

A jelen gyógyszeripari minőségrendszere és a Six Sigma – Összefoglaló az 55. EOQ világtalálkozó gyógyszeripari előadásaiból

Nagy Péter József, okleveles vegyész mérnök, EOQ QSM (EGIS Nyrt.)

Bevezetés – Változások a gyógyszeriparban

Napjainkban a szabályozó hatóságok erőfeszítései egyre felelősségteljesebb viselkedésre készítik a gyógyszeripar képviselőit saját termékeikkel kapcsolatban. Az iparág képviselői újabb és újabb iparági útmutatásokat készítenek, amelyek segítségével a beszállítók erősebb ellenőrzésére törekednek. Ezzel párhuzamosan a hagyományos piacokon kiéleződő árverseny miatt az alacsony áron gyógyszert előállítani képes ázsiai gyógyszerpiac fontossága növekszik, így a törekvés megvalósításának jelentősége igen komoly. Bár a gyógyszeripar minőség szemléletében jelentős változások indultak, a szabályozó hatóságok törekvéseinek megvalósulása nem tökéletes. A gyógyszeripar szereplőinek következetes, proaktív magatartása ebben, és az olvadó versenyelőny megtartásában, növelésében is meghatározó lehet. A téma szempontjából nagy jelentőséggel bírnak az International Conference on Harmonisation által kiadott, Quality by Design („beletervezett minőség”), minőségügyi kockázatkezelési, és gyógyszeripari minőségügyi rendszer útmutatók, amelyek a megvalósítás előfeltételének tekinthetők, illetve az amerikai Anderson Packaging gyógyszeripari vállalatnál bevezetett, 55. Minőségügyi Világtalálkozón bemutatott gyógyszeripari alkalmazású hat szigma módszer.

A Quality by Design koncepció

Az International Conference on Harmonisation Quality by Design útmutatói [2], [3] a gyógyszerkészítmények és a hatóanyagok racionális fejlesztési alapelveit fogalmazzák meg.

A korábbi időszak hatósági szabályozásai következtében a racionalitás és pragmatizmus közötti összhang fontosságának megítélése gyógyszeripar képviselői között jelenleg nem egyhangú [4]. Ennek a félreértésnek az egyik oka feltételezhetően az FDA által 1987-ben FDA által publikált [5] validálási útmutató, ami követelményként pusztán "megfelelő termék és folyamattervezés"-t ír elő.

A körülbelül 70 éves Quality by Design koncepció [4] lényege, hogy a minőségbeli célok kitűzése után azonosítani kell azokat a vevőket, akikre mindez hatással lesz, majd meg kell határozni a vevői igényt. Ezt követi a termékjellemzők meghatározása, a folyamat jellemzőinek meghatározása és a folyamat ellenőrzésének megvalósítása.

Az ICH Q8 útmutató elősegíti a szükséges adatoknak a korai meghatározását, a QTPP (Quality Target Product Profile) lényegében a különböző területeket képviselő, fejlesztésben érdekelték előzetes írásbeli kötelezettségvállalása a kifejleszteni kívánt termék megjelenéséről. Így a fejlesztés legelejétől megfogalmazásra kerülnek olyan szempontok is, mint pl. a tableta színe, ami megkíméli a szervezetet a véleményváltozások okozta újabb fejlesztési ciklusoktól. Az FDA validálási útmutató általános elvei szerint "a minőségét, biztonságosságát és hatékonyságát tervezni kell és bele kell építeni a termékbe" és a "minőséget nem lehet beleinspektálni, vagy beletesztelni a kész gyógyszertermékbe", "a kutatási és fejlesztési fázis alatt a kívánt terméket gondosan meg kell határozni" illetve "fontos, hogy a termék jellemzőket specifikációkká fordítsák le, mivel ez a termékleírásának és kontrollálásának alapja". Valójában mindig is a kritikus minőségi jellemzők képezték a specifikációban leírtak alapját, mivel a kritikus termékjellemzők azok a tulajdonságok, amiket alapos ellenőrzés alatt kell tartani. Az FDA útmutató szerint "minden olyan tényezőt értékelni kell, ami befolyásolja a termék minőségét". Kritikusak azok folyamatparaméterek, amelyek jelentős, kritikus hatással vannak a kritikus minőségi jellemzőkre. Továbbá az útmutató leírja, hogy "a folyamat kulcsváltozóit monitorozni kell", amihez előzetesen azonosítani kell azokat. A kritikuság azonosítása kockázatelemzéssel történik, amely során a paramétereket megvizsgálják és jellemzik a berendezés vagy folyamat funkcionalitása tekintetében [6]. Ennek egyik eszköze lehet a kísérlettervezés, ami azonosítja a paraméterek hatását és kölcsönhatását a kritikus minőségi jellemzők tekintetében.

