

کاربرد تکنیکهای کنترل کیفیت آماری در صنعت داروسازی

محمد تقی فاطمی قمی

استادیار دانشکده مهندسی صنایع دانشگاه صنعتی امیرکبیر

شهره شکوهی

فارغ التحصیل دوره کارشناسی دانشکده مهندسی صنایع دانشگاه صنعتی امیرکبیر

چکیده:

در این مقاله فرآیند قرص دیفنوکسیلات با استفاده از مفاهیم دیاگرام علت و معلول، هیستوگرام فراوانی، نمودارهای \bar{X} و R و سایر موضوعات مربوطه بررسی شده تا از طریق محاسبات آماری لازم شرایط کنترل برقرار شده و حداقل درصد ضایعات بدست آید. وزن و سختی قرص مهمترین ویژگی برای مطالعه هستند. برنامه نمونه گیری پذیرش به وسیله متغیرها برای بازرسی دیفنوکسیلات هیدروکلراید به عنوان یک ماده اولیه مهم بر اساس مقدار رطوبت طراحی شده و به کار گرفته شده است. همچنین، برنامه نمونه گیری پذیرش برای تولید پیوسته (CSP) برای بازرسی ویژگیهای عمومی جعبه ها در خط بسته بندی طراحی شده و به کار گرفته شده است. داده های مورد لزوم این مطالعه از لابراتوار داروسازی شرکت صنعتی پارس که تحت پوشش سازمان صنایع ملی ایران بوده گرفته شده اند. نتایج، اهمیت کاربرد تکنیکهای کنترل کیفیت آماری در صنایع داروسازی را بازگو می کند.

Application of Statistical Quality Control Techniques in Pharmaceutical Industry

M.T. Fatemi Ghomi, Ph.D.

Indus. Eng. Dept. Amirkabir Univ. of Tech.

and

S. Shokoohi, BSC.

Indus. Eng. Dept. Amirkabir Univ. of Tech.

ABSTRACT

In this paper production process of diphenoxylate tablet is studied using the concepts of cause and effect diagram, frequency histogram, \bar{X} -R charts and related topics to achieve in control conditions and minimum percentage of spoilage through necessary statistical computations. The weight and hardness of tablets are the most important characteristics for study.

Acceptance sampling plan by variables is designed and applied for the inspection of diphenoxylate hydrochloride as the most effective raw material based on the amount of

humidity. Also, acceptance sampling plan for continuous production (CSP2) is designed and applied for the inspection of general characteristics of boxes in packaging line.

The required data for study is taken from Pharmaceutical Laboratory of Pars Industrial Company under the supervision of N.I.I.O.

The results show the importance of application of statistical quality control techniques in pharmaceutical industries.

مقدمه:

دارو و داروسازی دو مفهوم غیر قابل تفکیک از هم هستند. دارو به ماده‌ای اطلاق می‌شود که برای بهبود، درمان و یا جلوگیری از ابتلا به بیماری تجویز می‌گردد و یا به عبارت دیگر جسمی است غیر از مواد غذایی که در اعمال فیزیولوژی بدن مؤثر بوده و کتابهای رسمی داروسازی و یا فرمولهای دارویی آن را پذیرفته باشند.

دارو نقش بسیار گسترده‌ای دارد. از دارو انتظار می‌رود بیماری یا درد را از بین برده یا کاهش دهد و یا حتی از بروز آن جلوگیری کند. از بین بردن و به تأخیر انداختن بیماریها و افزودن طول عمر یا زندگی انسان نشان و علامت مشخص دارو در عصر ماست، به طوری که در این سی سال اخیر ادامه عمر متوسط از ۶۵ سال به ۷۰ سال در مورد مردان و از ۶۲ سال تا ۷۶ سال در مورد زنان تجاوز نموده است.

مصرف داروها تابع یک منحنی صعودی است، بنابر این دارو فرآورده‌ای است که جزو احتیاجات زندگی انسان بشمار می‌رود.

به موازات مصرف آن بوده‌است که ساخت دارو به صورت صنعتی (بیش از ۹۹ درصد) در آمده و در نتیجه در کارهای مربوط به داروسازی داروخانه‌ها تغییراتی داده است. اقلام گوناگون فرآورده‌های دارویی که هر روز در گوشه و کنار دنیا تهیه و به بازارهای کشورهای مختلف عرضه می‌شود حاکی از پیشرفت سریع و ترقی روز افزون صنعت داروسازی در عصر ماست. اگر رقابت صاحبان صنایع داروسازی را در تهیه اقلام دارویی در نظر بگیریم، اهمیت بررسی و کنترل کامل فرآورده‌های دارویی برای انتخاب داروی خوب و مطمئن بیش از پیش آشکار می‌گردد.

کارشناسان بهداشت عمومی، داروهای خوب و مطمئن را از دو دید متفاوت و مهم مورد توجه و بررسی قرار می‌دهند:

(۱) شفاف‌سازی و اثر درمانی داروها

(۲) بی‌ضرری داروها

دارو فرآورده‌ای است که شرایط دقیقی در تهیه آن اجرا می‌شود. کنترل آن به صورت قانونی در آمده است و یکی از کارهای اساسی در فرآیند تولید می‌باشد. از این نظر کنترل کامل تجزیه شیمیایی و آزمایشهای فارماکولوژی داروها برای

تأیید دو عامل فوق‌روز به روز بیشتر مورد توجه قرار می‌گیرد. فارماکوپه تنها مرجعی است که با سخت‌گیری هر چه بیشتر در تعیین استاندارد و کیفیت مواد اولیه دارویی به ما امکان می‌دهد تا بسیاری از ناخالصیهای مواد اولیه را باز شناسیم. انتخاب استاندارد صحیح در جذب و اثر درمانی ماده مؤثر دارویی عامل مهمی بوده، مسأله خوب تهیه کردن را مطرح می‌سازد.

