

VIŠJA STROKOVNA ŠOLA ACADEMIA
MARIBOR

IZDELAVA KLIŠEJEV NA LOKACIJI IN OPTIMIZACIJA PROCESA

Kandidat: Gašper Hozjan

Vrsta študija: študent izrednega študija

Študijski program: strojništvo

Mentor predavatelj: dr. Darko Friščič, univ. dipl. gosp. inž.

Mentor v podjetju: Barbara Ferenčak, dipl. inž. kem. tehnol.

Lektor: Nuša Grah, prof. slov. in angl.

Maribor, 2023

IZJAVA O AVTORSTVU DIPLOMSKEGA DELA

Podpisani Gašper Hozjan sem avtor diplomskega dela z naslovom Izdelava klišejev na lokaciji in optimizacija procesa, ki sem ga napisal pod mentorstvom dr. Darka Friščića, univ. dipl. gosp. inž..

S svojim podpisom zagotavljam, da:

- je predloženo delo izključno rezultat mojega dela;
- sem poskrbel, da so dela in mnenja drugih avtorjev, ki jih uporabljam v predloženi nalogi, navedena oz. citirana skladno s pravili Višje strokovne šole Academia Maribor;
- se zavedam, da je plagiatorstvo – predstavljanje tujih del oz. misli kot moje lastne kaznivo po Zakonu o avtorskih in sorodnih pravicah (Uradni list RS, št. 16/07 – uradno prečiščeno besedilo, 68/08, 110/13, 56/15 in 63/16 – ZKUASP); prekršek pa podleže tudi ukrepom Višje strokovne šole Academia Maribor skladno z njenimi pravili;
- skladno z 32.a členom ZASP dovoljujem Višji strokovni šoli Academia Maribor objavo diplomskega dela na spletnem portalu šole.

Odranci, februar 2023

Podpis študenta:

ZAHVALA

Na prvem mestu bi se zahvalil družini, ki me je podpirala in spodbujala skozi celotno obdobje študija, še posebej med nastajanjem tega diplomskega dela. Posebej hvala tudi obema mentorjema, gospodu dr. Darko Friščiću in mentorici v podjetju gospe Barbari Ferenčak ter vsem zaposlenim v podjetju, predvsem Silvu Hozjanu, ki so mi pomagali pri zbiranju literature, nasveti ali so na kakšen drug način prispevali k nastanku tega diplomskega dela. Iskrena hvala vsem.

POVZETEK

V diplomskem delu bom predstavil metodo fleksotiska, ki se med drugim uporablja za tisk na pokrivne folije v farmacevtski industriji, implementacijo stroja za lasersko graviranje v GMP-okolje ter optimizacijo nabave, prevzema in prevzemne kontrole klišejev, ki jih ta implementacija prinese. Metoda fleksotiska je tehnološki proces neposrednega rotacijskega tiska, kjer se za tiskanje uporablja fotopolimerni klišé. Tiskovni elementi na klišéju so v obliki polnih površin, linij in rastrskih pik. Njihova funkcija je prenos tiskarske barve na tiskovni material. Izrazitost barvnih tonov je odvisna od bočnih kotov rastrskih stožcev in od tiskovnega tlaka, ki lahko vpliva na deformacijo rastrskega stožca. Koliko barve se bo preneslo na tiskovno formo, je odvisno od rastrskega valja, ki je eden ključnih členov fleksografskega tiskarskega stroja. Poznamo različne metode njihove izdelave. V sodobnem času so v fleksotisku v uporabi večinoma fotopolimerne plošče za izdelavo klišejev. Ločimo analogno kopiranje in digitalno kopiranje za izdelavo klišejev. V fleksotisku ločimo tri konstrukcijske zasnove tiskarskih strojev, in sicer rotacije s tiskovnimi členi v enem stolpu, rotacije z zaporednimi tiskovnimi členi in pa rotacije s centralnim tiskovnim členom. V nadaljevanju diplomskega dela so opisane aktivnosti, ki jih je potrebno izvesti pred procesom zagona, kot je specifikacija URS, ki predstavlja osnovo zasnove sistema, kjer so podane uporabniške zahteve, ki jih sistem mora imeti. Med te aktivnosti spada tudi ocena vpliva sistema, kjer se identificira vpliv sistema na kakovost končnega izdelka, celovitost podatkov in varnost pacienta in pa ocena kakovosti dobavitelja, ki je del procesa izbiranja najustreznjšega dobavitelja. Temu sledijo aktivnosti procesa zagona, kot sta testiranje FAT in SAT, ki zagotovita ustrezen sestav in delovanje sistema (testirajo se nekritične zahteve iz specifikacije URS) ter zagon sistema, ki je zadnja faza procesa zagona. Sledi izdelava plana kvalifikacije in proces kvalifikacije sistema ter testiranja DQ, IQ, OQ, PQ, s katerimi zagotovimo ustrezen načrt sistema, njegovo pravilno namestitev ter delovanje skozi ves deloven proces. Z njimi zagotovimo učinkovit in ponovljiv delovni proces. Med te aktivnosti sodijo tudi ocena tveganja, ocena tveganja kritičnih točk in pa izdelava matrice sledljivosti. V zaključku diplomskega dela bom ocenil vpliv, ki ga implementacija stroja predstavlja za okolje z vidika emisij toplogrednih plinov kot posledice transporta klišejev. Ocena vpliva bo temeljila na standardu SIST EN 16258: 2013.

Ključne besede: *fleksotisk, klišé, implementacija stroja, kvalifikacija sistema, dobra proizvodna praksa*

ABSTRACT

Cliché production on the location and optimization of the production process

The present diploma paper discusses the flexography printing method, which is among other things also used for printing on covering foil in pharmaceutical industry, the implementation of a laser engraving machine into the GMP environment, as well as the optimisation of purchasing, acceptance and quality control of clichés, which are brought about by this implementation. The flexo printing method is a technological process of direct rotation printing, where photopolymer clichés are used for printing. Printing elements on the clichés are shaped in full surfaces, lines or rasterized dots. Their function is to transfer the printing paint onto the material to be printed. The vividness of colour tones depends on the side corners of raster cones and on the printing pressure, which can influence the deformation of the raster cone. The amount of colour that is transferred onto the printing form depends on the raster cylinder, which is one of the key elements of a flexography printing machine. The raster cylinders can be produced in different ways. In the present times photopolymer plates are used for the production of clichés for the flexo printing process. Analogue copying or digital copying can be used for cliché production. There are three construction designs of printing machines in the flexo printing process. These are rotational with the printing part in one column, rotational with consecutive printing parts, and rotational with a central printing part. Further, the diploma paper describes the activities which have to be carried out before the launching process. One of these is the URS specification that shows the basics of the system design and presents the user requirements which the system must have. Another activity is also defining the system influence, where it is identified how the system influences the quality of the final product. The data integrity and patient safety are also identified, as well as supplier quality, which is a part of choosing the most suitable supplier. This is followed by the launching process activities like the FAT and SAT testing, which ensure suitable configuration and running of the process (uncritical demands from the URS specifications are tested). The last phase of the launching process is the qualification of the system. Next, the qualification plan is made, and the system qualification process is started, as well as the DQ, IQ, OQ, and PQ testing, which ensure a suitable system plan, its appropriate installation and operation throughout the whole work process. These activities ensure an effective and repeatable work process. Further activities on this list are risk assessment, risk assessment of critical points, and completing the traceability matrix. The final part of the paper discusses the influence of the machine implementation on the environment, with regards to

greenhouse gas emissions from cliché transportation. This assessment is based on the SIST EN 16258: 2013 standard.

Key words: *flexo printing, cliché, machine implementation, system qualification, good manufacturing practice*

KAZALO VSEBINE

1	UVOD.....	9
1.1	Opis področja in opredelitev problema.....	9
1.2	Namen, cilji in osnovne trditve.....	10
1.3	Predpostavke in omejitve.....	10
1.4	Uporabljene raziskovalne metode.....	10
2	METODA FLEKSOTISKA	11
2.1	Materiali v fleksotisku	12
2.2	Tehnologija fleksotiska.....	12
2.3	Rastrski valji	14
2.4	Izdelava tiskovne forme - klišeja.....	16
2.4.1	Analogno kopiranje	17
2.4.2	Digitalno kopiranje	18
2.5	Tiskarski stroji za fleksotisk	19
2.5.1	Rotacije s tiskovnimi členi v enem stolpu.....	19
2.5.2	Rotacije z zaporednimi tiskovnimi členi	20
2.5.3	Rotacije s centralnim tiskovnim členom oziroma satelitni stroji	21
3	STROJ IN NJEGOVA PERIFERIJA.....	22
3.1	Specifikacija URS (User Requirement Specification).....	22
3.1.1	Splošne tehnične zahteve.....	22
3.1.2	Zahteve glede vzdrževanja	24
3.1.3	Zahteve glede procesnih parametrov	24
3.1.4	Zahteve glede materialov in čiščenja.....	24
3.1.5	Zahteve glede zdravja, varnosti in okolja.....	24
3.2	Stroj Cosmos Laser 1000	25
3.3	Periferija stroja.....	26

4	AKTIVNOSTI PRED PROCESOM ZAGONA	27
4.1	Specifikacija URS (User Requirement Specification).....	27
4.2	Ocena vpliva sistema (SIA – System Impact Assessment)	28
4.3	Ocena kakovosti dobavitelja (SQA – Supplier Quality Assessment).....	29
5	PROCES ZAGONA SISTEMA	31
5.1	Factory Acceptance Test (FAT)	31
5.2	Site Acceptance Test (SAT)	31
5.3	Zagon	31
6	PROCES KVALIFIKACIJE SISTEMA	33
6.1	Odstopanja in pomanjkljivosti	33
6.2	Obvladovanje sprememb	33
6.3	Splošni plan kvalifikacije (MQP – Master Qualification Plan)	34
6.4	Plan kvalifikacije (QP – Qualification Plan)	34
6.5	Ocena tveganja (FRA – Functional Risk Assessment).....	35
6.6	Ocena tveganja kritičnih točk (SRA – Sensor Risk Assessment).....	35
6.7	Matrica sledljivosti (TM – Traceability Matrix).....	35
6.8	Izvedba kvalifikacijskega testiranja.....	35
6.8.1	Kvalifikacija načrta sistema (DQ – Design Qualification).....	36
6.8.2	Kvalifikacija namestitve sistema (IQ – Installation Qualification).....	36
6.8.3	Kvalifikacija sistema v delovanju (OQ – Operational Qualification)	36
6.8.4	Kvalifikacija učinkovitosti sistema (PQ – Performance Qualification)	37
6.9	Kvalifikacijsko poročilo (QR – Qualification Report)	37
6.10	Predaja sistema.....	37
6.11	Periodično ponovno vrednotenje kvalificiranih sistemov	37
7	PROCES NAROČANJA, PREVZEMA IN PREVZEMNE KONTROLE KLIŠEJEV ..	39
7.1	Trenutno stanje procesa	39
7.2	Stanje po implementaciji proizvodnje klišejev na lokaciji.	40

8	VPLIV NA OKOLJE	43
9	SKLEP	46
10	BIBLIOGRAFIJA	48

KAZALO SLIK

Slika 1: Tehnologija fleksotiska	11
Slika 2: Enakomeren in primeren tiskovni tlak	13
Slika 3: Povečan tiskovni tlak	13
Slika 4: Specialna kompresibilna folija	13
Slika 5: Modificirana fleksografska plošča	14
Slika 6: Osnovne strukture rastrskega valja	15
Slika 7: Oblike rastrskih čašic	16
Slika 8: Linijski raster	16
Slika 9: Digitalno kopiranje (1 upodabljanje kopirne predloge, 2 hrbtna osvetlitev z UV žarki, 3 glavna osvetlitev z UV žarki, 4A klasično procesiranje, 4B hitro procesiranje).....	19
Slika 10: Rotacija s tiskovnimi členi v enem stolpu.....	20
Slika 11: Rotacija z zaporednimi tiskovnimi členi.....	20
Slika 12: Rotacija s centralnim tiskovnim členom	21
Slika 13: Cosmos Laser 1000	25
Slika 14: Stroj in njegova periferija.....	26
Slika 15: Proces implementacije stroja.....	38

KAZALO TABEL

Tabela 1: Tabela časovnih opredelitev aktivnosti na enoto klišeja	41
Tabela 2: Cena klišeja.....	42

1 UVOD

V hitro se spreminjajoči in močno konkurenčni farmacevtski industriji je za vsako podjetje v tej panogi ključnega pomena, da ostaja v stiku s konkurenco oziroma korak pred njo. Prilagodljivost podjetij potrebam trga je na izjemno visoki ravni, zato si podjetja ne morejo privoščiti, da v tem segmentu zaostanejo. Kako hitro so se farmacevtska podjetja sposobna prilagoditi razmeram in potrebam na trgu, je pokazala tudi nedavna epidemija COVID-19. Praktično v enem letu od pojava bolezni so bila na trg lansirana že prva cepiva. Zato je pomembno, da podjetja vlagajo ne samo v razvoj novih zdravilnih učinkovin, ampak tudi v samo proizvodno tehnologijo, z namenom zmanjšanja stroškov in povečanja učinkovitosti proizvodnega procesa. Ključne pa so tu tudi zaveze, ki jih podjetje daje svojim kupcem in bolnikom. To je, da na trg daje kakovostna, učinkovita in cenovno dostopna zdravila v dogovorjenih dobavnih rokih. Ena od zavez podjetja družbi je tudi učinkovita raba naravnih virov in zmanjševanje svojega vpliva na okolje. V ta namen se je podjetje odločilo, da bo zagnalo lastno proizvodnjo klišejev. Klišeji se uporabljajo za tiskanje na pokrivno folijo v procesu izdelave pretisnih omotov. V proizvodnji se uporabljata dva različna tipa fleksotiskalnih naprav. Tako bo potrebna izdelava dveh tipov klišejev, ki se razlikujejo glede na dimenzije. Trenutno je v uporabi približno 2.000 različnih šifer klišejev. Na letni ravni se v proizvodnem procesu porabi nekaj manj kot 6000 klišejev, kar je tudi glavni razlog za odločitev o izdelavi lastnih klišejev.

1.1 Opis področja in opredelitev problema

Poleg tega, da se porabi veliko število klišejev, je le-te podjetju redno dobavljal samo en dobavitelj. Tako je podjetje odvisno od proizvodnih kapacitet enega samega dobavitelja, kar predstavlja velik riziko v primeru kakršnih koli težav v dobavni verigi. Prav tako obstajajo omejitve glede dobavnih rokov v primeru urgentnih naročanj, ki jih je zaradi trenutnih razmer v svetu vedno več. Iz zgoraj naštetih razlogov se je podjetje odločilo za lastno izdelavo klišejev. Zato bom v diplomskem delu raziskal aktivnosti, ki jih je potrebno izvesti v procesu implementacije novega stroja v skladu z dobro proizvodno prakso (Good manufacturing practice). Prav tako bom raziskal in opisal ostale aktivnosti in izzive, ki se pojavljajo z vzpostavitev lastne proizvodnje klišejev.

