

**Ioan TOMUȚĂ • Alina PORFIRE • Marcela ACHIM
Sonia IURIAN • Dana HALES • Lucia TEFAS
Tibor CASIAN • Rareș IOVANOV**

TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ INDUSTRIALĂ

DEZVOLTAREA FARMACEUTICĂ A MEDICAMENTELOR GENERICI



**Ioan TOMUȚĂ • Alina PORFIRE • Marcela ACHIM
Sonia IURIAN • Dana HALES • Lucia TEFAS
Tibor CASIAN • Rareș IOVANOV**

**TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ INDUSTRIALĂ.
*DEZVOLTAREA FARMACEUTICĂ A
MEDICAMENTELOR GENERICE***

EDITURA RISOPRINT
CLUJ-NAPOCA • 2020

Toate drepturile rezervate autorilor & Editurii Risoprint

Editura RISOPRINT este recunoscută de C.N.C.S.

(Consiliul Național al Cercetării Științifice).

www.risoprint.ro

www.cnsc-uefiscdi.ro



Opiniile exprimate în această carte aparțin autorilor și nu reprezintă punctul de vedere al Editurii Risoprint. Autorii își asumă întreaga responsabilitate pentru forma și conținutul cărții și se obligă să respecte toate legile privind drepturile de autor.

Toate drepturile rezervate. Tipărit în România. Nicio parte din această lucrare nu poate fi reprodusă sub nicio formă, prin niciun mijloc mecanic sau electronic, sau stocată într-o bază de date fără acordul prealabil, în scris, al autorilor.

All rights reserved. Printed in Romania. No part of this publication may be reproduced or distributed in any form or by any means, or stored in a data base or retrieval system, without the prior written permission of the author.

ISBN 978-973-53-2478-0

**Tehnologie farmaceutică industrială : dezvoltarea
farmaceutică a medicamentelor generice**

Autorii:

**Ioan TOMUȚĂ, Alina PORFIRE, Marcela ACHIM,
Sonia IURIAN, Dana HALES, Lucia TEFAS,
Tibor CASIAN, Rares IOVANOV**

Director editură: GHEORGHE POP

Tehnoredactare și design copertă:
Ioan Tomuță

Cuprins

INTRODUCERE	1
1. FORMULAREA ȘI DEZVOLTAREA FARMACEUTICĂ A MEDICAMENTELOR	3
2. DEZVOLTAREA UNUI PRODUS GENERIC DE TIP SOLUȚIE SAU SUSPENSIE	13
2.1. Scopul lucrării	13
2.2. Obiective de învățare	13
2.3. Considerații teoretice	13
2.4. Materiale și metode	17
2.4.1. Analiza produsului de referință și stabilirea profilului de calitate	17
2.4.2. Informații detaliate despre substanța activă	19
2.4.3. Propunerea procesului tehnologic de fabricație a produsului generic	20
2.4.4. Monitorizarea procesului tehnologic de fabricație a produsului generic	24
2.5. Partea practică	27
2.6. Referat parte experimentală	29
3. DEZVOLTAREA UNUI PRODUS GENERIC DE TIP UNGUENT SAU CREMĂ	30
3.1. Scopul lucrării	30
3.2. Obiective de învățare	30
3.3. Considerații teoretice	30
3.4. Materiale și metode	34
3.4.1. Analiza produsului de referință și stabilirea profilului de calitate	35
3.4.2. Informații detaliate despre substanța activă	37
3.4.3. Propunerea procesului tehnologic de fabricație a produsului generic	37
3.4.4. Monitorizarea procesului tehnologic de fabricație a produsului generic	41
3.5. Partea practică	44
3.6. Referat parte experimentală	45
4. DEZVOLTAREA UNUI PRODUS GENERIC DE TIP GEL	46
4.1. Scopul lucrării	46
4.2. Obiective de învățare	46
4.3. Considerații teoretice	46
4.4. Materiale și metode	49
4.4.1. Analiza produsului de referință și stabilirea profilului de calitate	50
4.4.2. Informații detaliate despre substanța activă	52
4.4.3. Propunerea procesului tehnologic de fabricație a produsului generic	53
4.4.4. Monitorizarea procesului tehnologic de fabricație a produsului generic	55
4.5. Partea practică	58
4.6. Referat parte experimentală	59