Kísérletek tervezése

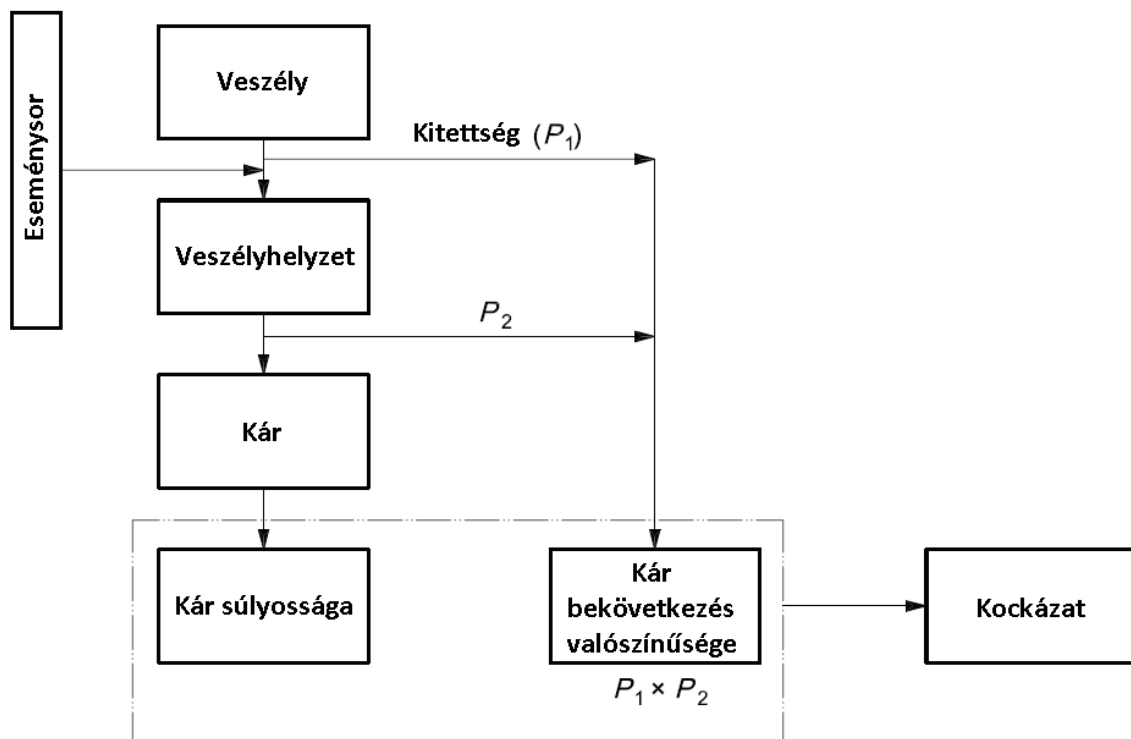
A DoE, azaz faktoriális kísérletek módszertanának gyakorlati alkalmazását 1937-ben Yates írta le [7]. Ez idáig ez a leghatékonyabb és egyben leggazdaságosabb módszer a faktorok hatásának és a paraméterek kölcsönhatásának tudományos értelmezésére. A DoE sarzsok előállítása során tudományosan alátámasztott adatok létrejötté, és nem a specifikációktól való eltérés a cél, a specifikációk meghatározása érdekében. A ma rendelkezésre álló informatikai eszközök (például MS-Excel) segítségével jelentősen egyszerűsödött a kísérletek tervezése, a kísérleti eredmények vizsgálata és szemléltetése. A módszer hatékony, gazdaságos, tudományosan megalapozott, és a szabályozó hatóságok által elfogadott. A Design Space (tervezési tér) információit a megtervezett kísérlet végrehajtásából származó eredmények adják meg. Az FDA folyamat validálási iránymutatása szerint "ezeknek a gyártási tételek a vizsgálati körülményeinek ki kell terjednie a folyamat alsó és felső korlátaira", amelyeket először meg kell határozni, majd ki kell jelölni az elfogadási tartományokat annak érdekében, hogy a megengedhető ingadozások nagyságát meghatározzák. Az ICH Q8 és Q11 révén hatóanyag és gyógyszerfejlesztés nemcsak hatékonyabbá, hanem gazdaságosabbá is válik, mivel megközelítése sokkal szisztematikusabb, mint a hagyományos, nem tudományos próba-hiba megközelítés.

Minőségügyi kockázatkezelés

A kockázatelemzés során első prioritást élvez a betegbiztonság szempontja. A minőségügyi kockázatok a termék és a folyamat által meghatározott funkcionális specifikációktól, vagyis a termék és így a folyamat szándékolt működésétől függenek. Ezek a termék és a folyamat szempontjából specifikusak, mérhetőnek, elérhetőnek, a folyamat és a termék szempontjából mérvadónak és a gyártási folyamat közben követhetőnek kell lenniük.

A 2010 szeptemberében ISPE által kiadott Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products [8] kockázatkezelési útmutató szerint a gyógyszeripari kockázatkezelés három alapeleme a kockázat azonosítása, a kockázat analízise és a kockázat értékelése [9]. A kockázat azonosítása a rendelkezésre álló információk szisztematikus használata olyan veszélyek azonosítására, amelyek utalnak a kérdéses kockázatra vagy a probléma leírására. Ezek az információk magukban foglalhatják a gyártástörténeti adatokat, elméleti

analíziseket, témaszakértői véleményeket és az érdekelt felek aggályait. Ezeknek az információknak a tudatában kell megfogalmazni, hogy mi romolhat el és le kell írni annak következményét. Ez a további lépések alapja. A kockázat analízise az azonosított veszélyekhez tartozó kockázat becslése, amely során az előfordulás valószínűségét és a potenciálisan bekövetkező kár súlyosságát kell összekapcsolni. Ennek a lépésnek az alapelvét a legegyszerűbb formában ISO 14971 [10] szabványos kockázati esemény kialakulási modellje írja le.