1.2 Namen, cilji in osnovne trditve

Namen diplomskega dela je optimizirati proizvodni proces z implementacijo stroja za lasersko graviranje klišejev. Z optimizacijo želimo zmanjšati stroške nabave klišejev in skrajšati dobavne roke. Poleg tega želim spoznati metodo fleksotiska, ki se med drugim uporablja tudi za tiskanje na pokrivne folije v farmacevtski industriji. Cilj diplomskega dela je tudi raziskati in spoznati tehnično zakonodajo s področja implementacije stroja v skladu z dobro proizvodno prakso, ki se prakticira v farmacevtski industriji. Na podlagi tega sem si v diplomskem delu postavil naslednje hipoteze:

- ♦ H1: Dobavni rok se bo iz 10 delovnih dni skrajšal na 2 delovna dneva.
- ♦ H2: Okoljski vpliv se bo zmanjšal na račun zmanjšanja emisij, kot posledica zmanjšanja izpustov CO₂ pri transportu za 13.057,632 kg CO₂e/leto.
- ♦ H3: Optimizirajo se delo, prevzem in hranjenje klišeja za 0,5 FTE (full time equivalent)
- ♦ H4: Strošek na enoto klišeja se zmanjša iz 96 € na 41 €.

1.3 Predpostavke in omejitve

Glavna omejitev, s katero se bom srečeval, je ta, da lastna proizvodnja klišejev še ni dokončno vzpostavljena in je projekt še v fazi implementacije. Prav tako še ni dokončno vzpostavljen proces prevzema, vzorčenja in predvsem prevzemne kontrole klišejev po implementaciji stroja za lasersko graviranje klišejev. Tako bodo rezultati v tem diplomskem delu temeljili na opazovanju, oceni in analiziranju podatkov. Prav tako se bodo lahko določeni postopki še spremenili ali prilagodili in ne bodo popolnoma enaki, kot bodo opisani v diplomskem delu, kar pomeni, da tudi končni rezultati ne bodo enaki opisanim. Dodatna omejitev je tudi zaupnost podatkov.

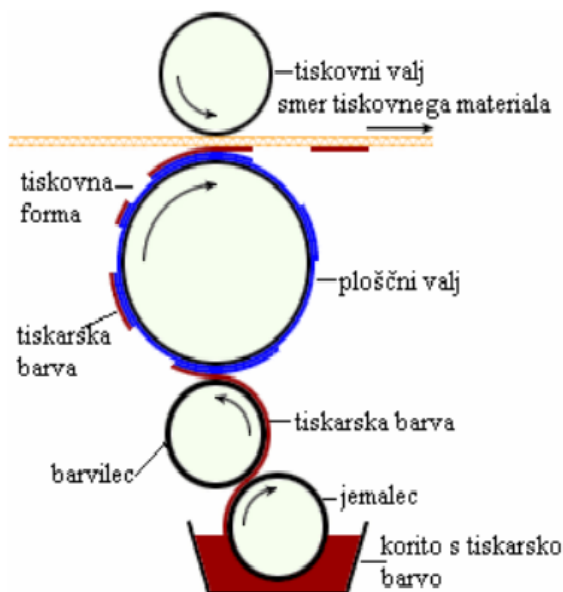
1.4 Uporabljene raziskovalne metode

Pri pisanju diplomskega dela se bom posluževal analize podatkov in literature. Uporabil bom metodo deskripcije za opisovanje tehnologije fleksotiska in izdelave klišejev. Prav tako bom uporabil primerjalno metodo obstoječega stanja s stanjem po dokončani implementaciji ter zakonodaje s področja dobre proizvodne prakse z opravljenimi aktivnostmi pri implementaciji stroja za graviranje klišejev.

2 METODA FLEKSOTISKA

Začetki fleksotiska oziroma fleksografije segajo v dvajseta leta prejšnjega stoletja. Sprva se pojavi v ZDA kot anilinski tisk. Ime je dobil po anilinskih barvah, vendar se zaradi domneve, da te barve škodujejo zdravju, prepove za uporabo v prehranski industriji. Uporabljati začnejo druga barvila, ki bi naj bila zdravju prijazna in tako se leta 1952 prvič pojavi izraz flexographic proces. Tehnologija fleksotiska temelji na gumijastih, kasneje fotopolimernih klišejih ter aniloks valju za prenos tiskarske barve.

Metoda fleksotiska je tehnološki proces neposrednega rotacijskega tiska. V sodobnem času se za tiskanje uporablja fotopolimerni kliše (fleksibilna tiskovna forma). Ta je pritrjen na ploščni valj, ki je v stiku z aniloks valjem za prenašanje tiskarske barve na kliše. Aniloks valj je rastriran. Od tod tudi ime rastrski valj. Gostota rastra na aniloks valju določa količino barve, ki se prenese iz valja na kliše. Odvečna barva se odstrani s pomočjo raklja oziroma strgala. Barvo zajema gumijasti valj. Ta je običajno manjši od aniloks valja in je z ene strani v stiku z njim, z druge strani pa je potopljen v barvo. Naloga gumijastega valja je, da potiska barvo v rastrske čašice aniloks valja.



Slika 1: Tehnologija fleksotiska

Vir: (https://www.ntf.uni-lj.si/igt/wp-content/uploads/sites/8/2015/10/Fleksotisk_2016_2.pdf)

2.1 Materiali v fleksotisku

Sama tehnika fleksotiska omogoča tiskanje na široko paleto različnih materialov, kar rezultira v velikem številu potiskanih izdelkov s to tehniko. Tehnika je močno razširjena v prehrambni industriji (tudi v farmacevtski industriji), saj omogoča biološko nesporno tiskanje z barvami na osnovi vode tudi na neporozne materiale. Tiskamo lahko na karton, valoviti karton, papir, na različne folije (aluminijaste, poliamidne, polipropilenske, poliestrske, polietilenske), kar pride v poštev tudi v našem primeru, kjer tiskamo pokrivne folije, ki so večinoma aluminijaste. Poleg že naštetih materialov pa so potem tu še metalizirane in specialne folije ter laminati, celofan in PVC.

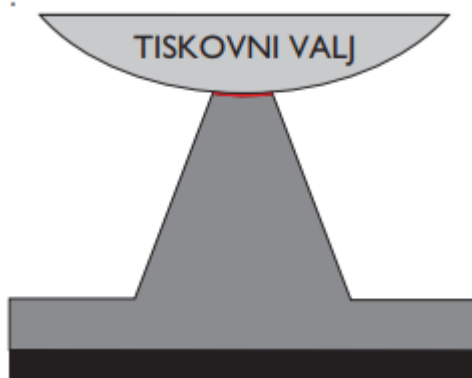
2.2 Tehnologija fleksotiska

Tiskovni elementi na klišeju so v obliki polnih površin, linij in rastrskih pik. Funkcija tiskovnih elementov je prenos tiskarske barve s tiskovne forme na papir ali na folijo. V procesu izdelave tiskovne forme moramo slike, ki so v digitalni obliki, pretvoriti v rastrirano kopirno predlogo.

Rastrske pike imajo različne oblike in so razporejene v različnih strukturah. Najpogostejše med njimi so naslednje:

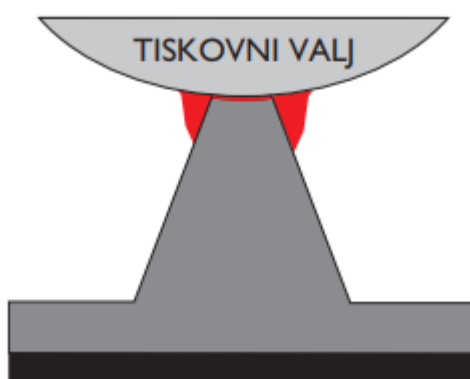
- ◆ zrnati rastri,
- ◆ valoviti linijski rastri,
- ◆ spiralni linijski rastri,
- ◆ ravni linijski rastri,
- ◆ specialni rastri,
- ◆ avtotopijski rastri.

Rastrske pike imajo izrazito stožčasto obliko. Na površino stožca se v procesu tiskanja nanese barva. Na povečanje tonskih vrednosti vpliva bočni kot rastrskih stožcev. V idealnem primeru se tiskovni valj le rahlo dotika tiskovne površine rastrskega stožca. V tem primeru imamo primeren in enakomeren tiskovni tlak in ne pride do deformacij rastrskega stožca ter povečanja tonskih vrednosti in prenosa barve. Vendar v praksi to vedno ni mogoče doseči in pride pri prevelikem tiskovnem tlaku do deformacije rastrskega stožca, kar povzroči povečanje rastrske površine in posledično povečanje rastrskih tonov. Ta problem lahko rešimo s specialno kompresibilno folijo, ki ublaži posledice povišanega in neenakomernega tiskovnega tlaka. V tem primeru se površina rastrske pike zanemarljivo poveča.



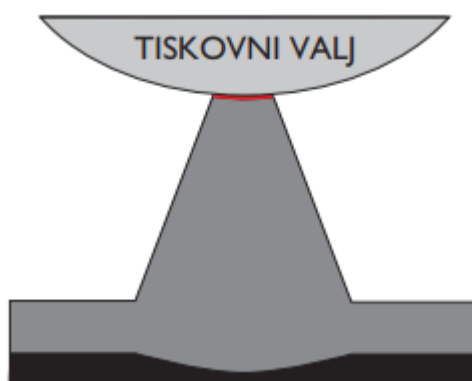
Slika 2: Enakomeren in primeren tiskovni tlak

Vir: (https://www.graficar.si/images/arhiv_pdf/2005-06.pdf)



Slika 3: Povečan tiskovni tlak

Vir: (https://www.graficar.si/images/arhiv_pdf/2005-06.pdf)

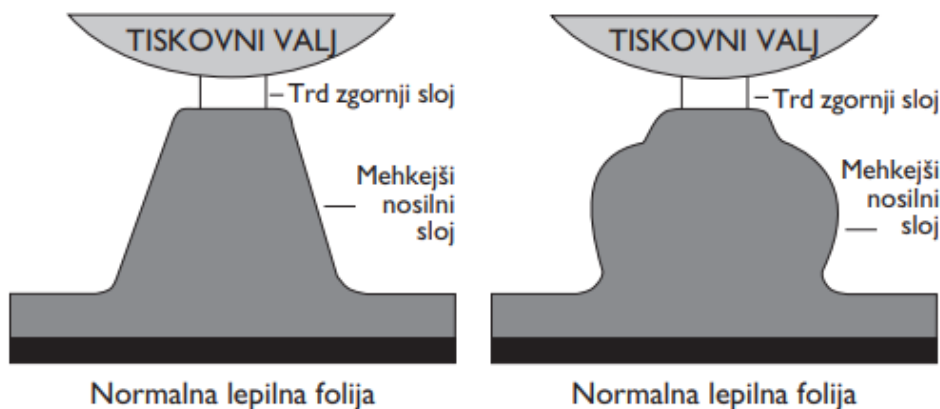


Slika 4: Specialna kompresibilna folija

Vir: (https://www.graficar.si/images/arhiv_pdf/2005-06.pdf)

Konstantne tonske vrednosti dosežemo tudi z modificirano metodo izdelave fleksografskih plošč. V tem primeru fleksografska plošča sestoji iz dveh različnih fotopolimernih slojev, in sicer iz zgornjega, tršega sloja za izdelavo tiskovnih elementov, kot so rastrske pike, linije in

površine. Ta del fleksografske plošče se med procesom tiskanja ne deformira. Spodnji del pa sestavlja mehkejši nosilni sloj s stranicami rastrskega stožca. Ta se ob previsokem tiskovnem tlaku trebušasto deformira.



Slika 5: Modificirana fleksografska plošča

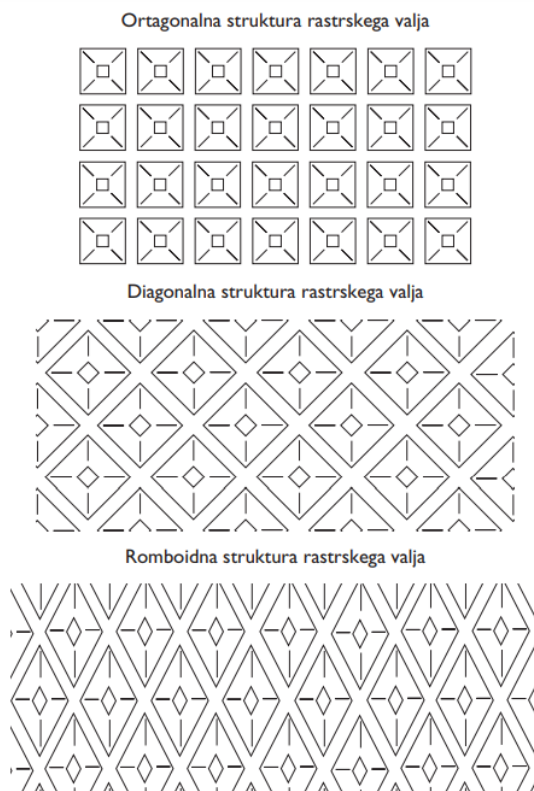
Vir: (https://www.graficar.si/images/arhiv_pdf/2005-06.pdf)

2.3 Rastrski valji

Rastrski valj je eden izmed ključnih členov vsakega fleksografskega tiskarskega stroja, saj je od njega odvisno, koliko barve se bo preneslo na tiskovno formo in kako enakomerno bo ta barva po tiskovni formi razporejena. Za izdelavo rastrskih valjev se uporabljajo spodaj opisane metode.

- ♦ **Moletiranje po Mutterju:** po tej metodi se več piramidnih vdolbin pod visokim pritiskom hkrati vtisne na površino rastrskega valja.
- ♦ **Elektronsko graviranje z diamantom:** pri elektronskem graviranju z diamantom vsako koničasto, piramidasto vdolbino vsekajo posamično na površino rastrskega valja.
- ♦ **Jedkanje:** gre za fotokemično metodo, podobno tisti za izdelavo tiskovnih form za globoki tisk.
- ♦ **Aniloks valj:** aniloks valj je jekleni valj, prevlečen s keramičnim slojem za graviranje. Keramiko gravirajo z laserskim žarkom. Tako izdelan rastrski valj ima visoko mehansko odpornost.

