Priprema analiza krutih, polukrutih i tekućih lijekova

Ivančić, Martina

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University North / Sveučilište Sjever**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:122:946266

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

University North Digital Repository

Sveučilište
Sjever

Završni rad br. 443/TGL/2019

Priprema analiza krutih, polukrutih i tekućih lijekova

Martina Ivančić, 0359/336

Varaždin, listopad 2019. godine

Sveučilište
Sjever

Studij Tehnička i gospodarska logistika

Završni rad br. 443/TGL/2019

Priprema analiza krutih, polukrutih i tekućih lijekova

Student

Martina Ivančić, 0359/336

Mentor

Prof.dr.sc. Živko Kondić

Varaždin, listopad 2019. godine

Sveučilište Sjever
Sveučilišni centar Varaždin
104. brigade 3, HR–42000 Varaždin

Prijava završnog rada

Definiranje teme završnog rada i povjerenstva

ODJEL Odjel za logistiku i održivu mobilnost

STUDIJ preddiplomski stručni studij Tehnička i gospodarska logistika

PRISTUPNIK Martina Ivančić | MATIČNI BROJ 0359/336

DATUM 19.09.2019. | KOLEGIJ Upravljanje kvalitetom, okolišem i sigurnošću

NASLOV RADA Priprema analiza krutih, polukrutih i tekućih lijekova

NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU Preparation for the analysis of solid, semisolid and liquid drugs

MENTOR Živko Kondić | ZVANJE Redoviti profesor

ČLANOVI POVJERENSTVA

1. prof.dr.sc. Vinko Višnjić, predsjednik povjerenstva
2. prof.dr.sc. Živko Kondić, mentor
3. Veljko Kondić, mag.ing.mech., predavač, član povjerenstva
4. Marko Horvat, dipl.ing., zamjenski član
5.

Zadatak završnog rada

BROJ 443/TGL/2019

OPIS

Sustav upravljanja kvalitetom zauzima važno mjesto u svakoj industriji te osigurava da finalni proizvod zadovoljava najviše standarde kakvoće i sigurnosti. Isto tako i kod proizvodnje lijekova, kontrola kvalitete zauzima veliku ulogu u cjelokupnom proizvodnom procesu te je neophodna za ostvarivanje najviše razine kvalitete finalnog proizvoda.
Svrha ovog završnog rada je prikazati metode priprema analiza za krute, polukrute i tekuće lijekove koje se provode radi kontrole kvalitete u kemijskom laboratoriju.
Praktični dio rada opisat će parametre koji se obrađuju kod pojedine analize. Objasnit će se pravila ponašanja u laboratoriju, postupanja s uzorcima i kemikalijama, te načini održavanja i upotrebe instrumenata i laboratorijskog suđa.

U radu je potrebno:
- Definirati pojmove vezane uz kontrolu kvalitete
- Objasniti način rada u laboratoriju i pravila ponašanja
- Analizirati parametre kod različitih vrsta lijekova i načine provođenja analiza
- Raspraviti i analizirati praktični dio završnog rada te iznijeti zaključak

ZADATAK URUČEN 27.09.2019 | POTPIS MENTORA

SVEUČILIŠTE SJEVER

Predgovor

Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc Živku Kondiću koji me pratio i omogućio da uspješno dovršim pisanje ovog rada u kojem sam prikazala ono što svakodnevno radim.

Zahvaljujem se i svim profesorima na odjelu Tehničke i gospodarske logistike koji su nesebično prenosili svoja znanja i umijeća, ne samo iz gradiva propisanog planom i programom, već i svoja životna iskustva koja su jednako vrijedna.

Najveću zahvalu upućujem svojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci u toku mog studiranja, a osobito sestri koja je svo vrijeme pratila moj raspored i obaveze te me motivirala da ostvarim svoj cilj.

Zahvaljujem se i rukovoditelju našeg laboratorija Igoru Ceilingeru koji mi je pružio podršku tokom pisanja ovog rada te naučio kako su najvrijednije osobine kod čovjeka marljivost i upornost u radu.

SAŽETAK

U današnje doba od izuzetne je važnosti kvaliteta proizvoda te je postala ključni čimbenik konkurentnosti proizvoda. Potrošač bira proizvode i usluge koji najviše zadovoljavaju njegove potrebe. Nadzor kvalitete je postupak kojim se detaljno ispituje kvaliteta svih čimbenika u proizvodnji.

U ovom radu će se opisati kontrola kvalitete u odabranom poduzeću i to kroz opis pojmova kvalitete, povijesni razvoj i u procesima tijeka proizvoda. Prikazat će se i opisati alati za poboljšanje u kontroli kvalitete.

Opisat će se sastav lijekova i proizvodnja krutih, polukrutih i tekućih lijekova.

Na primjeru odabranog poduzeća opisat će se postupci i pravila kontrole kvalitete, način rada u laboratoriju, postupak analize lijekova te postupci kod naručivanja materijala potrebnih za rad u laboratoriju.

KLJUČNE RIJEČI: Kontrola kvalitete, laboratorij, lijekovi

SUMMARY

Nowadays product quality has great importance and has become a key factor in product competitiveness. The consumer chooses the products and services that best meet his needs. Quality control is a procedure that thoroughly examines the quality of all factors in production.

This paper will describe quality control in the selected company through a description of quality concepts, historical development and product flow processes. Quality control enhancement tools will be displayed and described.

The composition of the drugs and the production of solid, semi-solid and liquid drugs will be described.

On the example of the selected company the procedures and rules of quality control will be described, also the way of working in the laboratory, the procedure of drug analysis and the procedures for ordering materials needed for work in the laboratory.

KEYWORDS: Quality control, laboratory, drugs

Sadržaj

1. Uvod 3
2. Kvaliteta 4
   2.1. Razvoj kontrole kvalitete 4
   2.2. Troškovi kvalitete 6
   2.3. Alati za poboljšanje kvalitete 8
      2.3.1. Ishikawa dijagram 8
      2.3.2. Pareto dijagram 9
      2.3.3. Histogram 10
3. Kvaliteta u procesima tijeka proizvoda 11
   3.1. Oblikovanje novih proizvoda 11
   3.2. Kvaliteta u procesu nabave 12
   3.3. Kvaliteta u procesu proizvodnje 13
   3.4. Skladištenje, pakiranje i isporuka 14
   3.5. Važnost kupca u procesu 14
4. Proizvodnja lijekova 15
   4.1. Sastav lijekova 15
   4.2. Proizvodnja tekućih lijekova 16
   4.3. Proizvodnja polukrutih lijekova 17
   4.4. Proizvodnja krutih lijekova 18
5. Praktični dio 19
   5.1. Pravila ponašanja i rad u laboratoriju 19
   5.2. Kontrola kvalitete lijekova 24
   5.3. Primjena logistike u laboratoriju 27
6. Zaključak 29
7. Literatura 30

1. Uvod

Lijekovi su dio našeg života i njima nastojimo spriječiti ili ukloniti bolest, a time i poboljšati kvalitetu života. Kvaliteta lijekova je važna jer svaki kvalitetan proizvod ima pozitivan učinak.

Kvaliteta je postala glavni alat u poduzećima, nudeći potrošačima proizvode visoke kvalitete koja zadovoljava njihove potrebe i zahtjeve. U procesima tijeka proizvoda kvaliteta se primjenjuje od samog početka proizvodnje, od oblikovanja novih proizvoda, u procesu nabave, u procesu proizvodnje, kod skladištenja, pakiranja i isporuke.

Kvaliteta proizvoda je bitan dio procesa od početka proizvodnje jer se pogreške na proizvodu uočavaju na vrijeme te se mogu popraviti. Bitno je da se pogreške uoče na vrijeme kako bi kvalitetan proizvod stigao na tržište.

2. Kvaliteta

Brze promjene su jedna od najvažnijih karakteristika gospodarstva koje zahtijevaju od organizacija brze prilagodbe, uvođenje novih postupaka upravljanja i traženje rješenja za probleme i krizne situacije. Živjeti i uspjeti je cilj svake organizacije, proizvoditi ono što tržište, odnosno kupci žele, uz određeni udio kvalitete, odgovarajuću i prihvatljivu cijenu, te rokove isporuke. Glavni cilj organizacije je opstanak na tržištu i konkurentnost.

Uspješne tvrtke u svom poslovanju na prvo mjesto postavljaju kvalitetu proizvoda. One prate svoje kupce i konkurenciju te nastoje svakim danom poboljšati svoje poslovanje i povećati zadovoljstvo kupaca. Svakim danom mijenja se društvo i gospodarstvo, a kupci se prilagođavaju tim promjenama i uvijek zahtijevaju bolju kvalitetu proizvoda.

Proizvođač jamči kupcu kvalitetu svoga proizvoda, te se obvezuje da njegov proizvod sadržava svojstva koja su deklarirana prospektom ili koju su ogovorili kupo-prodajnim ugovorom ili nekim drugim dokumentom. Kvaliteta svakog proizvoda nije vječna pa proizvođači jamče kvalitetu proizvoda za određena vremenska razdoblja, a svoje jamstvo uvjetuju time da se korisnik proizvoda pridržava određenih pravila koja su propisana za proizvod. [1]

Tri osnovna zadatka koji se pojavljuju u radnoj organizaciji su: Kvaliteta, cijena i rok isporuke proizvoda. Svaki od njih je od izuzetne važnosti za uspješno poslovanje tržišta, osobito u današnjim uvjetima konkurentnosti na tržištu i borbe za širenje tržišta. [2] Da bi proizvod ostao konkurentan na tržištu on mora sadržavati određeni udio kvalitete koje želi tržište uz prihvatljive troškove i kratke rokove isporuke.