5. DEZVOLTAREA UNUI PRODUS GENERIC DE TIP SUPOZITOARE.....	60
5.1. Scopul lucrării	60
5.2. Obiective de învățare	60
5.3. Considerații teoretice	60
5.4. Materiale și metode.....	64
5.4.1. Analiza produsului de referință și stabilirea profilului de calitate.....	64
5.4.2. Informații detaliate despre substanța activă.....	66
5.4.3. Propunerea procesului tehnologic de fabricație a produsului generic	67
5.4.4. Monitorizarea procesului tehnologic de fabricație a produsului generic...	71
5.5. Partea practică.....	74
5.6. Referat parte experimentală	76
6. DEZVOLTAREA UNUI PRODUS GENERIC DE TIP CAPSULE GELATINOASE TARI....	78
6.1. Scopul lucrării	78
6.2. Obiective de învățare	78
6.3. Considerații teoretice	78
6.4. Materiale și metode.....	80
6.4.1. Analiza produsului de referință și stabilirea profilului de calitate.....	80
6.4.2. Informații detaliate despre substanța activă.....	82
6.4.3. Propunerea procesului tehnologic de fabricație a produsului generic	83
6.4.4. Monitorizarea procesului tehnologic de fabricație a produsului generic...	87
6.5. Partea practică.....	88
6.6. Referat parte experimentală	89
7. DEZVOLTAREA UNUI PRODUS GENERIC DE TIP COMPRIMATE PREPARATE PRIN GRANULARE	91
7.1. Scopul lucrării	91
7.2. Obiective de învățare	91
7.3. Considerații teoretice	91
7.4. Materiale și metode.....	94
7.4.1. Analiza produsului de referință și stabilirea profilului de calitate.....	94
7.4.2. Informații detaliate despre substanța medicamentoasă.....	97
7.4.3. Propunerea procesului tehnologic de fabricație a produsului generic	97
7.4.4. Monitorizarea procesului tehnologic de fabricație a produsului generic.	101
7.5. Partea practică.....	104
7.6. Referat parte experimentală	105
8. DEZVOLTAREA UNUI PRODUS GENERIC DE TIP COMPRIMATE FILMATE	106
8.1. Scopul lucrării	106
8.2. Obiective de învățare	106
8.3. Considerații teoretice	106
8.4. Materiale și metode.....	110
8.4.1. Analiza produsului de referință și stabilirea profilului de calitate.....	111
8.4.2. Informații detaliate despre substanța activă.....	113
8.4.3. Propunerea procesului tehnologic de fabricație a produsului generic	113
8.4.4. Monitorizarea procesului tehnologic de fabricație a produsului generic.	118
8.5. Partea practică.....	121
8.6. Referat parte experimentală	123

9. DEZVOLTAREA UNUI PRODUS GENERIC DE TIP COMPRIMATE CU CEDARE	
PRELUNGITĂ	124
9.1. Scopul lucrării	124
9.2. Obiective de învățare	124
9.3. Considerații teoretice	124
9.4. Materiale și metode	127
9.4.1. Analiza produsului de referință și stabilirea profilului de calitate	127
9.4.2. Informații detaliate despre substanța activă	129
9.4.3. Propunerea procesului tehnologic de fabricație a produsului generic	130
9.4.4. Monitorizarea procesului tehnologic de fabricație a produsului generic	134
9.5. Partea practică	137
9.6. Referat parte experimentală	138
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE	139

LISTA ABREVIERILOR FOLOSITE

ANMDDMR – Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din Romania

GMP – Good Manufacturing Practice, *Bună Practică de Fabricație*

EMA – European Medicines Agency, *Agenția Europeană a Medicamentului*

FDA – Food and Drug Administration, *Administrarea Alimentelor și Medicamentelor* (atenția de reglementare din Statele Unite ale Americii)

FR X – Farmacopeea Română Ediția a X-a și Suplimente

USP – United State Pharmacopoeia, *Farmacopeea Britanică*

B.P. – British Pharmacopoeia, *Farmacopeea Britanică*

PhEu – European Pharmacopoeia, *Farmacopeea Europeană*

DCI – Denumire comună internațională

API – Active pharmaceutical ingredient, *ingredient activ farmaceutic, substanță medicamentoasă*

