



**ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΑΝΟΙΚΤΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**  
**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ: ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ  
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Εφαρμογές μεθόδων Στατιστικού Ελέγχου Ποιότητας σε  
Οφθαλμικά Φαρμακευτικά Προϊόντα**

Έλλη Αλεξανδράκη  
Α.Μ:142438

Επιβλέπων καθηγητής: Θεόδωρος Βαρζάκας  
Συν-Επιβλέπων καθηγητής: Αναστασιάδου Σοφία

ΠΑΤΡΑ  
Σεπτέμβριος, 2024

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του φοιτητή («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.



**ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΑΝΟΙΚΤΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**  
**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ: ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ  
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Εφαρμογές μεθόδων Στατιστικού Ελέγχου Ποιότητας σε  
Οφθαλμικά Φαρμακευτικά Προϊόντα**

Έλλη Αλεξανδράκη  
Α.Μ:142438

Επιβλέπων καθηγητής: Θεόδωρος Βαρζάκας  
Συν-Επιβλέπων καθηγητής: Αναστασιάδου Σοφία

ΠΑΤΡΑ  
Σεπτέμβριος, 2024

*Στους γονείς μου*

## «Εφαρμογές μεθόδων Στατιστικού Ελέγχου Ποιότητας σε Οφθαλμικά Φαρμακευτικά Προϊόντα»

### Περίληψη

Στην παρούσα διπλωματική εργασία γίνεται προσπάθεια μελέτης και σύγκρισης δεδομένων απελευθέρωσης και δεδομένων σταθερότητας οφθαλμικών φαρμακευτικών προϊόντων, που η σύνθεσή (formulation) τους περιλαμβάνει ή όχι συντηρητικά. Πιο συγκεκριμένα χρησιμοποιούνται τεχνικές και στατιστικά εργαλεία στο στάδιο της απελευθέρωσης και σε ορισμένα χρονικά διαστήματα μέχρι το τέλος της διάρκειας ζωής του προϊόντος.

Οι παράμετροι που επιλέχθηκαν για μελέτη είναι οι «Περιεκτικότητα δραστικής ουσίας» (Assay), «Ολικές προσμίξεις» (total impurities), «ωσμωτικότητα» (osmolality) και «στεριότητα» (sterility) οι οποίες αποδεικνύουν τη σωστή επίδοση και διατήρηση της φαρμακευτικής δράσης του.

Η στατιστική μελέτη έχει σαν στόχο τη σύγκριση των οφθαλμικών φαρμακευτικών προϊόντων με και χωρίς συντηρητικά. Δηλαδή, αν η ύπαρξη ή μη συντηρητικών στην σύνθεση του προϊόντος επηρεάζει την στεριότητα και τις φυσικοχημικές ιδιότητες των οφθαλμικών προϊόντων. Εξετάζονται οι δείκτες ικανότητας διεργασίας ώστε να επιβεβαιωθεί η απόδοση της παραγωγικής διαδικασίας των δύο συνθέσεων. Για την μελέτη της εξέλιξης των παραμέτρων μεταξύ των δεδομένων απελευθέρωσης και κατά την διάρκεια της μελέτης σταθερότητας χρησιμοποιούνται τα διαγράμματα Shewhart. Στη συνέχεια πραγματοποιείται ανάλυση διασποράς (ANOVA) ώστε να διαπιστωθεί αν ο παράγοντας: παρουσίας συντηρητικών στην σύνθεση του προϊόντος, επηρεάζει τις, υπό εξέταση, παραμέτρους κατά την απελευθέρωση και την διάρκεια ζωής του προϊόντος.

Πρέπει να αναφερθεί ότι, τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχθεί ότι τα συντηρητικά που χρησιμοποιούνται στα οφθαλμικά προϊόντα προκαλούν παρενέργειες. Σε μια προσπάθεια να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες, μελετήθηκε και εξελίχθηκε η αφαίρεση των συντηρητικών από την σύνθεση των προϊόντων αυτών. Είναι λογικό, τα οφθαλμικά φαρμακευτικά προϊόντα χωρίς συντηρητικά να προσελκύουν ολοένα και περισσότερο ενδιαφέρον τόσο των γιατρών όσο και των ασθενών. Κάθε ασθενής, θα πρέπει να έχει την δυνατότητα, να λαμβάνει την θεραπεία του χωρίς να ανησυχεί για παρενέργειες, που μπορεί να

υποστεί. Στόχος είναι η εξέλιξη και διάδοση αποτελεσματικών φαρμακευτικών προϊόντων, που δεν επιφέρουν ανεπιθύμητες ενέργειες, και διατηρούν τη ακεραιότητά τους.

### **Λέξεις – Κλειδιά**

Δείκτες επίδοσης διεργασιών, διαγράμματα ελέγχου, ανάλυση διακύμανσης, σύγκριση Tukey δεδομένα απελευθέρωσης, μελέτη σταθερότητας, συντηρητικά.

## “Implementation of Statistical Process Control methods in ophthalmic pharmaceutical products”

Elli Alexandraki

### **Abstract**

This thesis deals with the attempt to study and compare release and stability data of ophthalmic pharmaceutical products, whose formulation includes or not preservatives. More specifically, technical and statistical tools are used at the release stage and at certain time intervals until the end of the shelf life of the products. The parameters selected for study are the "Content of active substance" (Assay), "Total impurities", "osmolality" and "sterility" which prove the performance and maintenance of medicinal action of the products.

The statistical study aims to compare ophthalmic pharmaceutical products with preservatives and preservative free. In order to conclude, whether the presence or absence of preservatives in the formulation affects the sterility and the physicochemical properties of the ophthalmic products. Process capability indicators are examined to confirm the production process performance of the two compositions. Shewhart diagrams are used to study the evolution of the parameters among the release data and during the stability study. Analysis of variance (ANOVA) is performed to determine if the factor: presence of preservatives in the composition of the product, affects the parameters under evaluation during the release and shelf life of the product.

It should be mentioned that, in recent years, it has been proven that preservatives used in eye drops cause side effects. In an effort to avoid undesirable events, the removal of preservatives from the formulation of these products was studied and developed. This is the reason that, preservative-free ophthalmic pharmaceutical products are attracting more and more interest from both doctors and patients. Each patient should be able to receive his treatment without worrying about side effects. The goal is to develop and circulate effective pharmaceutical products, which do not cause undesirable events, and maintain their integrity.

### **Keywords**

Process capability indices, control charts, Anova, comparison Tukey, release data, stability study, preservatives.

## Περιεχόμενα

1. Διασφάλιση ποιότητας.....	1
1.1 Ορισμοί της ποιότητας .....	1
1.2 Διοίκηση Ολικής ποιότητας(ΔΟΠ).....	1
1.3 Διαστάσεις της Ποιότητας.....	4
2. Διαχείριση ποιότητας στη Φαρμακευτική Βιομηχανία.....	7
2.1 Οι διαστάσεις της ποιότητας στα φαρμακευτικά προϊόντα.....	7
2.2 Σύστημα διαχείρισης ποιότητας (Quality management system-QMS).....	10
3. Στατιστικός Έλεγχος διεργασιών.....	13
3.1 Εργαλεία ποιότητας.....	13
3.2 Διαγράμματα ελέγχου.....	17
3.3 Παλινδρόμηση.....	21
3.4 Ανάλυση διασποράς (ANOVA).....	21
3.5 Δείκτες ικανότητας διεργασίας.....	23
4. Οφθαλμικά Φαρμακευτικά Προϊόντα.....	25
4.1 Γλαύκωμα.....	25
4.2 Θεραπείες.....	25
4.2.1. Οφθαλμικές σταγόνες με Συντηρητικά.....	26
4.2.2. Οφθαλμικές σταγόνες χωρίς συντηρητικά(preservative free- PF).....	27
5. Στατιστικός έλεγχος δεδομένων απελευθέρωσης.....	29
5.1 Εισαγωγή.....	29
5.2 Διαγράμματα ελέγχου μεμονωμένων τιμών και κινούμενου εύρους I-MR.....	31
5.2.1. Διαγράμματα ελέγχου I-MR για Assay.....	31
5.2.2. Διαγράμματα ελέγχου I-MR για osmolality.....	32
5.2.3. Διαγράμματα ελέγχου I-MR για pH.....	34
5.3 Έλεγχος κανονικότητας παρατηρήσεων και δείκτες διεργασίας.....	35
5.3.1. Διαγράμματα πιθανότητας και δείκτες διεργασίας για Assay.....	35
5.3.2. Διαγράμματα πιθανότητας και δείκτες διεργασίας για Osmolality.....	38



5.3.3. Διαγράμματα πιθανότητας και δείκτες διεργασίας για pH.....	41
5.4. Ανάλυση διασποράς .....	44
5.4.1. Ανάλυση διασποράς για Assay.....	45
5.4.2. Ανάλυση διασποράς για Osmolality.....	46
5.4.3. Ανάλυση διασποράς για pH.....	48
6. Μελέτη σταθερότητας.....	50
7. Στατιστικός έλεγχος δεδομένων σταθερότητας.....	53
7.1. Εισαγωγή.....	53
7.2. Διαγράμματα ελέγχου μέσου όρου και κινούμενου εύρους $\bar{X}-MR$ .....	54
7.2.1. Διαγράμματα ελέγχου $\bar{X}-MR$ για Assay.....	54
7.2.2. Διαγράμματα ελέγχου $\bar{X}-MR$ για Osmolality.....	55
7.2.3. Διαγράμματα ελέγχου $\bar{X}-MR$ για total impurities.....	57
7.2.4. Διαγράμματα ελέγχου $\bar{X}-MR$ για pH.....	59
7.4. Ανάλυση διασποράς.....	60
7.3.1. Ανάλυση διασποράς για Assay.....	61
7.3.2. Ανάλυση διασποράς για Osmolality.....	68
7.3.3. Ανάλυση διασποράς για total impurities.....	75
8. Συμπεράσματα-Προτάσεις για μελλοντική έρευνα.....	82
Βιβλιογραφία.....	89
Παράρτημα Α.....	92
Παράρτημα Β.....	94

<b>Κατάλογος Εικόνων</b>	<b>Σελίδα</b>
Εικόνα 2.1 – Διαχείριση των παραγωγικών δραστηριοτήτων του οργανισμού από την οπτική γωνία της PDCA (προσέγγιση διαδικασίας)	12
Εικόνα 3.1 – Βασικά σύμβολα διαγραμμάτων ροής	14
Εικόνα 3.2 – Παράδειγμα διαγράμματος Pareto	15
Εικόνα 3.3 – Παράδειγμα ιστογράμματος	15
Εικόνα 3.4 – Παράδειγμα διαγράμματος αιτίου αποτελέσματος	16
Εικόνα 3.5 – Παραδείγματα διαγράμματος διασποράς	16
Εικόνα 3.6 – Παράδειγμα διαγράμματος ελέγχου/ Shewhart	18
Εικόνα 3.7– Διαγράμματος ελέγχου που υποδεικνύουν ότι η διαδικασία είναι εκτός ελέγχου	19
Εικόνα 3.8 – Διάγραμμα ροής για την επιλογή διαγράμματος ελέγχου/ Shewhart για ποσοτικές μεταβλητές	20
Εικόνα 3.9 – Διάγραμμα ροής για την επιλογή διαγράμματος ελέγχου/ Shewhart για ποιοτικές μεταβλητές	21

<b>Κατάλογος Εξισώσεων</b>	<b>Σελίδα</b>
Εξίσωση 3.1	21
Εξίσωση 3.2	24
Εξίσωση 3.3	24
Εξίσωση 3.4	24
Εξίσωση 3.5	24
Εξίσωση 3.6	25

Κατάλογος Διαγραμμάτων	Σελίδα
Διάγραμμα 5.1– Διάγραμμα ελέγχου I-MR για Assay/ PF product	32
Διάγραμμα 5.2– Διάγραμμα ελέγχου I-MR για Assay/ product with preservatives	32
Διάγραμμα 5.3– Διάγραμμα ελέγχου I-MR για Osmolality/ PF product	33
Διάγραμμα 5.4– Διάγραμμα ελέγχου I-MR για Osmolality/ product with preservatives	33
Διάγραμμα 5.5– Διάγραμμα ελέγχου I-MR για pH/ PF product	34
Διάγραμμα 5.6– Διάγραμμα ελέγχου I-MR για pH/ product with preservatives	35
Διάγραμμα 5.7– Διάγραμμα πιθανότητας για Assay/ PF product	36
Διάγραμμα 5.8– Διάγραμμα πιθανότητας για Assay/ product with preservatives	36
Διάγραμμα 5.9– Δείκτες διεργασίας για Assay/ PF product	37
Διάγραμμα 5.10– Δείκτες διεργασίας για Assay/ product with preservatives	38
Διάγραμμα 5.11– Διάγραμμα πιθανότητας για Osmolality/ PF product	39
Διάγραμμα 5.12– Διάγραμμα πιθανότητας για Osmolality/ product with preservatives	39
Διάγραμμα 5.13– Δείκτες διεργασίας για Osmolality/ PF product	40
Διάγραμμα 5.14– Δείκτες διεργασίας για Osmolality/ product with preservatives	41
Διάγραμμα 5.15– Διάγραμμα πιθανότητας για pH/ PF product	42
Διάγραμμα 5.16– Διάγραμμα πιθανότητας για pH/ product with preservatives	42
Διάγραμμα 5.17– Δείκτες διεργασίας για Assay/ PF product	43
Διάγραμμα 5.18– Δείκτες διεργασίας για Assay/ product with preservatives	44
Διάγραμμα 5.19– Διαγράμματα Residuals για Assay	46
Διάγραμμα 5.20– Διάγραμμα διαστημάτων εμπιστοσύνης για Assay	46
Διάγραμμα 5.21– Διαγράμματα Residuals για Osmolality	47
Διάγραμμα 5.22– Διάγραμμα διαστημάτων εμπιστοσύνης για Osmolality	47
Διάγραμμα 5.23– Διαγράμματα Residuals για pH	49
Διάγραμμα 5.24– Διάγραμμα διαστημάτων εμπιστοσύνης για pH	50
Διάγραμμα 7.1– Διάγραμμα ελέγχου $\bar{X}$ -MR για Assay / PF product/stability	54
Διάγραμμα 7.2– Διάγραμμα ελέγχου $\bar{X}$ -MR για Assay / product with preservatives /stability	55
Διάγραμμα 7.3– Διάγραμμα ελέγχου $\bar{X}$ -MR για Osmolality / PF product/stability	56
Διάγραμμα 7.4– Διάγραμμα ελέγχου $\bar{X}$ -MR για Osmolality / product with preservatives /stability	56
Διάγραμμα 7.5– Διάγραμμα ελέγχου $\bar{X}$ -MR για total impurities / PF product/stability	57
Διάγραμμα 7.6– Διάγραμμα ελέγχου $\bar{X}$ -MR για total impurities / product with preservatives /stability	58
Διάγραμμα 7.7– Διάγραμμα ελέγχου $\bar{X}$ -MR για pH / PF product/stability	59
Διάγραμμα 7.8– Διάγραμμα ελέγχου $\bar{X}$ -MR για pH / product with preservatives /stability	59
Διάγραμμα 7.9– Διαγράμματα Residuals για Assay/ stability	61
Διάγραμμα 7.10– Διαγράμματα Tukey για Assay/ stability/ preservatives	61
Διάγραμμα 7.11– Διαγράμματα Residuals για Assay/ PF product / stability	65
Διάγραμμα 7.12– Διάγραμμα ελέγχου Tukey για Assay/ PF product / stability	66

Διάγραμμα 7.13– Διαγράμματα Residuals για Assay/ product with preservatives/ stability	67
Διάγραμμα 7.14– Διάγραμμα ελέγχου Tukey για Assay/ product with preservatives/ stability	67
Διάγραμμα 7.15– Διαγράμματα Residuals για Osmolality/ stability	68
Διάγραμμα 7.16– Διάγραμμα Tukey για Osmolality/ stability/ preservatives	69
Διάγραμμα 7.17– Διαγράμματα Residuals για Osmolality/ PF product / stability	73
Διάγραμμα 7.18– Διάγραμμα ελέγχου Tukey για Osmolality/ PF product / stability	73
Διάγραμμα 7.19– Διαγράμματα Residuals για Osmolality/ product with preservatives/ stability	74
Διάγραμμα 7.20– Διάγραμμα ελέγχου Tukey για Osmolality/ product with preservatives/ stability	74
Διάγραμμα 7.21– Διαγράμματα Residuals για total impurities/ stability	75
Διάγραμμα 7.22– Διάγραμμα Tukey για total impurities/ stability/ preservatives	76
Διάγραμμα 7.23– Διαγράμματα Residuals για total impurities/ PF product / stability	80
Διάγραμμα 7.24– Διάγραμμα ελέγχου Tukey για total impurities/ PF product / stability	80
Διάγραμμα 7.25– Διαγράμματα Residuals για total impurities/ product with preservatives/ stability	81
Διάγραμμα 7.26– Διάγραμμα ελέγχου Tukey για total impurities / product with preservatives/ stability	82

Κατάλογος Πινάκων	Σελίδα
Πίνακας 5.1– Ανάλυσης διασποράς για Assay..45	45
Πίνακας 5.2– Ανάλυσης διασποράς για Osmolality	48
Πίνακας 5.3– Ανάλυσης διασποράς για pH	49
Πίνακας 6.1: ICH Κλιματικές ζώνες και συνθήκες μακροχρόνιας (long term) μελέτης	52
Πίνακας 6.2: Μελέτες σταθερότητας με βάση τις EU-συνθήκες και τη διάρκεια	53
Πίνακας 7.1– Ανάλυσης διασποράς για Assay/ stability	60
Πίνακας 7.2– Έλεγχος Tukey για Assay/ stability/ preservatives	62
Πίνακας 7.3– Έλεγχος Tukey για Assay/ stability/ preservatives*intervals	64
Πίνακας 7.4– Ανάλυσης διασποράς για Assay/ PF product / stability	65
Πίνακας 7.5– Ανάλυσης διασποράς για Assay/ product with preservatives/ stability	67
Πίνακας 7.6– Ανάλυσης διασποράς για Osmolality/ stability	68
Πίνακας 7.7– Έλεγχος Tukey για Osmolality/ stability/ preservatives	69
Πίνακας 7.8– Έλεγχος Tukey για Osmolality/ stability/ preservatives*intervals	71
Πίνακας 7.9– Ανάλυσης διασποράς για Osmolality/ PF product / stability	72
Πίνακας 7.10– Ανάλυσης διασποράς για Osmolality/ product with preservatives/ stability	74
Πίνακας 7.11– Ανάλυσης διασποράς για total impurities/ stability	75
Πίνακας 7.12– Έλεγχος Tukey για total impurities/ stability/ preservatives	76
Πίνακας 7.13– Έλεγχος Tukey για total impurities/ stability/ preservatives*intervals	79
Πίνακας 7.14– Ανάλυσης διασποράς για total impurities/ PF product / stability	80
Πίνακας 7.15– Ανάλυσης διασποράς για total impurities / product with preservatives/ stability	81

**Συντομογραφίες & Ακρωνύμια**

ΔΟΠ	Διοίκηση Ολικής Ποιότητας
API	Active pharmaceutical ingredient
BAK	Benzlconium ammonium chloride
CL	Central line
EMA	European Medicines Agency
GCPs	Good clinical practices
GDPs	Good distribution practices
GLP	Good Laboratory Practices
GMP	Good Manufacturing Practices
GPhP	Good pharmacy practice
GPPs	Good purchasing practices
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IOP	Intraocular pressure
LCL	Lower control limit
PDCA	Plan-Do-Check-Act
PF	Preservative free
PFMD	Preservative-free multi dose
QMS	Quality management system
R&D	Research and development
SOP	Standard Operating Procedures
UCL	Upper control limit

# 1. Διασφάλιση ποιότητας

## 1.1. Ορισμοί της ποιότητας

Η ποιότητα γενικά ορίζεται από τις ανάγκες του πελάτη (φωνή του πελάτη), δηλαδή από εκείνο το οποίο μεγιστοποιεί την ικανοποίηση που θα λαμβάνει, αν επιλέξει το συγκεκριμένο προσφερόμενο προϊόν ή υπηρεσία. Παρ' όλα αυτά, η ποιότητα είναι μια έννοια που δεν ορίζεται με απόλυτη ακρίβεια. Σύμφωνα με τους Γκουρού της, Ποιότητα είναι:

- «Η καταλληλότητα για χρήση» (Juran, 1964).
- «Η συμμόρφωση με προδιαγραφές» (Juran , 1968).
- «Π συμμόρφωση με απαιτήσεις» (Crosby, 1979).
- «Το σύνθετο άθροισμα των χαρακτηριστικών του μάρκετινγκ, της μηχανικής, της παραγωγής και της συντήρησης ενός προϊόντος ή μιας υπηρεσίας, μέσω των οποίων το προϊόν ή η υπηρεσία, όταν αποδοθούν σε χρήση, θα ανταποκριθούν στις απαιτήσεις του πελάτη» (Feigenbaum, 1953).
- «Η στόχευση στις ανάγκες των πελατών, παρούσες και μελλοντικές» (Deming.
- 1966).
- «Οι απώλειες προς την κοινωνία» (Genichi, 1986).
- «Το σύνολο των χαρακτηριστικών μιας οντότητας (ενός αγαθού, μιας υπηρεσίας, ενός οργανισμού) που της αποδίδουν την ικανότητα να ικανοποιεί εκπεφρασμένες και συνεπαγόμενες ανάγκες (ISO8402, 1994).

Η έννοια της ποιότητας για μια επιχείρηση ή έναν οργανισμό είναι πολύ σημαντική και διαδραματίζει πρωταρχικό ρόλο στην επιβίωση και στην πρόοδό τους. Στόχος της είναι η μεγιστοποίηση της χρησιμότητας του προϊόντος ή της υπηρεσίας προς τους καταναλωτές (Τσαρουχάς & Ντέλιου , 2018).

## 1.2. Διοίκηση Ολικής ποιότητας(ΔΟΠ)

Η ολική ποιότητα είναι ένα πλήρες σύστημα διοίκησης στο οποίο αναμειγνύονται τα στελέχη και οι υπάλληλοι του Οργανισμού. Η σημασία της ολικής ποιότητας ταυτίζεται με τη συμμετοχή όλου του ανθρώπινου δυναμικού του οργανισμού ή της επιχείρησης σε μια αλυσίδα

διαδικασιών και ανθρώπων, επιδιώκοντας τη συντήρηση και την καλύτερευση του επιπέδου ποιότητας των παραγόμενων προϊόντων ή των προσφερόμενων υπηρεσιών.

Η έννοια της διοίκησης ποιότητας ακολούθησε τα παρακάτω εξελικτικά στάδια, για να καταλήξει στη Διοίκηση Ολικής Ποιότητας:

### **A) Επιθεώρηση (Inspection)**

Τον 19<sup>ο</sup> αιώνα, τα εργοστάσια μαζικής παραγωγής δεν έδειχνα το απαιτούμενο ενδιαφέρον για την ποιότητα των παραγόμενων προϊόντων. Η όλη προσπάθεια επικεντρωνόταν στην παραγωγή ομοιόμορφων προϊόντων και σε έναν στοιχειώδη έλεγχο ποιότητας μέσα από επιθεωρήσεις (κυρίως οπτικές) του τελικού προϊόντος. Κατά τη δεύτερη φάση της βιομηχανικής επανάστασης, οι επιχειρήσεις εφάρμοσαν πιο αποτελεσματικές τεχνικές στον ποιοτικό έλεγχο, χωρίς ωστόσο να αξιοποιούν τις δυνατότητες της Στατιστικής επιστήμης.

### **B) Έλεγχος Ποιότητας (Quality control)**

Το δεύτερο στάδιο εξέλιξης της διοίκησης ποιότητας λαμβάνει χώρα στη δεκαετία του 1920, κατά την οποία ο Walter Shewhart ανέπτυξε τα διαγράμματα ελέγχου, και οι Harold Dodge & Haris Roming ανέπτυξαν την τεχνική της δειγματοληψίας αποδοχής. Οι βιομηχανίες ελέγχουν πλέον δειγματοληπτικά την ποιότητα των προϊόντων τους, βάσει των αρχών της στατιστικής επιστήμης, εξοικονομώντας χρόνο, κόστος και συνολική προσπάθεια. Γενικά, ο έλεγχος σχετίζεται άμεσα με την παραγωγή, όπως για παράδειγμα ο έλεγχος των εισερχόμενων υλικών, των ενδιάμεσων παραγώγων και των τελικών προϊόντων. Ο έλεγχος γίνεται οπτικά, με μετρήσεις, με δοκιμές και αναφορά των αποτελεσμάτων.

Αυτό που λείπει ακόμα, είναι η εύρεση των αιτιών για την παρουσία ελαττωματικών προϊόντων και αστοχιών στην παραγωγική διαδικασία.

### **Γ) Διασφάλιση Ποιότητας (Quality Assurance)**

Στη δεκαετία του 1950, υπό το βάρος των τεράστιων συνεπειών του Β' Παγκοσμίου πολέμου, ξεκίνησε η εφαρμογή προγραμμάτων διασφάλισης της ποιότητας στις ΗΠ.Α., κυρίως σε χημικές βιομηχανίες. Στα τέλη της δεκαετίας του '70 και τις αρχές της δεκαετίας του '80, οι επιχειρήσεις του δυτικού κόσμου άρχισαν να διαπιστώνουν ότι οι Ιάπωνες ανταγωνιστές τους χρησιμοποιούν ήδη, με συστηματικό και αποτελεσματικό τρόπο, τεχνικές για την επίλυση σοβαρών προβλημάτων της παραγωγικής διαδικασίας και τη βελτίωση της ποιότητας των προϊόντων τους. Το 1987 αποτελεί χρονιά σταθμό στην εξέλιξη της διαχείρισης της ποιότητας,



γιατί εκδίδεται η σειρά προτύπων ISO 9000. Η σειρά των προτύπων 9000 έγινε εξαιρετικά δημοφιλής σε παγκόσμιο επίπεδο, αφού μπόρεσε να χρησιμοποιηθεί από οποιαδήποτε επιχείρηση, ανεξαρτήτως αντικειμένου εργασιών, για τη δραστική βελτίωση των διαδικασιών της.

Η διασφάλιση ποιότητας περιλαμβάνει όλες τις δραστηριότητες της επιχείρησης, από το σχεδιασμό του προϊόντος/υπηρεσίας μέχρι την υποστήριξη μετά την πώληση. Τα βήματα γι' αυτό είναι α) ο καθορισμός της πολιτικής της εταιρείας όσον αφορά την ποιότητα και τους στόχους της, β) η ανάπτυξη ενός εγχειριδίου ποιότητας με την αντίστοιχη τεκμηρίωση, γ) η διασφάλιση της επαγγελματικής επάρκειας του προσωπικού, δ) η εξάλειψη των διαφορών στοιχείων που προκαλούν αποκλίσεις και ε) η διεξαγωγή εσωτερικών επιθεωρήσεων και ανασκοπήσεων από τη διοίκηση. Στόχος είναι η διασφάλιση ότι τα προϊόντα ή οι υπηρεσίες είναι σύμφωνα με τις απαιτήσεις της επιχείρησης.

#### **Δ] Διοίκηση Ολικής Ποιότητας (ΔΟΠ)**

Η ΔΟΠ αποτελεί το τελευταίο στάδιο εξέλιξης της διαχείρισης της ποιότητας και συνάμα ένα στάδιο που δεν ολοκληρώνεται ποτέ, αφού η συνεχής βελτίωση της ποιότητας είναι ουσιαστικά μια διαρκής διαδικασία.

Σύμφωνα με τους Sashin & Kiser (1993), η ΔΟΠ είναι: «ένα ανθρωποκεντρικό σύστημα διοίκησης που στοχεύει στη συνεχή αύξηση της ικανοποίησης των απαιτήσεων του πελάτη, διαμέσου ενός ολοκληρωμένου συστήματος από εργαλεία, τεχνικές και εκπαίδευση».

Σύμφωνα με τους Evans & Lindsay (2005): «Η Ολική Ποιότητα είναι ένα σύστημα διοίκησης που εστιάζεται στον άνθρωπο, με σκοπό την αύξηση της ικανοποίησης του πελάτη στο μικρότερο δυνατό κόστος».

Στα όρια του συστήματος της ΔΟΠ αναμειγνύονται όλοι οι εργαζόμενοι, από το χαμηλότερο σε θέση-ευθύνη μέχρι τα υψηλότερα διοικητικά στελέχη της επιχείρησης. Η βελτίωση της ποιότητας των διαδικασιών προϋποθέτει απαραίτητα την ουσιαστική συμμετοχή όλων. Είναι απαραίτητη η συνεχής στρατηγική και το κοινό όραμα. Η προσπάθεια είναι συλλογική.

Για την πραγματοποίηση του στόχου και την επίλυση των προβλημάτων η ΔΟΠ έχει να παρουσιάσει ποσοτικές μεθόδους και εργαλεία. Επακόλουθο της εφαρμογής του συστήματος ΔΟΠ είναι οι διαδικασίες δίχως σφάλματα, οι οποίες εξασφαλίζουν προϊόντα και υπηρεσίες που καλύπτουν τις ανάγκες των καταναλωτών, άμεσα και σε ανταγωνιστική τιμή.

Για να επιτευχθεί ο στόχος, είναι απαραίτητο το σύστημα να υιοθετηθεί από όλες τις διαδικασίες της επιχείρησης. Από τη συγκέντρωση πρώτων υλών, την παραγωγή έως τις πωλήσεις, τη διαχείριση των αποθεμάτων, το μάρκετινγκ και την παροχή υπηρεσιών μετά την πώληση. Η ΔΟΠ αναγνωρίζει ότι για να είναι ένας οργανισμός ή μια επιχείρηση πραγματικά παραγωγική, κάθε τμήμα της χρειάζεται να διαθέτει φυσική συνεργασία με τα υπόλοιπα. (Τσαρουχάς & Ντέλιου, 2018).

Οι τρεις βασικές αρχές για τη ΔΟΠ που δίνουν έμφαση στη διαρκή βελτίωση αλλά και την ικανοποίηση του πελάτη είναι:

1. Εστίαση στον πελάτη, με κύριο στόχο την ικανοποίηση ή και την υπέρβαση των προσδοκιών του,
2. Συμμετοχή και ομαδική εργασία, δηλαδή να δίνεται η ευκαιρία σε κάθε εργαζόμενο ξεχωριστά, μέσα στην επιχείρηση, να συνεισφέρει και να υπάρχει συνεργασία μεταξύ των υπαλλήλων του οργανισμού, προκειμένου να αυξηθεί η παραγωγικότητά του,
3. Διαρκής βελτίωση και μάθηση, με έμφαση στο συνεχή αγώνα για αύξηση της αποτελεσματικότητας και της ικανοποίησης του πελάτη, με ταυτόχρονη προσπάθεια για άνοιγμα του οργανισμού σε νέες Ιδέες, υιοθέτηση αλλαγών και ανατροφοδότηση που θα οδηγήσουν σε νέους στόχους και περισσότερα αποτελέσματα.

Η αποτελεσματική εφαρμογή της Διοίκησης Ολικής Ποιότητας στηρίζεται στην αποδοχή και τήρηση ορισμένων αρχών στη διοίκηση των διαφόρων λειτουργιών της επιχείρησης. Αυτές αναφορικά είναι:

Αρχή 1<sup>η</sup>: Υποστήριξη και ενεργή συμμετοχή της ανώτατης διοίκησης, με πρώτη προτεραιότητα την ποιότητα και τη συνεχή βελτίωσή της.

Αρχή 2<sup>η</sup>: Εστίαση σε ανάγκες και προσδοκίες πελατών και εργαζομένων.

Αρχή 3<sup>η</sup>: Έμφαση σε συνεχείς βελτιώσεις.

Αρχή 4<sup>η</sup>: Συνολική και συστηματική συμμετοχή εργαζομένων.

Αρχή 5<sup>η</sup>: Λήψη αποφάσεων με αντικειμενικά στοιχεία (Τσαρουχάς & Ντέλιου, 2018).

### **1.3. Διαστάσεις της Ποιότητας**

Σύμφωνα με τον ορισμό της ποιότητας, η ποιότητα είναι μια πολυδιάστατη έννοια. Η πιο ολοκληρωμένη αποτύπωση των διαστάσεων αυτών έχει προταθεί από τον David Garvin (1984), ο οποίος προσδιόρισε τις ακόλουθες οκτώ διαστάσεις:

### **1) Απόδοση (Performance)**

Η απόδοση ενός προϊόντος σχετίζεται με το εάν αυτό ανταποκρίνεται και σε ποιο βαθμό στη λειτουργία ή στο σκοπό για τον οποίο προορίζεται. Για το σκοπό αυτό, εξετάζονται κάποια βασικά χαρακτηριστικά απόδοσης του προϊόντος, που είναι αντικειμενικά και μετρήσιμα. Η διάσταση της απόδοσης χαρακτηρίζει το προϊόν σε σχέση με άλλα ομοειδή του ως προς το αποτέλεσμα που αναμένεται να έχει.

### **2) Εξοπλισμός - πρόσθετα χαρακτηριστικά (Features)**

Τα δευτερεύοντα/ πρόσθετα χαρακτηριστικά συμπληρώνουν τα βασικά χαρακτηριστικά και αποτελούν επιπρόσθετες λειτουργίες του προϊόντος. Συνήθως, είναι κι αυτά, αντικειμενικά και μετρήσιμα.

### **3) Αξιοπιστία (Reliability)**

Αξιοπιστία είναι η πιθανότητα επιτυχούς και αδιάλειπτης λειτουργίας ενός προϊόντος για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα και υπό προκαθορισμένες συνθήκες χρήσης. Δηλαδή, το προϊόν ανταποκρίνεται στις προδιαγραφές του, με επιθυμητό τρόπο, χωρίς χρονικά κενά. Σημαντικός δείκτης της αξιοπιστίας είναι ο μέσος χρόνος μεταξύ των αστοχιών (βλαβών) του προϊόντος.

### **4) Συμμόρφωση (Conformance)**

Αναφέρεται στο βαθμό τήρησης των προδιαγραφών σχεδίασης του προϊόντος κατά την κατασκευή του. Για να πιστοποιήσουμε το κατά πόσο τηρήθηκαν οι τεχνικές προδιαγραφές, πρέπει να ελέγξουμε τις παραμέτρους του προϊόντος και να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα του ελέγχου με τις προκαθορισμένες τιμές. Οπότε, σε ένα σύστημα παραγωγής αξιολογείται το ποσοστό των ελαττωματικών προϊόντων, ενώ, μετά την πώληση του προϊόντος, αξιολογούνται τα παράπονα των πελατών.

### **5) Διάρκεια Ζωής (Durability)**

Είναι το χρονικό διάστημα πριν το προϊόν αρχίσει να φθείρεται επηρεάζοντας τη λειτουργία του· ουσιαστικά, η διάσταση αυτή αναφέρεται στην ανθεκτικότητα του προϊόντος στο χρόνο. Άμεση είναι και η σύνδεσή της με την αξιοπιστία του προϊόντος. Η διάρκεια ζωής έχει

μεγαλύτερη σημασία για τα προϊόντα που μπορούν να επισκευαστούν και λιγότερο για αυτά που λόγω τεχνικής φύσεως είναι αδύνατη η επισκευή τους. Στα προϊόντα που επιδέχονται επισκευής ένα ουσιώδες ερώτημα είναι εάν στην περίπτωση βλάβης, το χρονικό σημείο εμφάνισης βλάβης καθιστά προτιμότερη την αντικατάσταση ή την επισκευή. Επίσης, σημαντικό ρόλο παίζει και η συντήρηση τους, αν θα πραγματοποιηθεί σύμφωνα με τις οδηγίες/ συστάσεις του παραγωγού.

#### **6) Ικανότητα εξυπηρέτησης (Serviceability)**

Αναφέρεται σε όλες τις δραστηριότητες, μέσα από τις οποίες η επιχείρηση διατηρεί την επικοινωνία και ενδυναμώνει τη σχέση της με τον πελάτη μετά την πώληση του προϊόντος. Η κυριότερη συνιστώσα της συγκεκριμένης διάστασης αφορά στην επισκευή ή στην προγραμματισμένη συντήρηση του προϊόντος. Κρίσιμες παράμετροι των εν λόγω διαδικασιών είναι: η ευχέρεια με την οποία εκτελούνται οι απαραίτητες εργασίες, το κόστος τους (μαζί με το κόστος των ανταλλακτικών) και ο χρόνος ανταπόκρισης της επιχείρησης στο αίτημα του πελάτη για εξυπηρέτηση. Συνήθως, η κατάρτιση συμβολαίων παροχής υπηρεσιών μετά την πώληση (π.χ. συντήρηση, τεχνική υποστήριξη, αναβαθμίσεις προϊόντων κ.τ.λ.) προσφέρει σημαντική διευκόλυνση τόσο στην επιχείρηση όσο και στον πελάτη.

#### **7) Αισθητική (Aesthetics)**

Η αισθητική, ως επιμέρους διάσταση της ποιότητας, περιλαμβάνει παράγοντες που σχετίζονται με την «εμφάνιση» του προϊόντος. Ως «εμφάνιση», θεωρούμε το σύνολο των ιδιοτήτων που γίνονται άμεσα αντιληπτές από τις αισθήσεις. Φυσικά, η κυρίαρχη αίσθηση είναι η όραση. με συνέπεια οι επιχειρήσεις να φροντίζουν πρωτίστως για το σχήμα και το χρώμα των προϊόντων τους. Ωστόσο, και οι υπόλοιπες αισθήσεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όχι απαραίτητα για να δημιουργηθούν θετικές εντυπώσεις, αλλά για να αποφευχθούν οι αρνητικές.

#### **8) Αντιληπτή ποιότητα (Perceived quality)**

Πολλοί πελάτες αγοράζουν ένα προϊόν με κριτήριο τη φήμη του ίδιου του προϊόντος ή την εμπειρία που έχουν αποκτήσει από τη χρήση του στο παρελθόν. Αντιληπτή ποιότητα, λοιπόν, είναι η εικόνα μιας επιχείρησης και των προϊόντων της στην αγορά. Η εικόνα αυτή, είναι αποτέλεσμα μακροχρόνιας πορείας της επιχείρησης και, τις περισσότερες φορές, αποτελεί κοινή πεποίθηση του συνόλου του αγοραστικού κοινού αλλά και των ανταγωνιστών (Τσαρουχάς & Ντέλιου, 2018).

## 2. Διαχείριση ποιότητας στη Φαρμακευτική Βιομηχανία

### 2.1. Οι διαστάσεις της ποιότητας στα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ποιότητα δεν δημιουργείται, σχεδιάζεται και κατασκευάζεται χωρίς προσπάθεια, έχει τις δικές της πηγές. Είναι κάπως αόριστη σαν έννοια, δύσκολα μπορεί να οριστεί και εύκολα μπορεί να γίνει αντιληπτή. Αυτός ο συνδυασμός χαρακτηριστικών επισκιάζει τη μελέτη των παραγόντων που βοηθούν στην ανακάλυψη, την παραγωγή και διανομή ποιοτικών προϊόντων και υπηρεσιών. Η ποιότητα δεν είναι μόνο αποτέλεσμα θέλησης. Απαιτεί συστήματα και διαδικασίες για να γίνει σταθερή και βιώσιμη πρακτική.

Η ταξινόμηση των διαστάσεων ποιότητας για ένα φαρμακευτικό προϊόν και οι πηγές που έχουν την μεγαλύτερη συμβολή στην ποιότητα βασίζεται στη μελέτη του Garvin και προσαρμόζει την προσέγγισή του στα χαρακτηριστικά των φαρμακευτικών προϊόντων.

Η ποιότητα είναι μια σύνθετη έννοια, που αποτελείται από διαφορετικά στοιχεία. Οι οκτώ διαστάσεις μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις διαφορετικές κατηγορίες για τα φαρμακευτικά προϊόντα.

#### A. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΠΟΨΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. Απόδοση
2. Δευτερεύοντα χαρακτηριστικά
3. Ανθεκτικότητα

#### B. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΠΟΨΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

4. Αισθητική
5. Αντιληπτή ποιότητα
6. Ικανότητα εξυπηρέτησης

#### Γ. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΠΟΨΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

7. Συμμόρφωση
8. Αξιοπιστία

Αυτές οι διαστάσεις τείνουν να θεωρούνται ως αμοιβαία ανεξάρτητες, αν και υπάρχουν κάποιες αμοιβαίες σχέσεις μεταξύ τους. Για παράδειγμα, υπάρχει συνήθως υψηλή συσχέτιση μεταξύ

της απόδοσης και της αξιοπιστίας, μεταξύ της αντιληπτής ποιότητας και της εξυπηρέτησης, και μεταξύ της συμμόρφωσης και της αισθητικής.

Σε γενικές γραμμές, οι πηγές ποιότητας ενός φαρμακευτικού προϊόντος βρίσκονται σε μεγάλο βαθμό στην πολιτική και ανταπόκριση, της διοίκησης και του προσωπικού, απέναντι στην ποιότητα, όπως στις διαδικασίες των εργαστηρίων, στο σχεδιασμό προϊόντος, στην επιλογή και διαχείριση προμηθευτών, στη διαχείριση διαδικασιών και στη διαχείριση ανθρώπινου δυναμικού. Πιο συγκεκριμένα, τα πρότυπα καλής παρασκευαστικής πρακτικής (Good Manufacturing Practices-GMP) και καλής εργαστηριακής πρακτικής (Good Laboratory Practices-GLP) είναι πηγές ποιότητας στη φαρμακοβιομηχανία. Τελικά, καθίσταται δυνατός ο εντοπισμός «ειδικών πηγών» που αντιστοιχούν σε διαφορετικές ποιοτικές διαστάσεις ενός φαρμακευτικού προϊόντος.

### **1) Απόδοση (Performance)**

Η αποτελεσματική θεραπευτική δράση ενός φαρμάκου είναι μια θεμελιώδης λειτουργία του τμήματος έρευνας και ανάπτυξης (research and development- R&D). Το εργαστήριο εφευρίσκει το προϊόν, ορίζει την παραγωγική τεχνολογία, προσδιορίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που θα μπορούσαν να προκαλέσουν προβλήματα ποιότητας ή μείωση της επίδοσης. Επιπλέον, συλλέγει δεδομένα για τη μεταφορά της παραγωγικής διαδικασίας από εργαστηριακή σε εργοστασιακή κλίμακα και καθιερώνει τον έλεγχο παραμέτρων σχετικά με το πού, πότε και πώς να εκτελεστεί η διαδικασία ελέγχου.

### **2) Εξοπλισμός - πρόσθετα χαρακτηριστικά (Features)**

Όπως η απόδοση, έτσι και τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά προέρχονται από το εργαστήριο, αλλά εξετάζονται σε πιο προχωρημένα στάδια μελέτης. Σε αυτά τα στάδια, φαρμακευτικές αναζητούν χαρακτηριστικά που είναι πιο βολικά για τον ασθενή. Για παράδειγμα, αν ένα ενέσιμο φάρμακο θα μπορούσε να γίνει ρινικό αεροζόλ.

### **3) Αξιοπιστία (Reliability)**

Τα πρότυπα GMP και GLP αποτελούν τη βάση της αξιοπιστίας. Όταν τα GMP και GLP εφαρμόζονται, τα συστήματα διασφάλισης ποιότητας λειτουργούν για να αυξήσουν την αξιοπιστία. Προκειμένου να επιτευχθούν ποιοτικοί στόχοι απαιτείται καλά σχεδιασμένα και ελεγχόμενα συστήματα ποιότητας, καθώς και κατάλληλο προσωπικό και εξοπλισμός.

### **4) Συμμόρφωση (Conformance)**

Οι ρίζες της συμμόρφωσης είναι η τήρηση των προτύπων κατά τη παραγωγική διαδικασία. Η συμμόρφωση του προϊόντος απαιτεί τήρηση των αναλογιών ανάμειξης και των βασικών προδιαγραφών των συστατικών και των τελικών προϊόντων.

### **5) Διάρκεια Ζωής (Durability)**

Η ανθεκτικότητα του φαρμάκου σχετίζεται με παράγοντες όπως η συσκευασία (που προστατεύουν το προϊόν από την επιμόλυνση και την υπερβολική έκθεσή του στη ζέστη, φως ή υγρασία) και η φαρμακευτική σύνθεσή (formulation). Η διάρκεια ζωής προσδιορίζεται στο στάδιο ανάπτυξης του φαρμακευτικού προϊόντος, όταν μελετώνται τα χαρακτηριστικά του φαρμάκου σε συνάρτηση με το χρόνο και την επίδρασή του στον ανθρώπινο οργανισμό. Επιπλέον, εξαρτάται από διάφορους άλλους παράγοντες όπως, τον βαθμό παρατήρησης και τήρησης των συνθηκών κατασκευής, και τον τύπο του εξοπλισμού που χρησιμοποιείται σε κάθε χώρα κατασκευής.

### **6) Ικανότητα εξυπηρέτησης (Serviceability)**

Σε μεγάλο βαθμό, η ποιότητα της εξυπηρέτησης πελατών είναι συνέπεια των πελατοκεντρικών διαδικασιών. Ένα καλό σύστημα πρόβλεψης πωλήσεων, για παράδειγμα, μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της διαθεσιμότητας των προϊόντων, ενισχύοντας έτσι την ποιότητα των υπηρεσιών. Η στρατηγική μάρκετινγκ της επιχείρησης, σε μεγαλύτερο ή μικρότερο χρονικό ορίζοντα, είναι αυτήν που ορίζει τη σχέση της με τους πελάτες.

### **7) Αισθητική (Aesthetics)**

Σε κάποιο βαθμό, η ποιότητα στην διάσταση της αισθητικής επιτυγχάνεται εφαρμόζοντας τα GMP πρότυπα, με αυστηρότητα, παρέχοντας καλή εκπαίδευση και καλές εργασιακές συνθήκες, όπως οι συνθήκες υγιεινής σε όλες τις διαδικασίες, ο μόνιμο έλεγχος των προμηθειών και η καλή προσωπική εμφάνιση του δυναμικού πωλήσεων.

