

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΟΛΥΤΕΧΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ

Μεταπτυχιακή Εργασία

**ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΩΝ  
ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΤΗΝ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

υπό

**ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ**

Διπλωματούχου Χημικού Μηχανικού Α.Π.Θ., 2004

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

2008



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ & ΚΕΝΤΡΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ  
ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ «ΓΚΡΙΖΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ»**

Αριθ. Εισ.:	6739/1
Ημερ. Εισ.:	04-12-2008
Δωρεά:	Συγγραφέα
Ταξιθετικός Κωδικός:	Δ
	658.562
	ΠΑΠ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΟΛΥΤΕΧΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ

Μεταπτυχιακή Εργασία

**ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΩΝ  
ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΤΗΝ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

υπό

**ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ**

Διπλωματούχου Χημικού Μηχανικού Α.Π.Θ., 2004

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

2008

© 2008 Νικόλαος Παπαδημητρίου

Η έγκριση της μεταπτυχιακής εργασίας από το Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών Βιομηχανίας της Πολυτεχνικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ.2).

## **Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Πενταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:**

- Πρώτος Εξεταστής (Επιβλέπων) Δρ. Δημήτριος Παντελής  
Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών Βιομηχανίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Δεύτερος Εξεταστής Δρ. Αθανάσιος Ζηλιασκόπουλος  
Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών Βιομηχανίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Τρίτος Εξεταστής Δρ. Γεώργιος Κοζανίδης  
Λέκτορας, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών Βιομηχανίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Τέταρτος Εξεταστής Δρ. Γεώργιος Λυμπερόπουλος  
Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών Βιομηχανίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Πέμπτος Εξεταστής Δρ. Κωνσταντίνος Παπαδημητρίου  
Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών Βιομηχανίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## Ευχαριστίες

Πρώτα απ' όλα, θέλω να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα της μεταπτυχιακής εργασίας μου, Επίκουρο Καθηγητή κ. Δημήτριο Παντελή, για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση του κατά τη διάρκεια της δουλείας μου. Επίσης, είμαι ευγνώμων στα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής επιτροπής της μεταπτυχιακής εργασίας μου, Καθηγητή κ. Αθανάσιο Ζηλιασκόπουλο, Λέκτορα κ. Γεώργιο Κοζανίδη, Καθηγητή κ. Γεώργιο Λυμπερόπουλο και Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Παπαδημητρίου για την προσεκτική ανάγνωση της εργασίας μου και για τις πολύτιμες υποδείξεις τους.

Πάνω από όλα, είμαι ευγνώμων στην αδελφή μου Έλλη, τον πατέρα μου Κωνσταντίνο και την μητέρα μου Αργυρούλα για την πολύτιμη συμπαράστασή τους τα δύο τελευταία χρόνια. Η δύναμη και η αγάπη που αντλώ καθημερινά από αυτούς είναι ο κινητήριος μοχλός κάθε μου προσπάθειας. Επίσης, οφείλω ιδιαίτερες ευχαριστίες στους φίλους μου για την υπομονή και την κατανόηση που έδειξαν όλο αυτό το χρονικό διάστημα. Τέλος, οφείλω ιδιαίτερες ευχαριστίες στους συναδέλφους μου για την κατανόηση και την συμπαράστασή τους στην προσπάθειά μου. Αφιερώνω αυτήν την μεταπτυχιακή εργασία στην αδελφή μου.

Νίκος Παπαδημητρίου



# ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΩΝ

## ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΤΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών Βιομηχανίας, 2008

Επιβλέπων Καθηγητής: Δρ. Δημήτριος Παντελής, Επίκουρος Καθηγητής  
Στοχαστικά Πρότυπα Επιχειρησιακής Έρευνας στη  
Βιομηχανική Διοίκηση

### Περίληψη

Ο Στατιστικός Έλεγχος Διεργασιών είναι μια από τις τεχνικές της ολικής διαχείρισης ποιότητας που χρησιμοποιείται στη βελτίωση της ποιότητας του προϊόντος, της παραγωγικής διεργασίας και των υπηρεσιών. Σε αυτήν την μεταπτυχιακή εργασία αναλύουμε αυτήν την τεχνική της ολικής διαχείρισης ποιότητας. Στη συνέχεια κάνουμε μια ιστορική αναδρομή των γεγονότων που οδήγησαν στη σταδιακή εφαρμογή του Στατιστικού Ελέγχου διεργασιών και αναλύουμε της χρήση και την κατασκευή ενός από τα βασικά εργαλεία της τεχνικής αυτής. Το εργαλείο αυτό είναι τα διαγράμματα ελέγχου διεργασιών. Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι δυσκολίες εφαρμογής του Στατιστικού Έλέγχου Διεργασιών, αναφέρονται οι προϋποθέσεις επιτυχούς εφαρμογής του Στατιστικού Ελέγχου και παρουσιάζονται συνοπτικά βιομηχανικές και μη εφαρμογές του. Στη συνέχεια αναλύονται οι δείκτες επίδοσης διεργασιών, οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την μέτρηση της ικανότητας μιας παραγωγικής διαδικασίας να κατασκευάσει προϊόντα, τα οποία ικανοποιούν κάποιες προδιαγραφές. Στη συνέχεια γίνεται μια παρουσίαση της παραγωγικής διαδικασίας μιας βιομηχανίας φαρμάκων, αναλύεται η διαδικασία παραγωγής δισκίων και παρουσιάζονται τα ποιοτικά τους χαρακτηριστικά. Στη συνέχεια γίνεται εφαρμογή της τεχνικής του Στατιστικού Ελέγχου Διεργασιών και υπολογισμός των δεικτών ικανότητας διεργασιών για δυο εφαρμογές στην βιομηχανία φαρμάκων. Στην πρώτη εφαρμογή προσδιορίζεται το εύρος λειτουργίας μιας μηχανής παραγωγής δισκίων και στην δεύτερη εφαρμογή γίνεται επικύρωση της εγκυρότητας μιας διεργασίας παραγωγής ενός επιλεγμένου προϊόντος από τη βιομηχανία φαρμάκων.

## Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	1
1.1 Κίνητρο και Υπόβαθρο.....	1
1.2 Βιβλιογραφική Ανασκόπηση.....	2
1.3 Οργάνωση Μεταπτυχιακής Εργασίας.....	3
Κεφάλαιο 2 Στατιστικός Έλεγχος Διεργασιών.....	5
2.1 Εισαγωγή.....	5
2.2 Ορισμός.....	6
2.3 Ιστορική αναδρομή.....	6
2.4 Βασική θεωρία.....	10
2.5 Διαγράμματα ελέγχου Διεργασιών.....	12
2.6 Περιπτώσεις εκτός ελέγχου διεργασιών.....	13
2.7 Μεθοδολογία κατασκευής διαγραμμάτων ελέγχου.....	17
2.8 Διαγράμματα ελέγχου χαρακτηριστικών μέτρησης.....	18
2.8.1 Διαγράμματα μέσης τιμής και διακύμανσης X-R.....	19
2.8.2 Διαγράμματα μέσης τιμής και τυπικής απόκλισης X-S.....	22
2.9 Διαγράμματα ελέγχου χαρακτηριστικών διαλογής.....	23
2.10 Ειδικές περιπτώσεις διαγραμμάτων ελέγχου.....	24
2.11 Ανάπτυξη πολυμεταβλητών μεθόδων .....	25
2.12 Εφαρμογές του SPC.....	28
2.13 Πλεονεκτήματα εφαρμογής του SPC.....	28
2.14 Δυσκολίες εφαρμογής του SPC.....	29
2.15 Προϋποθέσεις επιτυχούς εφαρμογής.....	31
2.16 Βιομηχανικές εφαρμογές του SPC.....	32
2.17 Μη βιομηχανικές εφαρμογές του SPC.....	34
Κεφάλαιο 3 Δείκτες Επίδοσης Διεργασιών.....	35
3.1 Εισαγωγή.....	35
3.2 Ο δείκτης επίδοσης $C_p$ .....	37
3.2.1 Ορισμός και ιδιότητες του δείκτη $C_p$ .....	37
3.2.2 Εκτίμηση του δείκτη $C_p$ .....	40
3.3 Ο δείκτης επίδοσης $C_{pk}$ .....	41



3.3.1	Ορισμός και ιδιότητες του δείκτη $C_{pk}$ .....	41
3.3.2	Εκτίμηση του δείκτη $C_{pk}$ .....	45
3.4	Ο δείκτης επίδοσης $C_{pm}$ .....	46
3.4.1	Ορισμός και ιδιότητες του δείκτη $C_{pm}$ .....	47
3.4.2	Εκτίμηση του δείκτη $C_{pm}$ .....	49
3.4	Ο δείκτης επίδοσης $C_{pmk}$ .....	51
3.4.1	Ορισμός και ιδιότητες του δείκτη $C_{pmk}$ .....	51
3.4.2	Εκτίμηση του δείκτη $C_{pmk}$ .....	53
Κεφάλαιο 4 Διαδικασία Παραγωγής Δισκίων και Καψουλών .....		54
4.1	Εισαγωγή.....	54
4.2	Διάγραμμα ροής βιομηχανίας παραγωγής φαρμάκων.....	54
4.3	Διαδικασία σχηματισμού δισκίων.....	63
4.3.1	Διαδικασία συμπίεσης και ενοποίησης.....	65
4.3.2	Διαδικασία αποσυμπίεσης.....	69
4.3.3	Διαδικασία εξόδου μέσω εκτόξευσης.....	70
4.3.4	Διαδικασία απόξυσης του δισκίου.....	71
4.4	Ποιοτικά χαρακτηριστικά δισκίων.....	71
4.4.1	Ταυτοποίηση (Identification).....	72
4.4.2	Αναμενόμενη ποσότητα (Assay).....	72
4.4.3	Ομοιομορφία των μονάδων δοσολογίας (Uniformity of dosage forms).....	72
4.4.4	Προσμίξεις (Impurities).....	73
4.4.5	Ευθρυπτότητα ( Friability).....	73
4.4.6	Σκληρότητα (Hardness).....	74
4.4.7	Αποσάθρωση (Disintegration).....	74
4.4.8	Διαλυτότητα (Dissolution).....	75
4.4.9	Απώλειες κατά την Ξήρανση (Loss On Drying).....	76
Κεφάλαιο 5 Προσδιορισμός Εύρους λειτουργίας Μηχανής Παραγωγής Δισκίων		77
5.1	Εισαγωγή.....	77
5.2	Συλλογή και στατιστική επεξεργασία δεδομένων.....	78
5.3	Δοκιμή μηχανής παραγωγής δισκίων σε ταχύτητα 40.000 tabs/h.....	84
5.4	Δοκιμή μηχανής παραγωγής δισκίων σε ταχύτητα 60.000 tabs/h.....	91
5.5	Δοκιμή μηχανής παραγωγής δισκίων σε ταχύτητα 80.000 tabs/h.....	98

5.6	Δοκιμή μηχανής παραγωγής δισκίων σε ταχύτητα 100.000 tabs/h.....	104
5.7	Δοκιμή μηχανής παραγωγής δισκίων σε ταχύτητα 120.000 tabs/h.....	110
5.8	Δοκιμή μηχανής παραγωγής δισκίων σε ταχύτητα 140.000 tabs/h.....	116
5.9	Συμπεράσματα.....	122
	Κεφάλαιο 6 Αναδρομικός Έλεγχος και Επικύρωση της Εγκυρότητας μιας Διεργασίας (Retrospective Validation).....	123
6.1	Εισαγωγή.....	123
6.2	Κριτήρια επιλογής προϊόντος.....	124
6.3	Συγκρότηση ομάδας για διεξαγωγή retrospective validation.....	125
6.4	Κρίσιμα βήματα της υπό μελέτη διεργασίας και έλεγχοι.....	125
6.5	Retrospective Validation επιλεγμένου προϊόντος.....	126
6.5.1	Συλλογή και στατιστική επεξεργασία δεδομένων.....	126
6.5.2	Διεξαγωγή retrospective validation επιλεγμένου προϊόντος.....	128
6.6	Συμπεράσματα.....	146
	Κεφάλαιο 7 Σύνοψη Μεταπτυχιακής Εργασίας.....	147
	Βιβλιογραφία.....	148

## Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 5-1:	Ταυτότητα των δοκιμών σε μηχανή παραγωγής δισκίων.....	78
Πίνακας 5-2:	Δεδομένα δοκιμής σε ταχύτητα 40.000 tabs/h.....	84
Πίνακας 5-3:	Έλεγχος προσαρμογής δεδομένων δοκιμής σε ταχύτητα 40.000tabs/h.....	85
Πίνακας 5-4:	Συνοπτικά αποτελέσματα για δοκιμή σε ταχύτητα 40.000 tabs/h..	89
Πίνακας 5-5:	Δεδομένα δοκιμής σε ταχύτητα 60.000 tabs/h.....	91
Πίνακας 5-6:	Έλεγχος προσαρμογής δεδομένων δοκιμής σε ταχύτητα 60.000tabs/h.....	92
Πίνακας 5-7:	Συνοπτικά αποτελέσματα για δοκιμή σε ταχύτητα 60.000 tabs/h..	97
Πίνακας 5-8:	Δεδομένα δοκιμής σε ταχύτητα 80.000 tabs/h.....	98
Πίνακας 5-9:	Έλεγχος προσαρμογής δεδομένων δοκιμής σε ταχύτητα 80.000tabs/h.....	99
Πίνακας 5-10:	Συνοπτικά αποτελέσματα για δοκιμή σε ταχύτητα 80.000 tabs/h..	103
Πίνακας 5-11:	Δεδομένα δοκιμής σε ταχύτητα 100.000 tabs/h.....	104
Πίνακας 5-12:	Έλεγχος προσαρμογής δεδομένων δοκιμής σε ταχύτητα 100.000tabs/h.....	105
Πίνακας 5-13:	Συνοπτικά αποτελέσματα για δοκιμή σε ταχύτητα 100.000 tabs/h..	109
Πίνακας 5-14:	Δεδομένα δοκιμής σε ταχύτητα 120.000 tabs/h.....	110
Πίνακας 5-15:	Έλεγχος προσαρμογής δεδομένων δοκιμής σε ταχύτητα 120.000tabs/h.....	111
Πίνακας 5-16:	Συνοπτικά αποτελέσματα για δοκιμή σε ταχύτητα 120.000 tabs/h..	115
Πίνακας 5-17:	Δεδομένα δοκιμής σε ταχύτητα 140.000 tabs/h.....	116
Πίνακας 5-18:	Έλεγχος προσαρμογής δεδομένων δοκιμής σε ταχύτητα 140.000tabs/h.....	117
Πίνακας 5-19:	Συνοπτικά αποτελέσματα για δοκιμή σε ταχύτητα 140.000 tabs/h..	121
Πίνακας 6-1:	Όρια προδιαγραφών ποιοτικών χαρακτηριστικών.....	127
Πίνακας 6-2:	Δεδομένα ποιοτικών χαρακτηριστικών για retrospective validation	128
Πίνακας 6-3:	Έλεγχος προσαρμογής ποιοτικού χαρακτηριστικού % assay.....	129
Πίνακας 6-4:	Συγκεντρωτικός πίνακας ποιοτικού χαρακτηριστικού % assay.....	132
Πίνακας 6-5:	Έλεγχος προσαρμογής ποιοτικού χαρακτηριστικού % LOD.....	132
Πίνακας 6-6:	Συγκεντρωτικός πίνακας ποιοτικού χαρακτηριστικού %LOD.....	135
Πίνακας 6-7	Έλεγχος προσαρμογής ποιοτικού χαρακτηριστικού % dissolution..	136

Πίνακας 6-8:	Συγκεντρωτικός πίνακας ποιοτικού χαρακτηριστικού % dissolution.....	138
Πίνακας 6-9:	Έλεγχος προσαρμογής ποιοτικού χαρακτηριστικού % COU .....	139
Πίνακας 6-10:	Συγκεντρωτικός πίνακας ποιοτικού χαρακτηριστικού % COU.....	142
Πίνακας 6-11:	Έλεγχος προσαρμογής ποιοτικού χαρακτηριστικού βάρους κάψουλας.....	142
Πίνακας 6-12:	Συγκεντρωτικός πίνακας ποιοτικού χαρακτηριστικού βάρους κάψουλας.....	145

## Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 2-1:	Σταθερή διεργασία.....	11
Σχήμα 2-2:	Διεργασία εκτός ελέγχου.....	11
Σχήμα 2-3:	Διάγραμμα ελέγχου διεργασίας υπό στατιστικό έλεγχο.....	13
Σχήμα 2-4:	Διάγραμμα ελέγχου διεργασίας εκτός στατιστικού ελέγχου.....	14
Σχήμα 2-5:	Διάγραμμα ελέγχου διεργασίας εκτός στατιστικού ελέγχου (κανόνας 1 <sup>ος</sup> ).....	14
Σχήμα 2-6:	Διάγραμμα ελέγχου διεργασίας εκτός στατιστικού ελέγχου (κανόνας 2 <sup>ος</sup> ) .....	15
Σχήμα 2-7:	Διάγραμμα ελέγχου διεργασίας εκτός στατιστικού ελέγχου (κανόνας 3 <sup>ος</sup> ) .....	15
Σχήμα 2-8:	Διάγραμμα ελέγχου διεργασίας εκτός στατιστικού ελέγχου (κανόνας 4 <sup>ος</sup> ) .....	16
Σχήμα 2-9:	Διάγραμμα ελέγχου διεργασίας εκτός στατιστικού ελέγχου (κανόνας 5 <sup>ος</sup> ) .....	16
Σχήμα 2-10:	Διάγραμμα ελέγχου μέσης τιμής.....	21
Σχήμα 2-11:	Διάγραμμα ελέγχου διακύμανσης.....	21
Σχήμα 2-12:	Διάγραμμα ελέγχου τυπικής απόκλισης.....	22
Σχήμα 4-1:	Διάγραμμα ροής γραμμής παραγωγής δισκίων.....	61
Σχήμα 4-2:	Διάγραμμα ροής γραμμής παραγωγής καψουλών.....	62
Σχήμα 5-1:	Ιστόγραμμα βάρους δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 40.000 tabs/h....	86
Σχήμα 5-2:	X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 40.000 tabs/h.....	86
Σχήμα 5-3:	X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 40.000 tabs/h (zone format).....	87
Σχήμα 5-4:	R-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 40.000 tabs/h.....	87
Σχήμα 5-5:	S-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 40.000 tabs/h.....	88
Σχήμα 5-6:	Capability Plot δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 40.000 tabs/h.....	88
Σχήμα 5-7:	Ιστόγραμμα βάρους δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 60.000 tabs/h....	93
Σχήμα 5-8:	X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 60.000 tabs/h.....	93
Σχήμα 5-9:	X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 60.000 tabs/h (zone format).....	94
Σχήμα 5-10:	R-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 60.000 tabs/h.....	95
Σχήμα 5-11:	S-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 60.000 tabs/h.....	95

Σχήμα 5-12:	Capability Plot δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 60.000 tabs/h.....	96
Σχήμα 5-13:	Ιστόγραμμα βάρους δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 80.000 tabs/h.....	100
Σχήμα 5-14:	X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 80.000 tabs/h.....	100
Σχήμα 5-15:	X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 80.000 tabs/h (zone format).....	101
Σχήμα 5-16:	R-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 80.000 tabs/h.....	101
Σχήμα 5-17:	S-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 80.000 tabs/h.....	102
Σχήμα 5-18:	Capability Plot δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 80.000 tabs/h.....	102
Σχήμα 5-19:	Ιστόγραμμα βάρους δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 100.000 tabs/h...	106
Σχήμα 5-20:	X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 100.000 tabs/h.....	106
Σχήμα 5-21:	X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 100.000 tabs/h (zone format).....	107
Σχήμα 5-22:	R-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 100.000 tabs/h.....	107
Σχήμα 5-23:	S-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 100.000 tabs/h.....	108
Σχήμα 5-24:	Capability Plot δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 100.000 tabs/h.....	108
Σχήμα 5-25:	Ιστόγραμμα βάρους δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 120.000 tabs/h..	112
Σχήμα 5-26:	X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 1200.000 tabs/h.....	112
Σχήμα 5-27:	X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 1200.000 tabs/h (zone format).....	113
Σχήμα 5-28:	R-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 120.000 tabs/h.....	113
Σχήμα 5-29:	S-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 120.000 tabs/h.....	114
Σχήμα 5-30:	Capability Plot δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 120.000 tabs/h.....	114
Σχήμα 5-31:	Ιστόγραμμα βάρους δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 140.000 tabs/h..	118
Σχήμα 5-32:	X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 140.000 tabs/h.....	118
Σχήμα 5-33:	X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 140.000 tabs/h (zone format).....	119
Σχήμα 5-34:	R-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 140.000 tabs/h.....	119
Σχήμα 5-35:	S-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 140.000 tabs/h.....	120
Σχήμα 5-36:	Capability Plot δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 140.000 tabs/h.....	120
Σχήμα 6-1:	Ιστόγραμμα του ποιοτικού χαρακτηριστικού % assay.....	129
Σχήμα 6-2:	X-chart του ποιοτικού χαρακτηριστικού % assay.....	130
Σχήμα 6-3:	X-chart του ποιοτικού χαρακτηριστικού (zone format) % assay.....	130
Σχήμα 6-4:	Capability plot του ποιοτικού χαρακτηριστικού % assay.....	131

Σχήμα 6-5:	Ιστόγραμμα του ποιοτικού χαρακτηριστικού % LOD.....	133
Σχήμα 6-6:	X-chart του ποιοτικού χαρακτηριστικού % LOD.....	133
Σχήμα 6-7:	X-chart του ποιοτικού χαρακτηριστικού (zone format) % LOD.....	134
Σχήμα 6-8:	Capability plot του ποιοτικού χαρακτηριστικού % LOD.....	134
Σχήμα 6-9:	Ιστόγραμμα του ποιοτικού χαρακτηριστικού % Dissolution.....	136
Σχήμα 6-10:	X-chart του ποιοτικού χαρακτηριστικού % Dissolution.....	137
Σχήμα 6-11:	X-chart του ποιοτικού χαρακτηριστικού (zone format) % Dissolution.....	137
Σχήμα 6-12:	Capability plot του ποιοτικού χαρακτηριστικού % dissolution.....	138
Σχήμα 6-13:	Ιστόγραμμα του ποιοτικού χαρακτηριστικού % COU.....	139
Σχήμα 6-14:	X-chart του ποιοτικού χαρακτηριστικού % COU.....	140
Σχήμα 6-15:	X-chart του ποιοτικού χαρακτηριστικού (zone format) % COU.....	140
Σχήμα 6-16:	Capability plot του ποιοτικού χαρακτηριστικού % COU.....	141
Σχήμα 6-17:	Ιστόγραμμα του ποιοτικού χαρακτηριστικού βάρους κάψουλας.....	143
Σχήμα 6-18:	X-chart του ποιοτικού χαρακτηριστικού βάρους κάψουλας.....	143
Σχήμα 6-19:	X-chart του ποιοτικού χαρακτηριστικού (zone format) βάρους κάψουλας.....	144
Σχήμα 6-20:	Capability plot του ποιοτικού χαρακτηριστικού βάρους κάψουλας..	144



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup> : ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## 1.1 Εισαγωγή

Σε αυτό το κεφάλαιο παρουσιάζουμε πληροφορίες εισαγωγικού χαρακτήρα που δίνουν το κίνητρο και το υπόβαθρο αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας, παραθέτουμε μια ανασκόπηση της σχετικής με την εργασία βιβλιογραφίας και περιγράφουμε συνοπτικά τις βασικές ενότητες αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας.

## 1.2 Κίνητρο και υπόβαθρο

Η σύγχρονη εποχή χαρακτηρίζεται από μια συνεχή αύξηση του ανταγωνισμού μεταξύ των επιχειρήσεων, γεγονός που δυσχεραίνει σε μεγάλο βαθμό την επιβίωση τους. Προκειμένου, λοιπόν, μια επιχείρηση να διατηρήσει τη θέση της στην αγορά θα πρέπει να εξασφαλίσει ότι οι πελάτες της παραμένουν ικανοποιημένοι, ενώ ταυτόχρονα η λειτουργία της θα αποφέρει κέρδος. Με την πάροδο του χρόνου έγινε αντιληπτό ότι η επίτευξη των παραπάνω στόχων μπορεί να επέλθει μόνο μέσω της εστίασης των δραστηριοτήτων της επιχείρησης στη διασφάλιση και τη συνεχή βελτίωση της ποιότητας.

Μέχρι πρότινος οι περισσότερες επιχειρήσεις προκειμένου να εξασφαλίσουν ότι τα τελικά προϊόντα που παράγονται διαθέτουν την απαιτούμενη ποιότητα ακολουθούσαν την προσέγγιση της επιθεώρησης των τελικών προϊόντων, για τον εντοπισμό τυχόν ελαττωματικών, με εξαιρετικά περιορισμένη χρήση στατιστικών μεθόδων. Με αυτόν τον τρόπο όμως δεν εμποδίζεται η παραγωγή ελαττωματικών προϊόντων και δεν μπορούν να προσδιοριστούν οι αιτίες που την προκάλεσαν. Επίσης μια τέτοια προσέγγιση είναι αναξιόπιστη, ανεπαρκής, χρονοβόρα, δαπανηρή και δεν παρέχει δυνατότητες βελτίωσης της ποιότητας. Το μόνο που «εξασφαλίζει» είναι ότι μέρος μόνο αυτών των προϊόντων θα καταλήξει στους καταναλωτές με συνέπειες συχνά επικίνδυνες και μη αναστρέψιμες, ιδιαίτερα στον τομέα της υγείας.

Σε αυτό ακριβώς το σημείο εντοπίζεται και η βασική διαφορά των παραδοσιακών συστημάτων επιθεώρησης σε σχέση με το Στατιστικό Έλεγχο Διεργασίας-SPC (Statistical Process Control). Το SPC στοχεύει στην πρόληψη, τη συνεχή βελτίωση

και την ενσωμάτωση της ποιότητας σε όλα τα στάδια της παραγωγικής διεργασίας (built in quality). Το SPC λοιπόν, με τη χρήση στατιστικών εργαλείων, είναι μια μέθοδος παρακολούθησης, ελέγχου, ανάλυσης και βελτίωσης μιας διεργασίας, με στόχο την πρόληψη.

Στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία παρουσιάζεται, αναλύεται και εφαρμόζεται ο Στατιστικός Έλεγχος Διεργασιών σε συνδυασμό με τον υπολογισμό δεικτών επίδοσης διεργασιών, οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την μέτρηση της ικανότητας μιας παραγωγικής διεργασίας, σε εφαρμογές που αφορούν την βιομηχανία φαρμάκων. Πιο συγκεκριμένα οι τεχνικές αυτές εφαρμόζονται για την αξιολόγηση μιας μηχανής παραγωγής δισκίων προσδιορίζοντας το επιτρεπτό εύρος λειτουργίας της. Επιπρόσθετα οι προαναφερθείσες τεχνικές εφαρμόζονται για τον αναδρομικό έλεγχο και επικύρωση της εγκυρότητας μιας διεργασίας παραγωγής επιλεγμένου προϊόντος από την βιομηχανία φαρμάκων.

## 1.2 Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Ο Στατιστικός Έλεγχος Διεργασιών είναι μια από τις τεχνικές της ολικής διαχείρισης ποιότητας (Total Quality Management TQM) που χρησιμοποιείται στην βελτίωση της ποιότητας του προϊόντος, της παραγωγικής διεργασίας και των υπηρεσιών. [2],[53]

Ο Στατιστικός Έλεγχος Διεργασίας όμως, δεν είναι συνώνυμος με τον Έλεγχο Ποιότητας, διότι δεν μετρά την ποιότητα άμεσα αλλά είναι ένα αναλυτικό στοιχείο που δείχνει της απόκλιση μιας διεργασίας από τον προσδοκώμενο στόχο και δημιουργεί το πλαίσιο εφαρμογής διορθωτικών ενεργειών για την επαναφορά της. [58]

Ο Στατιστικός Έλεγχος διεργασιών βρίσκει ευρεία εφαρμογή τόσο σε βιομηχανικές [31], [39] όσο και σε μη βιομηχανικές εφαρμογές. Από της μη βιομηχανικές εφαρμογές αξίζει να σημειωθεί η αξιοποίηση του στον τομέα των υπηρεσιών [1],[4],[5],[8],[9],[11], [14], [15], [77],[80] και ιδιαίτερα στο τομέα της υγείας.

### 1.3 Οργάνωση Μεταπτυχιακής Εργασίας

Το υπόλοιπο αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας χωρίζεται σε 6 ενότητες, δηλαδή τα κεφάλαια 2-7 αντίστοιχα.

Στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται η παρουσίαση της βασική θεωρίας του Στατιστικού Ελέγχου διεργασιών (SPC). Δίνεται ο ορισμός του SPC, γίνεται μια σύντομη βιβλιογραφική αναδρομή και στη συνέχεια παρουσιάζεται ένα από τα βασικότερα εργαλεία του SPC, το οποίο είναι τα διαγράμματα ελέγχου διεργασιών. Αναλύεται η μεθοδολογία κατασκευής των διαγραμμάτων ελέγχου και παρουσιάζονται αναλυτικά τα διαγράμματα ελέγχου χαρακτηριστικών μέτρησης X-R και X-S. Στη συνέχεια γίνεται μια σύντομη αναφορά στα διαγράμματα ελέγχου χαρακτηριστικών διαλογής και ειδικών περιπτώσεων διαγραμμάτων ελέγχου. Στη συνέχεια, αναλύονται τα πλεονεκτήματα εφαρμογής του SPC, οι δυσκολίες εφαρμογής του και οι προϋποθέσεις επιτυχούς εφαρμογής του. Τέλος γίνεται μια σύντομη αναφορά σε βιομηχανικές και μη εφαρμογές του SPC.

Στο τρίτο κεφάλαιο αναλύονται οι δείκτες επίδοσης διεργασιών. Δίνονται οι ορισμοί, οι ιδιότητες και οι εκτιμήσεις των βασικότερων δεικτών επίδοσης διεργασιών, ενώ τέλος γίνεται και σύγκριση μεταξύ των δεικτών.

Στο τέταρτο κεφάλαιο περιγράφεται η διαδικασία παραγωγής δισκίων και καψουλών. Αρχικά γίνεται μια παρουσίαση της γραμμής παραγωγής μιας βιομηχανίας φαρμάκων και πιο αναλυτικά της γραμμής παραγωγής δισκίων. Στη συνέχεια αναλύεται η διαδικασία παραγωγής δισκίων και αναλύονται τα κυριότερα ποιοτικά χαρακτηριστικά των δισκίων.

Στο πέμπτο κεφάλαιο γίνεται εφαρμογή του Στατιστικού Ελέγχου Διεργασιών για την αξιολόγηση μιας μηχανής παραγωγής δισκίων με σκοπό τον προσδιορισμό του εύρους λειτουργίας της.

Στο έκτο κεφάλαιο γίνεται εφαρμογή του Στατιστικού ελέγχου διεργασιών στον αναδρομικό έλεγχο και επικύρωση της εγκυρότητας μιας διεργασίας παραγωγής ενός επιλεγμένου προϊόντος από την βιομηχανία φαρμάκων (retrospective validation). Παρουσιάζονται τα κριτήρια για την επιλογή ενός προϊόντος για retrospective validation.

Στο έβδομο και τελευταίο κεφάλαιο γίνεται μια σύνοψη της μεταπτυχιακής εργασίας και προκύπτουν τα συμπεράσματα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup> : ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΩΝ

### 2.1 Εισαγωγή

Η σύγχρονη εποχή χαρακτηρίζεται από μια συνεχή αύξηση του ανταγωνισμού μεταξύ των επιχειρήσεων, γεγονός που δυσχεραίνει σε μεγάλο βαθμό την επιβίωσή τους. Προκειμένου, λοιπόν, μια επιχείρηση να διατηρήσει τη θέση της στην αγορά θα πρέπει να εξασφαλίσει ότι οι πελάτες της παραμένουν ικανοποιημένοι, ενώ ταυτόχρονα η λειτουργία της θα αποφέρει κέρδος. Με την πάροδο του χρόνου έγινε αντιληπτό ότι η επίτευξη των παραπάνω στόχων μπορεί να επέλθει μόνο μέσω της εστίασης των δραστηριοτήτων της επιχείρησης στη διασφάλιση και τη συνεχή βελτίωση της ποιότητας.

Μέχρι πρότινος οι περισσότερες επιχειρήσεις προκειμένου να εξασφαλίσουν ότι τα τελικά προϊόντα που παράγονται διαθέτουν την απαιτούμενη ποιότητα ακολουθούσαν την προσέγγιση της επιθεώρησης των τελικών προϊόντων, για τον εντοπισμό τυχόν ελαττωματικών, με εξαιρετικά περιορισμένη χρήση στατιστικών μεθόδων. Με αυτόν τον τρόπο όμως δεν εμποδίζεται η παραγωγή ελαττωματικών προϊόντων και δεν μπορούν να προσδιοριστούν οι αιτίες που την προκάλεσαν. Επίσης μια τέτοια προσέγγιση είναι αναξιόπιστη, ανεπαρκής, χρονοβόρα, δαπανηρή και δεν παρέχει δυνατότητες βελτίωσης της ποιότητας. Το μόνο που «εξασφαλίζει» είναι ότι μέρος μόνο αυτών των προϊόντων θα καταλήξει στους καταναλωτές με συνέπειες συχνά επικίνδυνες και μη αναστρέψιμες, ιδιαίτερα στον τομέα της υγείας. Σε αυτό ακριβώς το σημείο εντοπίζεται και η βασική διαφορά των παραδοσιακών συστημάτων επιθεώρησης σε σχέση με το Στατιστικό Έλεγχο Διεργασίας-SPC (Statistical Process Control). Το SPC στοχεύει στην πρόληψη, τη συνεχή βελτίωση και την ενσωμάτωση της ποιότητας σε όλα τα στάδια της παραγωγικής διεργασίας (built in quality).

Το SPC λοιπόν, με τη χρήση στατιστικών εργαλείων, είναι μια μέθοδος παρακολούθησης, ελέγχου, ανάλυσης και βελτίωσης μιας διεργασίας, με στόχο την πρόληψη. [3],[53]

## 2.2 Ορισμός

Ο Στατιστικός Έλεγχος Διεργασιών είναι μια από τις τεχνικές της ολικής διαχείρισης ποιότητας (Total Quality Management TQM) που χρησιμοποιείται στην βελτίωση της ποιότητας του προϊόντος (product), της παραγωγικής διεργασίας (process) και των υπηρεσιών (services) .[2],[53]

Ο Montgomery (1997) ορίζει το SPC ως «ένα σύνολο ισχυρών εργαλείων επίλυσης προβλημάτων χρήσιμων για την επίτευξη σταθερής διεργασίας και τη βελτίωση της ικανότητας της μέσω της μείωσης της μεταβλητότητας» .[58]

Ο Στατιστικός Έλεγχος Διεργασίας όμως δεν είναι συνώνυμος με τον Έλεγχο Ποιότητας, διότι δε μετρά την ποιότητα άμεσα αλλά είναι ένα αναλυτικό εργαλείο που δείχνει την απόκλιση μιας διεργασίας από τον προσδοκώμενο στόχο και δημιουργεί το πλαίσιο εφαρμογής διορθωτικών ενεργειών για την επαναφορά της.[58]

Ιστορικά η πιο πιθανή προέλευση της φράσης Statistical Process Control (Στατιστικός Έλεγχος Διεργασίας) θεωρείται η συγχώνευση των εννοιών “the operation of statistical control” και “the state of statistical control” (Shewhart 1939) .[71]

## 2.3 Ιστορική αναδρομή

Στο σημείο αυτό σκόπιμο θα ήταν να γίνει μια παράθεση των γεγονότων που οδήγησαν στην σταδιακή εφαρμογή του SPC :

### Στη δεκαετία 1900-1910:

- Η AT&T εφαρμόζει συστηματική επιθεώρηση και έλεγχο των προϊόντων της.
- Κατά τη διάρκεια του πρώτου παγκοσμίου πολέμου η βρετανική κυβέρνηση ξεκινάει ένα πρόγραμμα αξιολόγησης προμηθευτών.
- Ιδρύεται στη Μεγάλη Βρετανία ο Σύνδεσμος Τεχνικής Επιθεώρησης (Technical Inspection Association), ο οποίος στη συνέχεια μετονομάστηκε σε Ινστιτούτο Διασφάλισης Ποιότητας (Institute of Quality Assurance).

### Στη δεκαετία 1920-1930:

- Η AT&T δημιουργεί τμήμα ελέγχου ποιότητας.
- Ο B. P. Dudding χρησιμοποιεί στατιστικές μεθόδους στην General Electric για την παρακολούθηση της ποιότητας των ηλεκτρικών λαμπτήρων.

### Στη δεκαετία 1930-1940:

- Ο Shewhart εκδίδει το 'Economic Control of Quality of Manufactured Products', το οποίο αποτελεί και το πρώτο βιβλίο που αναφέρεται στο SPC, και δίνει διαλέξεις για την εφαρμογή στατιστικών μεθόδων στην παραγωγή στο Πανεπιστήμιο του Λονδίνου.
- Η Βρετανική βιομηχανία υφασμάτων αρχίζει να χρησιμοποιεί τον πειραματικό σχεδιασμό (Design of Experiments, DOE) για την ανάπτυξη προϊόντων/ διεργασιών.
- Ο W. E. Deming προσκαλεί τον Shewhart για διαλέξεις με θέμα τα διαγράμματα ελέγχου στην Αμερικανική Γεωργική Σχολή.

### Στη δεκαετία 1940-1950:

- Το υπουργείο πολέμου των ΗΠΑ εκδίδει οδηγό χρήσης των διαγραμμάτων ελέγχου και οργανώνει εκπαιδευτικά μαθήματα στη βιομηχανία.
- Το 1944 ξεκινάει η δημοσίευση του περιοδικού 'Industrial Quality Control'.
- Το 1946 ιδρύονται τα ASQC (American Society for Quality Control- Αμερικανική Εταιρία Ελέγχου Ποιότητας) και JUSE (Union of Japanese Scientists and Engineers- Ένωση Ιαπώνων Επιστημόνων και Μηχανικών).
- Το τμήμα οικονομίας και επιστημονικών υπηρεσιών του υπουργείου πολέμου των ΗΠΑ προσκαλεί τον Deming στην Ιαπωνία, για να δώσει διαλέξεις με θέμα τις στατιστικές μεθόδους, στην Ιαπωνική βιομηχανία.
- Ο Hotelling το 1947 είναι ο πρώτος που εισάγει μια προσέγγιση στο SPC για την παρακολούθηση διεργασιών με πολλές μεταβλητές.

### Στη δεκαετία 1950-1960:

- Ο Deming ξεκινάει την εκπαίδευση των διευθυντών των Ιαπωνικών Βιομηχανιών και η JUSE καθιερώνει στην Ιαπωνία το βραβείο Deming.
- Δημοσίευση εργασιών στο στατιστικό έλεγχο ποιότητας από τους E. Grant και A. J. Duncan.



- Οι Box και Willson δημοσιεύουν βασικές εργασίες για το σχεδιασμό πειραμάτων στη βιομηχανία και εισάγουν τη μεθοδολογία απόκρισης επιφανείας (Response Surface Methodology, RSM).
- Πρόσκληση του J. Juran στην Ιαπωνία, όπου δίνει διαλέξεις για τη διαχείριση και τη βελτίωση της ποιότητας.
- Εισαγωγή των διαγραμμάτων CUSUM και EWMA .
- Ο J. S. Hunter ξεκινάει την έκδοση του ‘Technometrics’.
- Οι Juran και Gryna εκδίδουν το ‘Quality Control Handbook’.
- Το 1959 ο Jackson εισάγει τη μέθοδο Principal Component Analysis (PCA).

#### Στη δεκαετία 1960-1970:

- Το πρόγραμμα επανδρωμένης διαστημικής πτήσης των Ηνωμένων Πολιτειών ωθεί τη βιομηχανία να υιοθετήσει την έννοια της αξιοπιστίας σε θέματα παραγωγής.
- Εισαγωγή, σε ευρεία κλίμακα, μαθημάτων στατιστικού ελέγχου ποιότητας σε ακαδημαϊκά προγράμματα.
- Έναρξη σε πολλές βιομηχανίες των προγραμμάτων μηδέν ελαττώματα (zero defects).
- Διακόπτεται η δημοσίευση του ‘Industrial Quality Control’ και αντικαθίσταται από τα ‘Quality Progress’ και ‘Journal of Quality Technology’. Το τελευταίο αρχικά εκδίδεται από τον L. S. Nelson.
- Οι κύκλοι ποιότητας εισάγονται από τον K. Ishikawa στην Ιαπωνία.

#### Στη δεκαετία 1970-1980:

- Ιδρύεται ο Βρετανικός Σύνδεσμος Ποιότητας (British Quality Association).
- Αύξηση του ενδιαφέροντος για τους κύκλους ποιότητας και ανάπτυξη της Διαχείρισης Ολικής Ποιότητας (Total Quality Management, TQM).
- Εμφάνιση βιβλίων με θέμα το Πειραματικό Σχεδιασμό για μηχανικούς και άλλους επιστήμονες.
- Εισαγωγή υποχρεωτικών μαθημάτων στατιστικής σε πολλά εκπαιδευτικά προγράμματα.

### Στη δεκαετία 1980-1990:

- Οικονομικοί παράγοντες και ο έντονος ανταγωνισμός οδηγούν σε αύξηση του ενδιαφέροντος για τη βελτίωση ποιότητας με αποτέλεσμα την εισαγωγή των στατιστικών μεθόδων σε μια μεγάλη ομάδα βιομηχανιών.
- Η ASA (American Statistical Association) ιδρύει την επιτροπή Ad Hoc για την Ποιότητα και την Παραγωγικότητα (1984), η οποία στη συνέχεια εξελίχθηκε σε ολόκληρο τομέα της ASA.
- Το Κογκρέσο των Ηνωμένων Πολιτειών εισάγει το Εθνικό βραβείο ποιότητας Malcolm Baldrige (1988).
- Εμφάνιση των περιοδικών 'Quality & Reliability Engineering International' (1987) και 'Quality Engineering' (1989).
- Η προσέγγιση Taguchi στο σχεδιασμό ανθεκτικότητας διαδίδεται στο Δυτικό κόσμο. Πρώτες απόπειρες ενσωμάτωσης αυτών των μεθόδων από την εταιρεία Ford Motor και άλλες στους προμηθευτές τους.
- Εφαρμογή της θεώρησης 6 σίγμα (6σ) από την Motorola.
- Διάδοση της TQM
- Ανάπτυξη της μεθόδου Partial Least Squares (PLS) από τους Geladi και Kowalski.

### Στη δεκαετία 1990-2000:

- Καθιέρωση διαφόρων Προτύπων Ποιότητας.
- Σταθερή αύξηση των αιτούντων για το βραβείο Baldrige.
- Πολλές πολιτείες των ΗΠΑ υποστηρίζουν βραβεία ποιότητας βασισμένα στα κριτήρια Baldrige.
- Πολλά προπτυχιακά προγράμματα μηχανικής απαιτούν βασική εκπαίδευση σε στατιστικές τεχνικές, με έμφαση στα διαγράμματα ελέγχου και το σχεδιασμό πειραμάτων.
- Διάδοση της προσέγγισης των 6σ και σε άλλες βιομηχανίες.
- Το ASQC μετονομάζεται σε ASQ (American Society for Quality), σε μια προσπάθεια να επιδείξει τις ευρύτερες πλευρές του πεδίου βελτίωσης ποιότητας.
- Το 1990 ο Snee ξεκαθαρίζει την έννοια της στατιστικής σκέψης και περιγράφει πως αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί στα διάφορα επίπεδα οργάνωσης.

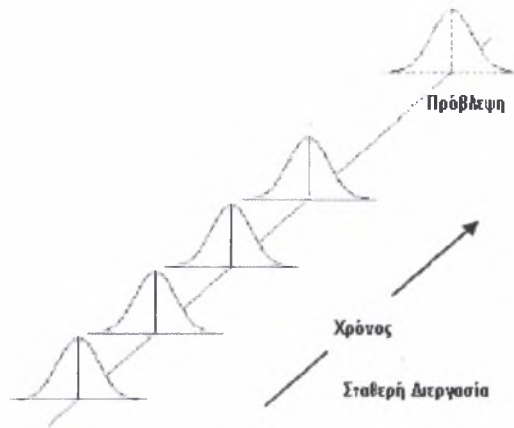
- Το ίδιο έτος ο MacGregor θέτει στόχους που αφορούν στην ανάλυση δεδομένων από παρτίδες. Έτσι αναπτύσσονται μέθοδοι ανάλυσης διεργασιών με μεγάλο αριθμό δεδομένων, διαδικασίες για τη συνεχή παρακολούθηση διεργασιών, δημιουργούνται απλά εργαλεία για εφαρμογή στη βιομηχανία και αναπτύσσονται διαγνωστικά εργαλεία για την ταχεία ταυτοποίηση της φύσης οποιουδήποτε σφάλματος.
- Το 1991 τίθεται η βασική μεθοδολογία εφαρμογής των μεθόδων Principal Component Analysis (PCA) και Partial Least Squares (PLS) για την παρακολούθηση συνεχών διεργασιών από τους Kresta, MacGregor και Wise 10.
- Εισήγηση της χρήσης γραφικής αναπαράστασης με σκοπό τη διάγνωση των ειδικών αιτιών μεταβλητότητας από τους Miller (1993) και MacGregor (1994).
- Επέκταση των τεχνικών PCA και PLS, ώστε να μπορούν να διαχειριστούν μεγάλες διεργασίες και δημιουργία των μεθόδων multiblock PCA και PLS από τους Nomikos & MacGregor (1995). Χρήση των μεθόδων αυτών και σε διεργασίες παρτίδων.
- Το 1995 οι Rao και Arthanagi εισάγουν τα βασικά στοιχεία στατιστικής σκέψης, όπως η παραγωγή δεδομένων με επαρκή στατιστική βάση, η εξαγωγή πληροφοριών από δεδομένα με τη χρήση στατιστικών εργαλείων και η χρήση πληροφοριών για ορθότερη λήψη αποφάσεων.
- Το 1999 οι Baardseth, Dalen και Tandberg μεταφέρουν τη γνώση και την τεχνολογία που είχε αναπτυχθεί, σε μικρές και μεσαίες επιχειρήσεις τροφίμων.

## 2.4 Βασική Θεωρία

Ο Dr. W. Shewhart (στα τέλη του 1920) και αργότερα ο Dr W. Edwards Deming παρατήρησαν ότι σε κάθε διεργασία υπάρχει μεταβλητότητα (variability). Η μεταβλητότητα αυτή μπορεί να οφείλεται σε τυχαία αίτια (chance/common cause variation) και σε συστηματικά αίτια (assignable cause) (J. Juran). Η εξασφάλιση και η διατήρηση της ποιότητας προϊόντων και υπηρεσιών απαιτεί κατανόηση, παρακολούθηση και έλεγχο της μεταβλητότητας, με στόχο τη μείωσή της στο ελάχιστο.

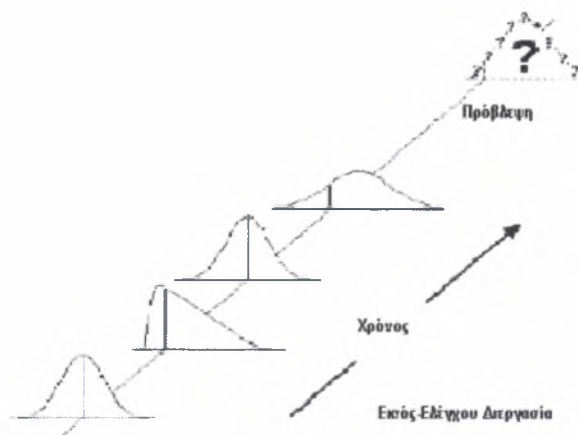
Οι τυχαίες αιτίες της μεταβλητότητας είναι ενσωματωμένες στη διεργασία. Η μεταβλητότητα αυτή αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι κάθε διεργασίας και η πλήρης

εξάλειψή της δεν είναι εφικτή. Οι διεργασίες που βρίσκονται κάτω από την επίδραση μόνο τυχαίων αιτιών θεωρούνται σταθερές, προβλέψιμες και υπό στατιστικό έλεγχο. Η σωστή ρύθμιση των παραμέτρων τέτοιων διεργασιών έχει σαν αποτέλεσμα τη συστηματική παραγωγή προϊόντων και υπηρεσιών με την απαιτούμενη ποιότητα και εντός των προκαθορισμένων προδιαγραφών.



Σχήμα 2-1: Σταθερή διεργασία

Από την άλλη πλευρά, οι συστηματικές αιτίες της μεταβλητότητας αναφέρονται στη μη ενδογενή ή απρόβλεπτη μεταβλητότητα. Όταν σε μια διεργασία επιδρούν τέτοιες αιτίες θεωρείται ότι βρίσκεται εκτός στατιστικού ελέγχου και τα αποτελέσματά της δεν είναι προβλέψιμα.



Σχήμα 2-2: Διεργασία εκτός ελέγχου

Η διάκριση και η κατανόηση της διαφοράς μεταξύ αυτών των δύο αιτιών μεταβλητότητας είναι ιδιαίτερα σημαντική για την αποτελεσματικότερη βελτίωση της ποιότητας. Για τη διάκριση των δυο αιτιών μεταβλητότητας ο Dr. W. Shewhart επινόησε το αρχαιότερο εργαλείο του SPC που είναι τα διαγράμματα ελέγχου. Εδώ έγκειται και το βασικό πλεονέκτημα του SPC, το οποίο με τη χρήση των διαγραμμάτων ελέγχου ποιότητας παρέχει έναν γραφικό, απλό και συχνά γρήγορο τρόπο για τον προσδιορισμό των συστηματικών αιτιών μεταβλητότητας. [6], [41], [56]

## 2.5 Διαγράμματα ελέγχου διεργασιών

Τα διαγράμματα ελέγχου αποτελούν τα βασικά εργαλεία του στατιστικού ελέγχου ποιότητας που αποσκοπεί στην παρακολούθηση της παραγωγικής διαδικασίας προκειμένου να ανιχνευθούν οι αιτίες της διακύμανσης και να ληφθούν αναγκαίες διορθωτικές κινήσεις για την βελτίωση της. Επιπρόσθετα, τα διαγράμματα ελέγχου χρησιμοποιούνται στην ανάλυση των δυνατοτήτων των παραγωγικών διαδικασιών και στην επεξεργασία μετρήσεων για διαγνωστικούς σκοπούς. Πρώτο εμφανίστηκαν στην δεκαετία του 1930 από τον Shewhart και κατά την διάρκεια των 70 και πλέον χρόνων εφαρμογής τους έχουν χρησιμοποιηθεί κατά κόρον σε πλήθος εφαρμογές (MacCarthy & Wasusri, 2002) [49]. Ειδικότερα, η χρησιμοποίηση των διαγραμμάτων ελέγχων έχει τις ακόλουθες επιδιώξεις:

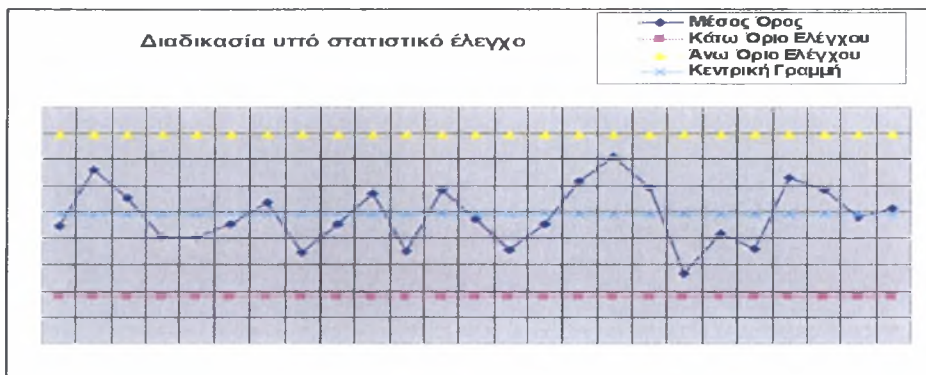
- Εισαγωγή της παραγωγικής διαδικασίας υπό στατιστικό έλεγχο.
- Παρακολούθηση της παραγωγικής διαδικασίας και προειδοποίηση για περιπτώσεις όπου η παραγωγική διαδικασία βρίσκεται εκτός ελέγχου.
- Μείωση της διακύμανσης της παραγωγικής διαδικασίας.