Ločimo tri vrste osnovnih struktur rastrskih valjev, in sicer ortogonalno strukturo rastrskega valja, diagonalno in romboidno strukturo rastrskega valja.



Slika 6: Osnovne strukture rastrskega valja

Vir: (https://www.graficar.si/images/arhiv_pdf/2005-06.pdf)

Prav tako poznamo različne oblike rastrskih čašic. Prav oblika le-teh je odločilnega pomena pri prenašanju barve in nabarvanju tiskovne forme. Njihova oblika je odvisna od tehnologije izdelave. Bolj kot ima čašica plosko stranico in bolj kot je ravno njeno dno, tem boljši je prenos barve na tiskovno formo. Poznamo naslednje oblike rastrskih čašic:

- ♦ koničasta piramida,
- ♦ topa piramida,
- ♦ polkrogla piramida,
- ♦ linijski raster.

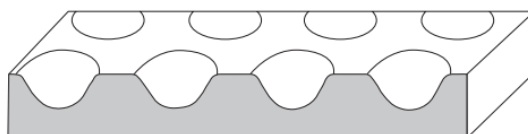
Kot je omenjeno že zgoraj, sta najbolj idealni obliki polkrogla piramida in linijski raster, saj imata bolj plosko stranico alveole in bolj ravno dno kot oblika koničaste ali tope piramide. Pri topi, predvsem pa pri koničasti piramidi, pride do nabiranja barve na dnu čašice, kar povzroči zmanjšanje prostornine in posledično slabši prenos barve. (Scheicher, 2005)



Koničasta piramida



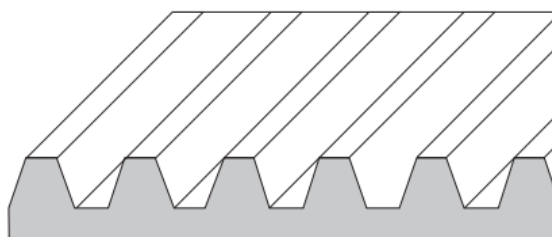
Topa piramida



Polkrogla piramida

Slika 7: Oblike rastrskih čašic

Vir: (https://www.graficar.si/images/arhiv_pdf/2005-06.pdf)



Slika 8: Linijski raster

Vir: (https://www.graficar.si/images/arhiv_pdf/2005-06.pdf)

2.4 Izdelava tiskovne forme - klišeja

Pri tehnologiji fleksotiska so danes večinoma v uporabi fotopolimerne tiskovne forme. Prvič so se pojavile v sedemdesetih letih prejšnjega stoletja. Skozi zgodovino so bili izvedeni poskusi tudi z drugimi materiali, vendar so se fotopolimerne tiskovne forme izkazale za najbolj primerne, saj so ti materiali dosti bolj vzdržljivi kot na primer kovinski materiali in tako omogočajo znatno večje naklade.

Fotopolimerna plošča je sestavljena iz fotoobčutljivega monomera, ki pod vplivom svetlobe določene valovne dolžine, ki pade na ploščo skozi negativ, fotopolimerizira. Topljiv monomer začne prehajati v netopljiv monomer. Osvetljena mesta postanejo tiskovni elementi, medtem pa se neosvetljeni del raztopi s prostih površin.

Fotopolimerni sloj ima debelino reliefa, ki je potreben za izdelavo tiskovne forme. Ta fotopolimerni sloj je lahko na podlagi iz:

- ♦ aluminijaste plošče (ravne tiskovne forme),
- ♦ tanke jeklene plošče (ovojne tiskovne forme),
- ♦ plastične folije (ovojne tiskovne forme).

Lahko pa je fotopolimerni sloj tudi brez podlage in se uporablja tako za ravne kot za ovojne tiskovne forme. Na tržišču najbolj znane fotopolimerne plošče za izdelavo klišejev so DYCRIL proizvajalca DuPont, NAYLOPRINT, ki ga proizvaja podjetje BASF, LETTERFLEX proizvajalca W. R. Grace in pa APR.

Fotopolimerne tiskovne forme se izdelujejo neposredno z analognim ali digitalnim kopiranjem kot tako imenovane originalne tiskovne forme. V preteklosti so se izdelovali gumijasti klišeji, ki pa so bili duplikati predhodno izdelanih cinkovih klišejev.

2.4.1 Analogno kopiranje

Analogno kopiranje je sestavljeno iz treh faz, in sicer iz osvetljevanja, razvijanja in dodatne obdelave.

2.4.1.1 Osvetljevanje

Negativi, uporabljeni v fazi osvetljevanja, morajo biti enotonski. Na oslojeni strani mora biti negativ matiran, saj lahko tako vakum izsesa ves zrak. To pa zagotovi neoporečen kontakt med kopirnim slojem in kopirno predlogo. Fotopolimerni sloji so občutljivi v področju valovnih dolžin, ki spadajo v ultravijolični spekter. Običajno se uporablja svetloba valovnih dolžin, manjših od 365 nm. Izvori svetlobe so običajno fluorescentne cevi, ki morajo biti postavljene dovolj blizu materiala, da lahko poševni žarki formirajo profil izbočenih tiskovnih elementov. Kopirni okvirji so modificirani in se namesto stekla, ki ne prepušča UV žarkov, uporablja plastična folija, ki pokrije negativ. Plastična folija mora biti prav tako matirana, da se vzpostavi boljši vakum. Osvetljevanje ovojnih tiskovnih form poteka v posebnih kopirnih napravah, v katerih se plošča ovije okoli valja z namenom, da se izognemo geometrijskim deformacijam zaradi ovijanja tiskovne forme.

2.4.1.2 Razvijanje

Od postopka je odvisno, kako se bodo neosvetljeni deli fotomonomera raztopili s proste površine. Kot razvijalci se uporabljajo alkohol ali katera druga organska topila, voda in vodne raztopine. Kot opsijsko se lahko dodatno uporabijo tudi curki, ki brizgajo na ploščo. Po končanem raztapljanju se tiskovna forma ponovno spere s topilom in osuši.

2.4.1.3 Dodatna obdelava

Po končanem raztapljanju ostaja monomer mehak z vsebnostjo topila, zato takojšnja uporaba tiskovne forme ni priporočljiva. Da se izognemo težavam, je priporočljivo ponovno osvetljevanje tiskovne forme, da dosežemo fotopolimerizacijo še nepolimeriziranih molekul. Temu sledi sušenje pri povišani temperaturi. Tako dobimo optimalno tiskovno formo, ki je pripravljena za uporabo.

2.4.2 *Digitalno kopiranje*

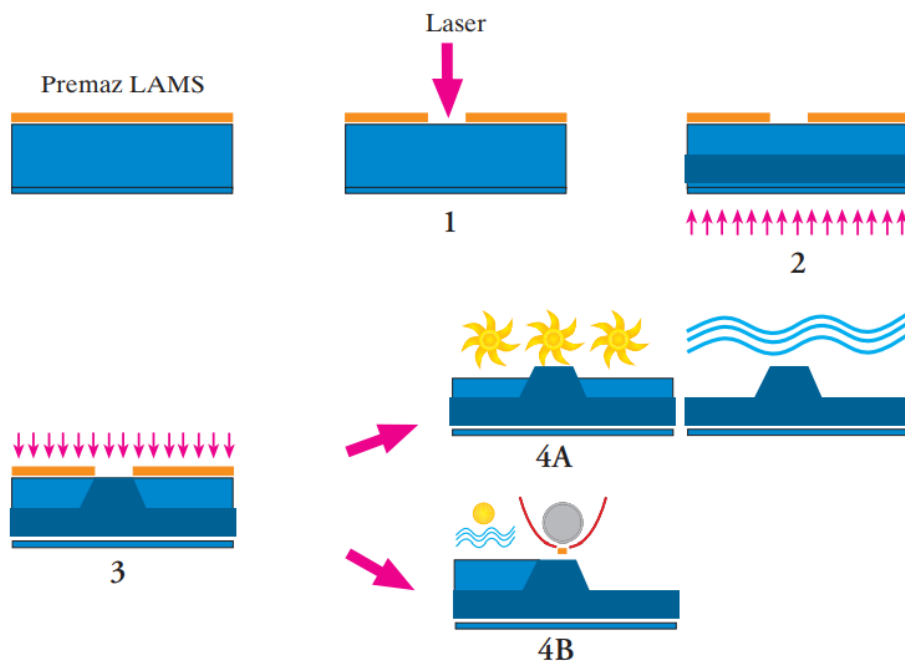
Tehnologija se imenuje digitalno kopiranje CTP (Computer To Plate), saj kopirna predloga ni več v materialni obliki, ampak je ta shranjena v spominu računalnika. Tehnologija CTP ima tri razvojne smeri, in sicer:

1. lasersko osvetljevanje prilagojenih fotomaterialov,
2. lasersko osvetljevanje posebnih fotopolimernih slojev na aluminijasti podlagi,
3. lasersko graviranje tiskovnih plošč oziroma cevi.

Prva tehnologija je hibridna in zasnovana na fotografskem postopku, zato se tudi uporabljajo iste naprave za osvetljevanje in obdelavo filmov. Pri drugem postopku z laserskim osvetljevanjem posebnega kopirnega sloja, največkrat je ta sloj fotopolimer, dosežemo take spremembe, ki rezultirajo v trajnih in stabilnih tiskovnih in prostih površinah. Tiskovne forme, izdelane s to tehnologijo, so visoke ločljivosti ter robovi tiskovnih elementov so ravni in ne zaobljeni. Pri zadnjem postopku pa na tiskovno ploščo oziroma cev neposredno graviramo z laserskim žarkom, brez dodatnega procesiranja oziroma kemične obdelave.

Digitalne fleksoplošče so zgrajene na podobnem principu, kot so zgrajene konvencionalne, vendar so te na površini premazane s posebnim premazom, imenovanim laserska ablativna maska oziroma s kratico LAMS (ang. Laser Ablative Mask). V tem sloju premaza LAMS laserski žarki ustvarijo tiskovne elemente, tako da v sloju ostane nekakšna kopirna predloga. Laserskemu žarenju sledi osvetljevanje z UV-žarki. Najprej se osvetljuje spodnja stran fleksoplošče, nato sledi še osvetljevanje zgornje strani. Osvetljevanju sledi procesiranje, ki pa je lahko klasično ali pa pospešeno.

Za neposredno lasersko graviranje potrebujemo tudi temu primerne fleksoplošče. Te plošče so sestavljene na podlagi polimerov. Po laserskem graviranju ni potrebno procesiranje in sušenje, ampak so tiskovne forme takoj pripravljene za tisk. Prav za uporabo tehnologije neposrednega laserskega graviranja smo se odločili v našem primeru. (Scheicher, Uvod v fleksotisk 2, 2006)



Slika 9: Digitalno kopiranje (1 upodabljanje kopirne predloge, 2 hrbtna osvetlitev z UV-žarki, 3 glavna osvetlitev z UV-žarki, 4A klasično procesiranje, 4B hitro procesiranje)

Vir: (https://www.graficar.si/images/arhiv_pdf/2006-01.pdf)

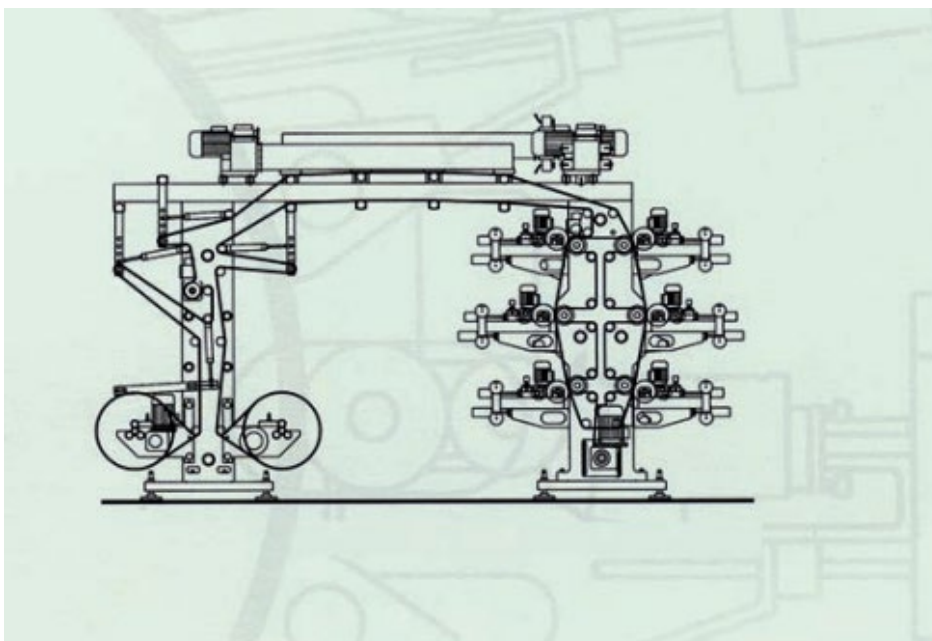
2.5 Tiskarski stroji za fleksotisk

Poznamo tri konstrukcijske zasnove tiskarskih strojev, namenjenih za fleksotisk:

- ♦ rotacijske s tiskovnimi členi v enem stolpu,
- ♦ rotacije z zaporednimi tiskovnimi členi,
- ♦ rotacije s centralnim tiskovnim členom oziroma satelitne stroje.

2.5.1 Rotacije s tiskovnimi členi v enem stolpu

To so tiskarski stroji s štirimi ali s šestimi tiskovnimi členi, nameščenimi vertikalno na jekleno konstrukcijo. Uporabljajo se za tisk na trdne tiskovne materiale, ki imajo majhno elastičnost in se slabo raztezajo. Natančnost barvnega skladja je odvisna od števila zobnikov v posameznem tiskovnem členu in je nekje od 0,3 do 0,5 mm. Pogost vzrok za nenatančnost je hitrost tiska.