### **8) Αντιληπτή ποιότητα (Perceived quality)**

Όπως αναφέραμε παραπάνω, η δημόσια εικόνα, η οποία δημιουργείται κατά τη διάρκεια του χρόνου είναι πηγή αντιληπτής ποιότητας. Η επίδραση της χώρας προέλευσης επίσης συμβάλλει στην αντίληψη της ποιότητας ενός προϊόντος. Η πρωτοτυπία του φαρμάκου, ειδικά όταν προωθείται μέσω των μέσων μαζικής ενημέρωσης, και η άμεση επίδραση του (χωρίς παρενέργειες) είναι περαιτέρω πτυχές της αντιληπτής ποιότητας. Ομοίως, δεδομένα όπως το εργαστηριακό ιστορικό, η ποιότητα των πληροφοριών που παρέχονται στους γιατρούς,



φαρμακοποιούς και άλλα στάδια της υγειονομικής αλυσίδα περίθαλψης ενσωματώνονται στην διάσταση της αντιληπτής ποιότητας.

Για αυτούς τους λόγους, το θεσμικό μάρκετινγκ είναι μια σημαντική πηγή της διάστασης αυτής. Τα στοιχεία επικοινωνίας στο μάρκετινγκ διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη διαμόρφωση της εικόνας της φαρμακευτικής επιχείρησης. Ωστόσο, μακροπρόθεσμα μια καλή προσέγγιση μάρκετινγκ δεν μπορεί να υποστηρίξει μη αξιόπιστα προϊόντα. Για το λόγο αυτό, οι προμηθευτές φαρμάκων είναι μια βασική πηγή πληροφοριών (Yacuzzi, 2004).

## **2.2. Σύστημα διαχείρισης ποιότητας (Quality management system-QMS)**

Η προστασία της ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων κατά τη κυκλοφορία τους αποσκοπεί στη φαρμακολογική, περιβαλλοντική, τεχνολογική ασφάλεια, καθώς και η σωστή χρήση των πόρων για τη διατήρηση και την προαγωγή της δημόσιας υγείας. Μια τέτοια προσέγγιση είναι δυνατή μόνο εάν υπάρχει ένα σύστημα διαχείρισης ποιότητας (QMS). Το σύστημα αυτό, θα πρέπει να βασίζεται στη συνεπή τήρηση και συμμόρφωση με τις καλές πρακτικές, οι οποίες πρέπει να λειτουργούν αξιόπιστα σε όλα τα επίπεδα των συμμετεχόντων στο σύστημα κυκλοφορίας των εμπορευμάτων στη φαρμακευτική αγορά. Πρέπει να σημειωθεί ότι το QMS χρησιμεύει ως βασικός μηχανισμός για τη διασφάλιση της αυστηρής συμμόρφωσης των δραστηριοτήτων της επιχείρησης με τις απαιτήσεις των υφιστάμενων προτύπων και κανονισμών. Επιπλέον, η εισαγωγή του QMS στοχεύει στην επίτευξη ενός κατάλληλου επιπέδου ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων και παρεχόμενων υπηρεσιών, και λειτουργεί ως εγγυητής της περαιτέρω βελτίωσή τους.

Η τυποποίηση ερμηνεύεται ως η θέσπισης σχετικών κανόνων, παραμέτρων και χαρακτηριστικών για την επίτευξη διευθέτησης της παραγωγής και κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων και τη βελτίωση της ανταγωνιστικότητάς τους. Στόχος της τυποποίησης στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμάκων είναι η προστασία της ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων σε όλα τα στάδια του κύκλου ζωής τους, συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών παραγωγής, προώθησης, αποθήκευσης, χρήσης και, εάν χρειαστεί, καταστροφής τους. Ταυτόχρονα, στοχεύει στη διασφάλιση της φαρμακολογικής, περιβαλλοντικής, τεχνολογικής ασφάλειας των προϊόντων και ορθολογικής χρήσης των πόρων.

Οι διεθνείς κανόνες για τη διασφάλιση της ποιότητας, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των φαρμακευτικών σκευασμάτων και η έννοια της τυποποίησης κατέστησαν αναγκαία την έκδοση και εφαρμογή των προτύπων GxP για τη κυκλοφορία φαρμάκων, τα



οποία αποτελούν θεμελιώδες στοιχείο του συστήματος διασφάλισης ποιότητας. Σε παγκόσμιο επίπεδο, οι κατευθυντήριες γραμμές της καλής πρακτικής έχουν θεσπίσει απαιτήσεις για διασφάλιση της ποιότητας των φαρμάκων σε όλα τα στάδια του κύκλου ζωής. Αυτό το σύνολο κανόνων καλής πρακτικής παρουσιάζεται από καλές εργαστηριακές πρακτικές (good laboratory practices-GLPs), καλή κλινική πρακτική (good clinical practices-GCPs), καλές πρακτικές παραγωγής (good manufacturing practices-GMPs), καλές πρακτικές διανομής (good distribution practices-GDPs), καλές πρακτικές φαρμακείου (good pharmacy practice-GPhP), καλές πρακτικές αγορών (good purchasing practices-GPPs). Σύμφωνα με τη βασική έννοια του GxP και την ολοκληρωμένη μελέτη των φαρμάκων, η ποιότητα που διαμορφώνεται στο στάδιο της ανάπτυξης τους, επιβεβαιώνεται περαιτέρω κατά τη διάρκεια της υποβολής τους στις Αρχές και παρακολουθείται σε όλα τα στάδια παραγωγής. Το επίπεδο ποιότητας που επιτεύχθηκε κατά την παραγωγή, πρέπει να διατηρείται σε όλα τα στάδια του «κύκλου ζωής» του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών αποθήκευσης, διανομής, μεταφοράς και χρήσης, χονδρική ή λιανική.

Σύμφωνα με τις απαιτήσεις των παραπάνω προτύπων κάθε στάδιο στην κυκλοφορία των φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να αιτιολογεί, και να εφαρμόζει το δικό του QMS, σε επίπεδο οργανισμού και να λειτουργεί με βάση των τυπικών διαδικασιών λειτουργίας (Standard Operating Procedures-SOP). Ένα τέτοιο σύστημα ποιότητας που διασφαλίζει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των προϊόντων είναι απαραίτητο ώστε να ρυθμίζει διοικητικά και να διατηρείται η συνεχόμενη καλή λειτουργία του οργανισμού. Σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα το σύστημα θα πρέπει να προσαρμόζεται προκειμένου να βελτιώνεται συνεχώς η απόδοσή του. Κατά την ανάπτυξη ενός QMS θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τα παρακάτω θεμελιώδη στοιχεία του συστήματος:

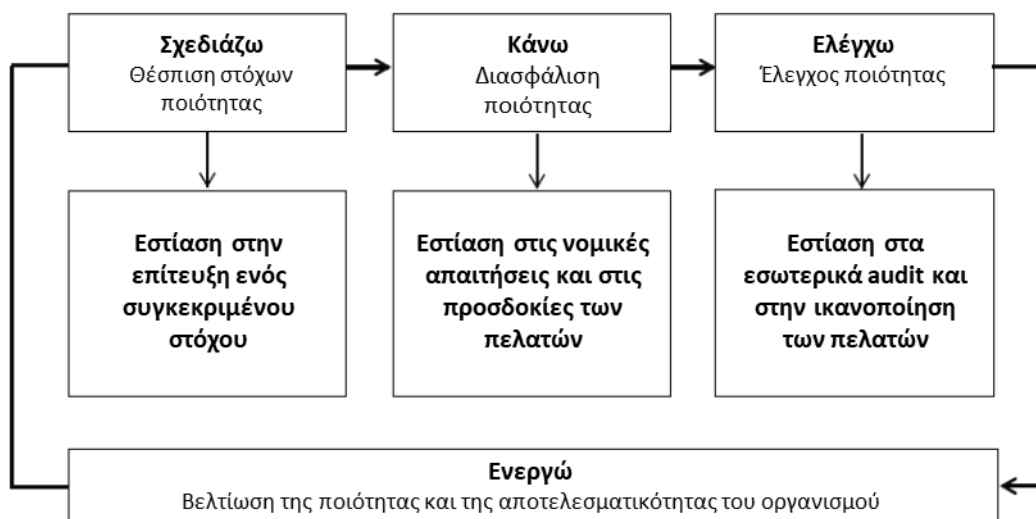
1. Οργανωτική δομή. Σαφής ορισμός των καθηκόντων και λειτουργιών κάθε τμήματος της επιχείρησης. Οριοθέτηση των δικαιωμάτων και των υποχρεώσεων των εργαζομένων σύμφωνα με το έργο που τους έχει ανατεθεί.
2. Διαδικασίες που επηρεάζουν την ποιότητα των παρεχόμενων προϊόντων και υπηρεσιών, συμπεριλαμβανομένων των βασικών, διαχειριστικών και βοηθητικών διαδικασιών.
3. Τυπικές διαδικασίες λειτουργίας(SOP) που επιτρέπουν τη καταγραφή και τυποποίηση των διαδικασιών παραγωγής

4. Πόρους απαραίτητους για την εφαρμογή των σχετικών παραγωγικών διαδικασιών, συμπεριλαμβανομένων της εργασίας, των πληροφοριών και των υλικών

Γενικά, η εισαγωγή του QMS στη φαρμακευτική βιομηχανία αποσκοπεί στη διατήρηση, στη σταθερότητα των παραμέτρων και χαρακτηριστικών των προϊόντων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στις μέρες μας η βελτίωση της ποιότητας των φαρμακευτικών υπηρεσιών είναι ο κύριος στόχος οποιουδήποτε φαρμακευτικού οργανισμού. Η επίτευξη αυτού του στόχου απαιτεί, όχι μόνο με την ορθή κατασκευή και υλοποίηση του QMS, αλλά και διατήρησή του. Η βελτίωση της ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων και η απόδοση των υπηρεσιών είναι δυνατή μέσω της τυποποίησης των παραγωγικών διαδικασιών που σχετίζονται με τις δραστηριότητες της εταιρίας, με βάση την ανάπτυξη αντίστοιχων SOP.

Για τη σωστή διαχείριση μιας διαδικασίας και την επίτευξη της βέλτιστης ποιότητας, χρησιμοποιείται η μεθοδολογία του: Σχεδιάζω-Κάνω-Ελέγχω-Ενεργώ (Plan-Do-Check-Act: PDCA) γνωστή και ως Κύκλος Deming (Εικόνα 2.1) Η εφαρμογή της προσέγγισης αυτής περιλαμβάνει προσδιορισμό των διαδικασιών που εκτελούνται στον οργανισμό και περαιτέρω βελτίωσή τους. Ο κύκλος PDCA μπορεί να εφαρμοστεί αξιόπιστα σε όλα τα τμήματα του οργανισμού μεμονωμένα, καθώς και στο QMS του συνολικά.

Η εφαρμογή του Κύκλου Deming με καθιερωμένη περιοδικότητα επιτρέπει σε όλες τις διαδικασίες να εφαρμόζονται για την παροχή των απαραίτητων πόρων, της διαχείρισής τους, και την αναζήτηση ευκαιριών για συνεχή βελτίωση (Klimenkova,2019).



**Εικόνα 2.1 – Διαχείριση των παραγωγικών δραστηριοτήτων του οργανισμού από την οπτική γωνία της PDCA (προσέγγιση διαδικασίας)**

Επτά φάσεις έχουν προσδιοριστεί στον κύκλο PDCA για τη διαδικασία βελτίωσης ενός οργανισμού:

Φάση 1 - Προσδιορίστε την ευκαιρία για βελτίωση

Φάση 2 - Αναλύστε την τρέχουσα διαδικασία

Φάση 3 - Ανάπτυξη βέλτιστων λύσεων

Φάση 4 - Εφαρμογή αλλαγών

Φάση 5 - Μελετήστε τα αποτελέσματα

Φάση 6 - Τυποποίηση της Λύσης

Φάση 7- Σχέδιο για το Μέλλον

Στην εποχή των ανταγωνιστικών αγορών και της παγκοσμιοποίησης, η φιλοσοφία της ποιότητας έχει εισχωρήσει σε όλα τα οργανωτικά επίπεδα και σε όλους τους κλάδους και τις υπηρεσίες. Διεθνή πρότυπα ποιότητας και μοντέλα αριστείας όπως τα πρότυπα ISO 9000, το EFQM μοντέλο, το βραβείο Deming και το βραβείο ποιότητας King Abdul-Aziz απαιτούν τα συστήματα ποιότητας των οργανισμών να βασίζονται σε διαδικασίες. Κατά συνέπεια, σωστή διαχείριση των διαδικασιών αποτελεί μια από τις πιο σημαντικές προκλήσεις για τους επαγγελματίες της ποιότητας. Παγκοσμίως, οργανισμοί χρησιμοποιούν τα εργαλεία της συνολικής διαχείρισης ποιότητας (TQM) για τον εντοπισμό, την ανάλυση και την αξιολόγηση ποιοτικών και ποσοτικών δεδομένων, με κύριο στόχο τη συνεχή βελτίωση και την παροχή υψηλής ποιότητας προϊόντων και υπηρεσιών. Ένα από τα πιο απλά και αποτελεσματικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την επίλυση προβλημάτων και τη βελτίωση της ποιότητας, είναι τα επτά βασικά εργαλεία ποιότητας γνωστά ως το υπέροχο επτά. Ο Ιάπωνας γκουρού της ποιότητας, Kaoru Ishikawa, και εφευρέτης των επτά βασικών εργαλείων ποιότητας δήλωσε ότι το 95% των προβλημάτων που σχετίζονται με την ποιότητα σε οποιονδήποτε οργανισμό μπορεί να επιλυθεί με αυτά τα εργαλεία (Aichouni, 2012).

### **3. Στατιστικός Έλεγχος διεργασιών**

#### **3.1. Εργαλεία ποιότητας**

Ο καθηγητής Nankana ονόμασε αυτά τα εργαλεία ως «Υπέροχο Επτά» λόγω της αποτελεσματικότητάς τους στην επίλυση προβλημάτων και στην βελτίωση κάθε διαδικασίας.

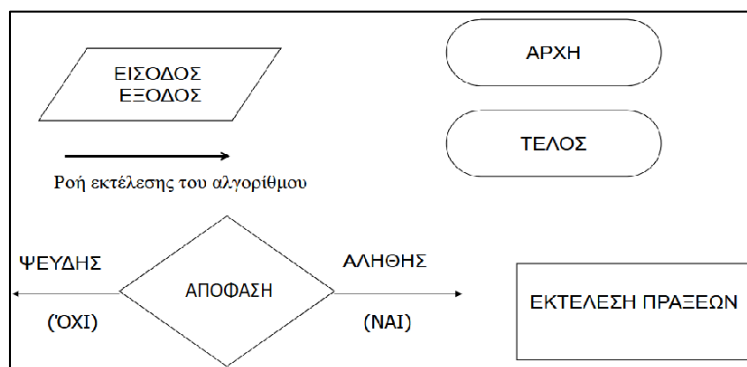
Παρακάτω παρουσιάζεται μια σύντομη περιγραφή αυτών των εργαλείων (Τσαρουχάς & Ντέλιου, 2018):

### Φύλλο ελέγχου:

Ένα δομημένο, προετοιμασμένο έντυπο για συλλογή και ανάλυση δεδομένων. Στόχος του εντύπου είναι η ξεκάθαρή και αντικειμενική αποτύπωση των συμβάντων. Πρόκειται για ένα τρόπο συγκέντρωσης και ανάλυσης στοιχείων από άμεση παρατήρηση ή μέτρηση ορισμένων χαρακτηριστικών σε μια διαδικασία (Τσαρουχάς & Ντέλιου, 2018).

### Διάγραμμα ροής:

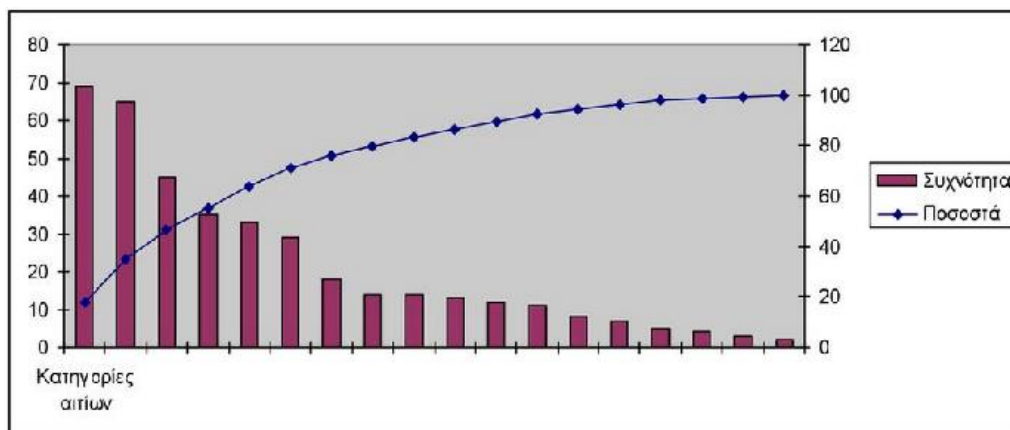
Μια γραφική απεικόνιση των βημάτων της διαδικασίας με τη σωστή σειρά. Ένα διάγραμμα ροής δείχνει όλα τα στάδια της διαδικασίας υπό ανάλυση, προσδιορίζοντας τα κρίσιμα σημεία για έλεγχο και προτείνοντας σημεία για περαιτέρω βελτίωση (Aichouni, 2012). Με άλλα λόγια, τα διαγράμματα ροής είναι η γραφική απεικόνιση των ξεχωριστών σταδίων μιας διεργασίας, με διαδοχική σειρά. Αποτελείται από σύμβολα (παραλληλόγραμμα, κόμβος, βέλη κ.λ.π.), όπως φαίνεται στην εικόνα 3.1-1, τοποθετημένα σε συγκεκριμένη διάταξη, βάσει της οποίας προσδιορίζονται το σημείο της αρχής, το σημείο του τέλους, η ακολουθία των ενεργειών, υλικών ή υπηρεσιών που εισέρχονται ή εξέρχονται της διαδικασίας, οι αποφάσεις που πρέπει να ληφθούν και οι άνθρωποι που εμπλέκονται (Τσαρουχάς & Ντέλιου, 2018).



Εικόνα 3.1 – Βασικά σύμβολα διαγραμμάτων ροής

### Διάγραμμα Pareto:

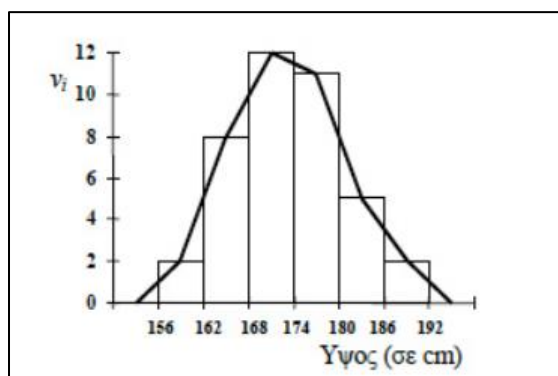
Το διάγραμμα Pareto ονομάστηκε προς τιμήν του Ιταλού οικονομολόγου Pareto Vildfredo, ο οποίος παρατήρησε ότι σ' ένα μεγάλο ποσοστό θεμάτων στη καθημερινή ζωή παρατηρείται μια σχέση 80/20. Για παράδειγμα το 20% των ατόμων σε μια κοινωνία κατέχει το 80% του συνολικού πλούτου. Δηλαδή, το διάγραμμα δείχνει σε ραβδόγραμμα ποιοι παράγοντες είναι περισσότερο σημαντικοί, όπως φαίνεται στην εικόνα 3.2.



Εικόνα 3.2 – Παράδειγμα διαγράμματος Pareto

**Ιστόγραμμα:**

Το ιστόγραμμα χρησιμοποιείται για την γραφική απεικόνιση ποσοτικών κατανομών και αποτελείται από διαδοχικά ορθογώνια, που έχουν βάσεις ίσες με τα διαστήματα των τάξεων, τοποθετημένες στον οριζόντιο άξονα. Το εμβαδόν κάθε ορθογωνίου ισούται με την συχνότητα της αντίστοιχης τάξης, όπως φαίνεται στο παράδειγμα της εικόνας 3.1-3.



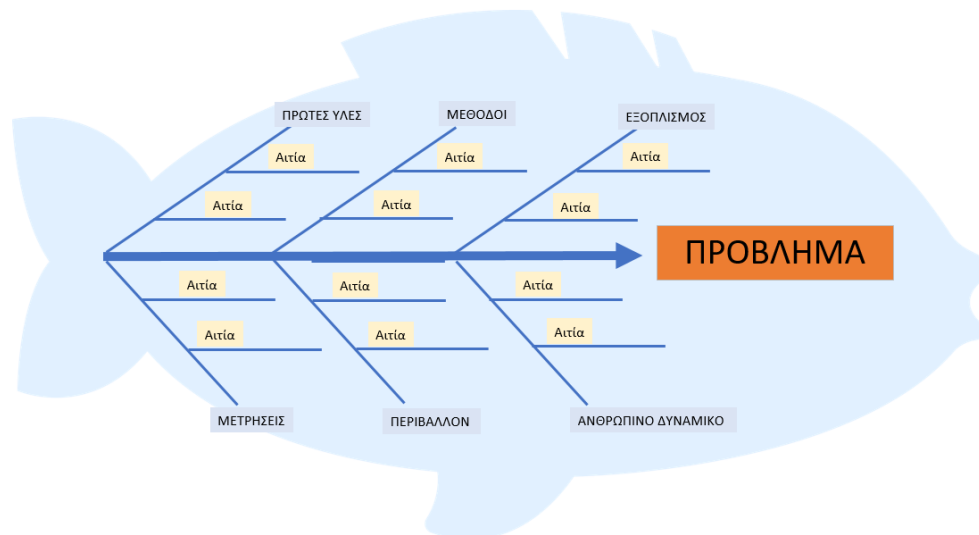
Εικόνα 3.3 – Παράδειγμα ιστογράμματος

**Διάγραμμα αιτίας/αιτίου-αποτελέσματος:**

Συχνά αναφέρεται και ως διάγραμμα ψαροκόκαλο, λόγω του τρόπου απεικόνισής του, ή διάγραμμα Ishikawa. Προσδιορίζει πολλές πιθανές αιτίες για ένα αποτέλεσμα ή πρόβλημα και ταξινομεί τις ιδέες σε κατηγορίες, όπως φαίνεται στην εικόνα 3.4. Στις κύριες αιτίες/κατηγορίες εντάσσονται:

- Οι πρώτες ύλες και άλλα υλικά, που χρησιμοποιούνται για να παράγουν το τελικό προϊόν
- Τα μηχανήματα/ εξοπλισμό που πραγματοποιείται η εργασία

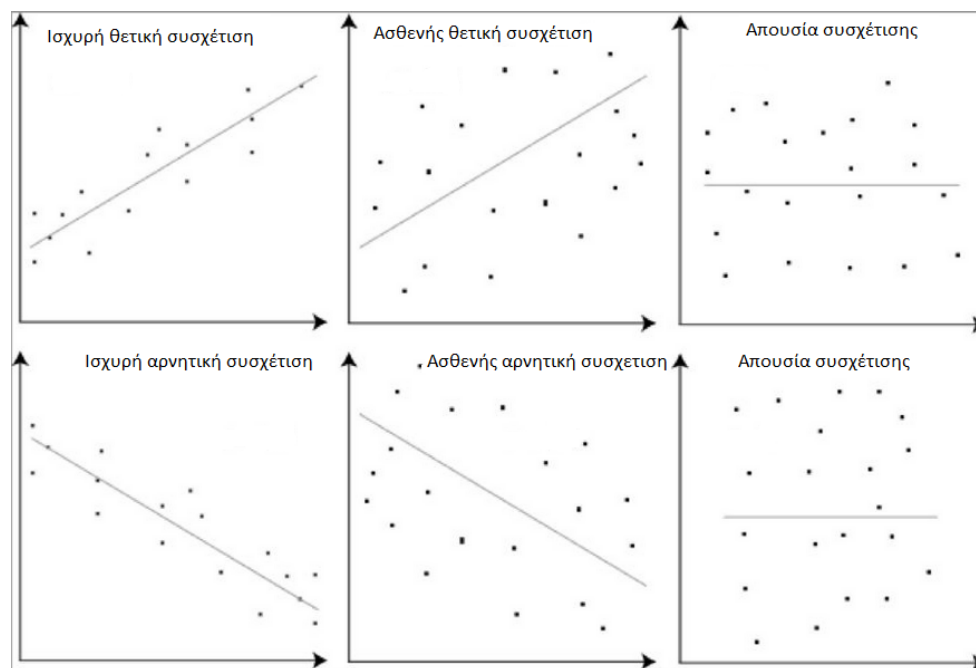
- Το ανθρώπινο δυναμικό που συμμετέχει στη διαδικασία
- Οι μέθοδοι που εφαρμόζονται για μια διαδικασία
- Το περιβάλλον, δηλαδή οι συνθήκες στις οποίες εκτελείται μια διεργασία
- Οι μετρήσεις/ δεδομένα τα οποία παράγονται από τη διαδικασία



Εικόνα 3.4– Παράδειγμα διαγράμματος αιτίου αποτελέσματος

### Διάγραμμα διασποράς:

Παρουσιάζει διαγραμματικά τη σχέση μεταξύ δυο μεταβλητών και τον βαθμό αυτής. Το διάγραμμα συνίσταται από ένα νέφος σημείων και κάθε σημείο αντιστοιχεί σε ένα ζεύγος τιμών των δυο μεταβλητών, όπως απεικονίζεται στην εικόνα 3.5.



**Εικόνα 3.5– Παραδείγματα διαγράμματος διασποράς****Διαγράμματα ελέγχου:**

Γραφήματα αυτά χρησιμοποιούνται για τη μελέτη του τρόπου με τον οποίο αλλάζει η διαδικασία στο πέρασμα του χρόνου. Η διεργασία παρακολουθείται προκειμένου να αναγνωριστούν ειδικές αιτίες μεταβλητότητας ώστε να οριστούν και να εφαρμοστούν οι απαραίτητες διορθωτικές ενέργειες προκειμένου η διαδικασία να είναι «εντός στατιστικού ελέγχου»(Τσαρουχάς & Ντέλιου, 2018).

**3.2. Διαγράμματα ελέγχου**

Σε μια τυπική βιομηχανία, οι πρώτες ύλες υποβάλλονται σε επεξεργασία μέσω μιας παραγωγικής διαδικασίας και τελικά μετατρέπεται σε ενδιάμεσα ή τελικά προϊόντα. Προκειμένου να επιτευχθεί η επιθυμητή ποιότητα των προϊόντων, η παραγωγική διαδικασία πρέπει να διατηρείται πάντα υπό έλεγχο. Αν η διαδικασία παραγωγής είναι εντός ή εκτός ελέγχου μπορεί να βρεθεί μέσω των διαγραμμάτων ελέγχου.

Η βάση των διαγραμμάτων ελέγχου έγκειται στον έλεγχο του εάν η διακύμανση, του υπό μελέτη χαρακτηριστικού, οφείλεται σε τυχαίες ή ειδικές αιτίες μεταβλητότητας. Η τυχαία είναι γνωστή ως φυσική ή επιτρεπόμενη μεταβλητότητα και είναι συχνά μικρή σε μέγεθος, ενώ η ειδική είναι μη τυχαία ή ανεπιθύμητη μεταβλητότητα και έχει συχνά υψηλή τιμή. Παραδείγματα τυχαίας διακύμανσης είναι η ελαφρά διακύμανση στη θερμοκρασία και σχετική υγρασία μέσα σε εργοστάσιο, η μικρή δόνηση μηχανών, η μικρή διακύμανση της τάσης του ρεύματος. Παραδείγματα ειδικής διακύμανσης είναι οι ελαττωματικές πρώτες ύλες, ο ελαττωματικός εξοπλισμός, ο ακατάλληλος χειρισμός μηχανών, η αμέλεια χειριστών, το ανειδίκευτο τεχνικό προσωπικό. Εάν η διακύμανση οφείλεται σε τυχαίες αιτίες, η διαδικασία λέγεται ότι είναι υπό έλεγχο. Αν, όμως, η διακύμανση οφείλεται σε ειδικές αιτίες, τότε η διαδικασία λέγεται ότι είναι εκτός ελέγχου.

Τα τρία κύρια μέρη ενός διαγράμματος ελέγχου είναι η κεντρική γραμμή (central line-CL), το ανώτερο όριο ελέγχου (upper control limit-UCL) και κατώτερο όριο ελέγχου (lower control limit-LCL), όπως φαίνεται στο παράδειγμα της εικόνας 3.2-1. Η κεντρική γραμμή υποδεικνύει τη μέση τιμή του χαρακτηριστικού. Το ανώτερο όριο ελέγχου και το χαμηλότερο όριο ελέγχου επιλέγονται έτσι ώστε εάν η διαδικασία είναι υπό έλεγχο τότε όλα τα σημεία δείγματος θα πέσουν ανάμεσά τους.

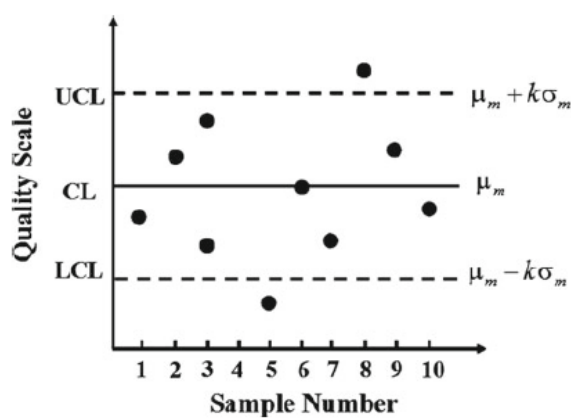


Αν το  $m$  είναι το στατιστικό υποκείμενο, τότε  $E(m) = \mu_m$  και  $V(m) = \sigma_m^2$ , όπου το  $E$  είναι η προσδοκώμενη τιμή, το  $V$  είναι η διακύμανση,  $\mu_m$  είναι ο μέσος όρος και το  $\sigma_m$  είναι η τυπική απόκλιση και  $k$  είναι η "απόσταση των ορίων ελέγχου από την κεντρική γραμμή", και εκφράζεται σε μονάδες τυπικής απόκλισης. Η τιμή του  $k$  προτάθηκε για πρώτη φορά ως 3 από τον Dr. Walter S. Shewhart, και ως εκ τούτου, τέτοια γραφήματα ελέγχου είναι γνωστά ως διαγράμματα Shewhart (Selvamuthu & Das, 2018).

$$CL = \mu_m$$

$$UCL = \mu_m + k\sigma_m$$

$$LCL = \mu_m - k\sigma_m$$



Εικόνα 3.6 – Παράδειγμα διαγράμματος ελέγχου/ Shewhart

Όταν  $k > 3$  ή  $k < 3$ , τα αίτια αυτής της κατάστασης μπορεί να οφείλονται μόνο τυχαίους παράγοντες ή να οφείλονται και σε ειδικούς παράγοντες. Υπάρχουν δύο πιθανές πορείες δράσης: αποδοχή ή απόρριψη της διαδικασίας. Όταν υπάρχουν μόνο οι τυχαίες αιτίες, η σωστή απόφαση είναι η αποδοχή της διαδικασίας, ενώ η λανθασμένη απόφαση είναι η απόρριψη της διαδικασίας. Από την άλλη πλευρά, όταν υπάρχουν ειδικές αιτίες, τότε η σωστή απόφαση είναι η απόρριψη της διαδικασίας, ενώ η λανθασμένη απόφαση είναι η αποδοχή της διαδικασίας. Από τις δύο προαναφερθείσες εσφαλμένες αποφάσεις, η απόρριψη μιας διαδικασίας όταν υπάρχουν μόνο τυχαίες αιτίες (δηλαδή, η διαδικασία είναι υπό έλεγχο) λαμβάνεται ως σφάλμα Τύπου I, ενώ η αποδοχή μιας διαδικασίας όταν υπάρχουν ειδικές αιτίες (δηλαδή η διαδικασία είναι εκτός ελέγχου) θεωρείται ως σφάλμα τύπου II. Όταν  $k > 3$ , το σφάλμα τύπου I μειώνεται αλλά το σφάλμα τύπου II αυξάνεται. Όταν  $k < 3$ , το σφάλμα τύπου I αυξάνεται ενώ το σφάλμα τύπου II μειώνεται (Selvamuthu & Das, 2018).

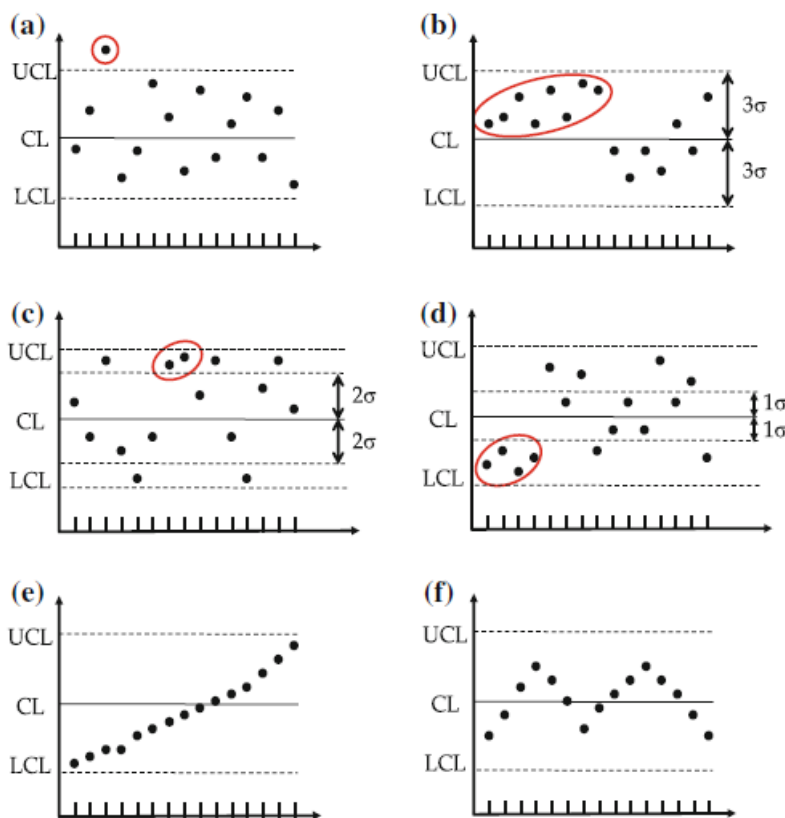
Η πιθανότητα διάπραξης σφάλματος τύπου I ονομάζεται επίπεδο σημαντικότητας ενός τεστ, που συμβολίζεται με  $\alpha$  και είναι επίσης γνωστή ως ρίσκο  $\alpha$  ή κίνδυνος του παραγωγού. Η



πιθανότητα διάπραξης σφάλματος τύπου II συμβολίζεται με  $\beta$  και είναι επίσης γνωστή ως ρίσκο  $\beta$  ή κίνδυνος του πελάτη. Μια άλλη σχετική έννοια είναι η ισχύς τα διαδικασίας, η οποία είναι ίση με  $1 - \beta$ , που ουσιαστικά σημαίνει την πιθανότητα απόρριψης της διαδικασίας όταν είναι όντως εκτός ελέγχου (Selvamuthu & Das, 2018).

Αν παρατηρήσουμε ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω περιστατικά, που απεικονίζονται και στην εικόνα 3.7, τότε έχουμε ενδείξεις ότι η διαδικασία να είναι εκτός ελέγχου και υπάρχει πιθανότητα παρουσίας ειδικών αιτίων μεταβλητότητας (Selvamuthu & Das, 2018):

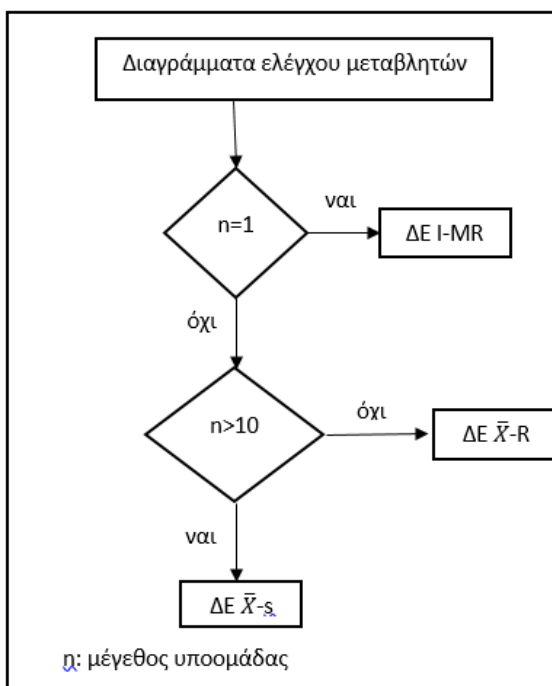
- Ένα σημείο πέφτει έξω από οποιοδήποτε από τα όρια ελέγχου.
- Οκτώ συνεχόμενα σημεία βρίσκονται στην ίδια μεριά της κεντρικής γραμμής.
- Δύο από τρία συνεχόμενα σημεία βαθμούς ξεπερνούν τα  $2\sigma$  όρια.
- Τέσσερα από τα πέντε συνεχόμενα σημεία ξεπερνούν το  $1\sigma$  όριο.
- Παρουσία ανοδικής ή καθοδικής τάσης.
- Παρουσία επαναλαμβανόμενων μορφών (περιοδικότητα).



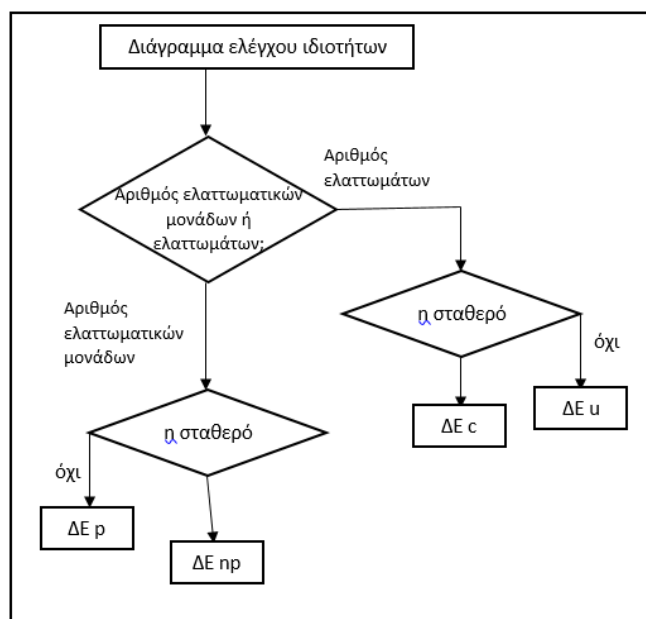
Εικόνα 3.7– Διαγράμματος ελέγχου που υποδεικνύουν ότι η διαδικασία είναι εκτός ελέγχου

Υπάρχουν δύο τύποι διαγραμμάτων ελέγχου/ Shewhart που χρησιμοποιούνται.

- (1) Διαγράμματα ελέγχου/ Shewhart για ποσοτικές μεταβλητές, που περιλαμβάνουν διαγράμματα μεμονωμένων τιμών (I), διαγράμματα μέσου όρου (διαγράμματα  $\bar{x}$ -bar), διαγράμματα εύρους (διαγράμματα R) και διαγράμματα τυπικής απόκλισης (διαγράμματα s). Στην εικόνα 3.8 φαίνεται το διάγραμμα ροής για την επιλογή διαγράμματος ελέγχου/ Shewhart για ποσοτικές μεταβλητές.
- (2) Διαγράμματα ελέγχου/ Shewhart για ποιοτικές μεταβλητές/ χαρακτηριστικά, που περιλαμβάνουν διαγράμματα ελέγχου για την αναλογία/ποσοστό ελαττωματικών μονάδων (διαγράμματα p), διαγράμματα ελέγχου για τον αριθμό των ελαττωματικών μονάδων (διαγράμματα np), διαγράμματα ελέγχου αριθμού ελαττωμάτων (διαγράμματα c) και διαγράμματα ελέγχου αριθμού ελαττωμάτων ανά μονάδα (διαγράμματα u) (Selvamuthu & Das, 2018). Στην εικόνα 3.9 φαίνεται το διάγραμμα ροής για την επιλογή διαγράμματος ελέγχου/ Shewhart για ποιοτικές μεταβλητές.



**Εικόνα 3.8 – Διάγραμμα ροής για την επιλογή διαγράμματος ελέγχου/ Shewhart για ποσοτικές μεταβλητές**



Εικόνα 3.9 – Διάγραμμα ροής για την επιλογή διαγράμματος ελέγχου/ Shewhart για ποιοτικές μεταβλητές

### 3.3. Παλινδρόμηση

Ο Sir Francis Galton επινόησε τον όρο «παλινδρόμηση» το 1800 για να περιγράψει ένα βιολογικό φαινόμενο. Ο κύριος σκοπός της παλινδρόμησης είναι να διερευνήσει της εξάρτησης μιας μεταβλητής από μια άλλη. Υπάρχουν πολλές μορφές παλινδρόμησης, όπως γραμμική, μη γραμμική, απλή, πολλαπλή, παραμετρική, μη παραμετρική κ.λπ. Το πιο δημοφιλές στατιστικό μοντέλο παλινδρόμησης ότι είναι το γραμμικό:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x + \varepsilon \quad \text{Εξίσωση 3.1}$$

Το  $Y$  ονομάζεται απόκριση ή εξαρτημένη μεταβλητή, ενώ το  $X$  ονομάζεται προγνωστική ή ανεξάρτητη μεταβλητή. Γενικά η λέξη παλινδρόμηση χρησιμοποιείται στη στατιστική για να υποδηλώσει μια σχέση μεταξύ μεταβλητών. Η παλινδρόμηση του  $Y$  στο  $X$  ορίστηκε ως  $E(Y/X)$ , και μπορεί να υποδείξει την αναμενόμενη τιμή του  $Y$  όταν  $X = x$ .

Ένα απλό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης προϋποθέτει μια γραμμική σχέση μεταξύ του μέσου όρου απόκριση και την τιμή μιας ανεξάρτητης μεταβλητής. Σε αυτή τη μέθοδο, τα τυχαία σφάλματα  $\varepsilon$  θεωρούνται ανεξάρτητες, κανονικές, τυχαίες μεταβλητές που έχουν μέσο όρο 0 και διακύμανση  $\sigma^2$ . (Selvamuthu & Das, 2018).

### 3.4. Ανάλυση διασποράς (ANOVA)

Η ανάλυση διασποράς ή ANOVA είναι μια τεχνική για τον έλεγχο μιας υπόθεσης σχετικά με την ισότητα δύο ή περισσότερων πληθυσμών (ή θεραπειών). Μας επιτρέπει να προσδιορίσουμε εάν η διαφορά μεταξύ των δειγμάτων οφείλεται απλώς σε τυχαία ή σε συστηματικά σφάλματα, τα οποία προκαλούν την διαφορά των μέσων όρων των δειγμάτων (Selvamuthu & Das, 2018).

Με τον όρο ανάλυση διασποράς εννοούμε την διαδικασία που διαχωρίζει την μεταβλητότητα σε μια μεταβλητή απόκρισης, στην μεταβλητότητα που οφείλεται σε προσδιορίσιμες αιτίες (ελεγχόμενες) και σε τυχαία μεταβλητότητα (μη ελεγχόμενη) (Κουτρούβελης, 2002).

Η μέθοδος της ανάλυσης διασποράς ανάλογα με την περίπτωση που εξετάζουμε, προσαρμόζεται στα παρακάτω δειγματοληπτικά πλάνα:

- Εντελώς τυχαιοποιημένο σχέδιο (Completely Randomized Design): Σε έναν σχεδιασμό πλήρους τυχαιοποίησης, όλες οι μεταβλητές που μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στην απόκριση (μεταβλητές πλαισίου) και όλη η μεταβλητότητα στην μεταβλητή απόκρισης δημιουργείται μόνο από άγνωστες μεταβλητές ή αλλιώς μεταβλητές θορύβου (τυχαίο σφάλμα)
- Σχέδιο τυχαιοποιημένων πλήρων ομάδων (Randomized Complete Block Design): Σε αυτή την δειγματοληπτική διαδικασία επινοούνται ομάδες οι οποίες μπορούν να ερμηνεύσουν τις διαφορές μεταξύ των πειραματικών μονάδων που οφείλονται σε μεταβλητές πλαισίου (μεταβλητές με σημαντική επίδραση στην απόκριση). Με τον όρο των ομάδων ως πλήρων δηλώνεται ότι σε κάθε ομάδα εφαρμόζονται όλοι οι δυνατοί συνδυασμοί ενώ τυχαιοποιημένων σημαίνει ότι οι συνδυασμοί καταμερίζονται τυχαία μέσα στην ομάδα.

Με την διαδικασία της ανάλυσης διασποράς, ελέγχουμε την υπόθεση ότι οι μέσες τιμές των πληθυσμών είναι ίσες. Πιο συγκεκριμένα ελέγχονται οι παρακάτω στατιστικές υποθέσεις:

Μηδενική υπόθεση:  $H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$

Εναλλακτική υπόθεση:  $H_1: \mu_i \neq \mu_j$  ( $i, j = 1, 2, \dots, k$ )

Για την εφαρμογή της ανάλυσης διασποράς είναι απαραίτητες οι παρακάτω υποθέσεις:

- Οι πληθυσμοί των δειγμάτων να είναι κανονικοί με κοινή διασπορά
- Οι ομάδες να είναι ανεξάρτητες

Εάν η  $H_0$  απορριφθεί τότε υπάρχει διαφορά στις μέσες τιμές των πληθυσμών. Η διαφορά μπορεί να είναι σε όλες τις μέσες τιμές μεταξύ τους, σε μερικές ή μόνο σε μία.