Τα διαγράμματα ελέγχου αποτελούν την γραφική απεικόνιση της πορείας μιας εκτιμήτριας συναρτήσεως του χρόνου ή του αριθμού δείγματος. Η εκτιμήτρια αφορά ορισμένη παράμετρο της κατανομής του χαρακτηριστικού ποιότητας και υπολογίζεται από τα τυχαία δείγματα που λαμβάνονται κατά διαστήματα από την παραγωγική διαδικασία. Στην περίπτωση όπου το χαρακτηριστικό ποιότητας είναι χαρακτηριστικό διαλογής, η εκτιμήτρια αφορά το ποσοστό ελαττωματικών ή τον αριθμό ελαττωμάτων, ενώ αν είναι χαρακτηριστικό μέτρησης αφορά τη θέση ή τη

διασπορά της κατανομής. Η κεντρική γραμμή ενός τυπικού διαγράμματος ελέγχου (CL – Center Line) αντιστοιχεί στην τιμή της παραμέτρου (π.χ. ποσοστό ελαττωματικών, μέση τιμή) όταν η διαδικασία βρίσκεται σε στατιστικό έλεγχο. Εκφράζει επομένως την κατάσταση ομαλής λειτουργίας, όπου η μεταβλητότητα οφείλεται μόνο σε τυχαίες αιτίες. Οι οριζόντιες γραμμές που βρίσκονται εκατέρωθεν της κεντρικής γραμμής, είναι τα όρια ελέγχου και ειδικότερα το άνω όριο ελέγχου (UCL – Upper Control Limit) και το κάτω όριο ελέγχου (LCL – Lower Control Limit). [54]

## 2.6 Περιπτώσεις εκτός ελέγχου διεργασιών

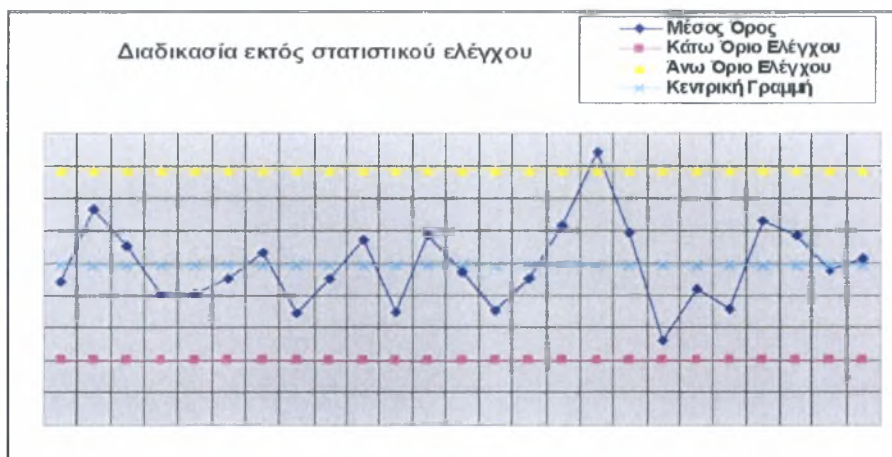
Εφόσον τα σημεία του διαγράμματος, δηλαδή οι διαδοχικές τιμές της στατιστικής δείγματος, βρίσκονται μεταξύ των ορίων ελέγχου, η διαδικασία θεωρείται ότι βρίσκεται σε στατιστικό έλεγχο.



Σχήμα 2-3: Διάγραμμα ελέγχου διεργασίας υπό στατιστικό έλεγχο

Όταν ένα σημείο του διαγράμματος είναι εκτός των ορίων ελέγχου, η σχετικά μεγάλη απόσταση του από την κεντρική γραμμή αποτελεί ένδειξη μεταβολής της κατανομής του χαρακτηριστικού ποιότητας, που οφείλεται σε επίδραση συστηματικής αιτίας.[19],[63]

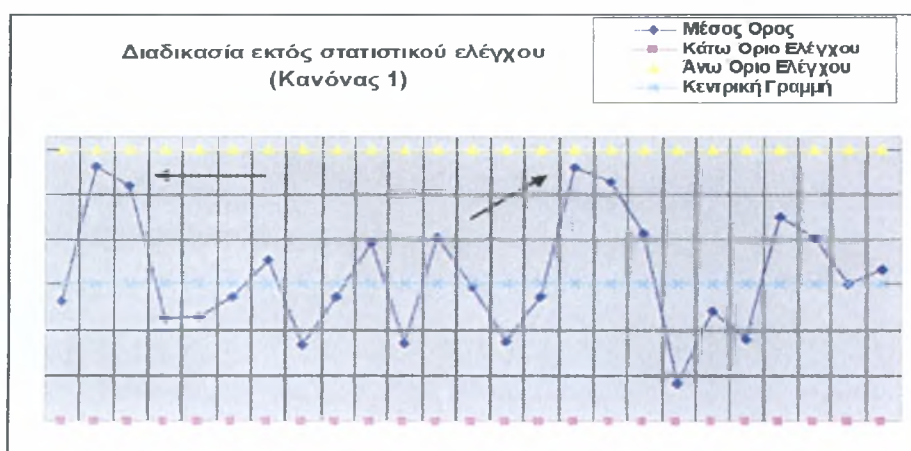




Σχήμα 2-4: Διάγραμμα ελέγχου διεργασίας εκτός στατιστικού ελέγχου

Ο κανόνας αυτός λειτουργίας του διαγράμματος ελέγχου είναι απλός αλλά ανεπαρκής. Ωστόσο, η απουσία σημείου της διαδικασίας εκτός των ορίων ελέγχου δεν σημαίνει ότι η διαδικασία βρίσκεται οπωσδήποτε κάτω από στατιστικό έλεγχο. Συγκεκριμένα, υπάρχουν αρκετές περιπτώσεις όπου όλα τα σημεία της διαδικασίας βρίσκονται εντός ορίων ελέγχου αλλά η διαδικασία βρίσκεται εκτός στατιστικού ελέγχου εξ' αιτίας της κατανομής των σημείων εντός του διαγράμματος ελέγχου. Ας θεωρήσουμε τρεις ζώνες a, b, c μεταξύ της κεντρικής γραμμής (Center Line) και του άνω ορίου ελέγχου (Upper Control Limit) και τρεις αντίστοιχες ζώνες μεταξύ της κεντρικής γραμμής και του κάτω ορίου ελέγχου (Lower Control Limit) Παρακάτω, παρουσιάζονται οι περιπτώσεις αυτές.

[1] Η πιθανότητα ύπαρξης δύο εκ τριών συνεχόμενων σημείων στη ζώνη a είναι εξαιρετικά σπάνια στην περίπτωση που η διεργασία ακολουθεί την κανονική κατανομή.[19], [63]



Σχήμα 2-5: Διάγραμμα ελέγχου διεργασίας εκτός στατιστικού ελέγχου (κανόνας 1<sup>ος</sup>)

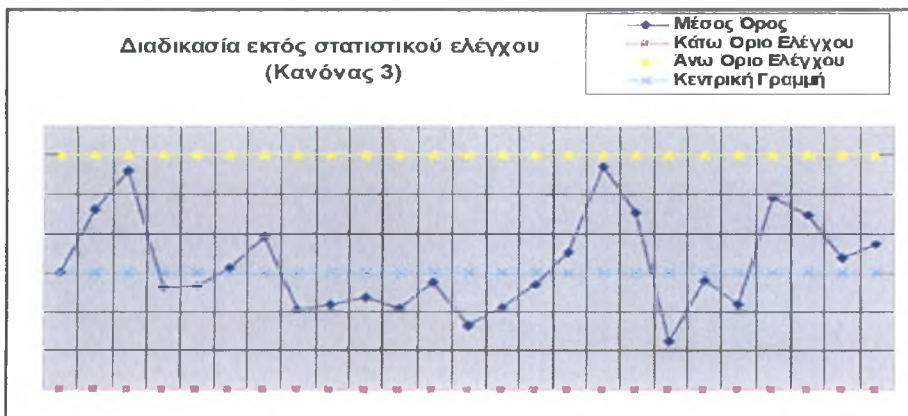


[2] Η εμφάνιση τεσσάρων από πέντε συνεχόμενα σημεία εντός ή πάνω από την ζώνη b, είναι εξαιρετικά σπάνια περίπτωση σε παραγωγική διαδικασία που ακολουθεί την κανονική κατανομή. [19], [63]



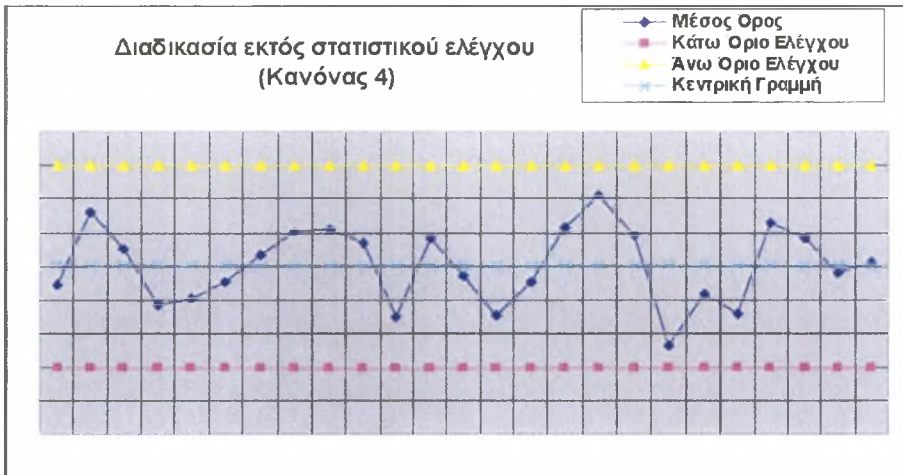
Σχήμα 2-6: Διάγραμμα ελέγχου διεργασίας εκτός στατιστικού ελέγχου (κανόνας 2<sup>ος</sup>)

[3] Η περίπτωση εμφάνισης 8 ή περισσότερων συνεχόμενων σημείων επάνω ή κάτω από την κεντρική γραμμή είναι εξαιρετικά σπάνια σε παραγωγική διαδικασία που ακολουθεί την κανονική κατανομή. [19], [63]



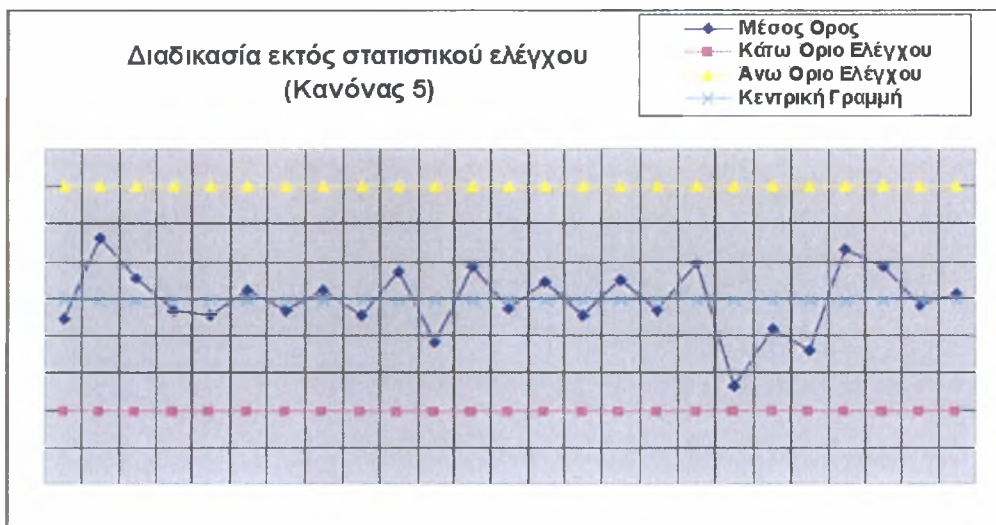
Σχήμα 2-7: Διάγραμμα ελέγχου διεργασίας εκτός στατιστικού ελέγχου (κανόνας 3<sup>ος</sup>)

[4] Η πιθανότητα εμφάνισης 6 ή περισσότερων συνεχόμενων σημείων που παρουσιάζουν αυξητική ή πτωτική τάση είναι σπάνια σε παραγωγική διαδικασία που ακολουθεί την παραγωγική διαδικασία. [19], [63]



Σχήμα 2-8: Διάγραμμα ελέγχου διεργασίας εκτός στατιστικού ελέγχου (κανόνας<sup>4ος</sup>)

[5] Η πιθανότητα εμφάνισης 14 συνεχόμενων σημείων τα οποία παρουσιάζουν ταλαντωτική συμπεριφορά ως προς την κεντρική γραμμή είναι σπάνια σε παραγωγική διαδικασία που ακολουθεί την κανονική κατανομή. [19],[63]



Σχήμα 2-9: Διάγραμμα ελέγχου διεργασίας εκτός στατιστικού ελέγχου (κανόνας<sup>5ος</sup>)

## 2.7 Μεθοδολογία κατασκευής διαγραμμάτων ελέγχου

Σε γενικές γραμμές, η μεθοδολογία που χρησιμοποιείται για την κατασκευή διαγραμμάτων ελέγχου είναι η ακόλουθη:

- Προετοιμασία.
  - ✓ Επιλογή διαγραμμάτων ελέγχου με διαλογή ή για έλεγχο χαρακτηριστικών.
  - ✓ Καθορισμός μεγέθους δειγμάτων και συχνότητας λήψης.
  
- Συλλογή δεδομένων.
  - ✓ Καταγραφή στατιστικών δεδομένων.
  - ✓ Υπολογισμός κατάλληλων στατιστικών μεγεθών (μέσος όρος, διακύμανση, κ.λ.π.).
  - ✓ Αποτύπωση των στατιστικών μεγεθών σε διαγράμματα.
  
- Χάραξη της Κεντρικής Γραμμής και των Ορίων Ελέγχου.
  - ✓ Υπολογισμός του Άνω Ορίου Ελέγχου (Upper Control Limit) και του Κάτω Ορίου Ελέγχου (Lower Control Limit) και αποτύπωση στο διάγραμμα.
  - ✓ Ανάλυση και ερμηνεία των διαγραμμάτων .
  - ✓ Λεπτομερής εξέταση των διαγραμμάτων για έλλειψη συμμόρφωσης στα όρια ελέγχου.
  - ✓ Εξάλειψη σημείων εκτός ορίων ελέγχου.
  - ✓ Επαναπροσδιορισμός των ορίων ελέγχου στην περίπτωση που απαιτείται.
  
- Χρήση των διαγραμμάτων σαν εργαλείο επίλυσης προβλημάτων.
  - ✓ Διαρκής συλλογή δεδομένων και χάραξη διαγραμμάτων ελέγχου.
  - ✓ Αναγνώριση περιπτώσεων όπου η διαδικασία είναι εκτός ελέγχου και ανάληψη διορθωτικών ενεργειών

## 2.8 Διαγράμματα ελέγχου χαρακτηριστικών μέτρησης

Στις περισσότερες περιπτώσεις παρακολούθησης μιας παραγωγικής διαδικασίας με διαγράμματα ελέγχου, το χαρακτηριστικό ποιότητας που ελέγχεται και καταγράφεται είναι χαρακτηριστικό μέτρησης (μήκος, βάρος κ.λ.π.). Η προτίμηση προς τα χαρακτηριστικά μέτρησης εξηγείται αφενός από την μεγαλύτερη ακρίβεια των πληροφοριών που παρέχουν οι μετρήσεις ενός συνεχούς μεγέθους και αφετέρου από την δυνατότητα εξαγωγής συμπερασμάτων με δείγματα μικρότερου μεγέθους, συγκριτικά με τα χαρακτηριστικά της διαλογής.

Κατά την παρακολούθηση της παραγωγικής διαδικασίας με χαρακτηριστικό μέτρησης είναι συνήθως αναγκαίο να ελέγχεται τόσο η θέση όσο και η διασπορά της κατανομής του χαρακτηριστικού ποιότητας, δεδομένου ότι είναι ενδεχόμενο να επιδράσουν συστηματικές αιτίες, οι οποίες μπορεί να μεταβάλλουν είτε την μέση τιμή ή τη μεταβλητότητα είτε ταυτόχρονα τόσο τη μέση τιμή όσο και την μεταβλητότητα του χαρακτηριστικού ποιότητας. Επειδή σε κάθε περίπτωση η ποιότητα των παραγόμενων προϊόντων επηρεάζεται δυσμενώς, διαγράμματα ελέγχου μέσης τιμής και διασποράς χρησιμοποιούνται κατά κανόνα παράλληλα, ώστε να είναι εφικτή η έγκαιρη ανίχνευση μεταβολής οποιασδήποτε μορφής.

Η παράλληλη χρήση ενός διαγράμματος μέσης τιμής και ενός διαγράμματος διασποράς υπαγορεύεται επιπλέον από την εξάρτηση της κατανομής της μέσης τιμής δείγματος από την μεταβλητότητα του αντίστοιχου πληθυσμού. Στην περίπτωση όπου η μεταβλητότητα αυξηθεί εξαιτίας της επίδρασης μιας συστηματικής αιτίας, αυξάνεται και η πιθανότητα ένδειξης εκτός ελέγχου στο διάγραμμα μέσης τιμής. Επομένως, αν δεν χρησιμοποιείται διάγραμμα διασποράς, μέσω του οποίου εντοπίζεται η αύξηση της μεταβλητότητας, το συμπέρασμα που μπορεί να προκύψει είναι ότι έχει μεταβληθεί η μέση τιμή.

Οι δύο εναλλακτικές μέθοδοι για τον στατιστικό έλεγχο της διασποράς είναι το διάγραμμα ελέγχου εύρους (διάγραμμα R) και το διάγραμμα τυπικής απόκλισης (διάγραμμα S). Συμπερασματικά, τα ευρέως χρησιμοποιούμενα διαγράμματα ελέγχου χαρακτηριστικών μέτρησης είναι τα εξής:

- Διαγράμματα μέσης τιμής και ακραίας διαφοράς  $X-R$ .
- Διαγράμματα μέσης τιμής και τυπικής απόκλισης  $X-S$

Τα διαγράμματα  $X-R$  χρησιμοποιούνται στις περισσότερες περιπτώσεις διότι είναι οικονομικότερα και ταχύτερα μιας και το λαμβανόμενο δείγμα που χρησιμοποιείται είναι μικρό (συνήθως μεταξύ 4 και 6). Αντίθετα, τα διαγράμματα μέσης τιμής και τυπικής απόκλισης  $X-S$  χρησιμοποιούνται στις περιπτώσεις όπου το λαμβανόμενο δείγμα που χρησιμοποιείται είναι μεγάλο (συνήθως μεταξύ 15 και 25).

Στις περισσότερες πρακτικές εφαρμογές χρησιμοποιείται το διάγραμμα  $X-R$  εξαιτίας της ευκολίας υπολογισμού του εύρους δείγματος. Επειδή όμως ο παράγοντας ευκολία υπολογισμού δεν είναι τόσο σημαντικός σήμερα όσο πριν από μερικές δεκαετίες, η δημοτικότητα των διαγραμμάτων ελέγχου  $X-S$  αυξάνεται σταθερά. Ανεξάρτητα από το είδος του διαγράμματος που θα επιλεγεί, ο έλεγχος διασποράς αποτελεί ουσιαστικά στατιστικό έλεγχο της υπόθεσης ότι η μεταβλητότητα της διαδικασίας είναι αυτή που οφείλεται σε τυχαίες μόνο αιτίες και δεν έχει μεταβληθεί λόγω της επίδρασης συστηματικών αιτιών. Επομένως η σωστή κατασκευή και λειτουργία των διαγραμμάτων ελέγχου διασποράς προϋποθέτει την εκτίμηση της τυπικής απόκλισης του χαρακτηριστικού ποιότητας σε κατάσταση στατιστικού ελέγχου.

Η αρχική εκτίμηση της τυπικής απόκλισης προκύπτει από την ανάλυση δυνατοτήτων της παραγωγικής διαδικασίας. Όταν πλέον η διαδικασία έχει λειτουργήσει και ελεγχθεί επί μακρό χρονικό διάστημα, η φυσική της μεταβλητότητα θεωρείται πρακτικά άγνωστη και σταθερή.

### **2.8.1 Διαγράμματα μέσης τιμής και διακύμανσης $X-R$**

Τα διαγράμματα μέσης τιμής  $\bar{x}$  χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της διαδικασίας σε σχέση με την συμπεριφορά της ως προς την κεντρική γραμμή ενώ η χρήση των διαγραμμάτων διακύμανσης  $R$  αποσκοπεί στον έλεγχο της μεταβλητότητας της διαδικασίας. Το πρώτο βήμα για την χάραξη των διαγραμμάτων αυτών είναι η συλλογή δεδομένων. Συνήθως, συλλέγονται 25 με 30 δείγματα μεγέθους μεταξύ 3 και 10 τεμαχίων. Ορίζοντας τον αριθμό των δειγμάτων ως  $k$  και το μέγεθος του εκάστοτε δείγματος ως  $n$ , υπολογίζεται η μέση τιμή  $\bar{x}$  και διακύμανση  $R$  του κάθε δείγματος.

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n} \quad (\text{Σχέση 2.1})$$

$X_i$ : η εκάστοτε τιμή μέτρησης του χαρακτηριστικού

$\bar{X}$ : η μέση τιμή του δείγματος

n: το μέγεθος του δείγματος

Ακολούθως υπολογίζεται η μέση τιμή  $\bar{x}$  και η μέση διακύμανση  $\bar{R}$  του συνόλου κ δειγμάτων από τους ακόλουθους τύπους

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^k \bar{x}_i}{k} \quad (\text{Σχέση 2.2})$$

$$\bar{R} = \frac{\sum_{i=1}^k R_i}{k} \quad (\text{Σχέση 2.3})$$

κ: αριθμός των δειγμάτων

Στην συνέχεια, υπολογίζονται τα όρια ελέγχου και συγκεκριμένα το άνω όριο ελέγχου (Upper Control Limit – UCL) καθώς και το κάτω όριο ελέγχου (Lower Control Limit – LCL). Οι τιμές των συντελεστών σχεδίασης A2, D3 και D4 των εν λόγω διαγραμμάτων ελέγχου προκύπτουν ανάλογα με το μέγεθος του δείγματος.

$$UCL_R = D_4 R \quad (\text{Σχέση 2.4})$$

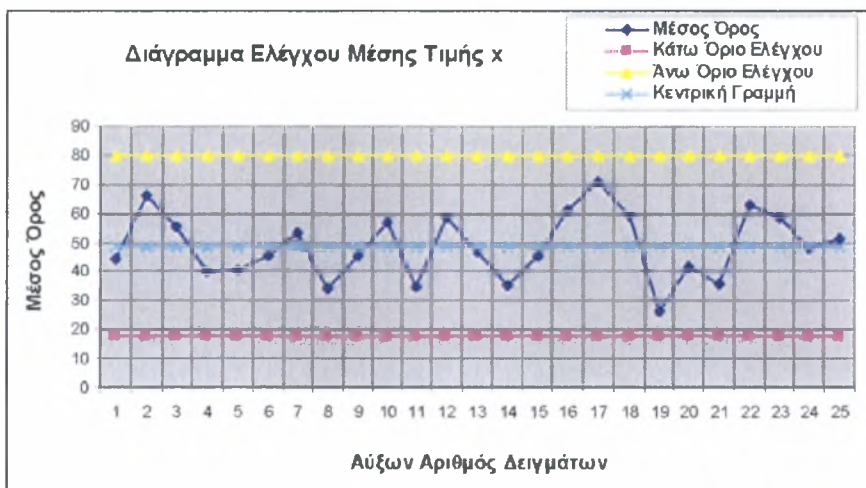
$$LCL_R = D_3 R \quad (\text{Σχέση 2.5})$$

$$UCL_{\bar{X}} = \bar{X} + A_2 R \quad (\text{Σχέση 2.6})$$

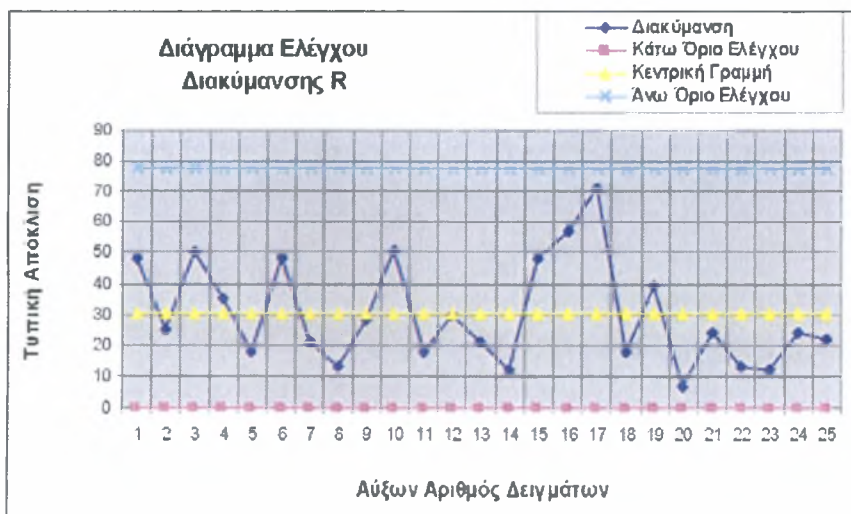
$$LCL_{\bar{X}} = \bar{X} - A_2 R \quad (\text{Σχέση 2.7})$$



Τα όρια ελέγχου καθορίζουν την περιοχή εκείνη εντός της οποίας θα πρέπει να βρίσκονται όλα τα σημεία εφόσον η διαδικασία είναι εντός στατιστικού ελέγχου. Εάν κάποιο σημείο βρεθεί εκτός της περιοχής που καθορίζουν τα όρια ελέγχου ή τα σημεία του διαγράμματος εμφανίζονται με μια συστηματική διάταξη εντός της περιοχής αυτής, τότε με μεγάλη πιθανότητα η διαδικασία βρίσκεται εκτός στατιστικού ελέγχου και κάποιος ιδιαίτερος λόγος πιθανώς έχει επηρεάσει την διαδικασία. Θα πρέπει επομένως να ελεγχθεί και να μελετηθεί η διαδικασία προκειμένου να βρεθεί και να εξαλειφθεί η αιτία που επηρεάζει την διαδικασία. Ακολούθως, παρουσιάζεται ένα παράδειγμα διαγράμματος ελέγχου μέσης τιμής και διακύμανσης .



Σχήμα 2-10: Διάγραμμα ελέγχου μέσης τιμής



Σχήμα 2-11: Διάγραμμα ελέγχου διακύμανσης



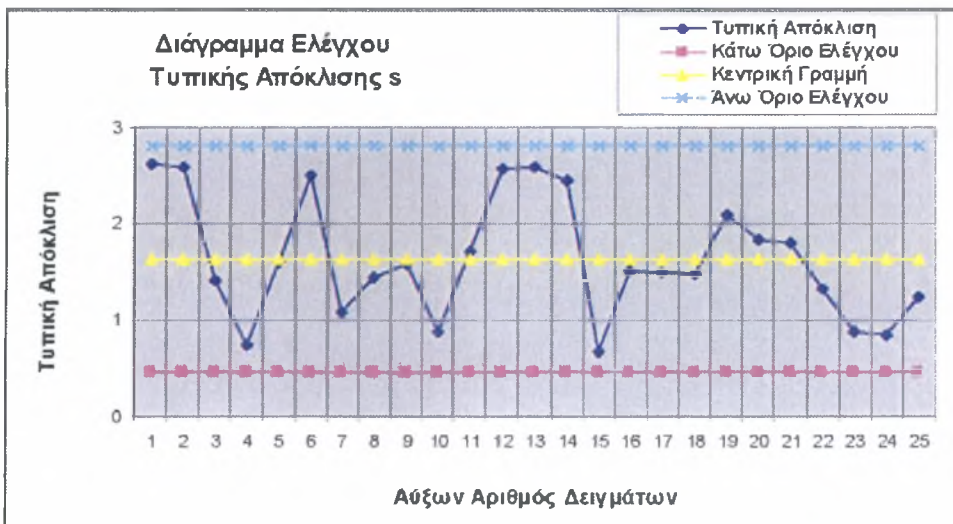
## 2.8.2 Διαγράμματα μέσης τιμής και τυπικής απόκλισης X-S

Εναλλακτική λύση της σχεδίασης των διαγραμμάτων X-R, αποτελεί η χάραξη των διαγραμμάτων X-S υπολογίζοντας την τυπική απόκλιση κάθε δείγματος. Παρόλο που η διακύμανση χρησιμοποιείται στις περισσότερες περιπτώσεις εξαιτίας του απλού, σύντομου και οικονομικού τρόπου με τον οποίο σχεδιάζεται το διάγραμμα X-R, εντούτοις η τυπική απόκλιση είναι σαφώς πιο αξιόπιστος δείκτης για την διακύμανση μιας διαδικασίας και τα συμπεράσματα που εξάγονται από την μελέτη του αντίστοιχου διαγράμματος είναι πιο ασφαλή. Η τυπική απόκλιση  $s$  υπολογίζεται με βάση την παρακάτω σχέση:

$$S = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1} \quad (\text{Σχέση 2.8})$$

$X_i$ : η εκάστοτε τιμή μέτρησης του χαρακτηριστικού

$\bar{X}$ : η μέση τιμή δείγματος



Σχήμα 2-12: Διάγραμμα ελέγχου τυπικής απόκλισης

## 2.9 Διαγράμματα ελέγχου χαρακτηριστικών διαλογής

Στην προηγούμενη παράγραφο εξετάστηκαν τα διαγράμματα ελέγχου με μετρήσεις. Στα διαγράμματα αυτά σημειώνεται η μέση τιμή και η ακραία διαφορά ή η τυπική απόκλιση των τιμών που προκύπτουν από την μέτρηση του ελεγχόμενου χαρακτηριστικού των μονάδων ενός μικρού συνήθως δείγματος. Ακολουθώς, εξάγονται συμπεράσματα από την θέση που έχουν τα παραπάνω μεγέθη στο διάγραμμα. Αντίθετα, στα διαγράμματα ελέγχου με διαλογή, οι μονάδες του δείγματος διαχωρίζονται σε αποδεκτές και μη αποδεκτές. Το πλήθος των μη αποδεκτών μονάδων στο δείγμα, μετριέται σε ποσοστό στο σύνολο των μονάδων του δείγματος ή απόλυτα, σημειώνεται στα διαγράμματα και εξάγονται ανάλογα συμπεράσματα.

Όπως είναι γνωστό, υπάρχουν προϊόντα, των οποίων οι ιδιότητες δεν υπόκεινται σε μέτρηση παρά μόνο σε κατάταξη (π.χ. το χρώμα, η εμφάνιση κ.τ.λ.). Στις περιπτώσεις αυτές επιβάλλεται η χρήση των διαγραμμάτων διαλογής τα οποία επιπρόσθετα δίνουν την δυνατότητα ταυτόχρονης παρακολούθησης πολλών και διαφόρων ελαττωμάτων του προϊόντος. Σε αυτή την περίπτωση, τα ελαττώματα προστίθενται, με ή χωρίς συντελεστές βαρύτητας, προσδιορίζεται ο δείκτης ελαττωμάτων και παρακολουθείται η πορεία του. Ο έλεγχος με δείκτη ελαττωμάτων, στην πραγματικότητα, αποτελεί ποσοτικό χαρακτηρισμό της ποιότητας (ποσοτικοποίηση) των χαρακτηριστικών ενός σύνθετου προϊόντος. Τα κυριότερα διαγράμματα ελέγχου με διαλογή είναι τα ακόλουθα:

- Διαγράμματα p – chart
- Διαγράμματα c – chart
- Διαγράμματα u – chart

Στην περίπτωση όπου το χαρακτηριστικό ποιότητας είναι χαρακτηριστικό διαλογής, κύριος σκοπός των διαγραμμάτων ελέγχου είναι ο έγκαιρος εντοπισμός αυξήσεων της αναλογίας των ελαττωματικών προϊόντων ή του μέσου αριθμού ελαττωμάτων ανά μονάδα εξαιτίας των επιδράσεων συστηματικών αιτιών. Η μορφή των απλών διαγραμμάτων ελέγχου χαρακτηριστικών διαλογής είναι η γενική μορφή των

διαγραμμάτων Shewhart με μια κεντρική γραμμή και δύο όρια ελέγχου. Η κεντρική γραμμή εκφράζει την ονομαστική στάθμη ποιότητας (σε ποσοστό ελαττωματικών ή αριθμό ελαττωμάτων ανά μονάδα), που αντιστοιχεί σε λειτουργία της διαδικασίας σε στατιστικό έλεγχο.

Τα ελαττωματικά ή ελαττώματα που διαμορφώνουν την ονομαστική στάθμη ποιότητας είναι αναπόφευκτα, καθώς οφείλονται αποκλειστικά σε τυχαίες αιτίες. Με δεδομένο ότι είναι αδύνατη η ξαφνική και αναίτια μείωση του μέσου ποσοστού ελαττωματικών χωρίς κάποια βελτιωτική παρέμβαση, η χάραξη κάτω ορίου ελέγχου στα διαγράμματα χαρακτηριστικών διαλογής θα μπορούσε να θεωρηθεί περιττή. Συνήθως όμως, το κάτω όριο ελέγχου διατηρείται διότι χρησιμεύει στον εντοπισμό περιπτώσεων κακής εφαρμογής των κριτηρίων διαλογής. Σημείο κάτω από το κάτω όριο ελέγχου, δηλαδή υπερβολικά χαμηλό ποσοστό ελαττωματικών δεν είναι φυσιολογικό σύμφωνα με την ονομαστική στάθμη ποιότητας της διαδικασίας και επομένως αποτελεί ένδειξη κατάταξης ελαττωματικών προϊόντων στην κατηγορία των μη ελαττωματικών.

## **2.10 Ειδικές περιπτώσεις διαγραμμάτων ελέγχου**

Στις προηγούμενες παραγράφους εξετάστηκαν και αναλύθηκαν σε βάθος τα λεγόμενα παραδοσιακά διαγράμματα ελέγχου τα οποία στηρίζονται σε μεγάλο βαθμό στις αρχές που ανέπτυξε ο Shewhart. Κύριο χαρακτηριστικό των διαγραμμάτων αυτών αποτελεί η απλότητα και η ευχρηστία τους γεγονός που κάνει την χρήση τους ιδιαίτερα διαδεδομένη. Παρόλα αυτά, παρουσιάζουν ορισμένα μειονεκτήματα με πιο σημαντικό την αδυναμία να χρησιμοποιούν τις πληροφορίες που περιέχονται στο τελευταίο σημείο του διαγράμματος και να αγνοούν τα προηγούμενα δείγματα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα διαγράμματα Shewhart να μην αντιλαμβάνονται άμεσα και αποτελεσματικά την επίδραση συστηματικών αιτιών που επιφέρουν σχετικά μικρές μεταβολές στις παραμέτρους του παραγόμενου πληθυσμού της τάξης του 1,5σ ή μικρότερες. (Woodall & Montgomery, 1993). [4]

Υπάρχει βέβαια η δυνατότητα εξέτασης των διαδοχικών σημείων του διαγράμματος και η εφαρμογή κανόνων σειρών ώστε να εντοπίζονται έγκαιρα μικρότερες τάσεις και αλλαγές. Με τον τρόπο αυτό όμως, αφενός η λειτουργία του διαγράμματος

περιπλέκεται, αφετέρου δε η πιθανότητα σφαλμάτων πρώτου είδους αυξάνεται σημαντικά. Για την λύση των προβλημάτων αυτών αλλά και για την αντιμετώπιση ορισμένων ειδικών περιπτώσεων, έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια νέοι τύποι διαγραμμάτων ελέγχου (Zhang, 1998). Τα πιο σημαντικά από αυτά είναι [5]:

- Τα σταθεροποιημένα διαγράμματα ελέγχου (stabilized control charts).
- Τα διαγράμματα ελέγχου εκθετικής εξομάλυνσης (EWMA -Exponentially Weighted Moving Average control charts).
- Τα αθροιστικά διαγράμματα ελέγχου (CUSUM – Cumulative Sum control charts).
- Τα διαγράμματα ελέγχου ζώνης (zone control charts).

### 2.11 Ανάπτυξη Πολυμεταβλητών μεθόδων

Η παρακολούθηση κάθε διεργασίας, η ανίχνευση σφαλμάτων και η διάγνωσή τους σε αρχικό στάδιο είναι ιδιαίτερα σημαντικές για τη διασφάλιση της ποιότητας σε όλους τους οργανισμούς. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στις περισσότερες βιομηχανικές διεργασίες, όπου συχνά υπάρχει μεγάλος αριθμός μεταβλητών, όχι κατά ανάγκη ανεξάρτητων μεταξύ τους. Σε αυτή την περίπτωση οι παραδοσιακές μέθοδοι κρίνονται ανεπαρκείς και μπορεί να οδηγήσουν σε εσφαλμένα αποτελέσματα. Έτσι δόθηκε το έναυσμα για την ανάπτυξη πολυμεταβλητών μεθόδων (MSPC- Multivariate statistical process control), οι οποίες εφαρμόζονται όταν η ποιότητα της διεργασίας ή του προϊόντος καθορίζεται από περισσότερες από μια ιδιότητες, οι οποίες θα πρέπει να ελέγχονται κατά τρόπο συλλογικό και ενιαίο.

Μερικά από τα πλεονεκτήματα που παρέχουν οι μέθοδοι αυτές είναι η δυνατότητα χειρισμού μεγάλου αριθμού μεταβλητών με ισχυρή συσχέτιση, η δυνατότητα αντιμετώπισης σφαλμάτων που μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια των μετρήσεων, αλλά και η δυνατότητα εφαρμογής τους σε περιπτώσεις που λείπουν δεδομένα. Επίσης, μπορούν να μειώσουν τις διαστάσεις του χώρου παρακολούθησης, χρησιμοποιώντας μονο-, δι- ή/ και τρι- διάστατα διαγράμματα ελέγχου, που είναι πολύ πιο απλά στην παρουσίαση και την ερμηνεία. [39]

Δυο από τα βασικότερα πολυμεταβλητά μοντέλα που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι τα PCA (Principal Component Analysis) και PLS (Partial Least Squares). Τα μοντέλα

αυτά χρησιμοποιώντας ιστορικές βάσεις δεδομένων βοηθούν στην πλήρη κατανόηση της συμπεριφοράς μιας διεργασίας και στον προσδιορισμό των σχέσεων που υπάρχουν μεταξύ των μεταβλητών. Τα όρια ελέγχου ορίζονται με βάση την καλή λειτουργία της διεργασίας στο παρελθόν. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί κάποια απόκλιση από τα όρια αυτά, η απομόνωση της μεταβλητής με τη μέγιστη συμβολή είναι σχετικά απλή.[42]

Από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα διαγράμματα στις πολυμεταβλητές μεθόδους είναι τα διαγράμματα Hotelling  $T^2$ , SPE, D-statistic plot και  $U^2$ . Ο πρώτος που ασχολήθηκε με τέτοιου τύπου διαγράμματα ελέγχου ήταν ο Hotelling (1947). Άλλα διαγράμματα πολυμεταβλητών μοντέλων, που έχουν αναπτυχθεί για την παρακολούθηση διεργασιών, είναι τα  $\chi^2$  chart από τον Alt(1974), MCUSUM από τους Croisier et al.(1988), MEWMA από τους Lowry et al.(1992), EWMA από τον Roberts (1959).[19]

Αναφορές χρήσης των διαγραμμάτων MCUSUM έχουν γίνει από τους Woodall και Ncube (1985), Pignatiello και Runger (1990) και Hawking (1991). Τα διαγράμματα MEWMA μελετήθηκαν από τους Rigdon (1995), Liu (1995), Runger και Prabhu (1996, 1997), Choi et al. (2002), Stoumbos και Sullivan (2002) και Reynolds και Kim (2005).

Στο μοντέλο PCA, το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στην ανίχνευση και απομόνωση αποκλίσεων από τη φυσιολογική συμπεριφορά μιας διεργασίας, τα αρχικά δεδομένα μετατρέπονται σε βασικές συνιστώσες. Με τον τρόπο αυτό δημιουργείται μια νέα βάση δεδομένων. Στο μοντέλο αυτό χρησιμοποιούνται διαγράμματα SPE (Squared Prediction Error), μέσω των οποίων γίνεται δυνατή η ανίχνευση αλλαγών στις σχέσεις μεταξύ των μεταβλητών, και διαγράμματα  $T^2$ , με τα οποία ανιχνεύονται αλλαγές στις συνθήκες λειτουργίας. Τέλος με τα απλά διαγράμματα κατανομής υποδεικνύονται τα αίτια. [19]

Εφαρμογές της μεθόδου PCA σε συνεχείς διεργασίες στη βιομηχανία χημικών αναφέρονται από τους Courtni και MacGregor (1996), Wise και Gallagher (1996), Simoglou et al. (2000), Lane et al. (2001) και Weighell et al. (2001).[40]

Το μοντέλο PLS χρησιμοποιείται στην περίπτωση που οι παράμετροι μπορούν να διακριθούν σε μεταβλητές αιτίου και αποτελέσματος. Το μοντέλο αυτό έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στην εκτίμηση της σύνθεσης τελικών προϊόντων, όπως στην περίπτωση ενός βιοχημικού συστήματος ζύμωσης. Εντούτοις η χρήση του μοντέλου αυτού εμφανίζει μειωμένη αποτελεσματικότητα απέναντι σε προβλήματα μη-γραμμικότητας. Για τη βελτίωση των δυνατοτήτων του προτάθηκε η τεχνική της μετατροπής των δεδομένων με στόχο την απομάκρυνση των μη-γραμμικών χαρακτηριστικών τους, η οποία ονομάστηκε multiway PLS(MPLS) (Nomikos και MacGregor, 1995). [19]

Η βασική διαφορά των δύο αυτών μοντέλων (PLS και PCA) είναι ότι με το μοντέλο PCA ανιχνεύονται αποκλίσεις από την κανονική λειτουργία της διεργασίας, ακόμη και αν οι αποκλίσεις αυτές αφορούν σε μεταβλητές που δεν επηρεάζουν την ποιότητα του προϊόντος, ενώ στο μοντέλο PLS μια τέτοια απόκλιση θα περνούσε απαρατήρητη. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στο μοντέλο PLS μια μεταβλητή με μικρή επίδραση στην ποιότητα έχει μικρή βαρύτητα και επομένως η παρακολούθησή της δεν είναι υποχρεωτική.[43]

Θα πρέπει τέλος να αναφερθεί ότι, σε κάθε σύστημα παρακολούθησης μιας διεργασίας, έχει ιδιαίτερη σημασία η προσεκτική επιλογή των μεταβλητών που τίθενται υπό παρακολούθηση. Η επιλογή αυτή θα πρέπει να γίνεται με γνώμονα την επίδραση κάθε μεταβλητής στην ποιότητα ή στην απόδοση του τελικού προϊόντος, αλλά και το στόχο του συστήματος, εάν δηλαδή το σύστημα χρησιμοποιείται για απλή παρακολούθηση ή/ και για πρόβλεψη της μελλοντικής συμπεριφοράς της διεργασίας.

Συγκεκριμένα στα συστήματα πρόβλεψης μπορούν να αποκλειστούν από το μοντέλο μεταβλητές πλήρως ελεγχόμενες, χωρίς συνέπειες στην αξιοπιστία του συστήματος, κάτι που όμως δεν είναι εφικτό στα συστήματα παρακολούθησης, όπου κάθε μεταβλητή πρέπει να παρακολουθείται και να καταγράφεται. Απαραίτητη βέβαια προϋπόθεση για τη σωστή επιλογή των μεταβλητών είναι η καλή γνώση της διεργασίας.



Εξίσου όμως σημαντική είναι και η ικανότητα κάθε συστήματος να αντιμετωπίζει προβλήματα όπως ο θόρυβος και οι εξωκείμενες τιμές (μεμονωμένες τιμές που αποκλίνουν σημαντικά από τις υπόλοιπες). Η αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων γίνεται με τη χρήση φίλτρων για την απομάκρυνση του θορύβου και με τον εντοπισμό και την απομάκρυνση των εξωκείμενων τιμών, μέσω αναγνώρισης της τάσεως των δεδομένων.

## **2.12 Εφαρμογές του SPC**

Ένας από τους πρώτους τομείς εφαρμογής του SPC ήταν η βιομηχανία, εστιάζοντας σε κατεξοχήν παραγωγικές διεργασίες. Ωστόσο η αξιοποίηση του και σε άλλα πεδία μπορεί να αποφέρει εξίσου σημαντικά οφέλη. Την τελευταία εικοσαετία παρατηρείται μια προσπάθεια μεταφοράς των γνώσεων και της εμπειρίας που αποκτήθηκε κατά την εφαρμογή του SPC στην βιομηχανία, στον τομέα των υπηρεσιών και της υγείας.[53]

## **2.13 Πλεονεκτήματα εφαρμογής του SPC**

Τα πλεονεκτήματα που προσφέρει η ορθή εφαρμογή του SPC είναι πολλά και ουσιαστικά. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται τα εξής [53]:

- Μείωση της παραγωγής ελαττωματικών προϊόντων, με επακόλουθη μείωση των αποτυχημένων προσπαθειών.
- Μείωση του κόστους ποιότητας και αύξηση του μεριδίου αγοράς.
- Αύξηση της παραγωγικότητας.
- Μείωση της μεταβλητότητας με συνέπεια τη βελτίωση της ποιότητας.
- Καλύτερη κατανόηση της διεργασίας.
- Η διεργασία γίνεται προβλέψιμη και το αποτέλεσμα της ελεγχόμενο.
- Αύξηση της ικανοποίησης των πελατών, με αποτέλεσμα να προσελκύονται συνεχώς νέοι πελάτες.
- Ο χειριστής διαθέτει περισσότερες και πιο ακριβείς πληροφορίες όσον αφορά το πότε και πως πρέπει να επέμβει στη διεργασία και πότε όχι.
- Βελτιώνεται το ηθικό των εργαζομένων, καθώς αισθάνονται ότι έχουν τον πλήρη έλεγχο της διεργασίας, με επακόλουθο την καλύτερη απόδοσή τους.
- Περιορίζεται η ανάγκη για έλεγχο και επιθεώρηση μετά την παραγωγή του προϊόντος, με απώτερο στόχο την κατάργηση της.



- Συλλέγονται αξιόπιστα δεδομένα που βοηθούν στην καταγραφή της βελτίωσης της ποιότητας.
- Η διοίκηση γίνεται πιο αποτελεσματική.
- Μειώνεται ο χρόνος που αφιερώνεται στην αντιμετώπιση των προβλημάτων ποιότητας.
- Διευκολύνεται η συμμόρφωση με τα Πρότυπα Ποιότητας.

## 2.14 Δυσκολίες εφαρμογής του SPC

Η χρήση του SPC μέχρι σήμερα ήταν περιορισμένη και εφαρμοζόταν ως επί το πλείστον σε εθελοντική βάση. Αυτό οφείλεται κυρίως σε ελλιπή κατανόηση της στρατηγικής και των πλεονεκτημάτων του SPC, αλλά και σε δυσκολίες που εμφανίστηκαν κατά την εφαρμογή του.[4], [38], [50], [53], [57]

Ένας από τους βασικούς παράγοντες που συντέλεσε στην αποτυχία εφαρμογής του SPC ήταν η έλλειψη στατιστικών γνώσεων και εμπειρίας των ατόμων που κλήθηκαν να το εφαρμόσουν. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα τη λανθασμένη επιλογή τύπου του διαγράμματος ελέγχου, λάθος επιλογή των προς παρακολούθηση χαρακτηριστικών ποιότητας του προϊόντος ή της διεργασίας, λανθασμένη ερμηνεία των διαγραμμάτων ελέγχου κ.α. και τελικά την αποτυχία του συστήματος. Από την άλλη πλευρά, η πρόσληψη συμβούλων με γνώση της στατιστικής αλλά χωρίς επιστημονικό υπόβαθρο δε λύνει το πρόβλημα, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη ερμηνεία των ευρημάτων και λήψη εσφαλμένων αποφάσεων.

Προκειμένου, λοιπόν, η εφαρμογή του SPC και των υπολοίπων στατιστικών τεχνικών να επιφέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα, απαιτούνται, πέρα από γνώσεις στατιστικής και γνώσεις φυσικής, χημείας, μηχανικής, διοίκησης, οικονομικής ανάλυσης κτλ. και πολύ καλή γνώση της διεργασίας. Με αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζεται η ορθή επιλογή των χαρακτηριστικών του προϊόντος ή της διεργασίας που πρόκειται να τεθούν υπό παρακολούθηση, της μεθόδου μετρήσεως των χαρακτηριστικών αυτών, της συχνότητας των μετρήσεων και γενικώς όλων εκείνων των παραμέτρων που θα οδηγήσουν σε σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων και εφαρμογή αποτελεσματικών διορθωτικών μέτρων. Επίσης, ιδιαίτερα σημαντική είναι η πραγματοποίηση εκπαιδευτικών προγραμμάτων σε στατιστικές τεχνικές, τόσο στα

Πανεπιστήμια όσο και στους διάφορους τομείς των επιχειρήσεων, από τους απλούς χειριστές μέχρι τους διευθυντές και τα ανώτερα διοικητικά στελέχη.