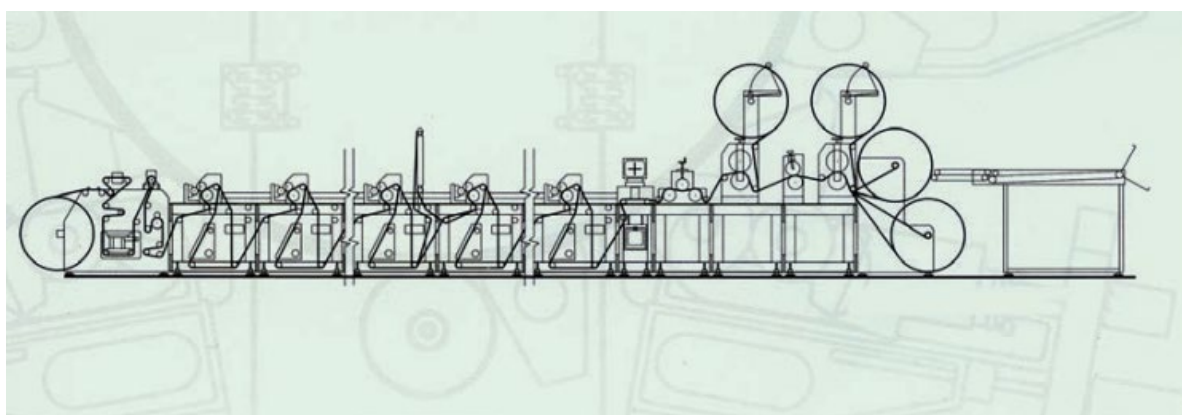


Slika 10: Rotacija s tiskovnimi členi v enem stolpu

Vir: (https://www.graficar.si/images/arhiv_pdf/2006-02.pdf)

2.5.2 Rotacije z zaporednimi tiskovnimi členi

V tej izvedbi tiskarskega stroja stojijo tiskovni členi zaporedno v isti ravnini kot samostojne enote. Vsak posamezen člen je opremljen s tiskovnim valjem in sistemom za sušenje in hlajenje. Število posameznih členov je odvisno od števila barv, ki jih želimo natisniti. Natančnost barvnega skladja je podobna kot pri prejšnji izvedbi, in sicer od 0,3 do 0,5 mm. Uporablja se za tisk na kovinske folije in debelejši papir.

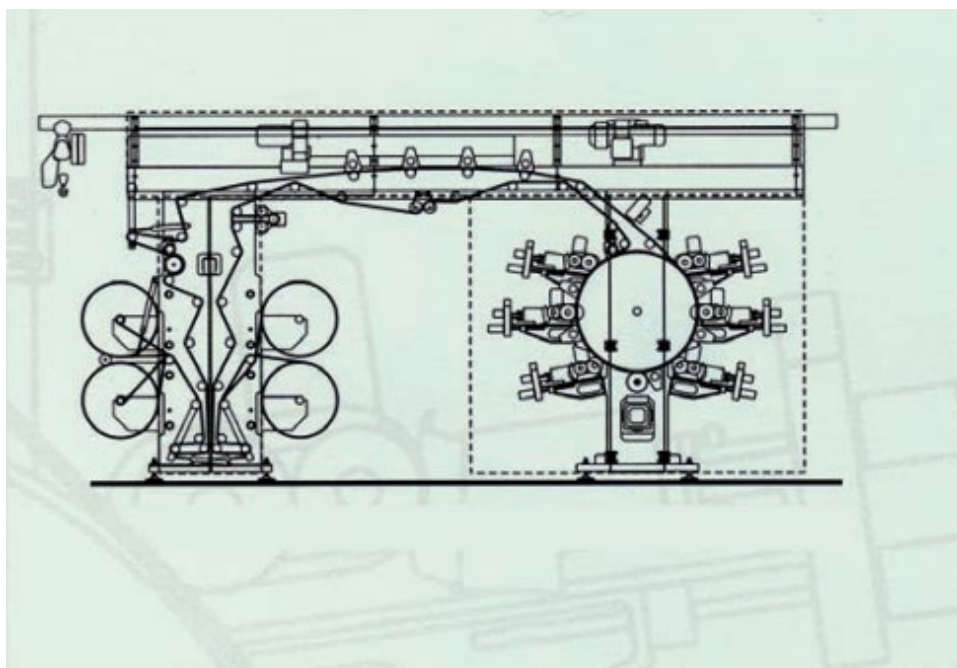


Slika 11: Rotacija z zaporednimi tiskovnimi členi

Vir: (https://www.graficar.si/images/arhiv_pdf/2006-02.pdf)

2.5.3 Rotacije s centralnim tiskovnim členom oziroma satelitni stroji

Takšna izvedba predstavlja najnovejši tip fleksotiskarskih strojev. Centralni tiskovni valj ima rotacijsko natančnost do 0,005 mm. Vodni sistem hlajenja vzdržuje konstantno temperaturo na površini bobna v tolerančnem območju $\pm 50\text{ }^{\circ}\text{C}$. To omogoča visoko natančnost barvnega skladja pri takšni izvedbi fleksotiskarskega stroja. Ta znaša od 0,10 do 0,15 mm. Uporablja se za tisk na papir, kovinske folije in umetne folije. Tiskovni material leži trdno na centralnem tiskovnem valju, kar onemogoča raztezanje materiala med tiskom. Ker pride tiskovni valj v stik s posameznimi ploščnimi valji, na katere je pritrjena tiskovna forma, je ta opremljen s centralnim zobnikom. To omogoča veliko natančnost v primerjavi z ostalimi izvedbami fleksotiskarskih strojev, ki imajo številne individualne zobnike in tiskovne valje. (Scheicher, Uvod v fleksotisk 3, 2006)



Slika 12: Rotacija s centralnim tiskovnim členom

Vir: (https://www.graficar.si/images/arhiv_pdf/2006-02.pdf)

3 STROJ IN NJEGOVA PERIFERIJA

3.1 Specifikacija URS (*User Requirement Specification*)

Pred nakupom in postopkom izbire najustreznejšega stroja za graviranje klišejev je bila izdelana specifikacija URS (*User Requirement Specification*), v kateri so definirane zahteve, katerim izbrana rešitev mora zadoščati. Na začetku je bil definiran sistem, ki ga iščemo. To je stroj za graviranje klišejev za fleksotisk na pokrivne folije. Delovati mora na principu neposrednega laserskega graviranja. V proizvodnji se uporabljata dva različna tipa fleksotiskalnikov, ki potrebujeata klišeje različnih dimenzij. Prav tako mora biti stroj sposoben izdelati več klišejev naenkrat.

Zahteve v specifikaciji URS so razdeljene na naslednje kategorije:

- ◆ splošne tehnične zahteve,
- ◆ zahteve glede vzdrževanja,
- ◆ zahteve glede procesnih elementov,
- ◆ zahteve glede materialov in čiščenja,
- ◆ zahteve glede varnosti, zdravja in okolja.

V nadaljevanju bodo ob vsaki zahtevi v oklepaju številke, ki predstavljajo vpliv določene zahteve na spodaj omenjena področja.

- (1) Vpliv na zdravje, varnost in okolje.
- (2) Vpliv na poslovanje (produktivnost, operativnost, učinkovitost procesa).
- (3) Tehnične zahteve s posrednim vplivom ali pa brez vpliva na kvaliteto proizvoda, varnost pacienta in na GMP-celovitost podatkov.

3.1.1 Splošne tehnične zahteve

- ◆ Naprava je zasnovana za graviranje klišejev za fleksotiskalne naprave, ki tiskajo na pokrivne folije. (3)
- ◆ Naprava deluje na principu neposrednega laserskega graviranja. V poštev prideta oba principa delovanja laserja, tako CO₂-laser kot tudi optični laser. Optični laser se izbira prednostno. (3)
- ◆ Naprava mora imeti lasten hladilni sistem. (3)
- ◆ Naprava mora imeti lasten odsesovalni sistem za odsesavanje prahu, ki nastane med procesom graviranja. (1, 3)
- ◆ Odsesovalni sistem mora biti kompakten. Njegova višina ne sme presegati 2300 mm, ker smo omejeni s prostorom. (3)

- ♦ Ker med procesom graviranja nastaja neprijeten vonj, mora biti ta očiščen skozi aktivni karbonski filter. (1, 3)
- ♦ Naprava mora biti kompatibilna z obstoječim sistemom komprimiranega zraka. Obstoječi sistem zagotavlja čist komprimiran zrak brez prašnih delcev in olj do maksimalno 6,5 bar. (3)
- ♦ Če je potreben vakum, mora biti s strani proizvajalca zagotovljena tudi vakuumska črpalka. (3)
- ♦ Naprava mora imeti vgrajeno kontrolno ploščo ali oddaljeno delovno postajo. (2)
- ♦ Sistem naprave mora biti kompatibilen z operacijskim sistemom Windows; zaželeno z Windows 10 ali novejšim. (2)
- ♦ Naprava mora omogočati graviranje klišejev različnih dimenzij. Zahteve glede dimenzij klišejev so sledeče: pri prvi opciji klišejev mora naprava omogočati graviranje klišejev dolžine 223 mm in širine od 100 mm do 300 mm. Pri drugi opciji klišejev mora omogočati graviranje klišejev dolžine 385 mm in širine od 100 mm do 360 mm. (3)
- ♦ Naprava mora biti sposobna graviranja klišejev debeline 1,7 mm. (3)
- ♦ Naprava mora podpirati graviranje na EPDM-materiale. (3)
- ♦ Naprava mora zadoščati naslednjim pogojem delovnega okolja: temperatura okolja od 18 °C do 25°C in vlažnost okolja od 40 % do 70 %. (3)
- ♦ Naprava mora biti priključljiva na električno omrežje 230/400 V frekvence 50 Hz. (3)
- ♦ Izklop naprave iz električnega omrežja mora omogočati glavno stikalo, ki je nameščeno na vidnem in lahko dostopnem mestu naprave. (1, 3)
- ♦ Vse nastavitve naprave morajo biti shranjene na sami napravi ali na računalniku, povezanim z napravo. (2)
- ♦ Omogočena mora biti možnost povezave z drugimi sistemi preko podatkovnih vmesnikov. (2)
- ♦ Sistem naprave mora omogočati oddaljen dostop, če je potrebna tehnična podpora proizvajalca. (2)
- ♦ Sistem podpira datoteke različnih formatov (PDF ali TIFF). (3)
- ♦ Sistem mora sprejemati grafične predloge iz zunanjih sistemov. Omogočati mora dostop do oddaljenih datotek. (2)
- ♦ Dobavitelj mora zagotoviti dokumentacijo o delovanju naprave v lokalnem jeziku, torej v slovenščini. (2)

- ♦ Dobavitelj mora pripraviti in dostaviti vso potrebno dokumentacijo za kvalifikacijo opreme. To vključuje specifikacije opreme (xDS), test kvalifikacije opreme (IQ in OQ) ter navodila za uporabo. (2)

3.1.2 Zahteve glede vzdrževanja

- ♦ Naprava mora biti zasnovana tako, da omogoča čim lažje vzdrževanje (deli, ki zahtevajo redno vzdrževanje, morajo biti lahko dostopni). (2)
- ♦ Navodila za vzdrževanje morajo biti priložena v spremni dokumentaciji. (2)
- ♦ Dobavitelj mora zagotavljati podporo pri vzdrževanju. (2)

3.1.3 Zahteve glede procesnih parametrov

- ♦ Naprava mora zagotavljati minimalno obodno hitrost 4 mm/min. (3)
- ♦ Resolucija graviranja mora biti minimalno 1200 dpi. (3)
- ♦ Globina graviranja mora biti minimalno 0,6 mm. (3)

3.1.4 Zahteve glede materialov in čiščenja

- ♦ Konstrukcija mora biti toga in primerna za industrijsko uporabo. (2)
- ♦ Površina mora biti gladka in lahka za čiščenje. (1)
- ♦ Izbrani materiali ne smejo reagirati s sredstvi za čiščenje ali razkuževanje. (1, 2)

3.1.5 Zahteve glede zdravja, varnosti in okolja

- ♦ Zvok, ki ga proizvaja naprava, naj bo pod 75 dB (A). (1)
- ♦ Proizvajalec mora zagotavljati skladnost stroja z Direktivo o strojih 2006/42/CE in Direktivo sveta 93/68/EEC. Spremni dokumentaciji mora biti priložen CE-certifikat in naprava mora biti opremljena z oznako CE. (1)
- ♦ Vsi opozorilni znaki ali znaki za nevarnost morajo biti v lokalnem jeziku, torej slovenščini ali označeni s standardnimi piktogrami. (1)
- ♦ Zaščite in varovala morajo zagotavljati, da zaposleni ne more seči čez njih, pod njimi, skozi njih ali okoli njih v nevarno območje stroja. Omogočeno mora biti, da se zaščite in varovala ne morejo zaobiti. (1)
- ♦ Stroj mora biti ozemljen. (1)
- ♦ Naprava mora zahtevati ročni ponovni zagon na kontrolni plošči v primeru, da so zaklenjene zaščitne bariere odprte in ponovno zaprte. Isto velja v primeru električnega izpada. (1)
- ♦ Gumba za izklop v sili ni mogoče onemogočiti. Gumb za izklop v sili mora biti nameščen blizu delovnega prostora operaterja stroja. (1)

- ◆ Dobavitelj je dolžan obvestiti podjetje, če je sestavni del naprave tudi laser razreda 3A, 3B ali 4. Vsi laserji morajo biti označeni z opozorilnim znakom, na katerem so med drugim tudi obvezno navedeni podatki o tipu laserja, o varnostnem razredu laserja in ostale informacije, kot to zahtevata standard ANSI Z136.1 ali standard IEC 60825-1: 2009. (1)
- ◆ Oprema mora biti zasnovana tako, da onemogoči vse potencialne vire nevarnosti, tudi potencialno nakopičenje energije (električna, pnevmatična, hidravlična), ko je naprava zaklenjena v stanju ničelne energije za namen vzdrževanja ali popravila opreme. Enako velja tudi za kondenzatorje in tlak. (1)

3.2 *Stroj Cosmos Laser 1000*

Na podlagi zahtev, definiranih v specifikaciji URS, je bila sprejeta odločitev za nakup stroja za lasersko graviranje klišejev Cosmos Laser 1000, nemškega podjetja AKK GmbH. Stroj omogoča graviranje klišejev z optičnim laserjem do resolucije 5080 dpi in liniature rastra 100 L/cm. Stroj omogoča delovanje med 500 in 1500 W moči in tehnologijo graviranja z enim ali dvema laserskima žarkoma. Stroj je prav tako opremljen z akusto-optičnim modulatorjem, kar omogoča natančno graviranje pri velikih hitrostih. Programska oprema omogoča nastavitve bočnega kota rastrskega stožca in njegove višine. Ker za delovanje ni potreben noben plin, to močno zmanjša stroške delovanja v primerjavi s konvencionalnimi načini izdelave tiskovnih form. (AKK Cosmos-Flexo Broschuere, 2020)

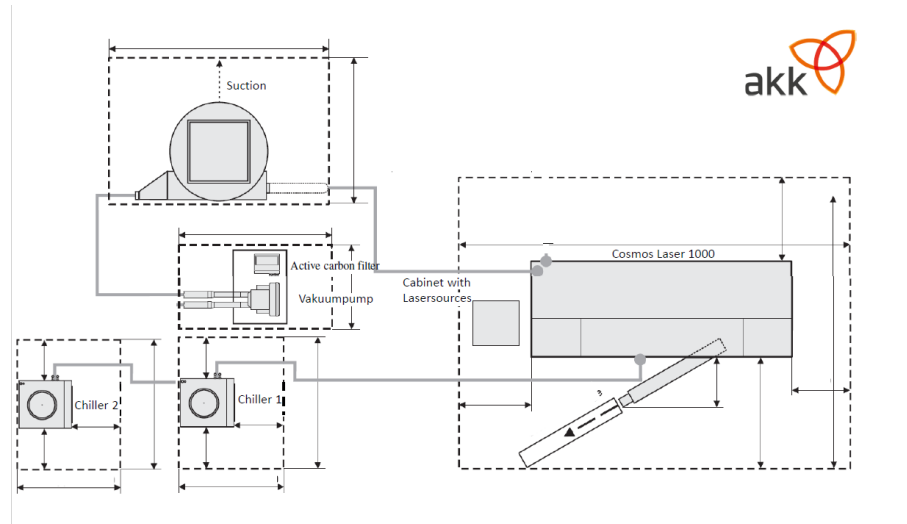


Slika 13: Cosmos Laser 1000

Vir: (<https://www.a-k-k.de/en/products/cosmos-en/cosmos-laser-flexo/>)

3.3 Periferija stroja

Periferijo sestavljajo odsesovalna enota z aktivnim karbonskim filtrom in dve hladilni enoti. Vse skupaj prikazuje spodnja slika.