1. ábra: Az ISO 14971 kockázati esemény kialakulási modellje

Az ábrán egy konkrét kockázat kialakulását meghatározó tényezők láthatók. A kockázat nagyságát a veszélyhelyzet előfordulási valószínűsége és súlyossága határozza meg.

Mivel a GMP-nek való megfelelés kötelező, nem mérlegelhető, hogy egy kockázat a GMP szerint mennyire súlyos. A súlyosság értékelésének fő szempontja a betegbiztonság [9], így eszerint kell megvizsgálni a kockázatokat. Bizonyos kockázatkezelési eszközök használata esetén figyelembe kell venni a kár bekövetkezésének detektálhatóságát, ami szintén szerepet játszik a kockázat becslésében. A kockázat értékelése az előre megadott kockázat elfogadási kritérium összehasonlítása az azonosított, analizált kockázathoz tartozó valószínűséggel és súlyossággal.

Amennyiben a kockázat nagysága indokolja, kockázatcsökkentő intézkedéseket kell hozni. A kockázatcsökkentő intézkedéseket visszacsatolása mindaddig célszerű, amíg sikerül elérni, hogy a kockázati szint elfogadható legyen. A kockázat elfogadásának tényadatokon kell alapulnia, és amennyiben a kockázatcsökkentő intézkedések nem hozzák a kockázatok megfelelő csökkenését, akkor a folyamatot kell megváltoztatni.

A kockázatkezelés kivitelezésére számos eszköz és módszer [11] létezik, de az eszközöknél és módszereknél fontosabb hogy az érintett területek multidiszciplináris szakértői a folyamat megértése után szisztematikus, szabályszerűen végrehajtott elemzést végezzenek, amihez szükséges a team-munka. A minőségeszközök használata során nem elégséges azok kritikamentes használata, mivel azok nem helyettesítik, hanem elősegítik a valóságos döntési folyamatot. A kockázatelemzés minősége sokkal inkább a termékkel és a folyamattal kapcsolatos tudás és információ mennyiségétől függ, mint az alkalmazott eszköztől, vagy módszertől, mivel ezek az eszközök az eddig is ismert tények jobb megismerésében nyújtanak segítséget. Bármely elemzési módszertan vagy minőségeszköz használata esetén figyelembe kell venni, hogy amennyiben az elemzés végrehajtása során bizonyos tényeket nem fedeznek fel és nem bontanak ki, akkor ezek továbbra is ismeretlenek maradnak [12].

Gyógyszeripari minőségügyi rendszer

Az International Conference on Harmonisation által kiadott „Pharmaceutical Quality System” című útmutatót [13] az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency) 2011 januárjában elfogadta, így az ICH Q10 az EU GMP harmadik részének első fejezetévé vált. A dokumentum átvette az ISO 9000-2005 minőségre vonatkozó definícióját, mely szerint minőség annak mértéke, hogy a saját jellemzők egy csoportja mennyire teljesíti a követelményeket. Továbbá, a gyógyszeripari fejlesztés, a technológia transzfer, a kereskedelmi célú gyártás, és a termék megszüntetés fázisain át követi a minőség életciklus fázisait.

ICH Q10 három fő célt emel ki. Az első cél a termék megvalósítása. Minőségbiztosítási rendszert kell létrehozni és fenntartani annak érdekében, hogy a szervezet minőségi termékeket szolgáltatson a betegek, egészségügyi szakemberek, a szabályozó hatóságok,

illetve a belső és külső ügyfelek igényei szerint. Második cél, hogy a minőségbiztosítási rendszert ellenőrzött módon kell létrehozni és fenntartani. Hatékony telephelyi monitorozó és ellenőrző rendszerre van szükség a folyamatok és a termék minőségének felmérése érdekében. A megfelelést és a folyamatképességet biztosító rendszerek azonosítása érdekében a minőségügyi kockázatkezelés [11] alkalmazható. Végül, a minőségbiztosítási rendszer támogassa a gyógyszeripari folyamatok folyamatos fejlesztését a termék életciklusa során. Azonosítani kell a termékek és folyamatok minőség javítása érdekében végrehajtandó intézkedéseket, amelyeknek csökkenteni kell a folyamat változékonyságát, elő kell segítenie az innovációt és javítani kell a gyártói minőségi igény teljesülésének a konzisztenciáját. A minőségügyi kockázatkezelési eszközök jól használhatók a folyamatos fejlesztést igénylő területek fontossági sorrendjének kijelölésében.

A folyamat teljesítmény és a termék minőség folyamatos javítása

Az életciklus fázisok, amelyek testre szabhatók, a minőségbiztosítási rendszer elemeihez kapcsolódnak. Minden egyes életciklus-fázis célja más és más, így a vonatkozó tevékenységek köre is különböző. A minőségbiztosítási rendszer a következő négy elemből áll:

1. Folyamat teljesítmény és termék minőség ellenőrző rendszer – A gyógyszeripari folyamatok és termékek teljesítményének és minőségének figyelemmel kísérésére minőségügyi kockázatkezelési tevékenységgel kell megtervezni az ellenőrzési stratégiát. A mérések és analízisek céljára hasznos lehet a statisztikai eszközök és adatkezelési technikák használata. Az adatok elemzése bizonyítja, hogy az ellenőrzött állapot fennáll. Amennyiben változékonyság forrásai vannak jelen a rendszerben, újra és újra ismétlődő fejlesztés végrehajtása ajánlott a változékonyság csökkentése vagy ellenőrzése érdekében, ez a hatékonyság szintjének meghatározására használható. A panaszokból, termék elutasításból, a nem megegyezésből, termék-visszahívásokból, auditokból és audit észrevételekből származó információk a teljesítmény meghatározására használhatók.