Ένας άλλος παράγοντας που συντέλεσε στην αποτυχία εφαρμογής του SPC ήταν η απόκλιση μεταξύ θεωρητικών γνώσεων και πρακτικής εφαρμογής. Συγκεκριμένα κατά τη στατιστική εκπαίδευση οι γνώσεις που αποκτώνται αφορούν σε δείγματα μικρού μεγέθους, με περιορισμένο αριθμό παραγόντων να επιδρούν στη μεταβλητότητα, οι οποίοι παραμένουν ανεξάρτητοι με την πάροδο του χρόνου. Στην πραγματικότητα, όμως και κυρίως στη βιομηχανία, η κατάσταση είναι αρκετά διαφορετική. Ο αριθμός των δεδομένων είναι πολύ μεγάλος, οι διεργασίες χαρακτηρίζονται από υψηλή αυτοματοποίηση, υπάρχουν πολλές αλληλοσυσχετιζόμενες μεταβλητές και τα προϊόντα διαθέτουν πολλά χαρακτηριστικά που συνιστούν την ποιότητα τους. Κατά συνέπεια, κρίνεται απαραίτητη η χρησιμοποίηση πιο περίπλοκων τεχνικών, προσαρμοσμένων στις ιδιαιτερότητες των βιομηχανικών διεργασιών, όπως είναι οι πολυμεταβλητές μέθοδοι ανάλυσης (Principal Component Analysis, Partial Least Squares κ.α.) που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Ένας ακόμη παράγοντας που μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία εφαρμογής του SPC, είναι η έλλειψη αφοσίωσης της διοίκησης στην ποιότητα. Η στατιστική δε θα πρέπει να θεωρείται ως ένα εργαλείο αντιμετώπισης των προβλημάτων αφού αυτά έχουν συμβεί, μία τυπική αντιμετώπιση ακόμη και σήμερα, αλλά ως μια μέθοδος που προλαμβάνει την εμφάνισή τους. Έτσι η διοίκηση θα πρέπει να ενθαρρύνει με οποιονδήποτε τρόπο μπορεί την χρήση των στατιστικών τεχνικών. Κάτι τέτοιο μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω:

- Παροχής επιμορφωτικών σεμιναρίων σε όλους τους εργαζομένους.
- Διάθεσης οικονομικών πόρων προς όφελος της ποιότητας.
- Ανάπτυξης στρατηγικής για τη βελτίωση της ποιότητας.
- Παροχής κατάλληλου τεχνολογικού εξοπλισμού για τη συλλογή και την επεξεργασία των δεδομένων .
- Απόδοσης προτεραιότητας σε θέματα που μπορεί αρχικά να μη φαίνονται επείγοντα, αλλά μακροπρόθεσμα αποδεικνύονται ιδιαίτερος σημαντικά.
- Υιοθέτησης μιας στάσης ταχείας προσαρμογής στα νέα δεδομένα.

- Παροχής κινήτρων στους εργαζομένους μέσω ενός συστήματος ανταμοιβής, όχι κατ' ανάγκη οικονομικής.
- Δημιουργίας ενός 'φιλόξενου' εργασιακού περιβάλλοντος, στο οποίο οι εργαζόμενοι να μπορούν να εκφράζουν ελεύθερα τις ιδέες και να παίρνουν πρωτοβουλίες, οι οποίες θα λαμβάνονται σοβαρά υπόψη.

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί ότι τα μεγαλύτερα προβλήματα κατά την εφαρμογή του SPC παρουσιάζονται στις μικρού μεγέθους επιχειρήσεις. Χαρακτηριστικά παρατηρείται αύξηση της εφαρμογής του SPC παράλληλα με την αύξηση του μεγέθους της επιχείρησης. Η κύρια αιτία αυτού του φαινομένου είναι η έλλειψη πόρων που παρατηρείται στις μικρές επιχειρήσεις. Παρόλα αυτά, προκειμένου οι μικρού και μεσαίου μεγέθους εταιρείες να επιβιώσουν στην ανταγωνιστική αγορά, θα πρέπει να λαμβάνουν σωστές αποφάσεις και να αναπτύσσουν ακόμη πιο αποδοτικές διεργασίες.

## 2.15 Προϋποθέσεις επιτυχούς εφαρμογής

Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι προκειμένου η εφαρμογή του SPC να είναι επιτυχημένη και να επιφέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα, θα πρέπει να ισχύουν τα εξής [7], [53]:

- Υποστήριξη της εφαρμογής του SPC από τη διοίκηση με κατάλληλες ενέργειες και στρατηγική.
- Προσδιορισμός των χαρακτηριστικών του προϊόντος που επηρεάζουν την ποιότητα στα κρίσιμα στάδια μιας διεργασίας.
- Προσεκτική επιλογή των μεθόδων δειγματοληψίας.
- Επιβεβαίωση της αξιοπιστίας και της ακρίβειας του συστήματος μετρήσης, που χρησιμοποιείται για τη λήψη των δεδομένων.
- Επαλήθευση των συμπερασμάτων που προκύπτουν από τα διαγράμματα ελέγχου.
- Χρησιμοποίηση των πληροφοριών που παρέχονται από τα διαγράμματα ελέγχου για τη συνεχή βελτίωση της διεργασίας.
- Εκπαίδευση στις στατιστικές μεθόδους για τον έλεγχο και τη βελτίωση των διεργασιών.
- Τεχνική υποστήριξη της εφαρμογής του SPC.

- Ομαδικό πνεύμα στην υποστήριξη των δραστηριοτήτων βελτίωσης ποιότητας.
- Κατάργηση της επιθεώρησης του τελικού προϊόντος σαν στρατηγική ελέγχου ποιότητας.
- Ανασκόπηση, καταγραφή και ενημέρωση των αρχείων που κρατούνται σχετικά με τις ενέργειες που εκτελούνται επί της διεργασίας.
- Έλεγχος και αξιολόγηση της ορθής εφαρμογής του SPC.
- Έλεγχος της ικανότητας εντοπισμού σφαλμάτων από τα χρησιμοποιούμενα μοντέλα. Κάτι τέτοιο πραγματοποιείται μέσω σκόπιμης πρόκλησης σφάλματος στη διεργασία και προσδιορισμό της εμφάνισης του σφάλματος αυτού στο μοντέλο παρακολούθησης.

Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονιστεί η σημασία εφαρμογής του SPC σε όλους τους τομείς μιας επιχείρησης προκειμένου να επιφέρει το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα, όχι μόνο στα στάδια της παραγωγής, αλλά και στον έλεγχο ποιότητας των πρώτων υλών που παρέχονται από τους προμηθευτές. Επομένως είναι απαραίτητη η συνεργασία των εργαζομένων σε όλα τα επίπεδα μιας επιχείρησης.

## **2.16 Βιομηχανικές εφαρμογές του SPC**

Με τη ραγδαία εφαρμογή των στατιστικών μεθόδων στην Ιαπωνία από το 1960-1980, η αμερικανική βιομηχανία άρχισε να νιώθει έντονα την ανταγωνιστική πίεση από τα υψηλής ποιότητας ιαπωνικά εισαγόμενα προϊόντα. Αυτό οδήγησε σε υιοθέτηση των στατιστικών μεθόδων από διάφορες βιομηχανίες των ΗΠΑ, με πρώτες τις βιομηχανίες αυτοκινήτων και ηλεκτρονικών. Γρήγορα ακολούθησαν και οι υπόλοιπες.

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφερθεί και η βασική διάκριση των βιομηχανικών διεργασιών σε διεργασίες παρτίδων και σε συνεχείς διεργασίες. Η διάκριση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική, γιατί ανάλογα με το είδος της διεργασίας διαφοροποιείται και η σχέση μεταξύ των μεταβλητών.

Πιο συγκεκριμένα στις διεργασίες παρτίδων τα δεδομένα είναι δυναμικά και οι μεταβλητές μπορεί να είναι είτε ανεξάρτητες είτε συσχετιζόμενες. Τα βασικά

χαρακτηριστικά αυτών των διεργασιών είναι η μη γραμμική συμπεριφορά, η πεπερασμένη διάρκεια και η διαφοροποίηση των προϊόντων. Οι δυσκολίες που παρουσιάζονται κατά την παρακολούθηση τους είναι η διαφορετική χρονική διάρκεια κάθε παρτίδας, η απουσία μεταβλητών σε ορισμένα στάδια, η ύπαρξη διαφορετικής συχνότητας μετρήσεων ανάλογα με το στάδιο παραγωγής και τέλος η ύπαρξη μη γραμμικής συσχέτισης των μεταβλητών με το χρόνο. Από τα παραπάνω γίνεται φανερό ότι η καλύτερη προσέγγιση για την παρακολούθηση των διεργασιών αυτών είναι η χρήση πολυμεταβλητών μεθόδων. [31]

Η μελέτη πραγματοποιείται σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο αναλύεται η συμπεριφορά και η απόδοση παλαιότερων παρτίδων και καθορίζεται η καλή λειτουργία της διεργασίας. Για το σκοπό αυτό αξιοποιούνται δεδομένα από αναλύσεις πρώτων υλών, λειτουργιών και καταστάσεων που προηγούνται της έναρξης της παρτίδας και φυσικά δεδομένων που συλλέγονται κατά τη διάρκεια της παρτίδας. Στο δεύτερο στάδιο ελέγχεται η συμπεριφορά μελλοντικών παρτίδων. Ένας από τους πρώτους που ανέπτυξαν τη μεθοδολογία παρακολούθησης και ελέγχου των διεργασιών παρτίδων ήταν ο MacGregor το 1990.

Παραδείγματα βιομηχανιών που διαθέτουν διαδικασίες παρτίδων είναι οι βιομηχανίες χημικών, βιοχημικών, φαρμακευτικών προϊόντων και τροφίμων. Η μεθοδολογία αυτή μπορεί να εφαρμοστεί και στη μελέτη βιομηχανικών διεργασιών που αποτελούνται από ακολουθίες παρτίδων με ενδιάμεσα στάδια επεξεργασίας. Η παρακολούθηση τέτοιων διεργασιών απαιτεί τη δημιουργία μοντέλου για ολόκληρη τη διεργασία, στο οποίο εκτός από τις σχέσεις μεταξύ των μεταβλητών και την επίδρασή τους στην ποιότητα του προϊόντος θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και πληροφορίες που αφορούν στους χρόνους επεξεργασίας, στους χρόνους αναμονής, ακόμη και στις βάρδιες των χειριστών. Παραδείγματα εφαρμογών των μεθόδων αυτών σε διαδικασίες παρτίδων είναι τα εξής [31], [39]:

- Ανάλυση, παρακολούθηση και διάγνωση προβλημάτων σε διεργασίες πολυμερισμού από τους Nomikos και MacGregor (1995), Piovosio (1994), MacGregor και Kourti (1995) και Kourti(1995)
- Παραγωγή μικρο-ηλεκτρονικών εξαρτημάτων.

- Διεργασίες πυράκτωσης ατσαλιού.

Από την άλλη πλευρά στις συνεχείς διεργασίες το αποτέλεσμα (output) μιας διεργασίας αποτελεί πρώτη ύλη (input) για την επόμενη. Αυτή η αλληλουχία δημιουργεί πολύπλοκες συσχετίσεις και δυσχεραίνει την παρακολούθηση του συνόλου της διεργασίας. Πληροφορίες για τις σχέσεις μεταξύ των μεταβλητών παρέχονται από τις πολυμεταβλητές μεθόδους. Το βασικό πρόβλημα στις διαδικασίες αυτές είναι ότι τη στιγμή που εντοπίζεται στο διάγραμμα ελέγχου κάποια ανεπιθύμητη μεταβολή, οι χειριστές δεν έχουν άμεσα διαθέσιμες τις πληροφορίες που απαιτούνται για την ερμηνεία των ευρημάτων και την εφαρμογή διορθωτικών ενεργειών.

### **2.17 Μη βιομηχανικές εφαρμογές του SPC**

Ο απώτερος στόχος της χρήσης του SPC σε μια υπηρεσία είναι η βελτίωση ποιότητας μέσω μείωσης της μεταβλητότητας. Με τη βελτίωση της ποιότητας εκπληρώνονται οι εκάστοτε ανάγκες των πελατών ενώ ταυτόχρονα διατηρείται η ανταγωνιστικότητα που είναι το εφελτήριο για την πρόοδο και την καινοτομία στον τομέα των υπηρεσιών.

Σε μια σύντομη ιστορική αναδρομή, αξίζει να αναφερθεί ότι το 1986 ο Deming αναφέρεται στην εφαρμογή του SPC στις υπηρεσίες και το ίδιο έτος οι Mundy et al. στις συγκοινωνίες. Το 1989 καταγράφονται εφαρμογές στις υπηρεσίες ασφαλείας από τον Smith και στην υγεία από τους Demos και Demos. Το 1990 αναφέρονται εφαρμογές στις υπηρεσίες από τους Oakland και Followell. Το 1991, ο Rosander περιγράφει την βάση για την εφαρμογή στις υπηρεσίες και οι Amdsen et al. προτείνουν στατιστικές μεθόδους για τη μελέτη διεργασιών στις υπηρεσίες. Τα τελευταία χρόνια η βελτίωση της ποιότητας στις υπηρεσίες είναι εντυπωσιακή και εκτείνεται από την παιδεία, τα ξενοδοχεία, τα εστιατόρια έως τις κυβερνητικές υπηρεσίες.[1], [4], [5], [8],[9],[11],[14], [15], [16], [17], [18],[60],[65], [70],[74], [77],[80], [81],[83]



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup> : ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΠΙΔΟΣΗΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΩΝ

### 3.1 Εισαγωγή

Οι δείκτες επίδοσης διεργασιών αποτελούν ένα κρίσιμο εργαλείο για κάθε επιχείρηση που έχει σκοπό τη βελτίωση της παραγωγικής διαδικασίας και την υψηλή ποιότητα των προϊόντων της. Οι δείκτες επίδοσης διεργασιών χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της ικανότητας μιας παραγωγικής διαδικασίας να κατασκευάσει προϊόντα τα οποία ικανοποιούν κάποιες προδιαγραφές. Οι προδιαγραφές αυτές είναι άμεσα συνδεδεμένες με ένα ποιοτικό, μετρήσιμο χαρακτηριστικό (π.χ. βάρος, διάμετρος, μήκος) των παραγόμενων από τη διεργασία προϊόντων, οι τιμές του οποίου είναι επιθυμητό να βρίσκονται εντός κάποιων προκαθορισμένων, από τη φάση σχεδιασμού τους, ορίων. Τα όρια αυτά ονομάζονται όρια προδιαγραφών .

Μια παραγωγική διεργασία, ανεξάρτητα από τον άριστο σχεδιασμό της και την αυστηρή επίβλεψη και συντήρηση της, θα παρουσιάζει πάντα μια μορφή φυσικής μεταβλητότητας. Δηλαδή, όσο καλά ρυθμισμένα και να είναι τα μηχανήματα, όσο ικανοί και να είναι οι χειριστές των μηχανημάτων ποτέ δύο παραγόμενα προϊόντα δεν θα είναι πανομοιότυπα. Μια διεργασία η οποία θα λειτουργεί μόνο με την παρουσία φυσικής μεταβλητότητας θα λέμε ότι είναι εντός στατιστικού ελέγχου. Στην αντίθετη περίπτωση, δηλαδή όταν σε μια διεργασία εμφανίζονται και άλλες μορφές μεταβλητότητας οι οποίες δεν οφείλονται σε τυχαίες αιτίες αλλά αφορούν τη συστηματική αλλαγή κάποιου ή κάποιων ποιοτικών χαρακτηριστικών που καθορίζουν την τελική ποιότητα του προϊόντος, θα λέμε ότι η διεργασία λειτουργεί με την παρουσία ειδικής μεταβλητότητας και ότι είναι εκτός στατιστικού ελέγχου.

Λόγω της αναπόφευκτης μεταβλητότητας που παρουσιάζεται στις τιμές του μετρήσιμου χαρακτηριστικού των παραγόμενων προϊόντων, αυτές δεν λαμβάνουν σταθερές τιμές. Για το λόγο αυτό θεωρούμε ότι είναι πραγματοποιήσιμες κάποιων τυχαίων μεταβλητών, και επομένως ακολουθούν κάποια συγκεκριμένη κατανομή. Συνήθως, υποθέτουμε ότι η εξεταζόμενη διεργασία κατανέμεται κανονικά και περιγράφεται από ένα μόνο χαρακτηριστικό με σκοπό να απλοποιήσουμε τον ορισμό, την εκτίμηση και τη στατιστική συμπερασματολογία πάνω στους δείκτες.



Ας υποθέτουμε λοιπόν ότι υπάρχει μόνο ένα μετρήσιμο χαρακτηριστικό, έστω  $X$  (τυχαία μεταβλητή), που κατανέμεται κανονικά με μέση τιμή  $\mu$  και τυπική απόκλιση  $\sigma$ , και ότι οι τιμές του πρέπει να βρίσκονται εντός των ορίων προδιαγραφών και συγκεκριμένα εντός του διαστήματος που ορίζουν το κάτω όριο (LSL) και το άνω όριο προδιαγραφών (USL) αντίστοιχα. Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφέρουμε ότι, όταν τα όρια προδιαγραφών δεν είναι συμμετρικά, ορισμένοι δείκτες επηρεάζονται και μας δίνουν εσφαλμένα αποτελέσματα με συνέπεια να σχηματίσουμε λανθασμένες εκτιμήσεις. Για το λόγο αυτό οι τιμές τους θα πρέπει να ερμηνεύονται με ιδιαίτερη προσοχή.

Επίσης, στη φάση σχεδιασμού του προϊόντος, καθορίζεται και η επιθυμητή τιμή του χαρακτηριστικού που μας ενδιαφέρει. Η τιμή αυτή για το ποιοτικό μας χαρακτηριστικό ονομάζεται τιμή στόχος ( $T$ ) και φυσικά βρίσκεται ανάμεσα στο κάτω και άνω όριο προδιαγραφών. Στην περίπτωση που θέλουμε να έχουμε τα όρια προδιαγραφών συμμετρικά τοποθετημένα ως προς την τιμή στόχο, η τιμή στόχος  $T$  θα συμπίπτει με την κεντρική τιμή  $M$  της περιοχής προδιαγραφών η οποία δίνεται από την σχέση:

$$M = \frac{USL + LSL}{2} \quad (\text{Σχέση 3.1})$$

Στην αντίθετη περίπτωση, δηλαδή όταν τα όρια προδιαγραφών είναι μη συμμετρικά τότε η τιμή στόχος  $T$  διαφέρει από την κεντρική τιμή της περιοχής προδιαγραφών  $M$ . Οι δείκτες επίδοσης διεργασιών είναι μη αρνητικές συναρτήσεις των ποσοτήτων  $\mu$ ,  $\sigma$ , LSL, USL και  $T$  της διεργασίας. Μια σημαντική ιδιότητα τους είναι ότι δεν επηρεάζονται από τις μονάδες μέτρησης του ποιοτικού χαρακτηριστικού με αποτέλεσμα να επιτρέπουν τη σύγκριση διαδικασιών με διαφορετικές μονάδες μέτρησης. Μεγάλη τιμή ενός δείκτη επίδοσης διεργασίας αποτελεί συνήθως ένδειξη ότι η διαδικασία είναι ικανή δηλαδή ότι παράγει προϊόντα με τιμές  $X$  εντός των ορίων προδιαγραφών και όσο το δυνατό πιο κοντά στην τιμή στόχο  $T$ . Αυτό όμως δεν είναι απόλυτο. Προφανώς μια ιδανική διαδικασία είναι εκείνη της οποίας ο μέσος είναι ίσος με την τιμή στόχο και η τυπική απόκλιση είναι ίση με το μηδέν. Αυτό πρακτικά είναι αδύνατον να επιτευχθεί και για το λόγο αυτό στόχος μας είναι να επιτύχουμε διαδικασίες που θα έχουν όσο το δυνατόν μικρότερη τυπική απόκλιση, με μέσο που

θα βρίσκεται όσο το δυνατόν κοντύτερα στην τιμή στόχο και ταυτόχρονα όσο το δυνατόν κοντύτερα στο μέσο του διαστήματος προδιαγραφών.

Στο κεφάλαιο αυτό θα γίνει μία συνοπτική παρουσίαση των κυριότερων δεικτών επίδοσης διεργασίας. Αυτοί είναι οι δείκτες  $C_p$ ,  $C_{pk}$ ,  $C_{pm}$  και  $C_{pmk}$ . Όπως θα δούμε παρακάτω, κάθε ένας από αυτούς προτάθηκε με σκοπό να ξεπεράσει κάποιες από τις αδυναμίες των δεικτών που είχαν προταθεί προηγουμένως.

### 3.2 Ο δείκτης επίδοσης $C_p$

Έστω ότι σε μια διεργασία, το χαρακτηριστικό  $X$  που μας ενδιαφέρει ακολουθεί την κανονική κατανομή με μέση τιμή  $\mu$  και τυπική απόκλιση  $\sigma$ . Τότε γνωρίζουμε ότι η παρατηρούμενη τιμή  $X$  του χαρακτηριστικού θα βρίσκεται με βεβαιότητα 99.73% μέσα στο διάστημα  $(\mu-3\sigma, \mu+3\sigma)$  δηλαδή εντός ενός διαστήματος εύρους  $6\sigma$  (φυσικό εύρος) της διεργασίας θα υπάρχει το 99.73% των παραγόμενων προϊόντων. Για να μπορέσουμε να καθορίσουμε το πόσο αποτελεσματική είναι μια διεργασία στο να παράγει προϊόντα με τιμές  $X$  εντός των ορίων προδιαγραφών, χρησιμοποιούμε διάφορα μέτρα.

Το πιο απλό μέτρο για την ικανότητα μιας διεργασίας είναι ο δείκτης  $C_p$ . Είναι ο παλαιότερος δείκτης που προτάθηκε, ωστόσο χρησιμοποιείται ευρύτατα ακόμη και σήμερα στις περισσότερες βιομηχανίες παρά τις αδυναμίες που παρουσιάζει.

#### 3.2.1 Ορισμός και ιδιότητες του δείκτη $C_p$

Ο δείκτης  $C_p$  ορίζεται ως εξής :

$$C_p = \frac{USL - LSL}{6\sigma} \quad (\text{Σχέση 3.2})$$

όπου το  $USL$  είναι το άνω όριο προδιαγραφών, το  $LSL$  είναι το κάτω όριο προδιαγραφών και  $\sigma$  είναι η τυπική απόκλιση της διεργασίας. Ο δείκτης  $C_p$  εκφράζει τη σχέση του εύρους των ορίων προδιαγραφών ενός προϊόντος ( $USL-LSL$ ) με το φυσικό εύρος τιμών της διεργασίας  $((\mu-3\sigma)-(\mu+3\sigma)=6\sigma)$ . Η ποσότητα

$$P = \left( \frac{1}{C_p} \right) 100\% = \left( \frac{6\sigma}{USL - LSL} \right) 100\% \quad (\text{Σχέση 3.3})$$

δηλώνει το ποσοστό του εύρους των ορίων προδιαγραφών που χρησιμοποιεί η διεργασία. Είναι εμφανές ότι επιθυμούμε υψηλή τιμή του δείκτη  $C_p$  σε μια διεργασία (κατ'έπекταση μικρή τυπική απόκλιση, δηλαδή μικρή φυσική μεταβλητότητα) και επομένως μικρή τιμή του  $P$ .

Ο δείκτης  $C_p$  έχει ορισθεί όταν η διεργασία περιγράφεται από μια κανονική κατανομή, κάτι το οποίο δικαιολογεί την επιλογή της τιμής 6 στον παρονομαστή. Έτσι, όταν ο δείκτης  $C_p$  λαμβάνει την τιμή 1 και η διεργασία περιγράφεται από μια κανονική κατανομή με μέση τιμή  $\mu$  ίση με την κεντρική τιμή του εύρους των προδιαγραφών, τότε το 99.73% των παραγόμενων προϊόντων θα είναι συμμορφωμένο δηλαδή θα βρίσκονται εντός των ορίων προδιαγραφών ή ισοδύναμα το 0.27% των παραγόμενων προϊόντων θα είναι ελαττωματικά. Θα πρέπει να αναφέρουμε ότι όταν ο δείκτης  $C_p$  λαμβάνει την τιμή 1 δεν σημαίνει απαραίτητα ότι το 0.27% των παραγόμενων προϊόντων θα είναι ελαττωματικά αλλά ότι θα παραχθούν το λιγότερο 0.27% προϊόντα που θα είναι ελαττωματικά. Θα μπορούμε να πούμε με βεβαιότητα ότι παράγονται ακριβώς 0.27% ελαττωματικά (μη συμμορφωμένο) προϊόντα μόνο όταν η μέση τιμή της διεργασίας είναι ίση με την κεντρική τιμή της περιοχής προδιαγραφών.

Όταν η μέση τιμή της διεργασίας,  $\mu$ , διαφέρει από την κεντρική τιμή του διαστήματος που ορίζουν τα όρια προδιαγραφών, δηλαδή όταν  $\mu \neq \frac{1}{2}(LSL + USL)$  και ισχύει  $C_p=1$  τότε η διεργασία θα παράγει το λιγότερο 0.27% ελαττωματικά προϊόντα.

Στη συνέχεια θα θεωρούμε ότι οι τιμές του ποιοτικού χαρακτηριστικού  $X$  που μελετάμε ακολουθούν την κανονική κατανομή με μέση τιμή  $\mu$  και τυπική απόκλιση  $\sigma$ , και ότι έχουν καθοριστεί τα όρια προδιαγραφών  $LSL$  και  $USL$  στη φάση σχεδιασμού της διεργασίας. Η πιθανότητα  $P_c$  να παραχθεί ένα προϊόν εντός των

ορίων προδιαγραφών ονομάζεται απόδοση της διεργασίας και δίνεται από τον ακόλουθη σχέση

$$p_c = 1 - p_{cn} = 1 - (P(X > LSL) + P(X < USL)) = 1 - (1 - P(LSL < X < USL)) = P(LSL < X < USL) = \Phi\left(\frac{USL - \mu}{\sigma}\right) - \Phi\left(\frac{LSL - \mu}{\sigma}\right)$$

(Σχέση 3.4)

Όπου  $\Phi(\cdot)$  είναι η αθροιστική συνάρτηση κατανομής της τυποποιημένης κανονικής κατανομής  $N(0,1)$ . Παρακάτω θα δείξουμε πως, γνωρίζοντας την τιμή του δείκτη  $C_p$ , μπορούμε να υπολογίσουμε το όριο το οποίο δεν είναι δυνατόν να υπερβεί η απόδοση

της διεργασίας. Στην περίπτωση όπου  $\mu = M = \frac{USL + LSL}{2}$  (Σχέση 3.5)

διαπιστώνουμε ότι  $LSL = \mu - 3\sigma C_p$  (Σχέση 3.6) και  $USL = \mu + 3\sigma C_p$  (Σχέση 3.7), επομένως έχουμε ότι

$$p_c = \Phi\left(\frac{USL - \mu}{\sigma}\right) - \Phi\left(\frac{LSL - \mu}{\sigma}\right) = \Phi(3C_p) - \Phi(-3C_p) = 2\Phi(3C_p) - 1 \quad (\text{Σχέση 3.8})$$

Στη γενική περίπτωση και εφόσον  $LSL < \mu < USL$  (Σχέση 3.9) θα έχουμε,

$$\mu - LSL \leq \frac{USL - LSL}{2}, USL - \mu \leq \frac{USL - LSL}{2} \quad (\text{Σχέση 3.10})$$

οπότε  $\Phi\left(\frac{\mu - LSL}{\sigma}\right) \leq \Phi(3C_p), \Phi\left(\frac{USL - \mu}{\sigma}\right) \leq \Phi(3C_p)$  (Σχέση 3.11)

και επομένως θα ισχύει ότι  $p_c \leq 2\Phi(3C_p) - 1$  (Σχέση 3.12) δηλαδή η υψηλότερη απόδοση που μπορεί να έχει μία διεργασία είναι  $2\Phi(3C_p) - 1$  (Σχέση 3.13).

Σημειώνουμε ότι, εάν ο δείκτης  $C_p$  λάβει την τιμή 1.33, τότε η διεργασία θεωρείται ικανοποιητική. Για τιμές μικρότερες του 1.33 η διεργασία θεωρείται ότι χρειάζεται παρακολούθηση ενώ για μικρότερες τιμές του 1 η διεργασία θεωρείται μη ικανή και χρειάζεται αναθεώρηση του σχεδιασμού. Σύμφωνα με το κλασικό σύγγραμμα του Montgomery (1997), οι ελάχιστες τιμές, τις οποίες η τιμή του δείκτη  $C_p$  θα πρέπει να υπερβαίνει για να θεωρηθεί μια διεργασία ικανή, είναι 1.33 για υπάρχουσα διεργασία, 1.5 για νέα διεργασία, 1.55 για υπάρχουσα διεργασία συσχετιζόμενη με την ασφάλεια

του κοινού και τέλος, 1.67 για νέα διεργασία συσχετιζόμενη με την ασφάλεια του κοινού. [58]

Το βασικό μειονέκτημα του δείκτη  $C_p$  είναι ότι δε λαμβάνει υπόψη το μέσο της διεργασίας. Αυτό έχει ως συνέπεια να μην επηρεάζεται από τη διαφορά του μέσου από την κεντρική τιμή της περιοχής προδιαγραφών και πολλές φορές αδυνατεί να εντοπίσει την περισσότερο ικανή διεργασία. Το μειονέκτημα αυτό του δείκτη  $C_p$  ήταν η αιτία για την εισαγωγή του δείκτη  $C_{pk}$ .

Σε αυτό το σημείο πρέπει να επισημάνουμε ότι, για να μπορέσουμε να βγάλουμε ακριβή στατιστικά συμπεράσματα, εκμεταλλευόμενοι ουσιαστικά την τιμή ενός δείκτη επίδοσης διεργασίας, θα πρέπει να έχουμε εξασφαλίσει τις επόμενες τρεις συνθήκες:

- 1) Η διεργασία είναι εντός στατιστικού ελέγχου
- 2) Η διεργασία περιγράφεται από μία κανονική κατανομή και
- 3) Η οι παρατηρήσεις μας είναι ανεξάρτητες.

### 3.2.2. Εκτίμηση του δείκτη $C_p$

Η μοναδική παράμετρος που περιέχεται στον ορισμό του δείκτη  $C_p$  είναι η τυπική απόκλιση,  $\sigma$ , της διαδικασίας. Συνήθως η παράμετρος αυτή είναι άγνωστη και επομένως θα πρέπει να την εκτιμήσουμε. Έστω ότι μια διεργασία αποδίδει προϊόντα των οποίων οι τιμές του ποιοτικού χαρακτηριστικού  $X$  κατανέμονται κανονικά με μέση τιμή  $\mu$  και τυπική απόκλιση  $\sigma$ . Τότε συλλέγουμε ένα τυχαίο δείγμα μεγέθους  $n$  έστω  $X_1, X_2, \dots, X_n$  από την υπό εξέταση διαδικασία και εκτιμούμε τη διασπορά  $\sigma^2$  μέσω της αμερόληπτης δειγματικής διασποράς

$$S^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2 \quad (\text{Σχέση 3.14}) \quad \text{όπου} \quad \bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n} \quad (\text{Σχέση 3.15})$$

Στη συνέχεια εκτιμούμε την τυπική απόκλιση  $\sigma$  μέσω της δειγματικής τυπικής απόκλισης  $S$  και τέλος το δείκτη  $C_p$  μέσω της εκτιμήτριας

$$C_p = \frac{USL - LSL}{6\sigma} \quad (\text{Σχέση 3.16})$$

Είναι φανερό ότι, η εκτιμήτρια  $S$  δεν είναι αμερόληπτη εκτιμήτρια του  $\sigma$ , ούτε η  $C_p$  είναι αμερόληπτη εκτιμήτρια του δείκτη  $C_p$  αφού

$$E\left(\frac{USL - LSL}{6S}\right) = \frac{USL - LSL}{6\sigma} \cdot E\left(\frac{1}{S}\right) \quad (\text{Σχέση 3.18}) \quad \text{και} \quad \text{επιπλέον}$$

$$E\left(\frac{1}{S}\right) \neq \frac{1}{E(S)} \quad (\text{Σχέση 3.19})$$

### 3.3 Ο δείκτης επίδοσης $C_{pk}$

Στην παρούσα ενότητα θα αναφερθούμε στο δείκτη  $C_{pk}$ , ο οποίος είναι ο δεύτερος δημοφιλέστερος δείκτης επίδοσης διεργασίας, μετά το δείκτη  $C_p$ . Όπως θα δούμε παρακάτω, ο δείκτης παρέχει περισσότερες πληροφορίες για την ικανότητα μιας διαδικασίας συγκριτικά με το δείκτη  $C_p$ . Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι, κατά τον υπολογισμό του λαμβάνει υπόψη του, πέρα από την τυπική απόκλιση  $\sigma$  της διαδικασίας, και το μέσο  $\mu$  της διαδικασίας.

#### 3.3.1 Ορισμός και ιδιότητες του δείκτη $C_{pk}$

Από τον ορισμό του δείκτη επίδοσης διεργασίας  $C_p$ , ο οποίος παρουσιάστηκε στην αμέσως προηγούμενη ενότητα, είναι προφανές ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο όταν έχουν καθοριστεί και τα δύο όρια προδιαγραφών δηλαδή το  $LSL$  και το  $USL$ . Σε κάποιες περιπτώσεις όπου για ένα προϊόν καθορίζεται μόνο το ένα όριο προδιαγραφών (one-sided specifications) ο υπολογισμός του δείκτη  $C_p$  είναι αδύνατος. Για το λόγο αυτό έχουν προταθεί οι δείκτες  $C_{pk}$ ,  $C_{pl}$  και  $C_{pu}$ .

Συγκεκριμένα, ο δείκτης  $C_{pk}$  είναι συνδυασμός των δεικτών  $C_{pl}$  και  $C_{pu}$  όπως θα δούμε παρακάτω. Ο δείκτης  $C_{pl}$  μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν έχει καθοριστεί μόνο το κατώτερο όριο προδιαγραφών και ο δείκτης  $C_{pu}$  έχει προταθεί για τις περιπτώσεις που έχει καθοριστεί μόνο το ανώτερο όριο προδιαγραφών. Ο δείκτης  $C_{pk}$  ορίζεται από δύο ισοδύναμους αλγεβρικούς τρόπους οι οποίοι παρουσιάζονται παρακάτω. Ο πρώτος ορισμός βασίζεται στους δείκτες  $C_{pl}$  και  $C_{pu}$ . Σύμφωνα με τον πρώτο ορισμό ο δείκτης  $C_{pk}$  ορίζεται ως

$$C_{pk} = \min(C_{pl}, C_{pu}) \quad (\text{Σχέση 3.20})$$

όπου ο δείκτης  $C_{pl}$  δίνεται από την σχέση

$$C_{pl} = \frac{\mu - LSL}{3\sigma} \quad (\text{Σχέση 3.21})$$

και εκφράζει πόσο ικανή είναι η διεργασία στην παραγωγή προϊόντων που πληρούν το κάτω όριο προδιαγραφών ενώ ο δείκτης  $C_{pu}$  δίνεται από την σχέση

$$C_{pu} = \frac{USL - \mu}{3\sigma} \quad (\text{Σχέση 3.22})$$

και εκφράζει πόσο ικανή είναι η διεργασία στην παραγωγή προϊόντων που πληρούν το άνω όριο προδιαγραφών. Εύκολα αποδεικνύεται ότι ο δείκτης  $C_p$  ισούται αλγεβρικά με τον αριθμητικό μέσο των δεικτών  $C_{pl}$  και  $C_{pu}$  με τη διαφορά όμως ότι οι τελευταίοι λαμβάνουν υπόψη και τις δύο παραμέτρους μιας διεργασίας δηλαδή το μέσο και τη διασπορά σε σύγκριση με το δείκτη  $C_p$ . Είναι φανερό ότι, ο δείκτης  $C_{pk}$  μπορεί να γραφεί και στη μορφή

$$C_{pk} = \min(C_{pl}, C_{pu}) = \min\left(\frac{\mu - LSL}{3\sigma}, \frac{USL - \mu}{3\sigma}\right) = \frac{d - |\mu - M|}{3\sigma} \quad (\text{Σχέση 3.23})$$

$$\text{όπου } d = \frac{USL - LSL}{2} \quad (\text{Σχέση 3.24})$$

$$\text{και } M = \frac{USL + LSL}{2} \quad (\text{Σχέση 3.25})$$

δηλαδή το  $M$  ορίζεται ως η κεντρική τιμή του διαστήματος που ορίζουν τα όρια προδιαγραφών [37]. Ο δεύτερος ισοδύναμος ορισμός για το δείκτη επίδοσης  $C_{pk}$  προκύπτει από τον πρώτο ορισμό με τον ακόλουθο τρόπο :

$$C_{pk} = \frac{d - |\mu - M|}{3\sigma} = \frac{\frac{USL - LSL}{2} - \left| \mu - \frac{1}{2}(LSL + USL) \right|}{3\sigma} = C_p - \frac{\left| \mu - \frac{1}{2}(LSL + USL) \right|}{3\sigma} =$$



$$= C_p \frac{(USL - LSL) \left| \mu - \frac{1}{2}(LSL + USL) \right|}{6\sigma \frac{(USL - LSL)}{2}} = C_p \left( 1 - \frac{\left| \mu - \frac{1}{2}(LSL + USL) \right|}{d} \right) = C_p (1 - k)$$

(Σχέση 3.26)

όπου ο δείκτης επίδοσης δίνεται από τη σχέση

$$k = \frac{\left| \mu - \frac{1}{2}(LSL + USL) \right|}{d} \quad (\text{Σχέση 3.27})$$

Επομένως ένας δεύτερος ισοδύναμος ορισμός για το δείκτη επίδοσης διαδικασίας  $C_{pk}$  είναι ο  $C_{pk} = C_p (1 - k)$  (Σχέση 3.28). Ο τελευταίος περιγράφει την ικανότητα της διεργασίας λαμβάνοντας υπόψη του μόνο τη θέση της διεργασίας (και όχι τη μεταβλητότητα της) και μετράει την απόσταση του μέσου της διεργασίας από το μέσο του διαστήματος που ορίζουν τα όρια προδιαγραφών, σε σχέση με τα όρια προδιαγραφών.

Παρατηρώντας τον ορισμό του  $k$  μπορούμε εύκολα να διαπιστώσουμε πως η τιμή του βρίσκεται πάντοτε στο διάστημα  $[0, 1]$  με την προϋπόθεση πως ο μέσος βρίσκεται εντός της περιοχής που ορίζουν τα όρια προδιαγραφών. Στην περίπτωση που ο μέσος βρίσκεται εκτός της περιοχής προδιαγραφών θεωρούμε την τιμή του δείκτη  $C_{pk}$  εξ ορισμού ίση με το μηδέν. Αυτό σημαίνει ότι η τιμή του δείκτη  $C_{pk}$  δε μπορεί να υπερβεί εκείνη του  $C_p$ . Ο δείκτης  $C_{pk}$  λαμβάνει την ίδια τιμή με το δείκτη  $C_p$  μόνο όταν ο μέσος της διεργασίας ισούται με το μέσο του διαστήματος που ορίζουν τα όρια προδιαγραφών. Αυτό συμβαίνει στην περίπτωση που έχουμε  $k = 0$ . Στην περίπτωση που η τιμή στόχος της διεργασίας δε συμπίπτει με το μέσο του διαστήματος που ορίζουν τα όρια προδιαγραφών, χρησιμοποιείται ο δείκτης

$$k' = \frac{|T - \mu|}{\min(T - LSL, USL - T)} \quad (\text{Σχέση 3.29})$$

και έχουμε τις παρακάτω περιπτώσεις :

1) αν ο δείκτης  $k' = 0$ , τότε ο μέσος της διεργασίας ισούται με την τιμή στόχο

2) αν  $0 < k' < 1$  , τότε ο μέσος της διεργασίας βρίσκεται μεταξύ της τιμής στόχου και ενός εκ των δύο ορίων προδιαγραφών και η απόσταση του από την τιμή στόχο μετριέται από το δείκτη  $k$  και τέλος

3) αν  $k' = 1$ , τότε η διεργασία είναι ‘κεντραρισμένη’ σε ένα από τα δύο όρια προδιαγραφών.

Παρατηρούμε ότι ο δείκτης  $C_{pk}$  αποτελείται από το γινόμενο δύο παραγόντων. Ο πρώτος παράγοντας είναι ο δείκτης  $C_p$  που μετράει το μέγεθος της διασποράς της διεργασίας ενώ ο δεύτερος παράγοντας που είναι ο  $1-k$  λαμβάνει υπόψη του τη θέση της διεργασίας δηλαδή μετράει την απόσταση του μέσου από την κεντρική τιμή της περιοχής προδιαγραφών.

Η γνώση της τιμής του δείκτη  $C_{pk}$  δεν είναι επαρκής για τον ακριβή υπολογισμό της απόδοσης μιας διεργασίας. Όμως καθιστά δυνατό τον υπολογισμό της ικανότητας και της απόδοσης της μόνο σε συνδυασμό με τη γνώση της τιμής του δείκτη  $C_p$ . Στην περίπτωση που μια διεργασία αποδίδει προϊόντα των οποίων οι τιμές του ποιοτικού χαρακτηριστικού  $X$  κατανέμονται κανονικά με μέση τιμή  $\mu$  και τυπική απόκλιση  $\sigma$ , η πιθανότητα να παραχθεί μη ελαττωματικό (συμμορφωμένο) προϊόν ικανοποιεί την ανίσωση

$$2\Phi(3C_{pk}) - 1 \leq p_c \leq \Phi(3C_{pk}) \quad (\text{Σχέση 3.30})$$

όπου  $\Phi(\cdot)$  είναι η αθροιστική συνάρτηση κατανομής της τυπικής κανονικής κατανομής. Θα δείξουμε στη συνέχεια ότι η απόδοση μιας διεργασίας ισούται με

$$p_c = \Phi(3(2C_p - C_{pk})) - \Phi(-3C_{pk}) \quad (\text{Σχέση 3.31}).$$

Ας υποθέσουμε αρχικά ότι  $LSL \leq \mu \leq M$  (Σχέση 3.32). Στην περίπτωση αυτή θα έχουμε  $C_p = \frac{USL - LSL}{6\sigma}$

$$(\text{Σχέση 3.33}) \text{ και } C_{pk} = \frac{\mu - LSL}{3\sigma} \quad (\text{Σχέση 3.34}).$$

Επομένως η απόδοση της διεργασίας είναι ίση με:

$$\Phi\left(\frac{USL - \mu}{\sigma}\right) - \Phi\left(\frac{LSL - \mu}{\sigma}\right) \quad (\text{Σχέση 3.35})$$

Επίσης έχουμε ότι  $2C_p - C_{pk} = \frac{USL - LSL}{3\sigma} - \frac{\mu - LSL}{3\sigma} = \frac{USL - \mu}{3\sigma}$  (Σχέση 3.36)

$$\text{οπότε } \Phi\left(\frac{USL - \mu}{\sigma}\right) - \Phi\left(\frac{LSL - \mu}{\sigma}\right) = \Phi\left(3\frac{USL - \mu}{3\sigma}\right) - \Phi\left(-3\frac{USL - \mu}{3\sigma}\right) =$$

$= \Phi\left(3(2C_p - C_{pk})\right) - \Phi(-3C_{pk})$  (Σχέση 3.37). Παρόμοια γίνεται η απόδειξη για την περίπτωση  $M \leq \mu \leq USL$  (Σχέση 3.38). Επομένως η απόδοση μιας διαδικασίας ισούται με  $p_c = \Phi\left(3(2C_p - C_{pk})\right) - \Phi(-3C_{pk})$  (Σχέση 3.38). Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι συνήθως η ελάχιστη τυπική τιμή που πρέπει να έχει ο δείκτης μιας διεργασίας είναι 1.33.

Ολοκληρώνοντας, οι πληροφορίες που μας δίνει ο δείκτης  $C_{pk}$  αναφέρονται κυρίως στην ικανότητα της διεργασίας προς τη μεριά εκείνου του ορίου προδιαγραφών που παράγει περισσότερα ελαττωματικά προϊόντα. Ο δείκτης  $C_{pk}$  λαμβάνει υπόψη του και τις δύο παραμέτρους της διεργασίας  $\mu$  και  $\sigma$  σε αντίθεση με το δείκτη  $C_p$  που όπως έχουμε ήδη αναφέρει δεν επηρεάζεται από το μέσο της διεργασίας με αποτέλεσμα να μη δίνει επαρκείς πληροφορίες για την ικανότητα της διεργασίας.

Παρά το γεγονός ότι ο δείκτης  $C_{pk}$  ξεπερνά κάποια από τα μειονεκτήματα του δείκτη  $C_p$ , θα πρέπει να επισημανθεί ότι, παρότι λαμβάνει υπόψη του το μέγεθος της τυπικής απόκλισης και το μέσο της διεργασίας, δε μας πληροφορεί για το πόσο κοντά βρίσκεται ο τελευταίος στην κεντρική τιμή της περιοχής προδιαγραφών. Ένα από τα μειονεκτήματα του δείκτη  $C_{pk}$  είναι ότι αυξάνεται ανεξέλεγκτα, ανεξαρτήτως της τιμής του μέσου, καθώς η τυπική απόκλιση τείνει να γίνει πολύ μικρή και ότι αγνοεί την τιμή στόχο. Αυτή την αδυναμία του έρχεται να καλύψει ο δείκτης που θα παρουσιαστεί στην συνέχεια.

### 3.3.2 Εκτίμηση του δείκτη $C_{pk}$

Για την εκτίμηση του δείκτη  $C_{pk}$  αρκεί να αντικαταστήσουμε το μέσο και την τυπική απόκλιση της διαδικασίας με το δειγματικό μέσο και τη δειγματική τυπική απόκλιση, αντίστοιχα. Σύμφωνα με τον πρώτο ορισμό του δείκτη  $C_{pk}$  που αναφέραμε προηγουμένως καταλήγουμε στην ακόλουθη εκτιμήτρια

$$c_{pk} = \min(c_{pl}, c_{pu}) = \min\left(\frac{\bar{X} - LSL}{3S}, \frac{USL - \bar{X}}{3S}\right) = \frac{d - |\bar{X} - M|}{3S} \quad (\text{Σχέση 3.39})$$

Ακολουθώντας το δεύτερο ορισμό του δείκτη  $C_{pk}$  και αντικαθιστώντας το μέσο και την τυπική απόκλιση με τα δειγματικά ανάλογα τους, καταλήγουμε στην εκτιμήτρια

$$c_{pk} = c_p (1 - k) \quad (\text{Σχέση 3.40}) \quad \text{όπου} \quad \hat{k} = \frac{2|M - \bar{X}|}{USL - LSL} \quad (\text{Σχέση 3.41})$$

Οι δύο παραπάνω εκτιμήτριες είναι ισοδύναμες και για το λόγο αυτό χρησιμοποιήσαμε τον ίδιο συμβολισμό. Οι δείκτες  $C_{pl}$  και  $C_{pu}$  μπορούν να

εκτιμηθούν μέσω των  $c_{pl} = \frac{\bar{X} - LSL}{3S}$  (Σχέση 3.42) και  $c_{pu} = \frac{USL - \bar{X}}{3S}$  (Σχέση

3.43) αντίστοιχα. Καμία από τις προηγούμενες εκτιμήτριες δεν είναι αμερόληπτη

εκτιμήτρια της παραμέτρου (δείκτη) που εκτιμά αφού  $E\left(\frac{1}{S}\right) \neq \frac{1}{E(S)}$  (Σχέση 3.44).

### 3.4 Ο δείκτης επίδοσης $C_{pm}$

Το αδύνατο σημείο των δεικτών  $C_p$  και  $C_{pk}$ , όπως έχουμε ήδη αναφέρει, είναι ότι δε λαμβάνουν υπόψη τους την προκαθορισμένη τιμή στόχο  $T$  της διεργασίας. Οι πληροφορίες που μας δίνουν αναφέρονται κυρίως στην ικανότητα της διεργασίας να παράγει προϊόντα εντός των ορίων προδιαγραφών χωρίς όμως να μας πληροφορούν για την ποιότητα αυτών των προϊόντων δηλαδή πόσο κοντά βρίσκονται στην τιμή στόχο  $T$ . Αυτήν την αδυναμία τους έρχεται να καλύψει ο δείκτης  $C_{pm}$ .

Ο δείκτης  $C_{pm}$  εμφανίστηκε πρώτη φορά από τους Hsiang and Taguchi (1985) και στη συνέχεια καθιερώθηκε από τους Chan, Cheng and Spiring (1988). Διαφέρει από τους δείκτες που έχουμε αναφέρει έως τώρα δηλαδή τους  $C_p$  και  $C_{pk}$ , ως προς τον τρόπο με τον οποίο μετράει την απόδοση μιας διαδικασίας. [10], [12], [28]

Σύμφωνα με το δείκτη  $C_{pm}$ , για να είναι μία διαδικασία ικανή δεν αρκεί να παράγει προϊόντα, το μεγαλύτερο ποσοστό των οποίων να βρίσκονται εντός του διαστήματος που ορίζουν τα όρια προδιαγραφών, αλλά θα πρέπει ο μέσος της κατανομής να βρίσκεται όσο το δυνατό κοντά στην τιμή στόχο  $T$  ώστε να παράγονται προϊόντα υψηλής ποιότητας. Στην αντίθετη περίπτωση, όταν δηλαδή οι τιμές των προϊόντων που παράγονται βρίσκονται πολύ κοντά στα όρια προδιαγραφών τότε έχουμε προϊόντα χαμηλής ποιότητας. Με αυτόν τον τρόπο ο δείκτης  $C_{pm}$  δηλώνει την ικανότητα της διεργασίας αλλά και την ποιότητα των προϊόντων που παράγονται.