کنترل دقیق فرآورده‌های دارویی (کیفی و کمی) در درجه اول برای انتخاب نوع بهتر دارو به منظور تعمیم بهداشت و در درجه دوم برای حفظ آبرو و حیثیت تهیه‌کننده دارو که همواره سعی در ارائه داروی بهتر می‌نماید امری کاملاً ضروری است.

موضوعی که در این مقاله به طور خاص مدنظر است کاربرد کنترل کیفیت آماری در صنایع داروسازی است که متأسفانه در کارخانه‌های داروسازی ما امری ناشناخته است. کنترل کیفیت آماری وسیله‌ای مؤثر، دقیق، کارآمد و جزئی لاینفک از سیستمهای کنترل کیفیت است. با اعمال این سیستم می‌توان از روشهای آماری برای آنالیز داده‌های کیفی جهت کنترل مؤثر و کم هزینه‌تر در راه دستیابی به سطح کیفی قابل قبول و مناسب استفاده کرده و گامی با ارزش و مفید در جهت شناخت ضعفهای کیفی موجود برداشت.

۱- استفاده از تکنیکهای کنترل کیفیت آماری در فرآیند تولید:

فرآیند تولید شامل مراحل ساخت گرانول، کمپرس قرص و سرانجام بسته‌بندی است.

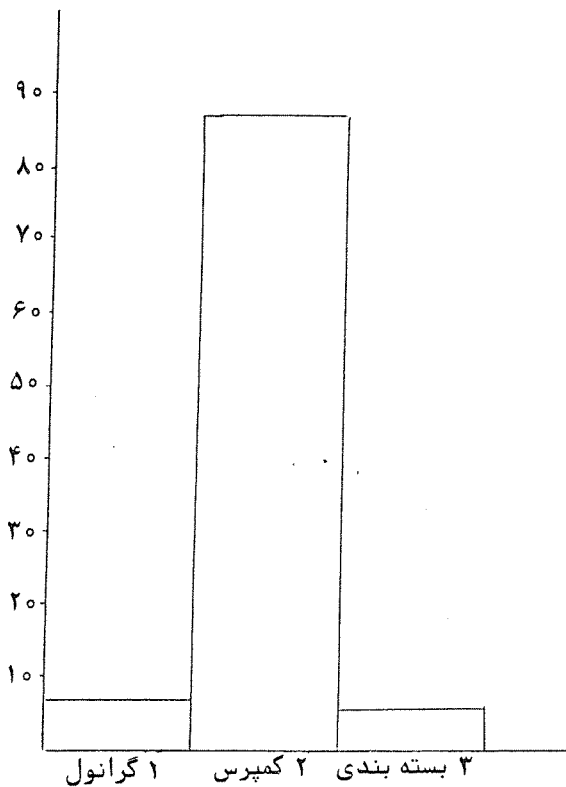
۱-۱ ایستگاههای بازرسی

بازرسیها روی مواد اولیه، فازهای واسطه در جریان ساخت و روی محصول آماده شده باید انجام گیرد.

۱-۲ کنترل فرآیند

به منظور انجام این مطالعه، ابتدا اصل پارتو برای تعیین سطح ضایعات قسمتهای مختلف بکار گرفته شد. سپس نمودار علت و معلول برای بررسی علل بروز ضایعات رسم گردید. در

درصد ضایعات



شکل ۲- نمودار پارتو

عیوب ظاهر شده در این مرحله عبارتند از: عدم یکنواختی مخلوط لوموتیل، ریزی یا درشتی دانه‌های گرانول، رطوبت کم یا زیاد از حد گرانول.

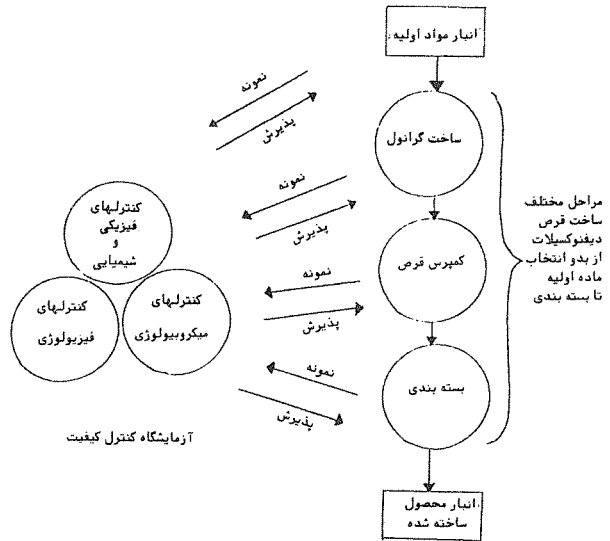
ب) مرحله کمپرس قرص

عیوبی که ممکن است در این مرحله ظاهر شوند عبارتند از: کدر بودن رنگ قرص، ناصافی سطح قرص، انحراف وزن قرص از حد مجاز، انحراف سختی قرص از حد مجاز، افزایش زمان انحلال قرص، افزایش قابلیت خرد شدن قرص.

ج) مرحله بسته بندی

عمده‌ترین عیب قابل مشاهده در حین بسته‌بندی دوخت نامطلوب استریپها به وسیله دستگاه بسته‌بندی است. جهت ردیابی معایب فوق و نشان دادن عوامل مؤثر در ایجاد آنها می‌توان از نمودار علت و معلول کمک گرفت. نمودار علت و معلول برای مراحل ساخت گرانول و کمپرس قرص در شکل ۳ ارائه گردیده است.

با توجه به مطالعات انجام شده در بخش قبل و این بخش، در بخش بعدی هیستوگرام فراوانی و نمودارهای کنترل برای دو مشخصه کیفی مهم در قسمت کمپرس قرص (وزن و سختی) تهیه شده است.