Ο σχεδιασμός μπορεί να είναι μονοδιάστατος ή παραγοντικός:

- Ο μονοδιάστατος σχεδιασμός χρησιμοποιείται για την μελέτη της επίδρασης μιας ανεξάρτητης μεταβλητής στην εξαρτημένη. Η ανάλυση διασποράς κατά έναν παράγοντα.
- Ο παραγοντικός σχεδιασμός χρησιμοποιείται στην μελέτη της κοινής επίδρασης των παραγόντων στην απόκριση, όταν το πείραμα περιέχει πολλούς παράγοντες. Η συλλογή των δεδομένων στα παραγοντικά πειράματα πραγματοποιείται μέσω διαδοχικών παρατηρήσεων ή δοκιμών στις οποίες υπεισέρχονται δύο ή περισσότεροι παράγοντες. Στα παραγοντικά πειράματα τα επίπεδα ενός παράγοντα συνδυάζονται με όλα τα επίπεδα όλων των άλλων παραγόντων για να παρατηρηθεί η απόκριση σε κάθε συνδυασμό/ αλληλεπίδραση παραγόντων.

Για την πραγματοποίηση πολλαπλών συγκρίσεων μέσων τιμών έχουν προταθεί δύο μέθοδοι. Η μέθοδος Tukey και η μέθοδος Dunnett.

- Η μέθοδος Tukey, προτάθηκε από τον καθηγητή John Tukey και εφαρμόζεται στην κατασκευή διαστημάτων εμπιστοσύνης  $k(k-1)/2$  για τις διαφορές των μέσων τιμών των διαφορετικών επιπέδων ενός παράγοντα με ταυτόχρονο επίπεδο εμπιστοσύνης  $100(1-\alpha)\%$ .
- Η μέθοδος Dunnett (1964) χρησιμοποιείται όταν μία θεραπεία είναι ένα δοκιμασμένο σύνολο πειραματικών συνθηκών που ονομάζεται δοκιμασία ελέγχου και θέλουμε να συγκρίνουμε τις υπόλοιπες  $k-1$  θεραπείες με τη δοκιμασία ελέγχου. Στην μέθοδο Dunnett συμβολίζοντας με  $\mu_1$  την μέση τιμή της δοκιμασίας ελέγχου, θέλουμε να κατασκευάσουμε διαστήματα εμπιστοσύνης για τις  $k-1$  διαφορές  $\mu_j - \mu_1$  ( $j=2,3,\dots,k$ ) με ταυτόχρονο επίπεδο εμπιστοσύνης  $100(1-\alpha)\%$  (Κουτρούβελης,2002).

### 3.5. Δείκτες διεργασίας

Η μέτρηση των δεικτών ικανότητας διεργασίας έχει γίνει πολύ δημοφιλής στην αξιολόγηση των διαδικασιών τα τελευταία χρόνια. Όλο και περισσότερες προσπάθειες έχουν αφιερωθεί στη μελέτη και εφαρμογή των δεικτών αυτών. Ένας τέτοιος δείκτης είναι μια αριθμητική περίληψη που συγκρίνει τη συμπεριφορά ενός προϊόντος ή μιας διαδικασίας με τις προδιαγραφές. Ένας δείκτης ικανότητας συσχετίζει τη φωνή του πελάτη (όρια προδιαγραφών) με τη φωνή της διαδικασίας. Μια μεγάλη τιμή του δείκτη δείχνει ότι η τρέχουσα διαδικασία είναι ικανή να ικανοποιήσει ή ακόμα και να υπερβεί τις απαιτήσεις του πελάτη. Ένας δείκτης ικανότητας είναι

βολικός επειδή μειώνει τις σύνθετες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία σε έναν μόνο αριθμό. Πολλοί πελάτες ζητούν από τους προμηθευτές τους να καταγράφουν δείκτες ικανότητας για όλα τα ειδικά χαρακτηριστικά του προϊόντος σε τακτική βάση.

Για σταθερές ή προβλέψιμες διαδικασίες, είναι αναμενόμενο ότι αυτοί οι δείκτες υποδεικνύουν επίσης σταθερές ή αναμενόμενες τιμές. Επίσης, σε περίπτωση αλλαγής στη διαδικασία, η σύγκριση των δεικτών ικανότητας, πριν και μετά την αλλαγή, μπορεί να βοηθήσει στην άμεση αξιολόγηση της αλλαγής. Η ικανότητα διεργασίας επιτρέπει σε κάποιον να ποσοτικοποιήσει το πόσο καλά μια διαδικασία μπορεί να παράγει αποδεκτό προϊόν (Erameh et al. , 2016)

### **Δείκτης επίδοσης διεργασίας ή Δείκτης δυνατότητας Διεργασίας Cp**

Ο δείκτης αυτός είναι αντιστρόφως ανάλογος της Ικανότητας διεργασία, 6σ, και συγκρίνει μόνο το εύρος των προδιαγραφών ως προς το εύρος της διεργασίας. Είναι ανεξάρτητος από τη μέση τιμή της διεργασίας.

$$Cp = \frac{AOΠ - KOΠ}{6\sigma} \quad \text{Εξίσωση 3.2}$$

### **Δείκτες τρέχουσας διεργασίας ή λόγοι ικανότητας διεργασίας Cpu, Cpl, Cpk**

Οι δείκτες αυτοί συγκρίνουν την απόσταση των προδιαγραφών από την μέση τιμή με την μεταβλητότητα της διεργασίας. Μερικές φορές, δίνεται μονόπλευρη προδιαγραφή μιας διαδικασίας, δηλαδή δίνεται μόνο ανώτερο όριο προδιαγραφών (USL) ή μόνο κατώτερο όριο προδιαγραφών (LSL). Σε τέτοιες περιπτώσεις υπολογίζουμε το Cpu και Cpl. Ο πρώτος υπολογίζεται όταν είναι γνωστό το ανώτερο όριο προδιαγραφών και ο δεύτερος όταν δίνεται το κατώτερο όριο προδιαγραφών.

$$Cpu = \frac{AOΠ - \mu}{3\sigma} \quad \text{Εξίσωση 3.3}$$

$$Cpl = \frac{\mu - KOΠ}{3\sigma} \quad \text{Εξίσωση 3.4}$$

Όταν έχουμε διαθέσιμα το ανώτερο και κατώτερο όριο προδιαγραφών υπολογίζουμε το Cpk

$$Cpk = \min \left\{ \frac{AOΠ - \mu}{3\sigma}, \frac{\mu - KOΠ}{3\sigma} \right\} \quad \text{Εξίσωση 3.5}$$

### **Δείκτης Taguchi Cpm**

Ο δείκτης αυτός αξιολογεί μια διεργασία ως προς την εγγύτητα των τιμών της στην τιμή στόχο. Ακόμα δηλαδή και στην περίπτωση που οι διεργασίες δεν έχουν μεγάλο ποσοστό έκτος προδιαγραφών, εάν οι τιμές απέχουν από την τιμή στόχο, ο δείκτης λαμβάνει χαμηλή τιμή.

$$C_{pm} = \frac{C_p}{\sqrt{(1+k^2)}} \quad \text{Εξίσωση 3.6}$$

$$k = \frac{T-\mu}{\sigma} \quad (T: \text{τιμή στόχος})$$

## 4. Οφθαλμικά Φαρμακευτικά Προϊόντα

### 4.1. Γλαύκωμα

Το γλαύκωμα είναι μια ομάδα οφθαλμικών παθήσεων που οδηγούν σε βλάβη του οπτικού νεύρου, το οποίο μεταδίδει οπτικές πληροφορίες από το μάτι στον εγκέφαλο. Το γλαύκωμα μπορεί να προκαλέσει απώλεια όρασης εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία. Ονομάστηκε «σιωπηλός κλέφτης της όρασης» επειδή η απώλεια της όρασης συνήθως συμβαίνει αργά για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για γλαύκωμα είναι η αυξημένη πίεση μέσα στο μάτι, γνωστή ως ενδοφθάλμια πίεση (intraocular pressure (IOP)).

Υπάρχουν διάφοροι τύποι γλαυκώματος, αλλά οι πιο συνηθισμένοι είναι το γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας και το γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Μέσα στο μάτι, υπάρχει ένα υγρό που ονομάζεται υδατοειδές υγρό και βοηθά στη διατήρηση του σχήματος και στην παροχή θρεπτικών συστατικών. Το υδατοειδές υγρό συνήθως παρέχεται μέσω του δοκιδωτού πλέγματος. Στο γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας, η παροχή εμποδίζεται, με αποτέλεσμα να συσσωρεύεται το υγρό και να αυξάνεται η πίεση μέσα στο μάτι. Αυτή η αυξημένη πίεση μπορεί να βλάψει το οπτικό νεύρο. Στο γλαύκωμα κλειστής γωνίας, η παροχή μπλοκάρεται απότομα, οδηγώντας σε ταχεία αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε έντονο πόνο στα μάτια, θολή όραση και ναυτία. Το γλαύκωμα κλειστής γωνίας είναι μια επείγουσα κατάσταση που απαιτεί άμεση προσοχή. (National Eye Institute, 2016 & 2014).

### 4.2. Θεραπείες

Εάν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, είναι δυνατό να επιβραδυνθεί ή να σταματήσει η εξέλιξη του γλαυκώματος. Οι τακτικές οφθαλμικές εξετάσεις, ειδικά εάν το άτομο είναι άνω των 40 ετών ή έχει οικογενειακό ιστορικό γλαυκώματος, είναι απαραίτητες για την έγκαιρη διάγνωση. Η θεραπεία περιλαμβάνει συνήθως συνταγογράφηση οφθαλμικών σταγόνων, θεραπεία με λέιζερ ή χειρουργική επέμβαση. Ο στόχος αυτών των θεραπειών είναι η μείωση της πίεσης των ματιών (Mayo Clinic, 2023). Η συχνότερα, προτιμητέα θεραπεία είναι αυτή των οφθαλμικών σταγόνων, και εφόσον, το γλαύκωμα είναι μια χρόνια ασθένεια, η χορήγηση των σταγόνων, για τους περισσότερους ασθενείς, θα είναι δια βίου (Hedengran et al., 2020).



#### 4.2.1. Οφθαλμικές σταγόνες με Συντηρητικά

Η Φαρμακοποιία συνιστά, οι σταγόνες να περιέχουν έναν αντιμικροβιακό παράγοντα (συντηρητικό) για την αποφυγή ανάπτυξης μικροοργανισμών, μετά το άνοιγμα της φιάλης, που θα μπορούσε να προκαλέσει σοβαρές οφθαλμικές λοιμώξεις καθώς και την αλλοίωση της σύνθεσης του σκευάσματος. Η χρήση των συντηρητικών επιτρέπει την συσκευασία σε φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, τη παράταση της διάρκειας χρήσης των φιαλιδίων και παράλληλα αποτρέπει την επιμόλυνση κατά την χρήση. Οι σταγόνες μπορεί να επιμολυνθούν από την επαφή του με τα χέρια, βλέφαρα, βλεφαρίδες, δάκρυα κ.α. κατά την εφαρμογή, ιδιαίτερα όταν η ίδια συσκευασία χρησιμοποιείται από πολλούς ασθενείς, σε νοσοκομειακό ή οικογενειακό περιβάλλον.

Συντηρητικά που, πρόσφατα, χρησιμοποιούνται σε οφθαλμικά παρασκευάσματα ανήκουν σε μια ποικιλία οικογενειών χημικών ενώσεων, όπως αλκοόλες, EDTA, χλωρεξιδίνη, και τεταρτοταγείς ενώσεις αμμωνίου, λόγω των χαμηλών αλλεργιογόνων επιδράσεων και του ασφαλούς τους προφίλ. Η αποτελεσματικότητά των συντηρητικών δηλώνει την ικανότητά τους να μειώσει ή να σταθεροποιήσει τον αριθμό βακτηρίων και μυκήτων, όταν εμβολιαστεί σε αποικίες τους. Δηλαδή, η δράση των συντηρητικών κατά των μικροοργανισμών είναι αποτέλεσμα της κυτταροτοξικότητάς τους, η οποία επιδρά και στους ιστούς του ασθενή. Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο συντηρητικό είναι το Βενζαλκόνιο χλωριούχο αμμώνιο (Benzalconium ammonium chloride-BAK), το οποίο είναι μια κατιονική τασιενεργή ένωση, που καταστρέφει αποτελεσματικά τη μεμβράνη των μικροοργανισμών και φαίνεται να είναι ασφαλές, παρόλα αυτά, όπως κάθε χημική ένωση, δεν έχει την ικανότητα να διακρίνει τα παθογόνα από τα κανονικά κύτταρα του ματιού (Baudouin et al., 2010). Σε υψηλές συγκεντρώσεις μπορεί να προκαλέσει επιθηλιακή βλάβη στον κερατοειδή, μείωση της παραγωγής δακρύων, μέχρι και πλακώδη μεταπλασία (Ribeiro et al., 2019).

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ανάγκη για στείρωση στις οφθαλμικές σταγόνες απαιτεί την ύπαρξη ενός αντιμικροβιακού συντηρητικού στην σύνθεση του προϊόντος. Αλλά, σε ορισμένους ασθενείς, μετά από μακροχρόνια θεραπεία, παρατηρήθηκαν φλεγμονές ή/και αλλεργικές αντιδράσεις, όπως ερυθρότητα, τσούξιμο, κάψιμο, ερεθισμός, ξηροφθαλμία, φωτοφοβία, επιπεφυκίτιδα ή ακόμα και βλάβη του κερατοειδούς. Πολλές μελέτες υποδεικνύουν την άμεση συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας συντηρητικών και των ανεπιθύμητων ενεργειών, κατά την διάρκεια της θεραπείας (Baudouin et al., 2010 and Ribeiro et al., 2019). Πιστεύεται ότι τα συντηρητικά μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στην οφθαλμική



επιφάνεια, από παρενέργειες και επιπλοκές, με αποτέλεσμα την περαιτέρω εξέλιξη του γλαυκώματος (Hedengran et al., 2020).

Επιπλέον, έχουν υπάρξει πολλές αναφορές, ότι μια μακροχρόνια, τοπική θεραπεία, που συνδυάζει τη χρήση διαφόρων οφθαλμικών σταγόνων, μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην αποτυχία της γλαυκοχειρουργικής. Ο Broadway και οι συνεργάτες του επισημαίνουν τον ρόλο που παίζει η προεγχειρητική φλεγμονή του επιπεφυκότα, η οποία προκαλείται από τη μακροπρόθεσμη χρήση αντιγλαυκωματικών φαρμάκων. Μελέτησαν και διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου αποτυχίας της χειρουργικής επέμβασης και του αριθμού των διαφόρων χορηγούμενων φαρμάκων κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Baudouin et al., 2010).

#### **4.2.2. Οφθαλμικές σταγόνες χωρίς συντηρητικά(preservative free- PF)**

Οι Ρυθμιστικές Αρχές ανησυχούν όλο και περισσότερο για την κυτταροτοξικότητα των συντηρητικών, δείχνοντας την εύνοιά τους στην παρασκευή οφθαλμικών σταγόνων χωρίς συντηρητικά (preservative free- PF) από τις φαρμακοβιομηχανίες, ως εναλλακτική λύση. Σε πρόσφατη δήλωση, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων EMA (European Medicines Agency) συνιστά, σε ασθενείς που εμφανίζουν παρενέργειες, την αποφυγή χρήσης σταγόνων με συντηρητικά, και σε ασθενείς που υπόκεινται σε μακροχρόνια θεραπεία, το ελάχιστο επίπεδο συγκέντρωσης στην ημερήσια δόση τους, αν και, μέχρι στιγμής, δεν έχει δοθεί μια γενική σύσταση για την αποτροπή της χρήσης συντηρητικών στις οφθαλμικές σταγόνες (δήλωση EMEA, 2009) (Baudouin et al., 2010).

Οι οφθαλμικές σταγόνες, που στην σύνθεσή (formulation) τους δεν περιέχουν συντηρητικά, είναι μια εναλλακτική λύση που αποδεδειγμένα προκαλεί λιγότερες παρενέργειες και φλεγμονές (Hedengran et al., 2020). Επιδημιολογική έρευνα διεξήχθη το 2002 σε 4107 ασθενείς με γλαύκωμα, για να αξιολογήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες, της χρήσης σταγόνων με και χωρίς συντηρητικά. Οι παρενέργειες ήταν σημαντικά περισσότερες (περίπου διπλάσιες) σε ασθενείς που η θεραπεία τους περιείχε συντηρητικά, συγκριτικά με αυτούς που η θεραπεία τους δεν περιείχε συντηρητικά. Επίσης, έχουν διεξαχθεί μελέτες, που αφορούν την αλλαγή θεραπείας, από σκευάσματα με συντηρητικά σε σκευάσματα χωρίς. Σε ασθενείς, που κατά την χρήση οφθαλμικών σταγόνων με συντηρητικά, παρουσίασαν συμπτώματα όπως αλλεργίες, βλεφαρίτιδα ή ξηροφθαλμία, όταν τους χορηγήθηκε PF-προϊόν παρατηρήθηκε, αξιόπιστη, γρήγορη βελτίωση. Μετά από 4 μήνες, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση όλων των ανεπιθύμητων συμπτωμάτων (Baudouin et al., 2010).

Η πρώτη ερώτηση που προκύπτει από την αφαίρεση των συντηρητικών από την σύνθεση των οφθαλμικών σταγόνων, είναι: αν θα ύπαρξη διαφορά στη φαρμακευτική τους δράση, δηλαδή στην ικανότητά τους να μειώσουν την ενδοφθάλμια πίεση (IOP). Πολλές μελέτες έχουν γίνει, εξετάζοντας την επίδραση της παρουσίας/ απουσίας συντηρητικού σε οφθαλμικές σταγόνες, διαφόρων φαρμακευτικών δραστικών ενώσεων (Active pharmaceutical ingredient, API). Για παράδειγμα: οι Baudouin and de Lunardo, το 1998, εξέτασαν τη Καρτεολόλη (carteolol), οι Laibovitz et al., το 1999, τη Δορζολαμίδα-Τιμολόλη (Dorzolamide-Timolol), οι Easty et al., το 2006, τη Τιμολόλη (timolol), οι Lewis et al., το 2007, τη Τραβοπρόστη (Travoprost), οι Uusitalo et al., το 2008, τη Ταφλουπρόστη (tafluprost). Όλες οι μελέτες έδειξαν ότι η δραστική (API) έχει ισοδύναμη αποτελεσματικότητα στον έλεγχο της ενδοφθάλμιας πίεσης (IOP), ανεξαρτήτως αν η σύνθεσή του σκευάσματος περιέχει ή όχι συντηρητικό.

Στη συνέχεια, είναι απαραίτητο να προσδιορίσουμε την περίοδο ασφαλούς χρήσης ενός PF προϊόντος. Σε κλασικές συσκευασίες οφθαλμικών σταγόνων, πολλαπλών χρήσεων, πρέπει να τονιστεί ότι παρατηρήθηκε επιμόλυνση του σκευάσματος και πολλές φορές με πάνω από ένα μικροοργανισμό. Δηλαδή, ο κίνδυνος οφθαλμικής μόλυνσης, λόγω μικροοργανισμών είναι αυξημένος (Rahman et al., 2006). Ως αποτέλεσμα των παραπάνω, οι PF σταγόνες, ακριβώς λόγω της έλλειψης συντηρητικού, παράγονταν σε φιαλίδια μικρής, εφάπαξ δόσης, και όχι πολλαπλών δόσεων, τα οποία ορισμένοι ασθενείς δεν μπορούσαν να διαχειριστούν. Το κόστος ήταν συχνά υψηλότερο γιατί τα υλικά συσκευασίας ήταν περισσότερα, ενώ υπήρχαν και περιβαλλοντικές επιπτώσεις λόγω της αύξησης του πλαστικού προς απόρριψη (Hedengran et al., 2020).

Το βασικό ερώτημα, για οφθαλμικές σταγόνες χωρίς συντηρητικά σε συσκευή πολλαπλών δόσεων (preservative-free multi dose, PFMD) είναι πώς αποδεικνύεται ότι η μικροβιολογική ακεραιότητα διατηρείται κατά τη διάρκεια ζωής και κατά τη χρήση τους, ακόμα και υπό εξαιρετικά δύσκολες συνθήκες. Τα κριτήρια αποδοχής μιας συσκευής PFMD, είναι το χαμηλό μικροβιακό φορτίο της χορηγούμενης δόσης και η αποτροπή της επιμόλυνσης της ποσότητας που παραμένει στο φιαλίδιο (Aptar Pharma, 2020). Φαρμακευτικές εταιρείες συνεργάστηκαν με τη βιομηχανία συσκευασίας, ώστε να αντιμετωπίσουν την πρόκληση της ανάπτυξης φιαλιδίων πολλαπλών χρήσεων, για οφθαλμικές σταγόνες χωρίς συντηρητικά, που να μπορούν να αντισταθούν στη επιμόλυνση για μια χρονική περίοδο. Τα δοχεία πολλαπλών χρήσεων μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση του κόστους παραγωγής των PF-προϊόντων. Οι κοινώς

υιοθετούμενες τεχνολογίες για την ανάπτυξη δοχείων πολλαπλών δόσεων είναι (Campolo et al., 2022 and Scope e-Knowledge Center Pvt Ltd, 2013):

- Αποτροπή της αναρόφησης/ αντίστροφης ροής
- Σύστημα χωρίς αέρα/Αεροστεγή στεγανοποίηση
- Αντιβακτηριδιακά φίλτρα
- Ακριβής δοσολογία
- Η μεγαλύτερη διάρκεια ζωής του διαλύματος

Πλέον υπάρχουν στην αγορά, συσκευές PFMD που αποτελούνται από πλαστικά φιαλίδια με προσαρμοσμένες ειδικές αντλίες. Εσωτερικά, το κυρίως σώμα του φιαλιδίου διαχωρίζεται, από το στόμιο, μέσω ενός συστήματος βαλβίδων. Όταν η αντλία ενεργοποιείται, το προϊόν που περιέχεται στο θάλαμο δοσολογίας της, υπόκειται σε πίεση, η οποία ανοίγει τη βαλβίδα και απελευθερώνει ακριβώς μια σταγόνα. Με την ολοκλήρωση της διαδικασίας δοσοληψίας, το σύστημα σφραγίζεται από τη μικροβιολογική στεγανή βαλβίδα. Αυτό αποτρέπει την αναρρόφηση/αντίστροφη ροή του υγρού. Το κενό, που δημιουργείται στο κυρίως σώμα του φιαλιδίου, αντισταθμίζεται από την εισροή του αέρα, η οποία διέρχεται από ένα συνδυασμό ειδικών, αποστειρωμένων φίλτρων. Επιπλέον, ένα πηνίο (silvercoil) με αντιμικροβιακή δράση, που βρίσκεται στο στόμιο της αντλίας, εμποδίζει την ανάπτυξη μικροβίων σε αυτήν την ημι-ανοιχτή περιοχή (Campolo et al., 2022 and Scope e-Knowledge Center Pvt Ltd, 2013). Εφόσον η μικροβιολογική ακεραιότητα έχει διασφαλιστεί, μπορούμε να προχωρήσουμε στο να καθιερώσουμε την διάρκεια ζωής και των συνθηκών αποθήκευσης των προϊόντων, των οποίων η σύνθεση δεν περιέχει συντηρητικά (PF-formulation).

## 5. Στατιστικός έλεγχος δεδομένων απελευθέρωσης

### 5.1. Εισαγωγή

Στην παρούσα διπλωματική εργασία γίνεται προσπάθεια μελέτης και σύγκρισης δεδομένων οφθαλμικών φαρμακευτικών προϊόντων, που η σύνθεσή (formulation) τους περιλαμβάνει ή όχι συντηρητικά. Πιο συγκεκριμένα, θα χρησιμοποιηθεί ένα ζευγάρι των παραπάνω συνθέσεων, που περιλαμβάνουν την ίδια δραστική ουσία και, επομένως, ίδια φαρμακευτική δράση.

Αρχικά θα μελετηθούν τα δεδομένα της αποδέσμευσης των τελικών προϊόντων, ώστε να αποφανθεί αν υπόκεινται σε στατιστικό έλεγχο. Η απελευθέρωση των φαρμακευτικών προϊόντων αποτελεί την διαδικασία του τελικού ελέγχου ότι το προϊόν, που θα δοθεί στην

αγορά, ακολουθεί τα κριτήρια αποδοχής των ρυθμιστικών αρχών της χώρας κυκλοφορίας, και των πελατών. Οι κρίσιμες παράμετροι έχουν επιλεγθεί είναι: η «στεριρότητα» (sterility), η «Περιεκτικότητα δραστικής ουσίας» (Assay), οι «Ολικές προσμίξεις» (total impurities), η «ωσμωτικότητα» (osmolality), και η «ενεργός οξύτητα» (pH).

Η στεριρότητα (sterility) μπορεί να οριστεί ως η απουσία βιώσιμων μικροοργανισμών, αποτελεί, δηλαδή, ένα ποιοτικό (μη-μετρήσιμο) χαρακτηριστικό. Ωστόσο, οι συνθήκες που εγγυώνται την απόλυτη στεριρότητα είναι συνήθως πολύ σκληρές για τα δραστικά συστατικά. Στη φαρμακευτική πρακτική, ένα δοχείο ορίζεται ως αποστειρωμένο όταν η πιθανότητα είναι μικρότερη από ένα στο ένα εκατομμύριο να μολυνθεί με αναδιπλασιαζόμενους μικροοργανισμούς. Επειδή δεν είναι δυνατό να ανοίξει και να δοκιμαστεί κάθε δοχείο ενός βιολογικού φαρμακευτικού προϊόντος, χρησιμοποιείται ένας αριθμός δειγμάτων, αντιπροσωπευτικών της παρτίδας που ελέγχονται, και τα οποία λαμβάνονται σε διαφορετικούς χρόνους κατά τη διάρκεια της διαδικασίας πλήρωσης, για την παρακολούθηση της στεριότητας. Η δοκιμή στεριότητας χρησιμοποιεί μεθόδους με ευρεία ευαισθησία, συνήθως επώαση δειγμάτων σε μέσα ανάπτυξης που προάγουν την ανάπτυξη σε ένα ευρύ φάσμα μικροοργανισμών όπου η αναπαραγωγή μπορεί να ανιχνευθεί οπτικά.

Ο προσδιορισμός της περιεκτικότητας (Assay), είναι μια αναλυτική διαδικασία για την ποσοτική μέτρηση της παρουσίας, της ποσότητας ή της λειτουργικής δραστηριότητας μιας οντότητας στόχου, που στην δεδομένη περίπτωση, η οντότητα στόχος είναι η δραστική ουσία. Ο προσδιορισμός συνήθως στοχεύει στη μέτρηση της δραστικής ουσίας και την έκφραση της στη σχετική μονάδα μέτρησης, συνήθως είναι η επί τοις εκατό περιεκτικότητα από την θεωρητική/αναγραφόμενη τιμή στη συσκευασία.

Οι ολικές προσμίξεις (total impurities), προσδιορίζονται μέσω χρωματογραφικών τεχνικών, και δίνουν μια εικόνα για την καθαρότητα του προϊόντος. Οι προσμίξεις αυτές είναι οργανικές ενώσεις, και μπορούν να προέρχονται από ενδιάμεσα προϊόντα σύνθεσης ή από προϊόντα αποδόμησης. Εκφράζεται σε σχετική μονάδα μέτρησης, συνήθως είναι η επί τοις εκατό περιεκτικότητα της συνολικής απόκρισης του χρωματογραφήματος.

Η ωσμωτικότητα (osmolality) χρησιμοποιείται ως τιμή αξιολόγησης για τη διασφάλιση της ποιότητας των διαλυμάτων που χρησιμοποιούνται για ιατρικούς ή φαρμακευτικούς σκοπούς. Ορίζεται ως τυπικό μέτρο των διαλυμένων σωματιδίων σε ένα υγρό, η ωσμωτικότητα δίνεται τυπικά σε mOsmol/kg.

Η ενεργός οξύτητα (pH) είναι ένας εύχρηστος τρόπος έκφρασης της συγκέντρωσης των ιόντων υδρογόνου ή πιο σωστά, των κατιόντων υδροξωνίου ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ) σε ένα υδατικό διάλυμα. Πιο συγκεκριμένα, ορίζεται ως ο αρνητικός δεκαδικός λογάριθμος της συγκέντρωσης των ιόντων υδροξωνίου (κατιόντα υδρογόνου) στο διάλυμα. Δηλαδή:  $\text{pH} = -\log[\text{H}^+]$ , και για το λόγο αυτό δεν έχει μονάδες. Στους 25 °C, η κλίμακα pH κυμαίνεται από 0 έως 14 και χρησιμοποιείται ευρέως για τον προσδιορισμό της οξύτητας ενός διαλύματος. Διαλύματα για τα οποία η τιμή του pH είναι μικρότερη από 7 χαρακτηρίζονται ως όξινα, διαλύματα με pH μεγαλύτερο από 7 χαρακτηρίζονται αλκαλικά, και διαλύματα με  $\text{pH}=7$  ονομάζονται ουδέτερα.

## **5.2. Διαγράμματα ελέγχου μεμονωμένων τιμών και κινούμενου εύρους**

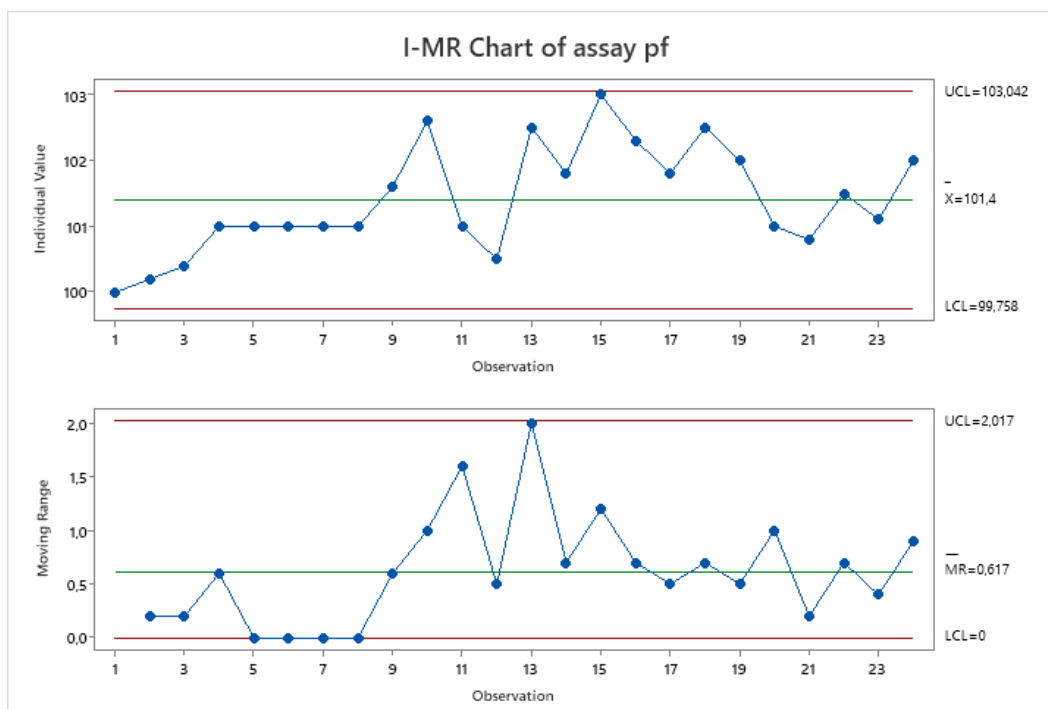
### **I-MR**

Στην ενότητα αυτή θα μελετηθούν τα αποτελέσματα απελευθέρωσης από 24 παρτίδες για την κάθε σύνθεση ώστε να επιβεβαιωθεί ότι η κάθε μια ξεχωριστά βρίσκεται υπό έλεγχο. Η δειγματοληψία γίνεται με βάση την ανάλογη τυπική διαδικασία (Standard Operating Procedures-SOP) του οργανισμού. Μέσω της οποίας διασφαλίζεται η λήψη ενός αντιπροσωπευτικού δείγματος από την αρχή, μέση και τέλος του σταδίου της πλήρωσης. Από τον έλεγχο αυτό εξαιρείται η στείριση (sterility), γιατί όπως έχει ειπωθεί παραπάνω, πρόκειται για μία ποιοτική μεταβλητή της οποίας η ύπαρξη επιβεβαιώθηκε σε κάθε παρτίδα. Επιπλέον οι ολικές προσμίξεις (total impurities) αποκλείονται γιατί η τιμή τους είναι μηδέν σε κάθε παρτίδα.

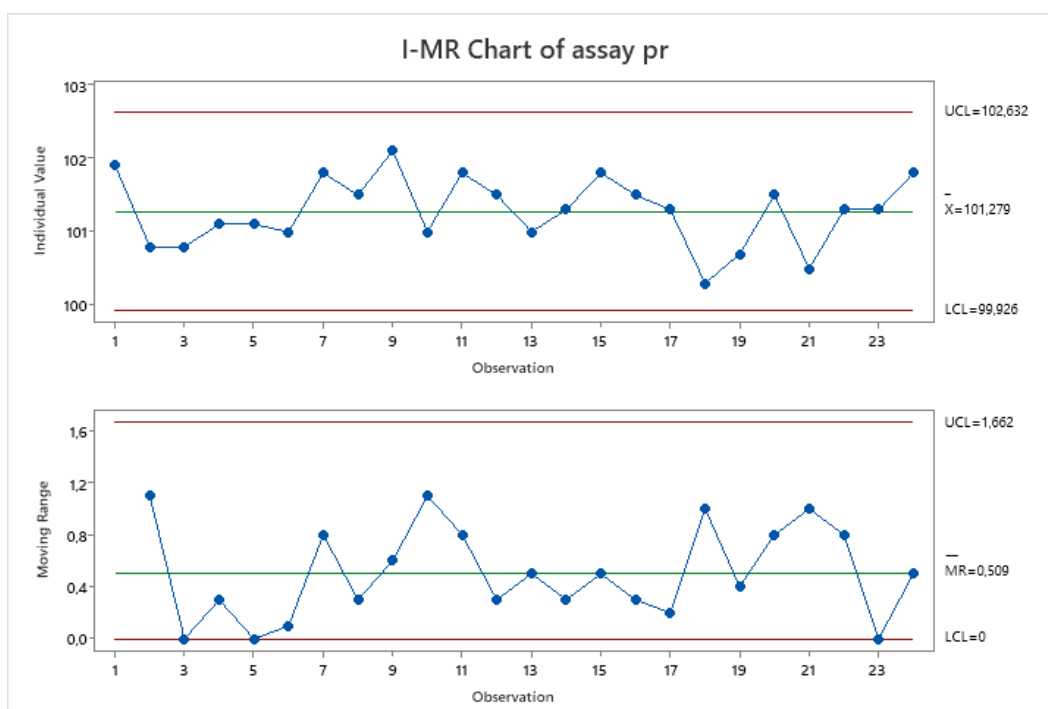
Τα διαγράμματα ελέγχου ετοιμάζονται με την βοήθεια του στατιστικού προγράμματος Minitab μέσω της εντολής Stat>Control charts>Variable charts for individuals>I-MR

#### **5.2.1. Διαγράμματα ελέγχου I-MR για Assay**

Παρακάτω δίνονται τα διαγράμματα ελέγχου I-MR για το πρώτο χαρακτηριστικό: Assay, για το προϊόν που στην σύνθεσή του δεν περιέχει συντηρητικά/PF-προϊόν (Διάγραμμα 5.1) και για το προϊόν που στην σύνθεσή του περιέχει συντηρητικά (Διάγραμμα 5.2) .



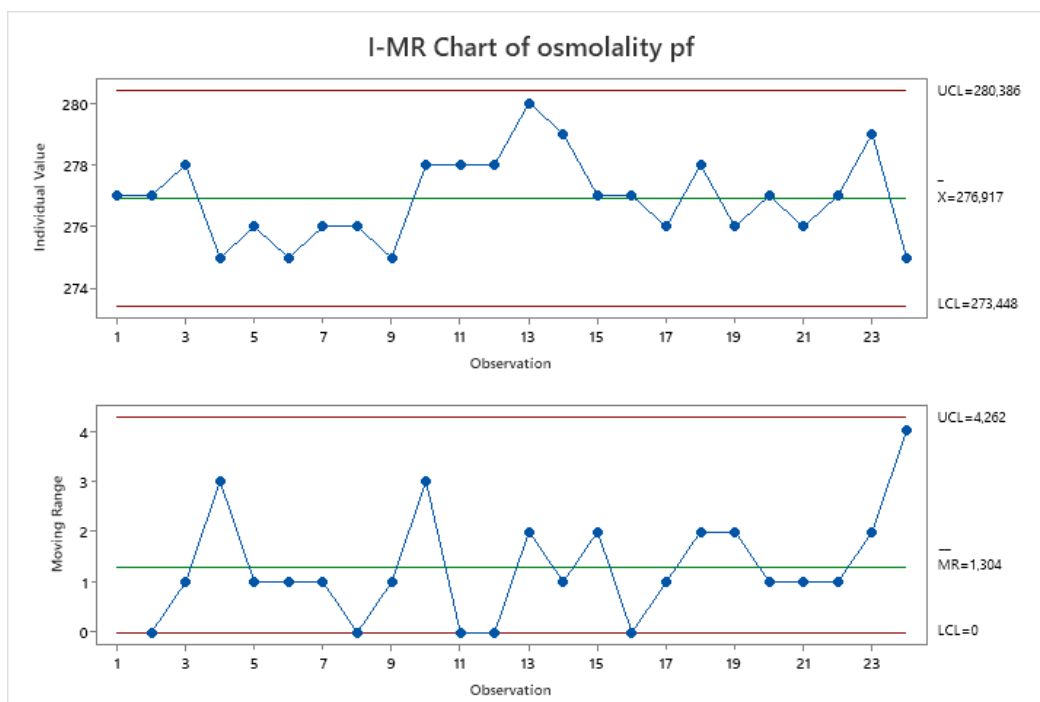
Διάγραμμα 5.1– Διάγραμμα ελέγχου I-MR για Assay/ PF product



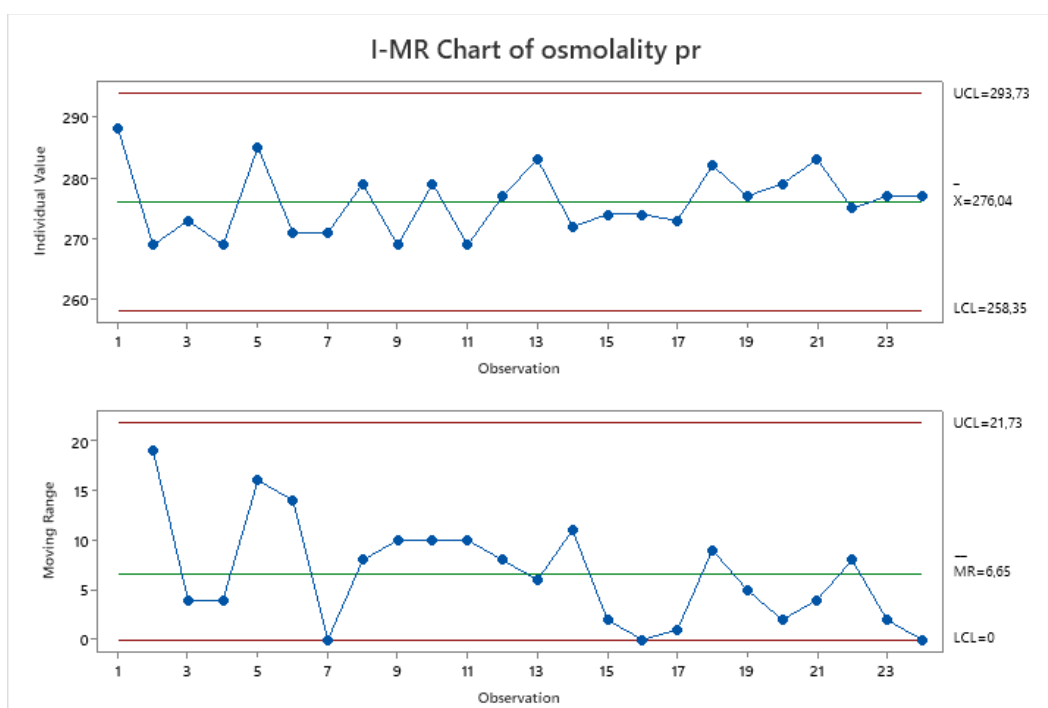
Διάγραμμα 5.2– Διάγραμμα ελέγχου I-MR για Assay/ product with preservatives

Παρατηρώντας, τα διαγράμματα αντιλαμβανόμαστε ότι τα δεδομένα είναι εντός στατιστικού ελέγχου και για τα 2 προϊόντα.

### 5.2.2. Διαγράμματα ελέγχου I-MR για osmolality



Διάγραμμα 5.3– Διάγραμμα ελέγχου I-MR για Osmolality/ PF product



Διάγραμμα 5.4– Διάγραμμα ελέγχου I-MR για Osmolality/ product with preservatives

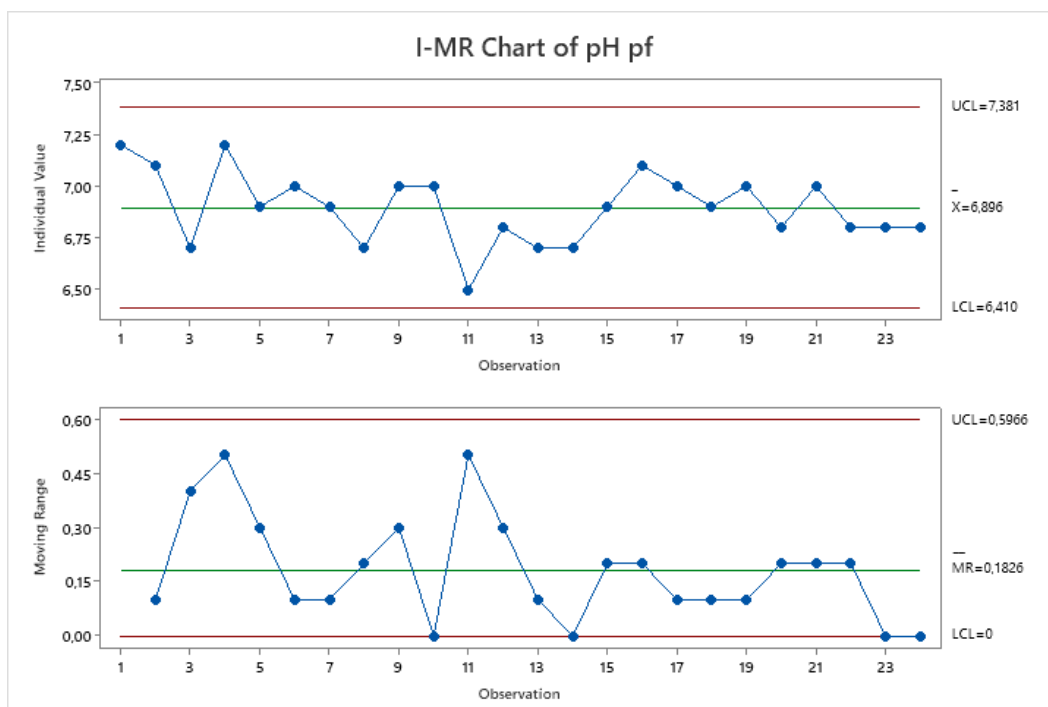
Παραπάνω δίνονται τα διαγράμματα ελέγχου I-MR για το δεύτερο χαρακτηριστικό: osmolality, για το προϊόν που στην σύνθεσή του δεν περιέχει συντηρητικά/PF-προϊόν (Διάγραμμα 5.3) και για το προϊόν που στην σύνθεσή του περιέχει συντηρητικά (Διάγραμμα 5.4).

Παρατηρώντας, τα διαγράμματα αντιλαμβανόμαστε ότι τα δεδομένα είναι εντός στατιστικού ελέγχου και για τα 2 προϊόντα.

### 5.2.3. Διαγράμματα ελέγχου I-MR για pH

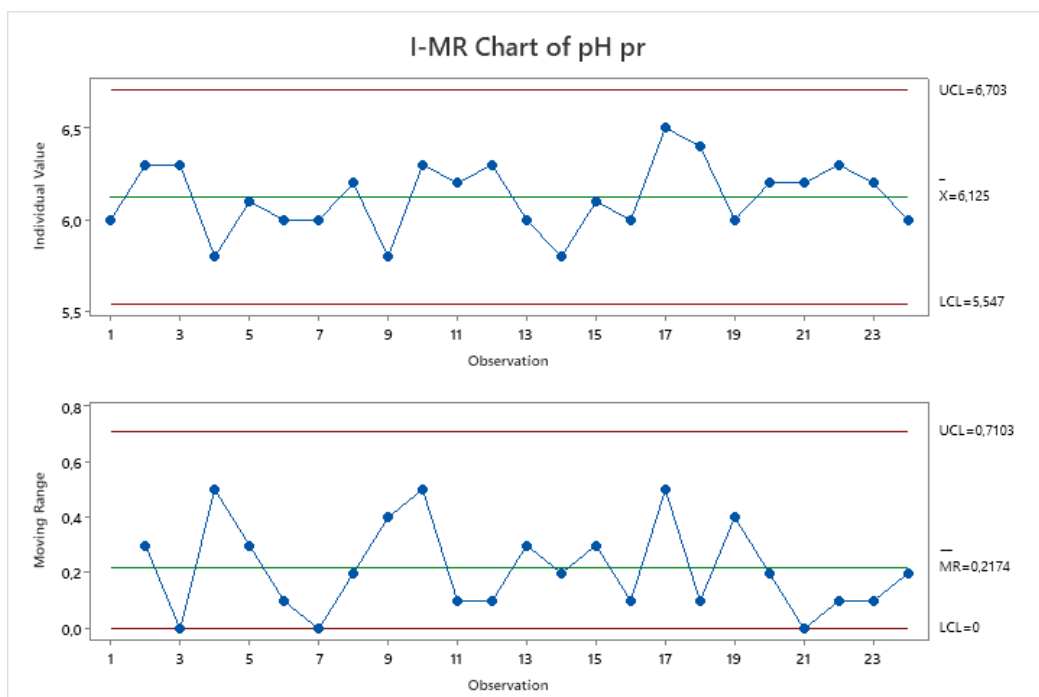
Παρακάτω δίνονται τα διαγράμματα ελέγχου I-R για το τρίτο χαρακτηριστικό: pH, για το προϊόν που στην σύνθεσή του δεν περιέχει συντηρητικά/PF-προϊόν (Διάγραμμα 5.5) και για το προϊόν που στην σύνθεσή του περιέχει συντηρητικά (Διάγραμμα 5.6)

Παρατηρώντας, τα διαγράμματα αντιλαμβανόμαστε ότι τα δεδομένα είναι εντός στατιστικού ελέγχου και για τα 2 προϊόντα.