### 3.4.1 Ορισμός και ιδιότητες του δείκτη $C_{pm}$

Ο δείκτης επίδοσης  $C_{pm}$  ορίζεται από την ακόλουθη σχέση

$$C_{pm} = \frac{USL - LSL}{6\tau} \quad (\text{Σχέση 3.45})$$

όπου  $\tau^2$  είναι το μέσο τετραγωνικό σφάλμα (απόκλιση) δηλαδή

$$\tau^2 = E(X - T)^2 = E[(X - \mu) + (\mu - T)]^2 = E[(X - \mu)^2] + (\mu - T)^2 = \sigma^2 + (\mu - T)^2$$

(Σχέση 3.46). Μπορούμε εύκολα να διαπιστώσουμε ότι ο δείκτης  $C_{pm}$  προκύπτει από το δείκτη  $C_p$  αντικαθιστώντας στον παρονομαστή την τυπική απόκλιση με την τετραγωνική ρίζα της μέσης τετραγωνικής απόκλισης από την προκαθορισμένη τιμή στόχο της διαδικασίας. Στην περίπτωση που ο μέσος  $\mu$  της διαδικασίας συμπίπτει με την τιμή στόχο, οι τιμές των δεικτών  $C_p$  και  $C_{pm}$  είναι ίσες. Ο δείκτης  $C_{pm}$  μπορεί να γραφεί και ως εξής

$$C_{pm} = \frac{USL - LSL}{6\sqrt{\sigma^2 + (\mu + T)^2}} = \frac{d}{3\sqrt{\sigma^2 + (\mu - T)^2}} \quad (\text{Σχέση 3.47})$$

όπου είναι εμφανές ότι και οι δύο παράμετροι  $\mu$  και  $\sigma^2$  της διαδικασίας συμμετέχουν στον υπολογισμό του δείκτη  $C_{pm}$  καθώς επίσης η τιμή στόχος και τα όρια προδιαγραφών της διεργασίας. Από την παραπάνω σχέση διαπιστώνουμε ότι, όταν η τυπική απόκλιση  $\sigma$  της διεργασίας αυξάνεται (μειώνεται), ο παρονομαστής αυξάνεται (μειώνεται) και η τιμή του δείκτη μειώνεται (αυξάνεται). Επίσης, όταν ο μέσος

απομακρύνεται (πλησιάζει) την τιμή στόχο, ο παρονομαστής αυξάνεται (μειώνεται) και η τιμή του δείκτη  $C_{pm}$  μειώνεται (αυξάνεται). Οι τρεις δείκτες  $C_p$ ,  $C_{pk}$  και  $C_{pm}$  συνδέονται με την ενδιαφέρουσα σχέση

$$C_{pm} = \frac{C_p}{\sqrt{1+9(C_p+C_{pk})^2}} \quad (\text{Σχέση 3.48}) \text{ μόνο στην περίπτωση όπου } M=T.$$

Σημειώνουμε ότι δύο εναλλακτικές και ισοδύναμες μορφές του δείκτη  $C_{pm}$  συναρτήσεων των δεικτών  $C_p$  και  $C_{pk}$  είναι οι ακόλουθες [36], [37]:

$$C_{pm} = \frac{C_p}{\sqrt{1+\left(\frac{\mu-T}{\sigma}\right)^2}} = \frac{C_{pk}}{\left(1-\frac{|\mu-M|}{d}\right)\sqrt{1+\left(\frac{\mu-T}{\sigma}\right)^2}} \quad (\text{Σχέση 3.49})$$

Από τον παραπάνω τύπο προκύπτει ότι για  $\mu = T = M$  έχουμε ότι  $C_{pm} = C_p = C_{pk}$  και επιπλέον για  $|\mu - T| \neq 0$  θα ισχύει  $C_{pm} < C_p$  ενώ για  $|\mu - T| \rightarrow \infty$  έχουμε ότι  $C_{pm} \rightarrow 0$ .

Επίσης, αφού  $\sqrt{\sigma^2 + (\mu - T)^2} \geq |\mu - T|$  (Σχέση 3.50) έχουμε ότι  $C_{pm} \leq \frac{USL - LSL}{6|\mu - T|}$  (Σχέση 3.51).

Το τελευταίο αποδεικνύει ότι, όταν η ποσότητα  $|\mu - T|$  είναι σταθερή, ο δείκτης  $C_{pm}$  είναι άνω φραγμένος σε αντίθεση με τους δείκτες  $C_p$  και  $C_{pk}$  που μπορούν να πάρουν οποιαδήποτε τιμή αυξομειώνοντας απλά την τιμή της τυπικής απόκλισης σ ακόμα και σε περιπτώσεις που ο μέσος  $\mu$  της διαδικασίας βρίσκεται πολύ μακριά από την τιμή στόχο. Η ύπαρξη αυτού του ορίου μπορεί να μας εξασφαλίσει ότι, όταν η τιμή του δείκτη  $C_{pm}$  είναι αρκετά μεγάλη, τότε η απόσταση του μέσου από την τιμή στόχο δεν μπορεί να είναι μεγάλη.

Συγκεκριμένα, το ανώτερο δυνατό όριο για την απόλυτη διαφορά του μέσου μιας διαδικασίας από την προκαθορισμένη τιμή στόχο, κάτω από την υπόθεση ότι  $M = T$

και για οποιαδήποτε τιμή του δείκτη  $C_{pm}$  είναι  $|\mu - T| < \frac{USL - LSL}{6C_{pm}}$  (Σχέση 3.52).

Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι αν  $C_{pm} > 1$  τότε ο μέσος της διεργασίας απέχει από την τιμή στόχο απόσταση μικρότερη από το 1/6 του διαστήματος που ορίζουν τα όρια προδιαγραφών (και επομένως ο μέσος βρίσκεται μέσα στο μεσαίο τρίτο της περιοχής προδιαγραφών). Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι βασικότερες ιδιότητες του δείκτη.

$$\mu = T \Leftrightarrow C_{pm} = C_p$$

$$\mu = T = M \Leftrightarrow C_{pm} = C_p = C_{pk}$$

$$\mu \neq T \Leftrightarrow C_{pm} < C_p$$

$$|\mu - T| \rightarrow \infty \Rightarrow C_{pm} \rightarrow 0$$

$$\sigma \downarrow \Rightarrow C_{pm} \uparrow$$

$$|\mu - T| \downarrow \Rightarrow C_{pm} \uparrow$$

Αν και ο δείκτης  $C_{pm}$  λαμβάνει υπόψη του το μέγεθος της τυπικής απόκλισης και τη θέση του μέσου της διεργασίας σε σχέση με την τιμή στόχο  $T$ , αγνοεί τη διαφορά του μέσου από την κεντρική τιμή της περιοχής προδιαγραφών (που έχει άμεση σχέση με την απόδοση μιας διαδικασίας). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα όταν τα όρια προδιαγραφών είναι μη συμμετρικά να αποδίδει την ίδια ικανότητα σε διαδικασίες με ίσες τυπικές αποκλίσεις και μέσους που ισαπέχουν από την τιμή στόχο, αλλά, με σημαντικές διαφορές στην απόδοση τους.

### 3.4.2 Εκτίμηση του δείκτη $C_{pm}$

Για την εκτίμηση του δείκτη  $C_{pm}$  έχουν προταθεί δύο διαφορετικές εκτιμήτριες. Αρχικά θα αναφερθούμε στην εκτιμήτρια που προτάθηκε από τους Chan, Cheng and Spiring (1988) [12]. Έστω ότι μια διεργασία αποδίδει προϊόντα των οποίων οι τιμές του ποιοτικού χαρακτηριστικού  $X$  που μελετάμε ακολουθούν την κανονική κατανομή με μέση τιμή  $\mu$  και τυπική απόκλιση  $\sigma$ , και έχουν καθοριστεί τα όρια προδιαγραφών  $LSL$  και  $USL$  στη φάση σχεδιασμού της διεργασίας. Τότε συλλέγουμε ένα τυχαίο



δείγμα μεγέθους  $n$  έστω  $X_1, X_2, \dots, X_n$  από την υπό εξέταση διαδικασία και εκτιμούμε την ποσότητα  $\tau$  μέσω της στατιστικής συνάρτησης

$$\tilde{\tau} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{T})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1} + \frac{n(\bar{X} - \bar{T})^2}{n-1}} = \sqrt{s^2 + \frac{n}{n-1}(\bar{X} - \bar{T})^2} \quad (\text{Σχέση 3.53})$$

Η εκτιμήτρια  $\tilde{C}_{pm}$  του δείκτη  $C_{pm}$  ορίζεται ως

$$\tilde{C}_{pm} = \frac{USL - LSL}{6\tilde{\tau}} \quad (\text{Σχέση 3.54}) [36]. \text{ Αντίθετα, η εκτιμήτρια που προτάθηκε από}$$

τον Boyles (1991) [76] ορίζεται μέσω του επόμενου τύπου  $\hat{C}_{pm} = \frac{USL - LSL}{6\hat{\tau}}$

(Σχέση 3.55), όπου  $\hat{\tau}$  είναι η επόμενη εκτιμήτρια της ποσότητας  $\tau$  η οποία δίνεται από την έκφραση

$$\hat{\tau} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{T})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1} + (\bar{X} - \bar{T})^2} = \sqrt{\frac{n-1}{n}s^2 + (\bar{X} - \bar{T})^2} = \sqrt{\frac{n-1}{n}}\tilde{\tau} \quad (\text{Σχέση 3.56})$$

Σημειώνουμε ότι οι δύο εκτιμήτριες  $\tilde{C}_{pm}$  και  $\hat{C}_{pm}$  έχουν παρόμοιες στατιστικές

ιδιότητες αφού συνδέονται μέσω της προφανούς σχέσης  $\hat{C}_{pm} = \sqrt{\frac{n}{n-1}}\tilde{C}_{pm}$  (Σχέση

3.57) και συμπίπτουν ασυμπτωτικά (για  $n \rightarrow \infty$ ).

Οι Subbaiah and Taam (1993) [76], βασιζόμενοι σε αποτελέσματα από προσομοίωση, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εκτιμήτρια  $\tilde{C}_{pm}$  είναι προτιμότερη για σημειακή εκτίμηση ενώ η εκτιμήτρια  $\hat{C}_{pm}$  είναι προτιμότερη όταν απαιτείται ο υπολογισμός διαστήματος εμπιστοσύνης.

### 3.5 Ο δείκτης επίδοσης $C_{pmk}$

Ο τελευταίος δείκτης που θα εξετάσουμε στο κεφάλαιο αυτό είναι ο δείκτης  $C_{pmk}$ . Ο δείκτης είναι ένας συνδυασμός του δείκτη  $C_{pk}$  και του δείκτη  $C_{pm}$  αφού όπως θα δούμε παρακάτω, ο αριθμητής του προκύπτει από εκείνον του  $C_{pk}$  και ο παρονομαστής του από εκείνον του  $C_{pm}$ .

#### 3.5.1 Ορισμός και ιδιότητες του δείκτη $C_{pmk}$

Ο δείκτης  $C_{pmk}$  προτάθηκε αρχικά από τους Choi and Owen (1990) [13] και στη συνέχεια από τους Pearn, Kotz and Johnson (1992) [68] και ορίζεται από τη σχέση

$$C_{pmk} = \min \frac{(\mu - LSL, USL - \mu)}{3\tau} = \min \left( \frac{\mu - LSL}{3\sqrt{\sigma^2 + (\mu - T)^2}}, \frac{USL - \mu}{3\sqrt{\sigma^2 + (\mu - T)^2}} \right) \quad (\text{Σχέση 3.58})$$

Η χρήση του τύπου αυτού κάνει φανερή τη συμμετοχή όλων των παραμέτρων ( $\mu$ ,  $\sigma$ ) και προδιαγραφών (LSL, USL και T) κατά τον υπολογισμό του δείκτη  $C_{pmk}$ . Η εισαγωγή του δείκτη  $C_{pmk}$  ξεπερνά το σοβαρό μειονέκτημα που όπως είδαμε αντιμετωπίζουν οι δείκτες  $C_p$ ,  $C_{pk}$  και  $C_{pm}$ . Είναι ο μόνος δείκτης που λαμβάνει υπόψη του το μέγεθος της τυπικής απόκλισης, τη διαφορά του μέσου από την τιμή στόχο και τη διαφορά του μέσου από την κεντρική τιμή του διαστήματος που ορίζουν τα όρια προδιαγραφών, ακόμα και όταν τα όρια προδιαγραφών δεν είναι συμμετρικά. Ο  $C_{pmk}$  μπορεί να εκφραστεί και ως συνάρτηση των δεικτών  $C_{pk}$  και  $C_{pm}$ . Έτσι τρεις εναλλακτικές και ισοδύναμες μορφές του είναι οι

$$C_{pmk} = \frac{C_{pk}}{\sqrt{1 + \left(\frac{\mu - T}{\sigma}\right)^2}} = \left(1 - \frac{|\mu - M|}{d}\right) C_{pm} = \frac{d - |\mu - M|}{3\sqrt{\sigma^2 + (\mu - T)^2}} \quad (\text{Σχέση 3.59})$$

Από τον παραπάνω τύπο προκύπτει ότι, για  $|\mu - T| = 0$  (δηλαδή  $\mu = T$ ) έχουμε  $C_{pmk} = C_{pk}$  και επιπλέον για  $|\mu - T| \neq 0$  (δηλαδή) έχουμε  $C_{pmk} < C_{pk}$ . Επίσης, αφού  $C_{pk} < C_p$  έχουμε ότι  $C_{pmk} < C_{pm}$  και για  $\mu \neq M$  προκύπτει ότι  $C_{pmk} < C_{pm}$ . Τέλος, αν  $\mu = T = M$  θα ισχύει  $C_{pm} = C_p$ . Στη συνέχεια παρουσιάζονται συγκεντρωτικά οι βασικότερες ιδιότητες του δείκτη  $C_{pmk}$ .

$$\mu = M \Rightarrow c_{pmk} = c_{pm} \left( c_{pk} = c_p \right)$$

$$\mu = T \Rightarrow c_{pmk} = c_{pk} \left( c_{pm} = c_p \right)$$

$$\mu = M = T \Rightarrow c_{pmk} = c_{pm} = c_{pk} = c_p$$

$$c_{pmk} \leq c_{pm}$$

Όπως είναι φανερό, ο δείκτης  $C_{pmk}$  τείνει στο άπειρο μόνο όταν η τυπική απόκλιση τείνει στο μηδέν και ταυτόχρονα η μέση τιμή τείνει στην τιμή στόχο. Αποδεικνύεται ότι, όταν η τυπική απόκλιση τείνει στο μηδέν, τότε ο δείκτης  $C_{pmk}$  τείνει στην τιμή

$$\frac{USL - LSL}{6|\mu - T|} - \frac{1}{3} \quad (\text{Σχέση 3.60}).$$

Με την ύπαρξη αυτού του ορίου μπορούμε για

οποιαδήποτε δοθείσα τιμή του  $C_{pmk}$  να υπολογίσουμε το ανώτερο δυνατό όριο καθώς η τυπική απόκλιση τείνει στο μηδέν. Το όριο αυτό είναι

$$|\mu - T| < \frac{USL - LSL}{2(1 + 3C_{pmk})} \quad (\text{Σχέση 3.61}).$$

Είναι φανερό ότι  $C_{pmk} = 1 \Rightarrow |\mu - T| < \frac{USL - LSL}{8}$  (Σχέση 3.62). δηλαδή, αν

$C_{pmk} = 1$ , τότε ο μέσος της διεργασίας απέχει από την τιμή στόχο απόσταση μικρότερη από το  $1/8$  του διαστήματος που ορίζουν τα όρια προδιαγραφών. Έτσι, στην περίπτωση αυτή, ο μέσος βρίσκεται μέσα στο μεσαίο τέταρτο της περιοχής προδιαγραφών.

Ένα μειονέκτημα του δείκτη  $C_{pmk}$  είναι η πολύπλοκη μορφή του καθώς καθιστά δύσκολη, αν όχι ανέφικτη, την εύρεση κατανομής πιθανών εκτιμητριών του και την εύρεση διαστημάτων εμπιστοσύνης.

### 3.5.2 Εκτίμηση του δείκτη $C_{pmk}$

Για την εκτίμηση του δείκτη  $C_{pmk}$  έχει προταθεί από τους Pearn, Kotz and Johnson (1992) η παρακάτω εκτιμήτρια η οποία προκύπτει άμεσα από τους τύπους ορισμού του αντικαθιστώντας τις άγνωστους παραμέτρους  $\mu$ ,  $\sigma$ , με τις αντίστοιχες εκτιμήτριες του.

$$\hat{C}_{pmk} = \min \frac{(USL - \bar{X}, \bar{X} - LSL)}{3\sqrt{\frac{n}{n-1}S^2 + (\bar{X} - T)^2}} = \min \left( \frac{USL - \bar{X}}{3\sqrt{\frac{n}{n-1}S^2 + (\bar{X} - T)^2}}, \frac{\bar{X} - LSL}{3\sqrt{\frac{n}{n-1}S^2 + (\bar{X} - T)^2}} \right) = \frac{d - |\bar{X} - M|}{3\sqrt{\frac{n}{n-1}S^2 + (\bar{X} - T)^2}}$$

(Σχέση 3.63)

Από τον τύπο ορισμού της  $\hat{c}_{pmk}$  είναι φανερό ότι αυτή δεν είναι αμερόληπτη εκτιμήτρια του δείκτη  $C_{pmk}$ .

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup> : ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΔΙΣΚΙΩΝ ΚΑΙ ΚΑΨΟΥΛΩΝ

### 4.1 Εισαγωγή

Στο κεφάλαιο αυτό κρίνεται σκόπιμο αρχικά να γίνει μια σύντομη περιγραφή του διαγράμματος ροής μιας βιομηχανίας παραγωγής φαρμάκων και των γραμμών παραγωγής δισκίων και καψουλών. Στη συνέχεια παρουσιάζεται η διαδικασία σχηματισμού δισκίων και αναλύονται τα ποιοτικά τους χαρακτηριστικά.

### 4.2 Διάγραμμα ροής βιομηχανίας παραγωγής φαρμάκων

Σε μια βιομηχανία παραγωγής φαρμάκων το προϊόν για να παραχθεί στην τελική του μορφή ακολουθεί τη διαδρομή που περιγράφεται στη συνέχεια:

*Υποδοχή Πρώτων Υλών και Αποθήκη Πρώτων υλών*: Στο Εργοστάσιο υπάρχει χώρος υποδοχής για τις πρώτες ύλες και μία αποθήκη για τη φύλαξη των πρώτων υλών που προέρχονται από καραντίνα και έχουν αποδεσμευτεί. Οι παλέτες με τις πρώτες ύλες μεταφέρονται απευθείας στο ενδιάμεσο χώρο της περιοχής υποδοχής. Οι παλέτες έρχονται με φορτηγά στην περιοχή Υποδοχής. Σε αυτήν την περιοχή η εξωτερική επιφάνεια των παλετών επιθεωρείται και πιστοποιείται με έγγραφο παραγγελίας. Στον ενδιάμεσο αυτό χώρο λαμβάνει χώρα η πρώτη ετικετοποίηση (κατάσταση: αναμονή για αποδέσμευση). Η αλλαγή παλετών από ξύλινες σε πλαστικές πραγματοποιείται στην περιοχή υποδοχής.

Τα δείγματα από τα υλικά που παραδίδονται λαμβάνονται για ελέγχους καταλληλότητας σε έναν από τους χώρους Δειγματοληψίας υπό ελεγχόμενες συνθήκες. Τα δείγματα μεταφέρονται σε ερμητικά κλειστά δοχεία στην περιοχή του Εργαστηρίου. Οι παλέτες με τις πρώτες ύλες λαμβάνονται στην περιοχή Υποδοχής από το προσωπικό της αποθήκης και μεταφέρονται στις περιοχές αποθήκευσης για συγκεκριμένου τύπου υλικά. Υπάρχουν ξεχωριστά δωμάτια για εύφλεκτα υλικά. Κρύα αποθήκευση για υλικά που χρειάζονται χαμηλές θερμοκρασίες.

Για τα εύφλεκτα υλικά πραγματοποιείται δειγματοληψία σε έναν από τους χώρους δειγματοληψίας. Η μετάγγιση σε μικρότερα δοχεία μπορεί να λάβει χώρα επίσης σε αυτό το χώρο. Υλικά που δεν έχουν ιδιαίτερες απαιτήσεις αποθηκεύονται στην Αποθήκη Πρώτων Υλών. Όλα τα υλικά αποθηκεύονται στις αρχικές ξύλινες παλέτες. Στην Αποθήκη Πρώτων Υλών υπάρχει μία περιοχή καραντίνας όπου η κατάσταση των υλικών είναι “υπό καραντίνα” μέχρι την απελευθέρωση από τους ελέγχους καταλληλότητας.

### **Υποδοχή Υλικών Συσκευασίας και Χώρος Αποστολής για τα Τελειωμένα**

**Προϊόντα:** Στο εργοστάσιο υπάρχει ένας χώρος για την υποδοχή των υλικών συσκευασίας, ένας χώρος αποστολής για τα τελειωμένα προϊόντα και ένας χώρος για τη συλλογή και την απόθεση των αποβλήτων. Οι παλέτες με τα υλικά συσκευασίας μεταφέρονται κατευθείαν στον ενδιάμεσο χώρο της περιοχής της υποδοχής. Η προμήθειά τους γίνεται με φορτηγά στο Χώρο Υποδοχής. Σε αυτό το χώρο επιθεωρείται η εξωτερική επιφάνεια των παλετών και πιστοποιείται με έγγραφα παραγγελίας. Δείγματα από τα υλικά της προμήθειας λαμβάνονται για τους ελέγχους καταλληλότητας. Για τη δειγματοληψία του βασικού υλικού συσκευασίας υπάρχει ένας ειδικός θάλαμος δειγματοληψίας με Personnel Airlock (PAL) και Material Airlock (MAL).

Η αλλαγή της παλέτας από ξύλινη σε πλαστική πραγματοποιείται στο χώρο υποδοχής. Στην περίπτωση που τα υλικά της προμήθειας δεν πληρούν τις προϋποθέσεις των προδιαγραφών, το υλικό απομακρύνεται από τα αποθέματα και μεταφέρεται στο δωμάτιο των Προϊόντων Απόρριψης μέχρι να αποσταλούν πίσω στον προμηθευτή.

Ξύλινες παλέτες δεν επιτρέπονται στους ελεγχόμενους χώρους της παραγωγής, συνεπώς πριν τα υλικά εισαχθούν στο χώρο της παραγωγής απομακρύνονται από τις ξύλινες παλέτες. Πριν την παραγωγή στερεών σκευασμάτων και το χώρο της συσκευασίας υπάρχει ένα μέρος όπου οι παλέτες αλλάζονται χειρωνακτικά από ξύλινες, σε παλέτες από αλουμίνιο ή πλαστικό πριν εισέλθουν στο χώρο της παραγωγής.



**Ζύγιση:** Οι πρώτες ύλες μεταφέρονται στα αρχικά, κλειστά δοχεία και ζυγίζονται σε έναν από τους θαλάμους ζυγίσματος. Ο κάθε θάλαμος συνδυάζεται με PAL και MAL. Θάλαμοι είναι σχεδιασμένοι για μεγάλο μέγεθος ζύγισης και για μικρές ποσότητες. Για να ζυγιστούν οι πρώτες ύλες χρησιμοποιώντας επιτραπέζια ζυγαριά ή ζυγαριά πάγκου, οι πρώτες ύλες τροφοδοτούνται με τα χέρια μέσα στα δοχεία που είναι τοποθετημένα πάνω στη ζυγαριά. Όλες οι ζυγαριές βρίσκονται μέσα στον ειδικό θάλαμο ζύγισης. Όλες οι πρώτες ύλες που έχουν ζυγιστεί εκ των προτέρων συγκεντρώνονται μαζί σε κιβώτιο συσσώρευσης. Όλα τα κατάλοιπα ή οι πρώτες ύλες ζυγίζονται, ερμητικά κλειστά και αποθηκεύονται στην Αποθήκη των Πρώτων Υλών δίπλα στους θαλάμους ζύγισης.

**Κοκκοποίηση / Μίξη:** Υπάρχουν χώροι που έχουν σχεδιαστεί για Υγρή Κοκκοποίηση και χώροι για Ξηρή Κοκκοποίηση. Κάθε χώρος είναι εξοπλισμένος με τα απαιτούμενα μηχανήματα. Οι διάφοροι χώροι συνδυάζονται με τεχνικούς χώρους, PAL και MAL . Τα δοχεία με τους κόκκους μεταφέρονται στον ενδιάμεσο Χώρο Αποθήκευσης.

**Προετοιμασία υγρού κοκκιοποίησης:** Το υγρό κοκκιοποίησης για όλους τους χώρους κοκκιοποίησης προπαρασκευάζεται στο δωμάτιο Προπαρασκευής Διαλυμάτων. Χρησιμοποιούνται διαλύματα με βάση το νερό καθώς και οργανικά διαλύματα. Καθαρισμένο νερό τροφοδοτείται σε δόσεις από το σταθμό κοινής ωφελείας και μετά από την αλλαγή μείκτη, τα στερεά συστατικά που έχουν ζυγιστεί εκ των προτέρων τροφοδοτούνται με τα χέρια. Τα υγρά συστατικά ζυγίζονται σε επιτραπέζια ζυγαριά και προστίθενται με τα χέρια μέσα στο δοχείο. Όταν το υγρό είναι έτοιμο, το δοχείο μεταφέρεται στο χώρο Κοκκιοποίησης.

**Καθαρισμός:** Τα περισσότερα από τα μέρη του εξοπλισμού για την Επεξεργασία είναι εξοπλισμένα με το δικό τους αντιολισθητικό σύστημα CIP. Πρώτα πραγματοποιείται ο καθαρισμός με καθαριστικό μέσο. Για το τελικό ξέβγαλμα χρησιμοποιείται Καθαρισμένο Νερό.

**Μίξη:** Για την τελική μίξη και τη λίπανση υπάρχουν ανεξάρτητα δωμάτια, ένα για μίξη σε κάδο και άλλο ένα για μίξη IBC.

**Συσκευασία σε Δισκία:** Το κιβώτιο με το προϊόν μετά τη διαδικασία της κοκκοποίησης μεταφέρεται στο Χώρο Συσκευασίας σε Δισκία, όπου βρίσκονται θάλαμοι συμπίεσης. Κάθε χώρος συνδυάζεται με MAL και PAL καθώς και ένα δωμάτιο συλλογής για συμπιεσμένο υλικό. Τα κουτιά με τα δισκία μεταφέρονται στον Ενδιάμεσο Χώρο Αποθήκευσης.

**Επικάλυψη:** Κάποια δισκία πρέπει να φέρουν επικάλυψη. Κατά συνέπεια το κουτί με τα δισκία μεταφέρεται σε ένα από τα δωμάτια Επικάλυψης. Γίνεται εκκίνηση του ανεμιστήρα της μηχανής επικάλυψης. Το ένθεμα από PVC με τα δισκία λαμβάνεται από το πλαστικό κουτί, τοποθετείται μέσα στη μηχανή επικάλυψης, ανοίγεται μέσα και αδειάζει. Αφού κλείσει η πόρτα φόρτισης και αρχίσει η διαδικασία της επικάλυψης, το διάλυμα της επικάλυψης παρέχεται με αντλία-δοσομετρητή στο σύστημα με τα στόμια ψεκασμού. Η διαδικασία είναι πλήρως ελεγχόμενη από το PLC της μηχανής επικάλυψης.

Μετά την ολοκλήρωση της επικάλυψης, γίνεται εκφόρτωση του εξοπλισμού βαρυτικά μέσα σε ένα συνδεδεμένο πλαστικό κουτί. Τα κουτιά μεταφέρονται στη συνέχεια στο χώρο της Επιθεώρησης. Το 100% των επικαλυμμένων δισκίων επιθεωρείται. Τα δισκία μεταφέρονται χειρωνακτικά στον πάγκο επιθεώρησης με έναν μάντα μεταφοράς. Γίνεται μόνο οπτική επιθεώρηση της επιφάνειας με πολωμένο φως. Μετά το στάδιο της επιθεώρησης, οι ταμπλέτες μεταφέρονται στην Ενδιάμεση Αποθήκη Προϊόντων .

**Προετοιμασία του υγρού επικάλυψης:** Το υγρό επικάλυψη προπαρασκευάζεται στο δωμάτιο Προπαρασκευής των Διαλυμάτων Επικάλυψης. Χρησιμοποιούνται διαλύματα με βάση το νερό καθώς και οργανικά διαλύματα. Καθαρισμένο νερό τροφοδοτείται σε δόσεις από το σταθμό κοινής ωφελείας και μετά από την αλλαγή μείκτη, τα στερεά συστατικά που έχουν ζυγιστεί εκ των προτέρων τροφοδοτούνται με τα χέρια. Τα υγρά συστατικά ζυγίζονται σε επιτραπέζια ζυγαριά και προστίθενται με τα χέρια μέσα στο δοχείο. Όταν το υγρό είναι έτοιμο, το δοχείο μεταφέρεται στο χώρο Επικάλυψης.

**Πλήρωση Καψουλών:** Τα κιβώτια με το προϊόν μετά την κοκκιοποίηση ή τη μίξη καθώς και το συμπιεσμένο υλικό μεταφέρονται σε ένα από τα δωμάτια πλήρωσης των Καψουλών. Το κάθε δωμάτιο είναι συνδεδεμένο με το PAL και με το δωμάτιο συλλογής για τις γεμισμένες κάψουλες. Οι άδειες κάψουλες από ζελατίνη μεταφέρονται από το χώρο Αποθήκευσης στις αρχικές πλαστικές τσάντες. Στο δωμάτιο πλήρωσης των καψουλών οι τσάντες ανοίγονται και οι κάψουλες μεταφέρονται βαρυτικά μέσα στον εξοπλισμό.

Το κιβώτιο σηκώνεται με τα χέρια πάνω από τον εξοπλισμό. Μετά από τη σύνδεση, το περιεχόμενο του κιβωτίου αδειάζει βαρυτικά μέσα στους γεμιστήρες των καψουλών. Οι γεμισμένες κάψουλες συλλέγονται μέσα σε πλαστικά κουτιά με ένθεμα από PVC. Το ένθεμα από PVC είναι ερμητικά συνδεδεμένο με τον εξοπλισμό. Τα κουτιά με τις έτοιμες κάψουλες μεταφέρονται στο δωμάτιο Ενδιάμεσης Αποθήκευσης Προϊόντων.

**Επιθεώρηση Επικαλυμμένων Δισκίων και Καψουλών:** Ένα συγκεκριμένο δωμάτιο είναι σχεδιασμένο για την επιθεώρηση των επικαλυμμένων δισκίων και καψουλών.

**Συσκευασία:** Οι κάψουλες, τα δισκία και τα επικαλυμμένα δισκία συσκευάζονται σε φουσαλίδες και μέρος από τα δισκία συσκευάζεται σε πλαστικά μπουκάλια. Τα υλικά συσκευασίας που χρησιμοποιούνται για λόγους πρωτεύουσας ή δευτερεύουσας συσκευασίας σε φουσαλίδες και μπουκάλια, παραδίδονται από την Αποθήκη του Υλικού Συσκευασίας στα δωμάτια Συσκευασίας σε Φουσαλίδες, Πλήρωσης Φιαλών και Συσκευασίας.

**Συσκευασία σε Φουσαλίδες:** Τα πλαστικά κουτιά με τα δισκία, τα επικαλυμμένα δισκία ή οι κάψουλες μεταφέρονται στη γραμμή συσκευασίας σε φουσαλίδες. Τα πλαστικά κουτιά αδειάζονται με τα χέρια στην τροφοδοτική χοάνη της γραμμής συσκευασίας. Τα δισκία συσκευάζονται σε φουσαλίδες με ειδικό φύλλο Alu/PVC ή Alu/Alu. Οι έτοιμες φουσαλίδες μεταφέρονται κατευθείαν στο δωμάτιο Δευτερεύουσας Συσκευασίας, όπου και βρίσκονται οι εγκαταστάσεις για συσκευασία σε θήκες, γίνεται ο έλεγχος του βάρους, η συσκευασία σε πακέτα και η χειρωνακτική τοποθέτηση σε παλέτες.

**Πλήρωση Φιαλών:** Τα πλαστικά κουτιά με τα δισκία μεταφέρονται στον πάγκο για τα δισκία. Τα πλαστικά κουτιά αδειάζονται με τα χέρια μέσα στην τροφοδοτική χοάνη της γραμμής συσκευασίας. Οι φιάλες και τα καπάκια μεταφέρονται από την αποθήκη του Υλικού Συσκευασίας. Γίνεται προμήθεια μόνο φιαλών καθαρισμένων από τον Πωλητή σε ερμητικά κλειστές συσκευασίες. Στο χώρο Πλήρωσης των Φιαλών οι συσκευασίες ανοίγονται και στη συνέχεια οι φιάλες και τα καπάκια τροφοδοτούνται με τα χέρια μέσα στον εξοπλισμό.

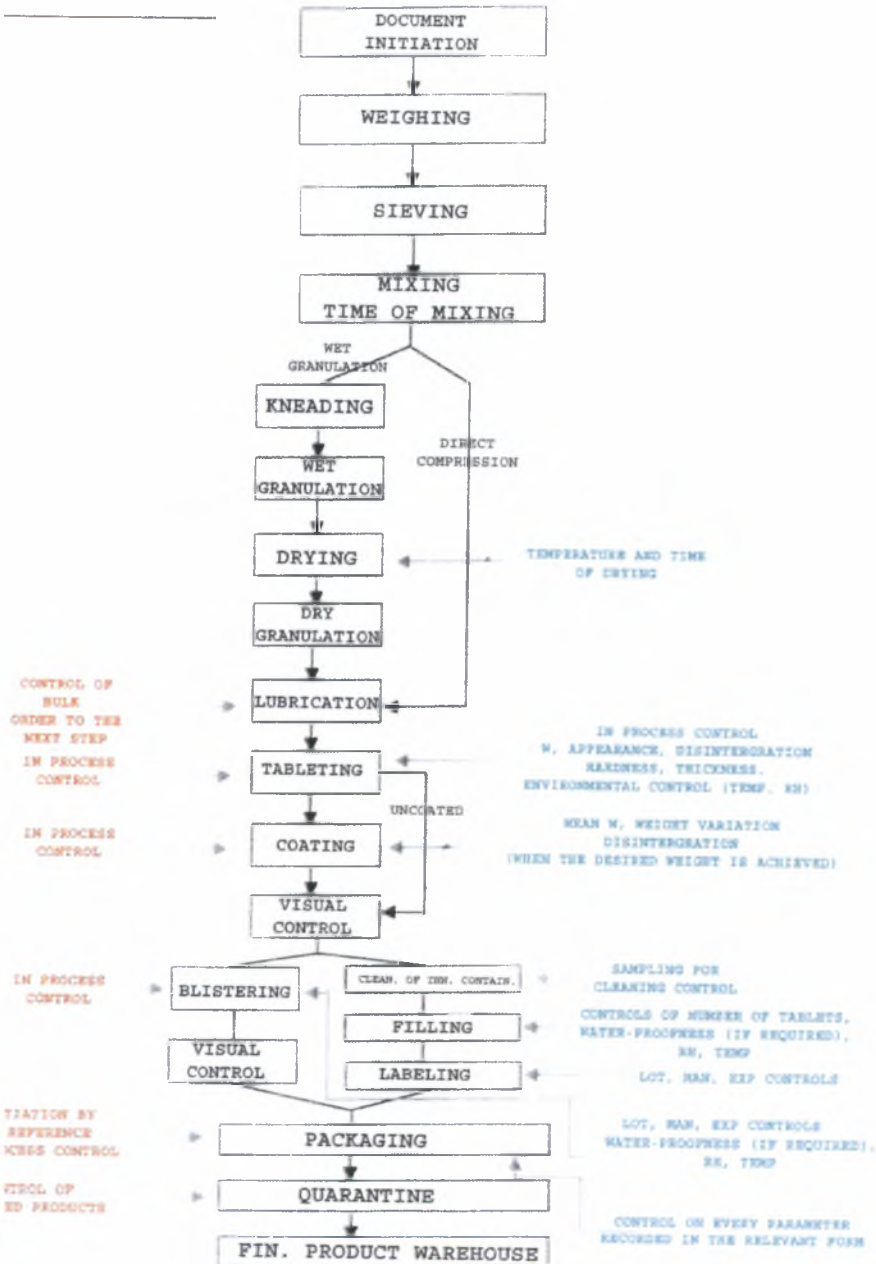
Γίνεται καταμέτρηση του σωστού αριθμού των δισκίων που μπαίνουν μέσα στην κάθε φιάλη. Αφού τα καπάκια έχουν τοποθετηθεί στις φιάλες μεταφέρονται κατευθείαν στο δωμάτιο Δευτερεύουσας Συσκευασίας, όπου και βρίσκονται οι εγκαταστάσεις για συσκευασία σε θήκες, γίνεται ο έλεγχος του βάρους, η συσκευασία σε πακέτα και η χειρωνακτική τοποθέτηση σε παλέτες.

**Δευτερεύουσα Συσκευασία:** Τα υλικά συσκευασίας (φυλλάδια, κουτιά από χαρτόνι, φύλλα) προέρχονται κατευθείαν από Γενική Αποθήκη ή από κατάστημα Υλικών Εκτύπωσης. Οι φυσαλίδες και οι φιάλες μεταφέρονται στο δωμάτιο Συσκευασίας. Συσκευάζονται αυτόματα, προστίθενται τα φυλλάδια και στη συνέχεια τα κουτιά τοποθετούνται σε δέσμες και τεντώνονται με φύλλο PVC. Έπειτα οι δέσμες αυτές συσκευάζονται κατευθείαν σε πακέτα – θήκες. Τα πακέτα – θήκες κλείνονται, τοποθετούνται οι ετικέτες και μπαίνουν σε παλέτες με τα χέρια. Οι παλέτες μεταφέρονται στην αποθήκη των Τελειωμένων Προϊόντων.

**Πλύσιμο και Αποστείρωση:** Μετά τη χρήση ο κινητός εξοπλισμός και τα μηχανικά μέρη, αποθηκεύονται στην Αποθήκη Βρόμικου Εξοπλισμού. Στη συνέχεια ο εξοπλισμός καθαρίζεται και στεγνώνεται στο χώρο του Πλυντηρίου. Ο καθαρισμένος εξοπλισμός είναι έτοιμος προς χρήση και αποθήκευση στο δωμάτιο Καθαρού Εξοπλισμού ή απευθείας μεταφέρεται στο δωμάτιο για χρήση. Η επιφάνεια όλου του εξοπλισμού που δεν μπορεί να αποσυναρμολογηθεί (κλίμακες, σώμα εξοπλισμού) καθαρίζεται χειρωνακτικά με κατάλληλο καθαριστικό διάλυμα.

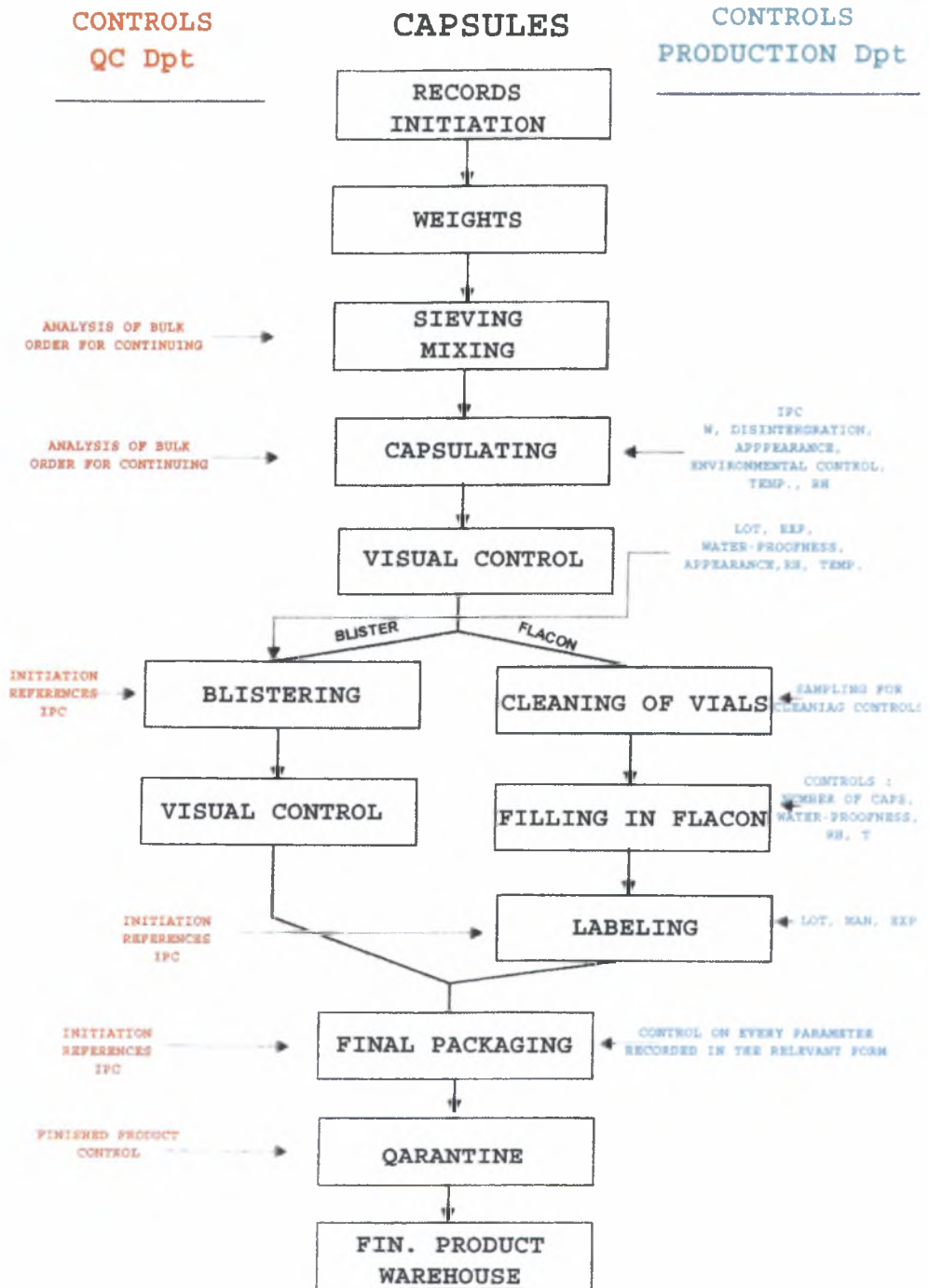
**In Process Control (IPC)** Υπάρχουν διαφορετικά δωμάτια ελέγχου In process control (IPC) τα οποία βρίσκονται στην περιοχή παραγωγής στερεών σκευασμάτων. Τα δισκία και οι κάψουλες ελέγχονται για:

- Ευθραυστότητα
- Σκληρότητα
- Βάρος και Διαστάσεις.
- Εμφάνιση.
- Διάσπαση.
- Ακεραιότητα.



Σχήμα 4-1: Διάγραμμα ροής γραμμής παραγωγής δισκίων





Σχήμα 4-2: Διάγραμμα ροής γραμμής παραγωγής καψουλών.

### 4.3 Διαδικασία σχηματισμού δισκίων

Η πιο κοινή μέθοδος παραγωγής φαρμάκου είναι οι στερεές μορφές που λαμβάνονται από το στόμα, στις οποίες τα δισκία και οι κάψουλες κυριαρχούν. Τα δισκία είναι ευρύτερα χρησιμοποιούμενα και αποδεκτά σε σχέση με τις κάψουλες για λόγους όπως: το κόστος, η αντίσταση στις αλλοιώσεις, ευκολία στο χειρισμό και τη συσκευασία, ευκολία στην αναγνώριση και παραγωγική ικανότητα. Τα προϋγούμενα χρόνια το θέμα της αντίστασης στις αλλοιώσεις είχε ως αποτέλεσμα την μετατροπή των περισσότερων αδειοδοτημένων φαρμάκων από τη μορφή των καψουλών σε αυτή των δισκίων.[24], [78]

Τα φαρμακευτικά προϊόντα κατασκευάζονται με την μορφή δισκίων για πολλά χρόνια. Κατά τη διάρκεια του 1950 αρκετή έρευνα έγινε στη φυσική της συμπίεσης. Έκτοτε οι φαρμακευτικές βιομηχανίες απέκτησαν μεγαλύτερη κατανόηση την διαδικασίας συμπίεσης η οποία είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη δυναμικών φαρμακευτικών μορφών. Αυτό επιτεύχθηκε με τη χρήση εκσυγχρονισμένων μηχανών που συνδύαζαν εξελιγμένα όργανα και επιτηδευμένα συστήματα συλλογής δεδομένων με την ανάπτυξη μαθηματικών μοντέλων.[24],[78]

Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, ένα μεγάλο ποσοστό της έρευνας είχε διεξαχθεί σε παλαιότερης τεχνολογίας μηχανήματα τα οποία είχαν μετατραπεί ώστε να δίνουν σήματα συμπίεσης και δύναμης εξόδου. Πρόσφατες προτάσεις στο σχεδιασμό μηχανών κατέληξαν σε υψηλής απόδοσης μηχανές σχεδιασμένες: να βελτιστοποιούν την ικανότητα συμπίεσης, να ελαχιστοποιούν την απόκλιση από το μέσο βάρος του δισκίου, να παρέχουν μεγαλύτερη ευελιξία επιτρέποντας την παραγωγή μεγαλύτερου εύρους προϊόντων. Παρόλα αυτά ο σχεδιασμός σύγχρονων μηχανών εξακολουθεί να στηρίζεται στις ίδιες βασικές αρχές λειτουργίας: γέμισμα μήτρας, συμπίεση δισκίου, εκτόξευση του δισκίου και απόξυση. Γι αυτό το λόγο οι έρευνες που είχαν διεξαχθεί με παλαιότερα μηχανήματα που είχαν σχεδιαστεί για να αξιολογηθούν τα χαρακτηριστικά της συμπίεσης των υλικών, απέφεραν σημαντικά στην κατανόηση της συμπεριφοράς των υλικών. Παρόλα αυτά οι σύγχρονες μηχανές παρέχουν μεγαλύτερη ακρίβεια και αποτελεσματικότητα λόγω:

- Βελτιωμένων υλικών σε συστήματα τροφοδοσίας.
- Βελτιωμένο σχεδιασμό έκκεντρων.
- Πολυβάθμια συμπίεση.
- Αποκλειστικός σχεδιασμός για εύκολο καθαρισμό και αλλαγές
- Βελτιωμένες τεχνικές μέτρησης δύναμης συμπίεσης.
- Εισαγωγή ηλεκτρονικών συστημάτων για την επίτευξη ελέγχου της δύναμης συμπίεσης.
- Ενσωμάτωση στη μηχανή μονάδων ελέγχου: βάρους, πάχους και σκληρότητας που ανατροφοδοτούν την μονάδα ελέγχου δύναμης συμπίεσης μέσω της μονάδας ελέγχους βάρους.
- Υψηλής ταχύτητας διαχωριστές δισκίων που απορρίπτουν τα εκτός προδιαγραφών δισκία.
- Συνεπώς, βέλτιστη παραγωγή προϊόντων μπορεί τυπικά να επιτευχθεί σε μηχανές που έχουν σε συνδυασμό εξελιγμένο σχεδιασμό σε ικανότητα συμπίεσης και συστήματα τροφοδοσίας υλικών.

Η ποιότητα του δισκίου καθορίζεται από τα χαρακτηριστικά πλήρωσης και συμπίεσης του υλικού. Κατά τη διάρκεια της συμπίεσης, ο ρυθμός με τον οποίο μπορούν να παραχθούν δισκία μπορεί να περιοριστεί λόγω ανομοιομορφίας συμπεριφοράς πλήρωσης που εμφανίζουν τα υλικά. Επιθυμώντας επιτυχή και αναπαράξιμα χαρακτηριστικά πλήρωσης, η μάζα της σκόνης πρέπει να σχηματίζει ένα συμπαγές δισκίο το οποίο να πρέπει να παραμείνει ακέραιο κατά την έξοδό του από τη μήτρα. Κατά συνέπεια, η απόδοση της μηχανής μπορεί να περιοριστεί λόγω περιορισμένων χαρακτηριστικών πλήρωσης ή και συμπεριφοράς κατά τη συμπίεση.[24],[78]

Τα χαρακτηριστικά πλήρωσης της μήτρας εξαρτώνται από τις ιδιότητες ροής των υλικών τα οποία πρωταρχικά επηρεάζονται από το μέγεθος και το σχήμα των κόκκων. Επιπλέον, η υψηλή ενδομοριακή τριβή μπορεί να έχει ένα καθοριστικό αποτέλεσμα στο γέμισμα της μήτρας λόγω γεφύρωσης της σκόνης και μη ομοιομορφίας ρεολογικής συμπεριφοράς. Μια ανομοιομορφη κατανομή κόκκων μπορεί επίσης να οδηγήσει σε διαχωρισμό των υλικών που οδηγεί σε προβλήματα ομοιομορφίας. Οι μηχανές πραγματοποιούν ογκομετρικό γέμισμα του υλικού στη μήτρα. Οι περισσότερες υψηλής ταχύτητας πρέσες, είναι εξοπλισμένες με τροφοδοτές

που χρησιμοποιούν πτερύγια για να προκαλέσουν ομοιόμορφο γέμισμα της μήτρας. Πρέπει να δοθεί προσοχή, ώστε οι τροφοδότες να μην προκαλέσουν σε ορισμένα υλικά υπέρ-ανάμιξη και ενοποίηση.[24], [78]

Στοχεύοντας σε σωστό γέμισμα της μήτρας, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στο πως ένα υλικό θα διαμορφωθεί σε δισκίο. Τα χαρακτηριστικά των δισκίων όλων των υλικών εξαρτώνται από τις ιξωδό-ελαστικές ιδιότητες του υλικού. Άλλωστε η διαδικασία της δισκιοποίησης έχει οριστεί ως «η συμπίεση και σταθεροποίηση ενός διαφασικού συστήματος λόγω ενός εφαρμοζόμενου φορτίου». Η ποιότητα του δισκίου εξαρτάται: από τη συμπίεση και τη σταθεροποίηση της μάζας της σκόνης, αποσυμπίεση του δισκίου, έξοδο του δισκίου από τη μήτρα και την επακόλουθη απόξυσή του από το κάτω έμβολο. Επειδή οι ιξωδο-ελαστικές ιδιότητες είναι χρονικά εξαρτώμενες τόσο το μέγεθος όσο και ο ρυθμός της δύναμης συμπίεσης επηρεάζουν την ποιότητα του δισκίου. [24], [78]

#### **4.3.1 Διαδικασία συμπίεσης και ενοποίησης**

Κατά τη διάρκεια της συμπίεσης ο όγκος του πρωτεύοντος υλικού ελαττώνεται ως αποτέλεσμα της μετατόπισης της αέριας φάσης. Περαιτέρω αύξηση της δύναμης συμπίεσης έχει ως αποτέλεσμα την παραμόρφωση και αναδιάταξη των κόκκων. Σε αυτό το σημείο οι τρεις βασικές αρχές παραμόρφωσης υφίστανται ως ακολούθως:

**Ελαστική παραμόρφωση:** Μια στιγμιαία αναστρέψιμη παραμόρφωση του δισκίου στην οποία, με αφαίρεση του φορτίου, η μάζα σκόνης επανέρχεται στην αρχική της κατάσταση. Τα περισσότερα υλικά υποβάλλονται σε κάποιο βαθμό σε ελαστική παραμόρφωση.

**Πλαστική παραμόρφωση:** Έχοντας ξεπεράσει το όριο ελαστικότητας του υλικού η παραμόρφωση μπορεί να γίνει πλαστική, δηλαδή υφίστανται ιξώδης ροή. Αυτός είναι ο κυρίαρχος μηχανισμός όπου η διατμητική δύναμη των κόκκων είναι μικρότερη από την τάση εφελκυσμού ή την τάση θραύσης.

**Ψαθυρή θραύση:** Ξεπερνώντας το όριο ελαστικότητας του υλικού, οι κόκκοι υφίστανται ψαθυρή θραύση αν η διατμητική τάση είναι μεγαλύτερη από την τάση εφελκυσμού ή την τάση θραύσης.