شکل ۱- شمای سازمان کنترل در فرآیند تولید قرص دیفنوکسیلات

پرتو این نمودار، برای دو مشخصه کیفی مهم در قسمت کمپرس (که بیشترین درصد ضایعات را ایجاد می‌کند) هیستوگرام فراوانی و نمودارهای کنترل \bar{X} -R رسم گردید.

۱-۲-۱ کاربرد اصل پارتو

یکی از وسایل شناخت و آنالیز معایب، استفاده از آنالیز پارتو است. در واقع تعداد کمی از مشخصه‌های کیفی می‌توانند موجب بروز بیشترین ضایعات در امر تولید گردند. پس از آنالیز اطلاعات کیفی، مشاوره با سرپرستان بخشهای مختلف و محاسبات صورت گرفته نمودار پارتو در مورد قرص دیفنوکسیلات به شکل ۲ رسم گردید.

به طوری که نمودار نشان می‌دهد در قسمت گرانول سازی ۷/۱۸ درصد، در قسمت کمپرس ۸۶/۹۴ درصد و در قسمت بسته‌بندی ۵/۸۸ درصد از کل ضایعات ایجاد می‌شود. لذا چنانکه می‌بینیم در قسمت کمپرس بیشترین درصد ضایعات ایجاد می‌شود.

در بخش بعد نمودار علت و معلول برای بررسی جزئی‌تر بروز ضایعات رسم گردیده است.

۱-۲-۲ نمودارهای علت و معلول

در فرآیند تولید قرص دیفنوکسیلات معایب گوناگونی ممکن است آشکار گردد. در اینجا دسته‌بندی این عیوب بر اساس مرحله تشکیل آنها انجام گرفته است.

الف) مرحله گرانول سازی

۱-۲-۳ استفاده از هیستوگرام فراوانی و نمودارهای کنترل در جدول (۱) ابتدا مراحل مختلف تولید و مشخصه‌های کیفی که در طول این مراحل مورد آزمایش قرار می‌گیرند و نیز نمودارهای قابل استفاده در خط تولید آورده شده و سپس برای دو مشخصه کیفی مهم در قسمت کمپرس قرص (وزن و

سختی) هیستوگرام فراوانی و نمودارهای کنترل رسم شده است. استفاده از نمودارهای کنترل در طول کمپرس قرص امری ضروری به نظر می‌رسد. این نمودارها از چندین نقطه نظر مفید می‌باشند. کاربرد آنها سبب حصول موارد زیر می‌گردد:

جدول (۱) - مراحل مختلف تولید و نمودارهای قابل استفاده در خط تولید قرص

ردیف	نام مرحله تولیدی	مشخصه کیفی مورد آزمایش	پریود زمانی	نوع نمودار قابل استفاده
۱	ساخت گرانول	یکنواختی مخلوط لوموتیل رطوبت	در پایان تهیه مخلوط لوموتیل پس از پایان گرانولاسیون	هیستوگرام فراوانی هیستوگرام فراوانی
۲	کمپرس قرص	قطر قابلیت خرد شدن و فرسایش وضع ظاهری یکنواختی محتویات وزن متوسط سختی زمان انحلال	در ابتدای کمپرس هر سری ساخت در ابتدای کمپرس هر سری ساخت شروع، وسط و انتهای کمپرس هر سری ساخت شروع، وسط و انتهای کمپرس هر سری ساخت هر نیمساعت یکبار هر دو ساعت یکبار هر دو ساعت یکبار	هیستوگرام فراوانی هیستوگرام فراوانی هیستوگرام فراوانی هیستوگرام فراوانی \bar{X} و R \bar{X} و R
۳	بسته بندی	<i>Leak</i> استریپ وضع ظاهری استریپ چاپ نام محصول بر روی استریپ چاپ شماره سری ساخت بر روی استریپ	هر نیم ساعت یکبار	برنامه های نمونه گیری رد یا قبول
		وضع ظاهری بروشور جعبه چاپ نام محصول، چاپ شماره سری ساخت روی جعبه تعداد استریپ های درون جعبه وضع ظاهری جعبه	هر نیمساعت یکبار	برنامه نمونه گیری رد یا قبول
		ثبت نام محصول و شماره سری ساخت ژوی کارتن، وضع ظاهری نوار چسبی که بر روی کارتن زده شده است، وضع ظاهری اتیکتی که بر روی کارتن چسبانده شده است	هر نیمساعت یکبار	برنامه نمونه گیری رد یا قبول

الف) ادامه کارکرد صحیح ماشین

ب) تعداد قرصهای ناقص تا زمانی که تغییر لازم سبب اصلاح و تنظیم دستگاه گردد به حداقل کاهش می یابد.

ج) افزایش بازده محصول به وسیله کاهش دستکاری در تنظیم دستگاه

د) کاهش زمان لازم برای کنترلهای بعدی با توجه به نمودارهای کنترل و مقادیر تعیین شده در دسترس در پایان ساخت.

به عنوان نمونه، نحوه کاربرد هیستوگرام فراوانی و نمودارهای کنترل \bar{X} -R از اطلاعات حاصل از اندازه گیریهای انجام شده در مورد وزن قرصها و سختی آنها ارائه شده است.

۱-۲-۳- استفاده از هیستوگرام فراوانی جهت کنترل وزن قرصها:

به هنگام ثبت اطلاعات نحوه انجام کاربردین طریق بود که در فواصل زمانی نیم ساعت يك بار ۲۰ قرص از قرصهای کمپرس شده مورد نمونه برداری قرار می گرفت، يك جا توزین می شد و وزن متوسط قرص در نمونه ۲۰ تایی محاسبه می گردید. از آنجا که قرصها بطور انفرادی توزین نمی شدند و به علت مشکلاتی که عملاً در تهیه نمودارهای کنترل مشاهده شد، به این صورت تصمیم گیری بعمل آمد که از هیستوگرام فراوانی جهت کنترل وزن قرصها و مقایسه آنها با استانداردهای تعیین شده از سوی کارخانه استفاده شود. به این منظور ۱۲۷ نمونه ۲۰ تایی انتخاب گردید و وزن متوسط قرص در هر نمونه محاسبه شد.