2. Korrektív és preventív intézkedési (CAPA) rendszer - Mind az ISO iránymutatások, mind a GMP előírások megkövetelik gyógyszeripari cégektől a CAPA rendszer működtetését [14], amellyel a panaszokból, projekt elutasításokból, nem megegyezésből, termék-visszahívásokból, deviációkból, auditokból, szabályozó hatósági auditok eredményéből,

folyamat teljesítmény trendekből és a termék minőség monitorozásából származó korrektív és preventív intézkedéseket hajtják végre. A kivizsgálás során meg kell állapítani a gyökérokat, amelyet formalizálni és dokumentálni kell a korrektív és preventív intézkedések megfelelő követhetősége érdekében.

3. Változtatás követési rendszer – Az ismétlődő fejlesztések, CAPA, folyamat-, és termékmonitorozás a GMP rendszerben változásokhoz vezet. A változtatás elkerülhetetlen, ezért fontos a termék különböző életciklus fázisaiban a különböző típusú változtatások kezelésének képessége. A változtatások kritikusságának vizsgálatára minőségügyi kockázatkezelési eszközöket kell használni. Megfelelő változtatás kezelési rendszer szükséges bármilyen olyan változtatás értékelésére, amelynek GxP, szabályozó hatósághoz való bejelentési vagy a termék engedélyezésre való hatása lehet. Meg kell nevezni annak a szakértői csapatnak a tagjait, amely a tárgyhoz tartozó megfelelő színvonalú tudással rendelkezik a változtatás műszaki-tudományos igazolására. A változtatás után meg kell vizsgálni a termék minőségére való hatást annak igazolására, hogy nem jár negatív hatással.

4. A folyamat teljesítményének és a termék minőségének vezetőségi átvizsgálása - A vállalat méretétől és összetettségétől függően, vezetőségi átvizsgálás a vezetés különböző szintjein végezhető. A felülvizsgálat olyan strukturált rendszert igényel, amely támogatja a folyamatos fejlesztést. Naprakész és hatékony kommunikációs csatornára van szükség, ami lehetővé teszi a minőségi problémák felső vezetés elé terjesztését felülvizsgálat és döntés céljából.

A Quality by Design koncepció, a minőségügyi kockázatkezelés és a gyógyszeripari minőségügyi rendszer együttes alkalmazása

A Quality by Design koncepció, a minőségügyi kockázatkezelés és a gyógyszeripari minőségügyi rendszer más és más életciklus-fázisokban érvényesülnek erősebben, azok kölcsönösen kiegészítik egymást és egységes rendszerként működnek. A Quality by Design használata annál előnyösebb, minél korábbi fejlesztési fázisban kezdik alkalmazni. A minőségügyi kockázatkezelés hatóköre mind a kísérleti és méretnövelési fázisra, mind a használatba vett, működő technológiára kiterjed. Míg a gyógyszeripari minőségügyi rendszer korai kísérleti fázisban kisebb jelentőséggel bír, az életciklus előrehaladásával jelentősége egyre növekszik. A gyógyszeripari minőség fenti három megközelítési módjának kiemelkedő

jelentősége van, mivel az csökkenti a validálás által igényelt erőforrásokat és a szükséges analitikai vizsgálatok számát, meggyorsítja a felszabadítási döntési folyamatokat, már a folyamat elején előre jelzi a termék minőségét és lehetővé teszi a folyamaton tett változtatások vizsgálatát. Ennek a szemléletmódnak a további előnyei a hatékonyság növekedése, a ciklusidő, a költségek, és a visszautasított gyártási tételek számának csökkenése, a specifikáción kívül eső eredmények, az átdolgozások és késések megszűnése, és a mindezek eredményeképp feleslegesen nagy raktárkészlet szükségességének megszűnése.

A ciklusidő jelentősége – Little törvénye

Little törvénye kimondja, hogy a kibocsátás mértéke a ciklusidő függvénye, amely pedig a változékonyság függvénye. Tehát, a folyamatban részt vevő anyag/alkatrész áram változékonyságának csökkentésével a kibocsátás megnő, feltéve, hogy a folyamat állandó marad [15]. Ha a változékonyságot az első néhány folyamat eseményben csökkentik, ez tovaterjed a folyamaton, célszerű tehát figyelmet fordítani erre. Egy másik gyakran használt módszer a folyamat lépéseinek csökkentése, mivel minden egyes lépés újabb hibalehetőséget szül. Sokszor előfordul, hogy a folyamat átalakítási lépésében keresik az okokat, holott gyakori, hogy azok a folyamat korábbi lépéseiben található meg. Ökölszabályként megfogalmazható, hogy az átalakítási lépésig, és azt beleértve az okok 50-80%-a az előtte lévő lépésekben keresendő. Statisztikai módszerekkel meghatározhatók a legnagyobb hatással rendelkező változók, illetve más megközelítést alkalmazva, kellő összpontosítással a problémák már a projekt elején [16] kiküszöbölhetőek. Ennek hatékony támogató eszközei lehetnek az Ishikawa-diagramok, folyamatábrák, gyakoriság diagramok, Pareto diagramok, az egyszerű, kétváltozós korrelációk illetve a bonyolultabb, vagy kevésbé bonyolult statisztikai módszerek. A gyakorlati tapasztalatok azt mutatják, hogy a hat szigma hatékonysági szintet elért vállalatoknak nagyobb a bevétele, és kevesebb a költsége azokhoz képest, amelyek ezt nem érték el.