Slika 14: Stroj in njegova periferija

Vir: (Dokumentacija stroja)

Odsesovalna enota je potrebna, saj med procesom graviranja pride do nastanka finih prašnih delcev, ki jih je potrebno odstraniti iz delovnega območja stroja. Med graviranjem EPDM-plošč nastaja neprijeten vonj, ki ga nevtralizira aktivni karbonski filter. Prav tako je potrebno hlajenje sistema, saj med procesom graviranja prihaja do povišanja temperature. Hlajenje poteka v dveh fazah.

4 AKTIVNOSTI PRED PROCESOM ZAGONA

V tem in naslednjih poglavjih bodo predstavljene aktivnosti, ki so potrebne, da je sistem (z besedo "sistem" v našem primeru mislimo na stroj z vso svojo periferijo) zagnan in kvalificiran v skladu z GMP (Good Manufacturing Practice – dobra proizvodna praksa), GEP (Good Engineering Practice – dobra inženirska praksa) in GDP (Good Documentation Practice – dobra dokumentacijska praksa), kot to zahteva Evropska agencija za zdravila (EMA).

Z vsemi spodaj opisanimi aktivnostmi želimo doseči, da naš sistem deluje kakovostno, zanesljivo in ponovljivo. Obseg in aktivnosti morajo biti sorazmerne s stopnjo tveganja, ki jo sistem predstavlja za kvaliteto končnega izdelka, celovitost podatkov in varnost pacienta. Aktivnosti, ki se izvedejo pred procesom zagona, torej v začetni fazi, so tvorba specifikacije URS, ocena vpliva sistema (SIA) in ocena kakovosti dobavitelja (SQA).

4.1 *Specifikacija URS (User Requirement Specification)*

Specifikacija za naš dotični sistem je opisana že v poglavju 3.1. V tem poglavju bo opisano, kaj vse mora URS vsebovati.

URS opiše uporabnike sistema, tehnične zahteve in regulatorne zahteve, da se izdela načrt sistema, ki zadostuje svojemu predvidenemu namenu. Skladnost vseh navedenih zahtev v URS mora biti testirana med procesom zagona sistema ali med njegovo kvalifikacijo. Če je potrebna sprememba URS po izvedeni IQ (Installation Qualification – kvalifikacija namestitve) in ta sprememba vpliva na CPP (Critical Process Parameters - kritične procesne parametre) in/ali na CQA (Critical Quality Attributes – lastnosti kritične za kakovost), morajo biti vsi kvalifikacijski testi do tega trenutka ponovljeni.

Vse zahteve v URS morajo biti preverljive, dosledne, individualne (ločene ena od druge), popolne in strukturirane tako, da je njihova sledljivost čim bolj enostavna. URS se posodablja skozi celotni življenjski cikel sistema. Od njegovega načrtovanja, razvoja, vzdrževanja in na koncu do njegove razgradnje.

Pri pisanju URS morajo biti upoštevani naslednji kriteriji:

- ♦ Upoštevani morajo biti CPP, CQA, regulatorne zahteve in notranje zahteve podjetja.
- ♦ Opisane morajo biti naloge sistema.
- ♦ Določiti je potrebno zahteve, ki jih mora sistem dosegati, da ta služi svojemu namenu.

- ♦ Zahteve morajo biti specifične in merljive, da je omogočeno njihovo preverjanje med procesom zagona in kvalifikacije (test za preverjanje zahteve mora biti opisan v posamezni fazi zagona ali kvalifikacije, postavljeni morajo biti kriteriji sprejemljivosti).
- ♦ Vsebovati mora zahteve glede celovitosti podatkov, hranjenja podatkov, opozorilnih alarmov.
- ♦ Vsaka zahteva mora biti identificirana kot edinstvena, da je omogočena sledljivost in je pripisljiva kot kritična za kakovost končnega izdelka, celovitost podatkov ali varnost pacienta.
- ♦ Zahteve, ki direktno vplivajo na kakovost končnega izdelka, celovitost podatkov in varnost pacienta, morajo biti označene kot kritične. Te zahteve se preverijo med procesom kvalifikacije. Ostale zahteve s posrednim vplivom ali brez njega se preverijo ali med procesom zagona ali procesom kvalifikacije.

Ko je URS dokončno formirana, je ta predana v pregled in potrditev s strani QA (Quality Assurance).

4.2 Ocena vpliva sistema (SIA – System Impact Assessment)

S SIA-dokumentom identificiramo in dokumentiramo, ali bo načrtovani sistem imel direkten vpliv, posreden vpliv ali pa bo brez vpliva na kakovost končnega izdelka, celovitost podatkov in varnost pacienta. Če je kateri izmed kriterijev, ki se upoštevajo pri ocenjevanju vpliva, označen z DA, se sistem smatra kot sistem z direktnim vplivom na kakovost končnega izdelka, celovitost podatkov in varnost pacienta. Pri ocenjevanju vpliva si postavimo naslednja vprašanja:

- 1) Ali ima sistem direkten kontakt z izdelkom in ali lahko ta kontakt vpliva na kvaliteto končnega izdelka in/ali predstavlja tveganje za pacienta?
- 2) Ali sistem vsebuje komponente ali izvaja funkcije, ki služijo temu, da so dosežene procesne zahteve (to vključuje tudi kritične procesne parametre) in ne obstaja noben drug sistem z direktnim vplivom za verifikacijo kritičnih procesnih parametrov in ostalih procesnih zahtev?
- 3) Ali sistem zagotavlja pomožno snov, proizvaja sestavino ali topilo in kvaliteta le-tega lahko vpliva na kakovost končnega izdelka in/ali predstavlja tveganje za pacienta?
- 4) Ali se sistem uporablja za čiščenje, razkuževanje ali sterilizacijo in nepravilno delovanje sistema pomeni neustrezno čiščenje, razkuževanje ali sterilizacijo in to predstavlja tveganje za pacienta in/ali je to kritično za kakovost končnega izdelka?

- 5) Ali sistem vzpostavlja primerno okolje (npr. čiste prostore, nadzorovanje temperature, tlaka, vlage, zagotavljanje čistega zraka ... in so ti parametri del kritičnih procesnih parametrov) za proces in okvara tega sistema predstavlja tveganje za pacienta in/ali je to kritično za kakovost končnega izdelka?
- 6) Ali sistem zagotavlja zaščito izdelka in okvara tega sistema predstavlja tveganje za pacienta in/ali kakovost končnega izdelka?
- 7) Ali sistem zagotavlja identifikacijske informacije končnega izdelka (npr. serijska številka, rok uporabe, zaščita pred ponaredki)?
- 8) Ali sistem ustvarja, obdeluje in/ali hrani elektronske GMP-podatke?

Po zgoraj opisanih kriterijih je bil naš sistem kvalificiran kot sistem z direktnim vplivom na kakovost končnega izdelka, celovitost podatkov in varnost pacienta. Če že obstaja sistem, ki je identičen novemu sistemu, se lahko pri tem sklicujemo na že obstoječ SIA in le-tega ni potrebno ponovno izdelati.

4.3 Ocena kakovosti dobavitelja (SQA – Supplier Quality Assessment)

Namen ocene dobavitelja je, da se vzpostavi zaupanje v dobavitelja, v njegov sistem zagotavljanja kakovosti in da se zagotovi ustrezno načrtovanje sistema, testiranje in spoprijemanje s spremembami ter da se zagotovi, da je dobaviteljeva dokumentacija natančna, celovita in nedvoumna. Ocena dobavitelja je del procesa izbiranja najustreznejšega dobavitelja. Dobra inženirska praksa je, da se oceni dobaviteljeva zmogljivost, da dostavi ustrezno opremo, jo testira in dokumentira sistem, ki ga zagotavlja in da zagotovi skladnost z zahtevami in specifikacijami.

Nekatera dobaviteljeva dokumentacija se lahko uporabi med procesom zagona in kvalifikacije sistema in se tako ta proces preverjanja kritičnih parametrov in zahtev olajša. Odločitev in utemeljitev za to morata biti sprejeti na podlagi sistema proizvodnje in primernosti sistema zagotavljanja kakovosti dobavitelja. Odločitev in utemeljitev morata biti dokumentirani v planu kvalifikacije in potrjeni s strani lastnika sistema in QA.

Na podlagi ocene dobavitelja se odločimo, ali je nek dobavitelj primeren ali ne. Vsi dobavitelji morda ne delujejo v okviru GMP-ja, zato je potrebno pomanjkljivosti pravočasno prepoznati in vzpostaviti učinkovite ukrepe, da se jih odpravi in da je zagotovljeno vsem zahtevam GMP. Če je potrebno zagotoviti izobraževanje zaposlenih dobavitelja glede GMP, je to definirano v oceni dobavitelja.

V oceni dobavitelja se zberejo interne informacije, ki so že na razpolago o določenem dobavitelju, kot so na primer prejšnje ocene dobavitelja, informacije o projektih, pri katerih je dobavitelj že sodeloval in podobne informacije, na podlagi katerih lahko ocenimo njegovo sposobnost in ustreznost. Ocena dobavitelja je potrebna, ko ima oprema direkten vpliv na kakovost izdelka, celovitost podatkov in varnost pacienta, in če dobavitelj ni bil uspešno ocenjen v zadnjih petih letih.

5 PROCES ZAGONA SISTEMA

Zagon je niz planiranih aktivnosti, ki jih opravimo, da zagotovimo, da bo sistem v obratovanju dosegel svoj zastavljen predviden namen. Zahteve, definirane v URS, sistemov s posrednim vplivom ali brez vpliva na kakovost končnega izdelka, celovitost podatkov in varnost pacienta, morajo biti testirane med procesom zagona. Nekritične zahteve definirane v URS, sistemov z direktnim vplivom, se testirajo med procesom zagona in jih ni potrebno ponovno testirati med procesom kvalifikacije. Če je planirano, da bodo kritične zahteve testirane v FAT in/ali SAT in vključene v proces kvalifikacije, mora biti ta strategija jasno opredeljena v planu kvalifikacije in odobrena s strani QA pred začetkom izvajanja procesa zagona sistema. Zagotovljeno mora biti, da so vse zahteve, testirane med procesom zagona, sledljive k ustreznim testom. Torej, da vemo, s katerim testom smo testirali katero zahtevo. To je definirano v matrici sledljivosti (TM – Traceability Matrix) in/ali v FRA (Functional Risk Assessment). Med procesom zagona bomo sistem preizkusili tako, da zagotovimo, da bo le-ta deloval zanesljivo, varno in da bo vzdrževal specifične lastnosti na želeni delovni ravni.

5.1 Factory Acceptance Test (FAT)

FAT se lahko izvede na lokaciji dobavitelja v sodelovanju s predstavnikom podjetja, da se zagotovi ustrezen sestav in pravilno delovanje, preden se sistem dostavi podjetju. Vse specifikacije izvedenih testov morajo biti pred samo izvedbo testa odobrene s strani podjetja. To ni nujno potrebno, če je to opisano in utemeljeno v planu kvalifikacije, odvisno od sistema.

5.2 Site Acceptance Test (SAT)

SAT se izvede ob dostavi sistema v sodelovanju z dobaviteljem. Test zagotovi dokumentirane dokaze, da sistem dosega zahtevane tako vse statične kot tudi funkcionalne zahteve. SAT se lahko tudi smatra kot zagon sistema. Vsi SAT-protokoli, ki jih zagotavlja proizvajalec, morajo biti odobreni s strani podjetja, razen če je to drugače opisano in utemeljeno v planu kvalifikacije. Za sisteme z direktnim vplivom na kakovost končnega izdelka, celovitost podatkov in varnost pacienta je sprejemljivo, da se začnejo izvajati testi kvalifikacije (kvalifikacija namestitve, kvalifikacija delovanja) med izvajanjem SAT.

5.3 Zagon

Zadnja faza procesa zagona je sam zagon sistema. V tej fazi se pregleda, ali še katera izmed zahtev, definiranih v URS, ni bila testirana med izvajanjem FAT-testov in SAT-testov. Če je potrebno, se definirajo še dodatni testi, ki jih je potrebno opraviti pred samim zagonom.

Pred zagonom je potrebno zagotoviti, da je bilo upoštevano naslednje:

- ♦ da so potrjeni vsi varnostni načrti, postopki in da je osebje odgovorno za zagon sistema po le-teh izobraženo;
- ♦ da je bil pred zagonom opravljen varnostni pregled;
- ♦ da je ekipa, odgovorna za zagon, opravila kompletno verifikacijo konstrukcije sistema;
- ♦ da so vsi vpleteni v izvedbo zagona izobraženi po primernih postopkih, navodilih in načelih dobre dokumentacijske prakse;
- ♦ da so potrjeni rezultati FAT-testov, vključno z ugotovljenimi pomanjkljivostmi;
- ♦ da so pred izvedbo SAT-testov potrjene vse SAT-specifikacije;
- ♦ da so vsi potrebni instrumenti za izvedbo procesa zagona na voljo in so ustrezno kalibrirani.