Η διαδικασία της συμπίεσης περιλαμβάνει αυτούς τους τρεις μηχανισμούς. Τα χαρακτηριστικά του κάθε υλικού ξεχωριστά καθορίζουν το βαθμό που ο κάθε μηχανισμός είναι ενεργός. Εφόσον ορισμένα από τα χαρακτηριστικά παραμόρφωσης είναι χρονικά εξαρτημένα, τα χαρακτηριστικά της μηχανής μπορεί να έχουν μεγάλη επίπτωση στην απόδοση δισκιοποίησης. Αυτά τα χαρακτηριστικά καθορίζουν: το ρυθμό της δύναμης που θα εφαρμοστεί, χρόνο παραμονής (ο χρόνος που εφαρμόζεται μέγιστη δύναμη συμπίεσης, ο οποίος εξαρτάται από τη διάμετρο κεφαλής του εμβόλου και την εφαπτομενική ταχύτητα) και το ρυθμό αποσυμπίεσης.[24],[78]

Τυπικά για υλικά που υφίστανται πλαστική παραμόρφωση, όσο αυξάνεται η ταχύτητα της μηχανής ελαττώνεται ο χρόνος χαλάρωσης. Κάτω από αυτές τις συνθήκες τα δισκία μπορούν να καταστραφούν με δυο τρόπους. Ο πρώτος είναι η καταστροφή τους με απόσπαση της κεφαλής, δηλαδή του πάνω κοίλου μέρος του δισκίου και ο δεύτερος είναι η καταστροφή τους με διαχωρισμό των δισκίων σε λεπτές μεμβράνες υλικού. Παρόλα αυτά τα φαινόμενα αυτά, μπορούν να ελαχιστοποιηθούν ή και να εξαφανιστούν: ελαττώνοντας τη διαδικασία της δισκιοποίησης (ελαττώνοντας την ταχύτητα της μηχανής), ελαττώνοντας το ρυθμό επιβολής δύναμης (μεγαλύτερη διάμετρος κυλίνδρου συμπίεσης), ή αυξάνοντας το χρόνο συμπίεσης (πολυβάθμια συμπίεση).[24],[78]

Οι τελικές ιδιότητες των δισκίων επηρεάζονται επίσης, από τους μηχανισμούς ενοποίησης της σκόνης (π.χ. δεσμοί) οι οποίοι με τη σειρά τους επηρεάζονται από: την χημική φύση της, την εξωτερική επιφάνεια των σημείων επαφής, την επιμόλυνση και την ενδομοριακή απόσταση. Οι κυρίαρχοι μηχανισμοί ενοποίησης περιγράφονται ως ακολούθως:

**Μηχανική θεωρία:** Καθώς οι κόκκοι υφίστανται παραμόρφωση, τα όρια περιπλέκονται σχηματίζοντας μηχανικούς δεσμούς.

**Θεωρία ενδομοριακών δυνάμεων:** Δυνάμεις Wan der Waals δυνάμεις δεσμεύουν τα μόρια σε νέες διατμητικές επιφάνειες των ορίων των μορίων.

**Θεωρία επιφανειακής μεμβράνης υγρού:** Σχηματίζονται λεπτές υγρές μεμβράνες που δεσμεύουν τα σωματίδια στην επιφάνεια των κόκκων. Η ενέργεια της συμπίεσης προκαλεί λιώσιμο ή διάλυση στην φυσική διαχωριστική επιφάνεια των κόκκων, η οποία ακολουθείται από μετάβαση στην στερεά φάση ή κρυσταλλοποίηση που με τη σειρά τους οδηγούν στο σχηματισμό επιφανειακών δεσμών. Λόγω της εφαρμοζόμενης πίεσης τα σωματίδια μπορεί να λιώσουν ή να διαλυθούν. Όσο η πίεση αφαιρείται πραγματοποιείται η μετάβαση στην στερεή φάση ή την κρυστάλλωση.

Οι θεωρίες ενδομοριακών δυνάμεων και επιφανειακής μεμβράνης υγρών θεωρούνται ότι αποτελούν τους ισχυρότερους μηχανισμούς ενοποίησης στην συμπίεση δισκίων. Πολλές φαρμακευτικές μορφές απαιτούν ένα συγκεκριμένο επίπεδο υπολειπόμενης υγρασίας προκειμένου να παραχθούν υψηλής ποιότητας δισκία. Ο ρόλος της υγρασίας στην διαδικασία παραγωγής δισκίων υποστηρίζεται από τη θεωρία επιφανειακής μεμβράνης υγρών.

Κατά τη διάρκεια σχηματισμού δισκίων, ένα φορτίο εφαρμόζεται στη μάζα σκόνης και λόγω πλαστικής παραμόρφωσης και ψαθυρής θραύσης δημιουργούνται καθαρές επιφάνειες που έρχονται σε άμεση επαφή με το εφαρμοζόμενο φορτίο. Αυτές οι επιφάνειες ενώνονται με όλους τους μηχανισμούς που αναφέρθηκαν παραπάνω. Η πλαστική παραμόρφωση θεωρείται ότι δημιουργεί τον μεγαλύτερο αριθμό καθαρών επιφανειών. Επειδή είναι χρονικά εξαρτημένη, υψηλότεροι ρυθμοί εφαρμογής φορτίων δυνάμεων οδηγούν αρχικά στο σχηματισμό λιγότερων νέων καθαρών επιφανειών και τελικά στο σχηματισμό ασθενών δισκίων. Επιπλέον επειδή ο σχηματισμός δισκίων εξαρτάται από το σχηματισμό νέων καθαρών επιφανειών, οι υψηλές συγκεντρώσεις ή η υπέρ ανάμιξη υλικών που σχηματίζουν ασθενής δεσμούς οδηγούν στο σχηματισμό ασθενών δισκίων.



Ο θρυμματισμός (δημιουργία καθαρών επιφανειών) συνεχίζεται ταυτόχρονα με τη σύναψη δεσμών και την αύξηση της πυκνότητας. Ένα υψηλής ποιότητας δισκίο μπορεί να σχηματιστεί όταν η διαδικασία σχηματισμού δεσμών και αύξησης της πυκνότητας υπερέχουν της θρυματοποίησης. Οι ρυθμοί με τους οποίους πραγματοποιούνται αυτές οι λειτουργίες πραγματοποιούνται εξαρτώνται από το ρυθμό επιβολής των φορτίων των δυνάμεων.

Κατά τη διάρκεια της δισκιοποίησης το δισκίο υφίσταται μια θερμοκρασιακή αύξηση η οποία εξαρτάται από τα αποτελέσματα της θραύσης τα οποία με τη σειρά τους εξαρτώνται από: συγκεκριμένα χαρακτηριστικά των υλικών, ικανότητα λίπανσης, το μέγεθος και το ρυθμό επιβολής δυνάμεων συμπίεσης και την ταχύτητα της μηχανής. Τυπικές θερμοκρασιακές αυξήσεις είναι μεταξύ 4 και 30 °C. Όσο η θερμοκρασία των δισκίων αυξάνεται, ο βαθμός χαλάρωσης και η πλαστικότητα αυξάνονται, ενώ η ελαστικότητα μειώνεται με αποτέλεσμα το σχηματισμό ισχυρών δισκίων. Κατά συνέπεια η συμπίεση υλικών σε υψηλές θερμοκρασίες με αυξημένη ελατότητα οδηγούν στο σχηματισμό ισχυρών δισκίων.

Θεωρείται ότι κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες η προσυμπίεση είναι ευεργετική επειδή βοηθά στην απομάκρυνση του εγκλωβισμένου αέρα και αυξάνει το χρόνο παραμονής, με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο βαθμός χαλάρωσης, η πλαστική παραμόρφωση καθώς και ο αριθμός των δεσμών που σχηματίζονται με αποτέλεσμα της αύξησης της δύναμης των δισκίων. Επιπλέον, με παρατεταμένο χρόνο συμπίεσης, η προσυμπίεση μπορεί να παράξει μια σταδιακή φόρτωση και εκφόρτωση του φορτίου της δύναμης. Παρόλα αυτά πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι ένα υψηλό επίπεδο προσυμπίεσης (υψηλότερο από αυτό της κύριας συμπίεσης) μπορεί να βελτιώσει τα χαρακτηριστικά των δισκίων περισσότερο από την συμβατική δισκιοποίηση όπου η κύρια συμπίεση υπερτερεί της προ συμπίεσης. Θεωρείται ότι αυτό το αποτέλεσμα οφείλεται στην υψηλή αρχική δύναμη συμπίεσης που αυξάνει τη θερμοκρασία του δισκίου, με αποτέλεσμα την αύξηση της ελατότητας και επιτρέποντας μεγαλύτερη πλαστική παραμόρφωση. Η εφαρμογή της χαμηλότερης δεύτερης δύναμης συμπίεσης αυξάνουν το σχηματισμό δεσμών σωματιδίου – σωματιδίου ενώ παράλληλα μειώνουν τη ρήξη δεσμών σωματιδίων με αποτέλεσμα το σχηματισμό ισχυρών δισκίων. [24],[78]

### 4.3.2 Διαδικασία αποσυμπίεσης

Μετά τη συμπίεση και συνένωση της σκόνης στη μήτρα, το σχηματισμένο δισκίο πρέπει να είναι ικανό να αντέξει στην πίεση που συναντάται κατά τη διάρκεια της αποσυμπίεσης και της εξόδου του δισκίου. Ο ρυθμός με τον οποίο απομακρύνεται η δύναμη (εξαρτάται από τη διάμετρο του κυλίνδρου συμπίεσης και την ταχύτητα της μηχανής) έχει σημαντική επίπτωση στην ποιότητα του δισκίου. Τα χαρακτηριστικά παραμόρφωσης που παίζουν ρόλο κατά τη διάρκεια της συμπίεσης, παίζουν ρόλο και κατά τη διάρκεια της αποσυμπίεσης.

Μετά την εφαρμογή της μέγιστης δύναμης συμπίεσης, το δισκίο υφίσταται ελαστική ανάκτηση. Ενώ το δισκίο βρίσκεται περιορισμένο στη μήτρα, ελαστική ανάκτηση πραγματοποιείται μόνο στην αξονική κατεύθυνση. Εάν ο ρυθμός και ο βαθμός ελαστικής ανάκτησης είναι υψηλοί, στην επιφάνεια του δισκίου μπορεί να προκληθεί capping ή lamination καθώς βρίσκεται στη μήτρα εξαιτίας της ταχείας ανάπτυξης στην ακτινική κατεύθυνση μόνο. Αν το δισκίο υφίσταται ψαθυρή θραύση κατά τη διάρκεια της αποσυμπίεσης, μπορεί να σχηματίσει εμφανής ατέλειες, λόγω θραύσης των επιφανειών. Τα δισκία που δεν εμφανίζουν ελαττώματα capping ή lamination είναι ικανά να μετριάσουν την αναπτυσσόμενη εντάσεις μέσω της πλαστικής παραμόρφωσης. Η χαλάρωση της τάσης είναι χρονικά εξαρτημένη, εφόσον και η πλαστική παραμόρφωση είναι χρονικά εξαρτημένη. Κατά συνέπεια η θραύση των δισκίων επηρεάζεται από το ρυθμό αποσυμπίεσης (ταχύτητα της μηχανής) αφού το δισκίο δεν έχει επαρκή χρόνο για να μετριάσει τις εσωτερικές τάσεις που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της αποσυμπίεσης.

Ο ρυθμός αποσυμπίεσης μπορεί επίσης να έχει επίπτωση στην ικανότητα των δισκίων να ενοποιούνται (σχηματισμός δεσμών). Βασιζόμενοι στην θεωρία της επιφανειακής μεμβράνης υγρού, ο ρυθμός κρυσταλλοποίησης ή μετατροπής στη στερεή φάση έχει επίπτωση στην αντοχή των σχηματιζόμενων δεσμών στην επιφάνεια του δισκίου. Ο ρυθμός κρυσταλλοποίησης επηρεάζεται από την πίεση (και τον ρυθμό που η πίεση αυτή αφαιρείται). Υψηλοί ρυθμοί αποσυμπίεσης οδηγούν σε υψηλούς ρυθμούς κρυσταλλοποίησης. Τυπικά χαμηλότεροι ρυθμοί κρυσταλλοποίησης οδηγούν σε ισχυρούς κρυστάλλους. Κατά συνέπεια αν οι δεσμοί σχηματίζονται με αυτούς τους

μηχανισμούς, χαμηλότερες ταχύτητες της μηχανής δισκιοποίησης οδηγούν σε ισχυρά δισκία.

#### 4.3.3 Διαδικασία εξόδου μέσω εκτόξευσης

Μετά την αποσυμπίεση, το δισκίο παραμένει στη μήτρα μέχρι την έξοδό του μέσω εκτόξευσης. Κατά τη διάρκεια αυτού του χρονικού διαστήματος μια υπολειπόμενη δύναμη ασκείται από το δισκίο στα τοιχώματα της μήτρας. Η έξοδος του δισκίου μέσω εκτόξευσης καθορίζεται μέσα από τα τρία βήματα που ακολουθούν. Η αρχική μέγιστη δύναμη που απαιτείται για να διασπαστεί η προσκόλληση του δισκίου στα τοιχώματα της μήτρας. Αυτή η δύναμη είναι η μέγιστη δύναμη που εφαρμόζεται κατά τη διάρκεια της εκτόξευσης και αναπτύσσεται σε ένα πολύ μικρό χρονικό διάστημα.

Η δύναμη που απαιτείται για να ανασηκωθεί το δισκίο από τα τοιχώματα της μήτρας, η οποία είναι τυπικά μικρότερη της μέγιστης δύναμης εκτόξευσης. Παρόλα αυτά, ανεπαρκής λίπανση ή κατεστραμμένες μήτρες οδηγούν σε κολλώδη συμπεριφορά (slip – stick behavior) όπου το δισκίο παραμένει προσκολλημένο και σπάει στην επιφάνεια των τοιχωμάτων της μήτρας. Αυτές οι συνθήκες τυπικά οδηγούν σε αποτυχία παραγωγής δισκίων. Φθίνουσες δυνάμεις αναπτύσσονται καθώς το δισκίο αναδύεται από τη μήτρα. Ανεπαρκής λίπανση τυπικά οδηγεί σε υψηλές δυνάμεις εκτόξευσης και πιθανώς αποτυχία παραγωγής δισκίων. Δυνάμεις εκτόξευσης κάτω από 200N είναι βέλτιστες, ωστόσο δυνάμεις έως και 400N συνηθίζονται. Δυνάμεις που ξεπερνούν τα 800N οδηγούν σε εκτεταμένη αύξηση θερμότητας που μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη της μηχανής και αποτυχία παραγωγής προϊόντος. Ανεπαρκής λίπανση μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό αυλακώσεων στα πλευρικά τοιχώματα του δισκίου, σπασίματα και προσκολλήσεις.

Δισκία που υφίστανται σημαντική ελαστική ανάκτηση κατά τη διάρκεια της αποσυμπίεσης μπορεί να σχηματίσουν αυλακώσεις κατά την διάρκεια της εκτόξευσης τους από τη μήτρα. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, τα δισκία αναπτύσσουν σημαντικές τάσεις κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στη μήτρα, που μπορούν να εξασθενίσουν μόνο στην αξονική κατεύθυνση. Καθώς το δισκίο αναδύεται από τη μήτρα, το πάνω μέρος της μπορεί να επεκταθεί τόσο στην ακτινική όσο και την αξονική κατεύθυνση ενώ το υπολειπόμενο μέρος βρίσκεται περιορισμένο στη μήτρα.

Διατμητικές τάσεις αναπτύσσονται πλευρικά της μήτρας και οδηγούν σε αποτυχία σχηματισμού δισκίων.

#### **4.3.4 Διαδικασία απόξυσης του δισκίου**

Η απόξυση του δισκίου πραγματοποιείται αμέσως μετά την εκτόξευση. Τυπικές δυνάμεις απόξυσης από την έδρα είναι έως 2N. Δυνάμεις απόξυσης της τάξης των 6 N ή και μεγαλύτερες οδηγούν στην προσκόλληση των δισκίων στα κάτω έμβολα με αποτέλεσμα το σπάσιμο ή τον θρυμματισμό του κάτω μέρους του δισκίου. Συχνά, ο θρυμματισμός του κάτω μέρος του δισκίου παρερμηνεύεται με άλλα ελαττώματα που χαρακτηρίζουν τα δισκία. Παρόλα αυτά τα φαινόμενα αυτά μπορούν να διαχωριστούν με εξέταση των κάτω εμβόλων περιστρέφοντας μηχανικά την μηχανή. Σε μηχανές υψηλών ταχυτήτων, προβλήματα απόξυσης παρουσιάζονται λόγω της υπέρ συγκέντρωσης των δισκίων στο σημείο εξόδου. Κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, ειδικά τροποποιημένοι αποφλοιωτές δισκίων αποδεικνύονται ευεργετικοί για σχηματισμένα δισκία απομακρύνοντας τα δισκία το γρηγορότερο δυνατό.

#### **4.4 Ποιοτικά χαρακτηριστικά δισκίων**

Το δισκίο είναι η παλαιότερη και πιο κοινή φαρμακευτική μορφή. Η συχνότητα εμφάνισης αυτής της μορφής οφείλεται στην ευκολία χρήσης του φαρμάκου η οποία γίνεται χωρίς την βοήθεια ή την εποπτεία ενός ειδικού. Με την μορφή αυτή παρέχεται ελευθερία και ευελιξία στον ασθενή για μια αποτελεσματική θεραπεία. Το δισκίο σπάνια περιέχει μόνο την δραστική ουσία. Για την ακρίβεια το δισκίο αναπαριστά ένα μίγμα από μια ή περισσότερες δραστικές με έναν αριθμό «μη δραστικών» συστατικών που ονομάζονται έκδοχα. Υπάρχουν πολλοί λόγοι για τον σχηματισμό ενός δισκίου με τον τρόπο αυτό ξεκινώντας από την αποτελεσματική διαχείριση μικρών ποσοτήτων δραστικής και καταλήγοντας ακόμα και σε λόγους αισθητικής όπως για παράδειγμα το χρώμα και το σχήμα του δισκίου.

Παρόλα αυτά ο θεμελιώδης και κρίσιμος στόχος του δισκίου είναι να παρέχει και να παραδίδει το δραστικό συστατικό με ακρίβεια και αποδοτικά. Από αυτή τη σκοπιά λοιπόν, το δισκίο θεωρείται ευρέως μια συσκευή παράδοσης του φαρμάκου. Στις μέρες μας έχει δοθεί αυξημένη έμφαση στην ανάπτυξη δισκίων που παρέχουν σε αντίθεση με τα συμβατικά δισκία ελεγχόμενη διάσπαση και απελευθέρωση του δραστικού συστατικού. Αυτά τα τροποποιημένα δισκία παρέχουν μεγαλύτερη

ευκολία στο χρήστη μειώνοντας τη συχνότητα λήψης του φαρμάκου. Οι βασικότεροι έλεγχοι για τον προσδιορισμό των ποιοτικών χαρακτηριστικών των δισκίων αναφέρονται στη συνέχεια.[24],[78]

#### **4.4.1 Ταυτοποίηση (Identification)**

Ένας από τους πρώτους και ίσως τους πιο σημαντικούς ελέγχους είναι η ταυτοποίηση της δραστικής ουσίας στο δισκίο. Δηλαδή η διαπίστωση ότι το δισκίο περιέχει την δραστική ουσία που θεωρητικά φέρει. Για αυτό το σκοπό συνήθως με ένα προκαθορισμένο αριθμό δισκίων, συνήθως 10 – 20, σχηματίζεται ίζημα το οποίο εκχυλίζεται με κατάλληλο διαλυτικό μέσο. Το εκχύλισμα περνάει από χρωματογράφο με πρότυπο διάλυμα. Η ταυτότητα του φαρμάκου επιβεβαιώνεται από την ομοιομορφία του φάσματος UV και την χρωματογραφική ανάλυση. Αυτός ο έλεγχος είναι ποσοτικός από την φύση του. Για ελέγχους ρουτίνας στον ποιοτικό έλεγχο απλές τεχνικές όπως η υψηλής απόδοσης υγρή χρωματογραφία (H.P.L.C) είναι ευρέως χρησιμοποιούμενες.

#### **4.4.2 Αναμενόμενη ποσότητα (Assay)**

Κάποιος θα μπορούσε να θεωρήσει ότι αυτός ο έλεγχος είναι μια άλλη ποσοτική εκδοχή του ελέγχου ταυτοποίησης. Για ακόμα μια φορά με ένα προκαθορισμένο αριθμό δισκίων, σχηματίζεται ίζημα και το δραστικό συστατικό διαλύεται και εκχυλίζεται με κατάλληλο διαλυτικό μέσο. Η συγκέντρωση του εκχυλίσματος καθορίζεται χρησιμοποιώντας μια συγκεκριμένη και αξιόπιστη φασματοσκοπική ή χρωματογραφική μέθοδο, σε σχέση με ένα πρότυπο αναφοράς. Τα αποτελέσματα αυτού του ελέγχου δίνονται ως ένα ποσοστό της αναμενόμενης προς την θεωρητική τιμή (expected/labeled value). Παρόλο που οι προδιαγραφές για αποτελέσματα assay διαφέρουν από προϊόν σε προϊόν, σε γενικές γραμμές το αναμενόμενο εύρος για το δραστικό συστατικό πρέπει να είναι μεταξύ 90 % έως 110 % της θεωρητικής τιμής.

#### **4.4.3 Ομοιομορφία των μονάδων δοσολογίας (Uniformity of dosage forms)**

Ο έλεγχος αυτός διεξάγεται για να καθορίσει την «σταθερότητα» της παρουσίας της δραστικής ουσίας από δισκίο σε δισκίο. Υπάρχουν γενικά δύο τρόποι προσέγγισης για το σκοπό αυτό: διακύμανση του βάρους (weight variation) ή η ομοιομορφία του περιεχομένου (content uniformity). Εάν το δραστικό συστατικό



καταλαμβάνει όχι λιγότερο από το 50% του βάρους του δισκίου και περισσότερο από 50 mg, τότε ο αναλυτής μπορεί να καθορίσει την ομοιομορφία χρησιμοποιώντας τη μέθοδο διακύμανσης βάρους. Αρχικά λαμβάνεται ένα δείγμα από 10 δισκία και στη συνέχεια το κάθε δισκίο του δείγματος ζυγίζεται και τα αποτελέσματα καταγράφονται. Στην περίπτωση της προσέγγισης με την ομοιομορφία του περιεχομένου ένα δείγμα 10 δισκίων αναλύεται χρησιμοποιώντας την αναλυτική μέθοδο του assay. Είναι επιτακτική η ανάγκη να χρησιμοποιείται η ομοιομορφία του περιεχομένου για δισκία στα οποία η δραστική ουσία είναι λιγότερη από 50 mg ή καταλαμβάνει λιγότερο από το 50% της συνολικής μάζας του δισκίου. Η προσέγγιση της ομοιομορφίας του περιεχομένου προτιμάται από την προσέγγιση της διακύμανσης του βάρους αφού καθορίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια την διακύμανση της δραστικής ουσίας από δισκίο σε δισκίο. Οι απαιτούμενες προδιαγραφές για αυτόν τον έλεγχο είναι η ομοιομορφία των μονάδων δοσολογίας να είναι εντός του εύρους 85% - 115% με σχετική τυπική απόκλιση μικρότερη ή ίση από 6%.

#### **4.4.4 Προσμίξεις (Impurities)**

Οι προσμίξεις που υπάρχουν σε ένα δισκίο οφείλονται σε διάφορα αίτια όπως για παράδειγμα: ουσίες που εισάγονται λόγω της επιμόλυνσης, τοξικές προσμίξεις, ισομερείς ουσίες που σχηματίζονται και άλλες. Οι προσμίξεις αυτές γενικότερα προέρχονται κατά τη διάρκεια της σύνθεσης, της προετοιμασίας ή της αποικοδόμησης του προϊόντος. Ιδιαίτερη μέριμνα δίνεται στο προσδιορισμό των τοξικών προσμίξεων στο τελικό προϊόν και στην διασφάλιση ότι το τελευταίο είναι ελεύθερο από αυτές.

#### **4.4.5 Ευθρυπτότητα (Friability)**

Ο έλεγχος αυτός έχει ως σκοπό να καθορίσει, κάτω από ορισμένες συνθήκες, την ευθρυπτότητα των μη επικαλυμμένων δισκίων, δηλαδή το φαινόμενο στο οποίο οφείλεται η καταστροφή των επιφανειών του δισκίου και αποτελεί την έμπρακτη απόδειξη της διάσπασης του δισκίου σε υμένες όταν υπόκειται σε μηχανική κρούση ή τριβή. Οι συσκευές που είναι εμπορικά διαθέσιμες για αυτούς τους ελέγχους από κυλινδρικό δοχείο με διάμετρο από 238 – 91 mm και πλάτος από 36 – 40 mm. Το δοχείο είναι κατασκευασμένο από διαφανές υλικό και βρίσκεται προσαρτημένο στον οριζόντιο άξονα μιας συσκευής που περιστρέφεται με  $21 \pm 1$  rpm. Τα δισκία κατακυλούν με κάθε περιστροφή του δοχείο με τη βοήθεια μια κυρτής προεξοχής

εσωτερικής ακτίνας μεταξύ 75.5 – 85.5 mm που εκτείνεται από το μέσο του δοχείου προς το εξωτερικό τοίχωμα. Συνήθως, ένα δείγμα από 10 δισκία ελέγχεται κάθε φορά εκτός και το βάρος του δισκίου είναι μικρότερο ή ίσο με 0.65 gr, οπότε το δείγμα αποτελείται από 20 δισκία. Μετά από 100 στροφές το δείγμα των δισκίων αξιολογείται μέσω ζύγισης. Αν η μείωση στη συνολική μάζα των δισκίων είναι περισσότερη από 1%, τα δισκία αποτυγχάνουν κατά τον έλεγχο ευθρυπτότητας. Αν τέλος, υπάρχουν εμφανή σπασμένα δισκία τότε το δείγμα αποτυγχάνει τον έλεγχο. Γενικά ο συγκεκριμένος έλεγχος πραγματοποιείται μια φορά.

#### **4.4.6 Σκληρότητα (Hardness)**

Ένα δισκίο πρέπει να έχει μια συγκεκριμένη ποσότητα μηχανικής αντοχής για να αντεπεξέλθει στις κρούσεις κατά την παραγωγική διαδικασία, τη συσκευασία, την μεταφορά και τη χορήγησή του. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω η σκληρότητα και η ευθρυπτότητα είναι τα μέτρα για την αξιολόγηση της μηχανικής αντοχής του δισκίου. Η ανάγκη για να εξεταστεί η σκληρότητα εκτός της ευθρυπτότητας, μπορεί να εξηγηθεί με την αναλογία ότι η ευθρυπτότητα καθορίζει το πόσο ευαίσθητο είναι ένα δισκίο. Αν ένα δισκίο είναι περισσότερο ευαίσθητο από ότι αναμένεται, τότε ο έλεγχος ευθρυπτότητας θα εντοπίσει την κατώτερη ποιότητα του δισκίου. Παρόλα αυτά, αν τα δισκία είναι πιο σκληρά από ότι επιτρέπετε, τότε ένας έλεγχος ευθρυπτότητας δεν θα μπορέσει να εντοπίσει το ελάττωμα αυτό. Ο έλεγχος σκληρότητας είναι αυτός που εντοπίζει αυτό το ελάττωμα. Γενικά, η δύναμη που απαιτείται για να σπάσει ένα δισκίο μπορεί να εκφραστεί σε kilograms ή pounds.

#### **4.4.7 Αποσάθρωση (Disintegration)**

Ο έλεγχος αποσάθρωσης καθορίζει το πόσο γρήγορα το δισκίο διασπάται σε πιο λεπτούς κόκκους. Ο έλεγχος υποθέτει ότι αν το δισκίο διασπαστεί σε μικρό χρονικό διάστημα, εντός 5 min, τότε η δραστική θα αποδεδμευτεί όπως αναμένεται χωρίς να υπάρχει κάποια επίπτωση στην ποιότητα του προϊόντος. Παρόλο που ο συγκεκριμένος έλεγχος χρησιμοποιείται στην φαρμακοποιία, η χρήση του γενικά περιορίζεται προς όφελος του ελέγχου διαλυτότητας. Όταν απαιτείται, ο έλεγχος διεξάγεται με τη βοήθεια ενός ειδικά σχεδιασμένου οργάνου. Η συσκευή αποτελείται από ένα καλάθι με 6 σωλήνες των οποίων η βάση είναι από μεταλλικό κόσκινο. Ένα δισκίο τοποθετείται σε κάθε σωλήνα και παραμένει στη θέση του από ένα πλαστικό βάρος. Η κατασκευή των 6 σωλήνων βρίσκεται αναρτημένη σε ένα μηχανισμό



κάθετης κίνησης ο οποίος κινείται με μια προκαθορισμένη ταχύτητα. Ο μηχανισμός με τους 6 σωλήνες αναρτημένους κινείται εμβαπτίζεται με την κάθετη κίνηση σε νερό ή σε ρυθμιστικό διάλυμα. Ο χρόνος διάσπασης του κάθε δισκίου καταγράφεται και πρέπει να βρίσκεται εντός των χρονικών προδιαγραφών.

#### **4.4.8 Διαλυτότητα (Dissolution)**

Ο έλεγχος διαλυτότητας χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των χαρακτηριστικών αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας του δισκίου. Η λογική βάση του ελέγχου διαλυτότητας έγκειται στο ότι προκειμένου μια δραστική ουσία να απορροφηθεί από την γαστροεντερική οδό πρέπει να διαλυθεί. Προκειμένου μια δραστική ουσία να διαλυθεί, πρέπει να απελευθερωθεί από το δισκίο και να διαλυθεί στα γαστροεντερικά υγρά. Κατά συνέπεια, ο έλεγχος διαλυτότητας αποτελεί ένα εγκαθιδρυμένο αναλυτικό έλεγχο που εκτιμά την ποιότητα ενός δισκίου βασισμένο στο ρυθμό και την έκταση της διαλυτότητάς του (χαρακτηριστικά απελευθέρωσης). Οι συνήθεις έλεγχοι διαλυτότητας διεξάγονται σε συσκευές που χαρακτηρίζονται από δύο καθαριστικούς παράγοντες όπως : το διαλυτικό μέσο και τον μηχανισμό ανάμιξης και ανάδευσης. Γενικά τα αποτελέσματα του ελέγχου διαλυτότητας καταγράφονται ως αθροιστικά ποσοστά απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας από το δισκίο έναντι του χρόνου. Τα περισσότερα καταγεγραμμένα αποτελέσματα εμφανίζονται ως ποσοστά απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας σε διάφορες χρονικές στιγμές με αποτέλεσμα την διαμόρφωση ενός πρότυπου απελευθέρωσης γνωστό ως προφίλ απελευθέρωσης. Οι περισσότερες εμπορικές εφαρμογές μπορούν να διεξαγάγουν έλεγχο διαλυτότητας ταυτόχρονα σε ένα δείγμα 6 δισκίων με αποτέλεσμα την εξοικονόμηση χρόνου και διαθέσιμων πόρων οδηγώντας έτσι σε αναπαράξιμα αποτελέσματα. Παρόλο που οι έλεγχοι διεξάγονται ταυτόχρονα για ένα δείγμα 6 δισκίων, τα αποτελέσματα των ελέγχων αναφέρονται σε κάθε δισκίο ξεχωριστά. Κατά τη διάρκεια του ελέγχου που χωρίζεται σε χρονικά στάδια υπάρχουν συγκεκριμένες ανοχές και προδιαγραφές που πρέπει να ικανοποιούνται και καταγράφονται ξεχωριστά για το κάθε δισκίο που αναλύεται.

#### 4.4.9 Απώλειες κατά την ξήρανση (Loss On Drying)

Μια κλασική αναλυτική μέθοδος για τον προσδιορισμό του επιπέδου της υγρασίας στο υλικό ή οποιουδήποτε πτητικού συστατικού είναι η μέθοδος LOD (Loss On Drying). Με αυτή την τεχνική ένα δείγμα υλικού αρχικά ζυγίζεται και στη συνέχεια θερμαίνεται σε ένα φούρνο για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Στην συνέχεια ψύχεται στην ατμόσφαιρα μιας συσκευής αποξήρανσης (desiccator) και ζυγίζεται ξανά. Όταν το βάρος του δείγματος παραμείνει σταθερό η μέθοδος σταματάει. Το LOD μετράται ως ποσοστό μείωσης βάρους ως προς το αρχικό βάρος:  $(\text{αρχικό βάρος} - \text{τελικό βάρος}) / \text{αρχικό βάρος}$ .

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup>: ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΥΡΟΥΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΜΗΧΑΝΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΔΙΣΚΙΩΝ

## 5.1 Εισαγωγή

Ένα από τα σημαντικότερα πεδία στα οποία βρίσκει άμεση εφαρμογή ο Στατιστικός Έλεγχος Διεργασιών (SPC) αποτελεί η αξιολόγηση του μηχανολογικού εξοπλισμού. Ο μηχανολογικός εξοπλισμός των βιομηχανικών μονάδων αξιολογείται σε διάφορες φάσεις του κύκλου ζωής του και ποιο αναλυτικά ως εξής:

- Κατά τη διάρκεια της αρχικής εγκατάστασης μιας μηχανής στη βιομηχανική μονάδα.
- Σε περίπτωση μετακίνησης μιας μηχανής εντός ή εκτός της βιομηχανικής μονάδας.
- Σε περίπτωση αλλαγής ενός μηχανισμού που επηρεάζει άμεσα τη λειτουργία της.
- Σε τακτά χρονικά διαστήματα για την επικύρωση της αξιοπιστίας της ορθής λειτουργίας της.

Με την βοήθεια του SPC αξιολογώντας ποσοτικά τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του προϊόντος καθορίζεται το εύρος λειτουργίας του μηχανολογικού εξοπλισμού προκειμένου να παράγει προϊόντα εντός προδιαγραφών. Στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία γίνεται μια αναλυτική παρουσίαση της αξιολόγησης μιας μηχανής παραγωγής δισκίων με την εφαρμογή του SPC κατά τη διάρκεια της αρχικής εγκατάστασής της.

Η μηχανή παραγωγής δισκίων που ελέγχεται είναι η FETTE 1200i με σκοπό τον καθορισμό του εύρους λειτουργίας της προκειμένου να παράγει δισκία εντός προδιαγραφών. Οι δοκιμές που περιγράφονται παρακάτω πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της πρώτης εγκατάστασης της μηχανής.

## 5.2 Συλλογή και στατιστική επεξεργασία δεδομένων

Οι δοκιμές πραγματοποιήθηκαν με placebo, δηλαδή με σκόνη που περιέχει όλα τα έκδοχα του φαρμάκου εκτός της δραστικής ουσίας. Η μηχανή εξοπλίστηκε με το κατάλληλο σετ εμβόλων, έγιναν όλες οι απαραίτητες ρυθμίσεις προκειμένου να παράγει το υπό δοκιμή προϊόν και δοκιμάστηκε σε διάφορες ονομαστικές ταχύτητες. Το εύρος των ταχυτήτων που δοκιμάστηκε, βάση των απαιτούμενων ρυθμών παραγωγής και της παραγωγικής ικανότητας της μηχανής ήταν από 40.000 έως 140.000 tabs/h αυξάνοντας την ταχύτητα κατά 20.000 δισκία μετά την ολοκλήρωση της κάθε δοκιμής. Το ποιοτικό χαρακτηριστικό του προϊόντος που εξετάστηκε, ήταν το βάρος των παραγόμενων δισκίων. Κατά τη διάρκεια κάθε δοκιμής σε μια ονομαστική ταχύτητα και ανα χρονικό διάστημα 20 min, πραγματοποιήθηκε συλλογή δείγματος. Το δείγμα που συλλέχθηκε κάθε φορά κατά τη διάρκεια όλων των δοκιμών είχε το ίδιο μέγεθος. Το μέγεθος του δείγματος ήταν 10 δισκία. Ζυγίστηκαν με τη βοήθεια αναλυτικού ζυγού ακριβείας όλες οι μονάδες του κάθε δείγματος. Οι προδιαγραφές του υπό δοκιμή προϊόντος σε ότι αφορά το βάρος του είναι 146.2-169.8 mg. Στον πίνακα 5-1 δίνεται η ταυτότητα των δοκιμών.

<b>ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</b>	<b>ΤΙΜΗ</b>
ΕΥΡΟΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΜΗΧΑΝΗΣ	40.000 – 140.000 TABS/H
ΠΟΙΟΤΙΚΟ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ ΥΠΟ ΔΟΚΙΜΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ	ΒΑΡΟΣ
ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΟΚΙΜΩΝ	8
ΡΥΘΜΟΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΑΧΥΤΗΤΑΣ	20.000 TABS/ΔΟΚΙΜΗ
ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	10 TABLETS
ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑΣ	ΚΑΘΕ 20 MINUTES / ΔΟΚΙΜΗ
ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΥΠΟ ΔΟΚΙΜΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ	146.2 – 169.8 mgr

Πίνακας 5-1: Ταυτότητα των δοκιμών σε μηχανή παραγωγής δισκίων

Με την ολοκλήρωση κάθε δοκιμής συλλέχθηκαν στοιχεία για το υπό εξέταση ποιοτικό χαρακτηριστικό του προϊόντος, τα οποία αξιοποιήθηκαν ως εξής:

- Έλεγχος προσαρμογής των δεδομένων στην κανονική κατανομή (distribution fitting).
- Κατασκευή διαγραμμάτων ελέγχου X-Chart, R-Chart και S-Chart.
- Εφαρμογή κανόνων για την αναγνώριση ύπαρξης ειδικών ακολουθιών σημείων (patterns).
- Υπολογισμός δεικτών επίδοσης διεργασιών και κατασκευή διαγραμμάτων ( Process Capability Indices, Capability Plots)

Ο έλεγχος προσαρμογής των δεδομένων στην κανονική κατανομή έγινε με έλεγχο  $\chi^2$  (Chi-Squared Test) με επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=0.05$ . Τα δεδομένα χωρίστηκαν σε  $k$  διαστήματα και έγινε σύγκριση των πραγματικών παρατηρήσεων με τον προσδοκώμενο αριθμό των παρατηρήσεων βάση της κατανομής που εξετάζεται. Το στατιστικό μέγεθος που υπολογίζεται είναι

$$\chi^2 = \sum_{j=1}^k \frac{(O_j - E_j)^2}{E_j}$$

$O_j$  : αριθμός των παρατηρήσεων στο διάστημα  $j$   
 $E_j$  : ο προσδοκώμενος αριθμός των παρατηρήσεων στο διάστημα  $j$

και συγκρίνεται με την τιμή την κατανομής  $\chi^2$  για  $k - p - 1$  βαθμούς ελευθερίας όπου  $k$  ο αριθμός των διαστημάτων που χωρίζεται το δείγμα και  $p$  ο αριθμός των παραμέτρων που εκτιμώνται από το δείγμα. Τέλος κατασκευάζεται το ιστόγραμμα των παρατηρήσεων για την κατανομή που προέκυψε από τον έλεγχο προσαρμογής.

Στη συνέχεια κατασκευάζονται τα διαγράμματα ελέγχου X-bar Chart , R- Chart και S-Chart για τον έλεγχο της διεργασίας σε σχέση με την συμπεριφορά της ως προς την κεντρική γραμμή, την μεταβλητότητα και διακύμανση της. Τα δεδομένα είναι χωρισμένα σε 25 υποομάδες (subgroup) των 10 παρατηρήσεων και τα διαγράμματα κατασκευάζονται ως εξής:

Σε ότι αφορά το X-bar Chart η κεντρική γραμμή (center line) και τα όρια ( control limits) υπολογίζονται από τα δεδομένα με τις σχέσεις :

- Centerline(CL):  $\bar{x} = \frac{\sum_{j=1}^m n_j \bar{x}_j}{\sum_{j=1}^m n_j}$  (Σχέση 5.1) (Weighted average of the subgroup means).
- Control limits:  $\bar{x} \pm k \frac{\hat{\sigma}}{\sqrt{n}}$  (Σχέση 5.2) με  $k = 3$  (sigma multiple)

Στα διαγράμματα ελέγχου τα control limits αναγνωρίζονται με τις κόκκινες οριζόντιες γραμμές. Απαραίτητο θεωρείται να εξετάσουμε το X-Chart και με τη μορφή ζωνών (zone format). Οι ζώνες που παρουσιάζονται στα διαγράμματα είναι:

- Ζώνη A ανάμεσα στα UCL και LCL ( $\pm 3$  sigma limits οριοθετούνται στο διάγραμμα με κόκκινες οριζόντιες γραμμές).
- Ζώνη B ανάμεσα στα outer warning limits ( $\pm 2$  sigma limits οριοθετούνται στο διάγραμμα με κίτρινες οριζόντιες γραμμές).
- Ζώνη C ανάμεσα στα inner warning limits ( $\pm 1$  sigma limits οριοθετούνται στο διάγραμμα με πράσινες οριζόντιες γραμμές).

Επίσης στο διάγραμμα πάνω από κάθε παρατήρηση υπάρχει ένας αριθμός βασισμένος στην τελευταία ακολουθία σημείων τόσο πάνω όσο και κάτω από την κεντρική γραμμή (CL). Ξεκινώντας από το 0 ένας αθροιστικός αριθμός αποδίδεται σε κάθε σημείο του διαγράμματος με τον ακόλουθο τρόπο:

- Αν το σημείο βρίσκεται μεταξύ των inner warning limits παίρνει την τιμή 1.
- Αν το σημείο βρίσκεται εκτός των inner warning limits αλλά εντός των outer warning limits παίρνει την τιμή 2.
- Αν το σημείο βρίσκεται εκτός των outer warning limits αλλά εντός των control limits παίρνει την τιμή 4.
- Αν το σημείο είναι εκτός των control limits παίρνει την τιμή 8.

Κάθε φορά που η διεργασία διασταυρώνει την κεντρική γραμμή (CL) ο αριθμός επανέρχεται στην τιμή 0. Παρατηρήσεις πάνω στην κεντρική γραμμή (CL) δεν αλλάζουν τον αριθμό. Όταν ο αριθμός αυτός φτάσει την κρίσιμη τιμή 8 παράγεται ένα σήμα διεργασίας εκτός στατιστικού ελέγχου (out of control signal). Τέλος ο αριθμός αυτός επανέρχεται στην τιμή 0 μετά την εμφάνιση ενός σήματος διεργασίας εκτός στατιστικού ελέγχου (out of control signal).

Σε ότι αφορά το R-Chart η κεντρική γραμμή (CL) και τα όρια (control limits) υπολογίζονται από τα δεδομένα με τις σχέσεις:

- Centerline (CL):  $d_2(\bar{n})\hat{\sigma}$  (Σχέση 5.3)
- Control limits:  $CL \pm kd_3(n)\hat{\sigma}$  (Σχέση 5.4)

Στα διαγράμματα ελέγχου αναγνωρίζονται με τις κόκκινες οριζόντιες γραμμές. Σε ότι αφορά το S-Chart η κεντρική γραμμή (CL) και τα όρια (control limits) υπολογίζονται από τα δεδομένα με τις σχέσεις:

- Centerline (CL):  $\hat{\sigma}$  (Σχέση 5.5)
- Control limits  $cl \pm \frac{k\hat{\sigma}}{c_4(n)}\sqrt{1-c_4^2(n)}$  (Σχέση 5.6)

Για να αναγνωρίσουμε την ύπαρξη ειδικών ακολουθιών σημείων (patterns) στο διάγραμμα εφαρμόζουμε τους κανόνες που έχουν αναπτυχθεί για να περιγράψουν ενδεχόμενα σχετικά με την εμφάνιση ειδικών ακολουθιών σημείων (patterns). Οι κανόνες είναι οι εξής:

- Ένα σύνολο από 8 ή περισσότερα σημεία να βρίσκονται όλα κάτω ή πάνω από την CL.
- Ένα σύνολο από 8 ή περισσότερα σημεία να εμφανίζουν αύξουσα ή φθίνουσα τάση.
- Ένα σύνολο από 5 σημεία στο οποίο τουλάχιστον 4 να βρίσκονται εκτός των inner warning limits στην ίδια πλευρά της CL.
- Ένα σύνολο από 3 σημεία στο οποίο τουλάχιστον 2 να βρίσκονται εκτός των outer warning limits στην ίδια πλευρά της CL.
- Ένα σύνολο από 15 σημεία να βρίσκονται εντός των inner warning limits.



- Ένα σύνολο από 8 ή περισσότερα σημεία να βρίσκονται όλα εκτός των outer warning limits αλλά όχι απαραίτητα στην ίδια πλευρά της CL.
- Ένα σύνολο από 8 ή περισσότερα σημεία να εμφανίζουν εναλλασσόμενα μια ακολουθία πάνω-κάτω της κεντρικής γραμμής (alternating up and down pattern).

Στο τελευταίο στάδιο της στατιστικής ανάλυσης πραγματοποιείται ο υπολογισμός των δεικτών επίδοσης της διεργασίας και κατασκευάζεται το ανάλογο διάγραμμα (Capability Plot). Οι δείκτες επίδοσης που υπολογίζονται είναι οι εξής:

- $C_p = \frac{USL - LSL}{k\hat{\sigma}}$  με  $k=6$  (Σχέση 5.7)

- $C_{pk(lower)} = C_{pl} = \frac{\hat{\mu} - LSL}{(k/2)\hat{\sigma}}$  με  $k=6$  (Σχέση 5.8)

- $C_{pk(upper)} = C_{pu} = \frac{USL - \hat{\mu}}{(k/2)\hat{\sigma}}$  με  $k=6$  (Σχέση 5.9)

- $C_{pk} = \min(C_{pk(upper)}, C_{pk(lower)})$  (Σχέση 5.10)

- $C_{pm} = \frac{C_p}{\sqrt{1 + \frac{(\hat{\mu} - T)^2}{\hat{\sigma}^2}}}$  (Σχέση 5.11)

επίσης υπολογίζονται τα εξής:

- % beyond spec. : το εκτιμώμενο ποσοστό του πληθυσμού εκτός των ορίων προδιαγραφών βάση της προσαρμοσμένης κατανομής στα δεδομένα
- DPM : ο εκτιμώμενος αριθμός ελαττωματικών ανά εκατομύριο παραγόμενων προϊόντων βάση της κατανομής που προσαρμόστηκε στα δεδομένα

- K : μέτρο της απόστασης της εκτιμώμενης μέσης τιμής από το στόχο κλιμακούμενη ως προς το εύρος των ορίων των προδιαγραφών

- $C_R = P = 100 \frac{k\hat{\sigma}}{USL - LSL} \%$  το ποσοστό του εύρους των ορίων των προδιαγραφών που χρησιμοποιεί η διεργασία

Τέλος κατασκευάζεται το αντίστοιχο διάγραμμα (capability plot) στο οποίο παρουσιάζονται τα εξής:

- Ένα ιστόγραμμα των δεδομένων.
- Ψηλές κάθετες γραμμές στα όρια των προδιαγραφών και στην τιμή στόχο της διεργασίας.
- Μια συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας (probability density function) που προσαρμόστηκε στα δεδομένα.
- Χαμηλότερες κάθετες γραμμές στο προκαθορισμένο ποσοστό των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν από την προσαρμοσμένη κατανομή. Εξορισμού το ποσοστό των χρησιμοποιούμενων δεδομένων ανέρχεται στο 99.73% των δεδομένων, ποσοστό το οποίο για κανονική κατανομή καλύπτει το 6-sigma διάστημα κεντραρισμένο στη μέση τιμή του δείγματος.

Όλοι οι υπολογισμοί των στατιστικών μεγεθών που εξετάζονται και τα αντίστοιχα διαγράμματα, υπολογίστηκαν και κατασκευάστηκαν αντίστοιχα με τη χρήση του στατιστικού πακέτου STATGRAPHICS CENTURION XV.I.

### 5.3 Δοκιμή μηχανής παραγωγής δισκίων σε ταχύτητα 40.000 tabs/h

Τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν κατά τη διάρκεια της δοκιμής της μηχανής παραγωγής δισκίων σε ταχύτητα 40.000 tabs/h φαίνονται στον πίνακα 5-2.

(ΑΔ/ΑΜΔ)*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	148,4	147,9	147,4	153,3	152,3	152,8	143,2	145,2	144,6	144
2	153,7	143,7	145,8	145,7	147,7	149,5	154,5	147,2	151,3	149,4
3	144,9	155,4	146,8	149,1	148,4	145,5	150,3	152,5	148,8	151,4
4	157	148,2	146,3	147	154,1	147,2	145,3	151,2	144,2	147,3
5	147,3	153,7	139,7	151	149,6	150,6	143,4	149,2	155,1	148
6	147,2	144,6	145,5	147	148,1	149,6	153,9	147,9	151,3	148,3
7	146,9	142,4	148,8	146,1	149,8	150,4	146,3	145,4	149,1	142,6
8	151,2	143,5	141,4	143,8	155,8	152,3	145,4	153,4	149,5	152,8
9	148,9	146,4	151	148,7	151,8	151,6	151,8	150,5	148,3	154,8
10	154	152,3	144,7	149,9	147	149,7	147,6	150,5	145	152,6
11	141,3	146	152,3	144,8	147,4	144	152	146,8	146,2	148,9
12	140,7	154,4	154,5	149,5	141,8	156,8	145,2	150,9	152,4	149,3
13	147,7	148	148,8	145,4	147,7	151,8	145	153,9	153,3	146,4
14	152	148,2	154,7	143,5	146,1	154,2	141,6	149,9	142,9	150,1
15	153,1	151,8	153,6	146,1	148,8	141,9	155,3	142,1	152,2	143,2
16	150,9	152	146,9	144	153	143,9	151,2	154,3	148,7	148,8
17	142,8	150	145,2	139,8	146,1	148,6	153,3	143	149,8	148,8
18	147,5	142,3	150	144,8	147,4	139,9	148,2	149	146,9	150,2
19	147,3	145,7	142,1	149,2	153,5	148,3	147,7	148,4	150,2	147,2
20	145,7	147	141,7	144,7	154,9	150,5	146,9	147,8	149,6	144,2
21	145,8	151,1	153,1	148	146,5	145,4	147,2	146,3	139,5	143,2
22	149,2	144,8	146,2	153,3	146,2	153,9	148,6	144,5	147,8	150,7
23	152	142,3	146,9	141,2	150,4	147,6	148,8	144,4	143,6	150,9
24	148,6	154,3	155,4	147,1	147,2	150,8	145,8	149,7	151,2	147,2
25	148,8	141,1	149,9	150,5	139	152,9	145	142,4	150,5	148,7

\*ΑΔ: Αριθμός Δείγματος και ΑΜ: Αριθμός Μονάδας Δείγματος

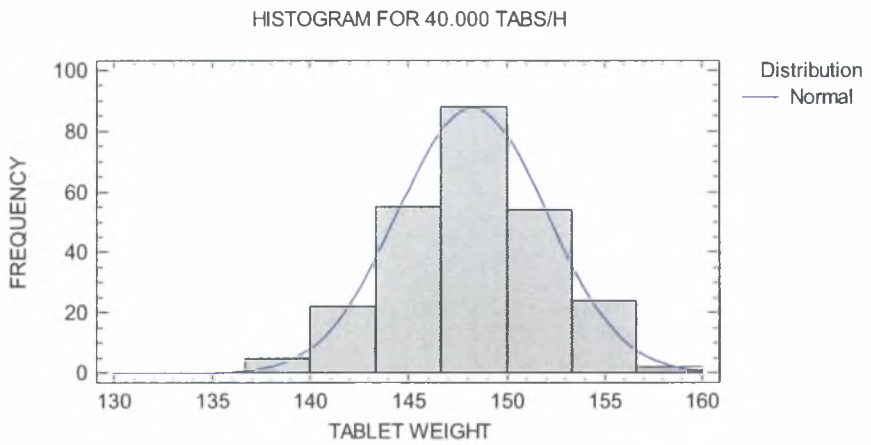
Πίνακας 5-2: Δεδομένα δοκιμής σε ταχύτητα 40.000 tabs/h

Αρχικά γίνεται έλεγχος προσαρμογής των δεδομένων στην κανονική κατανομή με έλεγχο  $\chi^2$  (Chi-Squared Test). Τα δεδομένα χωρίστηκαν σε κλάσεις όπως φαίνεται στον πίνακα 5-3.