A Six Sigma és a DMAIC elv

A változékonyság visszaszorítására szolgáló hat szigma megközelítést a Motorola fejlesztette ki a 80-as évek elején. A Motorolánál észrevették, hogy a magas első kihozattal

gyártott termékek használat közben ritkábban mentek tönkre, ezért olyan stratégia létrehozására törekedtek, ami csökkenti a hibás termékek számát. A gyógyszeripari szakirodalomban megtalálható kétféle Six Sigma definíció szerint egyrészt a hat szigma módszer vezetési filozófia és kulturális hitrendszer, másrészt a hat szigma szinten működő folyamatlépés definíció szerint egymillió alkalomból 3,4-szer eredményez hibát [15].

Az Aubrey által használt definíció szerint a Lean Six Sigma fegyelmezett, team alapú folyamat a javítási lehetőségek azonosítására, a hatékonyság növelésére és a pazarlás kiküszöbölésére, ami a vevők, a vezetés, a tulajdonosok, egyéb követelmények és elvárások teljesítése és felülmúlása érdekében a növekvő folyamat-képességben jelentkezik. Az alkalmazott mérőszámok az adott folyamat szigma-szintje, a DPMO érték (Defects Per Million Opportunity) illetve a használdozat költség. A hat szigma megközelítésben alkalmazott DMAIC elvet Lean eszközökkel támogatják. [17]

A lehetőségek meghatározása (D)	A projektek és a folyamat paraméterek teljesítmény mérése (M)	A lehetőségek elemzése (A)	A teljesítmény javítása (I)	A teljesítmény ellenőrzése (C)
Cél és hatókör definiálása	A jelenlegi folyamat megértése	Gyökérok azonosítása, igazolása adatokkal	Kísérleti megoldások által eredményezett adatok vizsgálata	Előnyök fenntartása, azok sztenderdizálása
Háttér információ gyűjtése	Adatgyűjtés/minta-vételi terv		Pugh mátrix	
Projekt alapdokumentum	Szabályozó/Ellenőrző kártyák	Hipotézis vizsgálat	Hibamód és hatás elemzés	Sztenderdizálás
SIPOC	Gyakoriság diagramok	Ok-hatás diagramok	Új Pareto diagramok	
A vevő hangja	Szóródás diagramok	Szabályozó/Ellenőrző kártyák	Új folyamat szigma szint	Munkaköri oktatások
Affinitás diagram	Normalitás teszt	Rétegzett gyakoriság diagramok	Ideális folyamatábrák	Ellenőrzési tervek
Kritikus minőségi jellemzők meghatározása	Transzformációk	Regresszió	Fejlesztési jelentések	Szabályozó/Ellenőrző kártyák
Működési definíciók			Elkötelezettség mértéke	Folyamat auditok
Pareto elv/diagram	Folyamat szigma értéke	Kísérletek tervezése	Fa diagramok	Kommunikációs tervek
			Gantt diagramok	A folyamat-birtoklás átadása
Kommunikációs terv	Folyamatábrák		Időbeosztás	
Gantt diagram	Hisztogramok	Validált gyökérok	Affinitás diagramok	A megoldások megsokszorozása

2. ábra: A DMAIC elv alkalmazása a gyógyszeripari gyakorlatban

A DMAIC elv alkalmazása

A lehetőségek meghatározása a megfelelő projektek azonosításával, prioritizálásával és kiválasztásával történik. A meghatározás során első lépés az üzleti lehetőségek igazolása. A meghatározás során meg kell hallani a vevő hangját, ami a termékek, szolgáltatások iránti vevői igényt és megítélést jelenti. A projekt alapdokumentum (charter) egy olyan megállapodás a vállalat vezetősége és a team között, amely a teamtől elvárt eredményről szól. Ezáltal a vezetés átadja a projektet a teamnek, ez irányítja a team figyelmét és tartja azt összhangban a szervezeti prioritásokkal. Ez után meg kell nevezni a projekt főbb szerepeit betöltő személyeket: a team vezetőt, a team tagokat, a tanácsadót, és a projekt felelős személyét (sponsor). [19]

Résztevők	A projekt		
	előtt	közben	után
team vezető	A projekt alapdokumentum áttekintése, továbbfejlesztése, team tagok segítése	Időbeosztás kezelése, Értekezletek vezetése, Kommunikáció kordinálása, Összeköttetés a coach, a projektért felelős személy és az érdekelt felek között, Feljegyzések, Részvétel a team munkájában	A dokumentáció elkészültének és a tapasztalatok levonásának tudomásulvétele, A megvalósítás nyomkövetése (ha szükséges), A fejlesztett módszerek használata
team tagok	-	Részvétel a megbeszéléseken, Megbízások teljesítése, Team feladatok és logisztika segítése, Tudás, tapasztalat megosztása, Szükséges készségek és módszerek elsajátítása	A fejlesztett módszerek használata
tanácsadó	közreműködés a team vezetővel, segítségnyújtás az alapdokumentum elkészítésében	Szakértői iránymutatás és coaching a team vezetőjének és a tagoknak (készségek, módszerek), Adatgyűjtés és értelmezés segítése, A projektért felelős személy segítése a felülvizsgálatokra való felkészülésben	Szükség szerint iránymutatás
projektért felelős személy	Célok meghatározása, team vezető és tagok kiválasztása, coach kijelölése, alapdokumentum elkészítése	Irány-, és útmutatás, A team előrehaladásának felülvizsgálata, Beavatkozás, Költségek ellenőrzése	A megvalósítás folyamatos támogatása, nyomkövetés biztosítása, tanulságok megőrzése

3. ábra: Főbb projektszerepek [19]

A következő lépésben a SIPOC (Supplier-Input-Process-Output-Customer) módszer használható, ami a beszállítótól a vevőig terjedő műveleteket definiálja és vizsgálja [20], [21].