Διάγραμμα 5.5– Διάγραμμα ελέγχου I-MR για pH/ PF product





Διάγραμμα 5.6– Διάγραμμα ελέγχου I-MR για pH/ product with preservatives

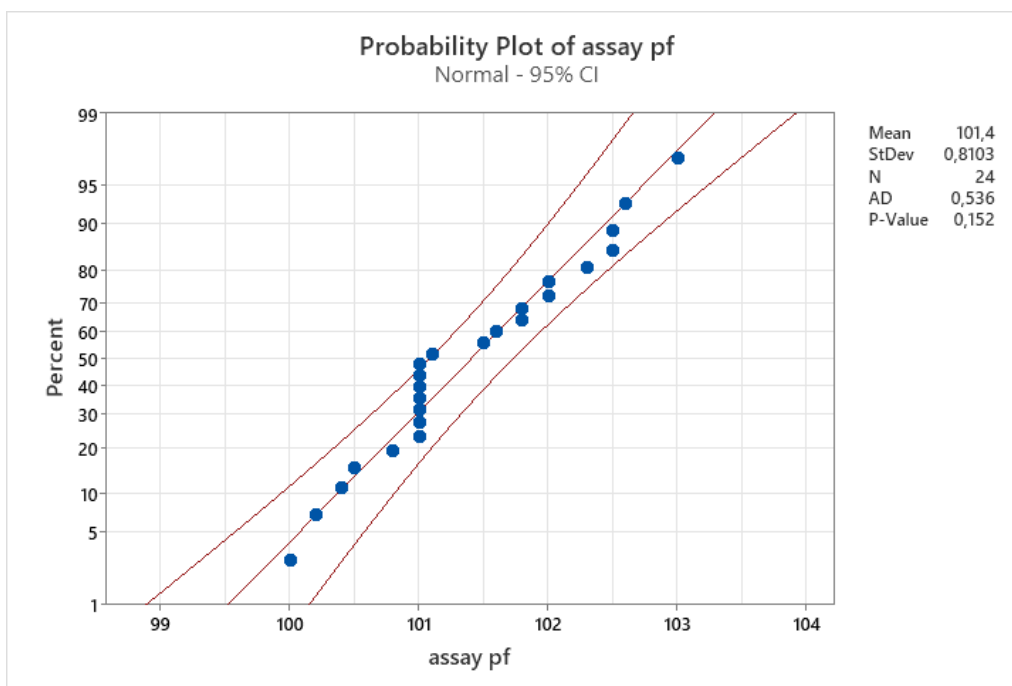
### 5.3. Έλεγχος κανονικότητας παρατηρήσεων και δείκτες διεργασίας

Στην συνέχεια, επιβεβαιώνουμε την κανονική κατανομή των δεδομένων απελευθέρωσης ώστε να αποφευχθούν επισφαλείς συμπεράσματα. Από τον έλεγχο αυτό εξαιρείται η στείριότητα (sterility), γιατί όπως έχει ειπωθεί παραπάνω πρόκειται για μία ποιοτική μεταβλητή της οποίας η ύπαρξη επιβεβαιώθηκε σε κάθε παρτίδα. Επιπλέον οι ολικές προσμίξεις (total impurities) αποκλείονται γιατί η τιμή τους είναι μηδέν σε κάθε παρτίδα.

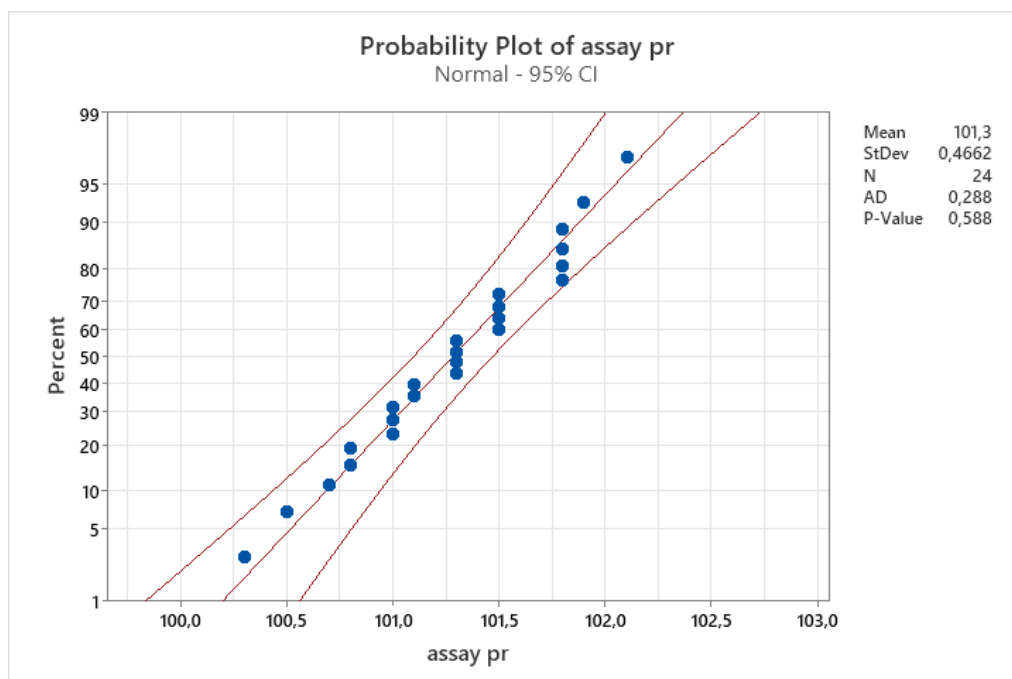
Η κανονικότητα είναι δυνατόν να ελεγχθεί μέσω των διαγραμμάτων πιθανότητας και της εντολής του Minitab: Graph> probability plot ή μέσω του ελέγχου Anderson-Darling: Stat> Basic statistics> Normality test . Επιπλέον υπολογίζονται οι δείκτες διεργασίας μέσω της εντολής: Stat>Quality tools> Capability analysis>Normal

#### 5.3.1. Διαγράμματα πιθανότητας και δείκτες διεργασίας για Assay

Παρακάτω δίνονται τα διαγράμματα πιθανότητας και οι δείκτες διεργασίας για το πρώτο χαρακτηριστικό: Assay, για το προϊόν που στην σύνθεσή του δεν περιέχει συντηρητικά/PF- προϊόν (Διάγραμμα 5.7 και Διάγραμμα 5.9) και για το προϊόν που στην σύνθεσή του περιέχει συντηρητικά (Διάγραμμα 5.8 και Διάγραμμα 5.10) .



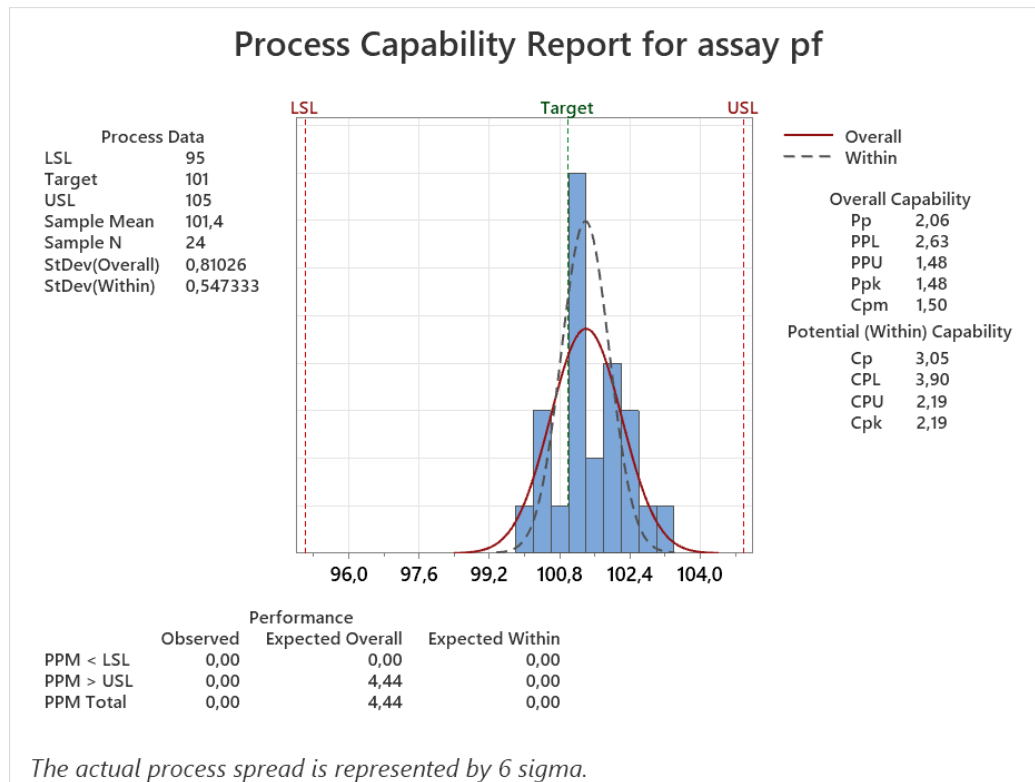
Διάγραμμα 5.7– Διάγραμμα πιθανότητας για Assay/ PF product



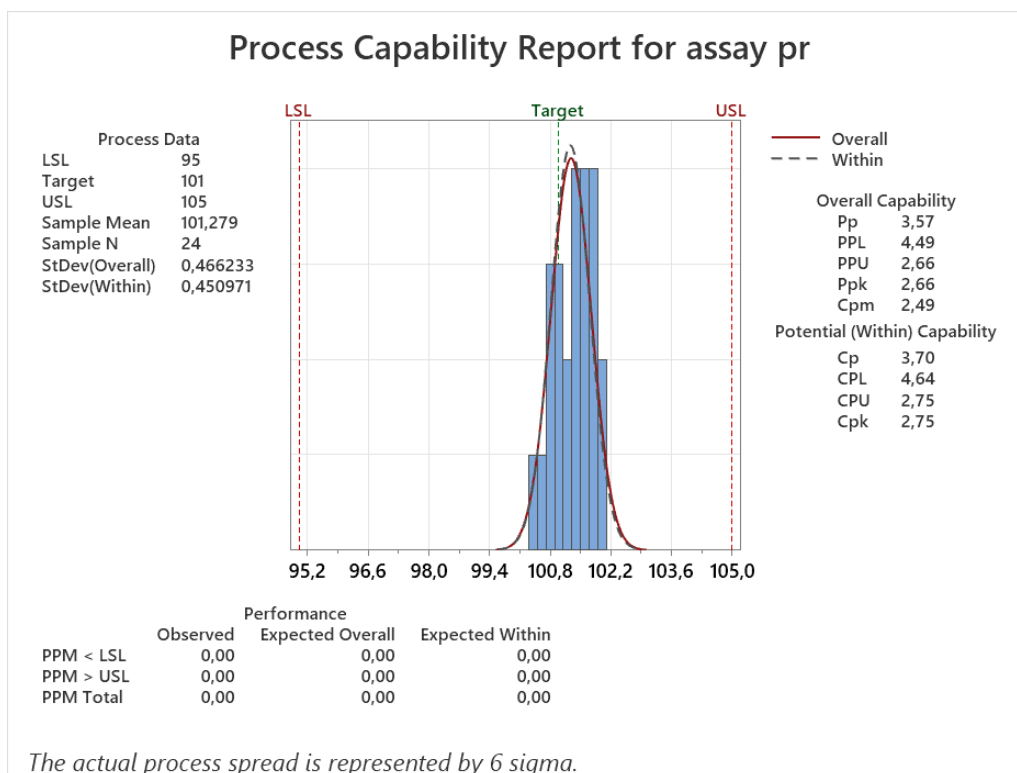
Διάγραμμα 5.8– Διάγραμμα πιθανότητας για Assay/ product with preservatives

Και για τις 2 συνθέσεις η κανονικότητα των δεδομένων απελευθέρωσης, επιβεβαιώνεται καθώς οι τιμές είναι εντός ζωνών προσαρμογής του κανονικού προτύπου. Επιπρόσθετα, το παρατηρούμενο επίπεδο σημαντικότητας (p-value) είναι μεγαλύτερο του 5% .

Τα όρια των προδιαγραφών, σύμφωνα με τις απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής επιτροπής (European commission) και των εκάστοτε ρυθμιστικών αρχών της χώρας κυκλοφορίας, έχουν οριστεί ως κατώτερο όριο:95%, ανώτερο όριο:105% και, σύμφωνα με την ανάπτυξη των προϊόντων η τιμή στόχος έχει οριστεί στο 101%.



**Διάγραμμα 5.9– Δείκτες διεργασίας για Assay/ PF product**

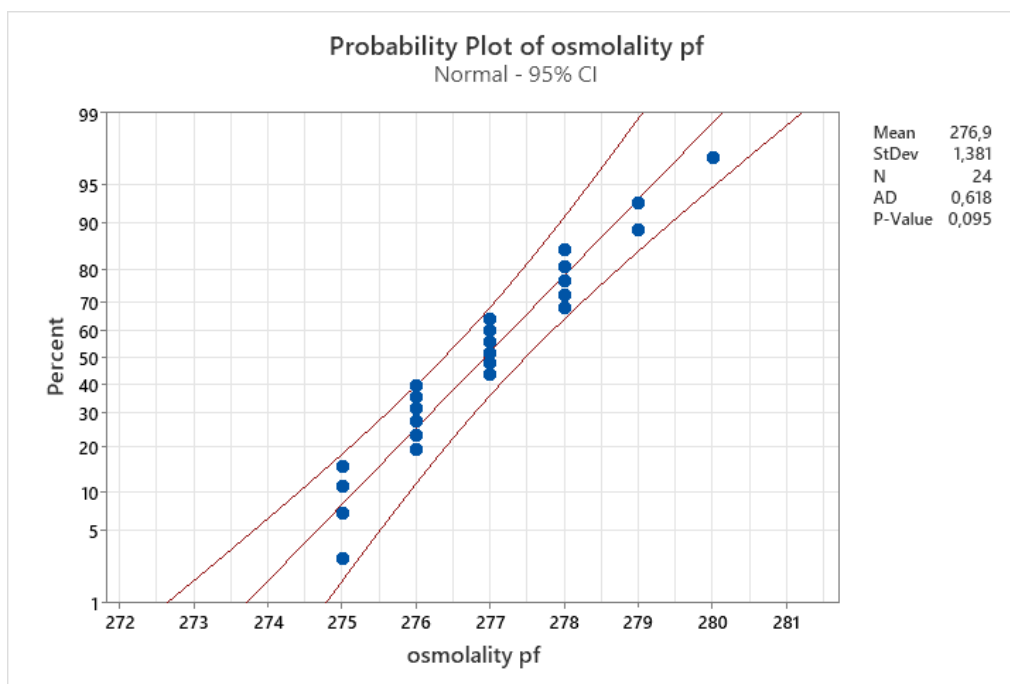


**Διάγραμμα 5.10– Δείκτες διεργασίας για Assay/ product with preservatives**

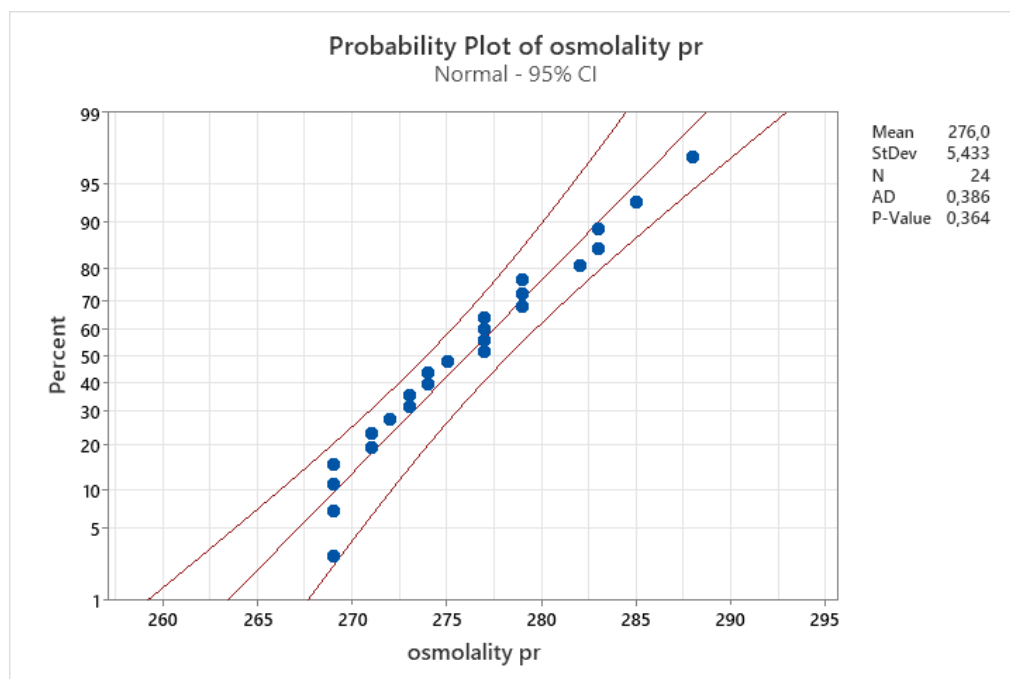
Και για τις δυο συνθέσεις οι δείκτες δυνατότητας διεργασίας  $C_p$  έχουν ικανοποιητικές τιμές. Λαμβάνοντας υπόψη μας ότι οι μέσες τιμές, και στις 2 περιπτώσεις, τείνουν ελαφρά προς το ανώτερο όριο θα ήταν πιο σωστό να εξεταστούν οι δείκτες τρέχουσας επίδοσης διεργασίας,  $C_{pk}$ , που περιέχουν την απόσταση των προδιαγραφών από την μέση τιμή. Οι τιμές των  $C_{pk}$  είναι μεγαλύτερες από 1,33, που θεωρείται η ελάχιστη αποδεκτή τιμή για τις περισσότερες βιομηχανικές διεργασίες. Τέλος οι δείκτες Taguchi,  $C_{pm}$ , έχουν τιμές αρκετά ικανοποιητικές συμπεραίνοντας ότι η μέση τιμή είναι κοντά στην τιμή στόχο. Με βάση όλα τα παραπάνω, μπορούμε να θεωρήσουμε ότι οι διεργασίες και των δυο προϊόντων είναι ικανές.

### 5.3.2. Διαγράμματα πιθανότητας και δείκτες διεργασίας για Osmolality

Παρακάτω δίνονται τα διαγράμματα πιθανότητας και οι δείκτες διεργασίας για το δεύτερο χαρακτηριστικό: Osmolality, για το προϊόν που στην σύνθεσή του δεν περιέχει συντηρητικά/PF-προϊόν (Διάγραμμα 5.11 και Διάγραμμα 5.13) και για το προϊόν που στην σύνθεσή του περιέχει συντηρητικά (Διάγραμμα 5.12 και Διάγραμμα 5.14) .



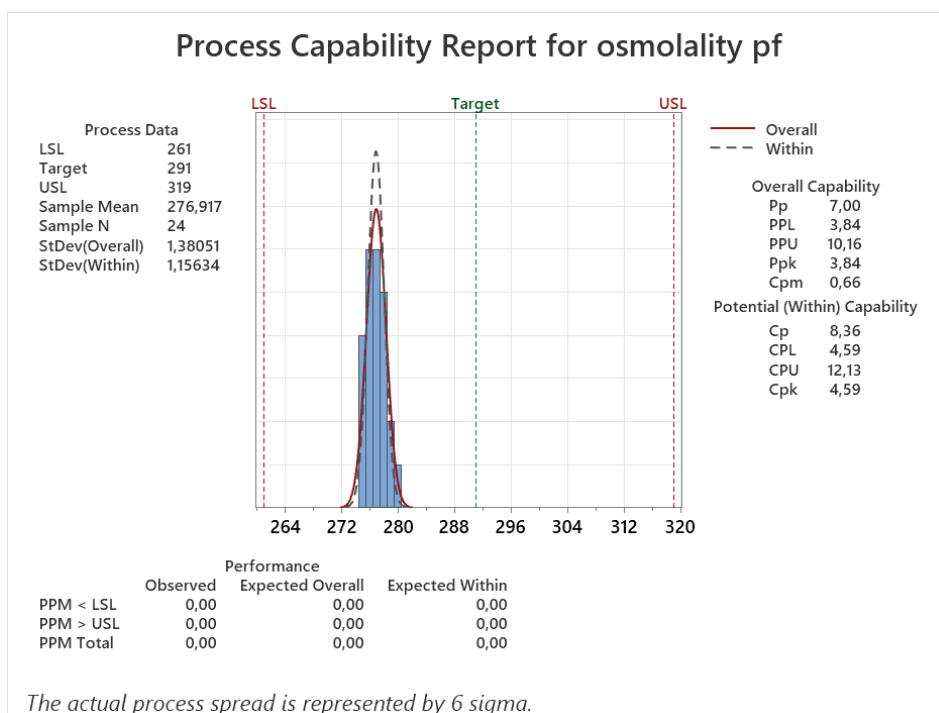
**Διάγραμμα 5.11– Διάγραμμα πιθανότητας για Osmolality/ PF product**



**Διάγραμμα 5.12– Διάγραμμα πιθανότητας για Osmolality/ product with preservatives**

Και για τις 2 συνθέσεις η κανονικότητα των δεδομένων απελευθέρωσης, επιβεβαιώνεται καθώς οι τιμές είναι εντός ζωνών προσαρμογής του κανονικού προτύπου. Επιπρόσθετα, το παρατηρούμενο επίπεδο σημαντικότητας (p-value) είναι μεγαλύτερο του 5% .

Τα όρια των προδιαγραφών, σύμφωνα με τις απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής επιτροπής (European commission) και των εκάστοτε ρυθμιστικών αρχών της χώρας κυκλοφορίας, έχουν οριστεί ως κατώτερο όριο: 261 mOsm/kg, ανώτερο όριο: 319 mOsm/kg και, σύμφωνα με την ανάπτυξη των προϊόντων η τιμή στόχος έχει οριστεί στο 291 mOsm/kg.



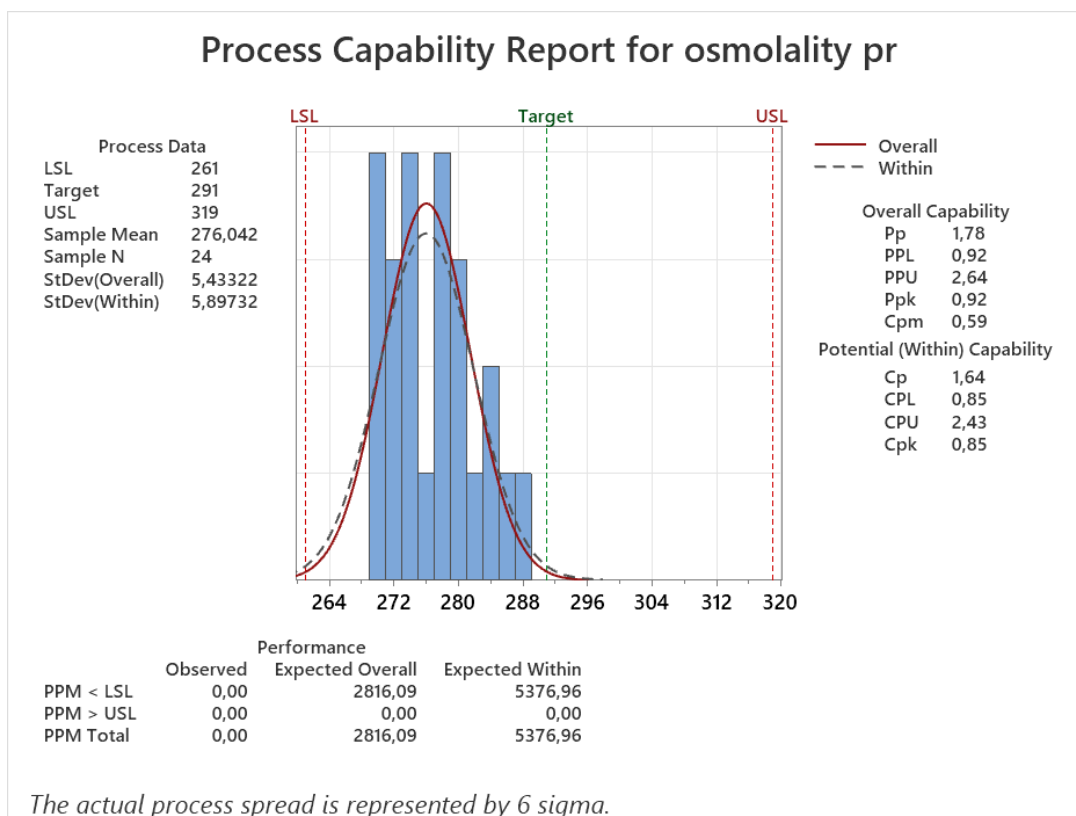
**Διάγραμμα 5.13– Δείκτες διεργασίας για Osmolality/ PF product**

Για την σύνθεση χωρίς συντηρητικά/PF-προϊόν, ο δείκτης δυνατότητας διεργασίας  $C_p$  έχει ικανοποιητική τιμή. Λαμβάνοντας υπόψη μας ότι η μέση τιμή τείνει προς το κατώτερο όριο θα ήταν πιο σωστό να εξεταστεί ο δείκτης τρέχουσας επίδοσης διεργασίας,  $C_{pk}$ . Η τιμή του είναι μεγαλύτερη από 1,33, που θεωρείται η ελάχιστη αποδεκτή τιμή για τις περισσότερες βιομηχανικές διεργασίες. Τέλος, ο δείκτης Taguchi,  $C_{pm}$ , έχει αρκετά μικρή τιμή, συμπεραίνοντας ότι η μέση τιμή είναι απομακρυσμένη από την τιμή στόχο. Από το διάγραμμα 5.13, γίνεται αντιληπτό ότι η μέση τιμή βρίσκεται πλησιέστερα στο χαμηλότερο όριο προδιαγραφών. Υπολογίζεται η πιθανότητα μια τιμή να βρεθεί εκτός προδιαγραφών:

$$P_1 = P(X > AOP) = P\left(Z > \frac{(AOP - \mu)}{\sigma}\right) = P\left(Z > \frac{(319 - 276,917)}{1,38051}\right) = P(Z > 30,48) \approx 0$$

$$P_2 = P\left(Z < \frac{(KOP - \mu)}{\sigma}\right) = P\left(Z < \frac{(261 - 276,917)}{1,38021}\right) = P(Z < -7,9) = P(Z > 7,9) \approx 0$$

Με βάση όλα τα παραπάνω, μπορούμε να θεωρήσουμε ότι η διεργασία είναι ικανή, καθώς δεν υπάρχει πιθανότητα να λάβουμε τιμές εκτός προδιαγραφών.



**Διάγραμμα 5.14– Δείκτες διεργασίας για Osmolality/ product with preservatives**

Για την σύνθεση με συντηρητικά, ο δείκτης δυνατότητας διεργασίας  $C_p$  έχει ικανοποιητική τιμή, αλλά ο δείκτης τρέχουσας επίδοσης διεργασίας,  $C_{pk}=0,85 < 1,33$ , όχι. Ο δείκτης Taguchi,  $C_{pm}$ , έχει αρκετά μικρή τιμή, συμπεραίνοντας ότι η μέση τιμή είναι απομακρυσμένη από την τιμή στόχο. Από το διάγραμμα 5.14, γίνεται αντιληπτό ότι η μέση τιμή βρίσκεται πλησιέστερα στο χαμηλότερο όριο προδιαγραφών. Υπολογίζεται η πιθανότητα μια τιμή να βρεθεί εκτός προδιαγραφών:

$$P_1 = P(X > AOP) = P\left(Z > \frac{(AOP - \mu)}{\sigma}\right) = P\left(Z > \frac{(319 - 276,042)}{5,43322}\right) = P(Z > 7.9) \approx 0$$

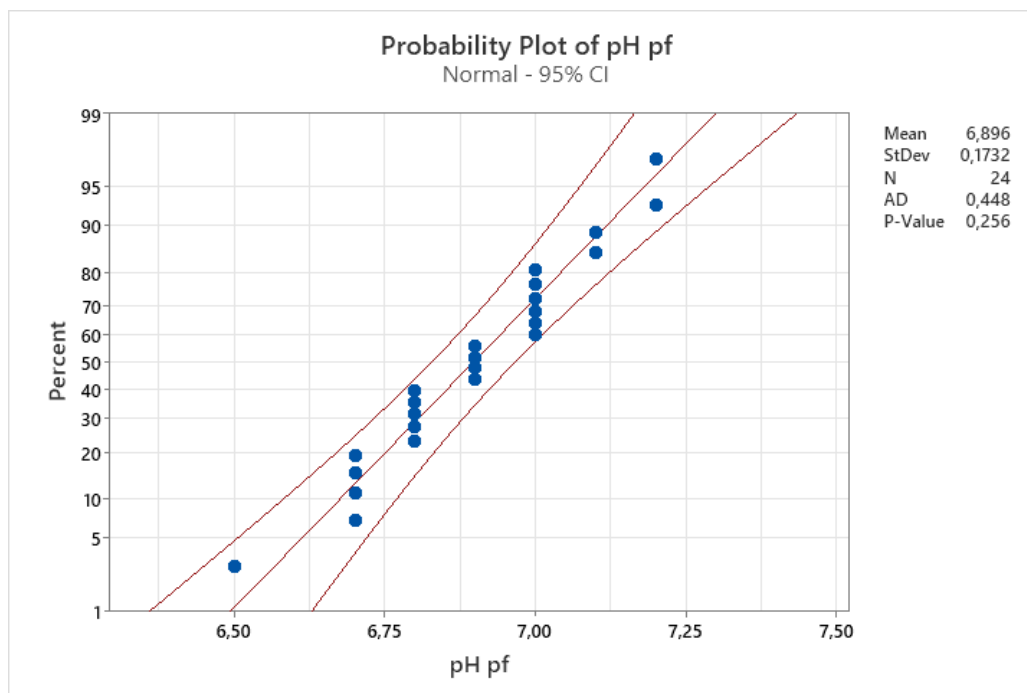
$$P_2 = P\left(Z < \frac{(KOP - \mu)}{\sigma}\right) = P\left(Z < \frac{(261 - 276,042)}{5,43322}\right) = P(Z < -2.769) = P(Z > 2.769) = 0,0028$$

Με βάση όλα τα παραπάνω, μπορούμε να θεωρήσουμε ότι η διεργασία είναι ικανή, καθώς η πιθανότητα να λάβουμε τιμές εκτός προδιαγραφών είναι μικρότερη του 0.3%.

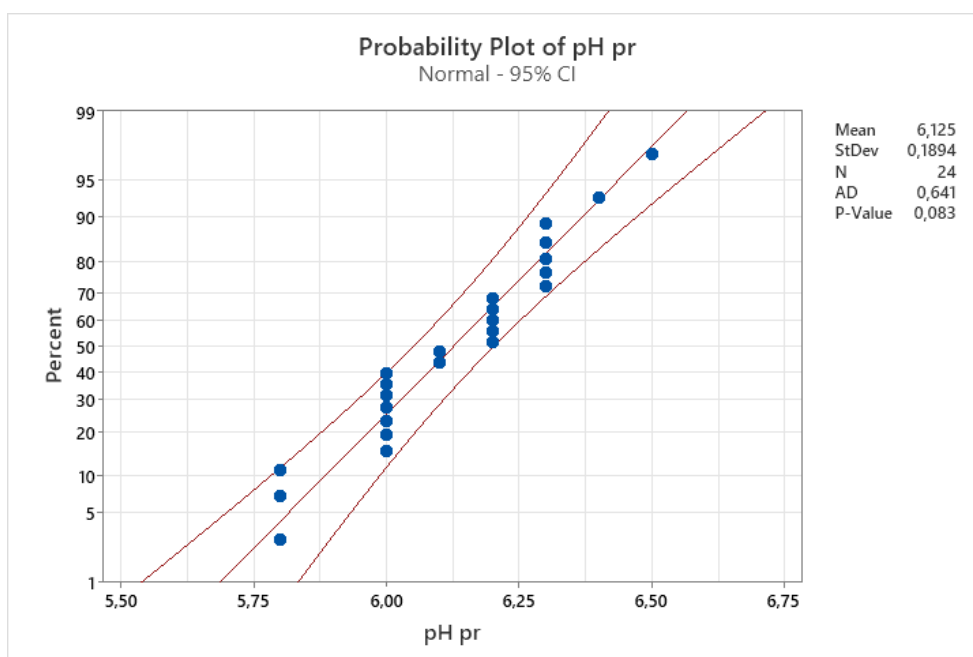
### 5.3.3. Διαγράμματα πιθανότητας και δείκτες διεργασίας για pH

Παρακάτω δίνονται τα διαγράμματα πιθανότητας και οι δείκτες διεργασίας για το τρίτο χαρακτηριστικό: pH, για το προϊόν που στην σύνθεσή του δεν περιέχει συντηρητικά/PF-προϊόν

(Διάγραμμα 5.15 και Διάγραμμα 5.17) και για το προϊόν που στην σύνθεσή του περιέχει συντηρητικά (Διάγραμμα 5.16 και Διάγραμμα 5.18) .



**Διάγραμμα 5.15– Διάγραμμα πιθανότητας για pH/ PF product**

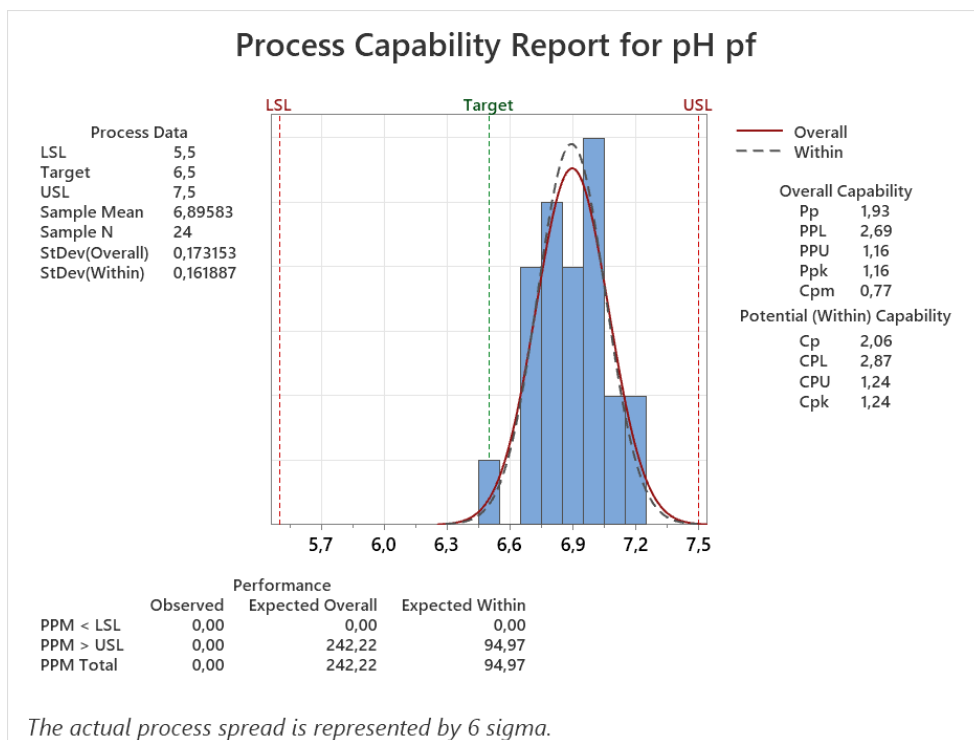


**Διάγραμμα 5.16– Διάγραμμα πιθανότητας για pH/ product with preservatives**

Και για τις δυο συνθέσεις η κανονικότητα των δεδομένων απελευθέρωσης, επιβεβαιώνεται καθώς οι τιμές είναι εντός ζωνών προσαρμογής του κανονικού προτύπου. Επιπρόσθετα, το παρατηρούμενο επίπεδο σημαντικότητας (p-value) είναι μεγαλύτερο του 5% .



Τα όρια των προδιαγραφών, σύμφωνα με τις απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής επιτροπής (European commission) και των εκάστοτε ρυθμιστικών αρχών της χώρας κυκλοφορίας, έχουν οριστεί ως κατώτερο όριο:5.5, ανώτερο όριο:7.5 και, σύμφωνα με την ανάπτυξη των προϊόντων η τιμή στόχος έχει οριστεί στο 6.5.



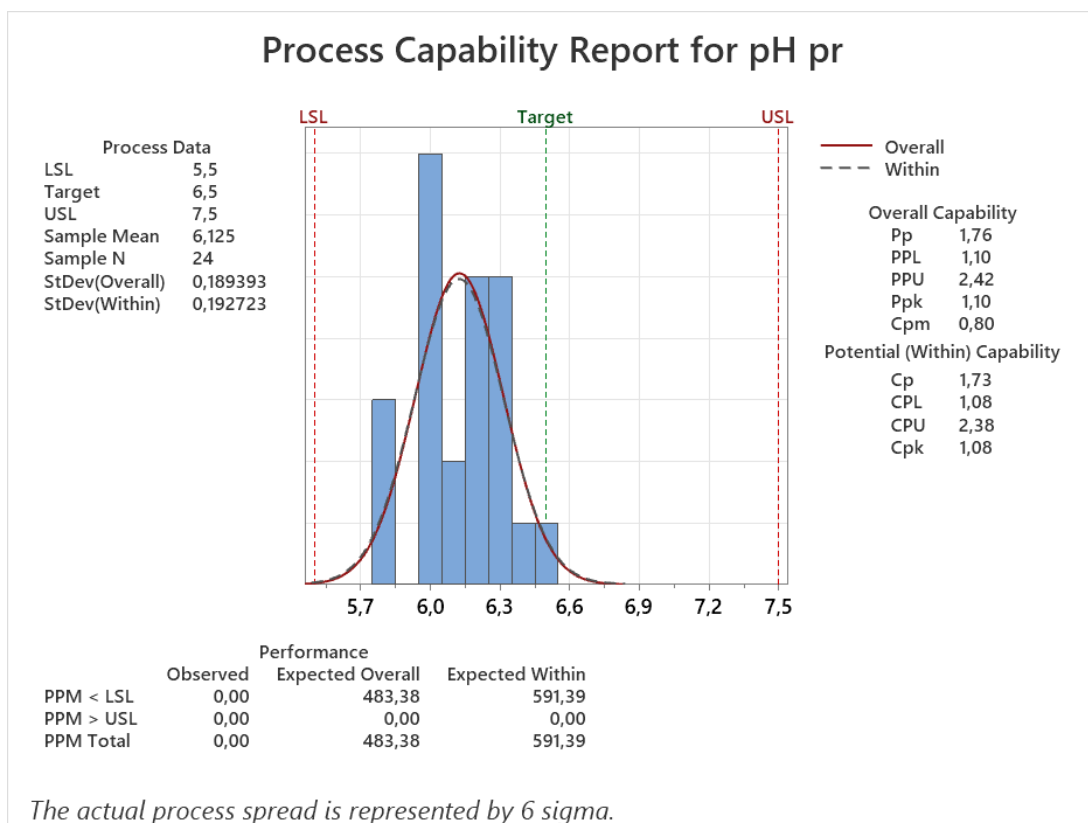
#### Διάγραμμα 5.17– Δείκτες διεργασίας για Assay/ PF product

Για την σύνθεση χωρίς συντηρητικά/ PF-προϊόν, ο δείκτης δυνατότητας διεργασίας  $C_p$  έχει ικανοποιητική τιμή. Λαμβάνοντας υπόψη μας ότι η μέση τιμή τείνει προς το ανώτερο όριο θα ήταν πιο σωστό να εξεταστεί ο δείκτης τρέχουσας επίδοσης διεργασίας,  $C_{pk}$ . Η τιμή του,  $C_{pk}=1.24$ , είναι μεγαλύτερη από 1,00 αλλά μικρότερη του 1,33. Τέλος, ο δείκτης Taguchi,  $C_{pm}$ , έχει αρκετά μικρή τιμή, συμπεραίνοντας ότι η μέση τιμή είναι απομακρυσμένη από την τιμή στόχο. Υπολογίζουμε την πιθανότητα μια τιμή να βρεθεί εκτός προδιαγραφών:

$$P_1 = P(X > AOP) = P\left(Z > \frac{(AOP - \mu)}{\sigma}\right) = P\left(Z > \frac{(7,5 - 6,89583)}{0,173153}\right) = P(Z > 3,5) = 0,00023$$

$$P_2 = P\left(Z < \frac{(KOP - \mu)}{\sigma}\right) = P\left(Z < \frac{(5,5 - 6,89583)}{0,173153}\right) = P(Z < -8,06) = P(Z > 8,06) \approx 0$$

Με βάση όλα τα παραπάνω, μπορούμε να θεωρήσουμε ότι η διεργασία είναι ικανή, καθώς η πιθανότητα να λάβουμε τιμές εκτός προδιαγραφών είναι περίπου 0.02%.



**Διάγραμμα 5.18– Δείκτες διεργασίας για Assay/ product with preservatives**

Για την σύνθεση με συντηρητικά, ο δείκτης δυνατότητας διεργασίας  $C_p$  έχει ικανοποιητική τιμή. Λαμβάνοντας υπόψη μας ότι η μέση τιμή τείνει προς το κατώτερο όριο θα ήταν πιο σωστό να εξεταστεί ο δείκτης τρέχουσας επίδοσης διεργασίας,  $C_{pk}$ . Η τιμή του,  $C_{pk}=1.08$ , είναι μεγαλύτερη από 1,00 αλλά μικρότερη του 1,33. Τέλος, ο δείκτης Taguchi,  $C_{pm}$ , έχει αρκετά μικρή τιμή, συμπεραίνοντας ότι η μέση τιμή είναι απομακρυσμένη από την τιμή στόχο. Υπολογίζουμε την πιθανότητα μια τιμή να βρεθεί εκτός προδιαγραφών:

$$P_1 = P(X > AOP) = P\left(Z > \frac{(AOP - \mu)}{\sigma}\right) = P\left(Z > \frac{(7,5 - 6,125)}{0,189393}\right) = P(Z > 7,2) \approx 0$$

$$P_2 = P\left(Z < \frac{(KOP - \mu)}{\sigma}\right) = P\left(Z < \frac{(5,5 - 6,125)}{0,189393}\right) = P(Z < -3,3) = P(Z > 3,3) = 0,0005$$

Με βάση όλα τα παραπάνω, μπορούμε να θεωρήσουμε ότι η διεργασία είναι ικανή, καθώς η πιθανότητα να λάβουμε τιμές εκτός προδιαγραφών είναι περίπου 0.05%.

## 5.4. Ανάλυση διασποράς

Με την ανάλυση διασποράς μπορεί να ελεγχθεί η μεταβλητότητα μεταξύ των δυο συνθέσεων, και να συγκριθούν οι μέσες τιμές των δύο συνθέσεων για τις τρεις παραμέτρους (assay, osmolality, pH) ξεχωριστά. Θα ελεγχθεί, δηλαδή, σε επίπεδο σημαντικότητας 5% η μηδενική

υπόθεση:  $H_0: \mu_1 = \mu_2$ , έναντι της εναλλακτικής:  $H_1: \mu_1 \neq \mu_2$ . Η ανάλυση διασποράς (ANOVA) πραγματοποιείται μέσω της εντολής του Minitab: Stat>ANOVA>One-way.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, από τον έλεγχο εξαιρείται η στειρότητα (sterility), γιατί είναι μία ποιοτική μεταβλητή της οποίας η ύπαρξη επιβεβαιώθηκε σε κάθε παρτίδα, και οι ολικές προσμίξεις (total impurities) γιατί η τιμή τους είναι μηδέν σε κάθε παρτίδα. Επομένως, οι αποκρίσεις των μεταβλητών αυτών και για τις δυο συνθέσεις μπορούν να θεωρηθούν ίσες.

#### 5.4.1. Ανάλυση διασποράς για Assay

Εξετάζεται η μεταβλητή απόκρισης Assay, με παράγοντα την ύπαρξη συντηρητικών σε 2 καθορισμένα (fixed) επίπεδα: 1 (παρουσία) και 0 (απουσία), και το μέγεθος δείγματος είναι 24.