Scale-UP – Transfer la scara de preparare mai mare

QbD – Quality by Design, *Calitate prin proiectare*

PAT – Process Analytical Technology, *Tehnologia de analiză a procesului*

QTPP – Quality Target Product Profile. *Profilul de calitate dorit al produsului*

CQAs – Critical Quality Attributes, *Atribute critice de calitate*

CPPs – Critical Process Parameters, *Parametri critici de proces*

CMAs - Critical Material Attributes, *Atribute critice ale materialelor*

ICH - International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, *Conferința internațională de armonizare a cerințelor tehnice pentru produse farmaceutice de uz uman*

INTRODUCERE

Medicamentele fabricate industrial reprezintă la ora actuală cele mai reprezentative produse existente pe piața farmaceutică. Punerea pe piață a acestor produse farmaceutice este ultima etapă a unui proces complex, de durată, care cuprinde dezvoltarea farmaceutică, preclinică și clinică. Etapele parcurse în cadrul dezvoltării farmaceutice au ca scop transformarea unei substanțe active cu un anumit efect farmacologic într-un produs farmaceutic de calitate, care să fie în același timp sigur și eficient terapeutic.

Acest îndreptar de lucrări practice particularizează dezvoltarea farmaceutică pentru cazul medicamentelor generice. Produsele generice sunt produse fabricate de producători diferiți, cu aceeași doză de substanță medicamentoasă dar cu o formulare diferită în privința excipienților și a tehnologiei de fabricație față de cea a inovatorului, care a fost un produs autorizat pe baza unui dosar complet, incluzând studii preclinice și studii clinice de demonstrare a siguranței și eficacității. În cazul medicamentelor generice, studiile clinice au ca scop doar demonstrarea bioechivalenței față de produsul de referință (inovator), ceea ce garantează interschimbabilitatea lor cu produsul de referință.

Pentru dezvoltarea farmaceutică a unui nou medicament, cunoștințele de formulare, preparare și controlul calității medicamentelor, care se dobândesc prin studiul Tehnologiei farmaceutice industriale, sunt elemente de bază. Aceste noțiuni cu caracter general sunt însușite de către studenții din anul IV de la Facultatea de Farmacie din Cluj-Napoca în cadrul ședințelor de lucrări practice de Tehnologie Farmaceutică Industrială din semestrul I. În semestrul al II-lea, tematica ședințelor de lucrări de laborator este orientată spre aplicarea acestor noțiuni generale în dezvoltarea unor forme farmaceutice industriale: soluții și suspensii, preparate semisolide pentru aplicații cutanate, supozitoare, capsule gelatinoase tari, comprimate.

Volumul a fost conceput ca suport pentru lucrările practice de Tehnologie Farmaceutică Industrială din semestrul al II-lea, fiecare capitol abordând câte una dintre formele farmaceutice menționate anterior, în ceea ce privește principiile de formulare, stabilirea compoziției calitative și cantitative a produsului, etapele procesului industrial de fabricație, conceperea specificațiilor de calitate. Materialul poate constitui suport bibliografic și pentru masteranzii de la Masteratul de Industrie Farmaceutică, rezidenții în specialitatea Industrie Farmaceutică, specialiștii care lucrează în Departamentele de Cercetare – Dezvoltare ale

companiilor de medicamente, dar și pentru farmaciștii dornici de perfecționare postuniversitară.

Scopul elaborării acestui material a fost evidențierea, într-un mod cât se poate de concret, a caracterului aplicativ al noțiunilor teoretice și practice dobândite la disciplina de Tehnologie Farmaceutică Industrială. Suntem convinși că toți specialiștii care lucrează în domeniul medicamentului trebuie să aibă o pregătire temeinică, incluzând cunoașterea compoziției, a tehnologiilor de fabricație și a calității medicamentului industrial. Considerăm aceste cunoștințe ca fiind esențiale nu numai pentru farmaciștii din industria farmaceutică dar și pentru cei care recomandă, distribuie sau promovează medicamente, deci pentru toate domeniile profesionale în care activează farmaciști.