A második lépésben a folyamat és kezdeti hatékonyságának megértése alapvető fontosságú. Meg kell határozni a mérendő bemeneteket, a folyamatot, és kimeneteket, létre kell hozni az adatgyűjtési tervet, az eredményeket validálni, az ingadozásokat elemezni kell. Meg kell határozni a folyamat szigma szintjét, a folyamatképesség figyelembevételével. A gyártási tételek a mintavételi terv segítségével ellenőrizhetők. A hibákról kiindulási adatokat kell gyűjteni, amelyeket nyomon kell követni és ábrázolni kell a speciális okok felderítése érdekében. A gyakoriság diagramok segítségével láthatóvá válnak az eloszlási mintázatok, amelyek a különböző beállítások esetén előforduló hibákra utalnak. A Pareto-diagramok segítségével meghatározható a probléma összetevőinek fontossági sorrendje. Ez után meghatározható a folyamat szigma-szintje [22].

A folyamatára összeállítása segítséget nyújt a bemenetek, a folyamat, a kimenetek és az értékteremtő műveletek áttekintéséhez, az elemzési fázisban az ingadozások okainak felderítéséhez, a kockázat minimalizálásához és támogatja az hibáktól erősebben védett folyamatellenőrzési mérések létrehozását az ellenőrzési fázisban [15], [20], [23], [25].

A lehetőségek a folyamatot meghatározó tényezők és okok azonosítása révén elemezhetők. A lépés legfontosabb elemei a bemenetek, a folyamat és a kimenetek elemzése a problémás területekre koncentrálva, a folyamatáram elemzése az értéket nem teremtő tevékenységek azonosítására, a gyökérok meghatározása [24] és a gyökérok validálása. A cél a folyamattal összefüggő problémák gyökérokhoz rendelt azonosítása és ennek valóságos adatokkal történő alátámasztása [15]. Ebben segítséget nyújthat az Ishikawa diagram, a Why-why diagram és hasznos információkkal szolgálhatnak a gyakoriság és szóródás diagramok is, amelyek két változó közötti összefüggés vagy mintázat igazolása során használhatók. A mérési fázis után a probléma ténye és fellépésének körülményei már ismertek, rendelkezésre állnak a folyamat hatékonyságát a vevői igényen alapuló kritikus paraméterek tekintetében jellemző, kielemezett viszonyítási adatok. [25]

A teljesítmény javítása a folyamat hatékonyság optimalizálásával egyidőben kivitelezett megváltoztatásán keresztül érhető el. A lépés legfontosabb elemei a javítási ötletek generálása, a lehetséges megoldások számszerűsítése és az alapján történő kiválasztása, azok kidolgozása, bemutatása. Ez gyakran kísérleti kipróbálást is magában foglal amit a folyamaton való végrehajtás követ. A megvalósítás jórészt projekt-menedzsment feladat [19]. Az adatgyűjtési terv a mérési fázisához hasonló, az adatgyűjtés után a team összehasonlítja a megelőző és újonnan nyert adatokat, amely során megállapítja a javulás

mértékét és nagyságát. Ez mind az ellenőrző kártyákon, mind a Pareto diagramokon követhető [25]. A javítás megvalósítása előtt előnyös lehet az FMEA elemzés [24] használata is. A fejlődés mértéke sokféle módon mérhető, de a mérőszámok közül a legfontosabb a folyamat szigma értéke, amely összehasonlítható a korábbi folyamat szigma értékével. A teljesítmény javítása (I) fázis végére a team bebizonyítja, hogy az alkalmazott megoldások megszüntetik az azonosított gyökérokat, és így elemi változást hoznak létre a minőségi jellemzőkben és így a folyamatképességben.

A teljesítmény ellenőrzése kulcsfontosságú az elért eredmények megtartása érdekében. A teljesítmény ellenőrzési lépés legfontosabb elemei a kísérleti projektek fejlesztése és végrehajtása, a megoldások fejlesztése és megvalósítása, az eredmények nyomkövetése és vizsgálata, a projekt lezárása és az eredmények elismerése.

Az ellenőrzési fázis elsődleges célja az elért eredmények megtartásának biztosítása. Ennek érdekében szükséges a dokumentációs eljárások sztenderdizálása, megbizonyosodás az alkalmazottak megfelelő oktatottságáról és a projekt eredményeinek kommunikálása. Továbbá szükséges a projekt team által összeállított terv létrehozása a folyamat monitorozására és a jövőben felmerülő további problémák megoldására [25]. Célszerű telepítési folyamatára megadása. A folyamatértékhez előnyös használati útmutató csatolása, ami meghatározza az alapelveket és kibontja a lépéseket [25].