Pojam kvaliteta dolazi od latinske riječi „Qualitas“ što znači: *„Kakvoća, svojstvo, vrednota, odlika, značajka, sposobnost.“* [3]

Prema definiciji Nenad Injac kaže: *„Kvaliteta (kakvoća) j mjera ili pokazatelj obujma odnosno iznosa uporabne vrijednosti nekog proizvoda ili usluge za zadovoljenje točne određene potrebe na određenom mjestu i u određenom trenutku, tj. onda kada se taj proizvod i ta usluga u društvenom procesu razmjene potvrđuju kao roba.“* [4]

2.1. Razvoj kontrole kvalitete

Kroz povijest kontrola kvalitete provodila se na razne načine, od najjednostavnijih pa sve do današnjeg znanstvenog pristupa. U počecima razvoja kontrole kvalitete vlasnik tvrtke je sam kontrolirao kvalitetu proizvoda u svim fazama nastanka proizvoda. Razvojem tehnološkog procesa kvalitetu proizvoda kontroliraju zaposlenici u organizacijama. [5]

Od početka industrijske proizvodnje do danas kvaliteta se razvijala kroz slijedeće faze:

- Kvaliteta kroz nadziranje i ispitivanje
- Kvaliteta kroz kontrolu kvalitete
- Kvaliteta kroz osiguranje kvalitete
- Kvaliteta kroz upravljanje kvalitetom
- Kvaliteta kroz totalno upravljanje kvalitetom
- Kvaliteta kroz perfekciju
- Kvaliteta kroz kvalitetu življenja [1]

Kvaliteta kroz nadziranje i ispitivanje je najjednostavnija faza u postizanju kvalitete. Ispitivanja i kontroliranja su vršena na kraju proizvodne linije, te nije bilo moguće utjecati na otkrivanje grešaka u ranijim fazama stvaranja.

Kvaliteta kroz kontrolu kvalitete uz kontrolora uključuje i tehnologa u proces kontrole, tehnolozi su primjenjivali metode statističkog upravljanja procesima.

Kvaliteta kroz osiguranje kvalitete odnosila se na program za sustavno praćenje i vrednovanje različitih aspekata kvalitete proizvoda ili usluga, kako bi se osigurala primjena i ugradnja različitih normi.

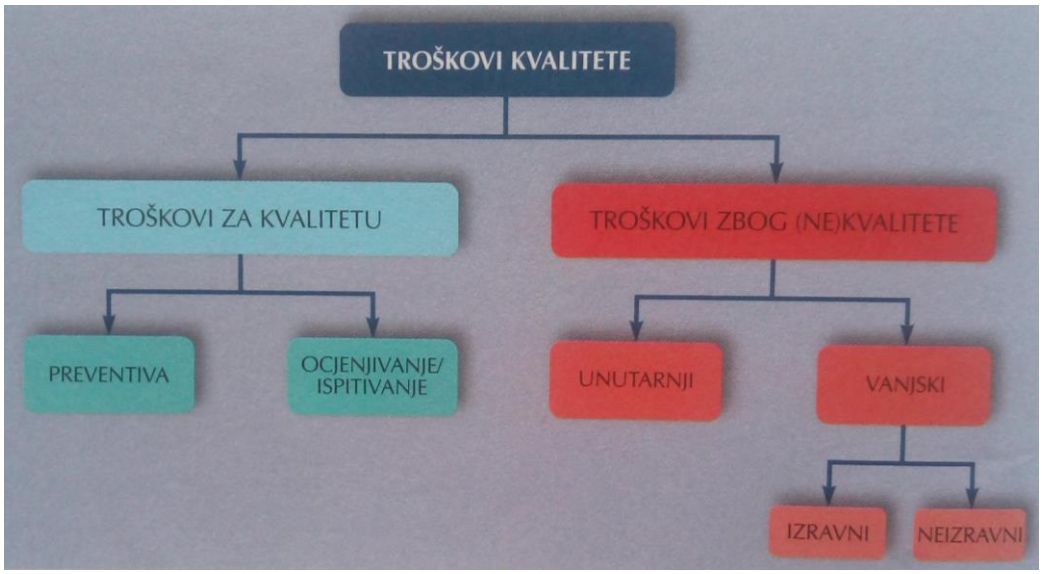
Kvaliteta kroz upravljanje kvalitetom podrazumijeva sustavni pristup kvaliteti, ne napušta se osiguranje kvalitete, već se u sustav upravljanja kvalitetom uvodi planiranje i poboljšanje kvalitete.

Kvaliteta kroz totalno upravljanje kvalitetom je pristup kvaliteti gdje poduzeće nastoji izgraditi svoju strukturu, procese, odgovornost, politiku i komunikaciju kako bi bilo u mogućnosti ispuniti navedene filozofske postavke totalnog upravljanja kvalitetom te ispuniti zahtjeve i očekivanja svih zainteresiranih strana (kupaca, zaposlenika, vlasnika, menadžmenta, kooperanata, dobavljača).

Kvaliteta kroz perfekciju (SixSigma i Lean SixSigma) – „Lean“ proizvodnja znači manje rada i napora, manje investicija, vremena, alata i zaliha. Koristeći „Lean“ proizvodnju smanjuju se gubici zbog nepotrebnog transporta materijala, čekanja na alate i materijale, pogreške u preradi. Metodologija SixSigma prvi put je implementirana u tvrtki Motorola kako bi se reducirao broj grešaka u proizvodnji uređaja i elektronskih komponenti što je više moguće. To je poslovna filozofija čiji je cilj neprestano poboljšanje procesa kroz smanjenje ukupnih troškova poslovanja i varijacija. „Lean Six Sigma“ se odnosi na postupke poboljšanja integriranjem metodologije „Lean“ i „SixSigma“. „Lean“ je pristup koji traži poboljšanje protoka materijala, pozicija, poluproizvoda, proizvoda, informacija. „SixSigma“ koristi projektnu metodologiju i statističke alate da otkrije ključne uzroke, kako bi se razumjele i smanjile varijacije, odnosno kako bi se radilo ispravno i bez grešaka. [1]

2.2. Troškovi kvalitete

„Troškovi kvalitete su troškovi čiji su uzroci pretežno zahtjevi kvalitete, tj. troškovi uzrokovani aktivnostima koje se odnose na sprječavanje pogrešaka, plansko ispitivanje kvalitete te interno i eksterno utvrđene pogreške.“ [5] Troškovi kvalitete se dijele na troškove za kvalitetu i troškove zbog (ne)kvalitete. Troškovi za kvalitetu mogu biti preventivni troškovi i troškovi ocjenjivanja, a troškovi zbog (ne)kvalitete unutarnji i vanjski troškovi nedostataka.



Slika 1: Podjela troškova [5]

Troškovi ocjenjivanja pojavljuju se pri određenom stupnju sukladnosti sa zahtjevima kvalitete. Troškovi ocjenjivanja mogu biti ulazna kontrola i ispitivanje, kontrola i ispitivanje u procesu, završna kontrola i ispitivanje, pregledi kvalitete proizvoda, održavanje točnosti opreme za ispitivanje, kontrola i ispitivanje materijala i usluga i vrednovanje zaliha.

Troškovi preventive su troškovi koji su nužni za održavanje troškova propusta i ocjenjivanja. Troškovi preventive mogu biti vezani za planiranje kvalitete, preispitivanje novog proizvoda, kontrola procesa i vrednovanje kvalitete dobavljača.

Unutarnji troškovi nedostataka su troškovi vezani uz nedostatke, pogreške i nesukladnosti na proizvodima koji su pronađeni te se otklone prije otpreme proizvoda kupcu. To su uglavnom troškovi škarta, dorade, analize propusta, škarta i dorade robe na zalihi, ponovljena kontrola i ponovljeno ispitivanje, gubici u procesu koji se mogu izbjeći i sniženje cijena.

Vanjski troškovi nedostataka su troškovi koji se odnose na nedostatke koji se pojavljuju na proizvodu nakon isporuke kupcu. Vanjskih troškova nedostataka nema ako nema proizvoda s

nedostacima. Tu se nalaze troškovi jamstva i popravka, troškovi povrata i zamjene proizvoda, troškovi nagodbe prema pritužbama i troškovi odštete kupcima.

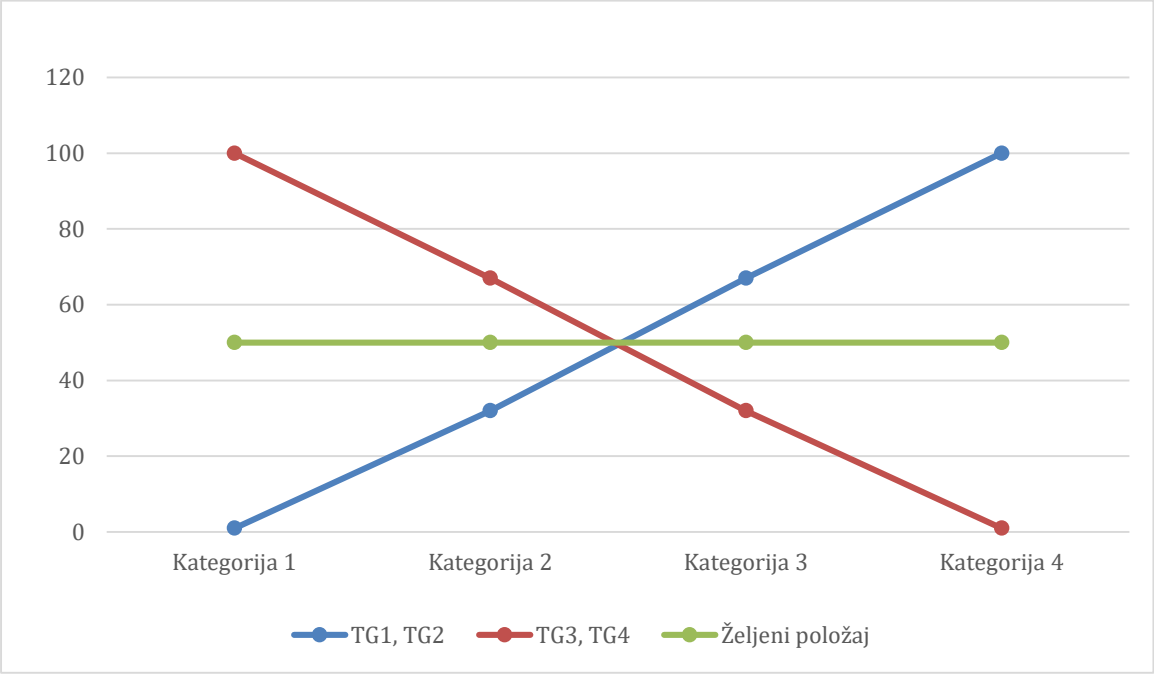
Uprava treba postići cilj kvalitetnog poslovanja tako da uspostavi ravnotežu između grupa troškova preventivnih mjera i troškova ispitivanja, te grupa unutarnjih i vanjskih troškova. Ravnoteža se postiže efektom klackalice, a zadaća uprave je u određenom vremenu postići ravnotežu klackalice primjenom stečenog znanja i primjenom tehnika i vještina.