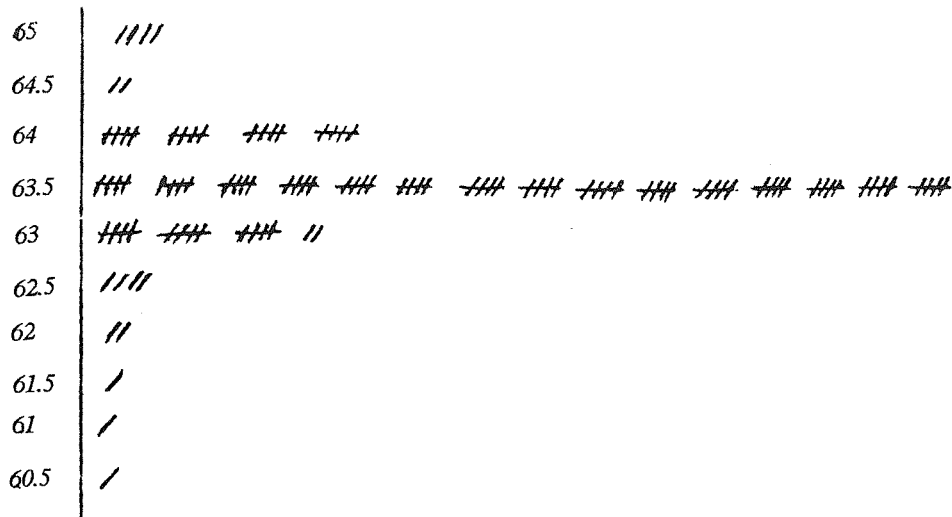
نتیجه مشاهدات در جدول (۲) آورده شده است. در این جدول اندازه گیریها بر حسب میلی گرم می باشد.

جدول ۲ - نتایج توزین قرصها برای ۱۲۷ نمونه ۲۰ تایی

شماره نمونه	وزن قرص	شماره نمونه	وزن قرص	شماره نمونه	وزن قرص	شماره نمونه	وزن قرص	شماره نمونه	وزن قرص
۱	۶۴	۲۷	۶۳/۵	۵۲	۶۳/۵	۱۰۵	۶۳/۵	۱	۶۳/۵
۲	۶۳/۵	۲۸	۶۲	۵۳	۶۲	۱۰۶	۶۲/۵	۲	۶۳/۵
۳	۶۳/۵	۲۹	۶۴	۵۴	۶۴	۱۰۷	۶۳	۳	۶۳
۴	۶۳	۳۰	۶۳	۵۵	۶۳	۱۰۸	۶۴	۴	۶۳/۵
۵	۶۳	۳۱	۶۳	۵۶	۶۳	۱۰۹	۶۳/۵	۵	۶۳
۶	۶۴	۳۲	۶۳/۵	۵۷	۶۳/۵	۱۱۰	۶۳/۵	۶	۶۳/۵
۷	۶۳/۵	۳۳	۶۳	۵۸	۶۳	۱۱۱	۶۳	۷	۶۳/۵
۸	۶۳/۵	۳۴	۶۴	۵۹	۶۴	۱۱۲	۶۴	۸	۶۳/۵
۹	۶۳/۵	۳۵	۶۳	۶۰	۶۳	۱۱۳	۶۳	۹	۶۳/۵
۱۰	۶۳/۵	۳۶	۶۳/۵	۶۱	۶۳/۵	۱۱۴	۶۴	۱۰	۶۳/۵
۱۱	۶۳/۵	۳۷	۶۳/۵	۶۲	۶۳/۵	۱۱۵	۶۴	۱۱	۶۳/۵
۱۲	۶۳/۵	۳۸	۶۳/۵	۶۳	۶۳/۵	۱۱۶	۶۳	۱۲	۶۳/۵
۱۳	۶۳/۵	۳۹	۶۵	۶۴	۶۵	۱۱۷	۶۳/۵	۱۳	۶۳/۵
۱۴	۶۳/۵	۴۰	۶۴	۶۵	۶۴	۱۱۸	۶۲/۵	۱۴	۶۳/۵
۱۵	۶۳/۵	۴۱	۶۳/۵	۶۶	۶۳/۵	۱۱۹	۶۴/۵	۱۵	۶۳/۵
۱۶	۶۳/۵	۴۲	۶۳/۵	۶۷	۶۳/۵	۱۲۰	۶۴	۱۶	۶۴/۵
۱۷	۶۳/۵	۴۳	۶۳/۵	۶۸	۶۳/۵	۱۲۱	۶۳/۵	۱۷	۶۳/۵
۱۸	۶۴	۴۴	۶۳/۵	۶۹	۶۳/۵	۱۲۲	۶۳/۵	۱۸	۶۳/۵
۱۹	۶۲	۴۵	۶۳/۵	۷۰	۶۳/۵	۱۲۳	۶۳/۵	۱۹	۶۳/۵
۲۰	۶۳/۵	۴۶	۶۳/۵	۷۱	۶۳/۵	۱۲۴	۶۳/۵	۲۰	۶۳
۲۱	۶۳/۵	۴۷	۶۳/۵	۷۲	۶۳/۵	۱۲۵	۶۵	۲۱	۶۳/۵
۲۲	۶۳/۵	۴۸	۶۴	۷۳	۶۴	۱۲۶	۶۴	۲۲	۶۳/۵
۲۳	۶۳	۴۹	۶۳/۵	۷۴	۶۳/۵	۱۲۷	۶۳	۲۳	۶۳
۲۴	۶۵	۵۰	۶۳/۵	۷۵	۶۳/۵		۶۳/۵	۲۴	۶۵
۲۵	۶۴	۵۱	۶۳/۵	۷۶	۶۳/۵		۶۳/۵	۲۵	۶۴
۲۶	۶۲/۵	۵۲	۶۳	۷۷	۶۳		۶۳/۵	۲۶	۶۲/۵

معیار ارقامی که به صورت توزیع فراوانی تهیه شده‌اند را محاسبه می‌نماید. در تهیه این جدول موقعیت مبدأ جدید ۶۳/۵ بوده و از تغییر واحد ۲ نیز استفاده شده است.