Autorii

1. FORMULAREA ȘI DEZVOLTAREA FARMACEUTICĂ A MEDICAMENTELOR

Fabricarea și comercializarea medicamentelor în Uniunea Europeană (UE), inclusiv în România, se realizează în condiții strict reglementate. Agenția care se ocupă de reglementare în domeniul medicamentului la nivel european este Agenția Europeană a Medicamentelor (eng. *European Medicines Agency - EMA*) și a fost înființată în 1995 după o negociere de peste șapte ani între guvernele Uniunii Europene. Inițial a fost situată la Londra dar din martie 2019 a fost relocalată la Amsterdam. EMA funcționează ca agenție descentralizată având un secretariat format din aproximativ 600 persoane, un comitet de conducere, șapte comisii științifice și o rețea de experți științifici formată din aproximativ 4500 de colaboratori din toată Uniunea Europeană. În România, actualmente, autoritatea de reglementare în domeniul medicamentului este Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANM DMR) o instituție publică aflată în subordinea Ministerului Sănătății, înființată prin reorganizarea și redenumirea unor instituții din domeniul sanitar din cadrul Ministerului Sănătății. ANM DMR are, sub diferite denumiri, o istorie de peste 50 ani de autoritate de reglementare în domeniul medicamentului în România, fiind înființată în 1956 sub denumirea de *Institutul pentru Controlul Medicamentului și Cercetări Farmaceutice*. Primul director și cel care a condus-o timp de 20 ani (1956 – 1976) a fost profesorul de tehnologie farmaceutică Profesor dr. Petre Ionescu-Stoian. În ceea ce privește activitatea de reglementare, începând cu anul 1999 (după începerea negocierilor de aderare a României la UE) ANM DMR lucrează urmând politicile, practica și reperatele europene stabilite de EMA. Reglementările și practicile europene în domeniul medicamentului stabilite de EMA sunt implementate în legislația românească prin Hotărâri ale Consiliului Științific ANM DMR și ordine ale Ministrului Sănătății.

Orice medicament poate fi fabricat și comercializat în România numai dacă deține o Autorizație de Punere pe Piață (APP), iar locul de fabricație este certificat EU-GMP (de EMA sau o autoritate de reglementare în domeniul medicamentului din Uniunea Europeană). Autorizațiile de Punere pe Piață se pot obține numai în baza unei documentații în care sunt prezentate date amănunțite privind dezvoltarea produsului medicamentos, procesul și locul de fabricație, caracteristicile de calitate și metodele de analiză folosite pentru evaluarea acestor caracteristici, precum și date pre-clinice și clinice prin care se demonstrează eficacitatea și lipsa toxicității relative. În principiu, cererile pentru obținerea APP se pot depune *cu dosar complet* (dosarul cuprinde date administrative, date privind calitatea, date pre-clinice și clinice) și *cu dosar "incomplet"* (dosarul cuprinde date administrative, date privind calitatea, și pre-clinice și clinice în într-o variantă redusă/simplificată)

Produsele generice sunt produse farmaceutice (echivalente sau alternative farmaceutice), fabricate de producători diferiți, cu aceeași doză de substanță medicamentoasă, dar *cu o formulare diferită în privința excipienților și a tehnologiei farmaceutice*, față de cea a inovatorului care a brevetat produsul și care a obținut prima autorizația de introducere pe piață pe baza unui dosar complet, pre-clinic și clinic. După

expirarea patentului orice producător de medicamente poate fabrica și comercializa produsul la care a expirat patentul sub formă de produs generic, dat trebuie să demonstreze printr-un studiu de bioechivalență că produsul său are o biodisponibilitate similară cu a produsului inovator. La produsele generice, datele pre-clinice și clinice pentru demonstrarea eficacității și a lipsei toxicității relative sunt înlocuite practic de raportul studiului de bioechivalență. Bioechivalența noului produs se face față produsului inovator sau un produs de referință autorizat în urmă cu cel puțin 8 ani în UE. Produsul generic va avea aceleași indicații terapeutice, contraindicații și regim de administrare cu produsul inovator. Cele două tipuri de produse farmaceutice (inovator și generic) sunt considerate similare în practica medicală, adică produse care se pot substitui în vederea administrării (medicamente multi-sursă interschimbabile).