TG1 – troškovi preventivnih mjera

TG2 – troškovi ispitivanja

TG3 – unutarnji troškovi

TG4 – vanjski troškovi [5]



Slika 2: Ravnoteža položaja troškova kvalitete [5]

2.3. Alati za poboljšanje kvalitete

2.3.1. Ishikawa dijagram

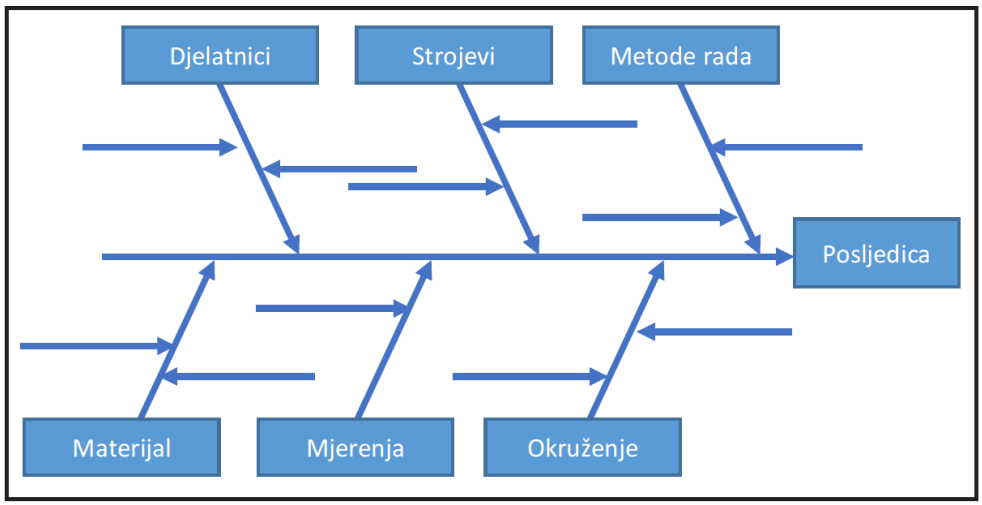
Ishikawa dijagram je dijagram uzroka i posljedica ili „riblja kost“. Profesor Karou Ishikawa je počeo razvijati ishikawa dijagram u Sveučilištu u Tokiju 1943. godine. Ova metoda se koristi za sagledavanje što je više moguće uzoraka koji dovode do posljedica (problema) koji se analizira, sve u cilju poboljšanja i unaprjeđenja poslovnih procesa u nekoj organizaciji. Vizualni prikaz uzroka olakšava analizu njihovog međusobnog odnosa i značaja.

Ishikawa dijagram izrađuje grupa stručnjaka koji imaju saznanja o problemu, a najefikasniji učinci se postižu radom od 4 do 8 ljudi gdje rad grupe koordinira voditelj koji je izabran od strane uprave. Ishikawa dijagram stvara brzu sliku o problemu koji se rješava.

Izrada dijagrama sastoji se od nekoliko koraka:

- Definiranje problema
- Identifikacija uzroka
- Identifikacija drugih faktora koji utječu na uzroke
- Razrada dijagrama i analiza.

Dijagram se izrađuje tako da se formira kičma ribe koja predstavlja problem. Na kičmu ribe nadovezuju se glavni uzroci i u svaki uzorak dopisuju se faktori koji su dio njega, a mogu izazvati problem. [6]



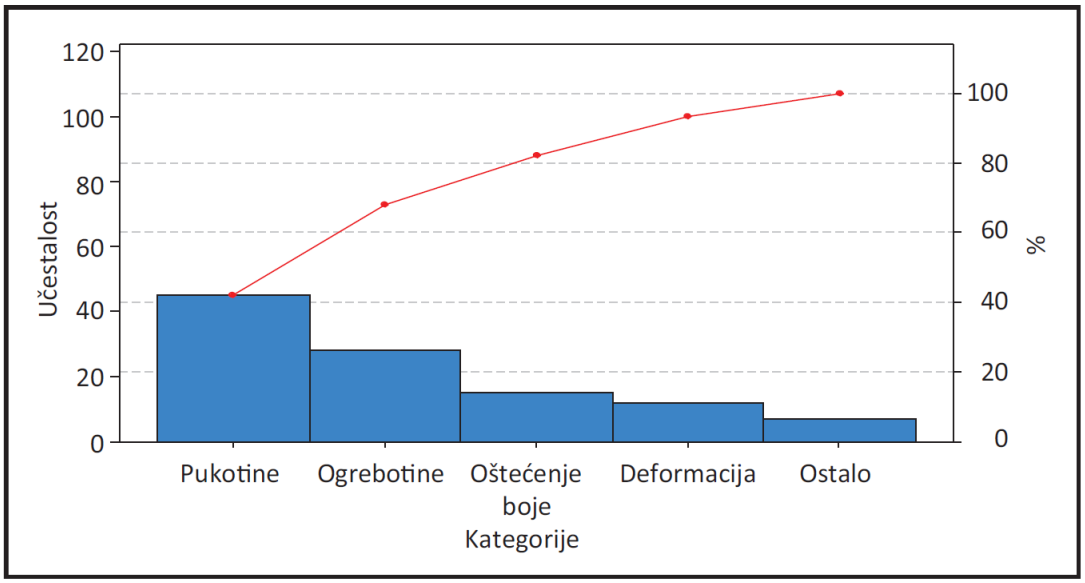
Slika 3: Ishikawa dijagram [7]

2.3.2. Pareto dijagram

Pareto analiza je tehnika za klasificiranje problema, odnosno problemskih područja prema stupnju njihove važnosti i zatim na usmjeravanje korektivnih aktivnosti na one najvažnije. Paretov koncept dobiva naziv po talijanskom ekonomistu Vilfredu Paretu koji je u 19. stoljeću postavio postavio tvrdnju kako je samo relativno malo faktora od presudnog značenja za velik postotak od ukupnih uzroka kao i obrnuto. To ukazuje na načelo 80/20, što znači da 80% problema proizlazi iz 20% uzroka.

Npr. 80% aktivnosti daje 20% rezultata, dok 20% kritičnih aktivnosti daje 80% rezultata.

Pareto dijagram se još naziva ABC analiza, što znači da grupa A obuhvaća 70-80% kumulativnog iznosa, grupa B obuhvaća 90-95% kumulativnog iznosa i grupa C obuhvaća od 95-100% kumulativnog iznsa. [8]



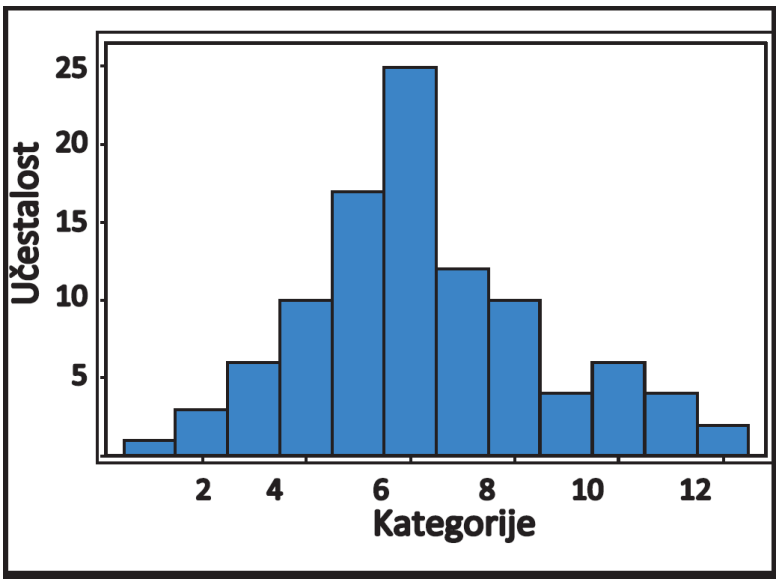
Slika 4: Pareto dijagram [7]

2.3.3. Histogram

Histogram je stupčasti grafički prikaz podataka. Histogram prikazuje učestalost pojavljivanja nekog događaja, kada je pojavljivanje događaja moguće staviti u kategorije na kontinuiranoj skali. Često se primjenjuje za praćenje važnih ili kritičnih događaja u procesu.

Histogram se izrađuje na slijedeći način:

- Odredi količina podataka koja će biti prikupljena
- Odredi se broj stupaca koji će se koristiti u histogramu
- Prikupe se i zabilježe podaci
- Pripremi se dijagram i ucrtaju podaci. [7]



Slika 5: Histogram [7]

3. Kvaliteta u procesima tijeka proizvoda

3.1. Oblikovanje novih proizvoda

Proizvođači koji žele uspješno zadovoljiti zahtjeve koji se postavljaju, trebaju u što kraćem vremenu projektirati i proizvesti proizvode koji su pouzdani, sigurni za upotrebu, dovoljne razine kvalitete i naravno konkurentni. Govoreći o dovoljnoj razini kvalitete bitno je poznavati što za kupca predstavlja kvaliteta određenog proizvoda, a to je funkcionalnost proizvoda, različita svojstva proizvoda, boja, dizajn i drugo. Proizvod će ostvariti veći udio na tržištu uz višu razinu kvalitete i prihvatljivu cijenu proizvoda. Želja svakog inženjera je da proizvod ili proces ima stanje u kojem je učinkovitost i funkcionalnost proizvoda ili procesa pod minimalnim utjecajem uzroka varijacija kao i faktora starenja, i sve to uz minimalne proizvodne troškove. Činjenica je što se problemi kasnije uoče, troškovi njihovog uklanjanja su veći. Nedostatke i nepravilnosti u fazi proizvodnje lako je uočiti, ali teško i skupo otkloniti. S druge strane, probleme u ranoj fazi projektiranja teže je predvidjeti, ali kada se dobro predvide jednostavnije se preventivno otklanjaju. Sve probleme nije moguće predvidjeti u ranoj fazi razvoja proizvoda, stoga se formiraju više funkcionalnih timova koji će uključivati, kako pojedince iz faze projektiranja, tako i iz faze proizvodnje. Postoje dva pristupa rješavanju uočenih pogrešaka i propusta. Jedan je taj da se greške otklanjaju u okviru postojećih procesa tijekom redovne proizvodnje, a drugi tako da se preventivnim djelovanjem i odgovarajućim projektiranjem proizvoda i procesa greške predviđaju i otklanjaju u početnoj fazi proizvodnog procesa. [9]