Pred začetkom izvajanja kakršnih koli aktivnosti, povezanih z zagonom, je potrebno generirati specifikacije posameznih testov. Spodaj so navedeni primeri nekaterih testnih zahtev:

- ♦ verifikacija namestitve opreme in instrumentov,
- ♦ testiranje tesnosti in tlaka,
- ♦ preverjanje električnih inštalacij,
- ♦ verifikacija povezav sistema z ostalimi vmesniki,
- ♦ preverimo, da so kontrolne točke pravilno naravnane in da delujejo v okviru specifikacij;
- ♦ potrdimo naziv in verzijo programske opreme;
- ♦ preverimo obnašanje sistema ob izpadu električne energije in ponovni priključitvi na njo;
- ♦ preverimo, ali alarmi in varnostne zapore delujejo primerno;
- ♦ preverimo, ali si zaporedje delovnih operacij sledi, kot je pričakovano;
- ♦ preverimo, da so delovni parametri kontrolirani znotraj specifikacij;
- ♦ preverimo, da različne komponente znotraj sistema opravljajo svoje naloge (npr. ventilatorji, tuljave, mešalniki, črpalke ...);
- ♦ preverimo, da so nameščeni vsi potrebni filtri in da ti opravljajo svojo nalogo.

6 PROCES KVALIFIKACIJE SISTEMA

6.1 Odstopanja in pomanjkljivosti

Odstopanje je definirano kot odstopanje od potrjene specifikacije kvalifikacijskega testa med njegovim izvajanjem. Kot primer lahko navedemo nedoseganje prej definiranih kriterijev sprejemljivosti, odstopanje kritičnih procesnih parametrov in lastnosti, kritičnih za kakovost, ki ne morejo biti popravljene. Odstopanje je definirano tudi kot sprememba kriterijev sprejemljivosti med izvajanjem kvalifikacije, kar ima vpliv na prvotni URS. Vsi odstopi morajo biti dokumentirani, oceniti je potrebno njihov vpliv in izvedena mora biti raziskava vzroka, ki je privedel do odstopa. Prav tako je potrebno za vsak odstop predpisati korektivne ukrepe, da se podobni odstopi preprečijo za v prihodnje. Odstope lahko sprejmemo, če ni potrebno predpisati nobenih korektivnih ukrepov ali pa ti vodijo v novo kvalifikacijo ali ponovno testiranje z revidiranim obsegom kvalifikacije. V vsakem primeru morajo biti vsi povezani načrti, testi in dokumentacija primerno ocenjeni, posodobljeni in potrjeni. Odstope, ugotovljene po OA-odobritvi in predaji sistema njegovemu lastniku v uporabo, je potrebno dokumentirati, oceniti njihov vpliv in raziskati njihov vzrok v aplikaciji za obvladovanje odstopov.

Pomanjkljivost je definirana kot neskladje ali težava, ki se pojavi v fazi načrtovanja, konstruiranja, zagona ali kvalifikacije sistema. Pomanjkljivost mora biti dokumentirana, vodena in rešena tako, da je sistem skladen s prvotnim obsegom URS. Za pomanjkljivosti, ki jih ni mogoče odpraviti v obsegu prvotnega URS, je potrebno odpreti odstop in ga od tu naprej voditi kot odstopanje. Pomanjkljivosti so zabeležene v kvalifikacijski in zagonski dokumentaciji pri posamezni fazi procesa, pri kateri se je pomanjkljivost pojavila.

6.2 Obvladovanje sprememb

Obvladovanje sprememb po načelih dobre proizvodne prakse je pomembno vse od začetnih faz projekta, kot je na primer potrjevanje za kakovost pomembne načrtna dokumentacije pa vse do sproščanja sistema v uporabo v GMP-okolju. Vse spremembe morajo biti ocenjene in potrjene s strani strokovnjaka za določeno področje, vodje projekta, če je to potrebno, in s strani QA. Za manjše napake, kot so pravopisne napake in napačni vnosi podatkov, je dovoljeno, da se te popravijo ročno na samem dokumentu. Zraven popravka so potrebni podpis osebe, ki je spremembo opravila, datum spremembe in kratek opis in utemeljitev, zakaj je bila sprememba izvedena.

6.3 Splošni plan kvalifikacije (MQP – Master Qualification Plan)

Glede na kompleksnost projekta je izdelan splošni plan kvalifikacije, ki definira splošno strategijo in potek procesa kvalifikacij sistema. V njem je definirana tudi tako imenovana strategija vključevanja zagonskih aktivnosti za sisteme z direktnim vplivom. To pomeni, da so nekatere aktivnosti iz procesa zagona vključene v kvalifikacijo in jih ni potrebno ponovno izvajati. V splošnem planu kvalifikacije je lahko prav tako definiran tako imenovan skupinski oziroma družinski pristop za identično opremo. Torej, da za identične sisteme ni potrebno ponavljati kvalifikacije za vsak sistem posebej. V njem so predpisani izobraževanja, po katerih mora biti izobraženo osebje, ki izvaja kvalifikacijo, in splošni operativni postopki.

6.4 Plan kvalifikacije (QP – Qualification Plan)

Plan kvalifikacije definira posamezne korake, ki jih je potrebno izvesti tekom kvalifikacije. QP mora biti potrjen, preden se začnejo izvajati testi kvalifikacije. Za sisteme posamezen QP ni potreben, če so vse potrebne informacije že zajete v MQP. Plan kvalifikacije prav tako ni potreben za preproste sisteme, če so potrebne informacije zajete v protokolih IQ- in OQ-testov. Običajno OQ-faza kvalifikacije sledi IQ-fazi, vendar pa v nekaterih primerih lahko ti dve fazi združimo v IOQ. Ta pristop mora biti definiran v planu kvalifikacije. Pri tem pristopu formalno sproščanje sistema iz faze-IQ v fazo-OQ ni potrebno. Če se bodo izvajala testiranja kritičnih uporabniških zahtev iz URS, v fazi procesa zagona sistema in bo to vključeno v faze kvalifikacije, morata biti opisana obseg (dokumentacija in izvedeni testi) in splošna strategija vključevanja v planu kvalifikacije in to mora biti potrjeno s strani QA. V primeru da uberemo družinski pristop kvalifikacije podobnih sistemov, mora biti podana ocena podobnosti. V njej se upoštevajo načrt sistema, specifikacije, delovanje, funkcionalnost sistema, konfiguracija in način vzdrževanja sistema. V tem primeru mora biti IQ izveden na vsakem posameznem sistemu, OQ in pa PQ pa sta reducirana. Plan kvalifikacije vsebuje naslednje podatke:

- ◆ splošni opis sistema,
- ◆ vloge in odgovornosti pri procesu kvalifikacije,
- ◆ sklice na relevantne standardne operativne postopke,
- ◆ povezave z drugimi sistemi ali skupinami sistemov,
- ◆ pristop h kvalifikacijskim aktivnostim, vključno z obsegom sodelovanja tretjih strank pri kvalifikacijskih aktivnostih,
- ◆ definirano časovnico posameznih kvalifikacijskih faz in testov,
- ◆ odvisnosti kvalifikacijskih aktivnosti projekta s kvalifikacijskimi aktivnostmi drugih projektov, sinhroniziranje aktivnosti,

- ♦ pregled kriterijev sproščanja različnih korakov kvalifikacije (npr. definirati sproščanje, ko se testi IQ in OQ-faze kvalifikacije izvajajo že med FAT/SAT-fazo zagona, definirati kriterija sproščanja sistema, ko je ta v interakciji z drugimi sistemi),
- ♦ identificirati je potrebno postopke, ki jih je potrebno pripraviti, da se omogoči primerno delovanje in vzdrževanje sistema. To vključuje tudi seznam potrebne dokumentacije.

6.5 Ocena tveganja (FRA – Functional Risk Assessment)

Na podlagi URS je izdelana ocena tveganja za kritične zahteve, relevantne za kakovost izdelka, celovitost podatkov in varnost pacienta. FRA je del testne dokumentacije, zato mora biti odobrena, preden je odobrena kvalifikacijska dokumentacija. Če bo v proces kvalifikacije vključena tudi dokumentacija dobavitelja, mora biti kreirana FRA, da se zagotovi, da so bile vse kritične zahteve primerno testirane in da se pripravijo interna testna dokumentacija in operativni postopki, če je to potrebno. Če so v fazi nastajanja FRA kakšne dodatne ugotovitve ali zahteve, vezane na kakovost končnega izdelka, celovitost podatkov in varnost pacienta, je potrebno URS ustrezno revidirati in obratno. V FRA se definirajo ukrepi za zmanjšanje tveganja. Ti ukrepi definirajo obseg kvalifikacije in kriterije sprejemljivosti za teste, izvedene med procesom kvalifikacije in morajo biti odobreni pred samim začetkom testiranja. V oceni tveganja se navede, v kateri fazi ali v katerem splošnem operativnem postopku bo posamezna zahteva testirana ali opisana. Oceni se možnost, da pride do napake, vpliv in verjetnost, da to napako zaznamo, ter vpliv le-tega na kritične točke GMP-ocene tveganja za posamezne kritične zahteve ob upoštevanju korektivnih ukrepov.

6.6 Ocena tveganja kritičnih točk (SRA – Sensor Risk Assessment)

SRA se izvede, da se identificirajo kritične točke procesa in se določijo potrebne aktivnosti za kalibracijo. SRA zbira in primerja vse potrebne podatke, da se definirajo parametri kalibracije.

6.7 Matrica sledljivosti (TM – Traceability Matrix)

Matrica sledljivosti je standardno orodje, ki nam omogoča sledenje načrtne in testne dokumentacije nazaj do ustreznih uporabniških zahtev, definiranih v URS. Matrica sledljivosti je zahtevana za vse sisteme, tako za tiste z direktnim vplivom kot tudi za tiste s posrednim vplivom ali brez njega na kakovost končnega izdelka, celovitost podatkov in varnost pacienta. Je podlaga dobre inženirske prakse.

6.8 Izvedba kvalifikacijskega testiranja

Izvedba kvalifikacije se dokumentira na odobreno specifikacijo testa in/ali na odobreno tehnično dokumentacijo. Vsa kritična oprema za merjenje in monitoring, ki se uporablja med

procesom kvalifikacije, mora imeti unikatno oznako, iz katere je moč določiti, s katero napravo je bila določena vrednost izmerjena. Vsa oprema mora biti zabeležena v testni dokumentaciji in priloženi morajo biti certifikati kalibracij. Ko se sistem sprošča iz ene faze kvalifikacije v drugo (npr. iz IQ v OQ), se dokončen status, zapisan v testni dokumentaciji oziroma specifikaciji, preveri, oceni in povzame. Pred sproščanjem sistema iz ene faze kvalifikacije v drugo se mora oceniti vpliv vseh zaznanih pomanjkljivosti in odstopov v posamezni fazi kvalifikacije. Vsi odstopi morajo biti navedeni v dokumentaciji za sproščanje. Del te dokumentacije mora biti tudi seznam ugotovljenih pomanjkljivosti in specifikacije izvedenih testov v posamezni fazi kvalifikacije. QA pregleda in odobri sproščanje iz ene faze v drugo.

6.8.1 Kvalifikacija načrta sistema (DQ – Design Qualification)

V tej fazi kvalifikacije se preveri, da so bile pri načrtovanju sistema upoštevane vse kritične zahteve, ki so navedene v URS in da je sistem kot tak primeren, da služi svojemu namenu. Opravi se v končni fazi načrtovanja, ko je že na voljo ustrezna dokumentacija (npr. tehnične risbe, električni načrt naprave ...). Ta dokumentacija se pregleda in primerja z zahtevami, navedenimi v URS, in v primeru, da je načrt sistema ustrezen, se le-ta odobri in sprosti v naslednjo fazo kvalifikacije.

6.8.2 Kvalifikacija namestitve sistema (IQ – Installation Qualification)

Z kvalifikacijo namestitve preverimo in dokažemo, da je nameščen sistem skladen s kritičnimi zahtevami, zapisanimi v specifikaciji URS in ocenjenimi v FRA. Preverimo pravilno namestitev komponent, sestavnih delov, različne opreme in različnih priključkov (npr. na električno energijo, na sistem za komprimiran zrak ...) v primerjavi s tehničnimi načrti in specifikacijami. Prav tako preverimo in primerjamo zahteve glede upravljanja, delovanja in vzdrževanja sistema z navodili dobavitelja. Preverimo, če so bile te zahteve uporabnika upoštevane in če delujejo v praksi. V tej fazi kvalifikacije preverimo tudi kalibracijo instrumentov, ki so kritični za kakovost končnega izdelka. Preveri se tudi izbira materiala konstrukcije sistema, vključno s certifikati materialov, posredovanih s strani dobavitelja. Prav tako se testira nameščena programska oprema.

6.8.3 Kvalifikacija sistema v delovanju (OQ – Operational Qualification)

Z OQ preverimo in dokažemo, da sistem deluje, kot je predvideno skozi ves deloven proces in to v skladu s kritičnimi točkami, definiranimi v specifikaciji URS in ocenjenimi v FRA. Kritični parametri oziroma operacije se testirajo v pogojih normalnega delovanja sistema. Nastavitve parametrov med kvalifikacijo delovanja sistema se dokumentirajo v testni dokumentaciji. Prav tako testiramo tudi spodnje in zgornje omejitve delovanja in tako imenovane worst-case pogoje.

V tej fazi kvalifikacije se potrdi, da so izdelani in izdani vsi splošni operativni postopki, plani preventivnega vzdrževanja, dnevniki dogodkov, načrti usposabljanja osebja itd.

6.8.4 Kvalifikacija učinkovitosti sistema (PQ – Performance Qualification)

S PQ potrdimo, da sistem in pomožni sistemi delujejo učinkovito in ponovljivo glede na predviden delovni proces. Normalno PQ sledi IQ in OQ, v nekaterih primerih pa je primerno, da se PQ izvede skupaj z OQ ali validacijo procesa. Tak pristop mora biti opisan in utemeljen v planu kvalifikacije. Testiramo uporabo proizvodnih materialov, kvalificirane nadomestke ali testne produkte, ki se dokazano obnašajo enakovredno originalom ob normalnih delovnih pogojih in tudi tako imenovanih worst-case pogojih. Določena mora biti frekvenca vzorčenja, ki potrdi procesno kontrolo kot ustrezno. S testiranjem moramo pokriti celoten delovni proces.

6.9 Kvalifikacijsko poročilo (QR – Qualification Report)

Kvalifikacijsko poročilo se kreira za vsak kvalificiran sistem, da se povzamejo vse kvalifikacijske aktivnosti in pripadajoči rezultati. V primeru, da je bil izdelan splošni kvalifikacijski plan, je prav tako potrebno izdati splošno kvalifikacijsko poročilo. V primeru, da so v njem zajete vse zahtevane informacije, izdaja kvalifikacijskega poročila ni potrebna. Poročilo mora vsebovati končni sklep kvalifikacije na začetku poročila, iz katerega je jasno razvidno, ali je bil sistem uspešno ali neuspešno kvalificiran za predvideno uporabo. Kvalifikacijsko poročilo mora prav tako vsebovati tudi splošni opis sistema, povzetek kvalifikacijskih aktivnosti, povzetek odstopov, pomanjkljivosti in sprememb, povezane splošne operativne postopke, izvedena usposabljanja osebja in pa potrdilo, da je sistem naveden na seznamu inventarja z vsemi potrebnimi informacijami.