Cercetarea și dezvoltarea unui medicament generic începe la scară redusă, de laborator, se continuă cu cea pilot și se termină cu fabricarea pe scară industrială. În faza de laborator se face analiza materiilor prime (substanță(e) activă(e) și excipienți), se selectează materiile prime utilizate, se stabilesc etapele procesului tehnologic, se optimizează formula de fabricație și parametrii tehnologici, se identifică și se stabilesc criteriile de acceptare pentru parametrii critici. În faza pilot se verifică și se finalizează formularea, parametrii tehnologici, condițiile de operare și validarea procesului tehnologic, spre a fi în conformitate cu Bună Practică de Fabricație care trebuie implementate în cazul fabricării industriale. Etapele critice ale procesului tehnologic de fabricație trebuie identificate și astfel conduse încât să fie menținute sub control. Scopul preparării la nivelul stației pilot este de a ușura transferul produsului din laborator în fabrică.

Un medicament generic este conceput să atingă anumite performanțe clinice, performanțe demonstrate în cadrul studiilor clinice. Procesul tehnologic de fabricare la scară industrială a seriilor comerciale trebuie să asigure fabricarea în mod constant unui produs farmaceutic care să aibă aceleași performanțe clinice ca și cel fabricat în cadrul seriilor pilot pe care s-au efectuat studiile clinice și s-a demonstrat performanța clinică. Scopul dezvoltării farmaceutice este de a conferi calitate produsului prin formulare și procedeul tehnologic robust, în vederea asigurării performanței dorite a preparatului farmaceutic,

Activitatea de cercetare în cadrul dezvoltării farmaceutice a unui produs generic poate fi împărțită în mai multe etape după cum urmează:

1. Etapa de *preformulare*

Prima etapă în dezvoltarea farmaceutică a unui medicament, indiferent dacă este inovator sau generic, este etapa de *preformulare*. Această etapă constă în determinarea proprietăților fundamentale fizice, chimice și biologice ale substanței medicamentoase cu relevanță în formulare. Pentru formulare sunt de interes următoarele proprietăți fizico-chimice ale moleculei substanței medicamentoase structură chimică, puritatea, caracteristicile organoleptice, stabilitate chimică/reactivitate (în solid și soluție), solubilitate (în apă, în diferiți solvenți organici, coeficient de partiție, influența pH-ului asupra

solubilității, efectul ionului comun asupra solubilității, pK_a/pK_b , viteza de dizolvare etc.), caracteristici ale pulberii (forma și mărime particulelor, suprafața specifică, cristalinitate/polimorfism, higroscopicitate, densitatea patului de curgere, compactibilitate, compresibilitate, proprietăți de curgere etc.). În această etapă, pe lângă studierea proprietăților substanței medicamentoase, se fac studii privind compatibilitatea substanței medicamentoase cu excipienții, compatibilitatea substanței medicamentoase cu ambalajul primar sau a excipienților între ei prin analize DSC, TG, difracție cu raze X și spectroscopie IR. Aceste studii privind interacțiunile în stare solidă sunt esențiale pentru identificarea incompatibilităților dintre substanța medicamentoasă și excipienți, care, dacă nu sunt evitate, afectează stabilitatea produsului finit. Informațiile obținute în această etapă de cercetare sunt esențiale pentru studiile de dezvoltare ulterioare (dezvoltare tehnologică, dezvoltare analitică, studii de stabilitate) ale produsului medicamentos. Practic pre-formularea este fundamentul dezvoltării eficiente și economice a unei formulări farmaceutice robuste. Este recomandabil ca această etapă să se finalizeze cu un **raport detaliat** al evaluării substanței medicamentoase în care să se sublinieze problemele asociate moleculei evaluate. Aceste date sunt foarte utile și ulterior la pregătirea documentației pentru autorizarea produsului.

2. Etapa de **dezvoltare tehnologică**

A doua etapă în dezvoltarea farmaceutică a unui medicament se referă la **dezvoltarea tehnologică**, respectiv la formularea produsului și dezvoltarea procesului tehnologic de fabricație. Deoarece în prepararea unui medicament intră un număr foarte mare de variabile (de formulare, tehnologice sau de proces), formularea unui medicament și dezvoltarea procesului tehnologic de fabricație implică un număr foarte mare de determinări experimentale. Ca urmare, pentru reducerea costurilor de cercetare, studiile de cercetare privind dezvoltarea tehnologică se realizează pe serii mici, de laborator (de 100 – 2500g). După ce formula a fost aleasă și procesul de fabricație stabilit se realizează validarea procesului tehnologic la nivel de serie de laborator prin fabricarea mai multor serii (minim trei) în condițiile optime stabilite, urmată de analiza statistică a datelor experimentale. Validarea are ca scop demonstrarea reproductibilității și robusteții procesului tehnologic. Dacă validarea s-a realizat cu succes se trece la transpunerea la scară (scale – UP) a tehnologie de fabricație dezvoltate la nivel de serie pilot și respectiv ulterior industrială. Fiecare transpunere la scară este urmată de validarea tehnologiei de fabricație la nivelul seriei respective.