Planiranje i realizacija novog proizvoda razmatra se u nekoliko faza:

- Donošenje odluke o pokretanju razvoja novog proizvoda
  Odluku donosi najviše vodstvo u suradnji s odgovornim zaposlenicima, te se donosi na temelju planova razvoja ili drugih dokumenata.
- Prikupljanje potrebnih ulaznih podataka za razvoj i njihova ocjena
  Ulazni podaci mogu biti: vanjski ulazni podaci, unutrašnji ulazni podaci i ulazni podaci kojima se utvrđuju značajke bitne za sigurno i pravilno funkcioniranje i servisiranje. Podaci su često vrlo povjerljivi i čine poslovnu tajnu, stoga se moraju zaštititi od konkurencije. Pristup takvim podacima mora biti propisan određenom procedurom, a odgovornost za njihovo korištenje mora biti maksimalna. [9]

- Definiranje kriterija i ograničenja u razvoju

  Korišteni kriteriji u procesu projektiranja tehničkih sustava s aspekta kvalitete su pouzdanost i raspoloživost, a s aspekta ekonomije su troškovi. Ograničenja u razvoju su: sirovine i nabava elemenata, uvozni problemi, tehnološke mogućnosti, kooperacija i vlastita proizvodnja.
- Projektiranje i konstruiranje novog proizvoda

  Pojedinac ili tim realizira i osmišlja različite varijante pozicija, pod sklopova, sklopova, modula i proizvoda u cjelini.
- Ovjera projektne dokumentacije

  Rezultate projektiranja prije izrade prototipa treba ocjenjivati obzirom na ulazne podatke, kako bi se osigurao objektivan dokaz da su rezultati ispunili zahtjeve za proizvod i proces te utvrdile moguće poteškoće i predložile potrebne radnje.
- Izrada prototipa i verifikacija

  Izrada prototipa provodi se u vlastitom pogonu i uz nadzor inženjera koji su sudjelovali u projektiranju. Glavni cilj njegove izrade je verifikacija, a to je „*utvrđivanje značajki proizvoda u proizvodnim pogonima, a koji su bitni za njegovu funkciju te sigurnu i ispravnu upotrebu“.* [9]
- Realizacija nulte serije

  Realizacija i analiza nulte serije treba se izvršiti temeljito te svoj doprinos moraju dati djelatnici u razvoju, tehnolozi i djelatnici u proizvodnji i kontroli. Rezultati analize trebaju dati odgovor može li proizvoditi novi proizvod ili su potrebne izmjene.
- Validacija novog proizvoda

  Validacija je postupak provjeravanja i ocjenjivanja proizvoda, provjerava se dali odgovara zahtjevima proizvoda.

3.2. Kvaliteta u procesu nabave

Sustav upravljanja kvalitetom osigurava da nabavljeni proizvod zadovoljava odgovarajuće zahtjeve i ima odgovarajuću razinu kvalitete. Aktivnosti koje se odnose na proces nabave su: određivanje značajki proizvoda koji se nabavlja, odobravanje narudžbi i naručivanje, praćenje proizvoda tijekom isporuke, prihvaćanje proizvoda, stavljanje proizvoda u skladište ili proizvodnju te plaćanje naručenog proizvoda.

Kod nabavljanja proizvoda važno je imati nadzor nad tim proizvodom. Proizvodi koji imaju velik utjecaj na kvalitetu proizvoda nadzor je precizan i strog te proizvodi koji nemaju velik utjecaj na kvalitetu dovoljno je samo provjeriti je li isporučeno ono što je naručeno. Kod odabira dobavljača tvrtka mora biti sigurna odabire li pouzdanog dobavljača, odnosno može li isporučiti proizvod koji zahtjeva tvrtka. [9]

3.3. Kvaliteta u procesu proizvodnje

Svaki proizvod prije isporuke kupcu prolazi kroz nekoliko koraka kako bi se utvrdilo nema li pogreške u proizvodnji. Pogrešku je potrebno uočiti i otkloniti prije nego što proizvod dođe do kupca. Prilikom nadzora potrebno je pogledati nastanak pogreške, ali i troškove samog nadzora. Ako je u nadzor uključeno više ljudi, veća je mogućnost nastanka pogreške, stoga se uvode nadzorne opreme kako bi se smanjila mogućnost ljudske pogreške. Ali tu dolazi do troškova nadzora.

Ulazni nadzor provodi se sa različitih razina strogoće, moguće je provoditi 100%-tni nadzor koji podrazumijeva kontroliranje svakog koraka u procesu proizvodnje, isto tako moguće je odlučiti da se nadzor neće provoditi. Nadzor može biti neplanirani, za svaki uzeti uzorak te za svaki pojedini proizvod.

„Međufazna kontrola kvalitete ili kontrola u procesu je kontrola koja se provodi tijekom izvedbe procesa. Uloga međufaznog nadzora je praćenje, i prema potrebi, prilagodba proizvodnog procesa kako bi se zadovoljili postavljeni zahtjevi za proizvod.“ [9]

Završni nadzor provodi se pri završetku izrade proizvoda. Provodi ga osiguranje kvalitete te obavještava nadležne o završetku provedbe procesa i rezultatima nadzora.

Označavanje proizvoda provodi se kako ne bi došlo do zamjene proizvoda, da se u svakom trenutku može odrediti porijeklo proizvoda. Omogućava neprekidno praćenje materijala, sklopova ili proizvoda. Označavanje proizvoda vrši se od prijema proizvoda, tijekom cijelog procesa proizvodnje te do isporuke. Bitno je označavanje kako bi se proizvodi mogli razlikovati, ali i kako bi se omogućilo povezivanje s dokumentima, označile provjere prethodnih operacija i ponovna naručivanja proizvoda. Označavanje se provodi gdje je promjenjivo, za vrlo male proizvode oznaka se stavlja na kutiju u kojoj su zapakirani proizvodi.

3.4. Skladištenje, pakiranje i isporuka

U procesima proizvodnje organizacija koristi različite materijale, sirovine, poluproizvode ili nabavljene proizvode te je potrebno osigurati pravilno skladištenje, rukovanje i način isporuke.

Sa proizvodima i materijalima tijekom procesa proizvodnje rukuje se ručno ili pomoću sredstva unutarnjeg transporta. Prilikom rukovanja postoji opasnost od oštećenja proizvoda ili materijala te zbog toga trebaju djelatnici biti upoznati sa načinom rukovanja.

Uvjeti skladištenja trebaju zaštiti sirovine, poluproizvode i gotove proizvode od štetnog utjecaja okoliša i drugih čimbenika. Sa uvjetima skladištenja trebaju biti upoznati svi djelatnici koji rade u skladištu te se upute o skladištenju uvijek trebaju nalaziti pri ruci i ako je moguće na paketima ili sanducima. U skladištu je bitno označavanje proizvoda kako bi se osiguralo brzo pronalaženje.

Pakiranje proizvoda vrši se zbog zaštite proizvoda tijekom rukovanja, skladištenja i isporuke. Ambalaža ne smije utjecati na kvalitetu proizvoda i treba se koristiti odgovarajuća ambalaža. Bitno je da se na ambalaži nalaze oznake o sadržaju paketa, načinu rukovanja i skladištenja, te podaci o krajnjem roku valjanosti ako je potrebno.

Kod isporuke proizvoda važno je s kupcem dogovoriti uvjete koji se odnose na način pakiranja kako bi se proizvod što sigurnije isporučio. [9]

3.5. Važnost kupca u procesu

Usmjerenost organizacije prema kupcu je najvažnije načelo kvalitete, jer kupac želi proizvod određene kvalitete. Cilj svakog proizvođača je da kupac ostane zadovoljan i lojalan, iz tog razloga proizvođač mora prepoznati zahtjeve i sagledati kupčeve potrebe i očekivanja. Povećanje broja narudžbi osigurava poduzeću prodaju proizvoda i planiranje proizvodnje. Poduzeća koja prodaju proizvode trebaju imati pregled ugovora jer on smanjuje i uklanja nesporazume između proizvođača i potrošača.

Nakon prodaje proizvoda kupac zahtijeva na uslugama kao što su održavanje i popravak tijekom uporabe. Usluge mogu biti utvrđene ugovorom i navode se u ugovorima prilikom kupovine, te oprema s dogovorenim vijekom trajanja i takvi proizvodi imaju jamstveni rok u kojem je proizvođač odgovoran osigurati besplatnu zamjenu ili popravak.

Prilikom kupovine proizvoda dolazi do reklamacije kupaca i kupac se obraća prodavatelju da zamijeni proizvod, vrati novac ili otkloni nedostatak na proizvodu. Kupci očekuju da se na njihove zahtjeve o reklamaciju daju adekvatna rješenja. U rješavanju reklamacije treba se maksimalno i objektivno angažirati kako bi prodavatelj ispunio ono što kupac očekuje od reklamacije. [9]

4. Proizvodnja lijekova

Prema definiciji Zakona o lijekovima, lijek je: *„Svaka tvar ili kombinacija tvari prikazana sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi, ili svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili za postavljanje medicinske dijagnoze.“* [10]

Ljekovite se supstance u organizam mogu unijeti pomoću raznih oblika. Na izbor oblika utječe vrsta i mjesto bolesti, potreban terapijski učinak, stanje bolesnika i slično. Peroralno se unose tekuće oblici lijekova kao što su emulzije i suspenzije, te čvrsti oblici lijekova kao prašci, granulati, tablete i kapsule. Parenteralnom primjenom su obuhvaćene injekcijske otopine i suspenzije, infuzijske otopine. [11]

4.1. Sastav lijekova

Lijekovi su proizvodi prirodnog, biološkog ili sintetskog oblika koji se dobivaju laboratorijski ili industrijski, a upotrebljavaju se u obliku i pakiranju u kojem ih proizvođač stavlja u promet. Ljekoviti oblici mogu se podijeliti na oblike droga i tekuće, polukrute i krute ljekovite oblike. Oblici droga mogu biti: biljni prašci, čajevi, infuzi, ekstrakti i slično. U tekuće oblike spadaju: otopine za oči, grlo, uho i nos, vaginalne i dermatološke otopine, inhalacije, parenteralne otopine, kapi, emulzije, suspenzije, sirupi, losioni i drugo. Polukruti oblici mogu biti: masti, kreme, flasteri. Kruti oblici mogu biti: medicinski sapuni, prašci, pilule, tablete, dražeje, kapsule.