6.10 Predaja sistema

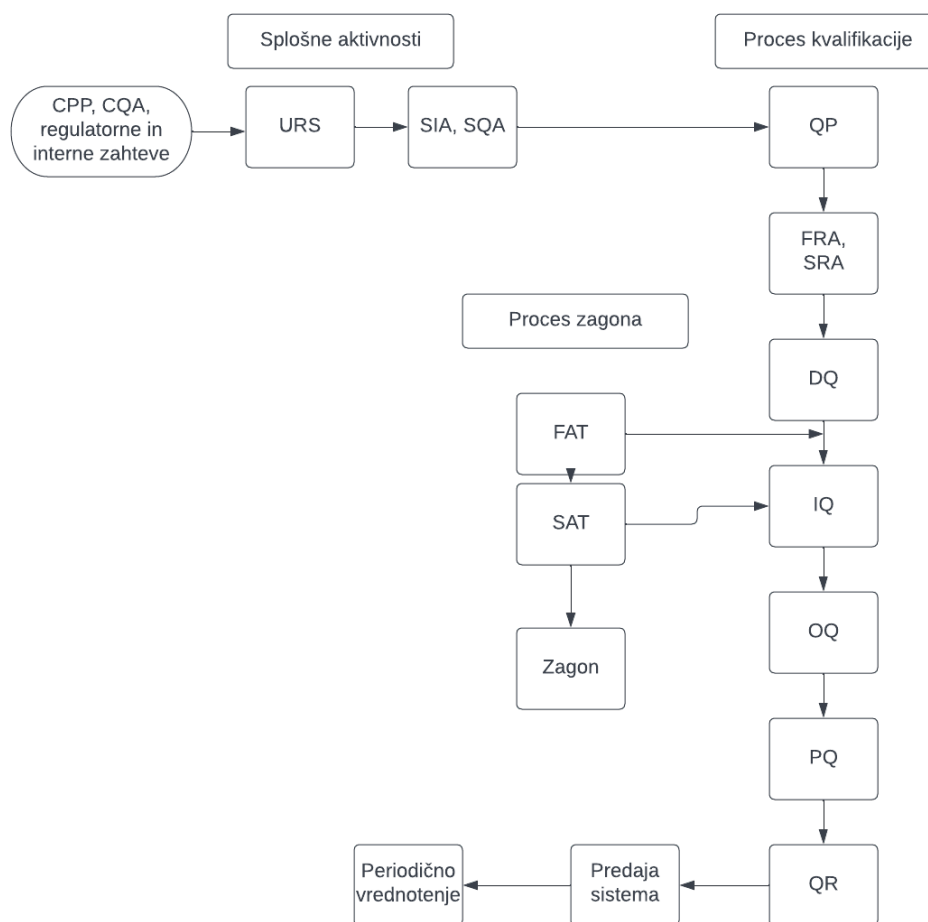
V tej fazi pride do predaje sistema od projektne ekipe do lastnika sistema. Za sisteme z direktnim vplivom je strategija predaje opisana v planu kvalifikacije (npr. do predaje sistema pride po zaključenih aktivnostih PQ). Za sistema s posrednim vplivom ali brez njega se predaja sistema lastniku sistema odvije, ko so zaključene vse aktivnosti procesa zagona in so le-te potrjene s strani lastnika sistema in ko so vzpostavljeni protokoli za rutinsko vzdrževanje in kalibracijo.

6.11 Periodično ponovno vrednotenje kvalificiranih sistemov

Periodično ponovno vrednotenje sistemov je potrebno, da se potrdi, ali je sistem še vedno kvalificiran in kot tak primeren za uporabo v GMP-okolju. Vsi sistemi so kategorizirani na podlagi njihovega vpliva na kakovost končnega izdelka, celovitost podatkov in varnost

pacienta. Periodičnemu vrednotenju je zadoščeno s ponovno rekvalifikacijo, periodičnim pregledom sistema, monitoringom učinkovitosti ali pa s kombinacijo vseh naštetih aktivnosti. Za nekatere sisteme je regulatorno zahtevana rekvalifikacija, da se potrdi ustrezno delovanje sistema. Če je vzpostavljeno rutinsko spremljanje učinkovitosti, dodaten periodični pregled ni potreben, za vse ostale sisteme pa je zahtevan. Frekvenca vrednotenja se določi na podlagi vpliva, ki ga sistem predstavlja za kakovost končnega izdelka, celovitost podatkov in varnost pacienta. Formirane so naslednje kategorije, ki določijo frekvenco periodičnega vrednotenja:

- ♦ Kategorija 0: sistemi katerih delovanje se spremlja z rutinskim spremljanje učinkovitosti. Dodaten periodični pregled ni potreben.
- ♦ Kategorija 1: sistemi, ki so podvrženi regulatorno zahtevani re-kvalifikaciji. Dodaten periodični pregled ni potreben.
- ♦ Kategorija 2: sistemi, ki se uporabljajo v kritičnih fazah proizvodnega procesa in so v neposrednem stiku z izdelkom. Zahtevan je periodični pregled vsaka 3 leta.
- ♦ Kategorija 3: vsi ostali sistemi. Zahtevan je periodični pregled vsakih 5 let.



Slika 15: Proces implementacije stroja

Vir: (Lasten)

7 PROCES NAROČANJA, PREVZEMA IN PREVZEMNE KONTROLE KLIŠEJEV

7.1 Trenutno stanje procesa

Z lansiranjem delovnega naloga se pojavi potreba po klišeju, oddelek nabave kreira naročilnico (PO – Purchase Order) in jo posreduje dobavitelju. Prav tako so dobavitelju klišejev posredovane njihove predloge. Predloge je potrebno poslati vsakič, ko je kreirana nova šifra klišeja in vsakič, ko je izdana nova verzija že obstoječe šifre. Predloge so potrjene s strani države, zato je pomembno, da so klišeji izdelani po najnovejši verziji in da je tako končni izdelek izdelan v skladu z zahtevami posamezne države. Dobavitelj ima po prejemu naročila deset dni časa, da kliše izdela in ga dostavi na lokacijo podjetja.

Ko kliše fizično prispe na lokacijo, ga prevzemnik v skladišču sistemsko prevzame in mu dodeli status CREATED. Prav tako opremi kliše z interno identifikacijsko nalepko. Ob prevzemu se mu dodeli interna kontrolna številka, pod katero je voden skozi celotni življenjski cikel. Prevzemu klišeja sledi proces vzorčenja. Osnovo za vzorčenje predstavlja metoda po ANSI/ASQ Z1.4-2003. Izhodišče standarda predstavlja sprejemljiva raven kakovosti (AQL – Acceptable Quality Limit), to pomeni delež slabih proizvodov v seriji, ki jih je kupec še pripravljen sprejeti. Vzorči se lahko po normalnem, poostrenem ali reduciranim nivoju, kar pa je odvisno od rezultatov predhodnih dobav istega dobavitelja in statusa proizvajalca (ali je ta potrjen ali pa odobren). Vzorčevalec med procesom vzorčenja preveri stanje pošiljke, in sicer čistost pakirnih enot, nepoškodovanost pakirnih enot, oznake proizvajalca, kot so na primer naziv proizvajalca, šifra materiala, serija oziroma delovni nalog, naziv in količina. Prav tako primerja podatke na zahtevku za vzorčenje in na interni identifikacijski nalepki s proizvajalčevo identifikacijsko nalepko. Pregledan material označi z ustrezno nalepko in vzorce skupaj s pripadajočo dokumentacijo (zahtevek za vzorčenje, certifikat kakovosti in ostala dokumentacija) preda oddelku kakovosti. Sistemsko se materialu dodeli status SAMPLE DRAWN.

Ko se kliše preda oddelku kakovosti, se ta najprej sistemsko prevzame in se mu dodeli status SAMPLE RECEIVED AT LAB, da se lahko začnejo izvajati analize. Da se zadosti zahtevam dobre dokumentacijske prakse, se pregleduje samo en kliše naenkrat, da se prepreči pomešanje dokumentacije. Prva in najpomembnejša je analiza teksta na klišeju. Ta se izvede na enem izmed priloženih odtisov. Tekst se preveri s programsko opremo, ki primerja skeniran odtis s prvotno predlogo klišeja. Temu sledi fizična kontrola klišeja. Pregleda in preveri se, ali je

klišeju priloženo vse potrebno za izvedbo analize (sam kliše, odtis klišeja, zahtevek za vzorčenje, certifikat kakovosti in poročilo analize teksta), videz klišeja, njegove dimenzije, ustreznost kod, debelina, globina jedkanja in variabilni podatki končnega izdelka na klišeju, kot so serija, datum proizvodnje in rok uporabe. Poleg ustreznosti preveri tudi format zapisa variabilnih podatkov. Pregledu klišeja sledi njegovo sproščanje za uporabo v proizvodnji. Obseg kontrole je odvisen od statusa dobavitelja, ali je ta odobren ali potrjen in od števila dobav klišejev na posamezno šifro.

7.2 Stanje po implementaciji proizvodnje klišejev na lokaciji

Z implementacijo izdelave klišejev na lokaciji se bo optimiziral proces pošiljanja predlog dobavitelju, saj bodo le-te ob kreiranju nove šifre klišeja že v bazi podatkov in skladno s planom pakiranja se bo optimiziral tudi plan izdelave klišejev. Naročilo se ne bo kreiralo več na podlagi PO, saj sistem tega ne dopušča, ker sta v tem primeru naročnik in proizvajalec ena in ista pravna oseba. Naročilo se po kreiralo na podlagi procesnega naloga, kot je to praksa v proizvodnji. Tako bo proces nabave klišejev hitrejši in bolj učinkovit. Prav tako se bodo skrajšali dobavni roki, saj bo stroj za izdelavo klišejev v dveh izmenah zadostil dnevnim potrebam lokacije. Stroj lahko izdela osem klišejev naenkrat na en delovni nalog, izdelava enega delovnega naloga pa traja približno 2 uri.

t_{DN} – čas trajanja enega delovnega naloga (2 h)

n_{DN} – število izdelanih klišejev na en delovni nalog (6 KL)

N_{iz} – število izmen na dan (2 izmeni)

$N_{DN/iz}$ – število delovnih nalogov na eno izmeno

N_{DN} – število klišejev, izdelanih na en delovni nalog

N_{KL} – število izdelanih klišejev na dan

$$N_{DN/iz} = \frac{8}{t_{DN}} = \frac{8 \text{ h}}{2 \text{ h}} = 4 \quad (7.1)$$

$$N_{DN} = N_{DN/iz} \cdot n_{DN} = 4 \cdot 6 \text{ KL} = 24 \text{ KL} \quad (7.2)$$

$$N_{KL} = N_{DN} \cdot N_{iz} = 24 \text{ KL} \cdot 2 = 48 \text{ KL} \quad (7.3)$$

Po izračunih bo stroj izdelal 48 klišejev na dan, kar zadostuje dnevnim potrebam lokacije po klišejih in se tako dobavni rok zmanjša na dva delovna dneva.

Ko bo izdelava klišaja končana, bo oseba, odgovorna za izdelavo klišajev, le-te takoj spravila na stanje v sistemu in jim podelila status CREATED. Prav tako bo ta oseba kliše opremila z interno identifikacijsko nalepko. S tem načinom bomo odvzeli dve aktivnosti prevzemniku v skladišču: že prej omenjeno opremljanje z nalepkami in čas vzorčenja klišajev, saj mu ne bo potrebno preverjati proizvajalčevih oznak. Tako bo preveril samo stanje pošiljke in nepoškodovanost pakirne enote. Sistemsko mu bo podelil status SAMPLE DRAWN.

S predlagano optimizacijo se bo prav tako zmanjšal obseg prevzemne kontrole. Natančen sistem prevzemne kontrole še ni dokončno definiran, zato je v nadaljevanju opisan trenutno predlagan proces, ki je skladen z GMP-smernicami, ki jim proces mora zadostovati. Ob prevzemu klišaja na oddelek kakovosti se bo temu podelil sistemski status SAMPLE RECEIVED AT LAB. Kontrola teksta se bo še vedno izvajala, saj ta analiza predstavlja osnovo prevzemne kontrole. Veliko časa se bo prihranilo pri pregledu dokumentacije: klišaju ne bo priložen certifikat kakovosti, prav tako ne bo potrebno preverjati podatkov, kot so naziv in lokacija proizvajalca ter status proizvajalca. Preverjanje ostalih karakteristik, kot so dimenzije, debelina in globina jedkanja, še ni točno določeno. Prav gotovo bo preverjanje katere izmed karakteristik izpadlo. Tako se bo optimiziralo tudi pripravljanje planov kontrole.

Tabela 1: Tabela časovnih opredelitev aktivnosti na enoto klišaja

AKTIVNOST	t _{pred} [min]	t _{po} [min]
PREVZEM	5	0
VZORČENJE	5	3
PREVZEMNA KONTROLA	16	12
SKUPAJ	26	15

Vir: (Lasten)

Na dan na lokacijo prispe približno 20 klišajev, kar pomeni, da se je pred implementacijo izdelave klišajev na lokaciji skupno porabilo 520 min za vse zgoraj naštetih aktivnosti, po implementaciji pa se bo ta čas zmanjšal na 300 min. Pri izračunu vzamemo, da enota 1 FTE predstavlja 7 delovnih ur oziroma 420 min. Tako dobimo naslednje rezultate:

Izračun FTE pred implementacijo

$$x_{pred} = \frac{\text{skupni porabljen čas}}{\text{ena enota FTE}} = \frac{520 \text{ min}}{420 \text{ min}} = 1,24 \quad (7.4)$$

Izračun FTE po implementaciji

$$x_{po} = \frac{\text{skupni porabljen čas}}{\text{ena enota FTE}} = \frac{300 \text{ min}}{420 \text{ min}} = 0,71 \quad (7.5)$$

$$\Delta x = x_{pred} - x_{po} = 1,24 - 0,71 = 0,53 \text{ (7.6)}$$

Po izračunih vidimo, da smo z implementacijo lastne proizvodnje prihranili čas za 0,53 FTE.

Poleg prihranjenega časa se bo znižala tudi cena klišeja. Pri računanju cene so bili upoštevani nabavna cena surovca na enoto klišeja, strošek amortizacije, strošek vzdrževanja, strošek delovne sile in ostali stroški, povezani s proizvodnjo klišejev, kot je na primer embalaža za shranjevanje klišejev. Podatki so zbrani v Tabeli 2.