Az új folyamat monitorozási tervének létrehozása az ellenőrzési fázis egyik legkritikusabb pontja, mivel ez teszi lehetővé az elért eredmények megtartását, a folyamat nyomkövetése és specifikáción kívül eső eredmények esetén történő beavatkozásokon keresztül. A monitorozási terv leírja, hogy mi tekinthető kielégítő hatékonyságnak, az milyen elemekből áll, és mely esetek jeleznek problémát. A teamnek össze kell gyűjtenie a lehetséges problémákat és az azokra adható, megfelelő válaszokat, és ki kell jelölnie az azok megvalósításáért felelős személyt, majd az ellenőrző kártyákat naprakészen kell vezetni [26].

Végül, mivel a folyamat környezetének változása folyamatos és szükségszerű, a projekt teamnek létre kell hoznia egy folyamatot az eljárások szükség szerint naprakészen tartására.

A hat szigma módszer bevezetése az Anderson Packaging gyógyszeripari vállalatnál

A hét létesítményből álló, több mint 35 éves tapasztalattal rendelkező Anderson Packaging több mint 1100 alkalmazottat foglalkoztat. Megrendelői között olyan

gyógyszeripari cégek fordulnak elő, mint a Pfizer, Wyeth, Merck, Bayer, Solvay, Sanofi-Aventis, Schering-Plough, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Novartis, Lilly, Roche és a Daiichi-Sankyo. A szervezet tevékenységi köre a készítménygyártási oldatkészítés illetve a véghomogenizálás lépésektől a tablettázáson át az ampullázási, töltési, bliszterezési lépésekig, majd a csomagolás legvégső formájáig terjed. A vállalat minőségügyi rendszere GMP, szervezete team alapú. Mivel nagyszámú és komoly minőségi igényű cégekkel áll kapcsolatban, folyamatosan, általában egy héten 4-5 nap auditálják a céget.

A hat szigma bevezetésének gondolata 2002-ben született, amikor a hat szigma irányában tapasztalatokkal rendelkező és elkötelezett felső vezető érkezett a vállalathoz. A korábban kb. 3 szigma szinten működő Anderson Packaging vezetésének a célja a vállalati kultúra megváltoztatása és egységes módszertan bevezetése volt. A bevezetés első lépése 2004 novemberében a teljes vállalati felső vezetés oktatása volt, aminek eredményeképp minden felső vezető megszerezte a sárga övet, majd röviddel ez után 2005 januárjában felső vezetőknek zöld öves tanfolyamot kellett elvégezniük. 2006 márciusában a vállalati felső vezetők folyamat-menedzsment és benchmarking oktatásokon vettek részt. 2006 áprilisában Lean képzést, júniusban fekete övet kellett szereznie a vállalat felső vezetőinek. Akinek ez nem sikerült, nem maradhatott vezető beosztásban. Ez után már láthatók voltak a folyamatok javulásában az első eredmények. 2006 decemberében a teljes vezetés Kaizen kurzuson vett részt. 2006-ban a bevezetett intézkedések 2,77 millió dollár nyereséget termeltek a vállalatnak. 2007 februárban a vállalat összes dolgozója sárga öves képzésen vett részt. Akinek ez nem sikerült, nem maradhatott a vállalatnál. 2007 júniusában a vezetők Lean felülvizsgálói tanfolyamon vettek részt. A 2007-ben bevezetett intézkedések 3,86 millió dollár nyereséggel jártak a vállalat számára. 2008 januárjában vállalati kultúra és vevői felmérést tartottak, amely szerint vevőik túlnyomó része nagyon elégedett volt. A vállalati kultúra felmérése után a dolgozók a vállalat kulcsértékeinek mondták a mérési adatokon és információon alapuló vezetést, az alkalmazottak felhatalmazását, a csapatmunkát, a tiszteletet és etikus magatartást, a fejlesztést és innovációt, a tanulási képesség alapján történő válogatást, és a vevői igények túlszárnyalását. Kiderült, hogy a vállalat dolgozói számára fontos az egyéni fejlődés, és az egyéni teljesítmény jutalmazása, ezért a vezetőség jutalmazni kezdte a jól teljesítő teameket és a különleges egyéni teljesítményeket, mind a dolgozók, mind a vezetők körében. A 2008-ban bevezetett intézkedések 7,10 millió dollár nyereséggel jártak a vállalat számára. 2009 januárjában a vállalat vezetése elvégezte az

Értékáram szerint történő stratégiai tervezés kurzust. A 2009-ben bevezetett intézkedések 2,88 millió dollár nyereséggel termeltek az Anderson Packagingnak. 2010 januárjában bevezették a Balanced Scorecard rendszert. A 2010-es intézkedések 3,13 millió dolláros haszna után a 2011-ben az üzleti folyamatok hat szigma szerinti tervezésének bevezetését vették tervbe. A képzés költsége összességében véve körülbelül négyszeresen térült meg.