شکل ۴، برگه کار (Check sheet) جهت تصمیم‌گیری در مورد توزیع فراوانی وزن قرصها را نشان می‌دهد. جدول ۳، توزیع فراوانی دسته‌بندی شده را ارائه می‌دهد. جدول ۴ با استفاده از روش کوتاه (Short Method)، میانگین و انحراف



شکل ۴- برگه کار جهت تصمیم‌گیری در مورد توزیع فراوانی وزن قرصها

جدول ۳- توزیع فراوانی دسته بندی شده

فراوانی هر دسته	حدود دسته	میان دسته
۴	۶۵/۲۵	۶۵
۲	۶۴/۷۵	۶۴/۵
۲۰	۶۴/۲۵	۶۴
۷۵	۶۴/۷۵	۶۳/۵
۱۷	۶۴/۲۵	۶۳
۴	۶۲/۷۵	۶۲/۵
۲	۶۲/۲۵	۶۲
۱	۶۱/۷۵	۶۱/۵
۱	۶۱/۲۵	۶۱
۱	۶۰/۷۵	۶۰/۵
	۶۰/۲۵	

جدول ۴- محاسبه میانگین و انحراف معیار توزیع فراوانی به روش کوتاه

نقطه وسط دسته x	فراوانی f	d	fd	d^2	fd^2
۶۵	۴	۳	۱۲	۹	۳۶
۶۴/۵	۲	۲	۴	۴	۸
۶۴	۲۰	۱	۲۰	۱	۲۰
۶۳/۵	۷۵	۰	۰	۰	۰
۶۳	۱۷	-۱	-۱۷	۱	۱۷
۶۲/۵	۴	-۲	-۸	۴	۱۶
۶۲	۲	-۳	-۶	۹	۱۸
۶۱/۵	۱	-۴	-۴	۱۶	۱۶
۶۱	۱	-۵	-۵	۲۵	۲۵
۶۰/۵	۱	-۶	-۶	۳۶	۳۶
جمع	۱۲۲		-۱۰		۱۹۲

حال \bar{X}' و σ' را در دستگاه جدید بدست می آوریم:

$$\bar{X}' = \frac{\sum fd}{n} = \frac{-10}{127} = -0.08$$

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sum fd^2}{n} - \bar{X}'^2} = \sqrt{\frac{192}{127} - (-0.08)^2}$$

$$= \sqrt{1.51 - 0.0064} = 1.22$$

اکنون \bar{X}' و σ' را در دستگاه قدیم به دست می آوریم:

$$\bar{X} = \frac{\bar{X}' \text{ جدید}}{\text{تغییر واحد}} + \text{مبداء} = \frac{-0.08}{2} + 63/5$$

$$= -0.04 + 63/5 = 62/46$$

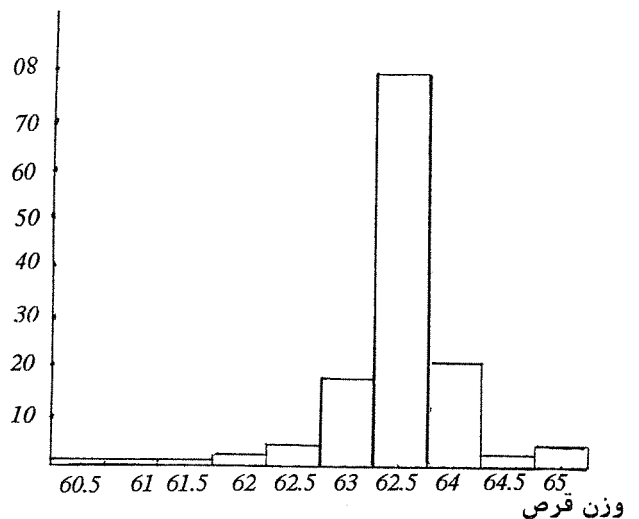
$$\sigma = \frac{\sigma' \text{ جدید}}{\text{تغییر واحد}} = \frac{1.22}{2} = 0.61$$

بنابراین مشاهده می شود که فرآیند تولیدی قرصها را با میانگین $63/46$ میلی گرم و انحراف معیار $0/61$ میلی گرم تولید می نماید.

۱-۲-۳-۲ رسم هیستوگرام فراوانی:

با توجه به اطلاعات جدول ۳ هیستوگرام فراوانی برای اندازه گیریهای ثبت شده در مورد وزن قرصها در شکل ۵ رسم شده است.

فراوانی



شکل ۵- هیستوگرام فراوانی وزن قرصها

حد مشخصه پایین و حد مشخصه بالایی برای وزن قرص دیفنوکسیلات عبارتند از:

$$USL = 66/67 \text{ میلی گرم}$$

$$LSL = 60/32 \text{ میلی گرم}$$

چنانکه هیستوگرام نشان می دهد کلیه اندازه گیریهای ثبت شده در داخل حدود مشخصات قرار دارند.

۱-۲-۳-۳ استفاده از نمودارهای کنترل $\bar{X} - R$ برای سختی قرصها:

به هنگام ثبت اطلاعات نحوه انجام کار بدین طریق بود که در فواصل زمانی حدوداً هر دو ساعت یکبار یک نمونه ۵ تایی از قرصهای کمپرس شده نمونه برداری می شد و سختی هر یک از آنها با دستگاه سختی سنج اندازه گیری می گردید. برای رسم نمودارهای کنترل $\bar{X}-R$ در مورد سختی قرصها در اینجا ۲۵ زیر گروه ۵ تایی انتخاب شده است.