Tabela 2: Cena klišeja

Vrsta stroška	Letno [€]	Na enoto klišeja [€]
cena surovca (120 mm)		8
strošek amortizacije (5 let)	100.000	18
strošek vzdrževanja (5000 ur letno)	18.000	3
strošek FTE (2 FTE)	60.000	11
ostalo		1
Skupaj		41

Vir: (Lasten)

Ta cena klišeja še ni dokončna zaradi povišanja cene EPDM-plošč za graviranje klišejev v zadnjem obdobju. Prav tako še ni dokončno določeno, če bosta za izdelavo klišejev zaposleni dve osebi za poln delovni čas, kot je to upoštevano pri izračunu cene klišeja.

8 VPLIV NA OKOLJE

V tem poglavju se bomo osredotočili na vpliv implementacije postopka izdelovanja klišejev v podjetju na okolje, in sicer z vidika izpustov toplogrednih plinov, ki nastajajo med transportom od dobavitelja do podjetja. Osnovo izračuna izpustov toplogrednih plinov bo predstavljal standard SIST EN 16258:2013 Metode za izračun in objavo rabe energije in izpustov toplogrednih plinov pri transportnih storitvah (transport blaga in oseb).

CO₂e (ekvivalent ogljikovega dioksida) je enota, s katero izražamo emisije toplogrednih plinov in predstavlja primerjanje sevanja toplogrednih plinov s sevanjem ogljikovega dioksida. Meri se v enoti mase, najpogosteje v kilogramih (lahko tudi v gramih ali tonah). Med toplogredne pline uvrščamo ogljikov dioksid (CO₂), metan (CH₄), dušikov oksid (N₂O), hidro-fluoro-karbonate (HFC), per-fluoro-karbonate (PFC) in žveplov heksafluorid (SF₆). Ocena porabe energije in emisij toplogrednih plinov med transportom mora vključevati tako oceno porabe energije vozila (TTW – Tank To Wheels) kot tudi oceno porabe energije procesov, povezanih s pridobivanjem te energije (WTT – Well To Tank). WTT vključuje pridobivanje surove nafte, transport surove nafte, proizvodnjo goriva in distribucijo goriva. Skupno oceno porabe energije in emisije toplogrednih plinov pa predstavlja WTW – Well To Wheels (TTW + WTT = WTW). Ocena procesa porabe energije vozila vključuje tako njegov pogon (glavni motor) kot tudi pomožne sisteme vozila (npr. pomožna oprema za nadzor temperature v transportnem prostoru). Pri izračunu je prav tako potrebno upoštevati naslednje:

- ♦ vsa vozila, ki opravijo transportno storitev;
- ♦ porabo goriva vsakega nosilca energije, ki ga uporablja posamezno vozilo (primer: vozilo uporablja dva različna nosilca energije, tako bencinski pogon kot tudi električni pogon; pri izračunu je potrebno upoštevati oba nosilca energije);
- ♦ natovorjene in nenatovorjene poti, ki jih opravi vsako vozilo.

Pri izračunu transportne storitve se držimo naslednjih treh korakov:

- 1) Identificiramo različne etape transportne storitve (npr. etapa 1: kontejnerska ladja, etapa 2: vlak, etapa 3: tovornjak).
- 2) Izračunamo porabo energije in emisije toplogrednih plinov posamezne etape. Pri tem upoštevamo naslednje:
 - 2.1. Vzpostavimo sistem vozil oziroma tako imenovani VOS (Vehicle Operation System). Pri VOS upoštevamo število in tip vozil, ki so vključena, časovno periodo aktivnosti teh vozil in nenatovorjeno pot vozil.

2.2. Količinsko opredelimo celotno porabo goriva za VOS.

2.3. Izračunamo celotno porabo energije in emisije toplogrednih plinov za VOS

3) Povzamemo rezultate posameznih etap.

Za izračun porabe energije in emisij toplogrednih plinov potrebujemo podatke, kot so poraba goriva, razdalja, poraba goriva na določeno razdaljo, tovor, faktor tovara, kapaciteto vozila in prepotovana razdalja nenatovorjenega vozila. Pri izračunu moramo dobiti naslednje rezultate:

- ♦ WTW za porabo energije (E_w),
- ♦ WTW za emisije toplogrednih plinov (G_w),
- ♦ TTW za porabo energije (E_t),
- ♦ TTW za emisije toplogrednih plinov (G_t).

Pri izračunu bomo upoštevali, da dobavitelj dostavlja s kombijem. Predpostavimo, da je poraba kombija 10 l/100 km, saj dobavitelj dostavlja s kombiji različnih proizvajalcev in nimamo točnega podatka glede porabe teh vozil. Po podatkih, zbranih iz aplikacije Google Maps, je razdalja med naslovom dobavitelja klišejev in naslovom podjetja 100 km. Pri izračunu bomo uporabili naslednje formule:

- ♦ $E_w = F \cdot e_w$,
- ♦ $G_w = F \cdot g_w$,
- ♦ $E_t = F \cdot e_t$,
- ♦ $G_t = F \cdot g_t$.

F - celotna poraba goriva

e_w – WTW energijski faktor uporabljenega goriva (v našem primeru dizel in znaša 42,7 MJ/l)

g_w – WTW faktor emisij toplogrednih plinov uporabljenega goriva (za dizel 3,24 kg CO₂e/l)

e_t – TTW energijski faktor uporabljenega goriva (za dizel 35,9 MJ/l)

g_t – TTW faktor emisij toplogrednih plinov uporabljenega goriva (za dizel 2,67 kg CO₂e/l)

Izračun za eno smer:

$$F = \text{poraba} \cdot \text{razdalja} = 10 \frac{\text{l}}{100 \text{ km}} \cdot 100 \text{ km} = 10 \text{ l} \quad (8.1)$$

$$E_w = F \cdot e_w = 10 \text{ l} \cdot 42,7 \frac{\text{MJ}}{\text{l}} = 427 \text{ MJ} \quad (8.2)$$

$$G_w = F \cdot g_w = 10 \text{ l} \cdot 3,24 \text{ kg} \frac{\text{CO}_2\text{e}}{\text{l}} = 32,4 \text{ kg CO}_2\text{e} \quad (8.3)$$

$$E_t = F \cdot e_t = 10 \text{ l} \cdot 35,9 \frac{\text{MJ}}{\text{l}} = 359 \text{ MJ} \quad (8.4)$$

$$G_t = F \cdot g_t = 10 \text{ l} \cdot 2,67 \text{ kg} \frac{\text{CO}_2\text{e}}{\text{l}} = 26,7 \text{ kg CO}_2\text{e} \quad (8.5)$$

Te vrednosti predstavljajo samo eno smer, zato je potrebno vse dobljene vrednosti pomnožiti krat dva, da dobimo vrednosti na dan. Če upoštevamo, da bo glede na spletni portal Računovodja.com v koledarskem letu 2023 249 delovnih dni, dobimo naslednje rezultate:

- ♦ $E_w = 212646 \frac{\text{MJ}}{\text{leto}},$
- ♦ $G_w = 16135,2 \text{ kg} \frac{\text{CO}_2\text{e}}{\text{leto}},$
- ♦ $E_t = 178782 \frac{\text{MJ}}{\text{leto}},$
- ♦ $G_t = 13296,6 \text{ kg} \frac{\text{CO}_2\text{e}}{\text{leto}}.$

9 SKLEP

Eden izmed ciljev diplomskega dela je bil spoznati metodo fleksotiska, pri kateri se uporabljajo klišeji in s katero se tiska na pokrivne folije v farmacevtski industriji, saj pred pisanjem diplomskega dela o tej specifični metodi nisem vedel prav dosti. Med pisanjem diplomskega dela sem tako spoznal, da je to tehnološki proces neposrednega rotacijskega tiska, kjer se za tiskanje uporablja fotopolimerni kliše. Spoznal sem samo tehnologijo fleksotiska, materiale, na katerih se metoda aplicira (sem sodijo tudi pokrivne folije v farmacevtski industriji), rastrske valje in najpogostejše metode njihove izdelave, proces in metode izdelave tiskovnih form, med katere sodi tudi lasersko graviranje fotopolimernih plošč, ki se bo uporabljalo tudi v našem primeru. Spoznal sem tudi različne konstrukcijske zasnove tiskarskih strojev, ki se uporabljajo pri metodi fleksotiska. Prav tako je bil cilj diplomskega dela spoznati proces implementacije novega stroja za uporabo v GMP-okolju. Spoznal sem aktivnosti, ki jih je potrebno izvesti pred samo nabavo stroja, proces izbire najprimernejše opcije tako z vidika delovanja in funkcionalnosti kot tudi z ekonomskega vidika. Spoznal sem proces zagona in kvalifikacije sistema, ki je pogoj za varno, učinkovito in kakovostno delovanje samega sistema. Med študijem literature in zakonodaje s področja GMP sem ugotovil, da so procesi in postopki, ki se izvajajo v podjetju na tem področju, v skladu z regulatornimi zahtevami. Pred samim pisanjem diplomskega dela sem si zadal cilj, da želim oceniti pozitivni vpliv implementacije lastne proizvodnje klišejev na okolje iz vidika izpustov toplogrednih plinov, ki nastajajo med transportom klišejev. Tako sem spoznal standard SIST EN 16258:2013 Metode za izračun in objavo rabe energije in izpustov toplogrednih plinov pri transportnih storitvah (transport blaga in oseb), ki se uporablja za ocenjevanje takšnih vplivov in se ga prav tako uporabljajo v podjetju.

Na začetku nastajanja tega diplomskega dela sem postavil naslednje štiri hipoteze:

- ♦ **H1:** Dobavni rok se bo iz 10 delovnih dni skrajšal na 2 delovna dneva.
- ♦ **H2:** Okoljski vpliv se bo zmanjšal na račun zmanjšanja emisij, kot posledica zmanjšanja izpustov CO₂ pri transportu za 13.057,632 kg CO₂e/leto.
- ♦ **H3:** Optimizirajo se delo, prevzem in hranjenje klišeja za 0,5 FTE (full time equivalent).
- ♦ **H4:** Strošek na enoto klišeja se zmanjša iz 96 € na 41 €.

Prvo postavljeno hipotezo (H1) lahko potrdimo, saj smo z aktivnostmi, ki smo jih izvedli med procesom zagona in procesom kvalifikacije sistema, dosegli, da so se dobavni roki skrajšali iz 10 na 2 delovna dneva. Stroj, ki smo ga implementirali v GMP-proizvodno okolje, je sposoben

v dveh delovnih izmenah izdelati 48 klišejev in tako pokriti dnevne potrebe lokacije po klišejah. Prav tako lahko potrdimo drugo (H2) zastavljeno hipotezo. Na začetku smo predpostavili, da bomo zmanjšali emisije toplogrednih plinov, ki nastanejo kot posledica transporta klišejev za 13.057,632 kg CO₂e na leto. Po bolj natančnih izračunih, ki temeljijo na standardu SIST EN 16258:2013, smo dokazali, da se bo skupni vpliv na okolje zmanjšal za 16.135, 2 kg CO₂e na leto, Kar je še več, kot je bilo predvideno na samem začetku nastajanja tega diplomskega dela. Prav tako je iz izračunov razvidno, da bomo okolje razbremenili za 212.646 MJ porabe energije na letni ravni, kar med postavljanjem hipoteze ni bilo upoštevano. Tudi tretjo (H3) hipotezo lahko potrdimo. Z optimizacijo procesa na nivoju prevzema materiala, njegovega vzorčenja in prevzemno kontrolo smo FTE zmanjšali iz začetnih 1,24 na 0,71. Tako smo na času prihranili za 0,53 FTE, kar je še za 0,03 več, kot smo na začetku predvidevali. Skrajšal se je čas prevzema klišeja, saj se ta ne bo odvijal v skladišču, kot je to praksa sedaj, ampak se bo sistemski prevzem izvedel ob sami proizvodnji klišeja. Optimiziralo se bo tudi vzorčenje, kjer bo vzorčevalec preveril samo stanje in nepoškodovanost pakirne enote in posledično prihranil čas. Z optimizacijo pregleda dokumentacije med procesom prevzemne kontrole se bo skrajšal čas pregleda tudi v tej fazi življenjskega cikla klišeja. V tej fazi so predvidene še dodatne optimizacije, ki pa še niso točno določene in bodo dodatno vplivale na vrednost FTE. Zadnje postavljene hipoteze (H4) v tej fazi ne moremo dokončno potrditi, saj lokacija še ne proizvaja lastnih klišejev. Cena, postavljena v hipotezi, temelji na izračunih, pripravljenih pred izvedbo projekta (glede na ceno vstopnih materialov) in trenutno ceno klišeja pri dobavitelju, vendar je v tem trenutku ne moremo dokončno potrditi.

10 BIBLIOGRAFIJA

- AKK Cosmos-Flexo Broschuere. (2020). Pridobljeno december 2022 iz AKK: https://www.a-k-k.de/wp-content/uploads/AKK_Cosmos-Flexo_Broschuere_2020.pdf
- Liu, X., & Guthrie, J. T. (2003). A review of flexographic printing plate development. *Surface Coatings International Part B: Coatings Transactions*, 86, 91-99.
- Scheicher, L. (2005). Uvod v fleksotisk. *Grafičar*, 6, 28-33. Pridobljeno december 2022 iz https://www.graficar.si/images/arhiv_pdf/2005-06.pdf
- Scheicher, L. (2006). Uvod v fleksotisk 2. *Grafičar*, 1, 28-33. Pridobljeno december 2022 iz https://www.graficar.si/images/arhiv_pdf/2006-01.pdf
- Scheicher, L. (2006). Uvod v fleksotisk 3. *Grafičar*, 2, 28-30. Pridobljeno december 2022 iz https://www.graficar.si/images/arhiv_pdf/2006-02.pdf
- Direktiva Evropskega parlamenta in sveta o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini (2001/83/ES) (2001). *Uradni list evropskih skupnosti L 31 1/67*.
- Direktiva komisije o dopolnitvi Direktive 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta glede načel in smernic dobre proizvodne prakse za zdravila za uporabo v humani medicini ((EU) 2017/1572) (2017). *Uradni list Evropske unije L 238/44*.
- EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15: Qualification and Validation (2015). *EudraLex Volume 4*.
- Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 11: Computerised Systems (2010). *EudraLex Volume 4*.
- SIST EN 16258:2013 Metode za izračun in objavo rabe energije in izpustov toplogrednih plinov pri transportnih storitvah (transport blaga in oseb) (2013). *Slovenski inštitut za standardizacijo*.