Actualmente ghidurile ICH, EMA și FDA recomandă ca dezvoltarea farmaceutică să se realizeze aplicând conceptele de Calitate prin Proiectare (*engl. Quality by Design - QbD*) și Tehnologia de Analiză a Procesului (*engl. Process Analytical Technology - PAT*), concepte în baza cărora pot fi dezvoltate procese tehnologice robuste, monitorizate în timp real, care ulterior pot fi exploatate în producția de serie industrială cu costuri minime. Conform acestor concepte, calitatea unui medicament nu poate fi asigurată prin testarea produsului finit, ci ea trebuie conferită prin modul în care a fost concepută și dezvoltată formula și procesul tehnologic de fabricație, respectiv fabricat produsul medicamentos.

Calitate prin Proiectare (eng. *Quality by Design – QbD*) este o abordare sistematică a dezvoltării medicamentului care începe cu definirea obiectivelor, se concentrează pe înțelegerea produsului și procesului, pe controlul procesului și se bazează pe știința și managementul riscului. Conceptul de QbD reprezintă o abordare sistematică a dezvoltării farmaceutice care are ca elemente cheie:

1. stabilirea profilului de calitate al produsului (Quality Target Product Profile, QTPP);
2. determinarea caracteristicilor critice de calitate ale produsului (Critical Quality Attributes, CQAs);
3. identificarea legăturilor și interrelațiilor dintre atributele materiilor prime / parametri de proces și caracteristici critice de calitate ale produsului finit folosind planuri experimentale;
4. determinarea domeniului de optim (Design Space);
5. definirea și implementarea unei strategii de control (controlul materiilor prime, control în proces, controlul produsului finit).

Tehnologia de analiză a procesului (eng. *Process Analytical Technology - PAT*) este un sistem pentru **conceperea, analiza și controlul** procesului de fabricație prin **măsurători în timp real** (ex. în timpul procesului) a **atributelor critice de calitate și performanță** ale materiilor prime, materialelor intermediare și procesului în vederea asigurării calității produsului finit.

Profilului de calitate dorit al produsului (eng. *Quality Target Product Profile - QTPP*) este un rezumat prospectiv al caracteristicilor de calitate ale unui produs medicamentos care, în mod ideal va asigura calitatea dorită, luând în considerare siguranța și eficacitatea produsului medicamentos. QTPP include CQAs și se folosește ca ghid pentru stabilirea strategiei de formulare, reprezintă practic punctul de plecare în dezvoltarea procesului tehnologic de fabricație a produsului medicamentos, pentru identificarea CPPs, CMCs și stabilirea strategiei de control.

Atribute critice de calitate (eng. *Critical Quality Attributes - CQAs*) sunt caracteristici fizice, chimice, biologice și microbiologice ale produșilor intermediari sau ale produsului finit care trebuie să se încadreze într-o limită, domeniu sau distribuție astfel încât să asigure calitatea dorită a produsului medicamentos

Parametri critici de proces (eng. *Critical Process Parameters - CPP*) sunt parametri ai procesului tehnologic a căror variabilitate au un impact major asupra atributelor critice de calitate și prin urmare trebuie monitorizați sau controlați pentru a asigura că procesul conduce la un produs cu calitatea dorită.

Atribute critice ale materialelor (eng. *Critical Material Attributes - CMAs*) sunt proprietăți sau caracteristici fizice, chimice, biologice sau microbiologice ale materialelor de intrare (substanță medicamentoasă, excipienți, materiale e ambalare) care trebuie să se încadreze într-o limită, domeniu sau distribuție pentru a asigura calitatea dorită a materialului de ieșire (produsul finit).