma, test Grubsa. Wszystkie te testy dostępne są w programie *STATISTICA*. Oczyszczenie zbioru danych z wartości odstających jest bardzo ważnym krokiem ze względu na to, że np. zbyt duże lub małe wartości pochodzące z grubych błędów będą zaciemniać lub wręcz uniemożliwią wykonanie dalszych analiz statystycznych. Wartości odstające powinny zostać usunięte ze zbioru danych lub, o ile jest to możliwe, zastąpione nowymi pomiarami. Oczywiście oddzielną kwestią jest fakt samego występowania wartości odstających, który może wskazywać na niedociągnięcia w procesie pobierania i przetwarzania danych lub problemy z samym procesem produkcyjnym. W miarę możliwości przyczyny, które spowodowały wystąpienie takiej wartości powinny zostać zidentyfikowane (w czym z pewnością będzie pomocny stworzony wcześniej wykres Ishikawy) i powinny zostać podjęte działania lub zastosowane opracowane procedury, które w przyszłości zapobiegą takim sytuacją.

Po oczyszczeniu zbioru danych można przystąpić do kolejnego etapu, jakim jest sprawdzanie założeń, które powinny zostać spełnione przez dane. Spełnienie założeń jest istotne z formalnego punktu widzenia, gdyż ich niespełnienie może doprowadzić do niepoprawnych wyników analiz. W przypadku, kiedy mamy do czynienia z danymi, które pochodzą z kilku serii produkcyjnych, powinny zostać spełnione następujące założenia:

- W obrębie serii produkcyjnej powinniśmy wykazać, że dane nie odbiegają znacznie od rozkładu normalnego (Gausa).
- Powinniśmy zweryfikować, czy w obrębie kolejnych serii produkcyjnych wartości pomiarów są od siebie niezależne.
- Powinniśmy wykazać, że wartości zmienności w obrębie danych pochodzących z kolejnych serii są równoważne.
- Spełnienie założeń 1 i 2 będzie niezbędne do przeprowadzenia analizy stabilności kolejnych serii, natomiast przed zbadaniem równoważności kolejnych serii powinny zostać zweryfikowane założenia 1 i 3.

Sprawdzenie spełnienia powyższych założeń sprawdza się do wykonania odpowiednich testów statystycznych, które zweryfikują odpowiednie hipotezy statystyczne. W przypadku weryfikacji normalności zbioru danych, stawiamy hipotezę że dane podlegają rozkładowi normalnemu, następnie budujemy, w oparciu o zebrane dane, statystykę testową. Na podstawie utworzonej statystyki testowej przyjmujemy lub odrzucamy założoną hipotezę. Jeżeli postawimy hipotezę, która głosi, że zbiór danych podlega rozkładowi normalnemu, to oczywiście zależy nam na tym, aby powyższą hipotezę przyjąć. Do weryfikacji normalności dla zbiorów danych o liczebności do ok. 2 000 zalecany jest test Shapiro-Wilka. Testując normalność rozkładu, wskazane jest, by dodatkowo zwizualizować normalność na wykresie normalności. Poniżej pokazane są dwa przykładowe testy: dla zbioru danych z wartościami odstającymi i po usunięciu wartości odstających.



Rys. 2. Wykres normalności otrzymany w programie STATISTICA

Tak jak to było wspomniane wyżej, wartości odstające w istotny sposób zaburzają wyciągane wnioski.