Lijek nastaje spajanjem djelatne tvari i raznih pomoćnih tvari. *„Djelatna tvar je tvar ili smjesa tvari namijenjena za proizvodnju lijeka koji postaje djelatni sastojak lijeka s farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili za prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze.“* [10] Pomoćne tvari su supstancije koje omogućuju oblikovanje lijekova, ali utječu i na djelovanje, stabilnost i osobine pripravka. Pomoćne mogu biti: Silicij-dioksid, magnezij-stearat, benzalkonij-klorid, kukuruzni škrob, laktoza, povidon. Konzervansi su stanični otrovi koji zaštićuju ljekovite pripravke od kvarenja i bolesnika od infekcija. Konzerviranje se vrši etanolom od 13. stoljeća, dok se u 19. stoljeću počinju koristiti spojevi fenola i benzojeve kiseline. Antioksidansi sprječavaju ili odgađaju oksidativni raspad ljekovitih supstanci i pomoćnih tvari. Dodaju se kao i oksidacijska zaštita ljekovitih. supstancija u vodenim otopinama ili za odgađanje užeglosti masnog medija u kojem se nalazi ljekovita supstancija. Ponekad se zaštita od oksidacije postiže ograničenjem količine zraka uporabom prokuhane vode, čuvanjem u tamnim bocama da nema utjecaj svjetlosti, čuvanjem na

hladnom mjestu te pri niskim pH-vrijednostima. Sladila su sintetske supstancije koje imaju veći stupanj slatkoće od saharoze, ali nemaju hranjivu vrijednost. Sladila prirodnog porijekla su: Glicirizin, steviozid, hesperidi, fruktoza, manitol i sorbitol. Najstarije sintetsko sladilo je saharin te je najmanje štetan i može se primjenjivati u velikim količinama. Arome se dodaju da se ublaži okus ljekovitog pripravka. Boje koje se koriste za ljekovite pripravke mogu biti prirodne i sintetske. Neke od prirodnih boja su: Karotini i karotinoidi (žuto), betain (crveno), karamel (crveno-smeđe), klorofili i bakarni kompleks klorofila (zeleno). [11]

4.2. Proizvodnja tekućih lijekova

Otopine sadrže jednu ili više supstancija koje su otopljene u odgovarajućem otapalu te se koriste za vanjsku i unutarnju upotrebu. Otopine nastaju fizikalnim otapanjem, izrađuju se izravnim otapanjem ljekovitih supstancija u nekom otapalu. Ako je supstancija lako topiva potrebno ju je samo promućkati, teže topive supstancije potrebno je usitniti, a termostabilne otapati uz zagrijavanje. Otopine se dijele na: Otopine za oči, uho i grlo, rektalne, vaginalne i dermatološke otopine, te aromatske vode i inhalacije. Za izradu otopina koristi se pročišćena voda. Pročišćena voda se dobiva destilacijom ili demineralizacijom pitke vode. Destilacijom uklanjamo mineralne tvari i nečistoće iz vode. Otopine se još mogu izrađivati pomoću etanola, glicerola, propilenglikola, biljnih ulja, estera i drugo. Etanol nastaje fermentacijom šećera uz pomoć kvasca. To je bezbojna, hlapiva i lako zapaljiva tekućina koja se koristi kao otapalo i sredstvo za ekstrakciju, dezinfekciju i za izradu alkoholnih pića. [12] Glicerol je trovalentni alkohol te je slatkog okusa, a dobiva se fermentacijom šećera ili sintetski iz propilena. Kao zamjena za glicerol se koristi propilenglikol. Biljna ulja koja se koriste najčešće su: Maslinovo, suncokretovo, ricinusovo, kikirikijevo i sezamovo. Ulja su esteri viših masnih kiselina i trovalentnog alkohola glicerola.

Emulzija je smjesa dviju tekućina koje se međusobno ne miješaju. To je nestabilna smjesa jer se ubrzo nakon miješanja razdvoja na slojeve. Da bi se postigla stabilnost i olakšala izrada dviju tekućina koje se ne miješaju, upotrebljavaju se emulgatori. *„Emulgator je tvar koja raspršuje jednu supstanciju u drugoj u obliku sitnih kapljica. Emulgator posjeduje dvostruki afinitet za vodu i ulje i time osigurava stvaranje emulzije.“* [13] Da bi emulzija ostala što dulje stabilna, disperzna faza mora ostati što duže jednolika i fino raspoređena u disperznom sredstvu. Ako je gustoća disperzne faze manja od gustoće disperznog sredstva ili ako je gustoća disperzne faze veća od gustoće disperznog sredstva, sredstva emulzija će biti stabilnija. Postupak izrade emulzija:

- Emulgator se otapa u fazi u kojoj je topiv (vanjskoj fazi) i u tu otopinu se postupno dodaje unutarnja faza.

- Emulzije se pri manjim napetostima površine mogu izrađivati mućkanjem u bocama ili pomoću tarionika. Pri emulgiranju postoji optimalna brzina miješanja, na početku miješanja smanjuje se promjer kuglica dispergirane faze i nakon jedne do pet minuta postiže se granična vrijednost. Brzina miješanja ne smije biti prevelika kako ne bi došlo do razbijanja emulgatorskog sloja.

Suspenzije su grubodisperzijski sustavi u kojima disperznu fazu čini čvrsta supstancija koja je netopiva ili teško topiva. Suspenzije su nestabilni pripravci, te kako bi bila suspenzija stabilnija za izradu suspenzija se koriste mikronizirane supstancije koje se sporije talože. Kod izrade suspenzija čvrsta supstancija se usitni na željenu veličinu čestica i ako je potrebno prosija te se postupno dodaje količini tekućine.

Sirupi su tekući pripravci slatkog okusa, moraju biti bistri, te guste i viskozne konzistencije. Kratkotrajnim mućkanjem sirupi daju homogenu i jednoličnu suspenziju bez taloga. Sirupi se dobivaju otapanjem saharoze, drugih šećera i sastojaka u vodi, prokuhanim i procijeđenim sokovima. Otopina se zagrije do vrenja i kuha dvije minute te se odstrani sa površine pjena i doda konzervans ako je propisan. Vruća otopina se dopuni vrelom vodom do propisane mase. Ako je potrebno otopina se procijedi ili filtrira u sterilizirane boce i zatvori.

Losioni su tekući pripravci lijekova u obliku otopina, emulzija ili suspenzija koji se primjenjuju izvana za premazivanje bolesne kože. [11]

4.3. Proizvodnja polukrutih lijekova

Polukruti oblici lijekova služe uglavnom za vanjsku uporabu, za liječenje bolesne i ozlijeđene kože i sluznice, te se još koriste za zaštitu od vanjskih utjecaja ili isušivanja zdrave kože. Za oblikovanje lijekova se koriste podloge koje su i same djelatne pa imaju dominantnu ulogu u uspjehu ili neuspjehu djelovanja. Podloge su sebi sadrže više jednostavnih pomoćnih tvari kao što su: antioksidansi, konzervansi, emulgatori i drugo.

Konzistencija je najznačajnija osobina kod ljekovitih masti. Kod povećanog udjela praškastih supstancija mast je konzistentnija, a voda i druge supstancije topive u masnoj podlozi snižavaju konzistenciju. Ljekovite masti se mogu podijeliti na: Mast-otopine, mast-emulzije i mast-suspenzije.

Mast-otopine se izrađuju tako da se podloga rastali na što nižoj temperaturi i u otopljenu podlogu se dodaje usitnjena ljekovita supstancija uz neprekidno miješanje. Nakon što se čvrsta tvar potpuno otopi smjesa se miješa do hlađenja.

Mast-emulzije izrađuju se tako da se rastale podloga i emulgator te se dodaje vodena otopina ljekovite supstancije koja je zagrijana na temperaturu taline uz neprekidno miješanje. Dobivena smjesa se miješa sve do hlađenja.

Mast-suspenzija izrađuje se tako da se prvo pripremi koncentrat - ljekovita supstancija što sitnijih čestica usitni s istom ili dvostrukom količinom rastaljene podloge, odnosno njezine pomoćne tvari. Zatim se ljekovita supstancija još više usitnjuje te se postupnim dodavanjem podloge izrađuje homogeni pripravak. [11]

4.4. Proizvodnja krutih lijekova

Ljekoviti čepići se prerađuju s podlogama koje se teže tale i lagano otpuštaju ljekovitu supstancu.

Čestice praška razlikuju se po obliku, veličini i masi. Praškaste supstancije dobivaju se usitnjavanjem na različitim mlinovima. Prašci su čvrsti ljekoviti oblici sastavljeni od ljekovitih supstancija ili droga, sa dodatkom ili bez dodatka pomoćne tvari te propisane usitnjenosti. Prašci se izrađuju tako da se ljekovite supstancije i pomoćna sredstva suše u sušioniku na 105 ^{o}C, usitne na određeni stupanj usitnjenosti i jednolično izmiješaju.

Pilule su ljekoviti oblici okruglog oblika i plastičnih osobina za peroralnu primjenu. Pilule se izrađuju klasičnim postupkom ali se mogu izraditi i postupkom kapi. Klasičnim postupkom se plastična smjesa izrađuje u tarioniku miješanjem usitnjenih ljekovitih supstancija i pomoćnih tvari te se gnječi uz dodatak sredstva za vezivanje sve dok se ne dobije jednolična smjesa. Iz smjese se oblikuje kugla i razvalja u valjak na jednake dijelove te se pilularom podijeli na jednake dijelove.

Tablete su dozirani pripravci u obliku okruglih, valjkastih i četvrtastih pločica, ravnih ili ispupčenih površina i oštrih ili zaobljenih bridova. Tablete se izrađuju od jedne ili više ljekovitih supstancija uz dodatak pomoćnih tvari. Pomoćne tvari su sredstva za dopunjavanje, vezivanje, raspadanje, bojenje, poboljšanje okusa. [11]

5. Praktični dio

Promatrano poduzeće u ovom radu je farmaceutska industrija Belupo sa sjedištem u Koprivnici. Belupo je jedna od najvećih farmaceutskih industrija u Hrvatskoj osnovana 1971. godine u Ludbregu. Danas trenutno radi oko 1300 ljudi u Belupu. Belupo proizvodi lijekove koji se izdaju na recept i bezreceptne lijekove. Posjeduje tri tvornice, tvornica za proizvodnju krutih lijekova, tvornica za proizvodnju polukrutih lijekova i tvornica za proizvodnju tekućih lijekova. Skladišta omogućuju brzu i fleksibilnu isporuku robe prema propisanim zahtjevima na nova i postojeća tržišta.