در جدول (۵)، سختی قرصها بر حسب کیلوگرم بر سانتی متر مربع بیان شده است.

$$\bar{\bar{X}} = \frac{\sum_{i=1}^{25} \bar{X}_i}{25} = 1/66$$

$$\bar{R} = \frac{\sum_{i=1}^{25} R_i}{25} = 0/62$$

$$UCL_{\bar{X}} = \bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R}$$

$$LCL_{\bar{X}} = \bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R}$$

$$UCL_{\bar{X}} = 1/66 + (0/58)(0/62) = 2/02$$

$$LCL_{\bar{X}} = 1/66 - (0/58)(0/62) = 1/30$$

$$n = 5 \quad A_2 = 0/58$$

$$UCL_R = D_4 \bar{R}$$

$$LCL_R = D_3 \bar{R}$$

$$UCL_R = (2/11)(0/62) = 1/31$$

$$LCL_R = (0)(0/62) = 0$$

$$n = 5 \quad D_4 = 2/11 \quad D_3 = 0$$

پس از تشخیص علل قابل اجتناب در فرآیند تولیدی (Assignable Cause) و استفاده از حدود کنترل تجدید نظر شده برای مشاهدات آتی، فرآیند تحت کنترل درآمد و دقت آن به شرح زیر محاسبه گردید:

$$\sigma'_X = \frac{\bar{R}}{d_2}$$

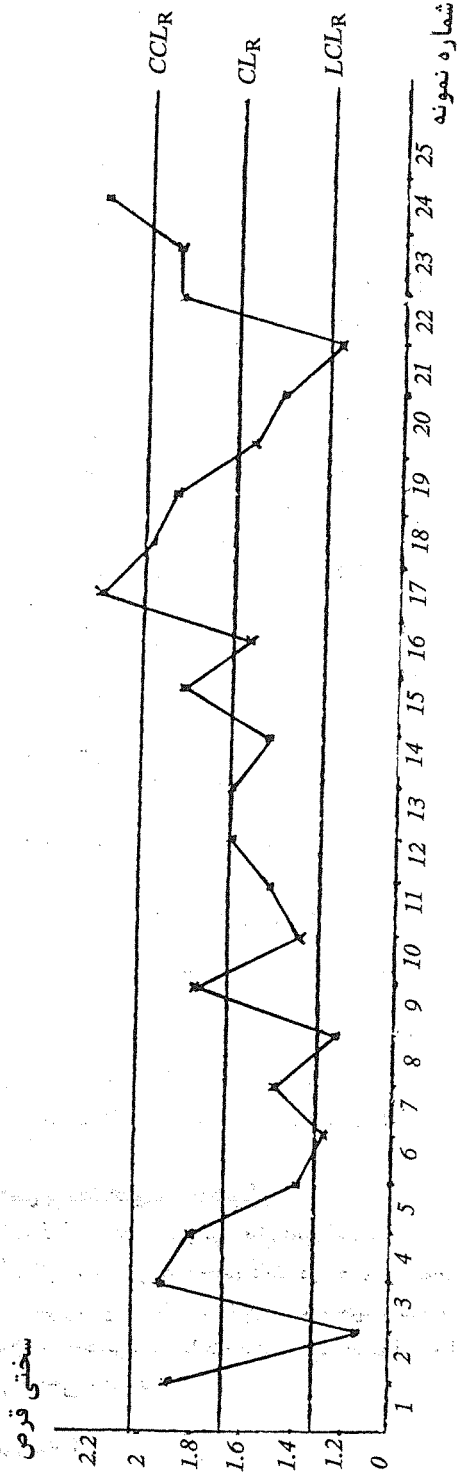
$$\sigma'_X = \frac{0/59}{2/326} = 0/252$$

در مورد سختی قرص دیفنوکسیلات حدود مشخصه عبارتند از:

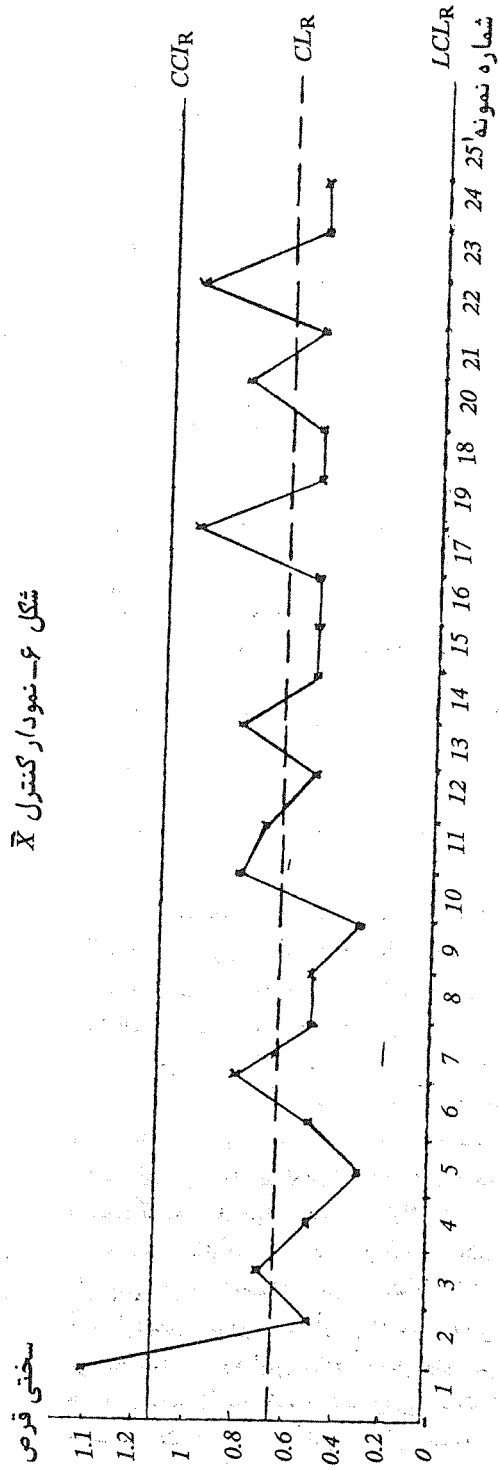
$$USL = 8 \text{ kg/cm}^2$$

$$LSL = 2/5 \text{ kg/cm}^2$$

حال اگر تولرانس طبیعی فرآیند یعنی $6\sigma'_X$ را با حدود



شکل ۶- نمودار کنترل \bar{X}



شکل ۷- نمودار کنترل R

جدول ۵- نتایج اندازه گیری سختی قرصها برای ۲۵ نمونه هتاشی

R	\bar{X}	X_5	X_4	X_3	X_2	X_1	اندازه نمونه
							شماره نمونه
۱/۴	۱/۹۰	۲	۱/۲	۲/۶	۲/۲	۱/۵	۱
۰/۵	۱/۱۴	۱/۵	۱	۱	۱/۲	۱	۲
۰/۲	۱/۹۲	۲/۱	۱/۵	۲	۲/۲	۱/۸	۳
۰/۵	۱/۸۰	۱/۵	۲	۲	۱/۵	۲	۴
۰/۳	۱/۳۸	۱/۵	۱/۵	۱/۵	۱/۲	۱/۲	۵
۰/۵	۱/۲۸	۱/۵	۱/۵	۱/۲	۱/۲	۱	۶
۰/۸	۱/۴۸	۲	۱/۵	۱/۵	۱/۲	۱/۲	۷
۰/۵	۱/۲۴	۱/۵	۱/۵	۱	۱/۲	۱	۸
۰/۵	۱/۸۰	۲	۱/۵	۲	۱/۵	۲	۹
۰/۳	۱/۳۸	۱/۵	۱/۵	۱/۵	۱/۲	۱/۲	۱۰
۰/۸	۱/۵۰	۱/۵	۱/۳	۱/۲	۱/۵	۲	۱۱
۰/۲	۱/۶۶	۱/۵	۱/۳	۲	۱/۵	۲	۱۲
۰/۵	۱/۶۶	۱/۵	۱/۵	۲	۱/۵	۱/۸	۱۳
۰/۸	۱/۵۲	۱/۴	۲	۱/۵	۱/۲	۱/۵	۱۴
۰/۵	۱/۸۶	۲	۱/۸	۱/۵	۲	۲	۱۵
۰/۵	۱/۶۰	۱/۵	۱/۵	۱/۵	۱/۵	۲	۱۶
۰/۵	۲/۲۰	۲	۲	۲/۵	۲/۵	۲	۱۷
۱	۲	۲/۵	۱/۵	۲	۲	۲	۱۸
۰/۵	۱/۹۰	۲	۲	۲	۱/۵	۲	۱۹
۰/۵	۱/۶۰	۱/۵	۱/۵	۲	۱/۵	۱/۵	۲۰
۰/۸	۱/۴۸	۱/۵	۱/۲	۲	۱/۵	۱/۲	۲۱
۰/۵	۱/۲۶	۱/۵	۱/۴	۱/۲	۱/۲	۱	۲۲
۱	۱/۹۰	۲	۲/۵	۱/۵	۱/۵	۲	۲۳
۰/۵	۱/۹۰	۱/۵	۲	۲	۲	۲	۲۴
۰/۵	۲/۲۰	۲/۵	۲	۲/۵	۲	۲	۲۵

عبارتند از:

دیفنوکسیلات هیدروکلراید، آتروپین سولفات، ساکارز، آکاسیا، سوربیتول ۷۰٪، پارافین مایع، استئارات منیزیم و پودر تالک. از میان این مواد دیفنوکسیلات هیدروکلراید و آتروپین سولفات به عنوان مواد مؤثر دارویی و بقیه به عنوان اکسیان محسوب می شوند. از آنجا که بیشتر مشخصه های کیفی هر یک از این مواد که مورد آزمایش قرار می گیرند قابل اندازه گیری می باشند، لذا جهت نمونه برداری به منظور پذیرش یارد انباشته های این مواد می توان از برنامه های نمونه گیری متغیر استفاده کرده و طرحهای مناسب را ارائه داد.

چون دیفنوکسیلات هیدروکلراید یکی از مواد مؤثر دارویی در ساخت قرص دیفنوکسیلات است لذا انجام آزمایشهای مربوط به آن از اهمیت ویژه ای برخوردار می باشد. در مورد این ماده آزمایشهای مربوط به وضع ظاهری، حلالت، تست تشخیص، تست تعیین محدوده درجه حرارت ذوب، تست تعیین میزان رطوبت و تست تعیین مقدار صورت می گیرد.

مشخصه (USL - LSL) مقایسه کنیم می بینیم:

$$USL - LSL = 8 - 2/5 = 5/5$$

$$6\sigma'_x = (6)(0/254) = 1/524$$

بنابراین می بینیم $6\sigma'_x < USL - LSL$ بوده و فرآیند تولید قادر به تولید محصولات در حدود مشخصه می باشد.

۴- طراحی برنامه های رد یا قبول

مطالعات فوق به منظور بررسی علل قابل اجتناب در فرآیند و نیز توانایی فرآیند به تولید محصولات در حدود مشخصات وضع شده، صورت پذیرفت. در این قسمت جهت پذیرش یا رد مواد اولیه و محصولات ساخته شده طبق اصول آماری برنامه هایی طراحی شده اند.