Kolejny problem, który może się pojawić, to brak niezależności (autokorelacja) pomiędzy kolejnymi pomiarami, które są pobierane z procesu. Sytuacja taka może wystąpić w przypadku niektórych procesów produkcyjnych, gdzie mamy do czynienia np. z reaktorem chemicznym. Na wyjściu reaktora wartość parametru, takiego jak np. lepkość może zależeć od wartości lepkości uzyskanej chwilę wcześniej, np. 10 min. lub 1 godzinę wcześniej. Jeżeli taka sytuacja ma miejsce, wtedy nie powinniśmy badać stabilności procesu w czasie za pomocą tradycyjnych kart kontrolnych Shewharta, gdyż może to prowadzić do błędnych wniosków. Tradycyjne karty kontrolne mogą być zastosowane tylko w takim przypadku, gdy dane zostaną odpowiednio przekształcone w zależności od natury zależności pomiędzy kolejnymi pomiarami. Wbrew pozorom sprawdzanie autokorelacji w zbiorze danych nie jest trudne i polega na sprawdzeniu czy wartość pomiaru uzyskana w chwili t (np. w południe) zależy od, wartości w chwili $t-1$ (np. o wpół do dwunastej) lub chwili $t-2$ (o jedenastej) i tak dalej. Posiadając dane, które są szeregiem czasowym (szeregiem pomiarów pobieranych kolejno, co określony odcinek czasu), można wykreślić w STATISTICA wykres przedstawiony na rys. 3.

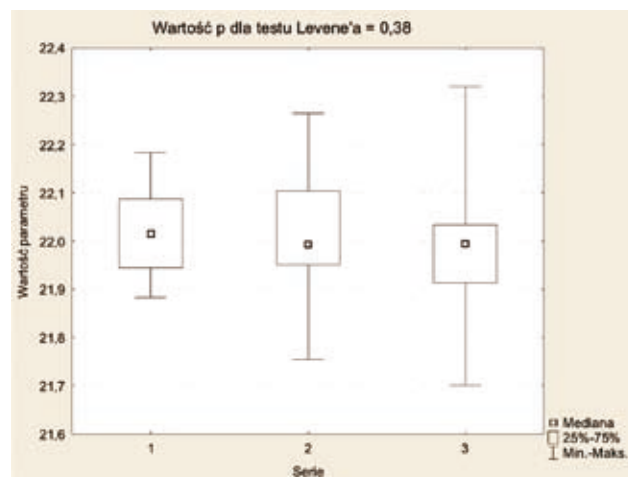
Jeżeli na powyższym wykresie słupki reprezentujące korelacje wykraczają poza zaznaczony czerwony przedział ufności, wtedy zależ-



Rys. 3. Wykres funkcji autokorelacji otrzymany w programie STATISTICA

ność w tym horyzoncie czasowym jest istotna. W powyższym przypadku tak nie jest, czyli w danych nie zachodzi autokorelacja.

W kolejnych krokach będziemy chcieli wykazać równoważność danych pochodzących z kolejnych serii, wykorzystując w tym celu analizę wariancji (ANOVA). Zanim to zrobimy, musimy sprawdzić, czy wariancje (zakresy zmienności) w danych pochodzących z różnych serii nie różnią się od siebie w istotny sposób. Podobnie jak podczas testowania normalności, posłużymy się tutaj wykresem i testem statystycznym Levene'a, w oparciu o który zostanie podjęta decyzja o przyjęciu lub odrzuceniu hipotezy o równości wariancji.

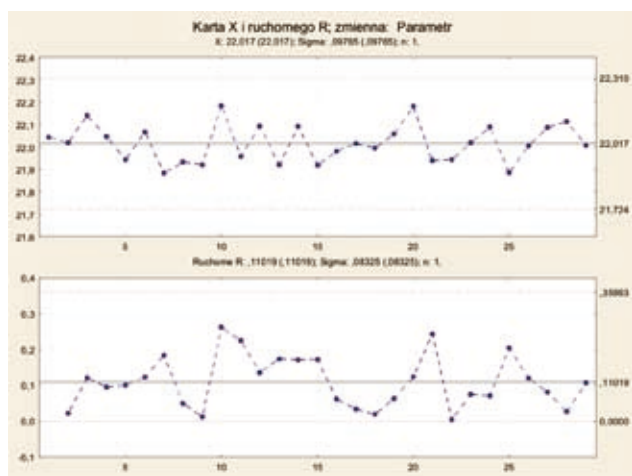


Rys. 4. Wartości statystyki testowej otrzymane w programie STATISTICA

Co prawda na powyższym wykresie typu ramka-wąsy dla danych otrzymanych z 3 serii produkcyjnych widać nieznaczne różnice w zmienności zbiorów, ale okazuje się, że nie są one istotne, gdyż wartość prawdopodobieństwa dla testu Levene'a wynosi 0,38, czyli jest większa od przyjmowanej zazwyczaj progowej wartości progowej 0,05.