Képesítés	Feladat	Szak-emberek száma	Képzési idő és követelmény
Black Belt	Nagyon komplex fejlesztési projektek	12	(160 óra oktatás + projekt)
Green Belt	Komplex fejlesztési projektek	152	(40 óra oktatás + projekt)
Certified Lean Mechanic	Létesítési/gépészeti problémamegoldás, a pazarlás megszüntetése	34	(24 nap oktatás + képességek bizonyítása gyakorlatban)
Kaizen Team Member	A technológiai folyamatok által történő pazarlás azonosítása és megszüntetése	159	(3 nap oktatás + konkrét eset megoldása)
Yellow Belt	A pazarlás megszüntetése a napi munka szintjén	797	(3 nap oktatás + képességek bizonyítása gyakorlatban)
Lean Supervisor Certification	Lean tanácsadás/oktatás a napi munkában/a gyártósor mellett	29	(32 nap oktatás + képességek bizonyítása gyakorlatban)

4. ábra: A szakembergárda feladatai, képzési igénye és követelménye [15]

Konklúzió

A vállalat vezetősége többféle tanulságot is levont a kilenc éves folyamat alatt. A felső vezetésnek a kezdetektől részt kell vennie az átalakulásban. A dolgozókat méltósággal és tisztelettel kell kezelni. Az alkotáshoz, a végrehajtáshoz és a vezetéshez tapasztalt vezetőre van szükség. Egyszerű képzésre van szükség, de megszerzett ismereteket azonnal használni, és mindenkit oktatni kell. Minden alkalmazottat fel kell hatalmazni, és biztosítani kell a szükséges időbeli és anyagi erőforrásokat. Vezetésnek meg kell határozni stratégiai irányt, a kulcs hatékonysági mutatókat, amelyeket projekkel kell irányítani. Ezek áttekintése, és visszajelzés szükséges az eredményekről. Minden folyamatot dokumentálni kell, a célokat mérőszámokban kell kifejezni és felső vezetői átvizsgálás érdekében ezeket magasabb rendű mérőszámokban kell összegezni. A mérőszámok „puha” oldalát kell mérni, azokat követni és fejleszteni a beosztottak, a beszállítók és a vásárlók elégedettségének tekintetében. A bőkezű jutalmazás és elismerés mindenkinek előnyös. És végül, de nem utolsó sorban: Kommunikálni, kommunikálni és kommunikálni, ameddig csak kell.

Hivatkozások

- [1] Boer, E (2011 Június 20.): How Pharmaceutical Companies Leverage Quality and Quality Certifications to Achieve Competitive Advantage, 55th EOQ Congress, Budapest "World Quality Congress"
- [2] International Conference on Harmonisation (2009) : ICH Harmonised Tripartite Guideline Q8(R2) Pharmaceutical Development
- [3] International Conference on Harmonisation (2011): Q11 Development and Manufacture of Drug Substances
- [4] Dietrich, R., PhD (2011): Quality by design – The reinvented wheel GMP Journal, Issue 6, 2011
- [5] Food and Drug Administration (1987): Guideline on General Principles of Process Validation
- [6] EudraLex - Volume 4 Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines
Annex 15: Qualification and Validation
- [7] Yates, F. (1937): The design and analysis of factorial experiments, Imperial Bureau of Soil Science
- [8] ISPE Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products
- [9] Morvai, M. (2011 Június 20.): Risk Management in the Pharma Industry, 55th EOQ Congress, Budapest "World Quality Congress"
- [10] ISO 14971:2007 Medical devices — Application of risk management to medical devices, Annex E
- [11] International Conference on Harmonisation (2009) : Guidance for Industry Q9 Quality Risk Management
- [12] Botet, J.; Krakulis, V. (2010): Pharmaceutical Risk Management: Reflection on Origins and Current Situation, Eur. J. Pharm. Sci., 15 (4), 103-109
- [13] International Conference on Harmonisation (2009) : Guidance for Industry Q10 Pharmaceutical Quality System
- [14] Sipos, J : Pharma Industry: Quality Assurance or Quality Management, 55th EOQ Congress, Budapest "World Quality Congress"
- [15] Nunally, B. K., McConell J. S. : Six Sigma in the Pharmaceutical Industry, CRC Press
- [16] Marinković, V. (2011 Június 20.): : Integrated Management System in Pharmaceutical Industry: The New Approach in Capital Project Management, 55th EOQ Congress, Budapest "World Quality Congress"
- [17] Aubrey, C. (2011 Június 20.): Quality Assurance in the Pharmaceutical Industry, 55th EOQ Congress, Budapest "World Quality Congress"

- [18] Aubrey, C. (2011 Június 20.): Voice of the Customer, 55th EOQ Congress, Budapest “World Quality Congress”
- [19] Aubrey, C. (2011 Június 20.): Starting Your Project, 55th EOQ Congress, Budapest “World Quality Congress”
- [20] Aubrey, C. (2011 Június 20.): Process Basics, 55th EOQ Congress, Budapest “World Quality Congress”
- [21] Pyzdek, T. (2003) : The Six Sigma Handbook Revised and Expanded, McGraw-Hill
- [22] Aubrey, C. (2011 Június 20.): Introduction to Six Sigma, 55th EOQ Congress, Budapest “World Quality Congress”
- [23] Ye, N. (2003) : Handbook of Data Mining, Lawrence Erlbaum Associates
- [24] Nagy, P. J. (2010) : A GAMP kockázatkezelési eljárás alkalmazása Minőség és Megbízhatóság, LIV. Évfolyam 5. szám
- [25] Aubrey, C. (2011 Június 20.): DMAIC – The process Improvement Method, 55th EOQ Congress, Budapest “World Quality Congress”
- [26] Heidi Wiesenfelder: Six Sigma, www.brighthub.com, 2011
- [27] Aschner, G. PhD: Minőségtechnikák (előadás) BME MTI, 2009.02.04