LIMITS	OBSERVED FREQUENCY	EXPECTED FREQUENCY	CHI-SQUARED
$\leq 141.029$	6	7.14	0.18
$141.029 < X \leq 142.255$	10	7.14	1.14
$142.550 < X \leq 143.059$	8	7.14	0.10
$143.059 < X \leq 143.68$	7	7.14	0
$143.680 < X \leq 144.199$	6	7.14	0.18
$144.199 < X \leq 144.651$	6	7.14	0.18
$144.651 < X \leq 145.057$	9	7.14	0.48
$145.057 < X \leq 145.429$	8	7.14	0.10
$145.429 < X \leq 145.776$	5	7.14	0.64
$145.776 < X \leq 146.104$	8	7.14	0.10
$146.104 < X \leq 146.416$	8	7.14	0.10
$146.416 < X \leq 146.717$	1	7.14	5.28
$146.717 < X \leq 147.008$	11	7.14	2.08
$147.008 < X \leq 147.291$	8	7.14	0.10
$147.291 < X \leq 147.570$	7	7.14	0
$147.570 < X \leq 157.845$	8	7.14	0.10
$157.845 < X \leq 148.118$	6	7.14	0.18
$148.118 < X \leq 148.390$	6	7.14	0.18
$148.390 < X \leq 148.662$	6	7.14	0.18
$148.662 < X \leq 148.937$	13	7.14	4.80
$148.937 < X \leq 149.216$	6	7.14	0.18
$149.216 < X \leq 149.500$	2	7.14	3.70
$149.500 < X \leq 149.791$	8	7.14	0.10
$149.791 < X \leq 150.091$	7	7.14	0
$150.091 < X \leq 159.403$	6	7.14	0.18
$150.403 < X \leq 150.731$	7	7.14	0
$150.731 < X \leq 151.078$	6	7.14	0.18
$151.078 < X \leq 151.450$	8	7.14	0.10
$151.450 < X \leq 151.856$	5	7.14	0.64
$151.856 < X \leq 152.308$	9	7.14	0.48
$152.308 < X \leq 152.827$	5	7.14	0.64
$152.827 < X \leq 153.448$	9	7.14	0.48
$153.448 < X \leq 154.252$	10	7.14	1.14
$154.252 < X \leq 155.479$	12	7.14	3.30
$X > 155.479$	3	7.14	2.4
<b>Chi-squared: 29.7207</b>		<b>P-value: 0.582393</b>	

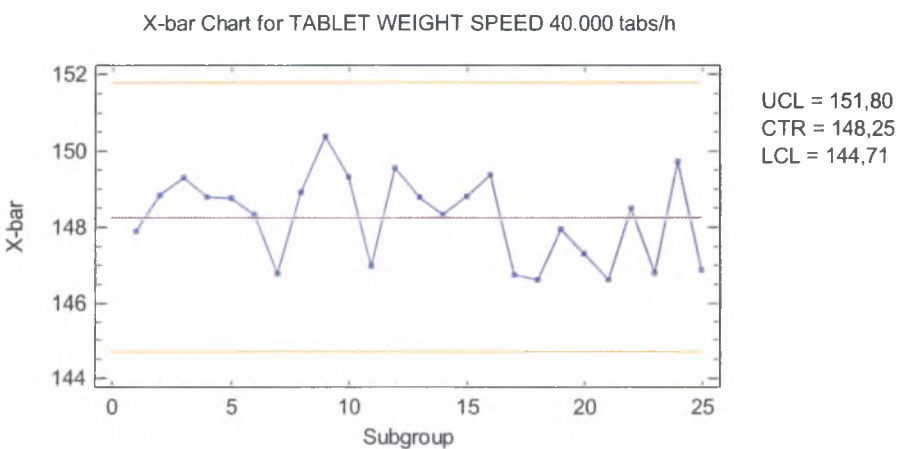
Πίνακας 5-3: Έλεγχος προσαρμογής δεδομένων δοκιμής σε ταχύτητα 40.000 tabs/h

Τα αποτελέσματα του ελέγχου δείχνουν με επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=0.05$  ότι τα δεδομένα προέρχονται Κανονική Κατανομή. Κατά συνέπεια το βάρος των δισκίων  $X$  κατανέμεται ως εξής:  $X \sim N(148.25, 3.79)$ . Στο σχήμα 5-1 φαίνεται το ιστόγραμμα για του βάρους των δισκίων.



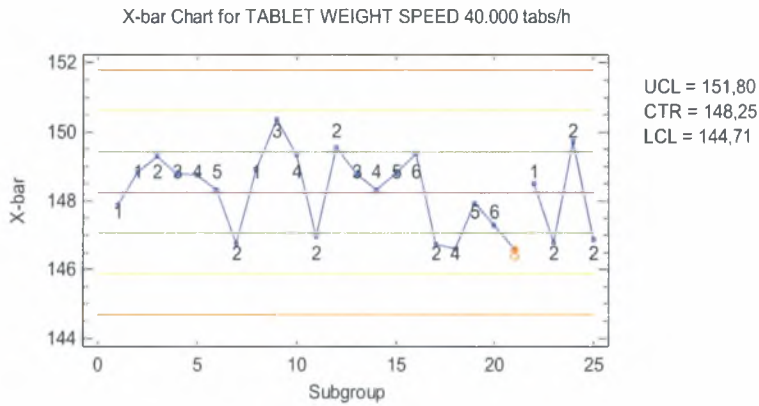
Σχήμα 5-1: Ιστόγραμμα βάρους δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 40.000 tabs/h

Στη συνέχεια κατασκευάζεται το X- bar chart για τα δεδομένα της δοκιμής.



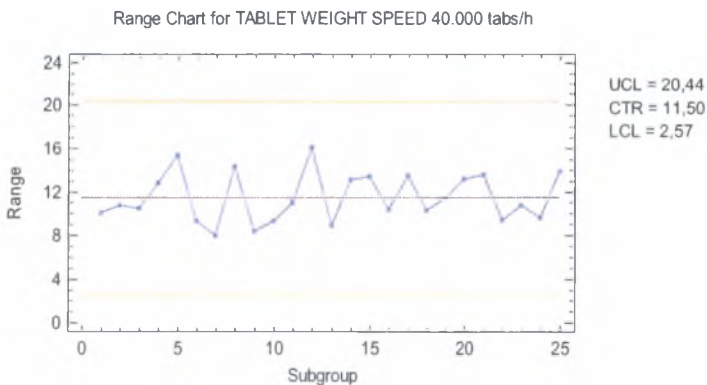
Σχήμα 5-2: X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 40.000 tabs/h.

Από το X- bar chart παρατηρούμε άμεσα, τόσο ότι δεν υπάρχει παραβίαση των control limits όσο και ότι δεν εμφανίζονται patterns. Οι τιμές των δεδομένων εμφανίζονται ομοιόμορφα κατανομημένες γύρω από την κεντρική γραμμή. Μια καλύτερη εικόνα της διεργασίας όμως μπορούμε να αποκτήσουμε εξετάζοντας το X- bar Chart σε zone format.



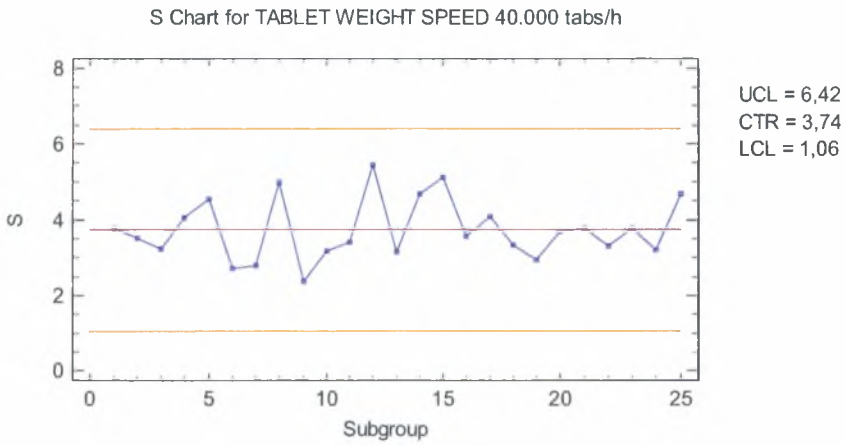
Σχήμα 5-3: X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 40.000 tabs/h (zone format).

Το X- bar chart σε zone format αποκαλύπτει για τη διεργασία μια σειρά από σημαντικές πληροφορίες. Αρχικά παρατηρούμε ότι 9 σημεία βρίσκονται εκτός των inner warning limits και αρκετά τα προσεγγίζουν. Παρόλα αυτά τα δεδομένα διατηρούνται εντός των outer warning limits. Για πρώτη φορά όμως παράγεται ένα out of control signal που αφορά την ακολουθία σημείων στην οποία έχει αποδοθεί ο κρίσιμος αριθμός 8. Στη συνέχεια κατασκευάζεται το R-Chart.



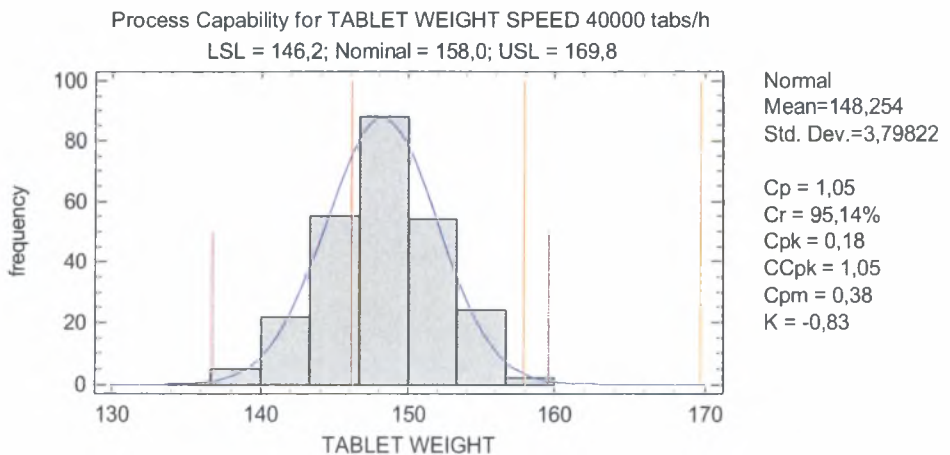
Σχήμα 5-4: R-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 40.000 tabs/h

Τα δεδομένα εμφανίζουν ομοιόμορφο εύρος τιμών γεγονός επιθυμητό για την διεργασία. Το γεγονός αυτό όμως, δεν μας ικανοποιεί και προτιμότερο κρίνεται να εξεταστεί και η διακύμανση γύρω από την κεντρική γραμμή μέσω του S-Chart.



Σχήμα 5-5: S-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 40.000 tabs/h

Τα δεδομένα εμφανίζουν μεγάλη διακύμανση γύρω από την κεντρική γραμμή ιδιαίτερα στο μέσο της δοκιμής και σε συνδυασμό με το out of control signal που παρουσιάζεται στο X-bar chart μας δίνουν μια εικόνα ότι η διεργασία μετακινείται ελαφρά εκτός στόχου. Ο υπολογισμός των δεικτών επίδοσης της διεργασίας θα δώσει μια ολοκληρωμένη εικόνα για την δοκιμή στην ταχύτητα των 40000 tabs/h.



Σχήμα 5-6: Capability Plot δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 40.000 tabs/h



Από το capability plot είναι εμφανές ότι η διεργασία παράγει προϊόντα εκτός προδιαγραφών. Η διεργασία βρίσκεται εκτός στόχου, εμφανώς μετατοπισμένη προς το κάτω όριο προδιαγραφών με την τιμή του δείκτη  $c_p$  κοντά στη μονάδα. Χαρακτηριστικά αξίζει να σημειωθεί ότι το 29,16% των δισκίων βρίσκεται εκτός προδιαγραφών. Συνοπτικά όλα τα αποτελέσματα της ανάλυσης για την δοκιμή της μηχανής σε ταχύτητα 40.000 tabs/h δίνονται στον πίνακα 5-4.

<b>ΔΟΚΙΜΗ ΣΕ ΤΑΧΥΤΗΤΑ 40.000 tabs/h</b>	
Subgroups	25
Subgroups size	10
Process mean	148.25
Process sigma	3.79
Type of distribution fitted to data	Normal
<b>X-chart</b>	
UCL	151.79
CL	148.25
LCL	144.71
<b>R-chart</b>	
UCL	20.44
CL	11.50
LCL	2.57
<b>S-Chart</b>	
UCL	6.42
CL	3.74
LCL	1.06
<b>Process Capability Indices</b>	
$c_p$	1.05
$c_{pk}$	0.18
$c_{pk(upper)}$	1.91
$c_{pk(lower)}$	0.18
$c_{pm}$	0.38
<b>Calculated factors</b>	
% beyond specs	29.16
DPM	291574
k	-0.83
$c_R$	95.14

Πίνακας 5-4: Συνοπτικά αποτελέσματα για δοκιμή σε ταχύτητα 40.000 tabs/h

Η λειτουργία της μηχανής σε ταχύτητα 40.000 tabs/h παράγει προϊόν εκτός προδιαγραφών. Η διεργασία δεν θεωρείται ικανοποιητική με αποτέλεσμα η ταχύτητα να μη συμπεριληφθεί στο επιτρεπτό εύρος λειτουργίας της μηχανής. Η συγκεκριμένη ταχύτητα πρέπει να επανεξεταστεί για διαφορετικό προϊόν.

#### 5.4 Δοκιμή μηχανής παραγωγής δισκίων σε ταχύτητα 60.000 tabs/h

Τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν κατά τη διάρκεια της δοκιμής της μηχανής παραγωγής δισκίων σε ταχύτητα 60.000 tabs/h φαίνονται στον πίνακα 5-5 .

(ΑΔ/ΑΜΔ)*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	152,9	150	151,4	153,5	153,8	151,4	153,4	152,2	150,5	153
2	153,9	155,4	152,7	153,3	159,1	154,4	150,3	151,4	154,9	158,7
3	153,8	153,1	155,5	157,1	152,7	155,2	154,6	152,3	150,1	150,5
4	148,7	148,7	157,1	154,5	155,8	152,9	151,9	155,2	152,6	151,6
5	152,5	154,1	147,6	148,5	153,9	147,9	155,7	154,6	151,9	144,9
6	154,5	151,7	154,4	150,6	155,4	155	151,8	159,2	150,3	150
7	157,8	153,9	157	153,5	150,8	153,5	150,9	153,8	147,1	152,4
8	153,2	151,5	149,5	154,9	156,2	153,7	149,7	154,2	154,9	156,5
9	152,7	153,4	151,6	153,4	157,4	152,6	152,8	158,9	156,3	155,4
10	151,5	150,5	154	151,3	154	158,2	148,6	151,8	156,3	157,6
11	152,3	153,6	151,1	150,8	151,8	155,7	146,1	153,1	155,1	153,2
12	149	156,4	147,3	149,7	151	152,9	155,5	152,5	149,8	154
13	152	148,8	154,5	151,8	153,3	156,7	145	156,1	154,7	153,2
14	152	150,6	147,3	148,7	151	154	153,9	150,9	155,7	152,9
15	156,9	152	149,8	151,3	154,5	149	152,4	152,5	150,2	149,8
16	156,6	152,8	155,9	147,6	152,1	150,2	151	153,2	147,7	152,6
17	156	153,5	154,3	152,4	155	152,1	152	151,3	158,4	151,3
18	150,8	151,3	148,4	155,1	152,9	154,8	156,2	151,6	154,9	153,6
19	151,8	155,3	153,3	151,7	147,7	156,1	148,6	153,7	149,5	150,4
20	151,8	154,4	149,9	152,2	145,8	150,3	157,6	155,1	152,8	151,2
21	156,9	155,8	152,7	153,1	152,6	151	155,1	154,3	154,6	151,9
22	152,3	147,5	150,7	157	149,1	154,2	151,5	152,3	157,1	151,3
23	151,8	152,1	154,6	155,9	151,5	151,3	151,5	154,5	155,6	154,2
24	151,1	151,1	155,3	150,6	157	155,2	153,2	153,1	152,7	151,7
25	156,9	154,9	152,7	153,5	148,1	154,9	151,1	148,6	151,9	151,5

\*ΑΔ: Αριθμός Δείγματος και ΑΜ: Αριθμός Μονάδας Δείγματος

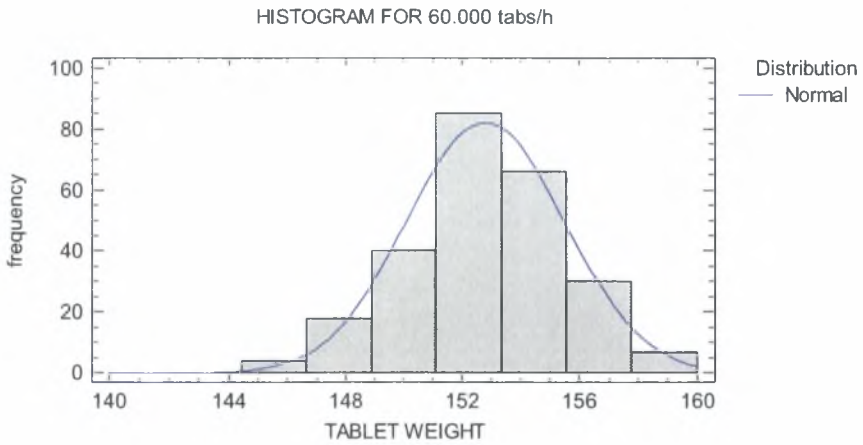
Πίνακας 5-5: Δεδομένα δοκιμής σε ταχύτητα 60.000 tabs/h

Αρχικά γίνεται έλεγχος προσαρμογής των δεδομένων στην κανονική κατανομή με έλεγχο  $\chi^2$  (Chi-Squared Test). Τα δεδομένα χωρίστηκαν σε κλάσεις όπως φαίνεται στον πίνακα 5-6.

LIMITS	OBSERVED FREQUENCY	EXPECTED FREQUENCY	CHI-SQUARED
$X \leq 147,654$	10	7,14	1,14
$147,654 < X \leq 148,525$	6	7,14	0,18
$148,525 < X \leq 149,096$	8	7,14	0,10
$149,096 < X \leq 149,537$	3	7,14	2,40
$149,537 < X \leq 149,905$	6	7,14	0,18
$149,905 < X \leq 150,226$	5	7,14	0,64
$150,226 < X \leq 150,515$	7	7,14	0,00
$150,515 < X \leq 150,779$	4	7,14	1,38
$150,779 < X \leq 151,026$	9	7,14	0,48
$151,026 < X \leq 151,258$	5	7,14	0,64
$151,258 < X \leq 151,48$	10	7,14	1,14
$151,48 < X \leq 151,693$	9	7,14	0,48
$151,693 < X \leq 151,9$	10	7,14	1,14
$151,9 < X \leq 152,101$	12	7,14	3,30
$152,101 < X \leq 152,299$	2	7,14	3,70
$152,299 < X \leq 152,494$	7	7,14	0,00
$152,494 < X \leq 152,688$	7	7,14	0,00
$152,688 < X \leq 152,881$	9	7,14	0,48
$152,881 < X \leq 153,075$	6	7,14	0,18
$153,075 < X \leq 153,27$	9	7,14	0,48
$153,27 < X \leq 153,468$	6	7,14	0,18
$153,468 < X \leq 153,67$	7	7,14	0,00
$153,67 < X \leq 153,876$	5	7,14	0,64
$153,876 < X \leq 154,09$	8	7,14	0,10
$154,09 < X \leq 154,311$	6	7,14	0,18
$154,311 < X \leq 154,544$	8	7,14	0,10
$154,544 < X \leq 154,79$	5	7,14	0,64
$154,79 < X \leq 155,055$	9	7,14	0,48
$155,055 < X \leq 155,343$	10	7,14	1,14
$155,343 < X \leq 155,664$	6	7,14	0,18
$155,664 < X \leq 156,032$	8	7,14	0,10
$156,032 < X \leq 156,474$	6	7,14	0,18
$156,474 < X \leq 157,044$	9	7,14	0,48
$157,044 < X \leq 157,916$	7	7,14	0,00
$X > 157,916$	6	7,14	0,18
<b>Chi-squared: 22.7119</b>		<b>P-value: 0.886958</b>	

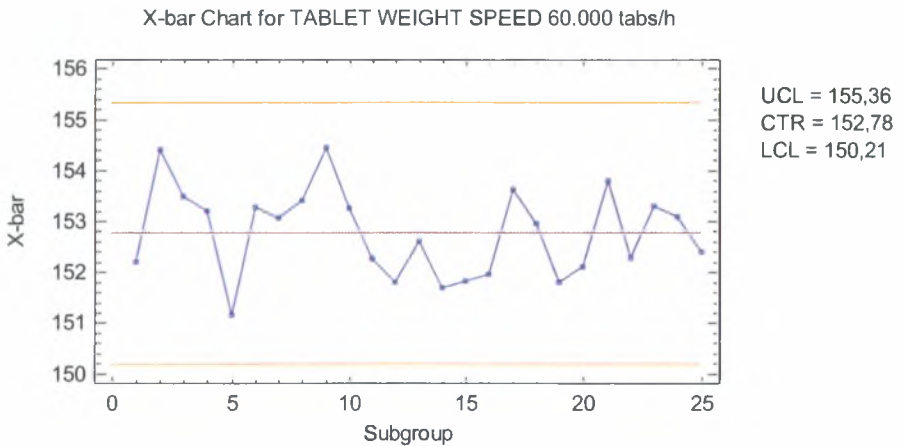
Πίνακας 5-6: Έλεγχος προσαρμογής δεδομένων δοκιμής σε ταχύτητα 60.000 tabs/h

Τα αποτελέσματα του ελέγχου δείχνουν με επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=0.05$  ότι τα δεδομένα προέρχονται κανονική κατανομή. Κατά συνέπεια το βάρος των δισκίων  $X$  κατανέμεται ως εξής  $X \sim N(152.79, 2.69)$  ∴ Στο σχήμα 5-7 φαίνεται το ιστόγραμμα του βάρους των δισκίων.



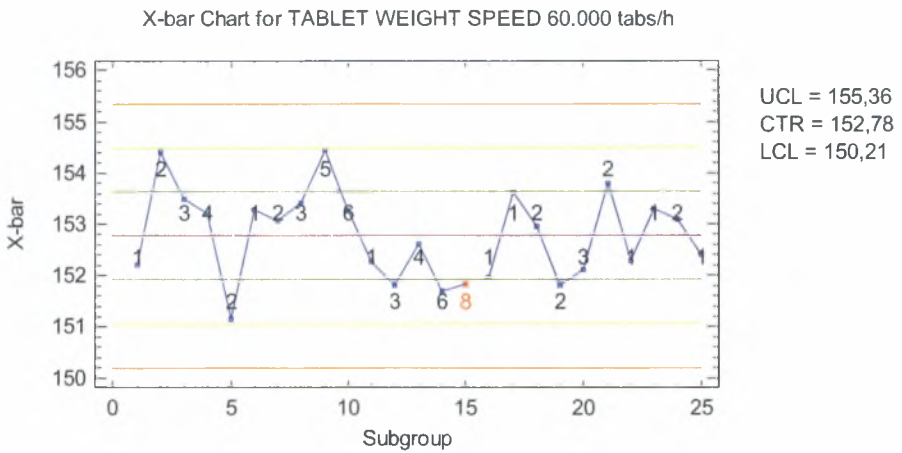
Σχήμα 5-7: Ιστόγραμμα βάρους δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 60.000 tabs/h

Στη συνέχεια κατασκευάζεται το X- bar chart για τα δεδομένα της δοκιμής.



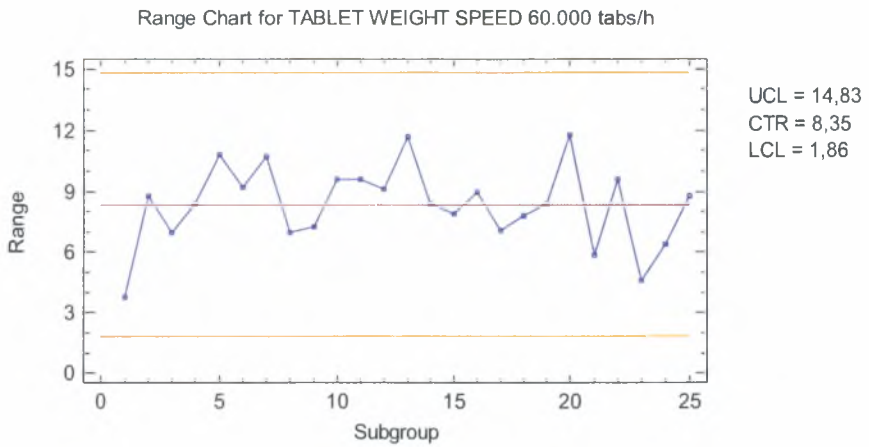
Σχήμα 5-8: X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 60.000 tabs/h

Από το X-chart παρατηρούμε άμεσα, τόσο ότι δεν υπάρχει παραβίαση των control limits όσο και ότι δεν εμφανίζονται patterns. Μια καλύτερη εικόνα της διεργασίας όμως μπορούμε να αποκτήσουμε εξετάζοντας το X-Chart σε zone format.



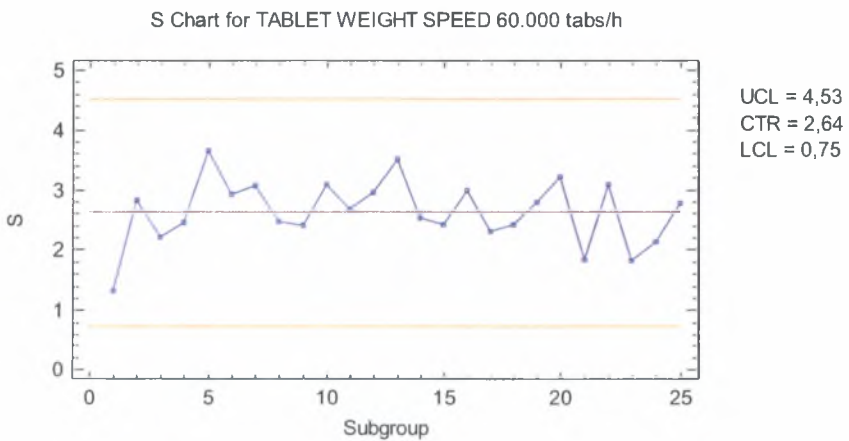
Σχήμα 5-9: X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 60.000 tabs/h (zone format)

Το X- bar chart σε zone format αποκαλύπτει για τη διεργασία μια σειρά από σημαντικές πληροφορίες. Αρχικά παρατηρούμε ότι 4 σημεία βρίσκονται εκτός των inner warning limits και αρκετά τα προσεγγίζουν. Επίσης τα δεδομένα μπορεί να διατηρούνται εντός των outer warning limits αλλά στην αρχή της δοκιμής τα βάρη βρίσκονται οριακά εντός των ορίων. Από την μέση της δοκιμής και μετά, η μέση τιμή του βάρους των δισκίων που παράγεται φαίνεται να ομαλοποιείται. Για πρώτη φορά όμως παράγεται ένα out of control signal που αφορά την ακολουθία σημείων στην οποία έχει αποδοθεί ο κρίσιμος αριθμός 8. Η παραβίαση αυτή πραγματοποιείται στο μέσο της δοκιμής. Στη συνέχεια κατασκευάζεται το R-Chart και το S-Chart για διευκρινιστεί περαιτέρω αυτή η συμπεριφορά του βάρους των δισκίων .



Σχήμα 5-10: R-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 60.000 tabs/h

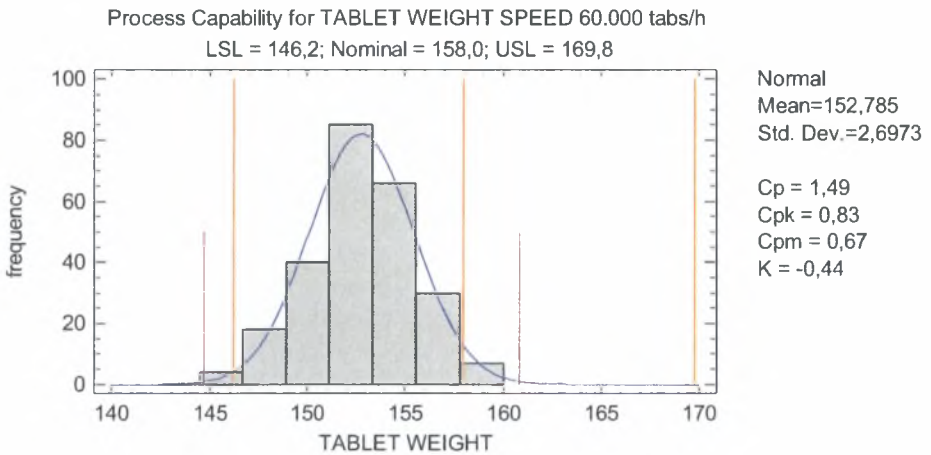
Η τάση που αρχικά παρατηρήθηκε στο X- bar Chart επιβεβαιώνεται και στο R-Chart για τη δοκιμή. Μπορεί να μην πραγματοποιείται υπέρβαση των control limits, αλλά στην αρχή και στο τέλος της δοκιμής το εύρος του βάρους των δισκίων που παράγονται είναι σημαντικά μεγαλύτερο από αυτό που διατηρείται κατά την υπόλοιπη διάρκεια.



Σχήμα 5-11: S-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 60.000 tabs/h



Τα δεδομένα εμφανίζουν μεγάλη διακύμανση γύρω από την κεντρική γραμμή ιδιαίτερα στο αρχικό και τελικό στάδιο της δοκιμής και σε συνδυασμό με τα out of control signals που παρουσιάζονται στο X-chart μας δίνουν μια εικόνα ότι η διεργασία μετακινείται εκτός στόχου. Ο υπολογισμός των δεικτών επίδοσης της διεργασίας θα δώσει μια ολοκληρωμένη εικόνα για την δοκιμή στην ταχύτητα των 60.000 tabs/h.



Σχήμα 5-12: Capability Plot δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 60.000 tabs/h

Από το capability plot φαίνεται ότι διεργασία βρίσκεται εκτός στόχου, εμφανώς μετατοπισμένη προς το κάτω όριο προδιαγραφών με την τιμή του δείκτη  $C_p$  να είναι όμως αρκετά ικανοποιητική. Το μέσο της διεργασίας βρίσκεται κατά 44% εκτός του μέσου των προδιαγραφών. Η διεργασία παράγει προϊόντα εκτός προδιαγραφών σε ποσοστό της τάξης των 0.63% μόνο κατά το αρχικό στάδιο όπως σημειώθηκε και επιβεβαιώνει τις παρατηρήσεις που προέκυψαν από τα Control Charts. Συνοπτικά όλα τα αποτελέσματα της ανάλυσης για την δοκιμή της μηχανής σε ταχύτητα 60.000 tabs/h δίνονται στον πίνακα 5-7

ΔΟΚΙΜΗ ΣΕ ΤΑΧΥΤΗΤΑ 60.000 tabs/h	
Subgroups	25
Subgroups size	10
Process mean	152.79
Process sigma	2.69
Type of distribution fitted to data	Normal
X-chart	
UCL	155.36
CL	152.79
LCL	150.212
R-chart	
UCL	14.83
CL	8.35
LCL	150.21
S-Chart	
UCL	4.53
CL	2.64
LCL	150.21
Process Capability Indices	
$C_p$	1.49
$C_{pk}$	0.83
$C_{pk(upper)}$	2.15
$C_{pk(lower)}$	0.83
$C_{pm}$	0.67
Calculated factors	
% beyond specs	0.63
DPM	6334.55
k	-0.44
$C_R$	67.16

Πίνακας 5-8: Συνοπτικά αποτελέσματα για δοκιμή σε ταχύτητα 60.000 tabs/h

Η λειτουργία της μηχανής σε ταχύτητα 60.000 tabs/h μπορεί να θεωρηθεί ικανοποιητική αλλά προτείνεται να επανεξεταστεί:

- Η ρύθμιση της ποσότητας στο κανάλι ανα-κυκλοφορίας υλικού.
- Η ευθυγράμμιση των έγκεντρων και η σύσφιξή τους.

Οι αλλαγές αυτές θα μειώσουν εμφανώς τη μεγάλη διακύμανση που παρατηρήθηκε ιδιαίτερα κατά την αρχή της δοκιμής.

## 5.5 Δοκιμή μηχανής παραγωγής δισκίων σε ταχύτητα 80.000 tabs/h

Τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν κατά τη διάρκεια της δοκιμής της μηχανής παραγωγής δισκίων σε ταχύτητα 80.000 tabs/h φαίνονται στον πίνακα 5-9.

(ΑΔ/ΑΜΔ)*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	151,6	155,7	152,3	155,7	158,2	158,9	159,7	158,3	152,9	158,6
2	155,6	154,9	154,7	155,9	163,3	157,5	151,5	157,1	158,7	154,5
3	158	157,2	157,1	154,1	158,8	154	153,4	156,6	161,4	156
4	152,6	152,6	151,5	157,3	155,7	159,3	156,2	152,1	155,6	154
5	151,5	159,9	155,8	153,7	158,8	155,6	151,1	155	159,3	150,2
6	155,8	158,4	160,1	149,9	158,7	153,5	159,5	156,2	156	153,1
7	158,5	155,4	156,7	159	154,7	156,1	155,4	158,5	157,1	154,9
8	154	154,9	158	155,4	153,7	150,5	154,6	164,5	150,4	154,8
9	153,5	157,3	157,2	152	158	155,6	157,7	150,6	157,4	152,9
10	158,1	154,2	155,1	161	154,2	150,2	162,3	159,5	157,4	156,9
11	157,8	155,8	151,3	159,5	152,2	156,4	159,1	156	152,3	158,4
12	153,7	160,9	157,3	152,5	161	154,5	157,7	157,5	157,7	157,8
13	156,7	155,1	153,6	157,7	155,5	156,1	156,5	153,4	156,9	151,6
14	150,9	160	155,9	154,6	156,6	153,1	154,2	153,1	158,9	155,5
15	154	157	160,5	155,1	156	156,6	157,6	155,8	152,6	155,9
16	148,9	154,2	157,9	148,2	154,1	154,9	155,4	156,4	153,2	156,7
17	156,6	151,3	153,1	158,2	155,8	160,6	159,4	153,6	155,7	157,1
18	159,4	157,2	155,8	153,5	157	157,5	154,7	159,6	148,8	159,6
19	152,5	159,5	154,3	149,3	155,5	156	157,4	156,4	155,1	159,3
20	152,1	158,2	162,9	161,4	153,8	155,8	154,6	159,1	158,1	159,9
21	151,4	157,8	155,9	154,6	151,5	155,2	149,9	152,8	156,4	154,7
22	159,3	153,5	158,8	159,3	158,1	159,8	159,1	156,5	153,9	154
23	155	156	154,2	153,9	148,1	158,6	155,9	157,3	159,5	154,1
24	147,9	156,4	154,7	157,9	156,3	153,7	151,6	151	149,9	160,5
25	155,3	159,1	160	153,5	157,9	154,6	155,2	157,1	152,9	152,8

\*ΑΔ: Αριθμός Δείγματος και ΑΜ: Αριθμός Μονάδας Δείγματος

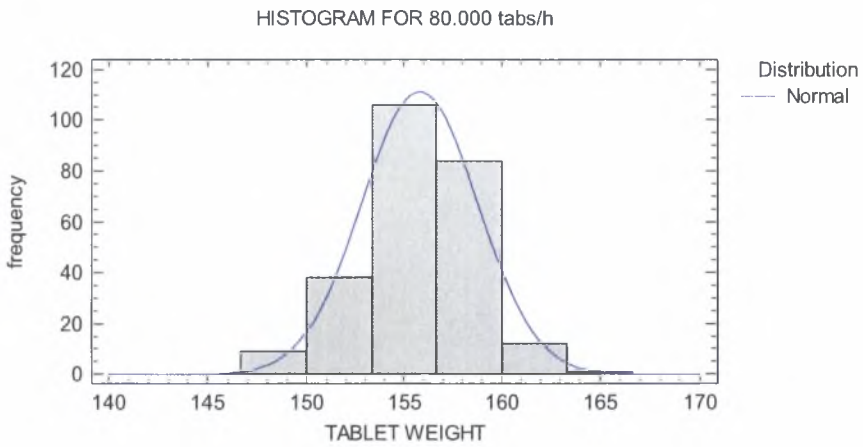
Πίνακας 5-9: Δεδομένα δοκιμής σε ταχύτητα 80.000 tabs/h

Αρχικά γίνεται έλεγχος προσαρμογής των δεδομένων στην κανονική κατανομή με έλεγχο  $\chi^2$  (Chi-Squared Test). Τα δεδομένα χωρίστηκαν σε κλάσεις όπως φαίνεται στον πίνακα 5-10.

LIMITS	OBSERVED FREQUENCY	EXPECTED FREQUENCY	CHI-SQUARED
X<150,112	9	7,14	0,48
150,112<X<151,077	7	7,14	0,00
151,077<X<151,709	11	7,14	2,08
151,709<X<152,198	3	7,14	2,40
152,198<X<152,606	7	7,14	0,00
152,606<X<152,961	5	7,14	0,64
152,961<X<153,28	5	7,14	0,64
153,28<X<153,573	7	7,14	0,00
153,573<X<153,846	7	7,14	0,00
153,846<X<154,104	10	7,14	1,14
154,104<X<154,349	6	7,14	0,18
154,349<X<154,586	2	7,14	3,70
154,586<X<154,814	11	7,14	2,08
154,814<X<155,038	6	7,14	0,18
155,038<X<155,257	6	7,14	0,18
155,257<X<155,473	5	7,14	0,64
155,473<X<155,687	8	7,14	0,10
155,687<X<155,901	16	7,14	10,98
155,901<X<156,116	8	7,14	0,10
156,116<X<156,332	3	7,14	2,40
156,332<X<156,551	7	7,14	0,00
156,551<X<156,774	7	7,14	0,00
156,774<X<157,003	4	7,14	1,38
157,003<X<157,239	8	7,14	0,10
157,239<X<157,485	6	7,14	0,18
157,485<X<157,742	8	7,14	0,10
157,742<X<158,015	9	7,14	0,48
158,015<X<158,308	8	7,14	0,10
158,308<X<158,628	6	7,14	0,18
158,628<X<158,983	7	7,14	0,00
158,983<X<159,391	10	7,14	1,14
159,391<X<159,88	11	7,14	2,08
159,88<X<160,512	7	7,14	0,00
160,512<X<161,476	6	7,14	0,18
>161,476	4	7,14	1,38
<b>Chi-squared: 35,3331</b>		<b>P-value: 0.314401</b>	

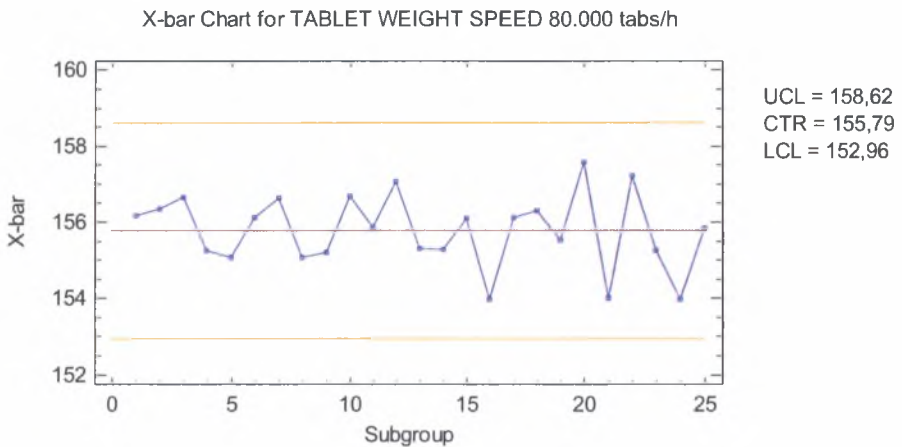
Πίνακας 5-10: Έλεγχος προσαρμογής δεδομένων δοκιμής σε ταχύτητα 80.000 tabs/h

Τα αποτελέσματα του ελέγχου δείχνουν με επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=0.05$  ότι τα δεδομένα προέρχονται από Κανονική Κατανομή. Κατά συνέπεια το βάρος των δισκίων  $X$  κατανέμεται ως εξής:  $X \sim N(152.79, 2.69)$ . Στο σχήμα 5-13 φαίνεται το ιστόγραμμα του βάρους των δισκίων.



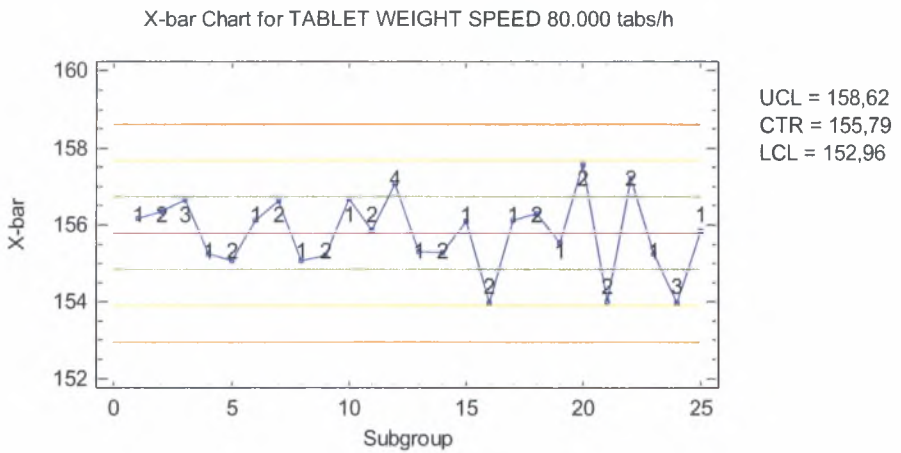
Σχήμα 5-13: Ιστόγραμμα βάρους δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 80.000 tabs/h

Στη συνέχεια κατασκευάζεται το X-bar chart για τα δεδομένα της δοκιμής.



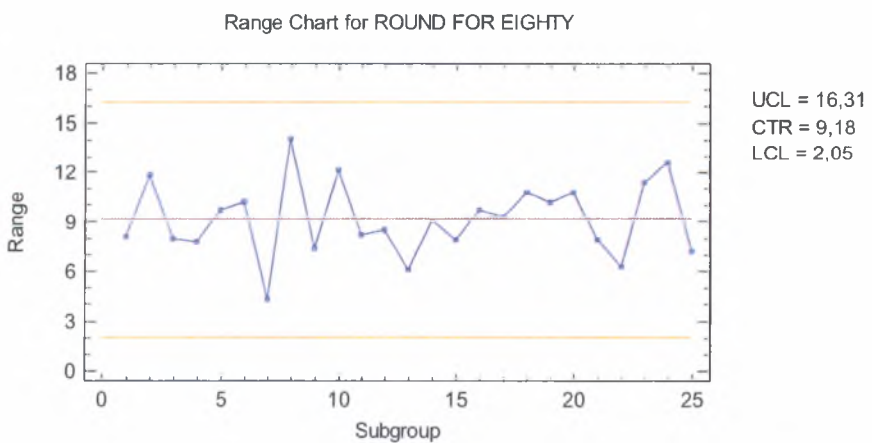
Σχήμα 5-14: X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 80.000 tabs/h

Από το X- bar chart παρατηρούμε άμεσα, τόσο ότι δεν υπάρχει παραβίαση των control limits όσο και ότι δεν εμφανίζονται patterns. Μια καλύτερη εικόνα της διεργασίας όμως μπορούμε να αποκτήσουμε εξετάζοντας το X- bar Chart σε zone format.



Σχήμα 5-15: X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 0.000 tabs/h (zone format)

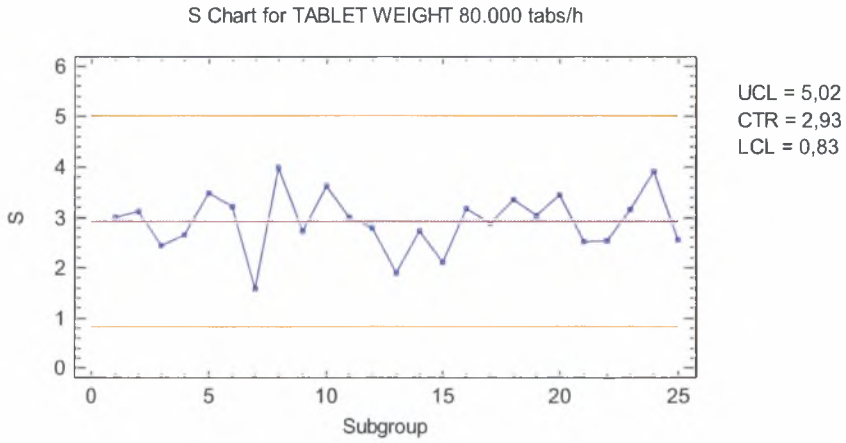
Το X- bar chart σε zone format αποκαλύπτει για τη διεργασία μια σειρά από σημαντικές πληροφορίες. Αρχικά παρατηρούμε ότι 6 σημεία βρίσκονται εκτός των inner warning limits. Επίσης τα δεδομένα να διατηρούνται εντός των outer warning limits. Δεν σημειώνεται κάποιο out of control sigma γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό προκειμένου η διεργασία να θεωρηθεί ότι βρίσκεται in control state. Στη συνέχεια κατασκευάζεται το R-Chart και το S-Chart για διευκρινιστεί περαιτέρω αυτή η συμπεριφορά του βάρους των δισκίων .



Σχήμα 5-16: R-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 80.000 tabs/h

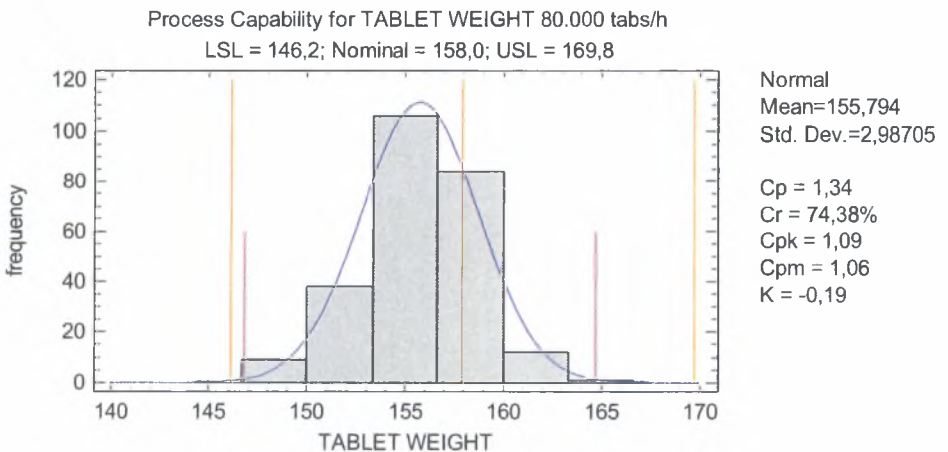


Στο R-Chart δεν σημειώνεται παραβίαση των control limits και το εύρος του βάρους των παραγόμενων δισκίων είναι σχετικά ομοιόμορφο ως προς την κεντρική γραμμή



Σχήμα 5-17: S-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 0.000 tabs/h

Τα δεδομένα εμφανίζουν μικρή διακύμανση που προσεγγίζει τα επιθυμητά επίπεδα. Ο υπολογισμός των δεικτών επίδοσης της διεργασίας θα δώσει μια ολοκληρωμένη εικόνα για την δοκιμή στην ταχύτητα των 80.000 tabs/h.



Σχήμα 5-18: Capability Plot δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 80.000 tabs/h



Από το capability plot φαίνεται ότι διεργασία βρίσκεται κοντά στον στόχο, αλλά προσεγγίζει περισσότερο το κάτω όριο προδιαγραφών με την τιμή του δείκτη  $C_p$  όμως να είναι αρκετά ικανοποιητική. Το μέσο της διεργασίας βρίσκεται κατά 19% εκτός του μέσου των προδιαγραφών. Αξιοσημείωτο είναι το ότι η διεργασία παράγει προϊόντα εκτός προδιαγραφών σε ποσοστό της τάξης των 0.05%. Συνοπτικά όλα τα αποτελέσματα της ανάλυσης για την δοκιμή της μηχανής σε ταχύτητα 80.000 tabs/h δίνονται στον πίνακα 5-11

<b>ΔΟΚΙΜΗ ΣΕ ΤΑΧΥΤΗΤΑ 80.000 tabs/h</b>	
Subgroups	25
Subgroups size	10
Process mean	155.79
Process sigma	2.69
Type of distribution fitted to data	Normal
<b>X-chart</b>	
UCL	158.62
CL	155.79
LCL	152.97
<b>R-chart</b>	
UCL	16.31
CL	9.18
LCL	2.05
<b>S-Chart</b>	
UCL	5.02
CL	2.93
LCL	0.83
<b>Process Capability Indices</b>	
$C_p$	1.34
$C_{pk}$	1.09
$C_{pk(upper)}$	1.59
$C_{pk(lower)}$	1.09
$C_{pm}$	1.06
<b>Calculated factors</b>	
% beyond specs	0.05
DPM	521.32
k	-0.19
$C_R$	74.39

Πίνακας 5-11: Συνοπτικά αποτελέσματα για δοκιμή σε ταχύτητα 80.000 tabs/h

Η λειτουργία της μηχανής σε ταχύτητα 80.000 tabs/h θεωρείται ικανοποιητική.