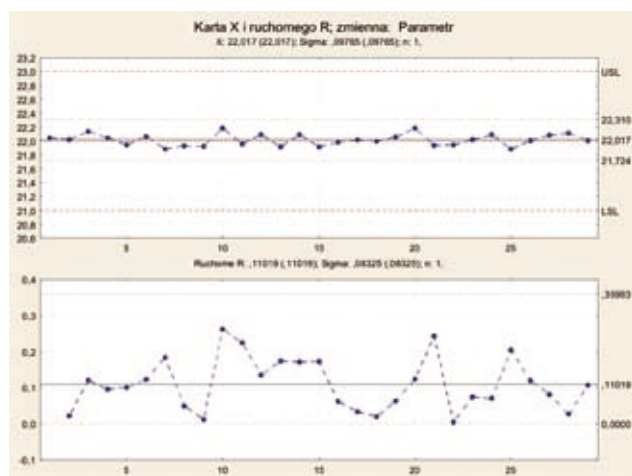
Jeżeli powyższe założenia zostały pozytywnie zweryfikowane, możemy przystąpić do kolejnego etapu analizy, jakim jest zweryfikowanie stabilności produkcji w obrębie pojedynczych serii produkcyjnych. Do tego celu najlepiej jest wykorzystać karty kontrolne Shewharta, których implementacja zawarta jest w programie STATISTICA. Dla danych liczbowych

zazwyczaj stosowane są dwa typy kart, w zależności od wielkości próbek: karta kontrolna pojedynczych obserwacji i ruchomego rozstępu (kiedy z procesu pobierane są pojedyncze elementy) i karta wartości średnich i rozstępu (gdzie z procesu pobierane są co najmniej 2 elementy stanowiące próbkę). Niezależnie od rodzaju stosowanej karty kontrolnej, ich interpretacja jest analogiczna: jeżeli na karcie widać punkty, które wykraczają poza granice kontrolne, wtedy są podstawy, aby sądzić, że proces nie jest stabilny w czasie. Jedyłą trudnością obliczeniową jest odpowiednie wyznaczenie granic kontrolnych w oparciu o zebrane dane, należy tu uwzględnić zmienność w kolejnych próbkach zamiast zmienności z całego zbioru danych. Niżej przedstawiona jest karta kontrolna pojedynczych obserwacji i ruchomego rozstępu dla jednej z rozważanych serii:



Rys. 5. Karta Kontrolna wykresiona w programie STATISTICA

Linie kontrolne zostały wyznaczone przez program w oparciu o zbiór danych. Nie widzimy tutaj żadnych punktów poza granicami kontrolnymi, zatem bazując na danych z tej serii możemy uznać, że proces jest stabilny. W tym miejscu warto podkreślić, że linie kontrolne nie mają nic wspólnego z limitami dla tego parametru, czyli wartościami granicznymi, których przekroczenie powoduje, że produkt musi zostać uznany za niezdatny do użycia. Dla naszego parametru ustalono, że jego wartość nie powinna przekroczyć wartości 21 i 22. Na rysunku 6 znajduje się ta sama karta, ale z naniesionymi limitami (granicami specyfikacji).