۴-۱ بازرسی مواد اولیه

مواد اولیه مورد استفاده در ساخت قرص دیفنوکسیلات

در اینجا به منظور آشنایی با تکنیکهای بازرسی، بازرسی جهت تعیین میزان رطوبت این ماده مورد بررسی قرار می‌گیرد. اگر این ماده را در درجه حرارت ۱۰۵ درجه به مدت دو ساعت خشک کنیم حداکثر ۰/۵ درصد وزنش را از دست می‌دهد. مقدار ماده مورد آزمایش معمولاً برابر ۲ گرم است، بنابراین خواهیم داشت:

$$U = 0.01 \text{ گرم} = \text{حد مشخصه بالایی}$$

چون مشخصه کیفی رطوبت قابل اندازه‌گیری است و در اینجا حد مشخصه بالایی آن مشخص است می‌توانیم جهت بازرسی از طرح نمونه‌گیری MIL-STD-414 روش انحراف استاندارد، حد مشخصه یکطرفه، پراکندگی نامعلوم استفاده کنیم. اگر به عنوان مثال حجم انباشته در محدوده ۳۰۰-۱۸۱ قرار گرفته باشد و سطح بازرسی را IV در نظر گرفته و AQL (سطح کیفیت قابل پذیرش) ۲/۵٪ باشد، مراحل عملیاتی جهت پذیرش یا رد انباشته به شرح زیر است:

- ۱) به ازاء حجم انباشته، سطح بازرسی و سطح کیفیت قابل پذیرش فوق‌الذکر حرف رمز H برای اندازه نمونه به دست می‌آید.
- ۲) به ازاء سطح کیفیت قابل پذیرش ۲/۵٪، از جدول، اندازه نمونه ۲۰ و $K=1/51$ بدست می‌آید.
- ۳) از انباشته ۲۰ نمونه تصادفی برداشته و تست تعیین رطوبت را روی هریک از این ۲۰ واحد انجام داده و مقادیر بدست آمده را یادداشت می‌کنیم.
- ۴) میانگین نمونه \bar{X} و برآورد انحراف استاندارد انباشته S را حساب می‌کنیم.
- ۵) مقدار $\frac{U - \bar{X}}{S}$ را به دست می‌آوریم.
- ۶) اگر مقدار $\frac{U - \bar{X}}{S}$ برابر یا بزرگتر از K باشد انباشته را می‌پذیریم و در غیر این صورت انباشته را رد می‌کنیم.

چون کلیه مشخصه‌های کیفی فوق از مشخصه‌های کیفی صفت نسبی محسوب می‌شوند، لذا جهت نمونه‌برداری و تست مشخصات عمومی جعبه‌ها می‌توان از برنامه‌های نمونه‌گیری تولیدات پیوسته نظیر CSP2 استفاده کرد.

اگر $1\% = AOQL =$ حد متوسط کیفیت خروجی محصول باشد و $f = 1/5$ (۵٪) انتخاب کنیم در این صورت با استفاده از

جدول ۱-۱۶، $k = 195 = i$ بدست می‌آید. نحوه انجام کار جهت نمونه‌برداری از خط به شرح زیر است:

الف) در ابتدا بازرسی ۱۰۰٪ است. یعنی کلیه جعبه‌های خروجی خط را مورد بازرسی قرار می‌دهیم تا اینکه ۱۹۵ جعبه متوالی عاری از هرگونه نقص و اشکال بدست آید.

ب) به محض یافتن ۱۹۵ جعبه متوالی سالم سطح بازرسی به ۵٪ کاهش می‌یابد. بدین معنی که از هر ۲۰ جعبه متوالی خروجی یکی را مورد بازرسی قرار می‌دهیم.

ج) اگر یک جعبه ناسالم پیدا شد بازرسی را در همان سطح ۵٪ ادامه می‌دهیم. اگر جعبه دوم ناسالم زمانی پیدا شد که تعداد جعبه‌های مورد بازرسی پس از مشاهده جعبه ناسالم اول از ۱۹۵ کمتر باشد فوراً به بازرسی ۱۰۰٪ برمی‌گردیم. در غیر این صورت بازرسی ۵٪ را ادامه می‌دهیم.

۳- نتیجه‌گیری:

مطالعات انجام شده نشان داد که در صورت فهم پایه‌های آماری لازم، تکنیکهای کنترل کیفیت آماری به نحو کاراو مؤثری می‌توانند برای صنایع داروسازی مورد استفاده قرار گیرند و از این طریق با تقلیل ضایعات، صرفه جوییهای اساسی در هزینه‌های تولیدی ایجاد خواهد شد.

پاورقی:

- ۱) صفحه ۵۱۱ منبع شماره ۱
- ۲) صفحه ۵۱۲ منبع شماره ۱
- ۳) صفحه ۴۷۸ منبع شماره ۱

۲-۲ بازرسی محصولات ساخته شده در روی خط بسته بندی خط بسته بندی قرص دیفنوکسیلات به صورت نوار نقاله بوده و این مرحله شامل کنترل‌های زیر می‌باشد:
کنترل استریپها (پوششهای آلومینیومی که تعداد ۲۰ قرص در درون آن قرار می‌گیرد).

کنترل جعبه‌ها
کنترل کارتن‌ها

به عنوان مثال کنترل‌های اعمال شده بر روی جعبه‌ها عبارتند از: کنترل وضع ظاهری بروشور درون جعبه، کنترل چاپ نام محصول بر روی جعبه، کنترل چاپ شماره سری ساخت بر روی جعبه، کنترل تعداد استریپهای درون جعبه (۵ استریپ درون جعبه باید موجود باشد)، کنترل وضع ظاهری جعبه.

1. Grant E. L. and Leavenworth R. S., Statistical Quality Control, McGraw-Hill International Book Company.
2. Juran J. M., Handbook of Quality Control, McGraw - Hill Book Company, Section 32.
3. GMP Rules Sandoz, Basle, Pharma Quality Control GMP Services Sandoz.Ltd.,1977.
4. British Pharmacopeia,1980,Volume II.
5. United states Pharmacopeia,1975,Volume XIX.