Kontrola kvalitete bavi se uzorkovanjem, analiziranjem svih gotovih proizvoda, sirovina, ambalaže, te praćenjem uvjeta u proizvodnji. Kontrola kvalitete ima ključnu ulogu u donošenju odluka koje se odnose na kvalitetu proizvoda. Sektor kontrola kvalitete dijeli se na nekoliko odjela, Kemijski i instrumentalni laboratorij, Mikrobiološki laboratorij, Kontrola ambalaže, Operativno tehnološka kontrola i Stabilnost. Ulaz u laboratorije kao i ulaz u prostore tvornice, strogo je kontroliran pomoću kartica za ulaz. Svaki djelatnik dužan je pridržavati se pravila i korištenja zaštitne odjeće i obuće. Uzorci lijekova koji dolaze na analizu nalaze se u zatvorenim bočicama, a kreme i masti dolaze u tubama i kutijama sa uputama. Na svakom uzorku nalazi se serija, partija provjere i tržište za koje je namijenjen. Svaka bočica sadrži dovoljan broj tableta potrebnih za ispitivanje dvije kompletne analize.

5.1. Pravila ponašanja i rad u laboratoriju

Prilikom ulaska u garderobe laboratorije, djelatnik se prijavljuje karticom za ulaz, te je dužan ostaviti svoju osobnu odjeću i obuću u ormariću predviđenom za osobne stvari i uzeti radnu odjeću i obuću. Prije ulaska u laboratorije djelatnik obavezno pere ruke i dužan je pridržavati se propisanih higijenskih pravila o nošenju radne obuće i odjeće, te kretanja unutar laboratorija. U laboratorije je zabranjeno unositi i konzumirati hranu i piće, lijekove za osobnu primjenu, pušiti te sredstva koja nisu namijenjena za rad.

Tijekom rada u laboratoriju, djelatnik je dužan koristiti zaštitne rukavice, zaštitne naočale, masku, te nositi zakopčanu kutu. U laboratoriju se nalazi ormarić za prvu pomoć koji je dostupan svima ukoliko se dogodi lakša ozljeda. Hodnici su označeni evakuacijskim putevima koji vode u izlaz iz laboratorija, kako bi prilikom požara svi djelatnici brzo i sigurno napustili zgradu. U laboratoriju se nalazi protupožarni aparat i svaki djelatnik je upoznat s njegovim korištenjem.

Svi instrumenti koji se koriste za pripremu analiza umjeravaju se jednom godišnje od strane osoba odgovornih za to. Isto tako, neki od instrumenata, svakog radnog dana se kalibriraju i

provjeravaju (kalibracija pH-metra, provjera vage). Kalibracija instrumenata se vrši kako bi se provjerila točnost rezultata. Uređaj za mjerenje pH vrijednosti je pH-metar na kojem se nalazi elektroda koja je uronjena u otopinu koja se ispituje. Elektroda se čuva u otopini za čuvanje koja se naziva 3M KCl (3 molarni kalij klorid), a dobiva se tako da se molarna masa KCl-a pomnoži sa 3. Molarna masa se učita sa naljepnice na kemikaliji, te se odvaže zadana težina i prenese u odmjenu tikvicu od 1000ml, otopi i dopuni pročišćenom vodom do oznake. Kalibracija pH-metra vrši se sa nekoliko pufera, pufer pH 1, pufer pH 4, pufer pH 7, pufer pH 10 i pufer pH 12. Puferi su otopine koje imaju određenu pH vrijednost, ali se njihova pH vrijednost može mijenjati dodavanjem kiseline ili lužine. U kiselim otopinama pH vrijednost je uglavnom do 7, a u lužnatim od sedam na dalje, te u čistoj vodi i neutralnim otopinama pH je jedak 7.

Na pH-metru se podešavaju samo vrijednosti unutar granica kalibracije, npr. ako je pH-metar kalibriran puferom pH 7, a želimo podesit pH na 8, postoji mogućnost da rezultati neće biti točni. U tom slučaju otopini se podešava pH na pH-metru koji je kalibriran puferom većim od vrijednosti 8.



.

Slika 6: pH-metar [14]

Isto tako, svakog radnog dana se provjeravaju i vage radi točnosti rezultata. Vage se provjeravaju utezima, te njihova masa treba odgovarati zahtjevima. Vage su instrumenti pomoću kojih se mjeri težina, a izračunava masa. U laboratoriju se nalaze analitičke i tehnološke vage. Analitičke vage koriste se za precizno određivanje težine, dok se tehnološke vage koriste za manje precizne težine. Analitičke vage su smještene u staklene ormariće koji ih štite od prašine i zračnih

struja koje mogu poremetiti položaj ravnoteže. Svaka vaga treba biti stabilna, točna i precizna. Prilikom svakog vaganja bitno je provjeriti dali je vaga nivelirana odnosno u horizontalnom položaju. To se provjerava libelom kružnog oblika koji se nalazi na postolju vage, a horizontalni položaj se postiže okretanjem nožice na vijak. Uz svaki instrument postoji dnevnik rada u koji se upisuje analitičar koji ga koristi. Predmeti (kemikalije, uzorci lijekova, standardi) koji se važu nikada se ne stavljaju direktno na vagu, već u posudicu, lađicu ili čašicu.



Slika 7: Analitička i tehnološka vaga [15]

Poslovi se obavljaju odgovorno i u skladu s pisanim i odobrenim postupcima koji su opisani u SOP-ovima (standardni operativni postupci) i RUP-ovima (radne upute). Sve analize se obrađuju prema analitičkim metodama i specifikacijama. Svaki proizvod ima svoju specifikaciju, na njemu se nalazi naziv tržišta za koje se taj proizvod proizvodi. U specifikaciji se nalazi popis analitičkih metoda i parametara koji se obrađuju na proizvodu, te se uz navedeno tržište uzima odgovarajuća analitička metoda.

Tijekom provođenja analize, analitičar vodi dnevnik rada paralelno uz provođenje analize u koji zapisuje sve podatke tokom radnog dana i lijepi isprinte sa instrumenata uz potpis. Svi podaci se unose kronološki i analitičar na kraju radnog dana verificira svoje podatke potpisom. Provjeru svih rezultata obavlja drugi tehničar, tehnolog ili rukovoditelj na kraju radnog dana potpisom i datumom. Svaki analitičar dužan je voditi svoj dnevnik rada i biti upoznat s pravilima vođenjem dnevnika rada, pažljivo rukovati njime, zaštititi ga od oštećenja, te nikako ne iznositi izvan organizacije.

Kemikalije koje se koriste za analize su krute i tekuće. Sa kemikalijama treba rukovati oprezno, te koristiti zaštitnu opremu, kao što su rukavice, maska, naočale. Djelatnici se trebaju osigurati pri

rukovanju sa kemikalijama da ne ugoze svoje zdravlje i zdravlje drugih, te da ne prouzroče štete u okolišu. Otopine koje se pripremaju sa opasnim kemikalijama, pripremaju se u digestoru. Digestor je ugrađeni ormar koji mora imati svaki laboratorij za izvođenje kemijskih postupaka i pokusa koji su opasni za zdravlje čovjeka. Na digestoru se nalazi ventil koji tjera opasne plinove kroz sustav za prozračivanje. [16]

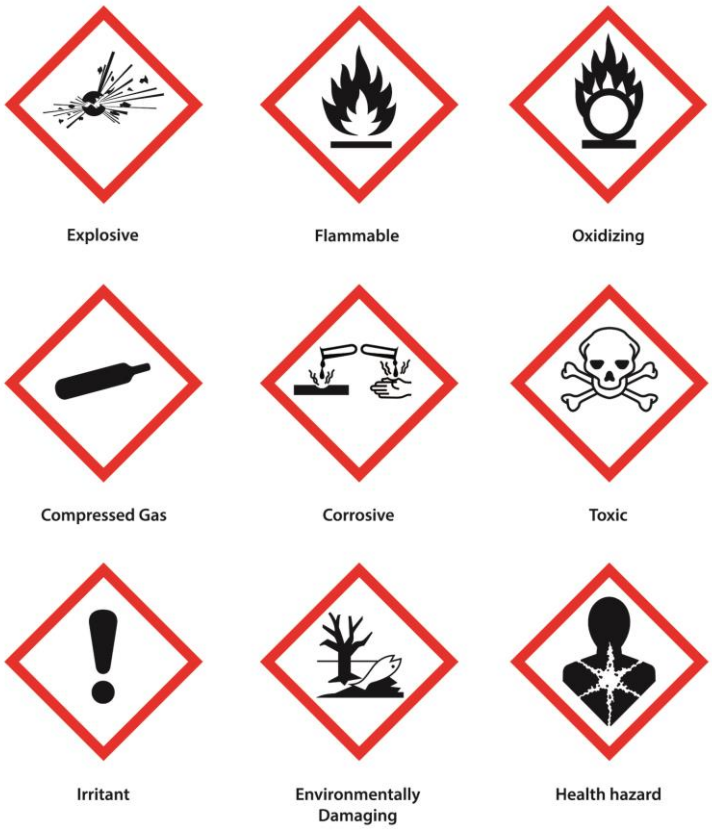
Kemikalije se čuvaju u ormaru za čuvanje kemikalija ili prostoriji predviđenoj samo za čuvanje kemikalija. Vrlo otrovne kemikalije se čuvaju pod ključem, a ključ se nalazi kod odgovorne osobe koja ga izdaje na zahtjev djelatnika i evidentira datum izdavanja ključa uz svoj potpis, te potpis djelatnika koji zaprima ključ. Kod otvaranja nove kemikalije potrebno je odrediti rok valjanosti kemikalije. Rokovi valjanosti se dodjeljuju ovisno o svojstvima kemikalije. Higroskopnim i lako-hlapivim kemikalijama se dodjeljuje rok valjanosti 6 mjeseci od datuma otvaranja. Ostalim kemikalijama se dodijeli tako da se na kartici kemikalije pročita datum proizvodnje i datum krajnje upotrebe, te se dodijeli datum pola od toga roka.