## 5.6 Δοκιμή μηχανής παραγωγής δισκίων σε ταχύτητα 100.000 tabs/h

Τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν κατά τη διάρκεια της δοκιμής της μηχανής παραγωγής δισκίων σε ταχύτητα 100.000 tabs/h φαίνονται στον πίνακα 5-12 .

(ΑΔ/ΑΜΔ)*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	156,1	154,1	156,5	155,4	156,5	159	159,2	154,9	156,1	154,3
2	162,5	161	155,5	157,7	156,1	159,6	157,8	161,3	153,3	150,4
3	158,5	156,4	157	160,1	156,5	161,5	154,7	158,5	156,5	159
4	157,3	157,3	154,3	153	159,5	152,6	156,7	161,1	156	156,2
5	160,7	161,9	157	156,2	157,5	157,9	156,8	160,4	158,2	158,5
6	153,1	160	156,8	155,2	157,7	151,6	156,6	156,7	158,3	156,4
7	158,2	154,2	155,3	158,1	159,4	156,2	161,6	158,8	156,8	159,3
8	154,4	155,8	157,5	158,2	157,3	162,5	156,2	151,9	155	156,8
9	160,6	154,2	157,9	152,8	159,8	158,6	156,4	163,4	162	157,4
10	157,6	163,3	156,5	156,6	161,4	154,9	157,5	157,1	162	155,4
11	153,2	153,8	159,9	163	159,8	156,7	153,6	162,7	155,5	153,8
12	158	158,3	152,7	159	159,7	155,2	157,4	156,1	155,9	158
13	156,5	154,6	157,3	152,1	158,9	154,3	159,6	158,2	156,8	156,6
14	159,1	160,7	159,5	155,4	158,2	155,8	159,4	156,3	153,6	161,3
15	156,1	158,1	155,2	161,2	157,4	161	161	160,1	161,7	160,8
16	161,7	154,6	154,2	161,1	160	156,3	164,2	157,7	156	162,6
17	154,7	154,9	160,1	154,6	159,4	161,4	156,3	159,2	158,7	157,1
18	156,1	159	151,7	151,7	157,7	158,2	153,8	161,2	154	153,1
19	159,1	160,2	159,3	160,8	157,2	157,1	161,9	154,4	156,8	156,7
20	158,5	160,8	157,1	157,4	164,9	157,3	157,1	159,2	157,9	152,7
21	158,2	160,7	159,7	153,5	160,4	159,9	159,2	156,7	158,6	156,9
22	156,2	161,5	157,5	160,2	156,4	159,4	154,2	158,4	158,1	158,7
23	153,8	156,2	157,3	158,7	160,2	157	160,1	163,3	160,2	158,6
24	158,5	161,2	152,9	156,8	154,4	155,8	155,6	158,4	153,4	155
25	151,9	152,7	157,6	155,3	161,6	160,7	160,8	157	155,7	158,4

\*ΑΔ: Αριθμός Δείγματος και ΑΜ: Αριθμός Μονάδας Δείγματος

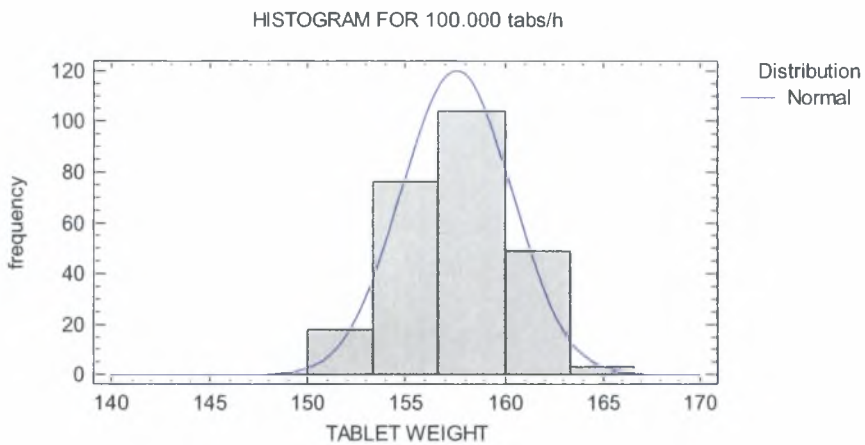
Πίνακας 5-12: Δεδομένα δοκιμής σε ταχύτητα 100.000 tabs/h

Αρχικά γίνεται έλεγχος προσαρμογής των δεδομένων στην κανονική κατανομή με έλεγχο  $\chi^2$  (Chi-Squared Test). Τα δεδομένα χωρίστηκαν σε κλάσεις όπως φαίνεται στον πίνακα 5-13.

LIMITS	OBSERVED FREQUENCY	EXPECTED FREQUENCY	CHI-SQUARED
$X \leq 152,97$	7	7,14	0
$152,297 < X \leq 153,192$	9	7,14	0,48
$153,192 < X \leq 153,778$	6	7,14	0,18
$153,778 < X \leq 154,231$	10	7,14	1,14
$154,231 < X \leq 154,609$	9	7,14	0,48
$154,609 < X \leq 154,938$	5	7,14	0,64
$154,938 < X \leq 155,234$	5	7,14	0,64
$155,234 < X \leq 155,506$	7	7,14	0,00
$155,506 < X \leq 155,759$	2	7,14	3,70
$155,759 < X \leq 155,998$	4	7,14	1,38
$155,998 < X \leq 156,225$	14	7,14	6,58
$156,225 < X \leq 156,444$	7	7,14	0,00
$156,444 < X \leq 156,656$	9	7,14	0,48
$156,656 < X \leq 156,863$	12	7,14	3,30
$156,863 < X \leq 157,066$	5	7,14	0,64
$157,066 < X \leq 157,267$	6	7,14	0,18
$157,267 < X \leq 157,466$	9	7,14	0,48
$157,466 < X \leq 157,664$	6	7,14	0,18
$157,664 < X \leq 157,863$	5	7,14	0,64
$157,863 < X \leq 158,063$	5	7,14	0,64
$158,063 < X \leq 158,266$	10	7,14	1,14
$158,266 < X \leq 158,473$	5	7,14	0,64
$158,473 < X \leq 158,685$	8	7,14	0,10
$158,685 < X \leq 158,904$	5	7,14	0,64
$158,904 < X \leq 159,132$	6	7,14	0,18
$159,132 < X \leq 159,371$	6	7,14	0,18
$159,371 < X \leq 159,624$	8	7,14	0,10
$159,624 < X \leq 159,895$	4	7,14	1,38
$159,895 < X \leq 160,191$	8	7,14	0,10
$160,191 < X \leq 160,521$	6	7,14	0,18
$160,521 < X \leq 160,899$	9	7,14	0,48
$160,899 < X \leq 161,352$	10	7,14	1,14
$161,352 < X \leq 161,938$	11	7,14	2,08
$161,938 < X \leq 162,832$	6	7,14	0,18
$X > 162,832$	6	7,14	0,18
<b>Chi-squared: 30,5607</b>		<b>P-value: 0,539398</b>	

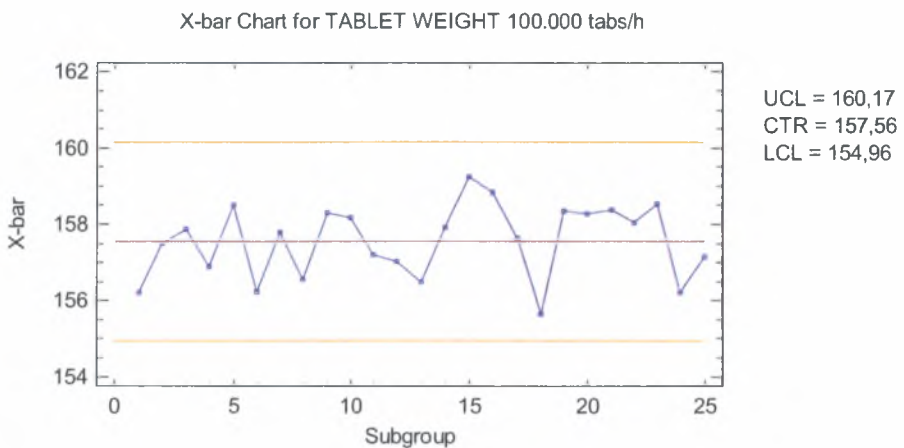
Πίνακας 5-13: Έλεγχος προσαρμογής δεδομένων δοκιμής σε ταχύτητα 100.000 tabs/h

Τα αποτελέσματα του ελέγχου δείχνουν με επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=0.05$  ότι τα δεδομένα προέρχονται από κανονική κατανομή. Κατά συνέπεια το βάρος των δισκίων  $X$  κατανέμεται ως εξής:  $X \sim N(157.57, 2.77)$ . Στο σχήμα 5-19 φαίνεται το ιστόγραμμα του βάρους των δισκίων.



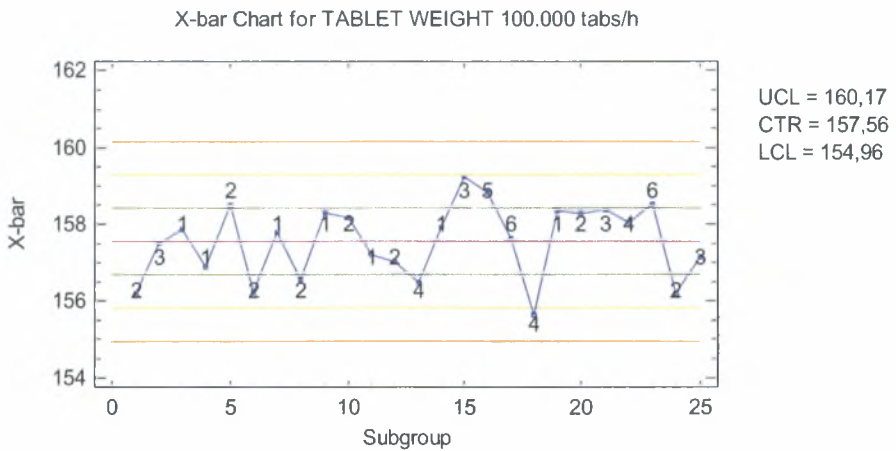
Σχήμα 5-19: Ιστόγραμμα βάρους δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 100.000 tabs/h

Στη συνέχεια κατασκευάζεται το X- bar chart για τα δεδομένα της δοκιμής.



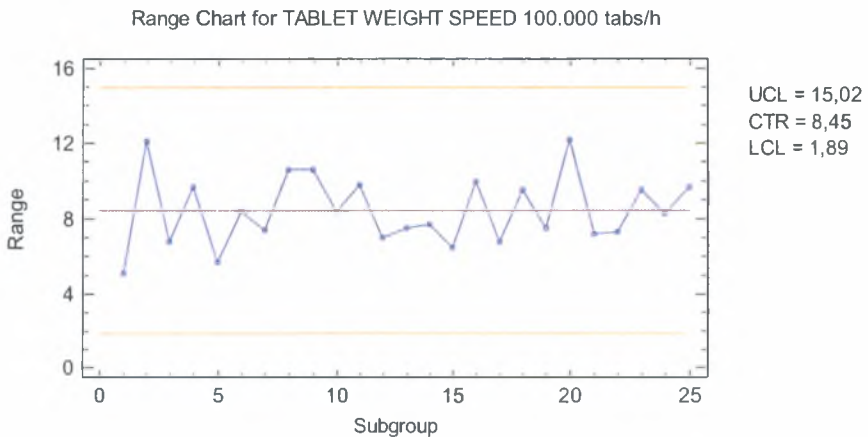
Σχήμα 5-20: X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 100.000 tabs/h

Από το X-chart παρατηρούμε άμεσα, ότι δεν υπάρχει παραβίαση των control limits. Μια καλύτερη εικόνα της διεργασίας όμως μπορούμε να αποκτήσουμε εξετάζοντας το X-Chart σε zone format.



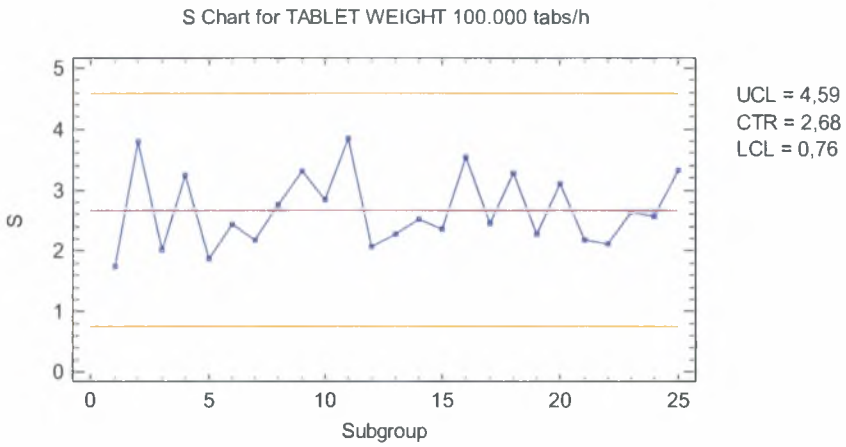
Σχήμα 5-21 : X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 100.000 tabs/h (zone format)

Το X- bar chart σε zone format αποκαλύπτει ότι τα δεδομένα βρίσκονται οριακά εντός των inner warning limits με μικρές αποκλίσεις. Δεν σημειώνεται κάποιο out of control signal γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό προκειμένου η διεργασία να θεωρηθεί ότι βρίσκεται in control state. Στη συνέχεια κατασκευάζεται το R-Chart και το S-Chart για διευκρινιστεί περαιτέρω αυτή η συμπεριφορά του βάρους των δισκίων .



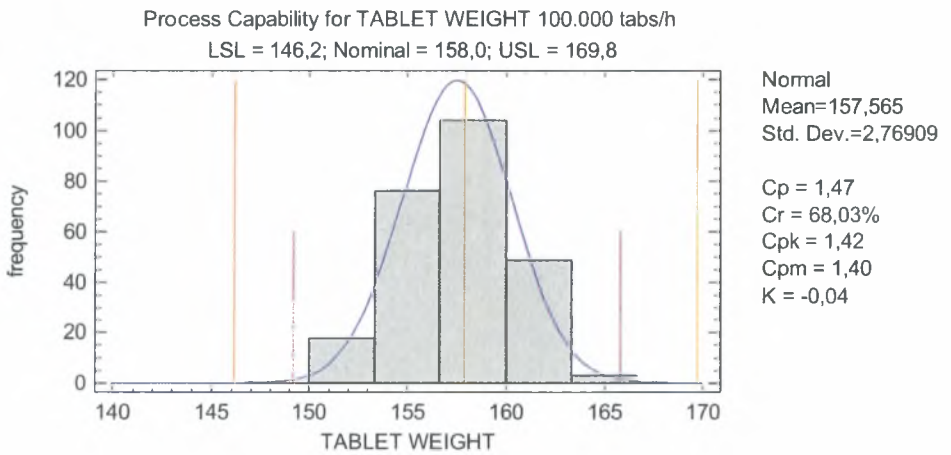
Σχήμα 5-22: R-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 100.000 tabs/h

Στο R-Chart δεν σημειώνεται παραβίαση των control limits αλλά το εύρος του βάρους των παραγόμενων δισκίων είναι μεγάλο κατά το αρχικό και τελικό στάδιο της δοκιμής.



Σχήμα 5-23: S-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 100.000 tabs/h

Τα δεδομένα εμφανίζουν μεγάλη διακύμανση χωρίς να ξεπερνούν τα control limits επιβεβαιώνοντας και τα αποτελέσματα του R-Chart. Η συμπεριφορά αυτή όμως είναι αναμενόμενη διότι η μηχανή λειτουργεί σε υψηλή ταχύτητα. Ο υπολογισμός των δεικτών επίδοσης της διεργασίας θα δώσει μια ολοκληρωμένη εικόνα για την δοκιμή στην ταχύτητα των 100.000 tabs/h.



Σχήμα 5-24: Capability Plot δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 100.000 tabs/h



Από το capability plot φαίνεται ότι η διεργασία βρίσκεται πολύ κοντά στον στόχο συμμετρικά κατανεμημένη ως προς τα όρια των προδιαγραφών. Το μέσο της διεργασίας βρίσκεται μόλις 4% εκτός του μέσου των προδιαγραφών. Αξιοσημείωτο είναι το ότι η διεργασία δεν παράγει προϊόντα εκτός προδιαγραφών ενώ ο δείκτης  $C_p$  είναι πολύ ικανοποιητικός. Συνοπτικά όλα τα αποτελέσματα της ανάλυσης για την δοκιμή της μηχανής σε ταχύτητα 100.000 tabs/h δίνονται στον πίνακα 5-13.

<b>ΔΟΚΙΜΗ ΣΕ ΤΑΧΥΤΗΤΑ 100.000 tabs/h</b>	
Subgroups	25
Subgroups size	10
Process mean	157.57
Process sigma	2.77
Type of distribution fitted to data	Normal
<b>X-chart</b>	
UCL	160.18
CL	157.57
LCL	154.96
<b>R-chart</b>	
UCL	15.02
CL	8.45
LCL	1.89
<b>S-Chart</b>	
UCL	4.59
CL	2.68
LCL	0.76
<b>Process Capability Indices</b>	
$c_p$	1.47
$c_{pk}$	1.42
$c_{pk(upper)}$	1.52
$c_{pk(lower)}$	1.42
$c_{pm}$	1.40
<b>Calculated factors</b>	
% beyond specs	0
DPM	0
k	-0.04
$c_R$	68.03

Πίνακας 5-13: Συνοπτικά αποτελέσματα για δοκιμή σε ταχύτητα 100.000 tabs/h

Η λειτουργία της μηχανής σε ταχύτητα 100.000 tabs/h μπορεί θεωρείται πολύ ικανοποιητική



## 5.7 Δοκιμή μηχανής παραγωγής δισκίων σε ταχύτητα 120.000 tabs/h

Τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν κατά τη διάρκεια της δοκιμής της μηχανής παραγωγής δισκίων σε ταχύτητα 120.000 tabs/h φαίνονται στον πίνακα 5-14 .

(ΑΔ/ΑΜΔ)*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	159,4	165,6	157,6	158,6	158,8	154,8	156,5	156,7	158,6	153,1
2	157,6	158	157	156,7	160,8	159,4	161,1	161,8	157,5	159,5
3	156,4	158,4	159,1	161,4	166,5	152,5	159,4	160	160,7	158,8
4	161,2	161,2	154,9	153,4	159,4	161,1	156,5	156,8	152,4	157,3
5	163,7	161,1	162,5	156,7	159	156,5	158	155,7	162,4	159,1
6	162,2	162,4	163,4	157,9	155,1	151,9	155,6	154,9	161,5	157,6
7	153,1	159,6	164,3	159,1	157,8	156,6	156,5	158	161	158,5
8	161,3	157,1	154,3	154,9	169,3	159,1	158,6	157,3	163,3	160,5
9	160,9	155,9	157,7	162,2	159	157,6	158,7	155,1	160,3	161,6
10	156,7	161,2	150,9	160,5	159	159,3	157,4	158,9	160,3	157,1
11	153,8	163,5	158,1	155,7	159,9	159,1	160,4	161,1	155,2	160
12	155,3	157,9	154,2	159,5	157,7	154,7	159,2	163	162,4	157,6
13	159,2	161,4	154,6	166,1	155,7	155,4	158,2	157,2	150,8	161,6
14	161,5	163,7	153,7	156,2	159,6	155	154,3	158,2	161,2	155,4
15	159,8	162,2	160,5	158,7	163,9	153,4	163,9	157,4	159,7	149,6
16	163,2	156,5	158,6	152,2	155,7	165,2	162,1	162,2	160,7	159,1
17	164,5	162	158,1	158,2	161,2	157,7	159,3	157,8	156,8	163,3
18	155,4	160,5	158,9	162,7	158,1	154,9	154,3	163,3	158,2	159,3
19	161	162,6	159,4	160,3	160,7	156,3	161	162,4	152,7	154,7
20	159,6	158,5	161,4	156,5	160,2	162,6	158,7	156,2	157,5	164,3
21	156,9	156,2	164,7	155,8	160,5	160	164	157,6	164,4	159,3
22	160,9	158,4	154,8	165	159,6	157,7	162,7	160,4	154,8	158,9
23	157	158	160,8	160,8	160,1	162,1	152,7	156,2	156,7	158,6
24	164,1	157,4	159,6	159,5	157,7	161,2	161,8	157,8	154,2	155,5
25	159,7	158,5	164,1	150,8	166,8	161,1	160,2	156,8	157,9	161,2

\*ΑΔ: Αριθμός Δείγματος και ΑΜ: Αριθμός Μονάδας Δείγματος

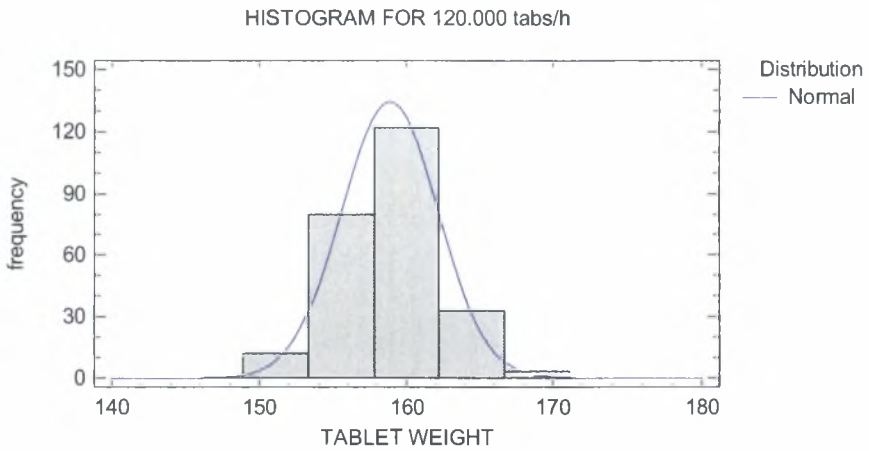
Πίνακας 5-14: Δεδομένα δοκιμής σε ταχύτητα 120.000 tabs/h

Αρχικά γίνεται έλεγχος προσαρμογής των δεδομένων στην κανονική κατανομή με έλεγχο  $\chi^2$  (Chi-Squared Test). Τα δεδομένα χωρίστηκαν σε κλάσεις όπως φαίνεται στον πίνακα 5-15.

LIMITS	OBSERVED FREQUENCY	EXPECTED FREQUENCY	CHI-SQUARED
X<152,595	8	7,14	0,1
152,595<X<153,658	6	7,14	0,18
153,658<X<154,355	7	7,14	0,00
154,355<X<154,893	6	7,14	0,18
154,893<X<155,343	9	7,14	0,48
155,343<X<155,734	9	7,14	0,48
155,734<X<156,086	2	7,14	3,70
156,086<X<156,409	6	7,14	0,18
156,409<X<156,71	12	7,14	3,30
156,71<X<156,994	4	7,14	1,38
156,994<X<157,264	5	7,14	0,64
157,264<X<157,525	7	7,14	0,00
157,525<X<157,777	11	7,14	2,08
157,777<X<158,023	10	7,14	1,14
158,023<X<158,264	7	7,14	0,00
158,264<X<158,502	5	7,14	0,64
158,502<X<158,739	8	7,14	0,10
158,739<X<158,975	5	7,14	0,64
158,975<X<159,211	11	7,14	2,08
159,211<X<159,449	9	7,14	0,48
159,449<X<159,691	8	7,14	0,10
159,691<X<159,937	4	7,14	1,38
159,937<X<160,189	4	7,14	1,38
160,189<X<160,449	7	7,14	0,00
160,449<X<160,72	8	7,14	0,10
160,72<X<161,004	8	7,14	0,10
161,004<X<161,304	12	7,14	3,30
161,304<X<161,627	7	7,14	0,00
161,627<X<161,979	2	7,14	3,70
161,979<X<162,371	7	7,14	0,00
162,371<X<162,82	9	7,14	0,48
162,82<X<163,359	5	7,14	0,64
163,359<X<164,055	7	7,14	0,00
164,055<X<165,119	8	7,14	0,10
X>165,119	7	7,17	0
<b>Chi-squared: 29,1611</b>		<b>P-value: 0,610971</b>	

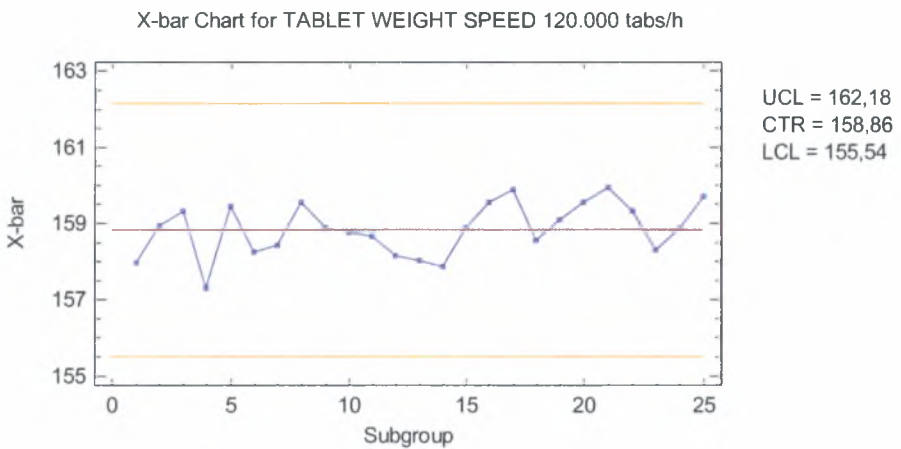
Πίνακας 5-15: Έλεγχος προσαρμογής δεδομένων δοκιμής σε ταχύτητα 120.000 tabs/h

Τα αποτελέσματα του ελέγχου δείχνουν με επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=0.05$  ότι τα δεδομένα προέρχονται από Κανονική Κατανομή. Κατά συνέπεια το βάρος των δισκίων  $X$  κατανέμεται ως εξής:  $X \sim N(158.86, 3.29)$ . Στο σχήμα 5-25 φαίνεται το ιστόγραμμα του βάρους των δισκίων.



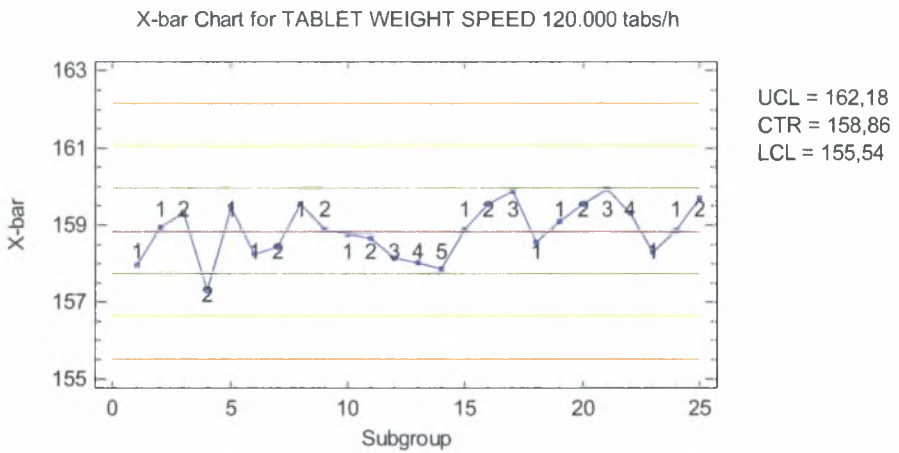
Σχήμα 5-25: Ιστόγραμμα βάρους δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 120.000 tabs/h

Στη συνέχεια κατασκευάζεται το X- bar chart για τα δεδομένα της δοκιμής.



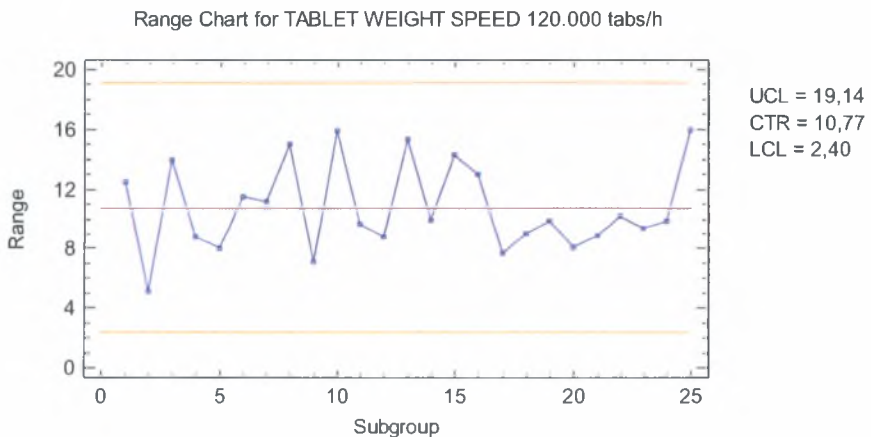
Σχήμα 5-26: X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 120.000 tabs/h

Από το X- bar chart παρατηρούμε άμεσα, τόσο ότι δεν υπάρχει παραβίαση των control limits και ότι τα δεδομένα εμφανίζουν μικρή απόκλιση από την centerline. Μια καλύτερη εικόνα της διεργασίας όμως μπορούμε να αποκτήσουμε εξετάζοντας το X-Chart σε zone format.



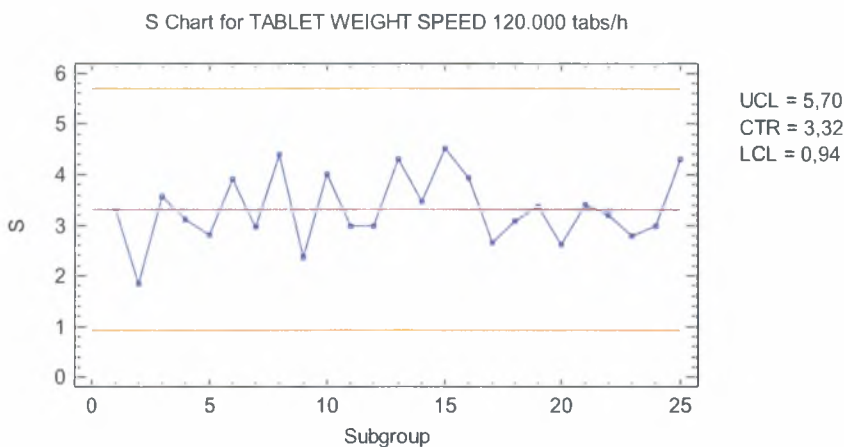
Σχήμα 5-27: X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 120.000 tabs/h (zone format)

Το X- bar chart σε zone format αποκαλύπτει μια αρκετά σταθερή διεργασία δεδομένου ότι όλα τα δεδομένα βρίσκονται εντός των inner warning limits. Δεν σημειώνεται κάποιο out of control signal γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό προκειμένου η διεργασία να θεωρηθεί ότι βρίσκεται in control state. Στη συνέχεια κατασκευάζεται το R-Chart και το S-Chart για διευκρινιστεί περαιτέρω αυτή η συμπεριφορά του βάρους των δισκίων .



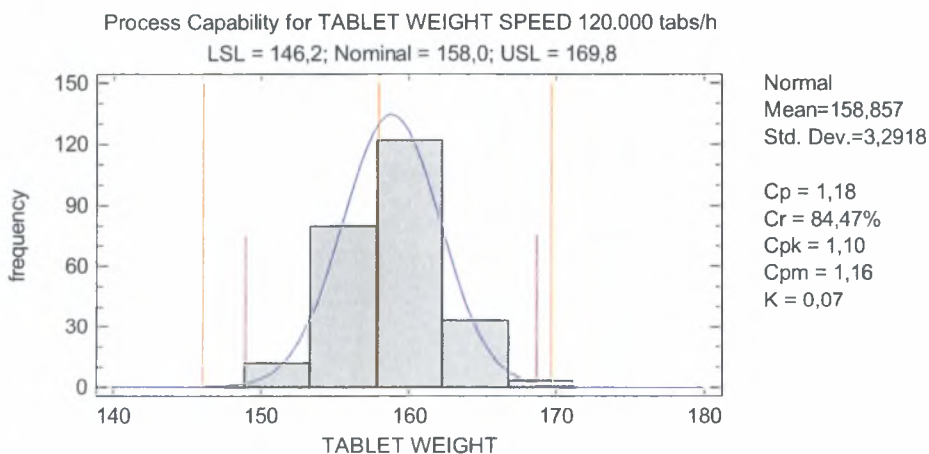
Σχήμα 5-28: R-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 120.000 tabs/h

Στο R-Chart δεν σημειώνεται παραβίαση των control limits αλλά το εύρος του βάρους των παραγόμενων δισκίων είναι μεγάλο σε όλη τη διάρκεια της δοκιμής.



Σχήμα 5-29: S-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 120.000 tabs/h

Τα δεδομένα εμφανίζουν μεγάλη διακύμανση χωρίς να ξεπερνούν τα control limits επιβεβαιώνοντας και τα αποτελέσματα του R-Chart. Η συμπεριφορά αυτή όμως είναι αναμενόμενη διότι η μηχανή λειτουργεί σε υψηλή ταχύτητα. Ο υπολογισμός των δεικτών επίδοσης της διεργασίας θα δώσει μια ολοκληρωμένη εικόνα για την δοκιμή στην ταχύτητα των 120.000 tabs/h.



Σχήμα 5-30: Capability Plot δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 120.000 tabs/h

Από το capability plot φαίνεται ότι η διεργασία βρίσκεται σε αυτή την ταχύτητα λειτουργίας πολύ κοντά στον στόχο συμμετρικά κατανομημένη ως προς τα όρια των προδιαγραφών. Το μέσο της διεργασίας βρίσκεται μόλις 7.26% εκτός του μέσου των προδιαγραφών. Η διεργασία παράγει προϊόντα εκτός προδιαγραφών σε πολύ μικρό

ποσοστό της τάξης του 0.05% ενώ ο δείκτης  $C_p$  είναι πολύ ικανοποιητικός. Συνοπτικά όλα τα αποτελέσματα της ανάλυσης για την δοκιμή της μηχανής σε ταχύτητα 120.000 tabs/h δίνονται στον πίνακα 5-16

<b>ΔΟΚΙΜΗ ΣΕ ΤΑΧΥΤΗΤΑ 120.000 tabs/h</b>	
Subgroups	25
Subgroups size	10
Process mean	158.86
Process sigma	3.29
Type of distribution fitted to data	Normal
<b>X-chart</b>	
UCL	162,18
CL	158,86
LCL	155,54
<b>R-chart</b>	
UCL	19,14
CL	10,77
LCL	155,537
<b>S-Chart</b>	
UCL	5,7
CL	3,32
LCL	0,94
<b>Process Capability Indices</b>	
$C_p$	1,18
$C_{pk}$	1,09
$C_{pk(upper)}$	1,09
$C_{pk(lower)}$	1,27
$C_{pm}$	1,16
<b>Calculated factors</b>	
% beyond specs	0.05
DPM	563.872
k	-0.07
$C_R$	84,47

Πίνακας 5-16: Συνοπτικά αποτελέσματα για δοκιμή σε ταχύτητα 120.000 tabs/h

Η λειτουργία της μηχανής σε ταχύτητα 120.000 tabs/h μπορεί να θεωρηθεί ικανοποιητική αλλά προτείνεται να επανεξεταστεί:

- Η ρύθμιση της ποσότητας στο κανάλι ανακυκλοφορίας υλικού.
- Η ευθυγράμμιση των έκκεντρων και η σύσφιξή τους



## 5.8 Δοκιμή μηχανής παραγωγής δισκίων σε ταχύτητα 140.000 tabs/h

Τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν κατά τη διάρκεια της δοκιμής της μηχανής παραγωγής δισκίων σε ταχύτητα 140.000 tabs/h φαίνονται στον πίνακα 5-17.

(ΑΔ/ΑΜΔ)*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	161,1	163,5	160,9	163,8	162,2	165,5	170,9	151,7	163,7	158,2
2	153,5	161,5	162,8	160,8	169,2	158,6	163	160,5	168,4	161,6
3	165,6	159,7	166	157,3	156,8	166,2	163,4	160,1	160,9	166,1
4	169,3	169,3	156,6	159,9	167,8	159,8	161	164	163,7	155,6
5	162,7	159,9	160,9	166,6	154,9	162,1	161,6	162,2	163	167,4
6	155,8	163,3	155,6	159,7	160,2	171,6	165,6	173,7	162,7	157,3
7	165,4	153,1	162,6	165,2	158,4	160,5	159,3	159,6	167,5	154,2
8	166,5	160,6	159,7	163,7	168,3	157,8	162,5	164,6	168	166,2
9	163,2	169,5	157,9	159,9	160,2	161,3	169,3	163,6	170,9	159,3
10	154,5	165,9	160,9	159	163,8	164,7	166,7	164,5	170,9	155,2
11	160,8	160,3	164,8	159,5	168,1	170,5	154	160,2	160,1	160,4
12	163,7	166,5	162,8	161,8	163,2	158,5	157,2	161,7	160,6	170
13	152,6	165,7	164,8	165,3	161,3	148,1	160,2	161,6	162	161
14	158,1	153,8	162,5	159,3	159,9	164,9	165,7	158	167,6	162,9
15	163,7	157,9	163,9	164	167,6	159,7	156	158,4	166,5	156,7
16	164,1	163	167,2	171,3	158,4	167,8	160,3	157,6	160,5	161,2
17	166	170,1	164,1	168,6	156,1	156,2	164,1	157,1	164,2	162
18	164,4	158,1	157,2	159,2	156,9	159,7	166,2	164,9	165,7	157,1
19	158,2	159,3	161,1	154,7	158,2	170,5	163,3	163,1	156,5	165
20	159,7	159	159,2	165,3	166	160,9	157,8	166,3	162,9	162,7
21	161,9	165,7	166,1	158,9	160	158,7	160,9	166,6	163,6	160,1
22	164,8	162,4	150	156,5	158,7	162,5	161,4	152,1	167,3	157,1
23	159,6	160,1	162,9	161,6	158,6	164	161,4	165,1	161	159,4
24	165,9	170,2	164,9	163	164,9	169,2	171,8	165,1	169,5	162,4
25	169,4	160,6	159,6	162,2	168,7	164,6	162,7	161,5	163,1	166,2

\*ΑΔ: Αριθμός Δείγματος και ΑΜ: Αριθμός Μονάδας Δείγματος

Πίνακας 5-17: Δεδομένα δοκιμής σε ταχύτητα 140.000 tabs/h

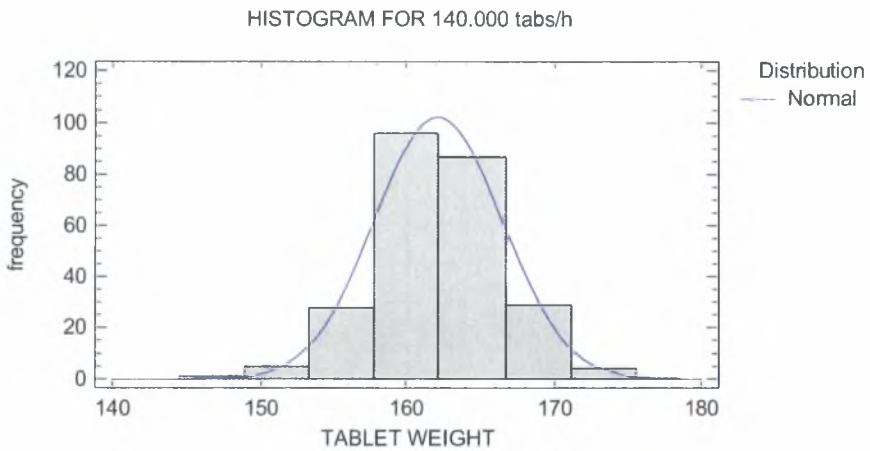


Αρχικά γίνεται έλεγχος προσαρμογής των δεδομένων στην κανονική κατανομή με έλεγχο  $\chi^2$  (Chi-Squared Test). Τα δεδομένα χωρίστηκαν σε κλάσεις όπως φαίνεται στον πίνακα 5-18.

LIMITS	OBSERVED FREQUENCY	EXPECTED FREQUENCY	CHI-SQUARED
X<153,866	8	7,14	0,10
153,866<X<155,268	6	7,14	0,18
155,268<X<156,186	5	7,14	0,64
156,186<X<156,895	6	7,14	0,18
156,895<X<157,487	8	7,14	0,10
157,487<X<158,004	6	7,14	0,18
158,004<X<158,467	8	7,14	0,10
158,467<X<158,893	5	7,14	0,64
158,893<X<159,289	5	7,14	0,64
159,289<X<159,663	10	7,14	1,14
159,663<X<160,02	12	7,14	3,30
160,02<X<160,363	10	7,14	1,14
160,363<X<160,695	8	7,14	0,10
160,695<X<161,019	11	7,14	2,08
161,019<X<161,337	5	7,14	0,64
161,337<X<161,651	8	7,14	0,10
161,651<X<161,963	3	7,14	2,40
161,963<X<162,274	6	7,14	0,18
162,274<X<162,585	5	7,14	0,64
162,585<X<162,899	7	7,14	0,00
162,899<X<163,217	11	7,14	2,08
163,217<X<163,542	4	7,14	1,38
163,542<X<163,874	9	7,14	0,48
163,874<X<164,217	8	7,14	0,10
164,217<X<164,574	2	7,14	3,70
164,574<X<164,948	10	7,14	1,14
164,948<X<165,344	6	7,14	0,18
165,344<X<165,769	8	7,14	0,10
165,769<X<166,233	11	7,14	2,08
166,233<X<166,75	7	7,14	0,00
166,75<X<167,342	2	7,14	3,70
167,342<X<168,051	7	7,14	0,00
168,051<X<168,969	5	7,14	0,64
168,969<X<170,37	10	7,14	1,14
X>170,37	8	7,14	0,10
<b>Chi-squared: 31,4007</b>		<b>P-value: 0,496728</b>	

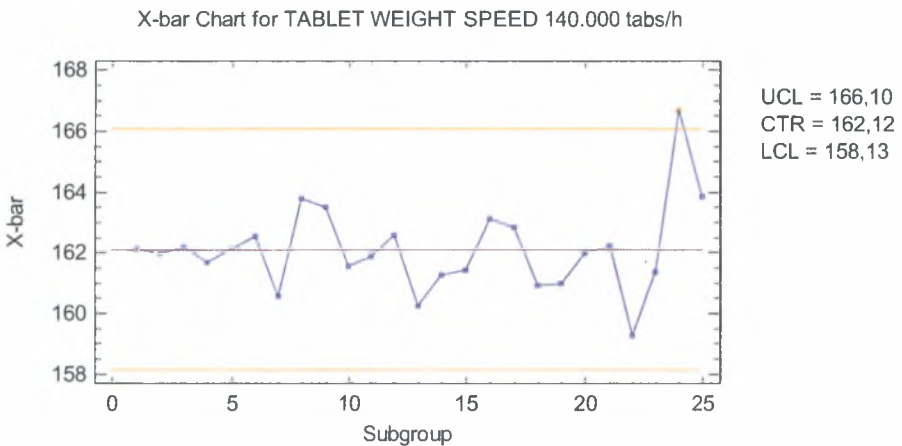
Πίνακας 5-18: Έλεγχος προσαρμογής δεδομένων δοκιμής σε ταχύτητα 140.000 tabs/h

Τα αποτελέσματα του ελέγχου δείχνουν με επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=0.05$  ότι τα δεδομένα προέρχονται από Κανονική Κατανομή. Κατά συνέπεια το βάρος των δισκίων  $X$  κατανέμεται ως εξής:  $X \sim N(158.86, 3.29)$ . Στο σχήμα 33 φαίνεται το ιστόγραμμα του βάρους των δισκίων.



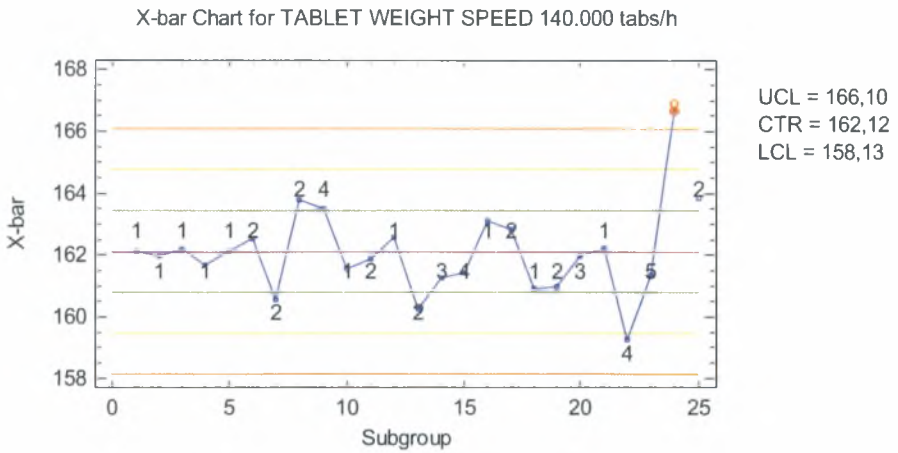
Σχήμα 5-31: Ιστόγραμμα βάρους δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 140.000 tabs/h

Στη συνέχεια κατασκευάζεται το X- bar chart για τα δεδομένα της δοκιμής.



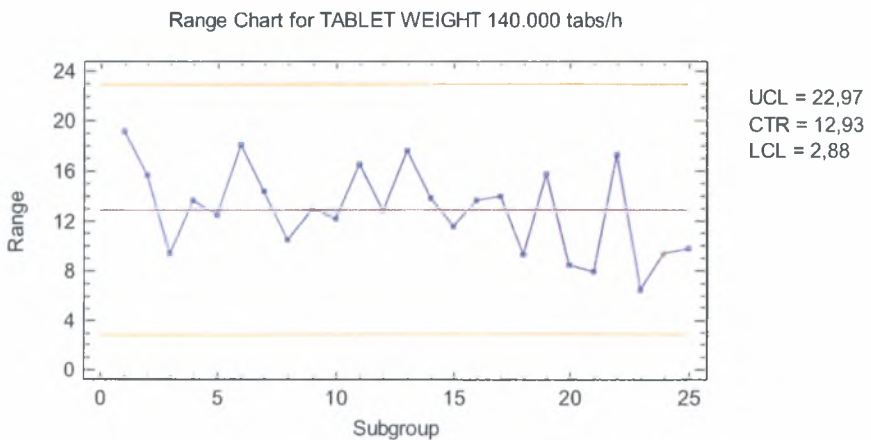
Σχήμα 5-32: X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 140.000 tabs/h

Από το X-chart παρατηρούμε άμεσα ότι υπάρχει παραβίαση των control limits. Μια καλύτερη εικόνα της διεργασίας όμως μπορούμε να αποκτήσουμε εξετάζοντας το X-Chart σε zone format.



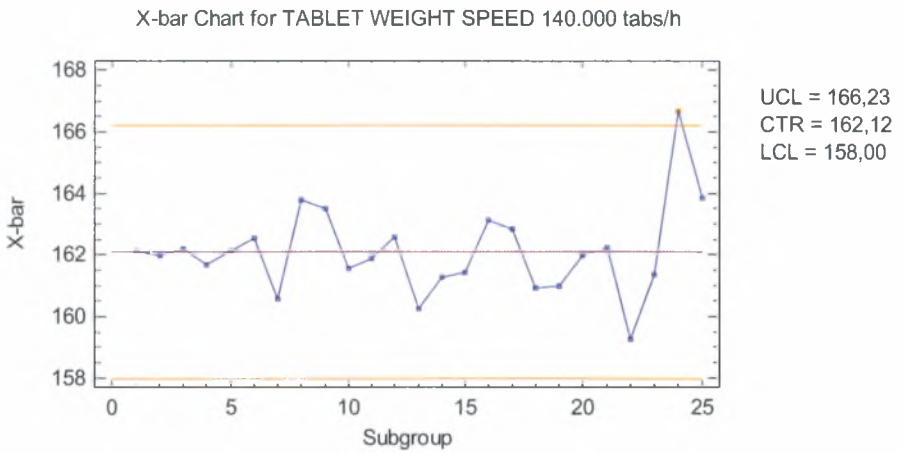
Σχήμα 5-33: X-bar Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 140.000 tabs/h (zone format)

Το X-chart σε zone format αποκαλύπτει μια μη σταθερή διεργασία δεδομένου ότι αρκετά δεδομένα βρίσκονται εκτός των inner, outer warning limits και control limits. Επίσης σημειώνεται ένα out of control signal γεγονός στο τέλος της δοκιμής. Στη συνέχεια κατασκευάζεται το R-Chart και το S-Chart για διευκρινιστεί περαιτέρω αυτή η συμπεριφορά του βάρους των δισκίων .



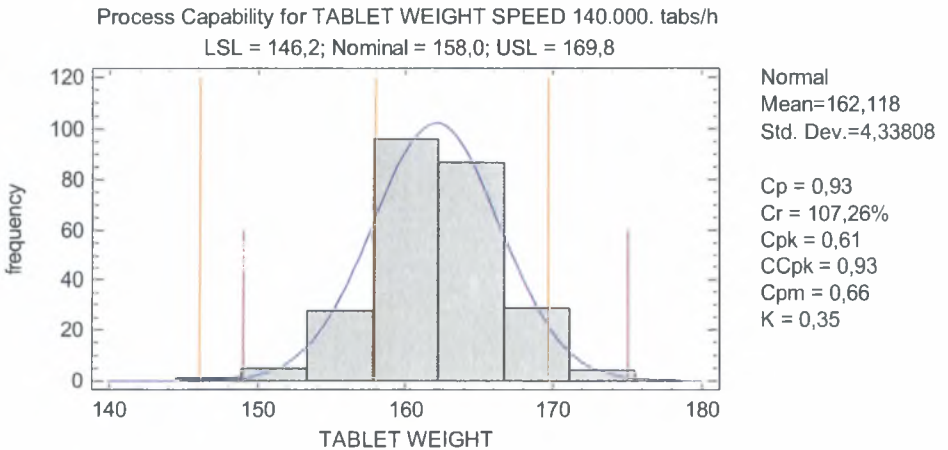
Σχήμα 5-34: R-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 140.000 tabs/h

Στο R-Chart δεν σημειώνεται παραβίαση των control limits αλλά το εύρος του βάρους των παραγόμενων δισκίων είναι αρκετά μεγάλο σε όλη τη διάρκεια της δοκιμής.



Σχήμα 5-35: S-Chart δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 140.000 tabs/h

Τα δεδομένα εμφανίζουν μεγάλη διακύμανση, ξεπερνούν τα control limits επιβεβαιώνοντας και τα αποτελέσματα του R-Chart. Η συμπεριφορά αυτή όμως είναι αναμενόμενη διότι η μηχανή λειτουργεί σε υψηλή ταχύτητα. Ο υπολογισμός των δεικτών επίδοσης της διεργασίας θα δώσει μια ολοκληρωμένη εικόνα για την δοκιμή στην ταχύτητα των 140.000 tabs/h.