##### Method

Null hypothesis All means are equal  
Alternative hypothesis Not all means are equal  
Significance level  $\alpha = 0,05$

*Equal variances were assumed for the analysis.*

##### Factor Information

Factor	Levels	Values
preservatives	2	0; 1

##### Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
preservatives	1	0,1752	0,1752	0,40	0,530
Error	46	20,0996	0,4369		
Total	47	20,2748			

##### Model Summary

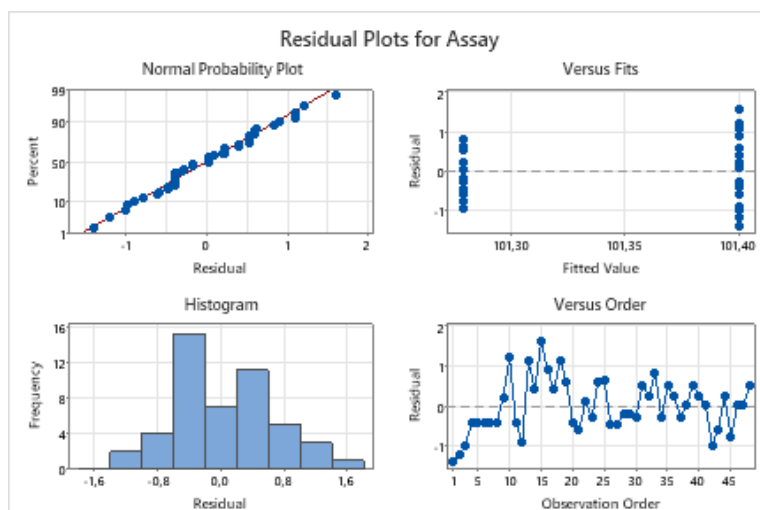
S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
0,661020	0,86%	0,00%	0,00%

##### Means

preservatives	N	Mean	StDev	95% CI
0	24	101,400	0,810	(101,128; 101,672)
1	24	101,279	0,466	(101,008; 101,551)

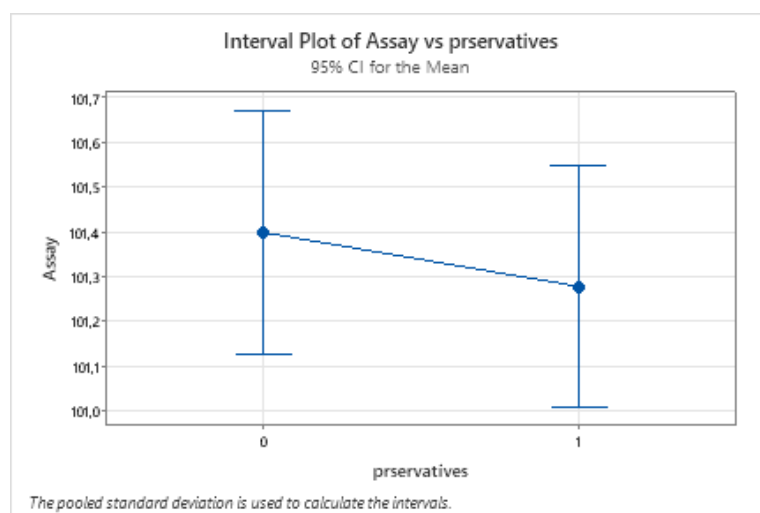
*Pooled StDev = 0,661020*

Πίνακας 5.1– Ανάλυση διασπορά για Assay



Διάγραμμα 5.19– Διαγράμματα Residuals για Assay

Από το διάγραμμα 5.19, φαίνεται ότι ικανοποιούνται οι προϋποθέσεις για την εφαρμογή της ANOVA.

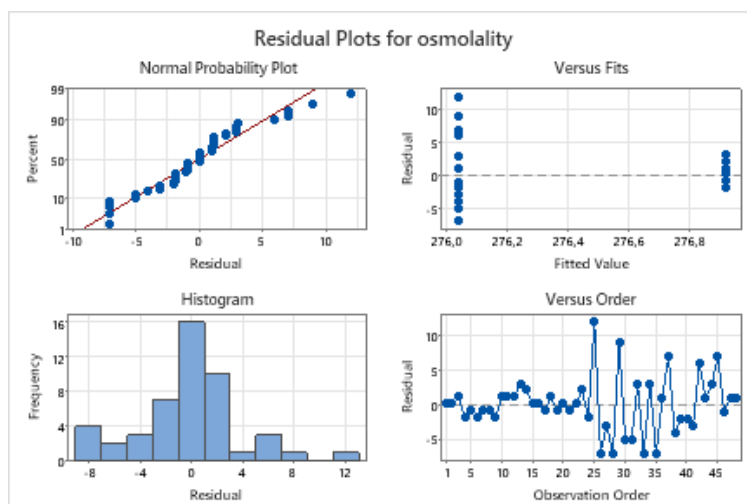


Διάγραμμα 5.20– Διάγραμμα διαστημάτων εμπιστοσύνης για Assay

Από τον πίνακα 5.4.1-1, το παρατηρούμενο επίπεδο σημαντικότητας (P-value) είναι  $0,530 > 0,05$ , και σύμφωνα με την απεικόνιση των ορίων εμπιστοσύνης στο διάγραμμα 5.20, η μηδενική υπόθεση,  $H_0$ , μπορεί να γίνει αποδεκτή. Υπάρχουν, δηλαδή στατιστικές ενδείξεις ότι τα Assay των δυο συνθέσεων είναι ίσα.

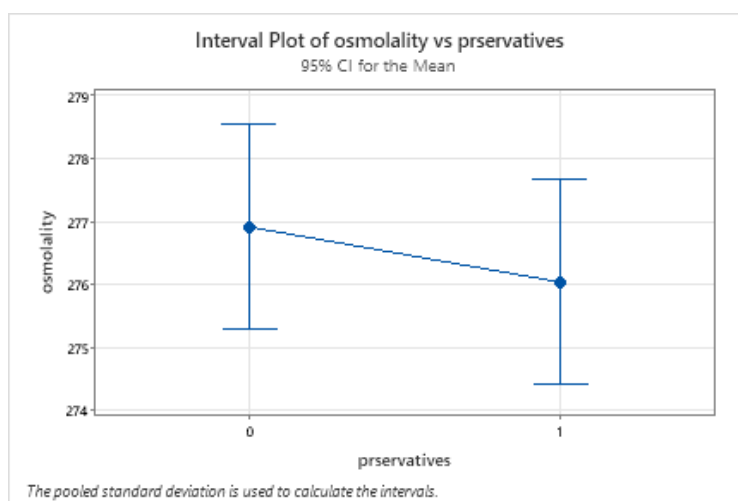
#### 5.4.2. Ανάλυση διασποράς για Osmolality

Εξετάζεται η μεταβλητή απόκρισης Osmolality, με παράγοντα την ύπαρξη συντηρητικών σε 2 καθορισμένα (fixed) επίπεδα: 1 (παρουσία) και 0 (απουσία), και το μέγεθος δείγματος είναι 24.



**Διάγραμμα 5.21– Διαγράμματα Residuals για Osmolality**

Από το διάγραμμα 5.21, φαίνεται ότι ικανοποιούνται οι προϋποθέσεις για την εφαρμογή της ANOVA.



**Διάγραμμα 5.22– Διάγραμμα διαστημάτων εμπιστοσύνης για Osmolality**

### Method

Null hypothesis All means are equal  
Alternative hypothesis Not all means are equal  
Significance level  $\alpha = 0,05$

*Equal variances were assumed for the analysis.*

### Factor Information

Factor	Levels	Values
preservatives	2	0; 1

### Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
preservatives	1	9,187	9,187	0,58	0,448
Error	46	722,792	15,713		
Total	47	731,979			

### Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
3,96395	1,26%	0,00%	0,00%

### Means

preservatives	N	Mean	StDev	95% CI
0	24	276,917	1,381	(275,288; 278,545)
1	24	276,04	5,43	(274,41; 277,67)

*Pooled StDev = 3,96395*

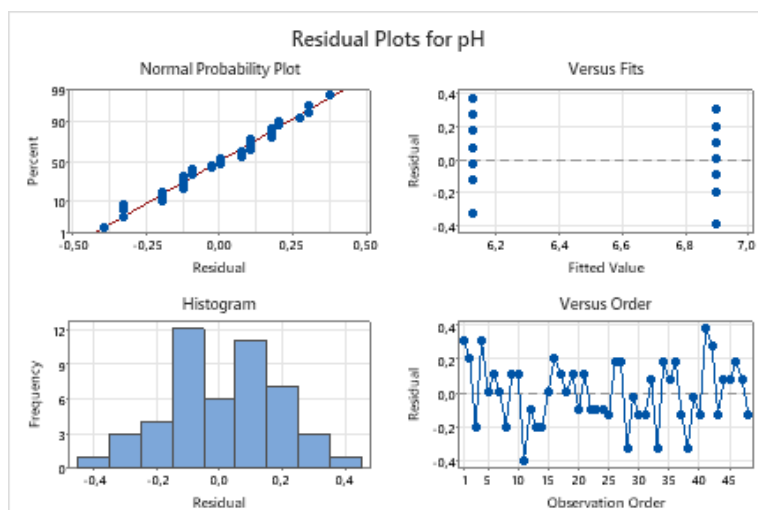
### Πίνακας 5.2– Ανάλυση διασπορά για Osmolality

Από τον πίνακα 5.2, το παρατηρούμενο επίπεδο σημαντικότητας (P-value) είναι  $0,448 > 0,05$ , και σύμφωνα με την απεικόνιση των ορίων εμπιστοσύνης στο διάγραμμα 5.22, η μηδενική υπόθεση,  $H_0$ , μπορεί να γίνει αποδεκτή. Υπάρχουν, δηλαδή στατιστικές ενδείξεις ότι οι osmolality των δυο συνθέσεων είναι ίσες.

### 5.4.3. Ανάλυση διασποράς για pH

Εξετάζεται η μεταβλητή απόκρισης pH, με παράγοντα την ύπαρξη συντηρητικών σε 2 καθορισμένα (fixed) επίπεδα: 1 (παρουσία) και 0 (απουσία), και το μέγεθος δείγματος είναι 24.

Από το διάγραμμα 5.23, φαίνεται ότι ικανοποιούνται οι προϋποθέσεις για την εφαρμογή της ANOVA.



Διάγραμμα 5.23– Διαγράμματα Residuals για pH

#### Method

Null hypothesis All means are equal  
Alternative hypothesis Not all means are equal  
Significance level  $\alpha = 0,05$

*Equal variances were assumed for the analysis.*

#### Factor Information

Factor	Levels	Values
preservatives	2	0; 1

#### Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
preservatives	1	7,130	7,13021	216,55	0,000
Error	46	1,515	0,03293		
Total	47	8,645			

#### Model Summary

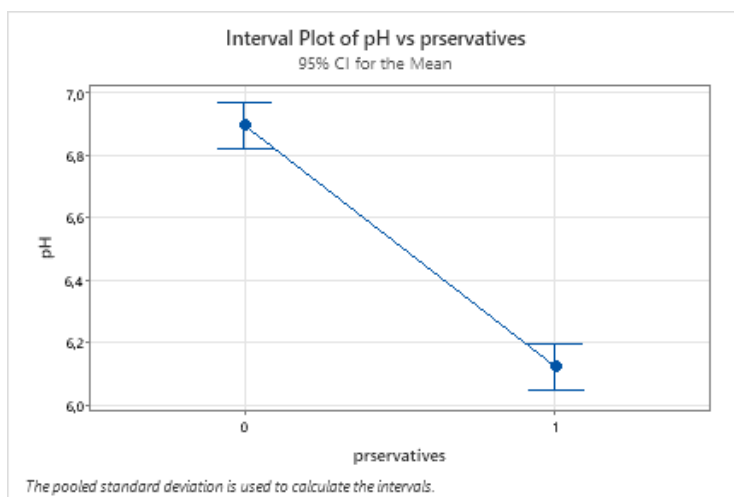
S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
0,181454	82,48%	82,10%	80,92%

#### Means

preservatives	N	Mean	StDev	95% CI
0	24	6,8958	0,1732	(6,8213; 6,9704)
1	24	6,1250	0,1894	(6,0504; 6,1996)

*Pooled StDev = 0,181454*

Πίνακας 5.3– Ανάλυση διασπορά για pH



**Διάγραμμα 5.24– Διάγραμμα διαστημάτων εμπιστοσύνης για pH**

Από τον πίνακα 5.4.3-1, το παρατηρούμενο επίπεδο σημαντικότητας (P-value) είναι  $0,000 < 0,05$ , και σύμφωνα με την απεικόνιση των ορίων εμπιστοσύνης στο διάγραμμα 5.24, η μηδενική υπόθεση,  $H_0$ , δεν μπορεί να γίνει αποδεκτή. Υπάρχουν, δηλαδή στατιστικές ενδείξεις ότι τα pH των δυο συνθέσεων δεν είναι ίσα. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης υποδεικνύουν ότι το pH της σύνθεσής χωρίς συντηρητικά/PF-προϊόν είναι υψηλότερο και πλησιέστερα στο ουδέτερο,  $\text{pH}=7$ . Ενώ, το pH της σύνθεσής με συντηρητικά είναι χαμηλότερο και πιο απομακρυσμένο από το ουδέτερο,  $\text{pH}=7$ . Το γεγονός αυτό μπορεί να θεωρηθεί υπεύθυνο, ως ένα σημείο, γιατί η σύνθεση με συντηρητικά προκαλεί ερεθισμό των ματιών.

## 6.Μελέτη σταθερότητας

Η καθιέρωση της διάρκειας ζωής και των συνιστομένων συνθηκών αποθήκευσης επιτυγχάνεται μέσω της μελέτης σταθερότητας. Ο σκοπός της μελέτης σταθερότητας είναι να παράσχει στοιχεία σχετικά με την πιθανή μεταβολή της ποιότητας του τελικού προϊόντος κατά την πάροδο του χρόνου υπό την επίδραση μιας ποικιλίας περιβαλλοντικών παραγόντων όπως η θερμοκρασία, η υγρασία και το φως (EMA guideline, 2003). Με απλά λόγια, δείγματα προϊόντος τοποθετούνται σε θαλάμους με ελεγχόμενες συνθήκες αποθήκευσης, και ανά τακτά χρονικά διαστήματα γίνεται ανάληψη κατάλληλου αριθμού δειγμάτων για τον έλεγχο του.

Η μελέτη σταθερότητας θα πρέπει να διεξάγεται σε δείγματα προϊόντος με τη σύνθεση, τη μορφή και την συσκευασία, που προορίζεται για την αγορά. Η συσκευασία των δειγμάτων περιλαμβάνει οπωσδήποτε τον άμεσο περιέκτη (πρωτοταγής συσκευασία) και, κατά περίπτωση, οποιασδήποτε δευτερεύουσα συσκευασία (EMA guideline, 2003 and Narayan & Manupriya, 2017).



Η μελέτη περιλαμβάνει τον έλεγχο των ιδιοτήτων/ παραμέτρων, οι οποίες είναι πιθανόν να μεταβληθούν κατά την αποθήκευση και να επηρεάσουν την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος. Ο έλεγχος θα πρέπει να καλύπτει, κατά περίπτωση, τις φυσικές, χημικές, βιολογικές και μικροβιολογικές ιδιότητες, καθώς και την περιεκτικότητα σε συντηρητικά (αν περιέχονται στην σύνθεση) και έλεγχο λειτουργικότητας (π.χ. σύστημα χορήγησης δόσης). Οι αναλυτικές μέθοδοι που ακολουθούνται πρέπει να είναι πλήρως επικυρωμένες και με ενδεδειγμένη σταθερότητα. Οι προδιαγραφές των εξεταστέων παραμέτρων στην διάρκεια ζωής (shelf-life) προκύπτουν λαμβάνοντας υπόψη όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες από την μελέτη σταθερότητας. Οι διαφορές, που μπορεί να παρατηρηθούν, μεταξύ των προδιαγραφών της διάρκειας ζωής (shelf-life) και της απελευθέρωσης (release) του προϊόντος, πρέπει να δικαιολογηθούν καταλλήλως (EMA guideline, 2003).

Για τους σκοπούς της μελέτης σταθερότητας, ολόκληρος ο κόσμος έχει χωριστεί σε τέσσερις ζώνες (I - IV) ανάλογα με τις περιβαλλοντικές συνθήκες, στις οποίες είναι πιθανό να βρεθούν τα φαρμακευτικά προϊόντα κατά τη διάρκεια αποθήκευσής τους. Αυτές οι συνθήκες έχουν προκύψει με βάση τη μέση ετήσια θερμοκρασία και τη σχετική υγρασία, σε αυτές τις περιοχές. Με βάση αυτά τα δεδομένα, προκύπτουν οι συνθήκες για τη μακροπρόθεσμη (long term) ή τη σε πραγματικό-χρόνο (real-time) μελέτη καθώς και οι συνθήκες υπέρβασης/ επιταχυνόμενης (accelerated). Σύμφωνα με το Διεθνές Συμβούλιο για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για Φαρμακευτικά Προϊόντα για Ανθρώπινη Χρήση (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use- ICH), οι τυπικές κλιματικές ζώνες για χρήση σε μελέτες σταθερότητας φαρμακευτικών προϊόντων έχουν παρουσιαστεί στον Πίνακα 6.1 (Narayan & Manupriya, 2017).

Κλιματική ζώνη	Ορισμός κλίματος	Χώρες/ Περιοχές	Μέση ετήσια θερμοκρασία/ Μέση ετήσια σχετική πίεση υδρατμών	συνθήκες μακροχρόνιας (long term) μελέτης
I	εύκρατο κλίμα	Ηνωμένο Βασίλειο, Βόρεια Ευρώπη, Ρωσία,	<15°C/<1hPa	21°C/45%RH

		Ηνωμένες πολιτείες		
II	Υποτροπικό και Μεσογειακό κλίμα	Ιαπωνία, Νότια Ευρώπη	>15-22°C />11-18 hPa	25°C/60%RH
III	Ζεστό και Ξηρό κλίμα	Ιράκ, Ινδία	>22°C/<15 hPa	30°C/35%RH
IVa	Ζεστό και υγρό κλίμα	Ιράν, Αίγυπτος	>22°C/>15-27 hPa	30°C/65%RH
IVb	Ζεστό και πολύ υγρό κλίμα	Βραζιλία, Σιγκαπούρη	>22°C/>27 hPa	30°C /75% RH

**Πίνακας 6.1: ICH Κλιματικές ζώνες και συνθήκες μακροχρόνιας (long term) μελέτης.**

Είναι σημαντικό, να τονιστεί σε αυτό το σημείο, στην συγκεκριμένη εργασία θα μελετηθούν συνθήκες που αφορούν την Ευρώπη, και προϊόντα που δεν χρειάζονται ειδικές συνθήκες αποθήκευσης, όπως ψύξη ή κατάψυξη.

Σύμφωνα με τον EMA, σε συνθήκες μακροχρόνιας (long term) μελέτης, η συχνότητα των ελέγχων θα πρέπει να είναι επαρκής για τον καθορισμό του προφίλ σταθερότητας του τελικού προϊόντος. Οι έλεγχοι, θα πρέπει, κανονικά, να διεξάγονται κάθε 3 μήνες κατά το πρώτο έτος, κάθε 6 μήνες κατά το δεύτερο έτος και ετησίως στη συνέχεια μέχρι τη λήξη της προτεινόμενης διάρκειας ζωής.

Σε συνθήκες υπέρβασης/ επιταχυνόμενης (accelerated) μελέτης, συνιστώνται τουλάχιστον τρεις χρονικοί σταθμοί, συμπεριλαμβανομένου του αρχικού και του τελικού, σε περίοδο 6 μηνών (π.χ. 0, 3 και 6 μήνες). Σε περίπτωση που παρατηρηθούν σημαντικές αλλαγές σε παραμέτρους, θα πρέπει να διεξαχθούν αυξημένοι έλεγχοι είτε προσθέτοντας δείγματα στο τελικό χρονικό σταθμό ή συμπεριλαμβάνοντας ένα τέταρτο χρονικό σταθμό κατά το σχεδιασμό της μελέτης.

Αν παρατηρηθεί σημαντική αλλαγή στις συνθήκες υπέρβασης/ επιταχυνόμενης (accelerated), τότε απαιτείται μελέτη και σε ενδιάμεση (intermediate) συνθήκη αποθήκευσης, με τουλάχιστον

τέσσερις χρονικούς σταθμούς, συμπεριλαμβανομένου του αρχικού και του τελικού, σε περίοδο 12 μηνών (π.χ. 0, 6, 9 και 12 μήνες), όπως συστήνει ο πίνακας 6.2.

Μελέτη	Συνθήκες αποθήκευσης	Διάρκεια μελέτης
Μακροχρόνια (Long term)	25° C $\pm$ 2° C/ 60% RH $\pm$ 5% RH	τουλάχιστον μέχρι τη διάρκεια ζωής
Ενδιάμεσης (Intermediate)	30° C $\pm$ 2° C/65% RH $\pm$ 5% RH	12 months
Υπέρβασης/επιταχυνόμενης (Accelerated)	40° C $\pm$ 2° C/75% RH $\pm$ 5% RH	6 months

**Πίνακας 6.2: Μελέτες σταθερότητας με βάση τις EU-συνθήκες και τη διάρκεια**

Γενικά, ως «σημαντική αλλαγή» για ένα τελικό προϊόν ορίζεται:

1. Μια αλλαγή κατά 5% στην περιεκτικότητα (Assay) από την αρχική του τιμή, ή εκτός προδιαγραφών μετρήσεις σε βιολογικές ή ανοσολογικές διαδικασίες.
2. Κάθε προϊόν αποδόμησης (degradation) που υπερβαίνει το όριο αποδοχής του.
3. Παρατηρήσεις εκτός προδιαγραφών για την εμφάνιση, τα φυσικά χαρακτηριστικά και το τεστ λειτουργικότητας. Ωστόσο, ορισμένες αλλαγές στα φυσικά χαρακτηριστικά (π.χ., τήξη κρεμών, μερική απώλεια πρόσφυσης για διαδερμικά προϊόντα) μπορεί να είναι αναμενόμενες σε συνθήκες υπέρβασης/ επιταχυνόμενης (accelerated).

Γενικά, ένα τελικό προϊόν θα πρέπει να αξιολογείται υπό συνθήκες αποθήκευσης (με τις κατάλληλες ανοχές) που δοκιμάζουν τη θερμική του σταθερότητα και, εάν υπάρχει, την ευαισθησία του στην υγρασία ή την πιθανότητα απώλειας διαλύτη. Οι συνθήκες αποθήκευσης και η διάρκεια των μελετών που επιλέγονται πρέπει να είναι επαρκής για να καλύψει την αποθήκευση, την μεταφορά και την επακόλουθη χρήση (EMA guideline, 2003).

## 7. Στατιστικός έλεγχος δεδομένων σταθερότητας

### 7.1. Εισαγωγή

Οι συνθήκες αποθήκευσης που θα εξεταστούν είναι οι 25° C  $\pm$  2° C/ 60% RH  $\pm$  5% RH καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του προϊόντος, καθώς τα προϊόντα απευθύνονται στη κλιματική ζώνη II. Οι χρονικοί σταθμοί (intervals) που επιλέγονται είναι οι 0,3,6,9,12,18,24,36 μήνες. Οι κρίσιμες παράμετροι έχουν επιλεγεί για την μελέτη σταθερότητας, όμοια με τη μελέτη των δεδομένων

απελευθέρωσης, είναι: η «στεριότητα» (sterility), η «Περιεκτικότητα δραστικής ουσίας» (Assay), οι «Ολικές προσμίξεις» (total impurities), η «ωσμωτικότητα» (osmolality), και η «ενεργός οξύτητα» (pH).

## 7.2. Διαγράμματα ελέγχου μέσου όρου και κινούμενου εύρους $\bar{X}$ -MR

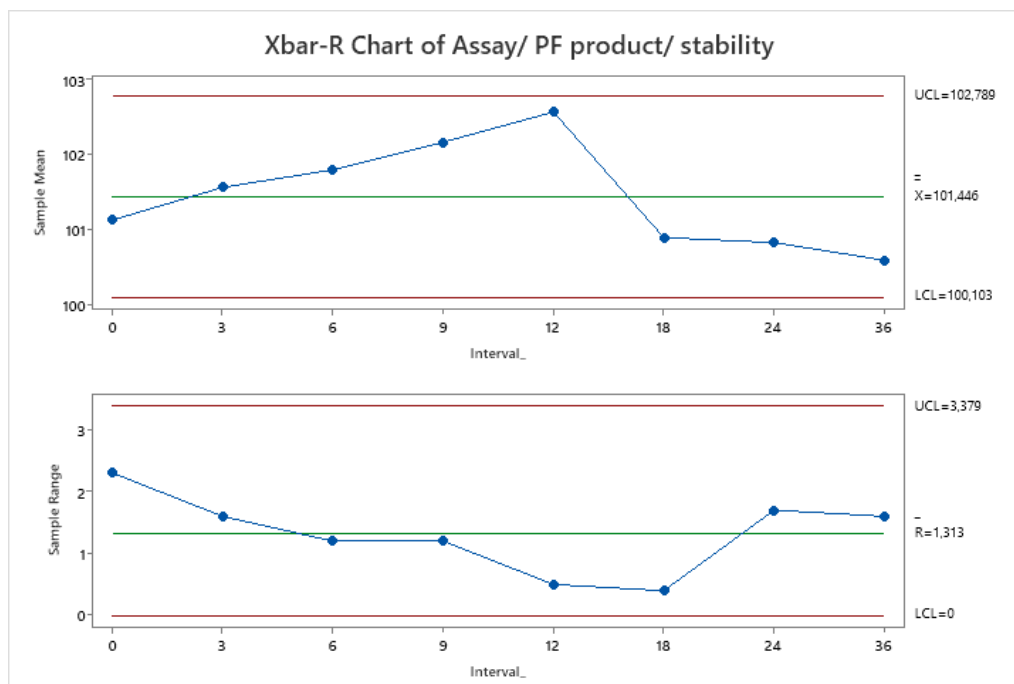
Στην ενότητα αυτή θα μελετηθούν τα αποτελέσματα μελέτης σταθερότητας από 3 παρτίδες για την κάθε σύνθεση ώστε να επιβεβαιωθεί ότι η κάθε μια ξεχωριστά βρίσκεται υπό έλεγχο. Από τον έλεγχο αυτό εξαιρείται η στεριότητα (sterility), γιατί όπως έχει ειπωθεί παραπάνω, πρόκειται για μία ποιοτική μεταβλητή της οποίας η ύπαρξη επιβεβαιώθηκε σε κάθε παρτίδα, σε όλους τους χρονικούς σταθμούς, καθ' όλη τη διάρκεια ζωής και των δυο προϊόντων.

Τα διαγράμματα ελέγχου ετοιμάζονται με την βοήθεια του στατιστικού προγράμματος Minitab μέσω της εντολής Stat>Control charts>Variable charts for subgroup>Xbar-R

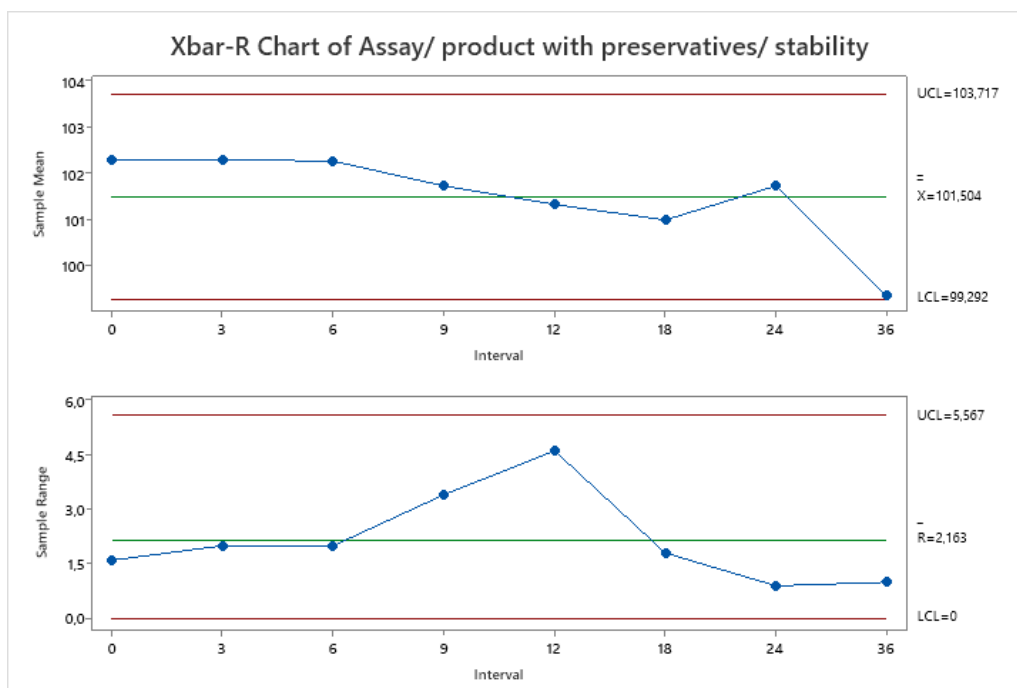
### 7.2.1. Διαγράμματα ελέγχου $\bar{X}$ -MR για Assay

Παρακάτω δίνονται τα διαγράμματα ελέγχου  $\bar{X}$ -MR για το πρώτο χαρακτηριστικό: Assay, για το προϊόν που στην σύνθεσή του δεν περιέχει συντηρητικά/PF-προϊόν (Διάγραμμα 7.1) και για το προϊόν που στην σύνθεσή του περιέχει συντηρητικά (Διάγραμμα 7.2).

Παρατηρώντας, τα διαγράμματα αντιλαμβανόμαστε ότι τα δεδομένα είναι εντός στατιστικού ελέγχου και για τα 2 προϊόντα, με πολύ κοντινές μέσες τιμές και παρόμοια όρια ελέγχου.



Διάγραμμα 7.1– Διάγραμμα ελέγχου  $\bar{X}$ -MR για Assay / PF product/stability

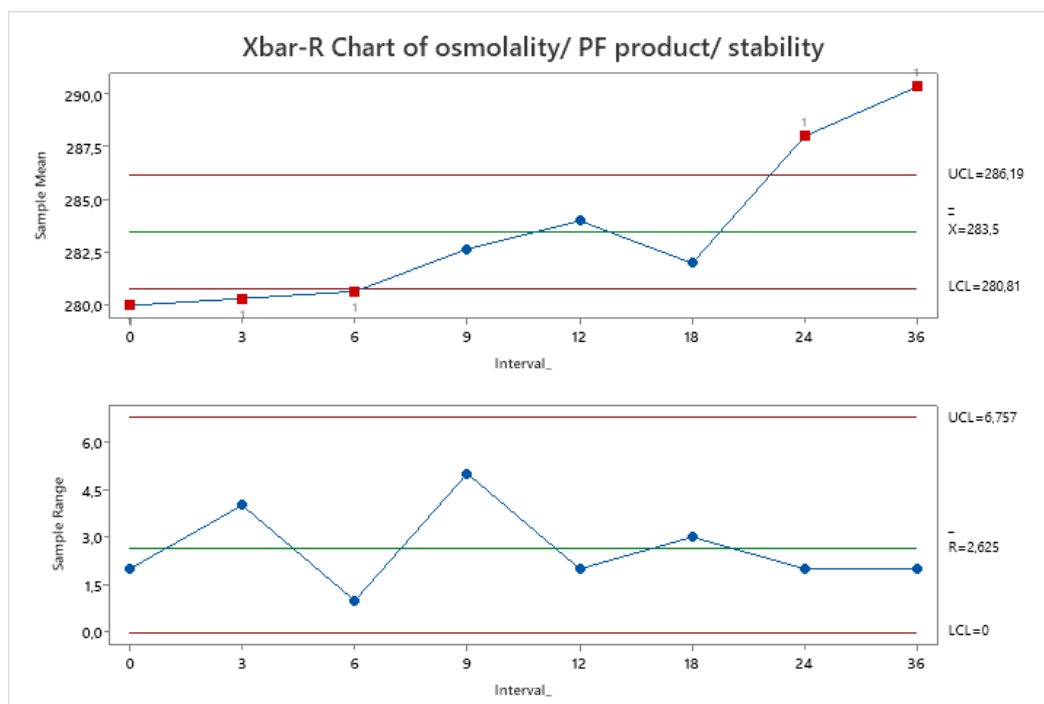


Διάγραμμα 7.2– Διάγραμμα ελέγχου  $\bar{X}$ -MR για Assay / product with preservatives /stability

### 7.2.2. Διαγράμματα ελέγχου $\bar{X}$ -MR για Osmolality

Παρακάτω, δίνονται τα διαγράμματα ελέγχου  $\bar{X}$ -MR για το δεύτερο χαρακτηριστικό: Osmolality, για το προϊόν που στην σύνθεσή του δεν περιέχει συντηρητικά/PF-προϊόν (Διάγραμμα 7.3) και για το προϊόν που στην σύνθεσή του περιέχει συντηρητικά (Διάγραμμα 7.4).

Παρατηρείται ότι στα διαγράμματα ελέγχου μέσου όρου και κινούμενου εύρους για το προϊόν με συντηρητικά (Διάγραμμα 7.4), δεν υπάρχει καμία τιμή εκτός ορίων ελέγχου. Από την άλλη πλευρά στο διάγραμμα ελέγχου μέσου όρου για το PF προϊόν(Διάγραμμα 7.3), παρατηρούνται 3 τιμές χαμηλότερες του κατώτερου ορίου ελέγχου και 2 τιμές μεγαλύτερες από το ανώτερο όριο ελέγχου. Δεδομένου ότι, οι διαφορές των τιμών των χρονικών σταθμών (intervals) ανά δυο (κινούμενα εύρη) είναι όλα εντός των ορίων ελέγχου, και λαμβάνοντας υπόψη μας, την σχετικά μικρότερη τιμή της τυπικής απόκλισης για τα δεδομένα osmolality της μελέτης σταθερότητας του PF προϊόντος, σε σύγκριση με αυτών του προϊόντος με συντηρητικά, δεν υπάρχει λόγος ανησυχίας. Φυσικά, καλό είναι να τονιστεί σε αυτό το σημείο ότι όλα τα δεδομένα είναι εντός προδιαγραφών.



#### Test Results for Xbar Chart of osmolality pf

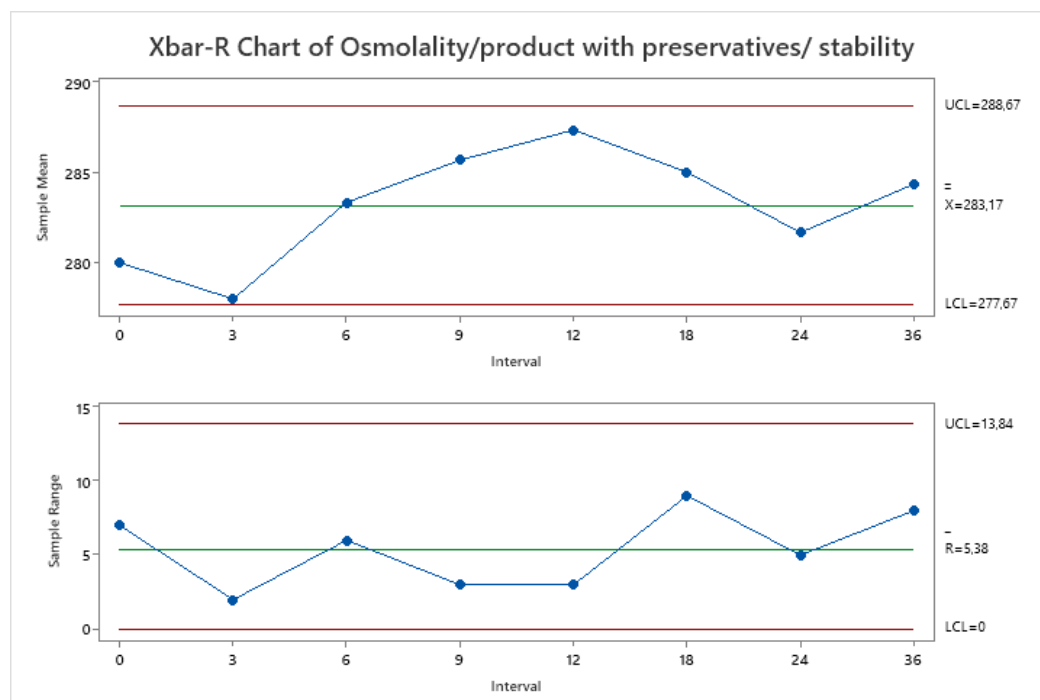
TEST 1. One point more than 3,00 standard deviations from center line.

Test Failed at points: 1; 2; 3; 7; 8

TEST 5. 2 out of 3 points more than 2 standard deviations from center line (on one side of CL).

Test Failed at points: 2; 3; 8

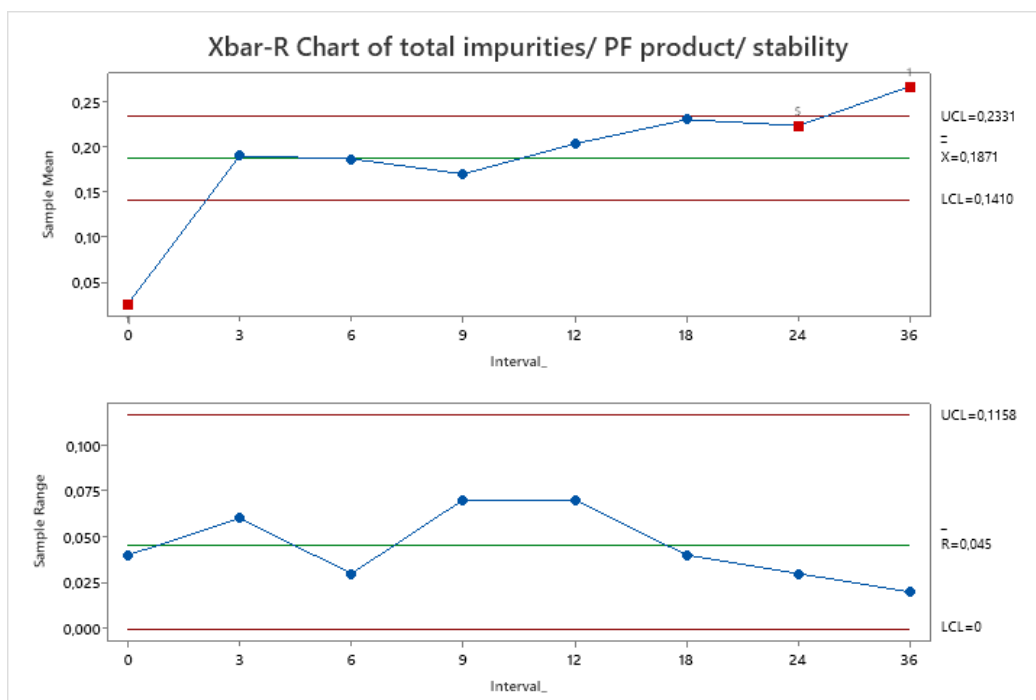
Διάγραμμα 7.3– Διάγραμμα ελέγχου  $\bar{X}$ -MR για Osmolality / PF product/stability



Διάγραμμα 7.4– Διάγραμμα ελέγχου  $\bar{X}$ -MR για Osmolality / product with preservatives /stability

### 7.2.3. Διαγράμματα ελέγχου $\bar{X}$ -MR για total impurities

Παρακάτω δίνονται τα διαγράμματα ελέγχου  $\bar{X}$ -MR για το τρίτο χαρακτηριστικό: total impurities, για το προϊόν που στην σύνθεσή του δεν περιέχει συντηρητικά/PF-προϊόν (Διάγραμμα 7.5) και για το προϊόν που στην σύνθεσή του περιέχει συντηρητικά (Διάγραμμα 7.6).



#### Test Results for Xbar Chart of total pf

TEST 1. One point more than 3,00 standard deviations from center line.

Test Failed at points: 1; 8

TEST 5. 2 out of 3 points more than 2 standard deviations from center line (on one side of CL).

Test Failed at points: 7; 8

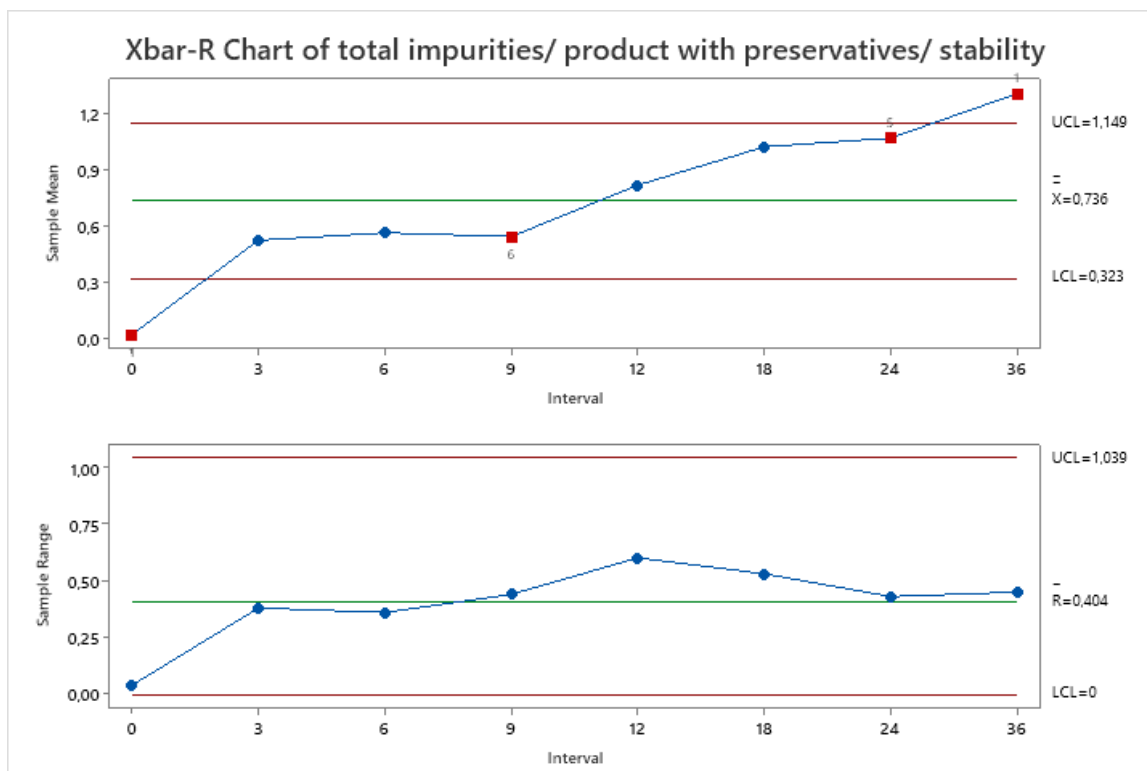
TEST 6. 4 out of 5 points more than 1 standard deviation from center line (on one side of CL).

Test Failed at points: 8

#### Διάγραμμα 7.5– Διάγραμμα ελέγχου $\bar{X}$ -MR για total impurities / PF product/stability

Παρατηρείται ότι στο διαγράμματα ελέγχου μέσου όρου για το PF προϊόν (Διάγραμμα 7.5), υπάρχουν 2 τιμές εκτός ορίων ελέγχου. Η αρχική μέτρηση (0 μήνες) που δίνει τιμή χαμηλότερη από το κατώτερο όριο ελέγχου και η τελική τιμή (36 μήνες) που δίνει τιμή μεγαλύτερη από το ανώτερο όριο ελέγχου. Επιπλέον, 2 (24 και 36 μήνες) από 3 συνεχόμενες τιμές είναι σε απόσταση από την κεντρική γραμμή μεγαλύτερης των 2 τυπικών αποκλίσεων, και 4 (36 μήνες) από 5 συνεχόμενες τιμές είναι σε απόσταση από την κεντρική γραμμή μεγαλύτερης της μιας τυπικής απόκλισης.

Στο διάγραμμα ελέγχου μέσου όρου για το προϊόν με συντηρητικά (Διάγραμμα 7.6), παρατηρούνται 2 τιμές εκτός ορίων ελέγχου. Η αρχική μέτρηση (0 μήνες) που δίνει τιμή χαμηλότερη από το κατώτερο όριο ελέγχου και η τελική τιμή (36 μήνες) που δίνει τιμή μεγαλύτερη από το ανώτερο όριο ελέγχου. Επιπλέον, 2 (24 και 36 μήνες) από 3 συνεχόμενες τιμές είναι σε απόσταση από την κεντρική γραμμή μεγαλύτερης των 2 τυπικών αποκλίσεων, και 4 (9 μήνες) από 5 συνεχόμενες τιμές είναι σε απόσταση από την κεντρική γραμμή μεγαλύτερης της μιας τυπικής απόκλισης.



#### Test Results for Xbar Chart of total pr

TEST 1. One point more than 3,00 standard deviations from center line.

Test Failed at points: 1; 8

TEST 5. 2 out of 3 points more than 2 standard deviations from center line (on one side of CL).

Test Failed at points: 7; 8

TEST 6. 4 out of 5 points more than 1 standard deviation from center line (on one side of CL).

Test Failed at points: 4

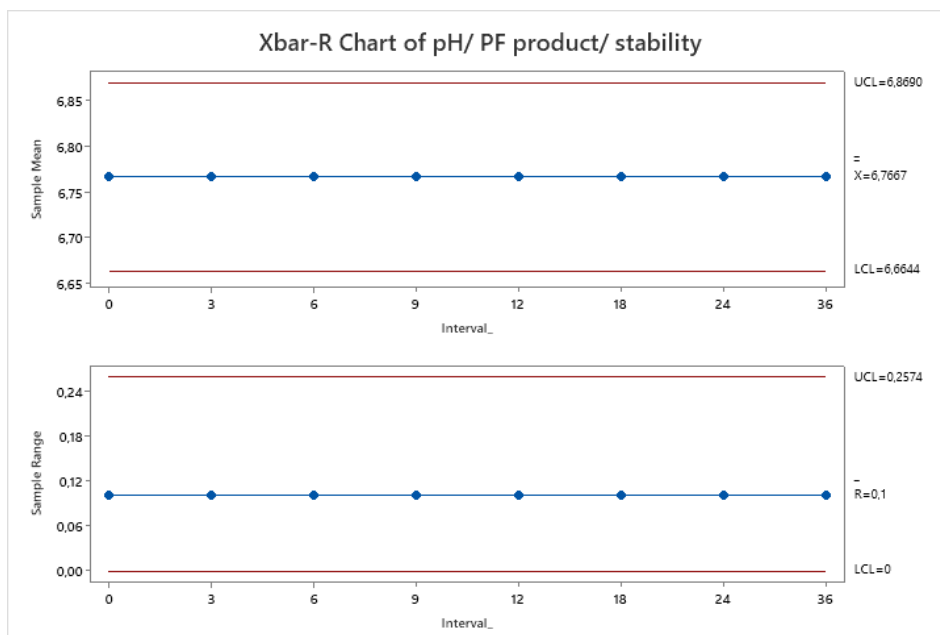
#### Διάγραμμα 7.6– Διάγραμμα ελέγχου $\bar{X}$ -MR για total impurities / product with preservatives /stability

Δεδομένου ότι, οι διαφορές των τιμών των χρονικών σταθμών (intervals) ανά δυο (κινούμενα εύρη) είναι όλα εντός των ορίων ελέγχου, και λαμβάνοντας υπόψη μας, την μικρή τιμή της τυπικής απόκλισης για τα δεδομένα των total impurities, στις μελέτες σταθερότητας και των δυο προϊόντων, δεν υπάρχει λόγος ανησυχίας. Φυσικά, καλό είναι να τονιστεί σε αυτό το σημείο ότι όλα τα δεδομένα είναι εντός προδιαγραφών.