Kod otvaranja nove kemikalije postupak je takav da se u registratoru upiše datum uzimanja kemikalije i potpis, te se dodijeli rok valjanosti. Kada se kemikalija potroši boce se odlažu u kutije, a kemikalija se otpisuje u registratoru s datumom kojim je potrošena. Svaka kemikalija na sebi sadrži naziv, piktograme opasnosti i znakove opasnosti.

Kemikalije se dijele na:

- Eksplozivne kemikalije: To su krute, tekuće, u obliku paste ili želatinastih kemikalija koje mogu reagirati egzotermno i u odsutnosti kisika iz zraka, koje se brzo razvijaju u plinove, pod određenim uvjetima eksplodirati.
- Oksidirajuće kemikalije: Kemikalije koje uzrokuju jako egzotermne reakcije kada su u dodiru s drugim tvarima.
- Vrlo lako zapaljive kemikalije: Tekuće kemikalije, koje imaju vrlo nisku točku paljenja i nisko vrelište, plinovite tvari koje su zapaljive u dodiru sa zrakom na običnoj temperaturi i tlaku.
- Lako zapaljive kemikalije: Čvrste kemikalije koje se mogu lako zapaliti u kratkom kontaktu s izvorom paljenja, tekuće kemikalije, koje imaju vrlo nisku točku paljenja, kemikalije koje u dodiru s vodom ili njegove vodene pare u opasnim količinama ispuštaju zapaljive plinove.
- Zapaljive kemikalije: Kemikalije koje imaju nizak stupanj plamišta.
- Vrlo otrovne kemikalije: Kemikalije koje, kada se proguta, udiše ili apsorbira kroz kožu u vrlo malim količinama uzrokuju smrt ili akutnog ili kroničnog oštećenja zdravlja.

- Otrovne kemikalije: Kemikalije koje, kada se proguta, udiše ili apsorbira kroz kožu u niskim količinama uzrokuju smrt ili akutnog ili kroničnog oštećenja zdravlja.
- Štetne kemikalije: Kemikalije koje, kada se proguta, udiše ili apsorbira kroz kožu mogu uzrokovati smrt ili akutnog ili kroničnog oštećenja zdravlja.
- Nadražujuće kemikalije: Kemikalije koje nisu nagrizajuće, ali u neposrednom, dužem ili ponovljenom dodiru s kožom ili sluznicom, mogu uzrokovati upalu.
- Kancerogene kemikalije: Kemikalije koje se mogu lako progutati, udahnuti ili apsorbirati kroz kožu, mogu izazvati rak ili povećati njegovu učestalost. [17]



Slika 8: Piktogrami opasnosti [18]

U laboratoriju se koriste primarni i sekundarni referentni standardi koji još dolaze pod nazivom poredbene tvari. Primarni referentni standardi su kemijske tvari koje posjeduju stupanj čistoće koji odgovara njihovoj namjeni, te se prihvaćaju bez dodatne provjere. U kategoriju primarnih referentnih standarda spadaju standardi europske, britanske i američke farmakopeje.

Sekundarni referentni standardi ili kućni radni standardi su kemijske tvari čija je kvaliteta određena i provjerena usporedbom sa primarnim referentnim standardima, a koriste se za svakodnevna rutinska ispitivanja u laboratoriju.

Kod rada sa poredbenim tvarima treba osigurati njihovu stabilnost tijekom upotrebe. Uvjeti čuvanja određeni su u farmakopejama (knjiga u kojoj se nalaze zahtjevi izvedbe i provjere kvalitete lijekova), od strane proizvođača ili su dokazani iskustvom da poredbena tvar zahtjeva posebne uvjete čuvanja. Poredbene tvari čuvaju se na sobnoj temperaturi, u hladnjaku, ledenici ili eksikatoru. Za sve poredbene tvari vodi se evidencija u obliku kartica koje se nalaze u registratoru, te je uz svaku karticu priložen važeći certifikat. Kartice sadrže podatke o pojedinoj poredbenoj tvari, a služe za praćenje količine poredbene tvari te su dokaz o sljedivosti trošenja nekog standarda. Zadaća analitičara je nakon vaganja zatvoriti poredbenu tvar aluminijskim čepom i vratiti na predviđeno mjesto za čuvanje poredbenih tvari, te otpisati poredbenu tvar u kartici upisujući datum vaganja, potrošenu količinu, preostalu količinu, namjenu i korištenje potvrditi potpisom.

Prije otvaranja poredbene tvari ili kemikalije koja se čuva u hladnjaku ili ledenici potrebno je ostaviti da se uravnoteži na sobnu temperaturu. Prilikom vaganja uzima se približna količina zadanoj masi, te se ostatak na špatuli nikad ne vraća u bocu zbog mogućnosti zagađenja.

Svaka analiza zahtijeva laboratorijsko suđe koje je propisano u analizi, a zadaća analitičara je da uvijek uzme čisto i suho suđe, te suđe koje nije oštećeno. Treba voditi računa da se uvijek uzima odmjerno suđe volumena koji je propisan u analitičkoj metodi. Nakon završetka analize suđe se ispire vodovodnom vodom i odlaže na mjesto predviđeno za prljavo suđe.

5.2. Kontrola kvalitete lijekova

Ispitivanje lijekova u instrumentalnom laboratoriju provodi se pomoću HPLC uređaja. HPLC (engl. *High performance liquid chromatography*) je tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti. Tekućinska kromatografija je oblik kromatografije gdje stacionarna faza ispunjava usku cijev ili kromatografsku kolonu kroz koju se kreće mobilna faza pod utjecajem tlaka. Kromatografija je fizikalna metoda koja se koristi za razdvajanje smjesa, a sastojci koji se razdvajaju raspodjeljuju se između stacionarne i mobilne faze. Stacionarna ili nepokretna faza je krutina ili tekućina. Mobilna faza ili pokretna faza je plinska kromatografija i tekućinska kromatografija. [19]

U instrumentalnom laboratoriju provode se analize gdje se ispituje:

- Sadržaj aktivne tvari u proizvodu, što znači u proizvodu se mora nalaziti određena količina aktivne tvari koja je propisana u zahtjevima. Određivanje sadržaja ispituje se na dvije probe. Kod analize sadržaja za tablete izračunava se prosječna masa. Prosječna masa se izračunava tako da se izvaže 10 zasebnih tableta, te se zbroje svi rezultati i podijele sa brojem rezultata, odnosno sa 10.

Tablica 1: Prosječna masa tableta

Uzorak 1	Uzorak 2	Uzorak 3	Uzorak 4	Uzorak 5	Uzorak 6	Uzorak 7	Uzorak 8	Uzorak 9	Uzorak 10
101,39	100.97	100.08	99,74	102,56	100,62	101,30	100,12	99,65	100,21

X=(101,39 + 100,97 + 100,08 + 99,74 + 102,56 + 100,62 + 101,30 + 100,12 + 99,65 + 100,21) / 10 = 100,66mg

- Oslobađanje aktivne tvari, odnosno dali se tableta otopila u određenom vremenskom razdoblju. Ispitivanje se mjeri pomoću aparata za oslobađanje aktivne tvari (engl. *Dissolution apparatus*) na kojem se nalazi šest čaša u koje se ulijeva zadana količina otopine i u čaše se uranjaju lopatice ili košarice koje se okreću određenom brzinom.



Slika 9: Dissolution apparatus [20]

- Srodne tvari ili određivanje onečišćenja propisanih u zahtjevima. U zahtjevima se nalazi popis onečišćenja koja su identificirana u proizvodima. Onečišćenja mogu nastati tijekom procesa proizvodnje ili skladištenja aktivnih tvari.
- Ujednačenost doznih jedinica. Analizira se na 10 zasebnih tableta kako bi se utvrdilo da tablete sadrže određeni postotak aktivne tvari koji je propisan u zahtjevima.

Uzorci lijekova koji dolaze na analizu mogu biti kruti, tekući ili polukruti lijekovi, te sirovine koje ulaze u proizvod kao aktivna tvar. Priprema svake analize sastoji se od mobilne faze, poredbenih otopina i ispitivanih otopina, te kod nekih analiza otopina za identifikaciju pikova i otopina za pogodnost sustava. Mobilna faza je smjesa dviju ili više otopina koja se kreče pod utjecajem tlaka kroz kromatografsku kolonu noseću uzorak koji se razdvaja. Poredbene otopine se sastoje od osnovnih otopina gdje se koriste primarni i sekundarni referentni standardi pomoću kojih se uspoređuju ispitivani proizvodi.

Kod pripreme uzoraka krutih proizvoda, ovisno o analizi, ako se važu cijele tablete, prilikom otapanja tableta važno je da se sve tablete otope. Ako analiza zahtijeva usitnjene tablete, uzima se određeni broj tableta i homogenizira se u tarioniku, te se obraća pozornost da nema komadića tableta i da prah ne izlazi iz tarionika prilikom homogeniziranja. Homogeniziranje tableta izvodi se pažljivo i precizno. Kod vaganja uzorka prah se lagano promiješa u tarioniku i ono što se zagrabi špatulom ide u lađicu koja se nalazi na vagi. Važno je da nema potresanja špatule prije nego ide u lađicu, jer kod potresanja aktivne čestice padnu na dno i rezultati su niži. Vagnuti uzorak u lađici prenosi se u tikvicu tako da su tikvica i lađica u vodoravnom položaju te se lagano uzorak usipava i tikvica vraća u okomit položaj. Lađica se obavezno dobro ispere otapalom da sve čestice koje se nalaze u lađici uđu u tikvicu.



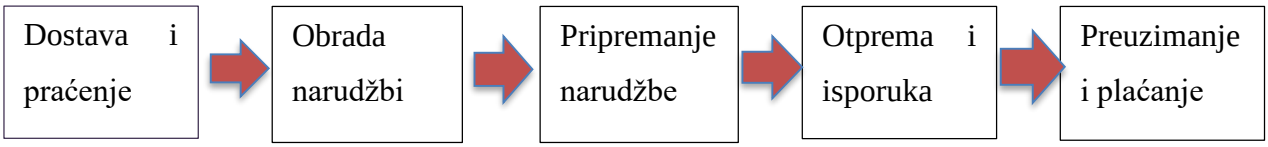
Slika 10: Homogeniziranje tableta [21]

Polukruti proizvodi dolaze u tubama i važu se direktno u tikvicu jer se kod vaganja u lađicu ili čašu ne može dobro isprati i dolazi do gubitaka u rezultatima. Kod vaganja u tikvicu treba obratiti pozornost da proizvod ne dotakne grlo tikvice. U tikvicu se dodaje organsko otapalo te se mučka kako bi se uzorak otopio.