Rys. 7. Wyniki uzyskane w programie STATISTICA

Rys. 7. Wyniki uzyskane w programie STATISTICA

| | |
|-------------------------------------|-----------------|
| Dolna granica specyfikacji | 21,00000 |
| Wartość nominalna | 22,00000 |
| Górna granica specyfikacji | 23,00000 |
| CP potencjalna zdolność | 3,41349 |
| CR frakcja zdolności | 0,29296 |
| CPK wskaźnik wydajności | 3,35471 |
| CPL dolny wskaźnik zdolności | 3,47226 |
| CPU górny wskaźnik zdolności | 3,35471 |
| K niewycentrowanie | 0,01722 |

Widzimy teraz, że oprócz tego, że proces jest stabilny, to również jest daleki od tego, aby przekroczyć narzucone specyfikacje (USL, LSL), innymi słowy proces spełnił w tej serii wymagania jakościowe. Pozostaje tylko pytanie, jak dobrze? Aby to określić, najlepiej jest obliczyć wskaźniki zdolności, które w sposób liczbowy, podsumują zdolność i pozwolą porównać ze sobą jakość różnych parametrów i procesów. Zazwyczaj przyjmuje się, że jakość parametru jest satysfakcjonująca, jeżeli obliczony wskaźnik Cp (od capability czyli zdolność) jest większy od wartości 1,33. Dla powyższego parametru w STATISTICA policzony został zestaw wskaźników jakości, ukazany na rys. 7.

Jak widać z powyższych obliczeń, zdolność rozważanego parametru szacowana w oparciu o wskaźnik Cp jest zadowalająca.

Do tej pory proces został zwalidowany w obrębie jednej serii produkcyjnej. W celu potwierdzenia wysokiej jakości procesu jako całości należy powtórzyć tę procedurę dla kilku serii i wreszcie porównać wyniki uzyskane z kilku serii. Wyżej udowodniliśmy, że zmienność dla danych w obrębie trzech serii nie różni się istotnie. Teraz za pomocą analizy wariancji porównamy, czy wartości średnie w obrębie każdej z grup nie różnią się od siebie w istotny sposób. Poniżej znajduje się przykładowa tabela ANOVA:

| SS | df | MS | SS | df | MS | F | p |
|----------|-------|----------|----------|------|----------|----------|----------|
| Efekt | Efekt | Efekt | Błąd | Błąd | Błąd | | |
| 0,032035 | 2 | 0,016018 | 0,985247 | 84 | 0,011729 | 1,365618 | 0,260830 |

Rys. 8. Wyniki uzyskane w programie STATISTICA

W analizie zakładamy, że średnie w trzech grupach (seriach produkcyjnych) są sobie równe. Wartość prawdopodobieństwa, która znajduje się w ostatniej kolumnie, jest większa od wartości progowej 0,05, zatem nie ma podstaw, aby odrzucić powyższą hipotezę. Ostatecznie zatem potwierdziliśmy odpowiednią jakość procesu produkcyjnego.

Analiza danych – praktyczne podejście

Tak przeprowadzona analiza dla każdego z krytycznych parametrów pozwala udowodnić, że proces pracuje stabilnie w obrębie serii produkcyjnej i, co równie ważne, jakość kolejnych serii jest powtarzalna. Cała procedura obliczeniowa jest jednak czasochłonna i w przypadku, kiedy mamy do czynienia z dużą liczbą parametrów trudno sobie wyobrazić przeprowadzanie analiz i tworzenie raportów bez odpowiedniego narzędzia. Wszystkie metody statystyczne potrzebne w trakcie walidacji procesu produkcyjnego dostępne są w programie STATISTICA. Dla użytkowników, którzy przygotowują raporty walidacyjne rutynowo opracowany został program STATISTICA Zestaw Walidacyjny. Rozwiązanie to, z powodzeniem stosowane w wielu największych zakładach farmaceutycznych w Polsce, jest zestawem odpowiednio dobranych metod i analiz statystycznych wykonywanych w środowisku STATISTICA, które automatycznie wykonują rutynowe działania związane z analizowaniem danych i tworzą gotowy do wydruku raport. W ten sposób można skrócić czas przygotowania gotowego do umieszczenia w dokumentacji raportu nawet do kilku minut, natomiast biorąc pod uwagę ilość raportów, które należy okresowo wykonywać – oszczędność czasu osiąga imponującą wartość.