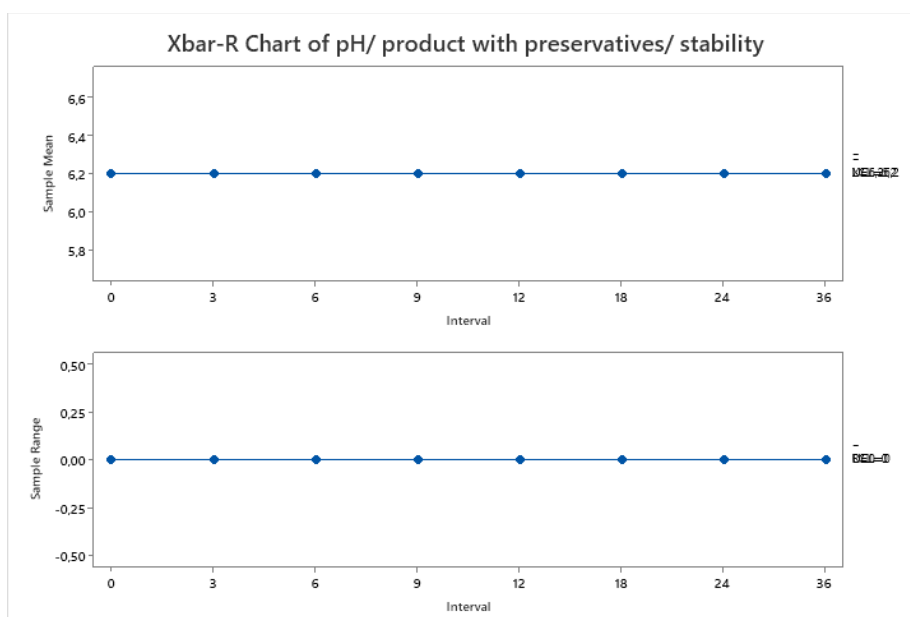


#### 7.2.4. Διαγράμματα ελέγχου $\bar{X}$ -MR για pH

Παρακάτω δίνονται τα διαγράμματα ελέγχου  $\bar{X}$ -MR για το τέταρτο χαρακτηριστικό: pH, για το προϊόν που στην σύνθεσή του δεν περιέχει συντηρητικά/PF-προϊόν (Διάγραμμα 7.7) και για το προϊόν που στην σύνθεσή του περιέχει συντηρητικά (Διάγραμμα 7.8). Όπως φαίνεται από τα παρακάτω διαγράμματα η τιμή της ενεργού οξύτητας (pH) είναι απόλυτα σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια ζωής και των 2 προϊόντων.



Διάγραμμα 7.7– Διάγραμμα ελέγχου  $\bar{X}$ -MR για pH / PF product/stability



Διάγραμμα 7.8– Διάγραμμα ελέγχου  $\bar{X}$ -MR για pH / product with preservatives /stability

### 7.3. Ανάλυση διασποράς

Με την ανάλυση διασποράς μπορούμε να ελέγξουμε την μεταβλητότητα μεταξύ των δυο συνθέσεων, αλλά και μεταξύ των χρονικών σταθμών (intervals). Συγκρίνουμε, δηλαδή, τις μέσες τιμές των δύο συνθέσεων ξεχωριστά στους 8 χρονικούς σταθμούς (0,3,6,9,12,18,24,36 μήνες) για τις τρεις παραμέτρους (assay, osmolality, total impurities) ξεχωριστά. Θα ελέγξουμε δηλαδή σε επίπεδο σημαντικότητας 5% την μηδενική υπόθεση:  $H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$ . Όπου  $\mu_j (j=1,2,\dots,k)$  συμβολίζει την μέση τιμή της μεταβλητής απόκρισης για το  $j$  συγκεκριμένο επίπεδο του παράγοντα, έναντι της εναλλακτικής:  $H_1: \mu_i \neq \mu_j$ , για ένα τουλάχιστον ζεύγος  $(i,j)$ . Η ανάλυση διασποράς (ANOVA) πραγματοποιείται μέσω της εντολής του Minitab: Stat>ANOVA>General Linear model>Fit general linear model.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, από τον έλεγχο εξαιρείται η στειρότητα (sterility), γιατί είναι μία ποιοτική μεταβλητή της οποίας η ύπαρξη επιβεβαιώθηκε σε κάθε παρτίδα, σε όλους τους χρονικούς σταθμούς, καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των προϊόντων. Επιπλέον, η ενεργός οξύτητα (pH) αποκλείεται γιατί η τιμή της παραμένει σταθερή σε κάθε παρτίδα, καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των προϊόντων, οπότε μπορεί να θεωρηθεί ότι, ισχύει το αποτέλεσμα της σύγκρισης των δεδομένων απελευθέρωσης καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των προϊόντων.

#### 7.3.1. Ανάλυση διασποράς για Assay

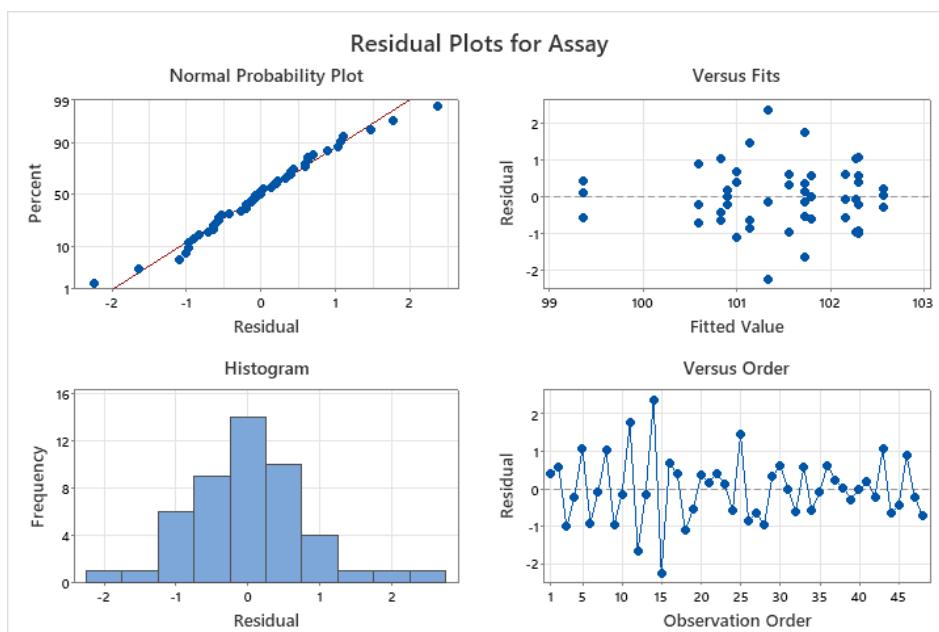
Εξετάζεται η μεταβλητή απόκρισης Assay, με πρώτο παράγοντα την ύπαρξη συντηρητικών, με 2 καθορισμένα (fixed) επίπεδα: 1 (παρουσία) και 0 (απουσία), δεύτερο παράγοντα τον χρονικό σταθμό με 8 καθορισμένα (fixed) επίπεδα: 0,3,6,9,12,18,24,36 μήνες, και την αλληλεπίδρασή τους, το μέγεθος του δείγματος είναι 3.

Από το διάγραμμα 7.9, φαίνεται ότι ικανοποιούνται οι προϋποθέσεις για την εφαρμογή της ANOVA.

#### Analysis of Variance

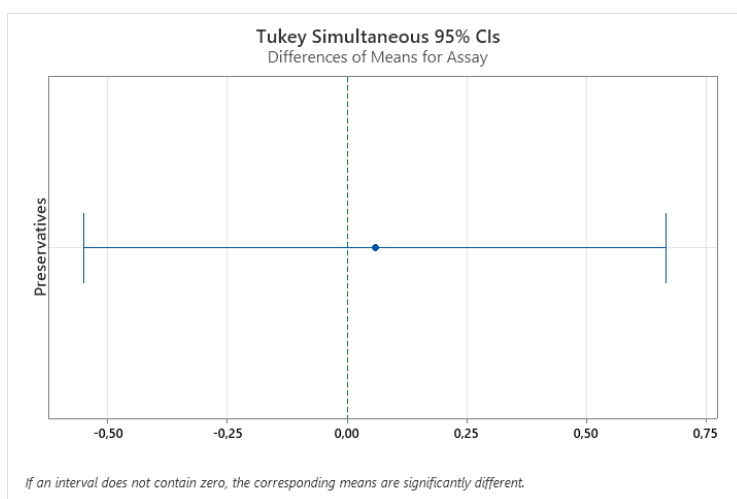
Source	DF	Seq SS	Contribution	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Preservatives	1	0,0408	0,06%	0,0408	0,04083	0,04	0,846
Interval	7	21,4133	32,99%	21,4133	3,05905	2,86	0,020
Preservatives*Interval	7	9,2092	14,19%	9,2092	1,31560	1,23	0,316
Error	32	34,2467	52,76%	34,2467	1,07021		
Total	47	64,9100	100,00%				

Πίνακας 7.1– Ανάλυσης διασποράς για Assay/ stability



**Διάγραμμα 7.9– Διαγράμματα Residuals για Assay/ stability**

Από τα παρατηρούμενα επίπεδα σημαντικότητας (P-value) στο Πίνακα 7.1, είναι  $P\text{-value}(\text{preservatives})=0.846>0.05$  και  $P\text{-value}(\text{preservatives}*\text{intervals})=0,316>0,05$ . Επομένως, η μηδενική υπόθεση,  $H_0$ , μπορεί να γίνει αποδεκτή, για τον πρώτο παράγοντα: ύπαρξη συντηρητικού και για την αλληλεπίδραση των δυο παραγόντων: ύπαρξη συντηρητικού\*χρονικού σταθμού. Για τον δεύτερο παράγοντα: χρονικοί σταθμοί,  $P\text{-value}=0.020<0.05$ , δηλαδή, υπάρχουν στατιστικές ενδείξεις ότι ο 2<sup>ος</sup> παράγοντας επηρεάζει την τιμή της μεταβλητής. Μπορούμε να προχωρήσουμε την σύγκριση χρησιμοποιώντας τον έλεγχο Tukey.



**Διάγραμμα 7.10– Διαγράμματα Tukey για Assay/ stability/ preservatives**

### Tukey Pairwise Comparisons: Preservatives

#### Grouping Information Using the Tukey Method and 95% Confidence

Preservatives	N	Mean	Grouping
1	24	101,504	A
0	24	101,446	A

Means that do not share a letter are significantly different.

#### Tukey Simultaneous Tests for Differences of Means

Difference of Preservatives Levels	Difference of Means	SE of Difference	Simultaneous 95% CI	T- Value	Adjusted P-Value
1 - 0	0,058	0,299	(-0,550; 0,667)	0,20	0,846

Individual confidence level = 95,00%

Πίνακας 7.2– Έλεγχος Tukey για Assay/ stability/ preservatives

#### Tukey Simultaneous Tests for Differences of Means

Difference of Preservatives*Interval Levels	Interval Difference of Means	SE of Difference	Simultaneous 95% CI	T- Value	Adjusted P-Value
(0 3) - (0 0)	0,433	0,845	(-2,696; 3,563)	0,51	1,000
(0 6) - (0 0)	0,667	0,845	(-2,463; 3,796)	0,79	1,000
(0 9) - (0 0)	1,033	0,845	(-2,096; 4,163)	1,22	0,996
(0 12) - (0 0)	1,433	0,845	(-1,696; 4,563)	1,70	0,933
(0 18) - (0 0)	-0,233	0,845	(-3,363; 2,896)	-0,28	1,000
(0 24) - (0 0)	-0,300	0,845	(-3,430; 2,830)	-0,36	1,000
(0 36) - (0 0)	-0,533	0,845	(-3,663; 2,596)	-0,63	1,000
(1 0) - (0 0)	1,167	0,845	(-1,963; 4,296)	1,38	0,988
(1 3) - (0 0)	1,167	0,845	(-1,963; 4,296)	1,38	0,988
(1 6) - (0 0)	1,133	0,845	(-1,996; 4,263)	1,34	0,991
(1 9) - (0 0)	0,600	0,845	(-2,530; 3,730)	0,71	1,000
(1 12) - (0 0)	0,200	0,845	(-2,930; 3,330)	0,24	1,000
(1 18) - (0 0)	-0,133	0,845	(-3,263; 2,996)	-0,16	1,000
(1 24) - (0 0)	0,600	0,845	(-2,530; 3,730)	0,71	1,000
(1 36) - (0 0)	-1,767	0,845	(-4,896; 1,363)	-2,09	0,757
(0 6) - (0 3)	0,233	0,845	(-2,896; 3,363)	0,28	1,000
(0 9) - (0 3)	0,600	0,845	(-2,530; 3,730)	0,71	1,000
(0 12) - (0 3)	1,000	0,845	(-2,130; 4,130)	1,18	0,997
(0 18) - (0 3)	-0,667	0,845	(-3,796; 2,463)	-0,79	1,000
(0 24) - (0 3)	-0,733	0,845	(-3,863; 2,396)	-0,87	1,000
(0 36) - (0 3)	-0,967	0,845	(-4,096; 2,163)	-1,14	0,998
(1 0) - (0 3)	0,733	0,845	(-2,396; 3,863)	0,87	1,000
(1 3) - (0 3)	0,733	0,845	(-2,396; 3,863)	0,87	1,000
(1 6) - (0 3)	0,700	0,845	(-2,430; 3,830)	0,83	1,000
(1 9) - (0 3)	0,167	0,845	(-2,963; 3,296)	0,20	1,000
(1 12) - (0 3)	-0,233	0,845	(-3,363; 2,896)	-0,28	1,000
(1 18) - (0 3)	-0,567	0,845	(-3,696; 2,563)	-0,67	1,000
(1 24) - (0 3)	0,167	0,845	(-2,963; 3,296)	0,20	1,000
(1 36) - (0 3)	-2,200	0,845	(-5,330; 0,930)	-2,60	0,429
(0 9) - (0 6)	0,367	0,845	(-2,763; 3,496)	0,43	1,000
(0 12) - (0 6)	0,767	0,845	(-2,363; 3,896)	0,91	1,000
(0 18) - (0 6)	-0,900	0,845	(-4,030; 2,230)	-1,07	0,999
(0 24) - (0 6)	-0,967	0,845	(-4,096; 2,163)	-1,14	0,998

(0 36) - (0 6)	-1,200	0,845	(-4,330; 1,930)	-1,42	0,984
(1 0) - (0 6)	0,500	0,845	(-2,630; 3,630)	0,59	1,000
(1 3) - (0 6)	0,500	0,845	(-2,630; 3,630)	0,59	1,000
(1 6) - (0 6)	0,467	0,845	(-2,663; 3,596)	0,55	1,000
(1 9) - (0 6)	-0,067	0,845	(-3,196; 3,063)	-0,08	1,000
(1 12) - (0 6)	-0,467	0,845	(-3,596; 2,663)	-0,55	1,000
(1 18) - (0 6)	-0,800	0,845	(-3,930; 2,330)	-0,95	1,000
(1 24) - (0 6)	-0,067	0,845	(-3,196; 3,063)	-0,08	1,000
(1 36) - (0 6)	-2,433	0,845	(-5,563; 0,696)	-2,88	0,278
(0 12) - (0 9)	0,400	0,845	(-2,730; 3,530)	0,47	1,000
(0 18) - (0 9)	-1,267	0,845	(-4,396; 1,863)	-1,50	0,974
(0 24) - (0 9)	-1,333	0,845	(-4,463; 1,796)	-1,58	0,961
(0 36) - (0 9)	-1,567	0,845	(-4,696; 1,563)	-1,85	0,877
(1 0) - (0 9)	0,133	0,845	(-2,996; 3,263)	0,16	1,000
(1 3) - (0 9)	0,133	0,845	(-2,996; 3,263)	0,16	1,000
(1 6) - (0 9)	0,100	0,845	(-3,030; 3,230)	0,12	1,000
(1 9) - (0 9)	-0,433	0,845	(-3,563; 2,696)	-0,51	1,000
(1 12) - (0 9)	-0,833	0,845	(-3,963; 2,296)	-0,99	1,000
(1 18) - (0 9)	-1,167	0,845	(-4,296; 1,963)	-1,38	0,988
(1 24) - (0 9)	-0,433	0,845	(-3,563; 2,696)	-0,51	1,000
(1 36) - (0 9)	-2,800	0,845	(-5,930; 0,330)	-3,31	0,120
(0 18) - (0 12)	-1,667	0,845	(-4,796; 1,463)	-1,97	0,822
(0 24) - (0 12)	-1,733	0,845	(-4,863; 1,396)	-2,05	0,780
(0 36) - (0 12)	-1,967	0,845	(-5,096; 1,163)	-2,33	0,608
(1 0) - (0 12)	-0,267	0,845	(-3,396; 2,863)	-0,32	1,000
(1 3) - (0 12)	-0,267	0,845	(-3,396; 2,863)	-0,32	1,000
(1 6) - (0 12)	-0,300	0,845	(-3,430; 2,830)	-0,36	1,000
(1 9) - (0 12)	-0,833	0,845	(-3,963; 2,296)	-0,99	1,000
(1 12) - (0 12)	-1,233	0,845	(-4,363; 1,896)	-1,46	0,980
(1 18) - (0 12)	-1,567	0,845	(-4,696; 1,563)	-1,85	0,877
(1 24) - (0 12)	-0,833	0,845	(-3,963; 2,296)	-0,99	1,000
(1 36) - (0 12)	-3,200	0,845	(-6,330; -0,070)	-3,79	0,041
(0 24) - (0 18)	-0,067	0,845	(-3,196; 3,063)	-0,08	1,000
(0 36) - (0 18)	-0,300	0,845	(-3,430; 2,830)	-0,36	1,000
(1 0) - (0 18)	1,400	0,845	(-1,730; 4,530)	1,66	0,943
(1 3) - (0 18)	1,400	0,845	(-1,730; 4,530)	1,66	0,943
(1 6) - (0 18)	1,367	0,845	(-1,763; 4,496)	1,62	0,953
(1 9) - (0 18)	0,833	0,845	(-2,296; 3,963)	0,99	1,000
(1 12) - (0 18)	0,433	0,845	(-2,696; 3,563)	0,51	1,000
(1 18) - (0 18)	0,100	0,845	(-3,030; 3,230)	0,12	1,000
(1 24) - (0 18)	0,833	0,845	(-2,296; 3,963)	0,99	1,000
(1 36) - (0 18)	-1,533	0,845	(-4,663; 1,596)	-1,82	0,893
(0 36) - (0 24)	-0,233	0,845	(-3,363; 2,896)	-0,28	1,000
(1 0) - (0 24)	1,467	0,845	(-1,663; 4,596)	1,74	0,921
(1 3) - (0 24)	1,467	0,845	(-1,663; 4,596)	1,74	0,921
(1 6) - (0 24)	1,433	0,845	(-1,696; 4,563)	1,70	0,933
(1 9) - (0 24)	0,900	0,845	(-2,230; 4,030)	1,07	0,999
(1 12) - (0 24)	0,500	0,845	(-2,630; 3,630)	0,59	1,000
(1 18) - (0 24)	0,167	0,845	(-2,963; 3,296)	0,20	1,000
(1 24) - (0 24)	0,900	0,845	(-2,230; 4,030)	1,07	0,999
(1 36) - (0 24)	-1,467	0,845	(-4,596; 1,663)	-1,74	0,921
(1 0) - (0 36)	1,700	0,845	(-1,430; 4,830)	2,01	0,801
(1 3) - (0 36)	1,700	0,845	(-1,430; 4,830)	2,01	0,801
(1 6) - (0 36)	1,667	0,845	(-1,463; 4,796)	1,97	0,822
(1 9) - (0 36)	1,133	0,845	(-1,996; 4,263)	1,34	0,991
(1 12) - (0 36)	0,733	0,845	(-2,396; 3,863)	0,87	1,000

(1 18) - (0 36)	0,400	0,845	(-2,730; 3,530)	0,47	1,000
(1 24) - (0 36)	1,133	0,845	(-1,996; 4,263)	1,34	0,991
(1 36) - (0 36)	-1,233	0,845	(-4,363; 1,896)	-1,46	0,980
(1 3) - (1 0)	-0,000	0,845	(-3,130; 3,130)	-0,00	1,000
(1 6) - (1 0)	-0,033	0,845	(-3,163; 3,096)	-0,04	1,000
(1 9) - (1 0)	-0,567	0,845	(-3,696; 2,563)	-0,67	1,000
(1 12) - (1 0)	-0,967	0,845	(-4,096; 2,163)	-1,14	0,998
(1 18) - (1 0)	-1,300	0,845	(-4,430; 1,830)	-1,54	0,968
(1 24) - (1 0)	-0,567	0,845	(-3,696; 2,563)	-0,67	1,000
(1 36) - (1 0)	-2,933	0,845	(-6,063; 0,196)	-3,47	0,086
(1 6) - (1 3)	-0,033	0,845	(-3,163; 3,096)	-0,04	1,000
(1 9) - (1 3)	-0,567	0,845	(-3,696; 2,563)	-0,67	1,000
(1 12) - (1 3)	-0,967	0,845	(-4,096; 2,163)	-1,14	0,998
(1 18) - (1 3)	-1,300	0,845	(-4,430; 1,830)	-1,54	0,968
(1 24) - (1 3)	-0,567	0,845	(-3,696; 2,563)	-0,67	1,000
(1 36) - (1 3)	-2,933	0,845	(-6,063; 0,196)	-3,47	0,086
(1 9) - (1 6)	-0,533	0,845	(-3,663; 2,596)	-0,63	1,000
(1 12) - (1 6)	-0,933	0,845	(-4,063; 2,196)	-1,10	0,999
(1 18) - (1 6)	-1,267	0,845	(-4,396; 1,863)	-1,50	0,974
(1 24) - (1 6)	-0,533	0,845	(-3,663; 2,596)	-0,63	1,000
(1 36) - (1 6)	-2,900	0,845	(-6,030; 0,230)	-3,43	0,093
(1 12) - (1 9)	-0,400	0,845	(-3,530; 2,730)	-0,47	1,000
(1 18) - (1 9)	-0,733	0,845	(-3,863; 2,396)	-0,87	1,000
(1 24) - (1 9)	0,000	0,845	(-3,130; 3,130)	0,00	1,000
(1 36) - (1 9)	-2,367	0,845	(-5,496; 0,763)	-2,80	0,317
(1 18) - (1 12)	-0,333	0,845	(-3,463; 2,796)	-0,39	1,000
(1 24) - (1 12)	0,400	0,845	(-2,730; 3,530)	0,47	1,000
(1 36) - (1 12)	-1,967	0,845	(-5,096; 1,163)	-2,33	0,608
(1 24) - (1 18)	0,733	0,845	(-2,396; 3,863)	0,87	1,000
(1 36) - (1 18)	-1,633	0,845	(-4,763; 1,496)	-1,93	0,842
(1 36) - (1 24)	-2,367	0,845	(-5,496; 0,763)	-2,80	0,317

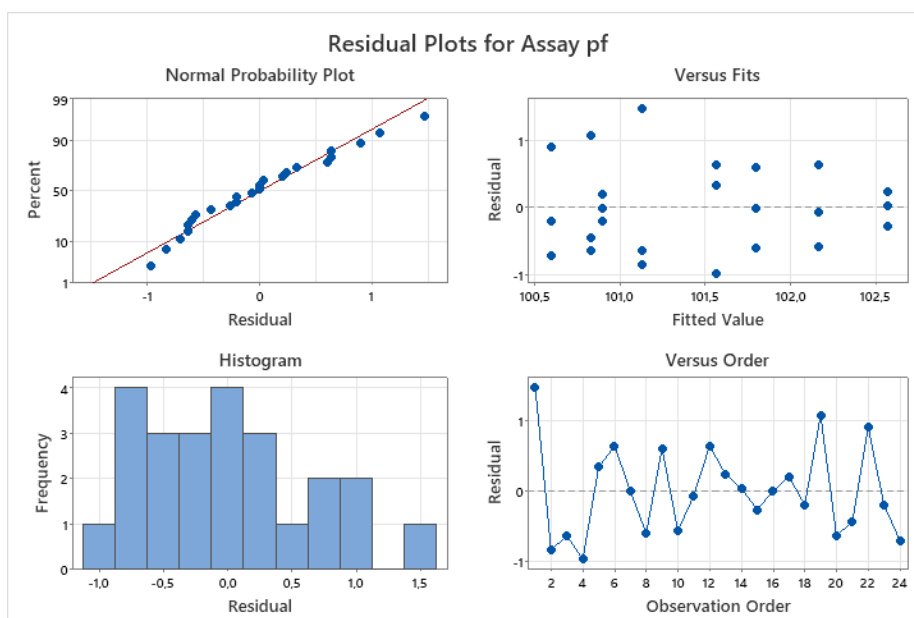
Individual confidence level = 99,92%

### Πίνακας 7.3– Έλεγχος Tukey για Assay/ stability/ preservatives\*intervals

Και από τον έλεγχο Tukey, διεξάγονται τα ίδια συμπεράσματα για τον πρώτο παράγοντα, καθώς το διάστημα εμπιστοσύνης, που απεικονίζεται στο διάγραμμα 7.10, περιέχει το μηδέν και στον πίνακα 7.3.1-2 το  $p\text{-value}=0.846>0.05$ . Επομένως οι μέσες τιμές των δυο συνθέσεων μπορούν να θεωρηθούν ίσες. Ίδια συμπεράσματα διεξάγονται και για την αλληλεπίδραση των δυο παραγόντων, καθώς όλα τα  $p\text{-value}$  είναι μεγαλύτερα του 0,05, και όλα τα διαστήματα εμπιστοσύνης περιέχουν το μηδέν (Πίνακας 7.3). Ίσως μπορεί να θεωρηθούν και οι μέσοι όροι όλων των intervals μεταξύ των δυο συνθέσεων, με πιο σημαντικές τις ιδιότητες των μέσων όρων των σταθμών 0 μήνες(0 0, 1 0), των 3 μηνών (0 3, 1 3), των 6 μηνών (0 6, 1 6), των 9 μηνών (0 9, 1 9), των 12 μηνών (0 12, 1 12), των 18 μηνών (0 18, 1 18), των 24 μηνών(0 24, 1 24) και των 36 μηνών (0 36, 1 36). Δηλαδή, και οι δύο συνθέσεις δίνουν ίσους μέσους όρους στα αντίστοιχα intervals.

Σχετικά με τον δεύτερο παράγοντα (interval) και την περαιτέρω αξιολόγηση της μεταβλητότητας που προσδίδει, θα ήταν πιο σωστό να εκτελεστεί μια ανάλυση διασποράς σε κάθε σύνθεση ξεχωριστά.

Για την σύνθεσή χωρίς συντηρητικά/PF-προϊόν, από το διάγραμμα 7.11, επιβεβαιώνονται οι προϋποθέσεις για την εφαρμογή της ANOVA. Από την ανάλυση διασποράς, πίνακας 7.4, παρατηρείται το  $p\text{-value}=0.063>0.05$ , και από τον έλεγχο Tukey, διάγραμμα 7.12, όλα τα διαστήματα εμπιστοσύνης περιέχουν το μηδέν. Επομένως η μηδενική υπόθεσή μπορεί να γίνει αποδεκτή, δηλαδή, υπάρχει σημαντικές στατιστικές ενδείξεις ότι οι μέσοι όροι όλων των interval είναι ίσοι μεταξύ τους, και το Assay παραμένει σταθερό καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του προϊόντος.

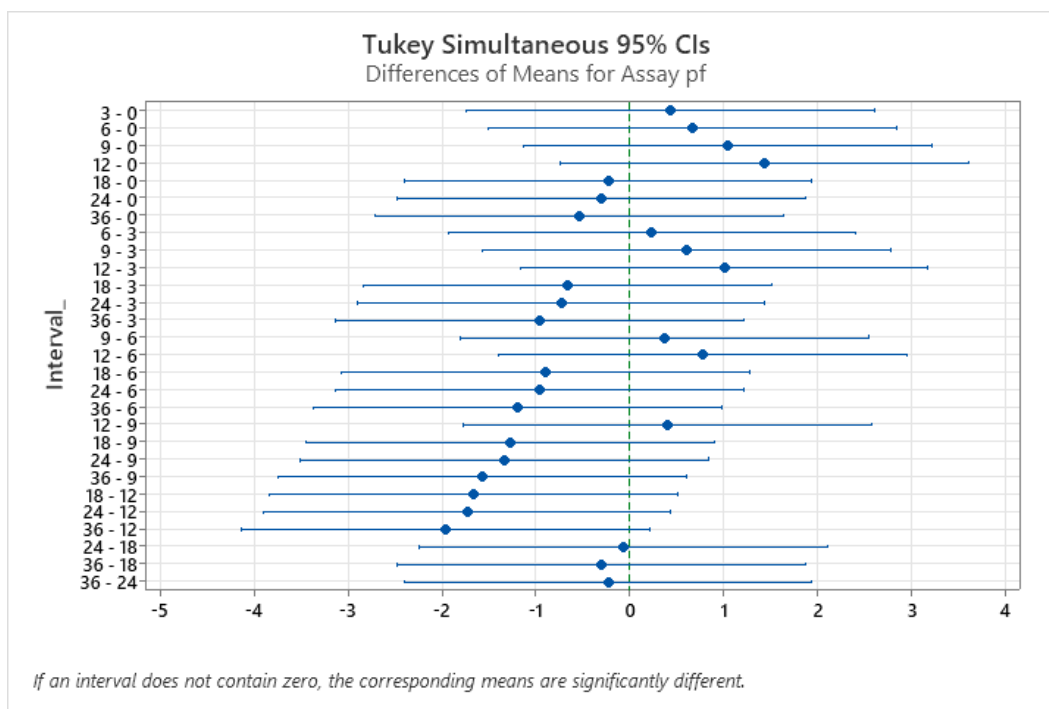


Διάγραμμα 7.11– Διαγράμματα Residuals για Assay/ PF product / stability

#### Analysis of Variance

Source	DF	Seq SS	Contribution	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Interval_	7	10,206	52,02%	10,206	1,4580	2,48	0,063
Error	16	9,413	47,98%	9,413	0,5883		
Total	23	19,620	100,00%				

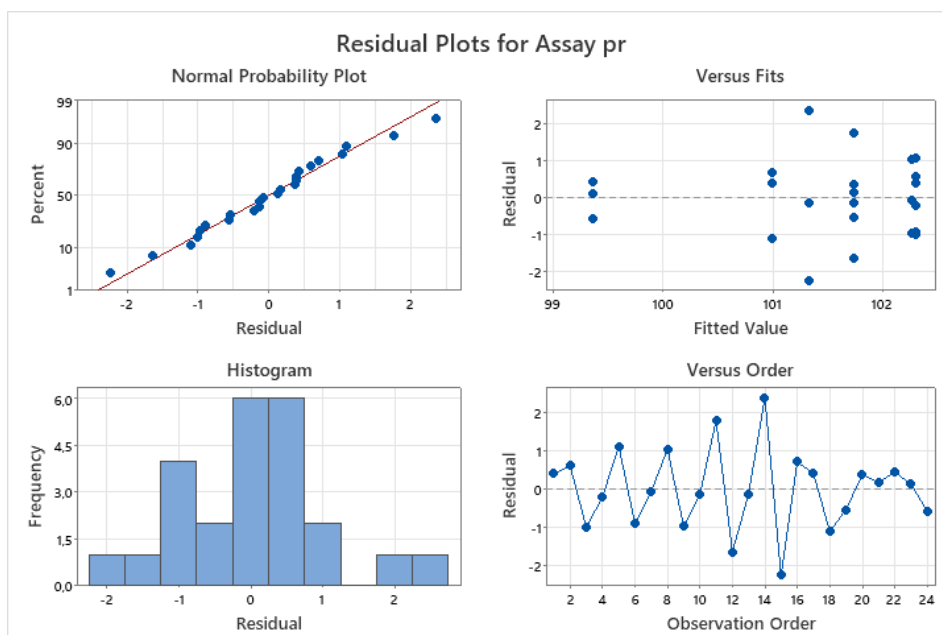
Πίνακας 7.4– Ανάλυσης διασποράς για Assay/ PF product / stability



**Διάγραμμα 7.12– Διάγραμμα ελέγχου Tukey για Assay/ PF product / stability**

Για την σύνθεσή με συντηρητικά από την ανάλυση διασποράς, από το διάγραμμα 7.13, επιβεβαιώνονται οι προϋποθέσεις για την εφαρμογή της ANOVA. Από την ανάλυση διασποράς, πίνακας 7.5, παρατηρείται το  $p\text{-value}=0.140>0.05$ , και από τον έλεγχο Tukey, διάγραμμα 7.14, όλα τα διαστήματα εμπιστοσύνης περιέχουν το μηδέν. Επομένως η μηδενική υπόθεσή μπορεί να γίνει αποδεκτή, δηλαδή, υπάρχει σημαντικές στατιστικές ενδείξεις ότι οι μέσοι όροι όλων των interval είναι ίσοι μεταξύ τους, και το Assay παραμένει σταθερό καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του προϊόντος.



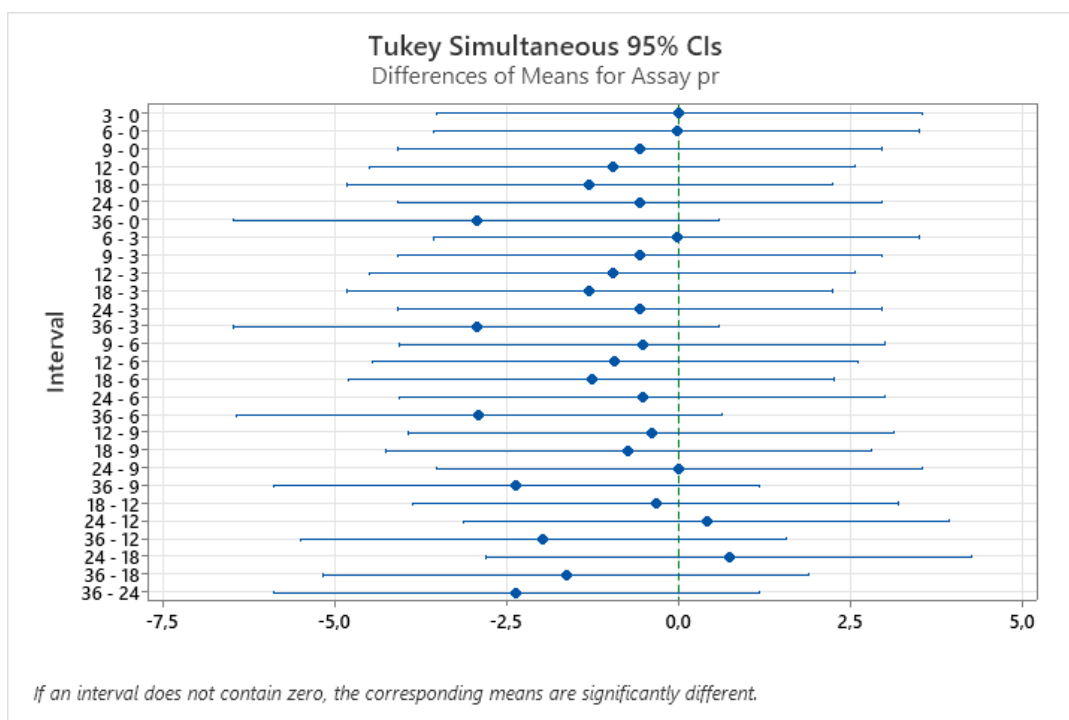


Διάγραμμα 7.13– Διαγράμματα Residuals για Assay/ product with preservatives/ stability

#### Analysis of Variance

Source	DF	Seq SS	Contribution	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Interval	7	20,42	45,12%	20,42	2,917	1,88	0,140
Error	16	24,83	54,88%	24,83	1,552		
Total	23	45,25	100,00%				

Πίνακας 7.5– Ανάλυσης διασποράς για Assay/ product with preservatives/ stability

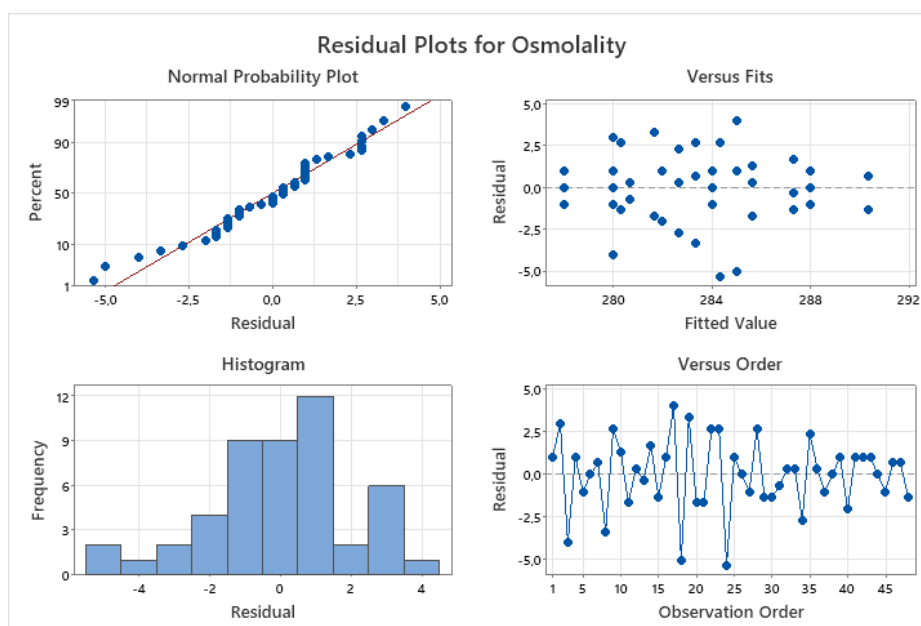


Διάγραμμα 7.14– Διάγραμμα ελέγχου Tukey για Assay/ product with preservatives/ stability

### 7.3.2. Ανάλυση διασποράς για Osmolality

Εξετάζεται η μεταβλητή απόκρισης Osmolality, με πρώτο παράγοντα την ύπαρξη συντηρητικών, με 2 καθορισμένα (fixed) επίπεδα: 1 (παρουσία) και 0 (απουσία), δεύτερο παράγοντα τον χρονικό σταθμό με 8 καθορισμένα (fixed) επίπεδα: 0,3,6,9,12,18,24,36 μήνες, και την αλληλεπίδρασή τους, το μέγεθος του δείγματος είναι 3.

Από το διάγραμμα 7.15, φαίνεται ότι ικανοποιούνται οι προϋποθέσεις για την εφαρμογή της ANOVA.



Διάγραμμα 7.15– Διαγράμματα Residuals για Osmolality/ stability

#### Analysis of Variance

Source	DF	Seq SS	Contribution	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Preservatives	1	1,333	0,19%	1,333	1,333	0,22	0,644
Interval	7	328,000	46,81%	328,000	46,857	7,65	0,000
Preservatives*Interval	7	175,333	25,02%	175,333	25,048	4,09	0,003
Error	32	196,000	27,97%	196,000	6,125		
Total	47	700,667	100,00%				

Πίνακας 7.6– Ανάλυσης διασποράς για Osmolality/ stability

Από τα παρατηρούμενα επίπεδα σημαντικότητας (P-value) στο Πίνακα 7.6, είναι  $P\text{-value}(\text{preservatives})=0.644>0.05$ . Επομένως, μπορούμε να αποδεχθούμε την μηδενική υπόθεση,  $H_0$ , για τον πρώτο παράγοντα: ύπαρξη συντηρητικού. Για τον δεύτερο παράγοντα: χρονικοί σταθμοί,  $P\text{-value}=0.000<0.05$ , και για την αλληλεπίδραση των δυο παραγόντων,  $P\text{-value}=0.003<0.05$ , υπάρχουν στατιστικές ενδείξεις ότι επηρεάζουν την τιμή της μεταβλητής. Μπορούμε να προχωρήσουμε την σύγκριση χρησιμοποιώντας τον έλεγχο Tukey.

### Tukey Pairwise Comparisons: Preservatives

#### Grouping Information Using the Tukey Method and 95% Confidence

Preservatives	N	Mean	Grouping
0	24	283,500	A
1	24	283,167	A

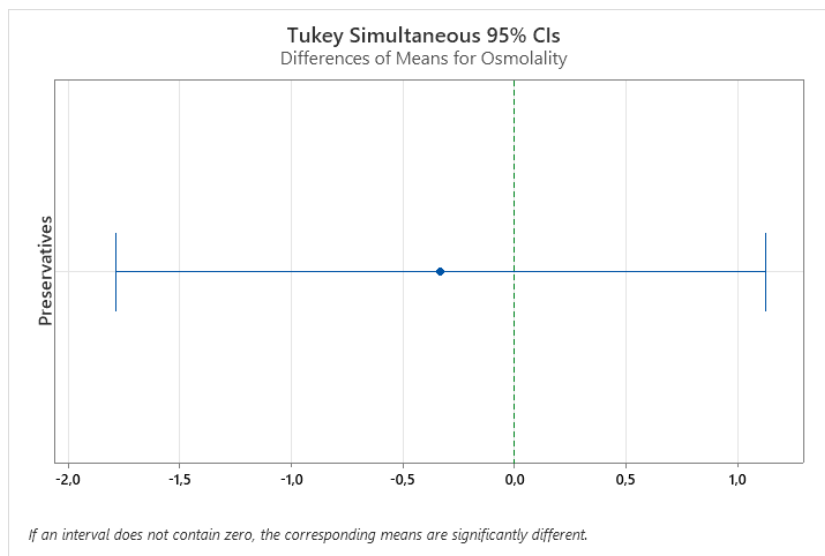
Means that do not share a letter are significantly different.