Tekući proizvodi dolaze u staklenim i plastičnim bočicama. Uzorak se također važe u tikvice jer se iz čaše ne može detaljno isprati. Prije početka vaganja svaka bočica se mučka kako bi se sadržaj promiješao. Uzorak se uzima pipetom i ispušta u tikvicu određena količina. Kod dodavanja otapala važno je isprati grlo tikvice da se ispere uzorak koji se nalazi iznad oznake na tikvici.

5.3. Primjena logistike u laboratoriju

U laboratoriju se koristi mnogo kemikalija, standarda kojima se uspoređuje analiza, velika količina laboratorijskog suđa za pripremu analiza. Analitičar mora imati odgovarajuća sredstva za rad, a da ima odgovarajuća sredstva svi standardi, kemikalije i suđe moraju biti nabavljeni u pravo vrijeme. Tijek narudžbi uključuje dostavu narudžbi i praćenje njihova izvršenja, obradu narudžbi, pripremanje narudžbe, otprema i isporuka naručene robe, i preuzimanje i plaćanje naručene robe.



Slika 11: Tijek narudžbe

Prilikom naručivanja ispunjava se nalog koji se šalje u odjel Nabave. Odjel Nabave odgovoran je za provjeravanje jesu li narudžbe ispravno ispunjene, odgovara li roba standardima i dali dobavljači izvršavaju svoje obaveze na odgovarajući način. Zadaća nabave je osigurati da roba stigne na pravo mjesto u odgovarajućim količinama.

Tijekom transporta roba mora biti osigurana od oštećenja i gubitaka, te ukoliko je propisano da se roba čuva na niskim temperaturama osigurati prijevoz robe u rashladnim uređajima ili robu pakirati u posebne kutije sa ledom. Kod zaprimanja narudžbe provjerava se njena točnost.

Poredbene tvari i kemikalije koje se koriste u pripremi analiza u laboratorije se zaprimaju zapakirani u kutijama. Sve poredbene tvari koje se zaprime trebaju se upisati u kartice. U karticu se upisuje datum primitka, količina te se provjerava odgovara li serija i stupanj čistoće važećem certifikatu i pospreme se na odgovarajuće mjesto koje je propisano na kartici u uvjetima čuvanja. Kemikalije koje se zaprime upisuje se stanje kemikalija u kartice i pospreme se u ormare za čuvanje kemikalija.

Vrsta posla u laboratoriju je takva da svakodnevno ima velika količina otpada, od papira za brisanje, stakla, ambalaže, otpadnih uzoraka. Posebno se razvrstava onečišćeni papir, papir od brisanja ruku, karton, plastika, staklo, aluminij. Prilikom zbrinjavanja, otpadni uzorci se razvrstavaju na kruti, polukruti i tekući otpad. Svi uzorci nalaze se u ormaru sa uzorcima i čuvaju se mjesec dana nakon završetka analize. Kada je analiza vrednovana, nakon mjesec dana uzorci se razvrstavaju u kutije za kruti, polukruti i tekući otpad, za tekući otpad posebno se razvrstavaju uzorci u staklenoj ambalaži i plastičnoj ambalaži, antibiotici se razvrstavaju u posebnu kutiju.

Svaki uzorak se prekriži i stavi u odgovarajuću kutiju, te kod krema i masti svaka kutija i uputa se potrga i uzorak prekriži. Kutije sa uzorcima ne smiju biti teže od 15 kilograma ako ih prenosi žena, te 25 kilograma ako ih prenosi muškarac. Zbrinjavaju se i kemikalije sa proteklim rokom valjanosti. Otpad se šalje na uništavanje uz prijavu u odjel Zaštite okoliša.

U laboratoriju se koristi suđe, vialice i čepovi za HPLC aparate, različiti filteri. Postoji suđe koje se koristi više u pripremi analiza i zbog toga postoji veća mogućnost od lomljena. U ormarima uvijek nalazi rezervnog suđa koje se može u svakom trenutku raspakirati i koristiti. Kod naručivanja provjerava se ima li svih vrsta rezervnog suđa te se naručuje ono koje se najviše koristi i one vrste suđa kojeg više nema u rezervi.

6. Zaključak

Kontrola kvalitete je važna organizacijska cjelina u svakom poduzeću. Kupci žele što kvalitetniji proizvod uz odgovarajuće troškove. Da bi proizvod postigao određeni udio kvalitete, kontrola se vrši u svim procesima od nabave sirovina, u procesu proizvodnje do pakiranja, skladištenja i isporuke kupcu. Nabava odgovarajućih sirovina važan je proces za proizvodnju kvalitetnijeg proizvoda.

Svaki lijek prije isporuke prolazi kroz određene parametre ispitivanja. Sastav lijekova sadržava određeni postotak djelatne tvari koja je propisana u zahtjevu. U sastav lijekova ulaze aktivne tvari i pomoćne tvari koje formiraju sastav lijekova. Različiti parametri ispitivanja određuju se zbog ispitivanja svih tvari koje ulaze u sastav lijekova kako bi se potvrdilo da se u proizvodu nalazi određena količina aktivne tvari koja je propisana, ali i pomoćnih tvari koje se nalaze u sastavu lijekova.

U ovom radu prikazan je način ispitivanja uzoraka lijekova, način rada u laboratoriju i pravila ponašanja unutar laboratorija. Ispitivanje lijekova treba biti precizno i točno jer se ispitivanjem dokazuje sastav lijekova propisan u zahtjevu. Svaka analiza provodi se na određeni način, ima različito vrijeme trajanja ovisno o broju ispitivanih proizvoda, a svima je zajedničko da rezultati pridonose boljoj kvaliteti lijekova.

U Varaždinu, _____

Potpis_____

7. Literatura

[1] Ž. Kondić, L. Maglić, D. Pavletić, I. Samardžić: Kvaliteta 1, 2018, str. 3, 4, 5, 7, 21-26
[2] I. Bakija: Kontrola kvalitete, 1978, str. 13
[3] B. Klaić: Veliki rječnik stranih riječi, 1968, str. 738
[4] N. Injac: Mala enciklopedija kvalitete, 1. dio, 1998, str. 64
[5] I. Andrijanić, K. Buntak, M. Bošnjak: Upravljanje kvalitetom s poznavanjem robe, 2012, str. 17 i 18,
[6] http://svijet-kvalitete.com/index.php/upravljanje-kvalitetom/1255-ishikawa-dijagram (Dostupno dana: 18.09.2019.)
[7] Ž. Kondić, L. Maglić, D. Pavletić, I. Samardžić: Kvaliteta 3, 2018., str. 122 - 124
[8] http://www.poslovni.hr/leksikon/paretova-analiza-1475 (Dostupno dana: 18.09.2019.)
[9] Ž. Kondić, L. Maglić, D. Pavletić, I. Samardžić: Kvaliteta 2, 2018, str. 133 – 193
[10] https://www.zakon.hr/z/399/Zakon-o-lijekovima (Dostupno dana: 28.08.2019.)
[11] R. Senjković: Osnove oblikovanja lijekova
[12] https://hr.wikipedia.org/wiki/Etanol (Dostupno dana: 29.08.2019.)
[13] https://www.eau-thermale-avene.com.hr/novosti/201404211705/emulgator (Dostupno dana: 29.08.2019.)
[14] http://www.frank-adriatic.hr/kategorije/laboratorijska-oprema-ph-metar/160 (Dostupno dana: 30.09.2019.)
[15] http://www.marco.hr/proizvodi/vage/vage_lab_Pioneer.htm (Dostupno dana: 30.09.2019.)
[16] https://hr.wikipedia.org/wiki/Digestor (Dostupno dana: 13.04.2019.)
[17] https://sl.wikipedia.org/wiki/Kemikalija (Dostupno dana: 15.04.2019.)
[18] https://atomium.hr/author/atomium/ (Dostupno dana: 30.09.2019.)
[19] https://hr.wikipedia.org/wiki/Teku%C4%87inska_kromatografija_visoke_djelotvornosti (Dostupno dana: 02.09.2019.)
[20] https://www.agilent.com/en/products/dissolution/apparatus/708-ds-dissolution-apparatus (Dostupno dana: 30.09.2019.)
[21] https://edutorij.e-skole.hr/share/proxy/alfresco-noauth/edutorij/api/proxy-guest/f0629a95-783d-4483-8112-d8cef5c07323/kemija-7/m04/j04/index.html (Dostupno dana: 30.09.2019.)

Popis slika

Slika 1: Podjela troškova [5] 6
Slika 2: Ravnoteža položaja troškova kvalitete [5] 7
Slika 3: Ishikawa dijagram [7].....8
Slika 4: Pareto dijagram [7].....9
Slika 5: Histogram [7] 10
Slika 6: pH-metar [14].....20
Slika 7: Analitička i tehnološka vaga [15].....21
Slika 8: Piktogrami opasnosti [18] 23
Slika 9: Dissolution apparatus [20] 25
Slika 10: Homogeniziranje tableta [21].....27
Slika 11: Tijek narudžbe.....28

Popis tablica

Tablica 1: Prosječna masa tableta…….31

Sveučilište Sjever

SVEUČILIŠTE SJEVER

IZJAVA O AUTORSTVU
I
SUGLASNOST ZA JAVNU OBJAVU

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, MARTINA IVANČIĆ *(ime i prezime)* pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (*obrisati nepotrebno*) rada pod naslovom PRIPREMA ANALITA KRVNIH, POLUKRVNIH I TJELESNIH TJELESKOVA *(upisati naslov)* te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:
(upisati ime i prezime)

Ivančić Martina
(vlastoručni potpis)

Sukladno Zakonu o znanstvenoj djelatnost i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Ja, MARTINA IVANČIĆ *(ime i prezime)* neopozivo izjavljujem da sam suglasan/na s javnom objavom završnog/diplomskog (*obrisati nepotrebno*) rada pod naslovom PRIPREMA ANALITA KRVNIH, POLUKRVNIH I TJELESNIH TJELESKOVA *(upisati naslov)* čiji sam autor/ica.

Student/ica:
(upisati ime i prezime)

Ivančić Martina
(vlastoručni potpis)