#### Tukey Simultaneous Tests for Differences of Means

Difference of Preservatives Levels	Difference of Means	SE of Difference	Simultaneous 95% CI	T- Value	Adjusted P-Value
1 - 0	-0,333	0,714	(-1,789; 1,122)	-0,47	0,644

Individual confidence level = 95,00%

Πίνακας 7.7– Έλεγχος Tukey για Osmolality/ stability/ preservatives



Διάγραμμα 7.16– Διάγραμμα Tukey για Osmolality/ stability/ preservatives

#### Tukey Simultaneous Tests for Differences of Means

Difference of Preservatives*Interval Levels	Interval Difference of Means	SE of Difference	Simultaneous 95% CI	T- Value	Adjusted P-Value
(0 3) - (0 0)	0,33	2,02	(-7,15; 7,82)	0,16	1,000
(0 6) - (0 0)	0,67	2,02	(-6,82; 8,15)	0,33	1,000
(0 9) - (0 0)	2,67	2,02	(-4,82; 10,15)	1,32	0,992
(0 12) - (0 0)	4,00	2,02	(-3,49; 11,49)	1,98	0,819
(0 18) - (0 0)	2,00	2,02	(-5,49; 9,49)	0,99	1,000
(0 24) - (0 0)	8,00	2,02	(0,51; 15,49)	3,96	0,027
(0 36) - (0 0)	10,33	2,02	(2,85; 17,82)	5,11	0,001
(1 0) - (0 0)	-0,00	2,02	(-7,49; 7,49)	-0,00	1,000
(1 3) - (0 0)	-2,00	2,02	(-9,49; 5,49)	-0,99	1,000
(1 6) - (0 0)	3,33	2,02	(-4,15; 10,82)	1,65	0,945
(1 9) - (0 0)	5,67	2,02	(-1,82; 13,15)	2,80	0,316
(1 12) - (0 0)	7,33	2,02	(-0,15; 14,82)	3,63	0,060
(1 18) - (0 0)	5,00	2,02	(-2,49; 12,49)	2,47	0,512
(1 24) - (0 0)	1,67	2,02	(-5,82; 9,15)	0,82	1,000

(1 36) - (0 0)	4,33	2,02	(-3,15; 11,82)	2,14	0,725
(0 6) - (0 3)	0,33	2,02	(-7,15; 7,82)	0,16	1,000
(0 9) - (0 3)	2,33	2,02	(-5,15; 9,82)	1,15	0,998
(0 12) - (0 3)	3,67	2,02	(-3,82; 11,15)	1,81	0,893
(0 18) - (0 3)	1,67	2,02	(-5,82; 9,15)	0,82	1,000
(0 24) - (0 3)	7,67	2,02	(0,18; 15,15)	3,79	0,041
(0 36) - (0 3)	10,00	2,02	(2,51; 17,49)	4,95	0,002
(1 0) - (0 3)	-0,33	2,02	(-7,82; 7,15)	-0,16	1,000
(1 3) - (0 3)	-2,33	2,02	(-9,82; 5,15)	-1,15	0,998
(1 6) - (0 3)	3,00	2,02	(-4,49; 10,49)	1,48	0,977
(1 9) - (0 3)	5,33	2,02	(-2,15; 12,82)	2,64	0,408
(1 12) - (0 3)	7,00	2,02	(-0,49; 14,49)	3,46	0,087
(1 18) - (0 3)	4,67	2,02	(-2,82; 12,15)	2,31	0,620
(1 24) - (0 3)	1,33	2,02	(-6,15; 8,82)	0,66	1,000
(1 36) - (0 3)	4,00	2,02	(-3,49; 11,49)	1,98	0,819
(0 9) - (0 6)	2,00	2,02	(-5,49; 9,49)	0,99	1,000
(0 12) - (0 6)	3,33	2,02	(-4,15; 10,82)	1,65	0,945
(0 18) - (0 6)	1,33	2,02	(-6,15; 8,82)	0,66	1,000
(0 24) - (0 6)	7,33	2,02	(-0,15; 14,82)	3,63	0,060
(0 36) - (0 6)	9,67	2,02	(2,18; 17,15)	4,78	0,003
(1 0) - (0 6)	-0,67	2,02	(-8,15; 6,82)	-0,33	1,000
(1 3) - (0 6)	-2,67	2,02	(-10,15; 4,82)	-1,32	0,992
(1 6) - (0 6)	2,67	2,02	(-4,82; 10,15)	1,32	0,992
(1 9) - (0 6)	5,00	2,02	(-2,49; 12,49)	2,47	0,512
(1 12) - (0 6)	6,67	2,02	(-0,82; 14,15)	3,30	0,124
(1 18) - (0 6)	4,33	2,02	(-3,15; 11,82)	2,14	0,725
(1 24) - (0 6)	1,00	2,02	(-6,49; 8,49)	0,49	1,000
(1 36) - (0 6)	3,67	2,02	(-3,82; 11,15)	1,81	0,893
(0 12) - (0 9)	1,33	2,02	(-6,15; 8,82)	0,66	1,000
(0 18) - (0 9)	-0,67	2,02	(-8,15; 6,82)	-0,33	1,000
(0 24) - (0 9)	5,33	2,02	(-2,15; 12,82)	2,64	0,408
(0 36) - (0 9)	7,67	2,02	(0,18; 15,15)	3,79	0,041
(1 0) - (0 9)	-2,67	2,02	(-10,15; 4,82)	-1,32	0,992
(1 3) - (0 9)	-4,67	2,02	(-12,15; 2,82)	-2,31	0,620
(1 6) - (0 9)	0,67	2,02	(-6,82; 8,15)	0,33	1,000
(1 9) - (0 9)	3,00	2,02	(-4,49; 10,49)	1,48	0,977
(1 12) - (0 9)	4,67	2,02	(-2,82; 12,15)	2,31	0,620
(1 18) - (0 9)	2,33	2,02	(-5,15; 9,82)	1,15	0,998
(1 24) - (0 9)	-1,00	2,02	(-8,49; 6,49)	-0,49	1,000
(1 36) - (0 9)	1,67	2,02	(-5,82; 9,15)	0,82	1,000
(0 18) - (0 12)	-2,00	2,02	(-9,49; 5,49)	-0,99	1,000
(0 24) - (0 12)	4,00	2,02	(-3,49; 11,49)	1,98	0,819
(0 36) - (0 12)	6,33	2,02	(-1,15; 13,82)	3,13	0,174
(1 0) - (0 12)	-4,00	2,02	(-11,49; 3,49)	-1,98	0,819
(1 3) - (0 12)	-6,00	2,02	(-13,49; 1,49)	-2,97	0,237
(1 6) - (0 12)	-0,67	2,02	(-8,15; 6,82)	-0,33	1,000
(1 9) - (0 12)	1,67	2,02	(-5,82; 9,15)	0,82	1,000
(1 12) - (0 12)	3,33	2,02	(-4,15; 10,82)	1,65	0,945
(1 18) - (0 12)	1,00	2,02	(-6,49; 8,49)	0,49	1,000
(1 24) - (0 12)	-2,33	2,02	(-9,82; 5,15)	-1,15	0,998
(1 36) - (0 12)	0,33	2,02	(-7,15; 7,82)	0,16	1,000
(0 24) - (0 18)	6,00	2,02	(-1,49; 13,49)	2,97	0,237
(0 36) - (0 18)	8,33	2,02	(0,85; 15,82)	4,12	0,018
(1 0) - (0 18)	-2,00	2,02	(-9,49; 5,49)	-0,99	1,000
(1 3) - (0 18)	-4,00	2,02	(-11,49; 3,49)	-1,98	0,819
(1 6) - (0 18)	1,33	2,02	(-6,15; 8,82)	0,66	1,000

(1 9) - (0 18)	3,67	2,02	(-3,82; 11,15)	1,81	0,893
(1 12) - (0 18)	5,33	2,02	(-2,15; 12,82)	2,64	0,408
(1 18) - (0 18)	3,00	2,02	(-4,49; 10,49)	1,48	0,977
(1 24) - (0 18)	-0,33	2,02	(-7,82; 7,15)	-0,16	1,000
(1 36) - (0 18)	2,33	2,02	(-5,15; 9,82)	1,15	0,998
(0 36) - (0 24)	2,33	2,02	(-5,15; 9,82)	1,15	0,998
(1 0) - (0 24)	-8,00	2,02	(-15,49; -0,51)	-3,96	0,027
(1 3) - (0 24)	-10,00	2,02	(-17,49; -2,51)	-4,95	0,002
(1 6) - (0 24)	-4,67	2,02	(-12,15; 2,82)	-2,31	0,620
(1 9) - (0 24)	-2,33	2,02	(-9,82; 5,15)	-1,15	0,998
(1 12) - (0 24)	-0,67	2,02	(-8,15; 6,82)	-0,33	1,000
(1 18) - (0 24)	-3,00	2,02	(-10,49; 4,49)	-1,48	0,977
(1 24) - (0 24)	-6,33	2,02	(-13,82; 1,15)	-3,13	0,174
(1 36) - (0 24)	-3,67	2,02	(-11,15; 3,82)	-1,81	0,893
(1 0) - (0 36)	-10,33	2,02	(-17,82; -2,85)	-5,11	0,001
(1 3) - (0 36)	-12,33	2,02	(-19,82; -4,85)	-6,10	0,000
(1 6) - (0 36)	-7,00	2,02	(-14,49; 0,49)	-3,46	0,087
(1 9) - (0 36)	-4,67	2,02	(-12,15; 2,82)	-2,31	0,620
(1 12) - (0 36)	-3,00	2,02	(-10,49; 4,49)	-1,48	0,977
(1 18) - (0 36)	-5,33	2,02	(-12,82; 2,15)	-2,64	0,408
(1 24) - (0 36)	-8,67	2,02	(-16,15; -1,18)	-4,29	0,012
(1 36) - (0 36)	-6,00	2,02	(-13,49; 1,49)	-2,97	0,237
(1 3) - (1 0)	-2,00	2,02	(-9,49; 5,49)	-0,99	1,000
(1 6) - (1 0)	3,33	2,02	(-4,15; 10,82)	1,65	0,945
(1 9) - (1 0)	5,67	2,02	(-1,82; 13,15)	2,80	0,316
(1 12) - (1 0)	7,33	2,02	(-0,15; 14,82)	3,63	0,060
(1 18) - (1 0)	5,00	2,02	(-2,49; 12,49)	2,47	0,512
(1 24) - (1 0)	1,67	2,02	(-5,82; 9,15)	0,82	1,000
(1 36) - (1 0)	4,33	2,02	(-3,15; 11,82)	2,14	0,725
(1 6) - (1 3)	5,33	2,02	(-2,15; 12,82)	2,64	0,408
(1 9) - (1 3)	7,67	2,02	(0,18; 15,15)	3,79	0,041
(1 12) - (1 3)	9,33	2,02	(1,85; 16,82)	4,62	0,005
(1 18) - (1 3)	7,00	2,02	(-0,49; 14,49)	3,46	0,087
(1 24) - (1 3)	3,67	2,02	(-3,82; 11,15)	1,81	0,893
(1 36) - (1 3)	6,33	2,02	(-1,15; 13,82)	3,13	0,174
(1 9) - (1 6)	2,33	2,02	(-5,15; 9,82)	1,15	0,998
(1 12) - (1 6)	4,00	2,02	(-3,49; 11,49)	1,98	0,819
(1 18) - (1 6)	1,67	2,02	(-5,82; 9,15)	0,82	1,000
(1 24) - (1 6)	-1,67	2,02	(-9,15; 5,82)	-0,82	1,000
(1 36) - (1 6)	1,00	2,02	(-6,49; 8,49)	0,49	1,000
(1 12) - (1 9)	1,67	2,02	(-5,82; 9,15)	0,82	1,000
(1 18) - (1 9)	-0,67	2,02	(-8,15; 6,82)	-0,33	1,000
(1 24) - (1 9)	-4,00	2,02	(-11,49; 3,49)	-1,98	0,819
(1 36) - (1 9)	-1,33	2,02	(-8,82; 6,15)	-0,66	1,000
(1 18) - (1 12)	-2,33	2,02	(-9,82; 5,15)	-1,15	0,998
(1 24) - (1 12)	-5,67	2,02	(-13,15; 1,82)	-2,80	0,316
(1 36) - (1 12)	-3,00	2,02	(-10,49; 4,49)	-1,48	0,977
(1 24) - (1 18)	-3,33	2,02	(-10,82; 4,15)	-1,65	0,945
(1 36) - (1 18)	-0,67	2,02	(-8,15; 6,82)	-0,33	1,000
(1 36) - (1 24)	2,67	2,02	(-4,82; 10,15)	1,32	0,992

Individual confidence level = 99,92%

Πίνακας 7.8– Έλεγχος Tukey για Osmolality/ stability/ preservatives\*intervals

Και από τον έλεγχο Tukey, διεξάγονται τα ίδια συμπεράσματα για τον πρώτο παράγοντα, Πίνακας 7.7 και Διάγραμμα 7.16, καθώς το  $p\text{-value} = 0.644 > 0,05$ , και το διάστημα εμπιστοσύνης περιέχει το μηδέν. Επομένως, οι μέσες τιμές των δυο συνθέσεων μπορούν να θεωρηθούν ίσες. Για την αλληλεπίδραση των δυο παραγόντων, Πίνακας 7.8, παρατηρείται ότι μπορούν να θεωρηθούν ίσοι και οι μέσοι όροι των αντίστοιχων intervals μεταξύ των δυο συνθέσεων, 0 μήνες(0 0, 1 0), των 3 μηνών (0 3, 1 3), των 6 μηνών (0 6, 1 6), των 9 μηνών (0 9, 1 9), των 12 μηνών (0 12, 1 12), των 18 μηνών (0 18, 1 18), των 24 μηνών(0 24, 1 24) και των 36 μηνών (0 36, 1 36). Δηλαδή, και οι δύο συνθέσεις δίνουν ίσους μέσους όρους στα αντίστοιχα intervals, γιατί τα σχετικά  $p\text{-values}$  είναι μεγαλύτερα του 0,05, και τα διαστήματα εμπιστοσύνης το μηδέν.

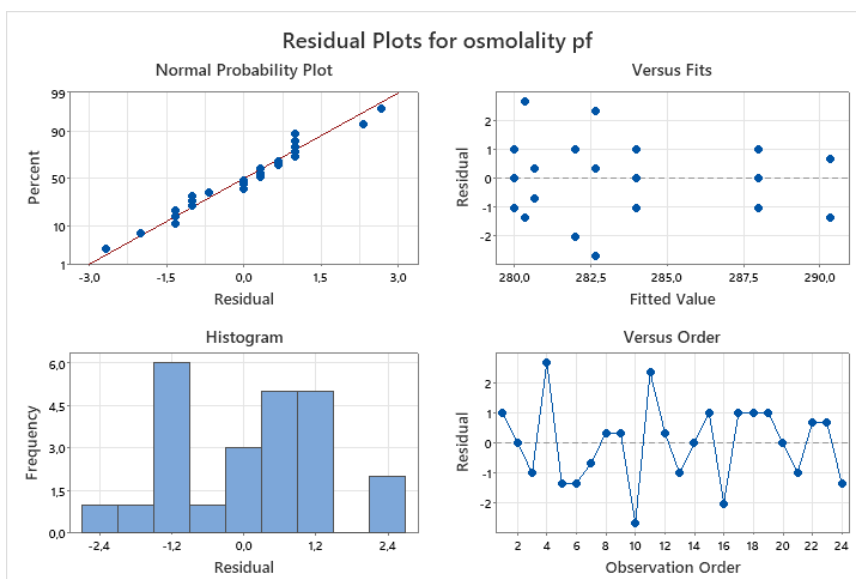
Σχετικά με τον δεύτερο παράγοντα (interval) και την περαιτέρω αξιολόγηση της μεταβλητότητας που προσδίδει, θα ήταν πιο σωστό να εκτελεστεί μια ανάλυση διασποράς σε κάθε σύνθεση ξεχωριστά.

Για την σύνθεσή χωρίς συντηρητικά/PF-προϊόν, από το διάγραμμα 7.17, επιβεβαιώνονται οι προϋποθέσεις για την εφαρμογή της ANOVA. Από την ανάλυση διασποράς, πίνακας 7.9, παρατηρείται το  $p\text{-value} = 0.00 < 0.05$ , επομένως μπορούμε να απορρίψουμε την μηδενική υπόθεσή, για την ισότητα όλων των μέσων όρων. Από τον έλεγχο Tukey, διάγραμμα 7.18, φαίνεται ότι τα διαστήματα εμπιστοσύνης των ζευγαριών που περιέχουν τα intervals 24 και 36 μήνες (0-24, 0-36, 3-24, 3-36, 6-24, 6-36, 9-24, 9-36, 18-24, 18-36) δεν περιέχουν το μηδέν, ενώ το μεταξύ τους διάστημα εμπιστοσύνης(24-36) περιέχει το μηδέν. Από τα παραπάνω, συμπεράνουμε ότι οι μέσοι όροι όλων των interval είναι ίσοι μεταξύ τους εκτός των intervals 24 και 36 μηνών. Δηλαδή, η osmolality μπορεί να θεωρηθεί ότι παραμένει σταθερή μέχρι και τους 18 μήνες και στην συνέχεια παρατηρείται μία αύξηση της τιμής, χωρίς όμως να υπερβαίνει το όριο των προδιαγραφών.

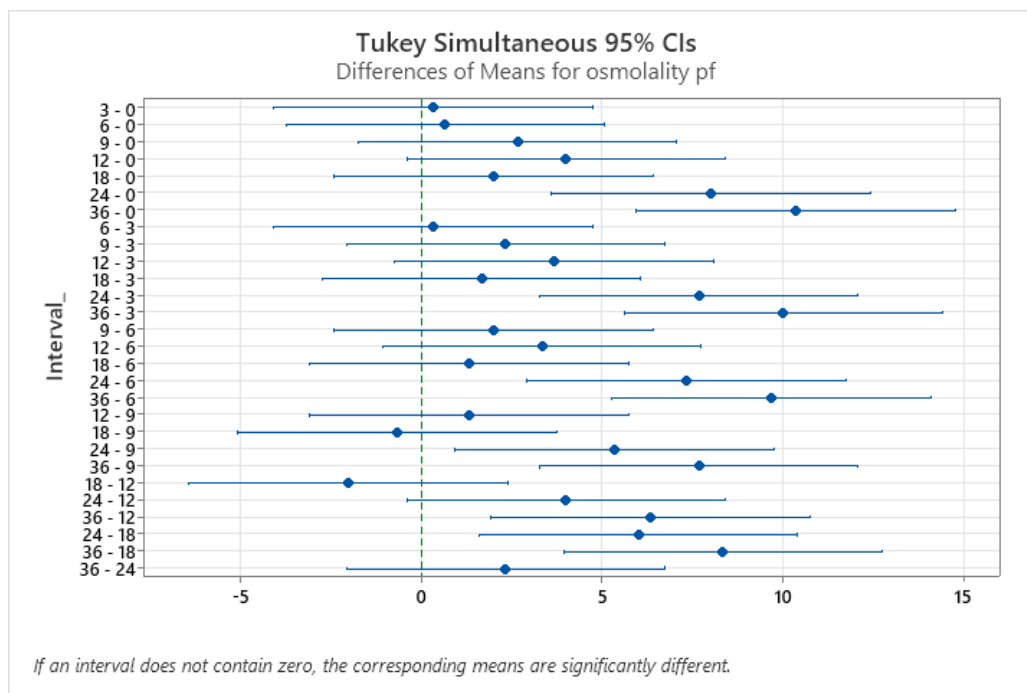
#### Analysis of Variance

Source	DF	Seq SS	Contribution	Adj SS	Adj MS	F- Value	P- Value
Interval_	7	301,33	88,63%	301,33	43,048	17,81	0,000
Error	16	38,67	11,37%	38,67	2,417		
Total	23	340,00	100,00%				

Πίνακας 7.9– Ανάλυσης διασποράς για Osmolality/ PF product / stability



Διάγραμμα 7.17– Διαγράμματα Residuals για Osmolality/ PF product / stability



Διάγραμμα 7.18– Διάγραμμα ελέγχου Tukey για Osmolality/ PF product / stability

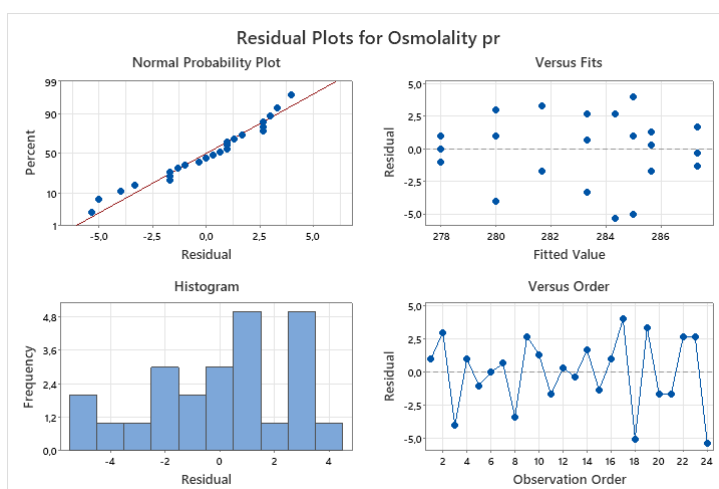
Για την σύνθεσή με συντηρητικά, από το διάγραμμα 7.19, επιβεβαιώνονται οι προϋποθέσεις για την εφαρμογή της ANOVA. Από την ανάλυση διασποράς, πίνακας 7.10, παρατηρείται το  $p\text{-value}=0.035<0.05$ , επομένως μπορούμε να απορρίψουμε την μηδενική υπόθεσή, για την ισότητα όλων των μέσων όρων. Από τον έλεγχο Tukey, διάγραμμα 7.20, όλα τα διαστήματα εμπιστοσύνης περιέχουν το μηδέν, εκτός της σύγκρισης των 3 με 12 μηνών, επομένως μπορούμε να αποδεχθούμε την μηδενική υπόθεσή για όλα τα intervals και να συμπεράνουμε

ότι οι μέσοι όροι όλων των interval είναι ίσοι μεταξύ τους, εκτός του ζεύγους 3-12. Σε γενικές γραμμές μπορούμε να αποδεχθούμε ότι η osmolality παραμένει σταθερή καθ' όλη την διάρκεια ζωής του προϊόντος.

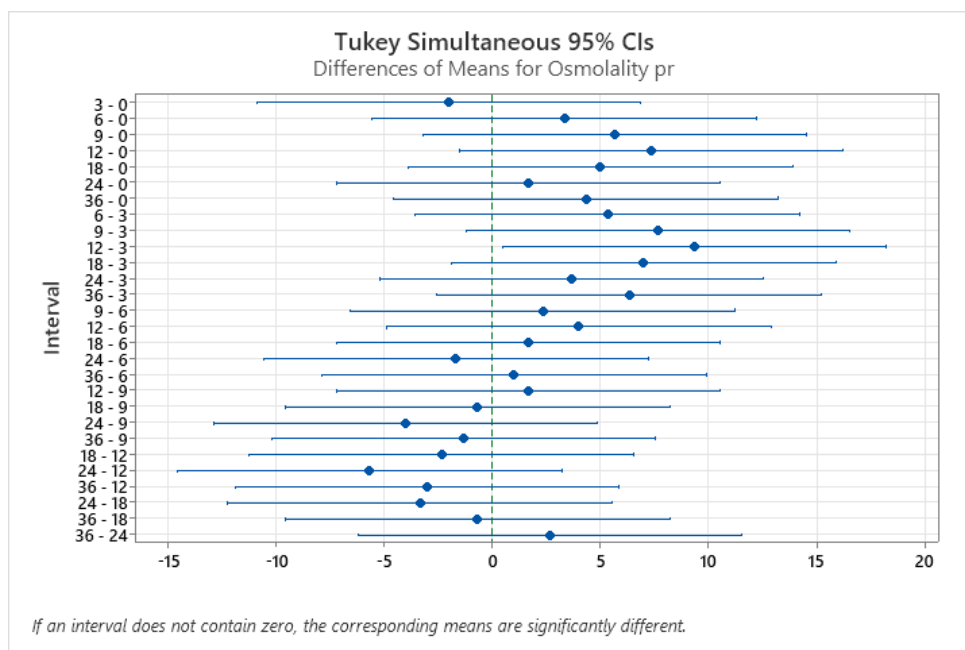
### Analysis of Variance

Source	DF	Seq SS	Seq Contribution	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Interval	7	202,0	56,22%	202,0	28,857	2,93	0,035
Error	16	157,3	43,78%	157,3	9,833		
Total	23	359,3	100,00%				

Πίνακας 7.10– Ανάλυσης διασποράς για Osmolality/ product with preservatives/ stability



Διάγραμμα 7.19– Διαγράμματα Residuals για Osmolality/ product with preservatives/ stability



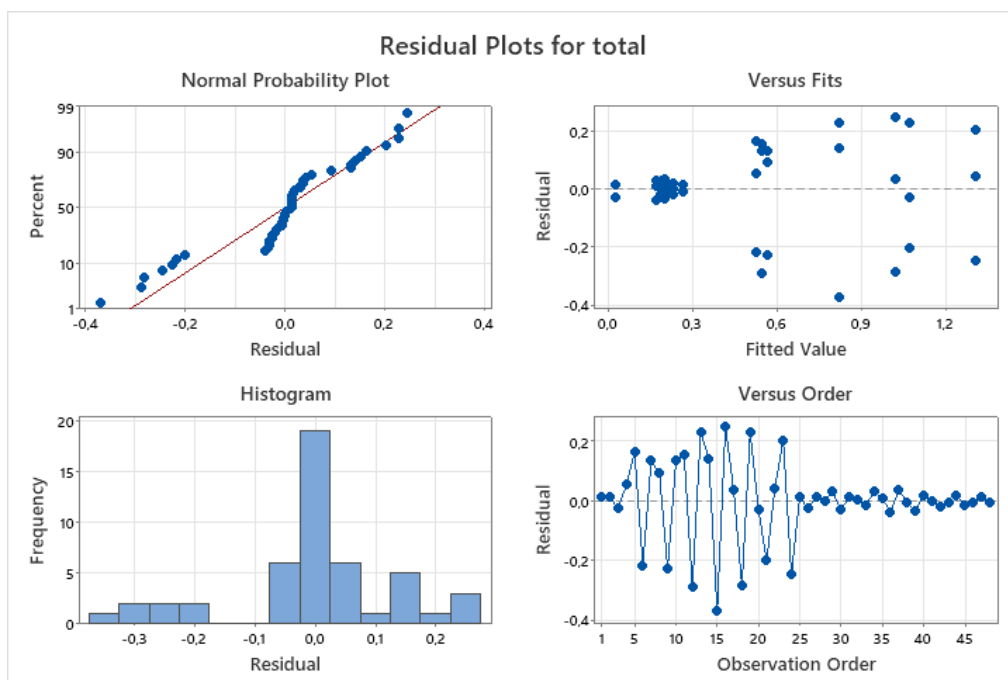
Διάγραμμα 7.20– Διάγραμμα ελέγχου Tukey για Osmolality/ product with preservatives/ stability



### 7.3.3. Ανάλυση διασποράς για total impurities

Εξετάζεται η μεταβλητή απόκρισης total impurities, με πρώτο παράγοντα την ύπαρξη συντηρητικών, με 2 καθορισμένα (fixed) επίπεδα: 1 (παρουσία) και 0 (απουσία), δεύτερο παράγοντα τον χρονικό σταθμό με 8 καθορισμένα (fixed) επίπεδα: 0,3,6,9,12,18,24,36 μήνες, και την αλληλεπίδρασή τους, το μέγεθος του δείγματος είναι 3.

Από το διάγραμμα 7.21, φαίνεται ότι ικανοποιούνται οι προϋποθέσεις για την εφαρμογή της ANOVA.



Διάγραμμα 7.21– Διαγράμματα Residuals για total impurities/ stability

#### Analysis of Variance

Source	DF	Seq SS Contribution	Adj SS	Adj MS	F- Value	P- Value	
Preservatives	1	3,6135	45,31%	3,6135	3,61352	137,90	0,000
Interval	7	2,3243	29,15%	2,3243	0,33204	12,67	0,000
Preservatives*Interval	7	1,1981	15,02%	1,1981	0,17115	6,53	0,000
Error	32	0,8385	10,52%	0,8385	0,02620		
Total	47	7,9744	100,00%				

Πίνακας 7.11– Ανάλυσης διασποράς για total impurities/ stability

Στο Πίνακα 7.11, τα παρατηρούμενα επίπεδα σημαντικότητας (P-value), τόσο για τους δυο παράγοντες, ξεχωριστά, όσο και για την αλληλεπίδρασή τους, είναι  $P\text{-value}=0.000 < 0.05$ . Επομένως, μπορούμε να απορρίψουμε την μηδενική υπόθεση,  $H_0$ , για την ισότητα των μέσων

όρων όλων των επιπέδων για κάθε παράγοντα, ξεχωριστά, και για την αλληλεπίδρασή τους. Μπορούμε να προχωρήσουμε την σύγκριση χρησιμοποιώντας τον έλεγχο Tukey.

#### Tukey Pairwise Comparisons: Preservatives

##### Grouping Information Using the Tukey Method and 95% Confidence

Preservatives	N	Mean	Grouping
1	24	0,735833	A
0	24	0,187083	B

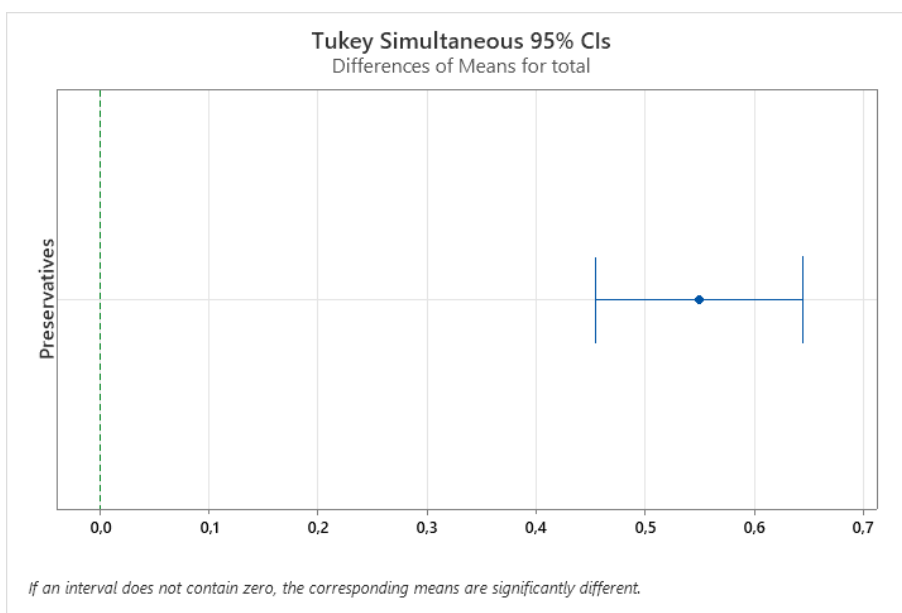
Means that do not share a letter are significantly different.

#### Tukey Simultaneous Tests for Differences of Means

Difference of Preservatives Levels	Difference of Means	SE of Difference	Simultaneous 95% CI	T- Value	Adjusted P-Value
1 - 0	0,5487	0,0467	(0,4536; 0,6439)	11,74	0,000

Individual confidence level = 95,00%

Πίνακας 7.12– Έλεγχος Tukey για total impurities/ stability/ preservatives



Διάγραμμα 7.22– Διάγραμμα Tukey για total impurities/ stability/ preservatives

#### Tukey Simultaneous Tests for Differences of Means

Difference of Preservatives*Interval Levels	Interval Difference of Means	SE of Difference	Simultaneous 95% CI	T- Value	Adjusted P-Value
(0 3) - (0 0)	0,163	0,132	(-0,326; 0,653)	1,24	0,996
(0 6) - (0 0)	0,160	0,132	(-0,330; 0,650)	1,21	0,997
(0 9) - (0 0)	0,143	0,132	(-0,346; 0,633)	1,08	0,999
(0 12) - (0 0)	0,177	0,132	(-0,313; 0,666)	1,34	0,991
(0 18) - (0 0)	0,203	0,132	(-0,286; 0,693)	1,54	0,968
(0 24) - (0 0)	0,197	0,132	(-0,293; 0,686)	1,49	0,976
(0 36) - (0 0)	0,240	0,132	(-0,250; 0,730)	1,82	0,893

(1 0) - (0 0)	-0,000	0,132	(-0,490; 0,490)	-0,00	1,000
(1 3) - (0 0)	0,500	0,132	(0,010; 0,990)	3,78	0,042
(1 6) - (0 0)	0,540	0,132	(0,050; 1,030)	4,09	0,020
(1 9) - (0 0)	0,520	0,132	(0,030; 1,010)	3,93	0,029
(1 12) - (0 0)	0,793	0,132	(0,304; 1,283)	6,00	0,000
(1 18) - (0 0)	0,997	0,132	(0,507; 1,486)	7,54	0,000
(1 24) - (0 0)	1,043	0,132	(0,554; 1,533)	7,89	0,000
(1 36) - (0 0)	1,280	0,132	(0,790; 1,770)	9,68	0,000
(0 6) - (0 3)	-0,003	0,132	(-0,493; 0,486)	-0,03	1,000
(0 9) - (0 3)	-0,020	0,132	(-0,510; 0,470)	-0,15	1,000
(0 12) - (0 3)	0,013	0,132	(-0,476; 0,503)	0,10	1,000
(0 18) - (0 3)	0,040	0,132	(-0,450; 0,530)	0,30	1,000
(0 24) - (0 3)	0,033	0,132	(-0,456; 0,523)	0,25	1,000
(0 36) - (0 3)	0,077	0,132	(-0,413; 0,566)	0,58	1,000
(1 0) - (0 3)	-0,163	0,132	(-0,653; 0,326)	-1,24	0,996
(1 3) - (0 3)	0,337	0,132	(-0,153; 0,826)	2,55	0,465
(1 6) - (0 3)	0,377	0,132	(-0,113; 0,866)	2,85	0,293
(1 9) - (0 3)	0,357	0,132	(-0,133; 0,846)	2,70	0,374
(1 12) - (0 3)	0,630	0,132	(0,140; 1,120)	4,77	0,003
(1 18) - (0 3)	0,833	0,132	(0,344; 1,323)	6,30	0,000
(1 24) - (0 3)	0,880	0,132	(0,390; 1,370)	6,66	0,000
(1 36) - (0 3)	1,117	0,132	(0,627; 1,606)	8,45	0,000
(0 9) - (0 6)	-0,017	0,132	(-0,506; 0,473)	-0,13	1,000
(0 12) - (0 6)	0,017	0,132	(-0,473; 0,506)	0,13	1,000
(0 18) - (0 6)	0,043	0,132	(-0,446; 0,533)	0,33	1,000
(0 24) - (0 6)	0,037	0,132	(-0,453; 0,526)	0,28	1,000
(0 36) - (0 6)	0,080	0,132	(-0,410; 0,570)	0,61	1,000
(1 0) - (0 6)	-0,160	0,132	(-0,650; 0,330)	-1,21	0,997
(1 3) - (0 6)	0,340	0,132	(-0,150; 0,830)	2,57	0,449
(1 6) - (0 6)	0,380	0,132	(-0,110; 0,870)	2,88	0,280
(1 9) - (0 6)	0,360	0,132	(-0,130; 0,850)	2,72	0,359
(1 12) - (0 6)	0,633	0,132	(0,144; 1,123)	4,79	0,003
(1 18) - (0 6)	0,837	0,132	(0,347; 1,326)	6,33	0,000
(1 24) - (0 6)	0,883	0,132	(0,394; 1,373)	6,68	0,000
(1 36) - (0 6)	1,120	0,132	(0,630; 1,610)	8,47	0,000
(0 12) - (0 9)	0,033	0,132	(-0,456; 0,523)	0,25	1,000
(0 18) - (0 9)	0,060	0,132	(-0,430; 0,550)	0,45	1,000
(0 24) - (0 9)	0,053	0,132	(-0,436; 0,543)	0,40	1,000
(0 36) - (0 9)	0,097	0,132	(-0,393; 0,586)	0,73	1,000
(1 0) - (0 9)	-0,143	0,132	(-0,633; 0,346)	-1,08	0,999
(1 3) - (0 9)	0,357	0,132	(-0,133; 0,846)	2,70	0,374
(1 6) - (0 9)	0,397	0,132	(-0,093; 0,886)	3,00	0,224
(1 9) - (0 9)	0,377	0,132	(-0,113; 0,866)	2,85	0,293
(1 12) - (0 9)	0,650	0,132	(0,160; 1,140)	4,92	0,002
(1 18) - (0 9)	0,853	0,132	(0,364; 1,343)	6,46	0,000
(1 24) - (0 9)	0,900	0,132	(0,410; 1,390)	6,81	0,000
(1 36) - (0 9)	1,137	0,132	(0,647; 1,626)	8,60	0,000
(0 18) - (0 12)	0,027	0,132	(-0,463; 0,516)	0,20	1,000
(0 24) - (0 12)	0,020	0,132	(-0,470; 0,510)	0,15	1,000
(0 36) - (0 12)	0,063	0,132	(-0,426; 0,553)	0,48	1,000
(1 0) - (0 12)	-0,177	0,132	(-0,666; 0,313)	-1,34	0,991
(1 3) - (0 12)	0,323	0,132	(-0,166; 0,813)	2,45	0,530
(1 6) - (0 12)	0,363	0,132	(-0,126; 0,853)	2,75	0,345
(1 9) - (0 12)	0,343	0,132	(-0,146; 0,833)	2,60	0,434
(1 12) - (0 12)	0,617	0,132	(0,127; 1,106)	4,67	0,004
(1 18) - (0 12)	0,820	0,132	(0,330; 1,310)	6,20	0,000

(1 24) - (0 12)	0,867	0,132	(0,377; 1,356)	6,56	0,000
(1 36) - (0 12)	1,103	0,132	(0,614; 1,593)	8,35	0,000
(0 24) - (0 18)	-0,007	0,132	(-0,496; 0,483)	-0,05	1,000
(0 36) - (0 18)	0,037	0,132	(-0,453; 0,526)	0,28	1,000
(1 0) - (0 18)	-0,203	0,132	(-0,693; 0,286)	-1,54	0,968
(1 3) - (0 18)	0,297	0,132	(-0,193; 0,786)	2,24	0,662
(1 6) - (0 18)	0,337	0,132	(-0,153; 0,826)	2,55	0,465
(1 9) - (0 18)	0,317	0,132	(-0,173; 0,806)	2,40	0,563
(1 12) - (0 18)	0,590	0,132	(0,100; 1,080)	4,46	0,008
(1 18) - (0 18)	0,793	0,132	(0,304; 1,283)	6,00	0,000
(1 24) - (0 18)	0,840	0,132	(0,350; 1,330)	6,36	0,000
(1 36) - (0 18)	1,077	0,132	(0,587; 1,566)	8,15	0,000
(0 36) - (0 24)	0,043	0,132	(-0,446; 0,533)	0,33	1,000
(1 0) - (0 24)	-0,197	0,132	(-0,686; 0,293)	-1,49	0,976
(1 3) - (0 24)	0,303	0,132	(-0,186; 0,793)	2,29	0,630
(1 6) - (0 24)	0,343	0,132	(-0,146; 0,833)	2,60	0,434
(1 9) - (0 24)	0,323	0,132	(-0,166; 0,813)	2,45	0,530
(1 12) - (0 24)	0,597	0,132	(0,107; 1,086)	4,51	0,007
(1 18) - (0 24)	0,800	0,132	(0,310; 1,290)	6,05	0,000
(1 24) - (0 24)	0,847	0,132	(0,357; 1,336)	6,41	0,000
(1 36) - (0 24)	1,083	0,132	(0,594; 1,573)	8,20	0,000
(1 0) - (0 36)	-0,240	0,132	(-0,730; 0,250)	-1,82	0,893
(1 3) - (0 36)	0,260	0,132	(-0,230; 0,750)	1,97	0,825
(1 6) - (0 36)	0,300	0,132	(-0,190; 0,790)	2,27	0,646
(1 9) - (0 36)	0,280	0,132	(-0,210; 0,770)	2,12	0,741
(1 12) - (0 36)	0,553	0,132	(0,064; 1,043)	4,19	0,015
(1 18) - (0 36)	0,757	0,132	(0,267; 1,246)	5,72	0,000
(1 24) - (0 36)	0,803	0,132	(0,314; 1,293)	6,08	0,000
(1 36) - (0 36)	1,040	0,132	(0,550; 1,530)	7,87	0,000
(1 3) - (1 0)	0,500	0,132	(0,010; 0,990)	3,78	0,042
(1 6) - (1 0)	0,540	0,132	(0,050; 1,030)	4,09	0,020
(1 9) - (1 0)	0,520	0,132	(0,030; 1,010)	3,93	0,029
(1 12) - (1 0)	0,793	0,132	(0,304; 1,283)	6,00	0,000
(1 18) - (1 0)	0,997	0,132	(0,507; 1,486)	7,54	0,000
(1 24) - (1 0)	1,043	0,132	(0,554; 1,533)	7,89	0,000
(1 36) - (1 0)	1,280	0,132	(0,790; 1,770)	9,68	0,000
(1 6) - (1 3)	0,040	0,132	(-0,450; 0,530)	0,30	1,000
(1 9) - (1 3)	0,020	0,132	(-0,470; 0,510)	0,15	1,000
(1 12) - (1 3)	0,293	0,132	(-0,196; 0,783)	2,22	0,679
(1 18) - (1 3)	0,497	0,132	(0,007; 0,986)	3,76	0,045
(1 24) - (1 3)	0,543	0,132	(0,054; 1,033)	4,11	0,019
(1 36) - (1 3)	0,780	0,132	(0,290; 1,270)	5,90	0,000
(1 9) - (1 6)	-0,020	0,132	(-0,510; 0,470)	-0,15	1,000
(1 12) - (1 6)	0,253	0,132	(-0,236; 0,743)	1,92	0,850
(1 18) - (1 6)	0,457	0,132	(-0,033; 0,946)	3,46	0,089
(1 24) - (1 6)	0,503	0,132	(0,014; 0,993)	3,81	0,039
(1 36) - (1 6)	0,740	0,132	(0,250; 1,230)	5,60	0,000
(1 12) - (1 9)	0,273	0,132	(-0,216; 0,763)	2,07	0,771
(1 18) - (1 9)	0,477	0,132	(-0,013; 0,966)	3,61	0,063
(1 24) - (1 9)	0,523	0,132	(0,034; 1,013)	3,96	0,027
(1 36) - (1 9)	0,760	0,132	(0,270; 1,250)	5,75	0,000
(1 18) - (1 12)	0,203	0,132	(-0,286; 0,693)	1,54	0,968
(1 24) - (1 12)	0,250	0,132	(-0,240; 0,740)	1,89	0,861
(1 36) - (1 12)	0,487	0,132	(-0,003; 0,976)	3,68	0,053
(1 24) - (1 18)	0,047	0,132	(-0,443; 0,536)	0,35	1,000
(1 36) - (1 18)	0,283	0,132	(-0,206; 0,773)	2,14	0,726

(1 36) - (1 24)                      0,237      0,132    (-0,253; 0,726)                      1,79      0,902

*Individual confidence level = 99,92%*

### Πίνακας 7.13– Έλεγχος Tukey για total impurities/ stability/ preservatives\*intervals

Και από τον έλεγχο Tukey, διεξάγονται τα ίδια συμπεράσματα για τον πρώτο παράγοντα, Πίνακας 7.12 και Διάγραμμα 7.22, καθώς το  $p\text{-value} = 0 < 0,05$ , και το διάστημα εμπιστοσύνης δεν περιέχει το μηδέν. Επομένως, η μηδενική υπόθεσή απορρίπτεται, δηλαδή, υπάρχουν στατιστικές ενδείξεις ότι οι μέσες τιμές των δυο συνθέσεων δεν μπορούν να θεωρηθούν ίσες. Για την αλληλεπίδρασή των δυο παραγόντων, Πίνακας 7.13, παρατηρείται ότι μπορούν να θεωρηθούν ίσοι οι μέσοι όροι των αντίστοιχων intervals μεταξύ των δυο συνθέσεων για τους 0 μήνες(0 0, 1 0), 3 μήνες (0 3, 1 3), 6 μήνες (0 6, 1 6), και 9 μήνες (0 9, 1 9), για τους οποίους τα  $p\text{-value} > 0,05$  και τα διαστήματα εμπιστοσύνης περιέχουν το μηδέν. Από τους 12 μήνες και ύστερα οι μέσες τιμές των δυο συνθέσεων αρχίζουν να αποκλίνουν μεταξύ τους. Αυτό γίνεται αντιληπτό, από τις συγκρίσεις των 12 μηνών (0 12, 1 12), των 18 μηνών (0 18, 1 18), των 24 μηνών(0 24, 1 24) και των 36 μηνών (0 36, 1 36), οι οποίες δίνουν  $p\text{-value} < 0,05$  και τα διαστήματα εμπιστοσύνης δεν περιέχουν το μηδέν. Δηλαδή, η μηδενική υπόθεσή γίνεται αποδεκτή και οι μέσοι όροι των δύο συνθέσεις στα αντίστοιχα intervals μπορούν να θεωρηθούν στατιστικά ίσοι μέχρι και τους 9 μήνες. Στη συνέχεια, η μηδενική υπόθεσή δεν γίνεται αποδεκτή και οι μέσοι όροι των δύο συνθέσεις στα αντίστοιχα intervals δεν μπορούν να θεωρηθούν στατιστικά ίσοι για τα intervals των 12 μέχρι 36 μηνών. Συγκεκριμένα, η περιεκτικότητα σε total impurities για το προϊόν με συντηρητικά μπορεί να θεωρηθεί μεγαλύτερη από αυτή για το PF-προϊόν για τα intervals των 12 μέχρι 36 μηνών.

Σχετικά με τον δεύτερο παράγοντα (interval) και την περαιτέρω αξιολόγηση της μεταβλητότητας που προσδίδει, θα ήταν πιο σωστό να εκτελεστεί μια ανάλυση διασποράς σε κάθε σύνθεση ξεχωριστά.

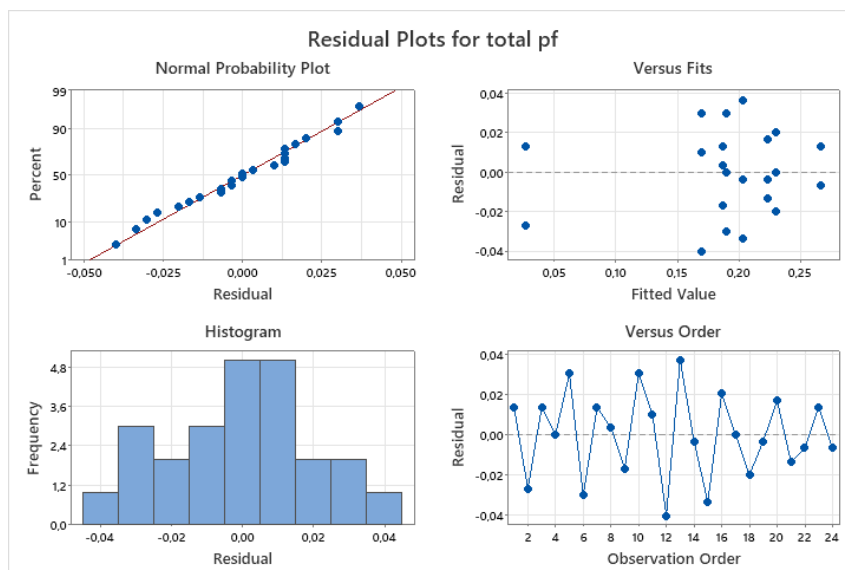
Για την σύνθεση χωρίς συντηρητικά/PF-προϊόν, από το διάγραμμα 7.23, επιβεβαιώνονται οι προϋποθέσεις για την εφαρμογή της ANOVA. Από την ανάλυση διασποράς, πίνακας 7.14, παρατηρείται το  $p\text{-value} = 0.000 < 0.05$ , επομένως μπορούμε να απορρίψουμε την μηδενική υπόθεσή, και να αποδεχθούμε ότι οι μέσες τιμές όλων των intervals δεν είναι ίσες μεταξύ τους. Από τον έλεγχο Tukey, διάγραμμα 7.24, όλα τα διαστήματα εμπιστοσύνης περιέχουν το μηδέν, εκτός των συγκρίσεων: (3-0) (6-0) (9-0) (12-0) (18-0) (24-0) (36-0) (36-3) (36-6) (36-9). Συνεπώς, μπορούμε να αποδεχθούμε την μηδενική υπόθεσή για όλα τα intervals και να συμπεράνουμε ότι οι μέσοι όροι όλων των interval είναι ίσοι μεταξύ τους εκτός των ζευγών

των intervals (3-0) (6-0) (9-0) (12-0) (18-0) (24-0) (36-0) (36-3) (36-6) (36-9). Φυσικά, επιβεβαιώνεται ότι όλα τα αποτελέσματα είναι εντός προδιαγραφών.

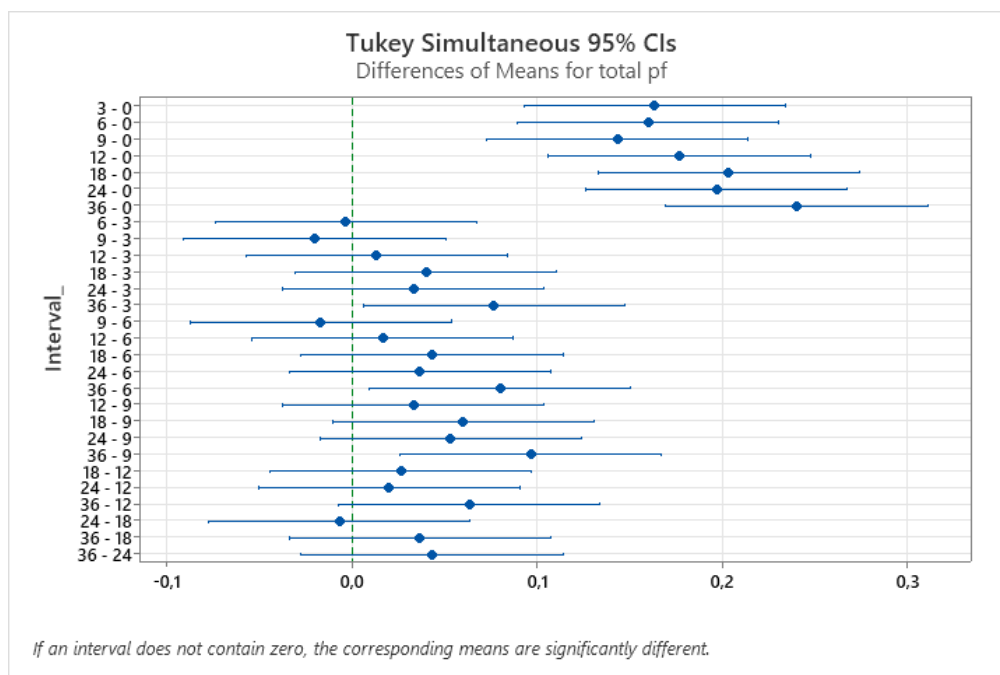
### Analysis of Variance

Source	DF	Seq SS	Contribution	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Interval_	7	0,107363	91,53%	0,107363	0,015338	24,70	0,000
Error	16	0,009933	8,47%	0,009933	0,000621		
Total	23	0,117296	100,00%				

Πίνακας 7.14– Ανάλυσης διασποράς για total impurities/ PF product / stability

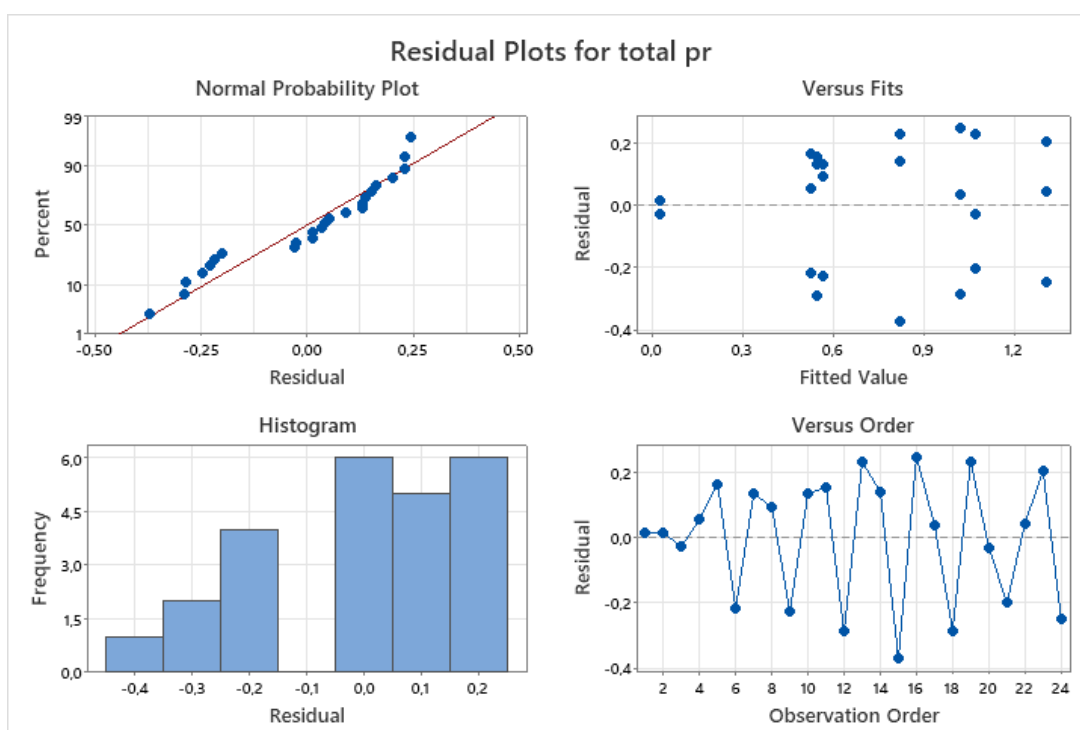


Διάγραμμα 7.23– Διαγράμματα Residuals για total impurities/ PF product / stability



Διάγραμμα 7.24– Διάγραμμα ελέγχου Tukey για total impurities/ PF product / stability

Για την σύνθεσή με συντηρητικά, από το διάγραμμα 7.25, επιβεβαιώνονται οι προϋποθέσεις για την εφαρμογή της ANOVA. Από την ανάλυση διασποράς, πίνακας 7.15, παρατηρείται το  $p\text{-value}=0.00<0.05$ , επομένως μπορούμε να απορρίψουμε την μηδενική υπόθεσή, και να αποδεχθούμε ότι οι μέσες τιμές όλων των intervals δεν είναι ίσες μεταξύ τους. Από τον έλεγχο Tukey, διάγραμμα 7.26, όλα τα διαστήματα εμπιστοσύνης περιέχουν το μηδέν, εκτός των συγκρίσεων: (12-0) (18-0) (24-0) (36-0) (36-3) (36-6) (36-9). Συνεπώς, μπορούμε να αποδεχθούμε την μηδενική υπόθεσή για όλα τα intervals και να συμπεράνουμε ότι οι μέσοι όροι όλων των interval είναι ίσοι μεταξύ τους εκτός των ζευγών των intervals (12-0) (18-0) (24-0) (36-0) (36-3) (36-6) (36-9). Φυσικά, επιβεβαιώνεται ότι όλα τα αποτελέσματα είναι εντός προδιαγραφών.

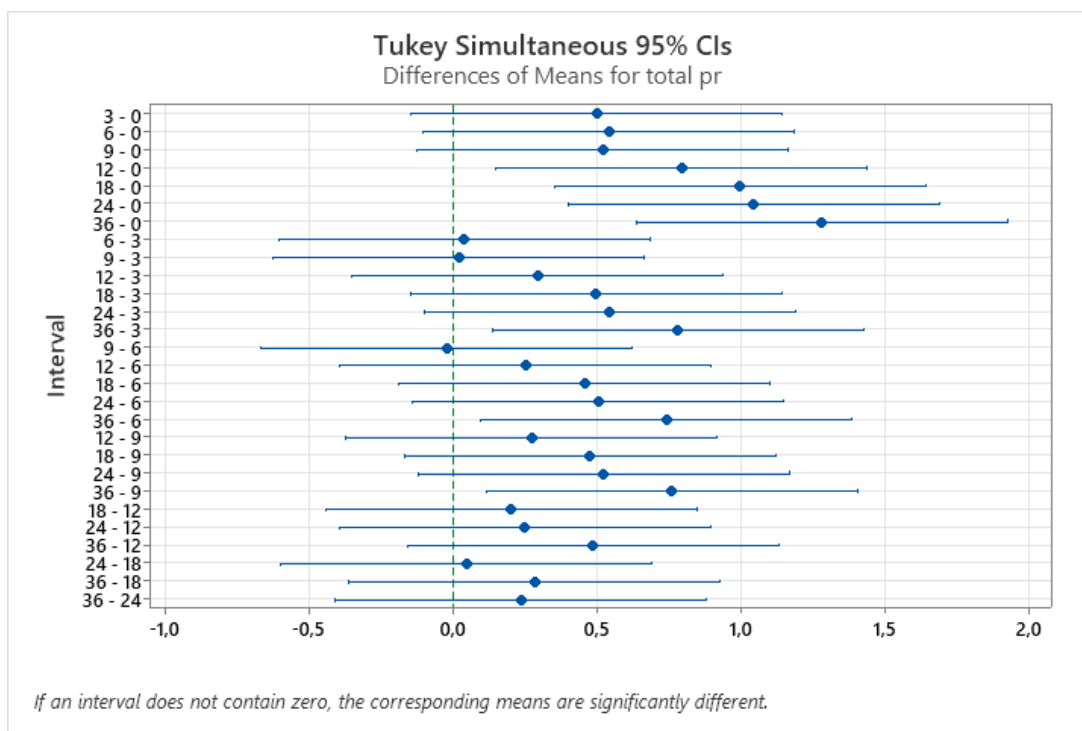


Διάγραμμα 7.25– Διαγράμματα Residuals για total impurities/ product with preservatives/ stability

#### Analysis of Variance

Source	DF	Seq SS	Contribution	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Interval	7	3,4150	80,47%	3,4150	0,48785	9,42	0,000
Error	16	0,8286	19,53%	0,8286	0,05179		
Total	23	4,2436	100,00%				

Πίνακας 7.15– Ανάλυσης διασποράς για total impurities / product with preservatives/ stability



Διάγραμμα 7.26– Διάγραμμα ελέγχου Tukey για total impurities / product with preservatives/ stability

## 8. Συμπεράσματα-Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Στην παρούσα διπλωματική εργασία γίνεται αναφορά στα οφθαλμικά προϊόντα των οποίων η σύνθεση (formulation) περιλαμβάνει ή όχι συντηρητικά. Είναι ένα καλό παράδειγμα της εφαρμογής του Κύκλου Deming (Plan-Do-Check-Act: PDCA) στο σύστημα διαχείρισης ποιότητας της φαρμακοβιομηχανίας. Αρχικά, σχεδιάστηκαν τα προϊόντα που περιλαμβάνουν συντηρητικά, στην συνέχεια παρασκευάστηκαν και ελέγχθηκαν στην αγορά. Παρατηρήθηκε ότι κάποιες ευάλωτες ομάδες του πληθυσμού παρουσίασαν παρενέργειες και ενεργοποιήθηκε ο μηχανισμός για να βρεθεί λύση. Τα αιτία των παρενεργειών αυτών αποδόθηκαν στη παρουσία των συντηρητικών. Στην συνέχεια σχεδιάστηκαν τα προϊόντα που δεν περιλαμβάνουν συντηρητικά, παρασκευάστηκαν και απελευθερώθηκαν στην αγορά.

Στην παρούσα εργασία, γίνεται προσπάθεια μελέτης και σύγκρισης δεδομένων απελευθέρωσης και δεδομένων σταθερότητας οφθαλμικών φαρμακευτικών προϊόντων, που η σύνθεσή (formulation) τους περιλαμβάνει ή όχι συντηρητικά. Πιο συγκεκριμένα, επιλέχθηκε ζευγάρι οφθαλμικών προϊόντων που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία και εφαρμόστηκαν στατιστικές τεχνικές και εργαλεία στο τελικό στάδιο της παραγωγής και σε ορισμένα χρονικά διαστήματα μέχρι το τέλος της διάρκειας ζωής του προϊόντος. Οι παράμετροι που επιλέχθηκαν για μελέτη είναι οι «Περιεκτικότητα δραστικής ουσίας» (Assay), «Ολικές προσμίξεις» (total impurities),



«ωσμωτικότητα» (osmolality), «ενεργός οξύτητα» (pH) και «στεριότητα» (sterility) οι οποίες αποδεικνύουν τη σωστή επίδοση και διατήρηση της φαρμακευτικής δράσης του.

Η στεριότητα (sterility), είναι μία ποιοτική μεταβλητή, της οποίας η ύπαρξη επιβεβαιώθηκε σε κάθε παρτίδα, κάθε σύνθεσης, τόσο στο στάδιο της απελευθέρωσης όσο και σε κάθε χρονικό σταθμό μέχρι το τέλος της διάρκειας ζωής τους. Με αποτέλεσμα, τα δεδομένα της μεταβλητής αυτής, κατά την απελευθέρωσης και την μελέτη σταθερότητας, να θεωρούνται ίδια και για τις 2 συνθέσεις, με και χωρίς συντηρητικά.

Για τον στατιστικό έλεγχο κατά το στάδιο της απελευθέρωσης χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 24 παρτίδες για κάθε σύνθεση. Αρχικά, ετοιμάστηκαν τα διαγράμματα Shewhart μεμονωμένων τιμών και κυμαινόμενου εύρους, ώστε να διαπιστωθεί ότι τα δεδομένα είναι εντός στατιστικού ελέγχου, για κάθε μεταβλητή και κάθε σύνθεση. Στη συνέχεια επιβεβαιώθηκε η κανονική κατανομή των δεδομένων και υπολογίστηκαν οι δείκτες ικανότητας διεργασίας ( $C_p$ ,  $C_{pk}$ ,  $C_{pm}$ ). Τέλος, πραγματοποιήθηκε η ανάλυση διασποράς, ώστε να εξεταστεί αν ο παράγοντας, παρουσία/ απουσία συντηρητικού, είναι στατιστικά σημαντικός για την απόκριση της κάθε μεταβλητής.

Η Περιεκτικότητα δραστικής ουσίας (Assay), και για τις 2 συνθέσεις ξεχωριστά, φαίνεται ότι είναι εντός ελέγχου καθώς όλες οι τιμές είναι εντός ορίων ελέγχου των διαγραμμάτων Shewhart, χωρίς κάποια να αποτυγχάνει στα τεστ του Minitab. Η κανονική κατανομή των τιμών επιβεβαιώθηκε και οι δείκτες διεργασίας έδωσαν ικανοποιητικές τιμές, ώστε να συμπεράνουμε ότι οι διεργασίες των 2 συνθέσεων είναι ικανές. Η ανάλυση διασποράς (ANOVA/ one way) που πραγματοποιήθηκε, ως προς τον παράγοντα παρουσίας ή απουσίας συντηρητικών στη σύνθεση των σταγόνων, έδωσε σημαντικές στατιστικές ενδείξεις ότι οι μέσοι όροι των Assay των δυο συνθέσεων μπορούν να θεωρηθούν ίσοι.

Η ωσμωτικότητα (osmolality), και για τις 2 συνθέσεις ξεχωριστά, φαίνεται ότι είναι εντός ελέγχου, καθώς όλες οι τιμές είναι εντός ορίων ελέγχου των διαγραμμάτων Shewhart, χωρίς κάποια να αποτυγχάνει στα τεστ του Minitab. Η κανονική κατανομή των τιμών επιβεβαιώθηκε και για τις 2 συνθέσεις. Για την σύνθεση χωρίς συντηρητικά, οι δείκτες διεργασίας  $C_p$  και  $C_{pk}$  έδωσαν ικανοποιητικές τιμές, ωστόσο ο δείκτης Taguchi έδωσε μικρή τιμή, μικρότερη της μονάδας, αποδεικνύοντας ότι η μέση τιμή είναι απομακρυσμένη από την τιμή στόχο, συγκεκριμένα είναι πλησιέστερα στο χαμηλότερο όριο προδιαγραφής. Η διεργασία θεωρείται ικανή, καθώς η πιθανότητα να βρεθεί μια τιμή εκτός προδιαγραφών είναι μηδενική. Για την σύνθεση με συντηρητικά, ο δείκτης διεργασίας  $C_p$  έδωσε ικανοποιητική τιμή, αλλά ο δείκτης

Cpk έδωσε τιμή μικρότερη του 1,33, και ο δείκτης Taguchi έδωσε μικρή τιμή, μικρότερη της μονάδας, αποδεικνύοντας ότι η μέση τιμή είναι απομακρυσμένη από την τιμή στόχο, συγκεκριμένα είναι πλησιέστερα στο χαμηλότερο όριο προδιαγραφής. Παρόλαυτά, η διεργασία θεωρείται ικανή, καθώς η πιθανότητα να βρεθεί μια τιμή εκτός προδιαγραφών είναι πολύ μικρή: 0,3%. Η ανάλυση διασποράς (ANOVA/ one way) που πραγματοποιήθηκε, ως προς τον παράγοντα παρουσίας ή απουσίας συντηρητικών στη σύνθεση των σταγόνων, έδωσε σημαντικές στατιστικές ενδείξεις ότι οι μέσοι όροι των Osmolality των δυο συνθέσεων μπορούν να θεωρηθούν ίσοι.

Οι Ολικές προσμίξεις (total impurities), έχουν μηδενικό ποσοστό σε κάθε παρτίδα, κάθε σύνθεσης, στο στάδιο της απελευθέρωσης. Το γεγονός αυτό καθιστά την πραγματοποίηση του ελέγχου μη αναγκαία, καθώς η μηδενική τιμή είναι η τιμή στόχος. Επίσης, καθιστά αδύνατο τον υπολογισμό των δεικτών διεργασίας, αλλά η διεργασία θεωρείται ικανή. Τέλος μπορεί να θεωρηθεί ότι οι μέσοι όροι των total impurities των δυο συνθέσεων είναι ίσοι.

Η ενεργός οξύτητα (pH), και για τις 2 συνθέσεις ξεχωριστά, φαίνεται ότι είναι εντός ελέγχου, καθώς όλες οι τιμές είναι εντός ορίων ελέγχου των διαγραμμάτων Shewhart, χωρίς κάποια να αποτυγχάνει στα τεστ του Minitab. Η κανονική κατανομή των τιμών επιβεβαιώθηκε και για τις 2 συνθέσεις. Για την σύνθεση χωρίς συντηρητικά, οι δείκτες διεργασίας Cp έδωσε ικανοποιητική τιμή, αλλά ο δείκτης Cpk έδωσε τιμή μικρότερη του 1,33, και ο δείκτης Taguchi έδωσε μικρή τιμή, μικρότερη της μονάδας, αποδεικνύοντας ότι η μέση τιμή είναι απομακρυσμένη από την τιμή στόχο, συγκεκριμένα είναι πλησιέστερα στο υψηλότερο όριο προδιαγραφής. Παρόλαυτά, η διεργασία θεωρείται ικανή, καθώς η πιθανότητα να βρεθεί μια τιμή εκτός προδιαγραφών είναι μηδενική. Για την σύνθεση με συντηρητικά, ο δείκτης διεργασίας Cp έδωσε ικανοποιητική τιμή, αλλά ο δείκτης Cpk έδωσε τιμή μικρότερη του 1,33, και ο δείκτης Taguchi έδωσε μικρή τιμή, μικρότερη της μονάδας, αποδεικνύοντας ότι η μέση τιμή είναι απομακρυσμένη από την τιμή στόχο, συγκεκριμένα είναι πλησιέστερα στο χαμηλότερο όριο προδιαγραφής. Παρόλαυτά, η διεργασία θεωρείται ικανή, καθώς η πιθανότητα να βρεθεί μια τιμή εκτός προδιαγραφών είναι πολύ μικρή: 0,05%. Η ανάλυση διασποράς (ANOVA/ one way) που πραγματοποιήθηκε, ως προς τον παράγοντα παρουσίας ή απουσίας συντηρητικών στη σύνθεση των σταγόνων, έδωσε σημαντικές στατιστικές ενδείξεις ότι οι μέσοι όροι των pH των δυο συνθέσεων δεν μπορούν να θεωρηθούν ίσοι. Παρατηρείται, μάλιστα, ότι το pH της σύνθεσής χωρίς συντηρητικά είναι υψηλότερο και πλησιέστερα στο ουδέτερο, pH=7, ενώ, το pH της σύνθεσής με συντηρητικά είναι χαμηλότερο και πιο

απομακρυσμένο από το ουδέτερο,  $pH=7$ . Το γεγονός αυτό μπορεί να δικαιολογήσει, ως ένα σημείο, γιατί η σύνθεση με συντηρητικά προκαλεί ερεθισμό των ματιών.

Για τον στατιστικό έλεγχο κατά την διάρκεια ζωής του προϊόντος κάθε σύνθεσης, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 3 παρτίδες υπό μελέτη σταθερότητας, σε συνθήκες αποθήκευσης  $25^{\circ}C \pm 2^{\circ}C / 60\% RH \pm 5\% RH$ , και σε οκτώ χρονικούς σταθμούς 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 μήνες. Αρχικά, ετοιμάστηκαν τα διαγράμματα Shewhart μέσω των τιμών και κυμαινόμενου εύρους, ώστε να διαπιστωθεί ότι τα δεδομένα είναι εντός στατιστικού ελέγχου, για κάθε μεταβλητή και κάθε σύνθεση. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε η ανάλυση διασποράς, ώστε να εξεταστεί αν οι παράγοντες, (1) παρουσία/ απουσία συντηρητικού, (2) χρονικός σταθμός καθώς και η αλληλεπίδρασή τους είναι στατιστικά σημαντικοί για την απόκριση της κάθε μεταβλητής. Ακολούθησε η εφαρμογή της σύγκρισης Tukey, ώστε να επισημανθούν τυχόν αποκλίσεις. Τέλος, θεωρήθηκε πιο σωστό ο παράγοντας χρονικός σταθμός να εξεταστεί στα δεδομένα κάθε σύνθεσης ξεχωριστά για να διεξαχθεί καλύτερη εικόνα για την μεταβλητότητα/ σταθερότητα των τιμών κατά τη διάρκεια ζωής κάθε σύνθεσης.

Η Περιεκτικότητα δραστικής ουσίας (Assay), και για τις δυο συνθέσεις ξεχωριστά, φαίνεται ότι είναι εντός ελέγχου καθώς όλες οι τιμές είναι εντός ορίων ελέγχου των διαγραμμάτων Shewhart, χωρίς κάποια να αποτυγχάνει στα τεστ του Minitab. Η ανάλυση διασποράς (ANOVA) που πραγματοποιήθηκε, ως προς τους παράγοντες, (1) παρουσία/ απουσία συντηρητικού, (2) χρονικός σταθμός και την αλληλεπίδρασή τους, έδειξε ότι στατιστικά σημαντικός παράγοντας είναι μόνο ο χρονικός σταθμός. Η σύγκριση Tukey, επιβεβαίωσε ότι υπάρχουν σημαντικές στατιστικές ενδείξεις ότι οι μέσοι όροι των Assay είναι ίσοι ανεξαρτήτως παρουσίας/ απουσίας συντηρητικού και αλληλεπίδρασης συντηρητικού\*χρονικού σταθμού (preservatives\*interval). Δηλαδή, υπάρχουν σημαντικές στατιστικές ενδείξεις ότι οι μέσοι όροι των Assay, των δυο συνθέσεων και των αντίστοιχων χρονικών σταθμών αυτών, μπορούν να θεωρηθούν ίσοι. Ο παράγοντας χρονικός σταθμός εξετάστηκε στα δεδομένα κάθε σύνθεσης ξεχωριστά, μέσω ανάλυσης ANOVA και σύγκρισης Tukey. Για κάθε σύνθεση φαίνεται να υπάρχουν στατιστικές σημαντικές ενδείξεις ότι οι μέσοι όροι των χρονικών σταθμών είναι ίσοι μεταξύ τους, δηλαδή μπορεί να θεωρηθεί ότι για κάθε σύνθεση η τιμή του Assay παραμένει σταθερή καθ' όλη της διάρκεια ζωής των προϊόντων.

Η ωσμωτικότητα (osmolality), για τη σύνθεση με συντηρητικά, φαίνεται ότι είναι εντός ελέγχου καθώς όλες οι τιμές είναι εντός ορίων ελέγχου των διαγραμμάτων Shewhart, χωρίς κάποια να αποτυγχάνει στα τεστ του Minitab. Από την άλλη πλευρά στο διάγραμμα ελέγχου

μέσου όρου για το PF προϊόν, παρατηρούνται 3 τιμές (0, 3, 6 μήνες) χαμηλότερες του κατώτερου ορίου ελέγχου και 2 τιμές (24, 36 μήνες) μεγαλύτερες από το ανώτερο όριο ελέγχου. Δεδομένου ότι, οι διαφορές των τιμών των χρονικών σταθμών (intervals) ανά δυο και σε σειρά (κινούμενα εύρη) είναι όλα εντός των ορίων ελέγχου, και λαμβάνοντας υπόψη μας, την μικρότερη τιμή της τυπικής απόκλισης για τα δεδομένα osmolality της μελέτης σταθερότητας του PF προϊόντος, σε σύγκριση με αυτών του προϊόντος με συντηρητικά, δεν υπάρχει λόγος ανησυχίας. Η ανάλυση διασποράς (ANOVA) που πραγματοποιήθηκε, ως προς τους παράγοντες, (1) παρουσία/ απουσία συντηρητικού, (2) χρονικός σταθμός και την αλληλεπίδρασή τους, έδειξε ότι στατιστικά σημαντικοί παράγοντες είναι ο χρονικός σταθμός και η αλληλεπίδραση συντηρητικού\*χρονικού σταθμού (preservatives\*interval). Η σύγκριση Tukey, επιβεβαίωσε ότι υπάρχουν σημαντικές στατιστικές ενδείξεις ότι οι μέσοι όροι των Osmolality είναι ίσοι ανεξαρτήτως παρουσίας/ απουσίας συντηρητικού, δηλαδή, υπάρχουν σημαντικές στατιστικές ενδείξεις ότι οι μέσοι όροι των Osmolality, των δυο συνθέσεων μπορούν να θεωρηθούν ίσοι. Επιπλέον, από τον έλεγχο Tukey παρατηρείται ότι μπορούν να θεωρηθούν ίσοι και οι μέσοι όροι των αντίστοιχων intervals μεταξύ των δυο συνθέσεων, 0 μήνες(0 0, 1 0), των 3 μηνών (0 3, 1 3), των 6 μηνών (0 6, 1 6), των 9 μηνών (0 9, 1 9), των 12 μηνών (0 12, 1 12), των 18 μηνών (0 18, 1 18), των 24 μηνών(0 24, 1 24) και των 36 μηνών (0 36, 1 36), δηλαδή, και οι δύο συνθέσεις δίνουν ίσους μέσους όρους στα αντίστοιχα intervals. Ο παράγοντας χρονικός σταθμός εξετάστηκε στα δεδομένα κάθε σύνθεσης ξεχωριστά, μέσω ανάλυσης ANOVA και σύγκρισης Tukey. Για την σύνθεση με συντηρητικά φαίνεται να υπάρχουν στατιστικές σημαντικές ενδείξεις ότι οι μέσοι όροι των χρονικών σταθμών είναι ίσοι μεταξύ τους, εκτός του ζεύγους 3-12, δηλαδή μπορεί να θεωρηθεί ότι, κατά γενική ομολογία, η τιμή της Osmolality παραμένει σταθερή καθ' όλη της διάρκεια ζωής του προϊόντος. Για την σύνθεση χωρίς συντηρητικά φαίνεται να υπάρχουν σημαντικές στατιστικές ενδείξεις ότι οι μέσοι όροι των χρονικών σταθμών 0, 3, 6, 9, 12, 18 μηνών είναι ίσοι μεταξύ τους, αλλά διαφέρουν και πιο συγκεκριμένα είναι μικρότεροι από τους μέσους όρους των 24 και 36 μηνών οι οποίοι μπορούν να θεωρηθούν ίσοι μεταξύ τους.

Οι Ολικές προσμίξεις (total impurities), και για τις δυο συνθέσεις ξεχωριστά, φαίνεται ότι η πρώτη παρατήρηση (0 μήνες) και η τελευταία είναι εκτός ορίων ελέγχου των διαγραμμάτων Shewhart, με 3 επιπλέον αποτυχίες στα τεστ του Minitab. Δεδομένου ότι, οι διαφορές των τιμών των χρονικών σταθμών (intervals) ανά δυο και σε σειρά (κινούμενα εύρη) είναι όλα εντός των ορίων ελέγχου, και λαμβάνοντας υπόψη μας, την μικρή τιμή της τυπικής απόκλισης για τα

δεδομένα total impurities και για τα δυο προϊόντα, δεν υπάρχει λόγος ανησυχίας. Η ανάλυση διασποράς (ANOVA) που πραγματοποιήθηκε, ως προς τους παράγοντες, (1) παρουσία/απουσία συντηρητικού, (2) χρονικός σταθμός και την αλληλεπίδρασή τους, έδειξε ότι όλα τα παραπάνω είναι στατιστικά σημαντικοί παράγοντες. Από τη σύγκριση Tukey, παρατηρείται ότι μπορούν να θεωρηθούν ίσοι οι μέσοι όροι των αντίστοιχων intervals μεταξύ των δυο συνθέσεων, 0 μήνες(0 0, 1 0), των 3 μηνών (0 3, 1 3), των 6 μηνών (0 6, 1 6), των 9 μηνών (0 9, 1 9) από τους 12 μήνες και μετά, οι μέσοι όροι των αντίστοιχων intervals των 2 συνθέσεων φαίνεται να αποκλίνουν μεταξύ τους. Το ποσοστό των Ολικών προσμίξεων φαίνεται να είναι μεγαλύτερο στη σύνθεσή με συντηρητικά συγκριτικά με αυτό της σύνθεσης χωρίς συντηρητικά. Γεγονός, που, ίσως, μπορεί να αποδοθεί στην ύπαρξη περισσότερων οργανικών ουσιών, στην σύνθεση των σταγόνων με συντηρητικά, το οποία μπορούν να οδηγήσουν σε περισσότερα προϊόντα αποσύνθεσης ή αλληλεπίδρασης. Ο παράγοντας χρονικός σταθμός εξετάστηκε στα δεδομένα κάθε σύνθεσης ξεχωριστά, μέσω ανάλυσης ANOVA και σύγκρισης Tukey. Για κάθε σύνθεση φαίνεται να υπάρχουν στατιστικές σημαντικές ενδείξεις ότι υπάρχουν αρκετές διαφορές μεταξύ των μέσων όρων των χρονικών σταθμών, δηλαδή δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι για κάθε σύνθεση η τιμή των total impurities παραμένει σταθερή καθ' όλη της διάρκειας ζωής των προϊόντων. Παρόλα αυτά, όλες οι τιμές είναι πολύ καλά εντός των προδιαγραφών.

Η ενεργός οξύτητα (pH), και για τις δυο συνθέσεις ξεχωριστά, παραμένει σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των προϊόντων. Επομένως, παραμένει το συμπέρασμα των δεδομένων απελευθέρωσης, ότι οι μέσοι όροι των pH των δυο συνθέσεων δεν μπορούν να θεωρηθούν ίσοι, και μάλιστα, ότι το pH της σύνθεσής χωρίς συντηρητικά είναι υψηλότερο από το pH της σύνθεσής με συντηρητικά.

Συνοψίζοντας, εξετάστηκαν δυο οφθαλμικά προϊόντα, που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία, αλλά το ένα περιλαμβάνει στην σύνθεσή του συντηρητικά, ενώ το άλλο όχι. Όλες οι τιμές των παραμέτρων: «Περιεκτικότητα δραστικής ουσίας» (Assay), «Ολικές προσμίξεις» (total impurities), «ωσμωτικότητα» (osmolality), «ενεργός οξύτητα» (pH) και «στεριότητα» (sterility) βρέθηκαν εντός προδιαγραφών, τόσο στο στάδιο της απελευθέρωσης όσο και καθ' όλη την διάρκεια ζωής των προϊόντων.

Στο στάδιο της απελευθέρωσης υπάρχουν στατιστικά σημαντικές ενδείξεις ότι οι μέσοι όροι των παραμέτρων: Assay, total impurities, osmolality και sterility, μπορούν να θεωρηθούν ίσοι και για τις δυο συνθέσεις. Σε αντίθεση, με τους μέσους όρους της παραμέτρου: pH, για την

οποία φαίνεται ότι το pH της σύνθεσής χωρίς συντηρητικά είναι υψηλότερο και πλησιέστερα στο ουδέτερο, pH=7, ενώ, το pH της σύνθεσής με συντηρητικά είναι χαμηλότερο και πιο απομακρυσμένο από το ουδέτερο, pH=7. Το γεγονός αυτό μπορεί να ευθύνεται, ως ένα σημείο, γιατί η σύνθεση με συντηρητικά προκαλεί ερεθισμό των ματιών.

Κατά τη μελέτη σταθερότητας υπάρχουν στατιστικά σημαντικές ενδείξεις ότι οι μέσοι όροι των παραμέτρων: Assay, osmolality και sterility, στους αντίστοιχους χρονικούς σταθμούς μπορούν να θεωρηθούν ίσοι και για τις δυο συνθέσεις. Σε αντίθεση, με τους μέσους όρους των παραμέτρων: total impurities, pH. Για τα total impurities, οι μέσοι όροι των αντίστοιχων χρονικών σταθμών μπορούν να θεωρηθούν ίσοι μέχρι και τους 9 μήνες, ενώ από τους 12 μήνες και μετά, οι μέσοι όροι των αντίστοιχων intervals φαίνεται να αποκλίνουν μεταξύ των δυο συνθέσεων, με το ποσοστό των total impurities, να φαίνεται να είναι μεγαλύτερο στη σύνθεσή με συντηρητικά, συγκριτικά με αυτό της σύνθεσης χωρίς συντηρητικά. Για το pH φαίνεται ότι η σύνθεσή χωρίς συντηρητικά δίνει υψηλότερη τιμή, πλησιέστερα στο ουδέτερο, pH=7, ενώ, η σύνθεσή με συντηρητικά δίνει χαμηλότερη τιμή, πιο απομακρυσμένη από το ουδέτερο, pH=7.

Με βάση, λοιπόν τα δεδομένα που εξετάστηκαν γίνεται αντιληπτό ότι το προϊόν που στην σύνθεσή του δεν περιέχει συντηρητικά (preservative free product) δίνει ισάξια ή και λίγο καλύτερα αποτελέσματα, από το αντίστοιχο προϊόν που στην σύνθεσή του περιέχει συντηρητικά (product with preservatives). Προτείνεται, μελλοντικά, να επαληθευτούν τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, λαμβάνοντας υπόψη δεδομένα από περισσότερες παρτίδες, τόσο στο στάδιο της απελευθέρωσης όσο και των μελετών σταθερότητας, που αυτή την στιγμή δεν είναι διαθέσιμα. Όπως, επίσης, και να επεκταθεί η έρευνα και σε άλλα ζεύγη συνθέσεων (με και χωρίς συντηρητικά), που περιέχουν άλλες δραστικές ουσίες.



## Βιβλιογραφία

### Ελληνόφωνη Βιβλιογραφία

- 1) Κουτρούβελης Ι. (2002), Προηγμένα Εργαλεία και Μέθοδοι για τον έλεγχο της Ποιότητας, τόμος Β: “Σχεδιασμός και ανάλυση πειραμάτων”, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα
- 2) Τσαρουχάς Π., Ντέλιου Κ. (2018), Σύγχρονες μέθοδοι στη Διοίκηση & Τεχνολογία ποιότητας, Εκδόσεις: Δίσιγμα

### Αγγλόφωνη βιβλιογραφία

- 1) Aichouni, M. (2012). On the use of the basic quality tools for the improvement of the construction industry: A case study of a ready mixed concrete production process. *International Journal of Civil & Environmental Engineering*, 12(5), 28-35.
- 2) Baudouin, C., & de Lunardo, C. (1998). Short term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. *British journal of ophthalmology*, 82(1), 39-42.
- 3) Baudouin, C., Labbé, A., Liang, H., Pauly, A., Brignole-Baudouin, F. (2010). Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Progress in retinal and eye research*, 29(4), 312-334.
- 4) Campolo, A., Crary, M., Shannon, P. (2022). A review of the containers available for multi-dose preservative-free eye drops. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 45(1), 36035-36044.
- 5) Easty, D. L., Nemeth-Wasmer, G., Vounatsos, J. P., Girard, B., Besnainou, N., Pouliquen, P., Delval, L., Rouland, J. F. (2006). Comparison of a non-preserved 0.1% T-Gel eye gel (single dose unit) with a preserved 0.1% T-Gel eye gel (multidose) in ocular hypertension and glaucomatous patients. *British journal of ophthalmology*, 90(5), 574-578.
- 6) Erameh, A. A., Raji, N. A., Durojaye, R. O., Yussouff, A. A. (2016). Process capability analysis of a centre lathe turning process. *Engineering*, 8(03), 79.
- 7) Hedengran, A., Steensberg, A. T., Virgili, G., Azuara-Blanco, A., Kolko, M. (2020). Efficacy and safety evaluation of benzalkonium chloride preserved eye-drops compared with alternatively preserved and preservative-free eye-drops in the treatment of

- glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Ophthalmology*, 104(11), 1512-1518.
- 8) Klimenkova, A. A., Geller, L. N., Skripko, A. A., Gravchenko, L. A., Fedorenko, N. V. (2019). Quality management system of a pharmaceutical organization: criteria and implementation. *Фармация и фармакология*, 7(3 (eng)), 170-179.
- 9) Laibovitz, R., Zimmerman, K., Getson, A., Shedden, A., Laurence, J., Adamsons, I. (1999). Comparison of the efficacy and tolerability of preservative free 2.0% dorzolamide 0.5% timolol (PF dorz/tim) and 2.0% dorzolamide 0.5% timolol (dorz/tim). *Investigative ophthalmology & visual science* (Vol. 40, No. 4, pp. S665-S665).
- 10) Lewis, R. A., Katz, G. J., Weiss, M. J., Landry, T. A., Dickerson, J. E., James, J. E., .., Hua S.Y., Sullivan E.K., Montgomery D.B., Wells D.T., Bergamini M.V.(2007). Travoprost 0.004% with and without benzalkonium chloride: a comparison of safety and efficacy. *Journal of glaucoma*, 16(1), 98-103.
- 11) Narayan, S., Choudhary, M. (2017). A review on stability studies of pharmaceutical products. *International Journal of Applied Pharmaceutical and Biological Research*, 2(3), 67-75.
- 12) Rahman, M. Q., Tejawani, D., Wilson, J. A., Butcher, I., Ramaesh, K. (2006). Microbial contamination of preservative free eye drops in multiple application containers. *British journal of ophthalmology*, 90(2), 139-141.
- 13) Ribeiro, M. V. M. R., Barbosa, F. T., Ribeiro, L. E. F., Sousa-Rodrigues, C. F. D., Ribeiro, E. A. N. (2019). Effectiveness of using preservative-free artificial tears versus preserved lubricants for the treatment of dry eyes: a systematic review. *Arquivos brasileiros de Oftalmologia*, 82, 436-445.
- 14) Selvamuthu, D., Das, D. (2018). Introduction to statistical methods, design of experiments and statistical quality control (Vol. 445). *Singapore: Springer Singapore*.
- 15) Uusitalo, H., Kaarniranta, K., Ropo, A. (2008). Pharmacokinetics, efficacy and safety profiles of preserved and preservative-free tafluprost in healthy volunteers. *Acta ophthalmologica*, 86, 7-13.
- 16) Yacuzzi, E. A., Martín, F., Vignola, G., Mayochi, V., Tollio, D. (2004). *The sources of quality in the pharmaceutical industry* (No. 284). Serie Documentos de Trabajo.



## Ηλεκτρονικές πηγές

- 1) Aptar Pharma, Birkhoff M. (2020) DELIVERING ON THE GROWING NEED FOR TOPICAL PRESERVATIVE-FREE OPHTHALMIC TREATMENTS, Frederick Furness Publishing Ltd. [www.ondrugdelivery.com](http://www.ondrugdelivery.com),
- 2) European Medicines Agency (2003). Committee for proprietary medicinal products(CPMP), Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-stability-testing-stability-testing-existing-active-substances-and-related-finished-products-revision-1-corr\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-stability-testing-stability-testing-existing-active-substances-and-related-finished-products-revision-1-corr_en.pdf)
- 3) Mayo Clinic."Glaucoma - Symptoms and causes". 11 September 2023.  
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/glaucoma/symptoms-causes/syc-20372839>
- 4) National Eye Institute. "Facts About Glaucoma". 29 March 2016.  
[https://web.archive.org/web/20160328122443/https://nei.nih.gov/health/glaucoma/glaucoma\\_facts](https://web.archive.org/web/20160328122443/https://nei.nih.gov/health/glaucoma/glaucoma_facts)
- 5) National Eye Institute "Glaucoma: The 'silent thief' begins to tell its secrets" (Press release) 21 January 2014.  
<https://web.archive.org/web/20150723082005/https://nei.nih.gov/news/pressreleases/012114>
- 6) Scope e-Knowledge Center Pvt Ltd, (2013), “Preservative-Free Ophthalmic Products” August 2013.  
[https://iphco.com/Editor/UploadFiles/pdf/paper\\_4.pdf](https://iphco.com/Editor/UploadFiles/pdf/paper_4.pdf)

### Παράρτημα Α: Δεδομένα απελευθέρωσης παρτίδων

Batch	Assay	Total impurities	Osmolality	pH
	Specification limits: 95,0-105,0%	Specification limits: 0,0-6,0%	Specification limits: 266-294mOsm/kg	Specification limits: 5,5-7,5
PF0001	100,0	0	277	7,2
PF0002	100,2	0	277	7,1
PF0003	100,4	0	278	6,7
PF0004	101,0	0	275	7,2
PF0005	101,0	0	276	6,9
PF0006	101,0	0	275	7,0
PF0007	101,0	0	276	6,9
PF0008	101,0	0	276	6,7
PF0009	101,6	0	275	7,0
PF0010	102,6	0	278	7,0
PF0011	101,0	0	278	6,5
PF0012	100,5	0	278	6,8
PF0013	102,5	0	280	6,7
PF0014	101,8	0	279	6,7
PF0015	103,0	0	277	6,9
PF0016	102,3	0	277	7,1
PF0017	101,8	0	276	7,0
PF0018	102,5	0	278	6,9
PF0019	102,0	0	276	7,0
PF0020	101,0	0	277	6,8
PF0021	100,8	0	276	7,0
PF0022	101,5	0	277	6,8
PF0023	101,1	0	279	6,8
PF0024	102,0	0	275	6,8

Πίνακας Α-1: Δεδομένα απελευθέρωσης παρτίδων φαρμακευτικού προϊόντος χωρίς συντηρητικά  
(preserved-free product)

Batch	Assay	Total impurities	Osmolality	pH
	Specification limits: 95,0-105,0%	Specification limits: 0,0-6,0%	Specification limits: 266-294mOsm/kg	Specification limits: 5,5-7,0
PR0001	101,9	0	288	6,0
PR0002	100,8	0	269	6,3
PR0003	100,8	0	273	6,3
PR0004	101,1	0	269	5,8
PR0005	101,1	0	285	6,1
PR0006	101,0	0	271	6,0
PR0007	101,8	0	271	6,0
PR0008	101,5	0	279	6,2
PR0009	102,1	0	269	5,8
PR0010	101,0	0	279	6,3
PR0011	101,8	0	269	6,2
PR0012	101,5	0	277	6,3
PR0013	101,0	0	283	6,0
PR0014	101,3	0	272	5,8
PR0015	101,8	0	274	6,1
PR0016	101,5	0	274	6,0
PR0017	101,3	0	273	6,5
PR0018	100,3	0	282	6,4
PR0019	100,7	0	277	6,0
PR0020	101,5	0	279	6,2
PR0021	100,5	0	283	6,2
PR0022	101,3	0	275	6,3
PR0023	101,3	0	277	6,2
PR0024	101,8	0	277	6,0

**Πίνακας Α-2: Δεδομένα απελευθέρωσης παρτίδων φαρμακευτικού προϊόντος με συντηρητικά**

## Παράρτημα Β: Δεδομένα μελέτης σταθερότητας παρτίδων

interval	Assay			Osmolality			Total Impurities			pH		
	Specification limits: 95,0-105,0%			Specification limits: 261-319 mOsm/kg			Specification limits: 0,0-2,0%			Specification limits: 5,5-7,5		
	PF000A	PF000B	PF000C	PF000A	PF000B	PF000C	PF000A	PF000B	PF000C	PF000A	PF000B	PF000C
0	102,6	100,3	100,5	281	280	279	0,0	0,0	0,0	6,8	6,7	6,8
3	100,6	101,9	102,2	283	279	279	0,2	0,2	0,2	6,8	6,7	6,8
6	101,8	101,2	102,4	280	281	281	0,2	0,2	0,2	6,8	6,7	6,8
9	101,6	102,1	102,8	280	285	283	0,2	0,2	0,1	6,8	6,7	6,8
12	102,8	102,6	102,3	283	284	285	0,2	0,2	0,2	6,8	6,7	6,8
18	100,9	101,1	100,7	280	283	283	0,3	0,2	0,2	6,8	6,7	6,8
24	101,9	100,2	100,4	289	288	287	0,2	0,2	0,2	6,8	6,7	6,8
36	101,5	100,4	99,9	291	291	289	0,3	0,3	0,3	6,8	6,7	6,8

Πίνακας Β-1: Δεδομένα σταθερότητας παρτίδων φαρμακευτικού προϊόντος χωρίς συντηρητικά (preserved-free product)

interval	Assay			Osmolality			Total Impurities			pH		
	Specification limits: 92,0-105,0%			Specification limits: 266-294mOsm/kg			Specification limits: 0,0-8,0%			Specification limits: 5,5-7,0		
	PR000A	PR000B	PR000C	PR000A	PR000B	PR000C	PR000A	PR000B	PR000C	PR000A	PR000B	PR000C
0	102,7	102,9	101,3	281	283	276	0,0	0,0	0,0	6,2	6,2	6,2
3	102,1	103,4	101,4	279	277	278	0,6	0,7	0,3	6,2	6,2	6,2
6	102,2	103,3	101,3	284	280	286	0,7	0,7	0,3	6,2	6,2	6,2
9	101,6	103,5	100,1	287	284	286	0,7	0,7	0,3	6,2	6,2	6,2
12	101,2	103,7	99,1	287	289	286	1,1	1,0	0,5	6,2	6,2	6,2
18	101,7	101,4	99,9	286	289	280	1,3	1,1	0,7	6,2	6,2	6,2
24	101,2	102,1	101,9	285	280	280	1,3	1,0	0,9	6,2	6,2	6,2
36	99,8	99,5	98,8	287	287	279	1,4	1,5	1,1	6,2	6,2	6,2

Πίνακας Β-2: Δεδομένα σταθερότητας παρτίδων φαρμακευτικού προϊόντος με συντηρητικά

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.