Σχήμα 5-36: Capability Plot δισκίων δοκιμής σε ταχύτητα 140.000 tabs/h

Από το capability plot φαίνεται ότι η διεργασία βρίσκεται σε αυτή την ταχύτητα λειτουργίας είναι εκτός στόχου εμφανώς μετατοπισμένη προς το άνω όριο των προδιαγραφών. Το μέσο της διεργασίας βρίσκεται κατά 35% εκτός του μέσου των προδιαγραφών. Η διεργασία παράγει προϊόντα εκτός προδιαγραφών σε ποσοστό της τάξης του 3.44% ενώ ο δείκτης  $C_p$  είναι μη αποδεκτός. Συνοπτικά όλα τα αποτελέσματα της ανάλυσης για την δοκιμή της μηχανής σε ταχύτητα 140.000 tabs/h δίνονται στον πίνακα 19.

<b>ΔΟΚΙΜΗ ΣΕ ΤΑΧΥΤΗΤΑ 100.000 tabs/h</b>	
Subgroups	25
Subgroups size	10
Process mean	162.11
Process sigma	4.33
Type of distribution fitted to data	Normal
<b>X-chart</b>	
UCL	166.10
CL	162.18
LCL	158.134
<b>R-chart</b>	
UCL	22.97
CL	12.92
LCL	158.13
<b>S-Chart</b>	
UCL	7.24
CL	4.21
LCL	1.19
<b>Process Capability Indices</b>	
$C_p$	0.93
$C_{pk}$	0.61
$C_{pk(upper)}$	0.61
$C_{pk(lower)}$	1.26
$C_{pm}$	0.66
<b>Calculated factors</b>	
% beyond specs	3.44
DPM	34408
k	0.35
$C_R$	97.27

Πίνακας 5-19: Συνοπτικά αποτελέσματα για δοκιμή σε ταχύτητα 140.000 tabs/h

Η λειτουργία της μηχανής σε ταχύτητα 140.000 tabs/h δεν μπορεί να συμπεριληφθεί στο αποδεκτό εύρος λειτουργίας της μηχανής καθώς παράγει αρκετά προϊόντα εκτός προδιαγραφών ενώ εμφανίζεται σαφώς ότι η διεργασία είναι in an out of control state.

## 5.9 Συμπεράσματα

Με την ολοκλήρωση των δοκιμών και την στατιστική επεξεργασία των δεδομένων προτείνονται τα εξής:

- Εύρος λειτουργίας της μηχανής: 60.000 – 120.000 tabs/h.
- Επανεξέταση των ταχυτήτων 40.000 και 140.000 tabs/h για διαφορετικό προϊόν.
- Προτιμότερες ταχύτητες λειτουργίας από 80.000 έως 120.000 tabs/h.
- Η εμφάνιση της διακύμανσης στο βάρος των παραγόμενων δισκίων στις ταχύτητες από 60.000-120.000 tabs/h μπορεί να αποδοθεί σε μηχανικά μέρη της μηχανής και πρέπει να λαμβάνονται τα παρακάτω μέτρα κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας
  - ✓ Η υπερβολική σύσφιξη και ή έλλειψη ευθυγράμμισης οδηγούν σε μεγάλες αποκλίσεις στην ομοιομορφία του βάρους των δισκίων κατά την παραγωγική διαδικασία. Η σύσφιξη και η ευθυγράμμιση των έκκεντρων οφείλεται να εξετάζετε περιοδικά.
  - ✓ Η κατάσταση των έκκεντρων των κάτω εμβόλων πρέπει να εξετάζεται περιοδικά προκειμένου να επιβεβαιώνεται ότι προωθούν το υλικό στην κοιλότητα της μήτρας κάτω από την επιφάνεια της έδρας των μητρών.
  - ✓ Τόσο η κατάσταση όσο και η θέση του αποφλοιωτή του υλικού σε περίσσεια πρέπει να εξετάζονται περιοδικά για να διασφαλίζεται ότι βρίσκεται ορθά τοποθετημένος στο επίπεδο της έδρας των μητρών για την απόξυση.
  - ✓ Διαφορετικά είδη πτερυγίων τροφοδοσίας μπορεί να χρησιμοποιηθούν για να αυξήσουν τη ροή του υλικού (π.χ. πτερύγια με κυκλικό τελείωμα).
  - ✓ Η ποσότητα ανακυκλοφορίας υλικού πρέπει να διατηρείται σε μια σταθερή τιμή για σταθερή ροή και ικανοποιητικό γέμισμα. Υπερβολική ανακυκλοφορία υλικού οδηγεί σε συγκέντρωση υλικού σε ορισμένα σημεία του καναλιού και μείωση του μεγέθους των κόκκων της σκόνης. Επίσης στο κανάλι ανακυκλοφορίας δεν θα πρέπει να υπάρχουν κομμάτια από σπασμένα δισκία.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6<sup>0</sup>: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΤΗΣ ΕΓΚΥΡΟΤΗΤΑΣ ΜΙΑΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑΣ (RETROSPECTIVE VALIDATION)

### 6.1 Εισαγωγή

Στις μέρες μας, όλες οι ελεγκτικές Αρχές απαιτούν από τις βιομηχανίες φαρμάκων να έχουν επικυρωμένες ως προς την αξιοπιστία τους, όλες τις διεργασίες που πραγματοποιούν κατά την παραγωγή προϊόντος. Η επικύρωση της αξιοπιστίας μιας διεργασίας (process validation), ορίζεται ως η έγγραφη τεκμηρίωση μέσω προγραμματισμένων ενεργειών που παρέχει ένα υψηλό βαθμό διασφάλισης, ότι μια συγκεκριμένη διεργασία θα παράγει συνεχώς ένα προϊόν, το οποίο θα ικανοποιεί συγκεκριμένες προδιαγραφές. Για καινούρια προϊόντα, η διαδικασία αυτή αποτελεί ένα ακέραιο κομμάτι κατά την προσπάθεια ανάπτυξης του προϊόντος ενώ για τα προϊόντα που είναι ήδη εισηγμένα στην παραγωγική διαδικασία απαιτείται η πραγματοποίηση αυτής της διαδικασίας. Οι αρχές των Η.Π.Α. (Food & Drug Administration) έχουν εκδώσει κατευθυντήριες γραμμές με τις οποίες μπορούν να διεξαχθούν οι μελέτες αυτές και επιβάλλουν τη χρήση αυτών από τις βιομηχανίες φαρμάκων. [61]

Οι βιομηχανίες φαρμάκων ελέγχονται με βάση αυτά τα πρότυπα και αυτές που δεν τα ικανοποιούν δεν παίρνουν την απαιτούμενη έγκριση για την εισαγωγή των προϊόντων στην παραγωγική τους διεργασία. Πρόσφατες στατιστικές έρευνες δείχνουν ότι η έλλειψη process validation βρίσκεται μέσα στην πρώτη δεκάδα των λόγων άρνησης έγκρισης ένταξης προϊόντων στην παραγωγική διαδικασία από τις Αρχές των Η.Π.Α. Μια ασφαλής μέθοδος από τις εταιρίες είναι να αναγνωρίσουν ποιό από τα προϊόντα που κυκλοφορούν στην αγορά για αρκετό χρονικό διάστημα δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και χρησιμοποιώντας τον πλούτο των πληροφοριών που προέρχονται από τους ελέγχους που γίνονται κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας να αποδείξουν ότι οι μέθοδοι που χρησιμοποιούν για την παρασκευή του προϊόντος είναι αξιόπιστοι. Αυτή η στρατηγική αποκαλείται αναδρομικός έλεγχος και επικύρωση της εγκυρότητας μιας διεργασίας (retrospective validation). [61]



## 6.2 Κριτήρια επιλογής προϊόντος

Ένα από τα βασικότερα κριτήρια προκειμένου ένα προϊόν να επιλεγεί για retrospective validation, είναι το προϊόν να προέρχεται από μια διεργασία η οποία δεν παρουσιάζει διαφοροποιήσεις ως προς τον τρόπο παρασκευής για ένα χρονικό διάστημα. Κατά συνέπεια, πρέπει να καταρτιστεί ένα σύντομο ιστορικό αλλαγών σε περίπτωση που υπάρχουν στην παραγωγική διεργασία του προϊόντος. Στη συνέχεια πρέπει να καθοριστεί ένα χρονικό διάστημα για την διεξαγωγή της μελέτης το οποίο να περιλαμβάνει τις 20 – 30 τελευταίες παρτίδες που παρασκευάστηκαν. Προϊόντα στα οποία δεν υπάρχουν αλλαγές στην διεργασία παρασκευής τους στο χρονικό διάστημα αυτό, είναι ικανά να μελετηθούν. Ο κανόνας των 20 – 30 παρτίδων προέρχεται από τη λογική των διαγραμμάτων ελέγχου, τα οποία απαιτούν την εξέταση 20 – 30 σημείων προκειμένου να καθορίσουν αν μια διεργασία είναι εντός στατιστικού ελέγχου, καθιστώντας της με τον τρόπο αυτό σταθερή και αξιόπιστη. [61]

Από τη στιγμή που ικανοποιείται το παραπάνω κριτήριο, ο αριθμός των παρτίδων που τελικά θα επιλεγεί για ένα προϊόν που βρίσκεται υπό μελέτη είναι κατά κάποιο τρόπο «αυθαίρετος» αφού δεν υπάρχει εξαρχής ένας «σωστός» αριθμός για όλα τα προϊόντα. Ο ιδανικός αριθμός παρτίδων που θα μελετηθεί είναι αυτός που θεωρητικά θα επιτρέψει να εξεταστούν όλες οι μεταβλητές τις υπό μελέτη διεργασίας. Ως μεταβλητές τις διεργασίας εννοούνται: οι πρώτες ύλες που προέρχονται από διαφορετικούς αλλά εγκεκριμένους προμηθευτές, η εισαγωγή στην διεργασία διαφορετικού εξοπλισμού με την ίδια αρχή λειτουργίας, οι διαφορετικοί χειριστές του εξοπλισμού κτλ. Ένα ακόμα βήμα για την επιλογή ενός προϊόντος για retrospective validation είναι να εξεταστούν οι πιθανές αλλαγές που σημειώθηκαν στην παραγωγική διαδικασία των 20 – 30 παρτίδων που μελετώνται προκειμένου να αναγνωριστεί εάν και κατά πόσο τα δεδομένα που προκύπτουν από το δείγμα αυτό, είναι συγκρίσιμα με τρόπο που αποτελούν ένα αξιόπιστο δείγμα για την διεξαγωγή συμπερασμάτων για την αξιοπιστία της υπό μελέτη μεθόδου. Γενικότερα λοιπόν, κατά τη διάρκεια κατάρτισης του ιστορικού των αλλαγών μιας διεργασίας θα πρέπει να συνυπολογιστούν όλοι οι παράγοντες που αναφέρονται παρακάτω:

- Αλλαγές στην φόρμουλα του προϊόντος ενός ή περισσότερων δραστικών ουσιών ή εκδόχων.
- Εισαγωγή ενός νέου μη ισοδύναμου μηχανήματος από κάθε πλευρά σε σχέση με αυτό που χρησιμοποιούνταν.
- Αλλαγές στην μέθοδο της παρασκευής που μπορεί να επηρεάσουν τα χαρακτηριστικά του προϊόντος.
- Αλλαγές στην παραγωγική μονάδα.

Τέλος ένα ακόμα βήμα που πρέπει να συνυπολογιστεί είναι το αν και κατά πόσο, το προϊόν που αξιολογείται θα έχει εμπορική αξία στο μέλλον και πρόκειται να διατηρηθεί στην αγορά ή πρόκειται να αποσυρθεί προκειμένου να ανασχηματιστεί. Όλα τα παραπάνω περιγράφονται σχηματικά στο σχήμα που ακολουθεί. [61]

### **6.3 Συγκρότηση ομάδας για διεξαγωγή retrospective validation**

Καθοριστικός παράγοντας για την διεξαγωγή ενός ολοκληρωμένου retrospective validation είναι η κατάρτιση του κατάλληλου ελεγκτικού μηχανισμού από πλευράς του έμψυχου δυναμικού. Επειδή τα προϊόντα που εξετάζονται κυκλοφορούν στην αγορά, το προσωπικό τόσο το Τμήμα Διασφάλισης Ποιότητας όσο και το Τμήμα της Παραγωγής αναμένεται να έχει σημαντική συνεισφορά στην διεξαγωγή της μελέτης. Ειδικά σε ότι αφορά το retrospective validation συνίσταται ένα από τα άτομα αυτά να είναι επικεφαλής το όλου εγχειρήματος. Το Τμήμα Έρευνας και Ανάπτυξης εμπλέκεται επίσης, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που παρατηρούνται αλλαγές στη διεργασία. Καταρτίζοντας κατά συνέπεια μια ομάδα αποτελούμενη από όλα τα παραπάνω Τμήματα όλες οι απαραίτητες πληροφορίες μπορούν να συλλεχθούν, να αξιολογηθούν και εμπεριστατωμένα να διεξαχθεί η απαραίτητη μελέτη για την επικύρωση της αξιοπιστίας μιας διεργασίας. [61]

### **6.4 Κρίσιμα βήματα της υπό μελέτη διεργασίας και έλεγχου**

Τα κρίσιμα βήματα μιας διεργασίας είναι όλες εκείνες οι λειτουργίες που εκτελούνται κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας, οι οποίες μπορούν να επιφέρουν διακυμάνσεις στην ποιότητα του τελικού προϊόντος αν δεν ελεγχθούν κατάλληλα. Για κάθε προϊόν που μελετάται πρέπει να δημιουργηθεί μια λίστα που να περιέχει τα βήματα αυτά και στη συνέχεια να διεξαχθεί μια προσεκτική ανάλυση. Κατά τον ίδιο

τρόπο ποσοτικοί in – process έλεγχοι και έλεγχοι στο τελικό προϊόν πρέπει να αναγνωριστούν και να διεξαχθούν. Ένα διάγραμμα ροής μιας διεργασίας παρέχει όλα τα απαραίτητα αυτά στοιχεία. Ιδιαίτερα σε ότι αφορά διεργασίες με πολλαπλά βήματα τα διαγράμματα ροής διευκολύνει την πλήρη παραμετροποίηση της διεργασίας.

## **6.5 Retrospective validation επιλεγμένου προϊόντος**

### **6.5.1 Συλλογή και στατιστική επεξεργασία δεδομένων**

Ένα ακόμα πεδίο στο οποίο βρίσκεται άμεση εφαρμογή ο Στατιστικός Έλεγχος Διεργασιών (SPC) στη βιομηχανία φαρμάκων αποτελεί, η αναδρομική επικύρωση της αξιοπιστίας μιας διεργασίας για την παραγωγή ενός προϊόντος εντός προδιαγραφών. Στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία παρουσιάζεται μια τέτοια μελέτη για ένα προϊόν, μέσω στατιστικής επεξεργασίας των ποιοτικών του χαρακτηριστικών, σε διάφορα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας.

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν μελετώντας τις 35 τελευταίες παρτίδες ενός φαρμάκου, το οποίο παράγεται από μια διεργασία, η οποία δεν παρουσιάζει διαφοροποιήσεις ως προς τον τρόπο παρασκευής για αρκετό χρονικό. Οι τιμές των δεδομένων που επεξεργάζονται Στατιστικά και παρουσιάζονται στην συνέχεια είναι οι μέσες τιμές των ποιοτικών χαρακτηριστικών του προϊόντος έτσι όπως αυτές προέκυψαν μέσα από τις αναλύσεις που έγιναν για κάθε ένα από αυτά κατά τα διάφορα στάδια παρασκευής της κάθε παρτίδας. Το προϊόν που εξετάζεται παράγεται μέσω μιας διεργασίας που περιλαμβάνει τα εξής βασικά στάδια:

- Ζύμωση
- Ξήρανση
- Κοκκοποίηση
- Δισκιοποίηση
- Επικάλυψη
- Ενκαψυλίωση

Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του προϊόντος που εξετάζονται στα διάφορα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας είναι τα εξής:

- % ASSAY
- % LOD (Loss on Drying)
- % Dissolution στις 24 ώρες
- % COU (Content Uniformity)
- Μέσω βάρους με κάψουλα (Average capsule weight)

Στον πίνακα 6-1 φαίνονται όλες οι προδιαγραφές (specification limits) για τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη προϊόντος .

<b>ΠΟΙΟΤΙΚΟ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ</b>	<b>ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ</b>
% ASSAY	95 – 105 %
% LOD	2,0 – 5,0 5
% DISOLUTION 24h	> 80 %
% COU	85 – 115 %
AVERAGE WEIGHT WITH CAPSULE	386,7 – 449,4 mgr

Πίνακας 6-1: Όρια προδιαγραφών ποιοτικών χαρακτηριστικών

Τα δεδομένα που προέκυψαν αξιοποιήθηκαν στατιστικά ως εξής:

- Έλεγχος προσαρμογής των δεδομένων στην Κανονική Κατανομή.
- Κατασκευή διαγραμμάτων ελέγχου X-Chart .
- Εφαρμογή κανόνων για την αναγνώριση ύπαρξης ειδικών ακολουθιών σημείων (patterns).
- Υπολογισμός δεικτών επίδοσης διεργασιών και κατασκευή διαγραμμάτων (Process Capability Indices και Capability Plots).

Στην παρούσα φάση και για λόγους συντομίας δεν θεωρείται σκόπιμο να αναπαραχθούν όλες οι μέθοδοι και οι τύποι που χρησιμοποιήθηκαν για την πραγματοποίηση των παραπάνω σταδίων διότι έχουν ήδη αναφερθεί αναλυτικά στο κεφάλαιο όπου προσδιορίζεται το εύρος λειτουργίας μιας μηχανής παραγωγής δισκίων. Τέλος, στην παρούσα ανάλυση οι υπολογισμοί των στατιστικών μεγεθών και τα διαγράμματα, υπολογίστηκαν και κατασκευαστικά αντίστοιχα με τη βοήθεια του στατιστικού πακέτου STATGRAPHICS CENTURION XV.

### 6.5.2 Διεξαγωγή retrospective validation επιλεγμένου προϊόντος

Τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν από τις 35 παρτίδες προϊόντος που μελετήθηκαν παρατίθενται στον πίνακα 6-2.

ΠΑΡΤΙΔΕΣ	%ASSAY	%LOD	%DISSOLUTION	%COU	AVG WEIGHT FINAL CAPSULE
1	100,4	3,51	89,42	98,02	321,5
2	101,4	3,24	86,73	99,98	323,7
3	99,7	2,67	89,08	97,89	321,7
4	99,5	2,62	87,82	98,43	318,9
5	99,9	2,95	87,4	99,9	327,1
6	104,1	3,51	90,2	97,5	326,3
7	98,9	3,21	91,94	99,5	321,4
8	102,6	3,01	88,7	100,4	321,3
9	101,5	4,03	88,6	98,3	321,9
10	101	3,8	88,2	96,97	323
11	97,4	3,19	88,27	96,78	320,7
12	100,6	3,74	86,21	101,6	321,2
13	99,8	4,88	87,57	96,13	322,7
14	98,3	2,96	88,54	101,7	319,4
15	99,8	3,19	91,13	101,3	321,9
16	100,2	4,27	91,6	98,73	321,7
17	99,8	3,82	90,65	101,1	324,8
18	101	3,54	89,52	99,53	323
19	101,6	3,37	90,8	100,2	322,1
20	99,7	3,49	89,34	98,98	324
21	100	2,35	89,77	100,5	321,4
22	97,7	4,39	87,68	98,18	327,6
23	100	3,74	87,96	102,9	325,6
24	100,3	2,17	87,29	101,8	319,9
25	103	2,06	90,71	100,1	322,3
26	100,6	5,12	89,98	100,3	323,6
27	99,2	2,56	86,69	99,17	322,2
28	96,1	3,16	88,88	99,33	320,4
29	99,2	4,96	90,44	96,57	321,7
30	102,8	4,11	89,63	99,6	322,1
31	102,1	2,94	88,59	99,56	322,5
32	96,9	4,54	88,04	102,8	323,8
33	100,9	3,51	87,41	99,46	320,7
34	99,9	2,75	88,35	100,2	320
35	101,4	3,75	88,04	101,1	320,6

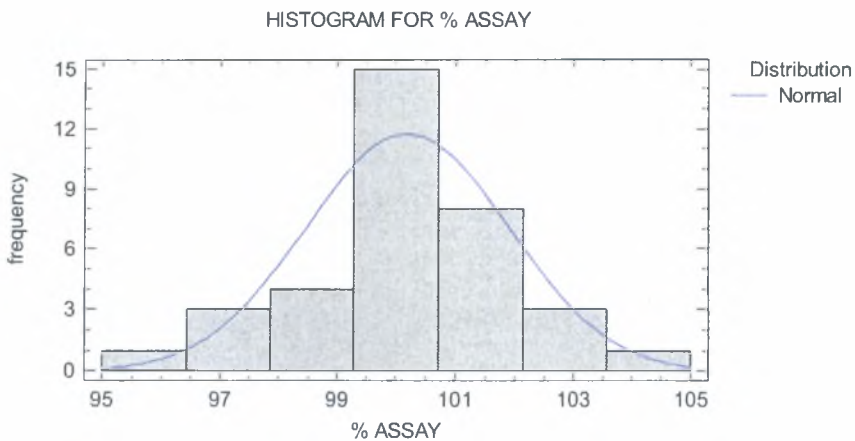
Πίνακας 6-2: Δεδομένα ποιοτικών χαρακτηριστικών για retrospective validation

Ένα από τα βασικότερα ποιοτικά χαρακτηριστικά του προϊόντος είναι το % assay που προσδιορίζεται στο τελικό προϊόν. Με τη βοήθεια αυτού του δείκτη πραγματοποιείται ποσοτικά ο έλεγχος ταυτοποίησης. Αρχικά στην πραγματοποιούμε έλεγχο προσαρμογής των δεδομένων στην κανονική κατανομή με έλεγχο  $X^2$  (Chi – squared test). Τα αποτελέσματα του ελέγχου φαίνονται στο πίνακα 6-3

LIMITS	OBSERVED FREQUENCY	EXPECTED FREQUENCY	CHI-SQUARED
$X \leq 97,5931$	3	2,19	0,30
$97,5931 < X \leq 98,246$	1	2,19	0,64
$98,246 < X \leq 98,6937$	1	2,19	0,64
$98,6937 < X \leq 99,0555$	1	2,19	0,64
$99,0555 < X \leq 99,3714$	2	2,19	0,02
$99,3714 < X \leq 99,6608$	1	2,19	0,64
$99,6608 < X \leq 99,9352$	7	2,19	10,59
$99,9352 < X \leq 100,203$	3	2,19	0,30
$100,203 < X \leq 100,47$	2	2,19	0,02
$100,47 < X \leq 100,745$	2	2,19	0,02
$100,745 < X \leq 101,034$	3	2,19	0,30
$101,034 < X \leq 101,35$	0	2,19	2,19
$101,35 < X \leq 101,712$	4	2,19	1,50
$101,712 < X \leq 102,16$	1	2,19	0,64
$102,16 < X \leq 102,813$	2	2,19	0,02
$X > 102,813$	2	2,19	0,02
<b>Chi-squared: 18,4858</b>		<b>P-value: 0,139931</b>	

Πίνακας 6-3: Έλεγχος προσαρμογής ποιοτικού χαρακτηριστικού % assay

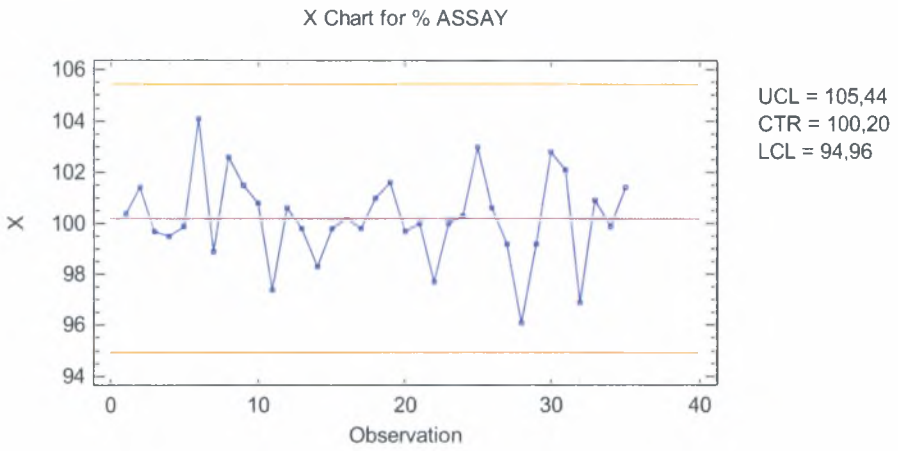
Τα αποτελέσματα του ελέγχου δείχνουν με επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=0.05$  ότι τα δεδομένα προέρχονται από Κανονική Κατανομή. Κατά συνέπεια το % assay κατανέμεται ως εξής:  $X \sim N(100.20, 1.70)$ . Στο σχήμα 1 φαίνεται το ιστόγραμμα για το % assay.



Σχήμα 6-1: Ιστόγραμμα ποιοτικού χαρακτηριστικού % assay

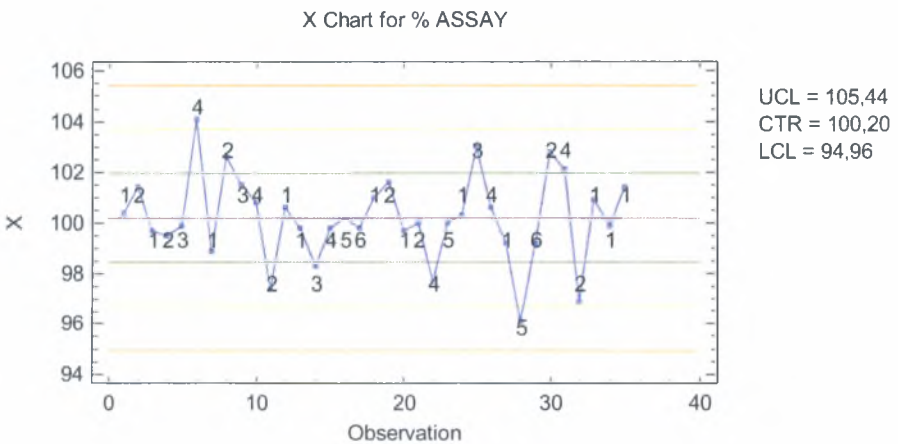


Στη συνέχεια κατασκευάζεται το X-Chart



Σχήμα 6-2: X-chart του ποιοτικού χαρακτηριστικού % assay

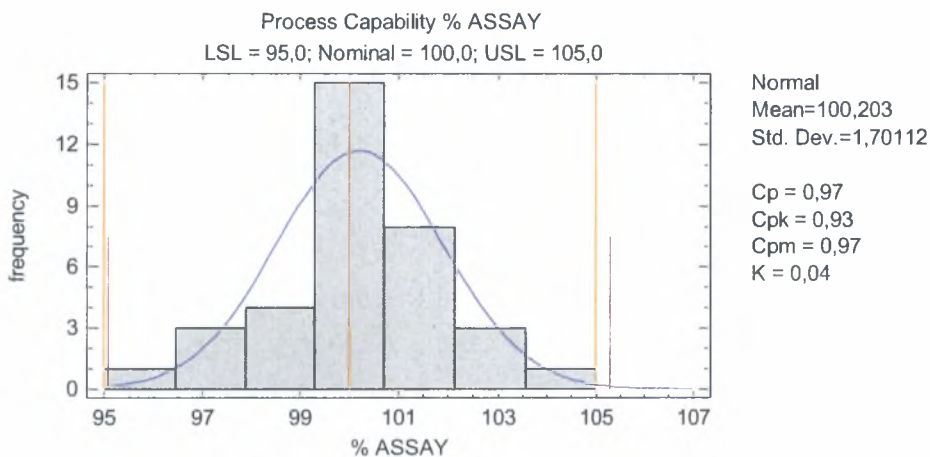
Το % assay στο σύνολο των παρτίδων διατηρείται εντός των control limits. Μια λεπτομερέστερη ανάλυση όμως μπορεί να γίνει με το zone format του X-Chart.



Σχήμα 6-3: X-chart του ποιοτικού χαρακτηριστικού % assay (zone format)



Το X-Chart σε zone format δεν δίνει κάποιο out of control signal ενώ από σύνολο των παρτίδων ελάχιστες βρίσκονται εκτός των outer warning limits και όλες εντός των control limits. Γενικά μπορεί να θεωρηθεί ότι η διαδικασία βρίσκεται in a control state. Ο υπολογισμός των δεικτών επίδοσης διεργασιών δίνει μια καλύτερη εικόνα για την απόδοση της διεργασίας.



Σχήμα 6-4: Capability plot του ποιοτικού χαρακτηριστικού % assay

Τα δεδομένα για το % assay βρίσκονται εντός των ορίων προδιαγραφών. Μάλιστα εμφανίζονται ομοιόμορφα κατανεμημένα γύρω από την τιμή στόχο της διεργασίας. Η τιμή του δείκτη  $C_p$  όμως, προσεγγίζει οριακά την μονάδα και κατά συνέπεια η διεργασία θεωρείται μη ικανή. Στο στάδιο αυτό χρειάζεται αναθεώρηση του αρχικού σχεδιασμού. Πρέπει άμεσα να ελεγχθεί ο προμηθευτής του API και να γίνει λεπτομερέστερος έλεγχος τόσο στο αρχικό στάδιο της Ζύμωσης όσο και το στάδιο της δισκιοποίησης. Απαιτείται άμεσος έλεγχος των επόμενων παρτίδων για το συγκεκριμένο ποιοτικό χαρακτηριστικό. Ο έλεγχος για το % assay συνοψίζεται στον πίνακα 6-4.

% ASSAY	
Process mean	100,20
Process sigma	1,70
X-chart	
UCL	105,44
CL	100.20
LCL	94,96
Process Capability Indices	
$c_p$	0,97
$c_{pk}$	0,93
$c_{pk(upper)}$	0,93
$c_{pk(lower)}$	1
$c_{pm}$	0,9

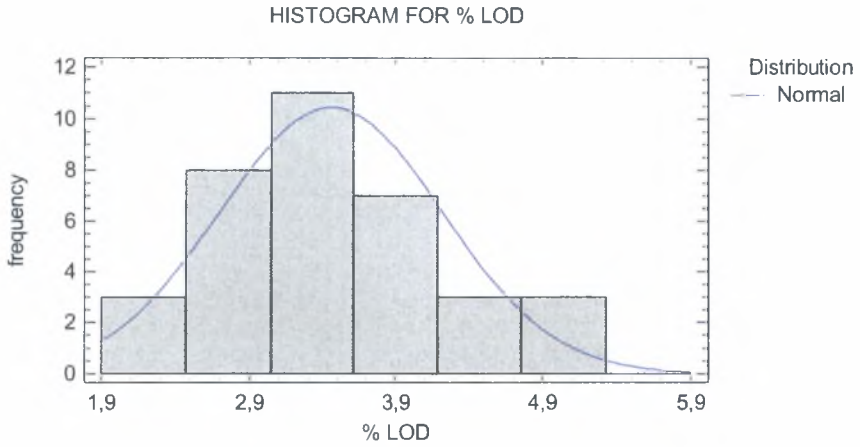
Πίνακας 6-4: Συγκεντρωτικός πίνακας ποιοτικού χαρακτηριστικού assay

Στη συνέχεια εξετάζεται το % LOD. Αρχικά κάνουμε έλεγχο προσαρμογής των δεδομένων στην Κανονική Κατανομή με έλεγχο  $X^2$  (Chi – squared test). Τα αποτελέσματα του ελέγχου φαίνονται στο πίνακα 6-5

LIMITS	OBSERVED FREQUENCY	EXPECTED FREQUENCY	CHI-SQUARED
$X \leq 2,28978$	2	2,19	0,02
$2,28978 < X \leq 2,58266$	2	2,19	0,02
$2,58266 < X \leq 2,78353$	3	2,19	0,30
$2,78353 < X \leq 2,94582$	1	2,19	0,64
$2,94582 < X \leq 3,08755$	3	2,19	0,30
$3,08755 < X \leq 3,2174$	4	2,19	1,50
$3,2174 < X \leq 3,34052$	1	2,19	0,64
$3,34052 < X \leq 3,46057$	1	2,19	0,64
$3,46057 < X \leq 3,58063$	5	2,19	3,62
$3,58063 < X \leq 3,70375$	0	2,19	2,19
$3,70375 < X \leq 3,83359$	5	2,19	3,62
$3,83359 < X \leq 3,97532$	0	2,19	2,19
$3,97532 < X \leq 4,13761$	2	2,19	0,02
$4,13761 < X \leq 4,33848$	1	2,19	0,64
$4,33848 < X \leq 4,63136$	2	2,19	0,02
$X > 4,63136$	3	2,19	0,03
<b>Chi-squared: 16,6568</b>		<b>P-value: 0,215471</b>	

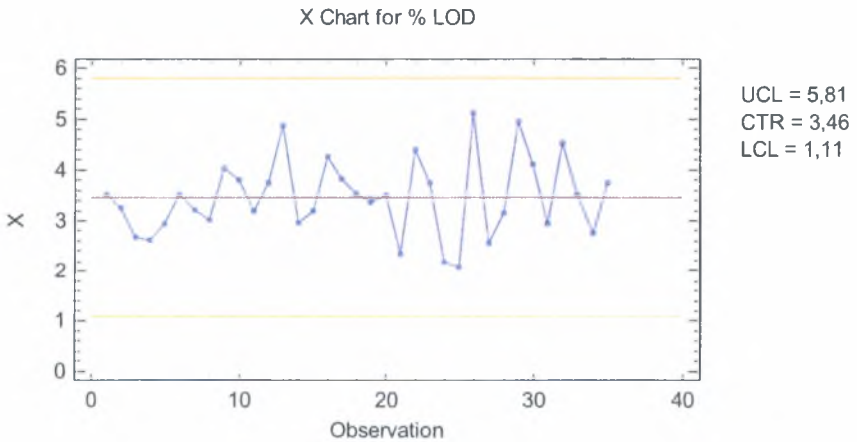
Πίνακας 6-5: Έλεγχος προσαρμογής του ποιοτικού χαρακτηριστικού

Τα αποτελέσματα του ελέγχου δείχνουν με επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=0.05$  ότι τα δεδομένα προέρχονται από Κανονική Κατανομή. Κατά συνέπεια το % LOD κατανέμεται ως εξής:  $X \sim N(3,36,0.76)$ . Στο σχήμα 6-5 φαίνεται το ιστόγραμμα για το % LOD.



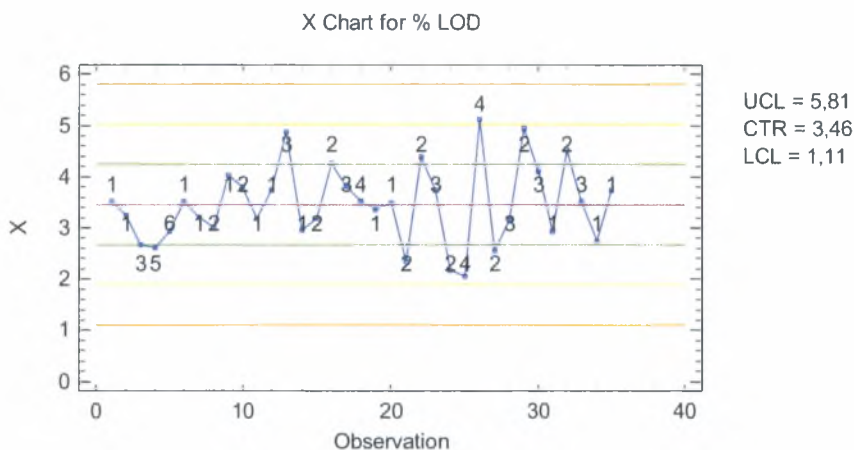
Σχήμα 6-5: Ιστόγραμμα του ποιοτικού χαρακτηριστικού % LOD

Στη συνέχεια κατασκευάζεται το X-Chart



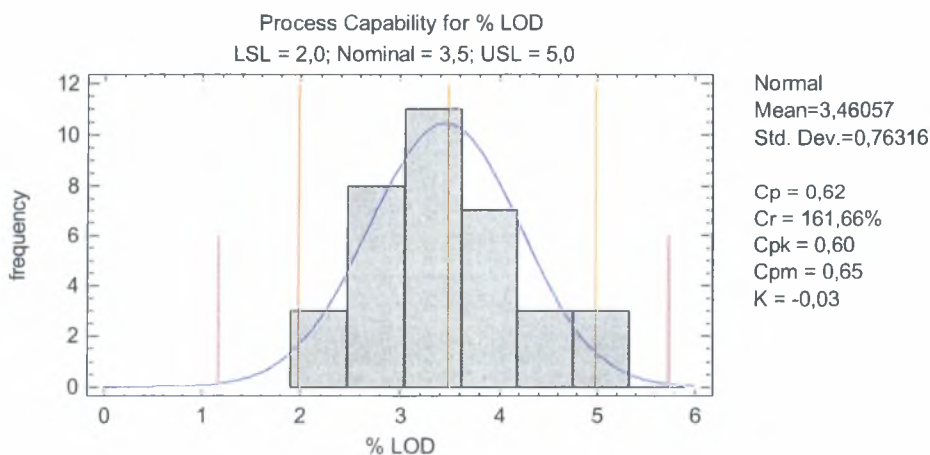
Σχήμα 6-6: X-chart του ποιοτικού χαρακτηριστικού % LOD

Το % LOD στο σύνολο των παρτίδων διατηρείται εντός των control limits. Μια λεπτομερέστερη ανάλυση όμως μπορεί να γίνει με το zone format του X-Chart.



Σχήμα 6-7: X-chart του ποιοτικού χαρακτηριστικού % LOD (zone format)

Το X-Chart σε zone format δεν δίνει κάποιο out of control signal ενώ από σύνολο των παρτίδων καμία δεν βρίσκεται εκτός των outer warning limits και όλες είναι εντός των control limits. Γενικά μπορεί να θεωρηθεί ότι η διαδικασία βρίσκεται in a control state. Ο υπολογισμός των δεικτών επίδοσης διεργασιών δίνει μια πληρέστερη εικόνα για την απόδοση της διεργασίας.



Σχήμα 6-8: Capability plot του ποιοτικού χαρακτηριστικού % LOD

Τα δεδομένα για το % LOD βρίσκονται εκτός των ορίων προδιαγραφών. Μάλιστα η διεργασία εμφανίζεται μετατοπισμένη προς το κάτω όριο προδιαγραφών. Η τιμή του δείκτη  $C_p$  βρίσκεται πολύ κάτω από τη μονάδα και κατά συνέπεια η διεργασία θεωρείται μη ικανή. Στο στάδιο αυτό χρειάζεται αναθεώρηση του αρχικού σχεδιασμού. Πρέπει άμεσα να ελεγχθεί το στάδιο της Ζύμωσης και της Ξήρανσης. Απαιτείται άμεσος έλεγχος των επόμενων παρτίδων για το συγκεκριμένο ποιοτικό χαρακτηριστικό. Ο έλεγχος για το % LOD συνοψίζεται στον πίνακα 6-6.

<b>% LOD</b>	
Process mean	3,36
Process sigma	0,76
<b>X-chart</b>	
UCL	5,81
CL	3,46
LCL	1,11
<b>Process Capability Indices</b>	
$C_p$	0,62
$C_{pk}$	0,60
$C_{pk(upper)}$	0,63
$C_{pk(lower)}$	0,60
$C_{pm}$	0,65

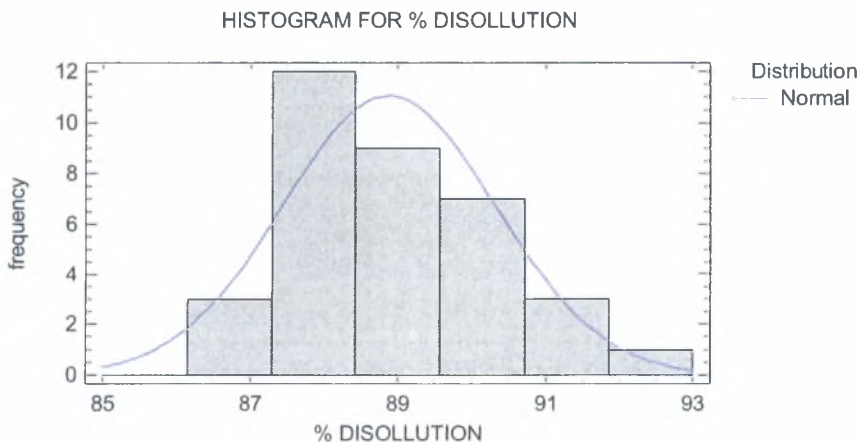
Πίνακας 6-6: Συγκεντρωτικός πίνακας ποιοτικού χαρακτηριστικού % LOD

Στη συνέχεια εξετάζεται το % Dissolution. Αρχικά κάνουμε έλεγχο προσαρμογής των δεδομένων στην Κανονική Κατανομή με έλεγχο  $X^2$  (Chi – squared test). Τα αποτελέσματα του ελέγχου φαίνονται στο πίνακα 6-7

LIMITS	OBSERVED FREQUENCY	EXPECTED FREQUENCY	CHI-SQUARED
$X \leq 86,671$	1	2,19	0,64
$86,671 < X \leq 87,2257$	2	2,19	0,02
$87,2257 < X \leq 87,6062$	4	2,19	1,50
$87,6062 < X \leq 87,9136$	2	2,19	0,02
$87,9136 < X \leq 88,182$	4	2,19	1,50
$88,182 < X \leq 88,428$	2	2,19	0,02
$88,428 < X \leq 88,6612$	3	2,19	0,30
$88,6612 < X \leq 88,8886$	2	2,19	0,02
$88,8886 < X \leq 89,116$	1	2,19	0,64
$89,116 < X \leq 89,3492$	1	2,19	0,64
$89,3492 < X \leq 89,5951$	2	2,19	0,02
$89,5951 < X \leq 89,8636$	2	2,19	0,02
$89,8636 < X \leq 90,1709$	1	2,19	0,64
$90,1709 < X \leq 90,5514$	2	2,19	0,02
$90,5514 < X \leq 91,1062$	3	2,19	0,30
$X > 91,1062$	3	2,19	0,30
<b>Chi-squared: 6,60016</b>		<b>P-value: 0,921565</b>	

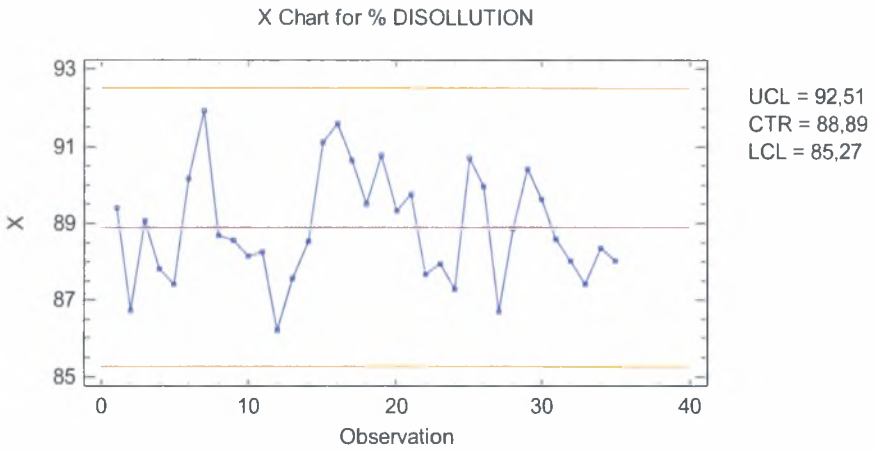
Πίνακας 6-7: Έλεγχος προσαρμογής του ποιοτικού χαρακτηριστικού % LOD

Τα αποτελέσματα του ελέγχου δείχνουν με επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=0.05$  ότι τα δεδομένα προέρχονται από Κανονική Κατανομή. Κατά συνέπεια το % dissolution κατανέμεται ως εξής:  $X \sim N(88.89, 1.45)$ . Στο σχήμα 10 φαίνεται το ιστόγραμμα για το % dissolution.



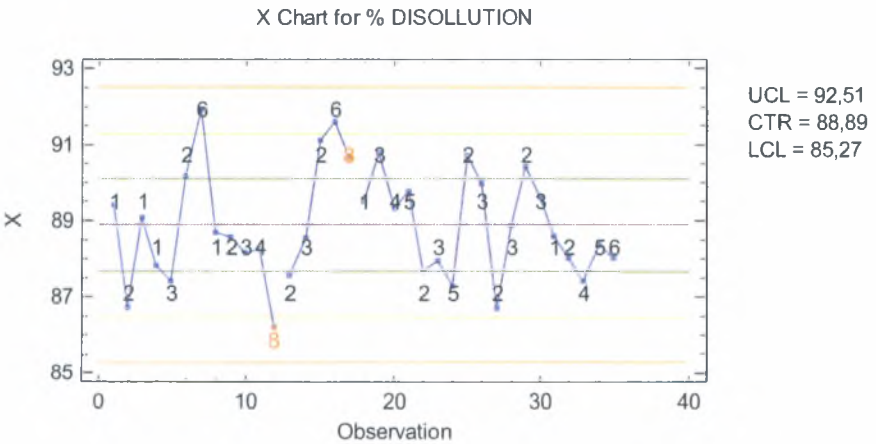
Σχήμα 6-9: Ιστόγραμμα του ποιοτικού χαρακτηριστικού % dissolution

Στη συνέχεια κατασκευάζεται το X-Chart



Σχήμα 6-10 : X-chart του ποιοτικού χαρακτηριστικού % dissolution

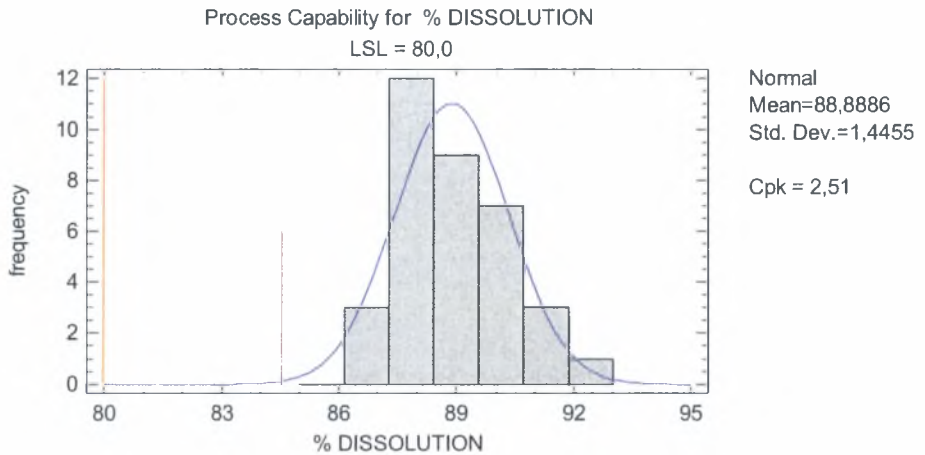
Το % dissolution στο σύνολο των παρτίδων διατηρείται εντός των control limits αλλά εμφανίζει μεγάλες αποκλίσεις ως προς την κεντρική γραμμή. Μια λεπτομερέστερη ανάλυση όμως μπορεί να γίνει με το zone format του X-Chart.



Σχήμα 6-11: X-chart του ποιοτικού χαρακτηριστικού % dissolution (zone format)



Το X-Chart σε zone format δίνει δύο out of control signals. Γενικά μπορεί να θεωρηθεί ότι η διαδικασία βρίσκεται in an out of control state. Ο υπολογισμός των δεικτών επίδοσης διεργασιών δίνει μια πληρέστερη εικόνα για την απόδοση της διεργασίας.



Σχήμα 6-12: Capability plot του ποιοτικού χαρακτηριστικού % dissolution

Τα δεδομένα για το % dissolution βρίσκονται εντός των ορίων προδιαγραφών. Η τιμή του δείκτη  $C_{pk}$  είναι πολύ ικανοποιητική κατά συνέπεια η διεργασία θεωρείται ικανή.

% DISSOLUTION	
Process mean	8,89
Process sigma	1,45
X-chart	
UCL	92,51
CL	88,89
LCL	85,26
Process Capability Indices	
$C_{pk}$	2,51
$C_{pk(lower)}$	2,51

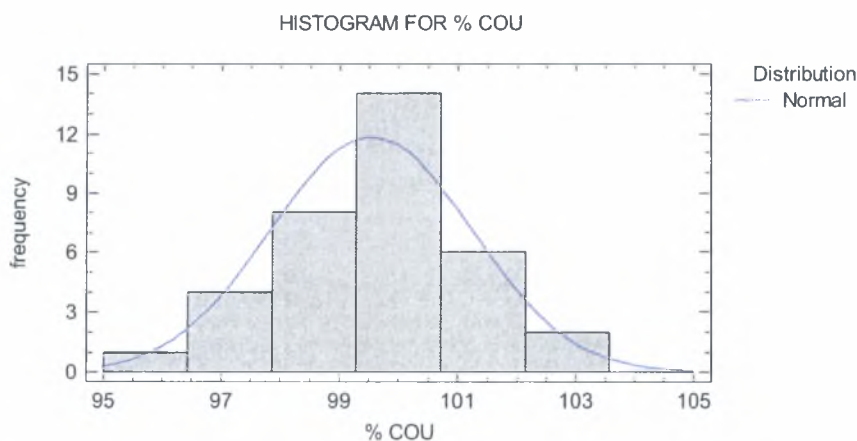
Πίνακας 6-8: Συγκεντρωτικός πίνακας ποιοτικού χαρακτηριστικού % dissolution

Στη συνέχεια εξετάζεται το % COU. Αρχικά κάνουμε έλεγχο προσαρμογής των δεδομένων στην Κανονική Κατανομή με έλεγχο  $\chi^2$  (Chi – squared test). Τα αποτελέσματα του ελέγχου φαίνονται στο πίνακα 6-9

LIMITS	OBSERVED FREQUENCY	EXPECTED FREQUENCY	CHI-SQUARED
$X \leq 96,9681$	3	2,19	0,3
$96,9681 < X \leq 97,6147$	2	2,19	0,02
$97,6147 < X \leq 98,0582$	2	2,19	0,02
$98,0582 < X \leq 98,4165$	2	2,19	0,02
$98,4165 < X \leq 98,7294$	1	2,19	0,64
$98,7294 < X \leq 99,016$	2	2,19	0,02
$99,016 < X \leq 99,2878$	1	2,19	0,64
$99,2878 < X \leq 99,5529$	4	2,19	1,50
$99,5529 < X \leq 99,8179$	2	2,19	0,02
$99,8179 < X \leq 100,09$	3	2,19	0,30
$100,09 < X \leq 100,376$	3	2,19	0,30
$100,376 < X \leq 100,689$	2	2,19	0,02
$100,689 < X \leq 101,048$	0	2,19	2,19
$101,048 < X \leq 101,491$	3	2,19	0,30
$101,491 < X \leq 102,138$	3	2,19	0,30
$X > 102,138$	2	2,19	0,02
<b>Chi-squared: 6,59979</b>		<b>P-value: 0,921583</b>	

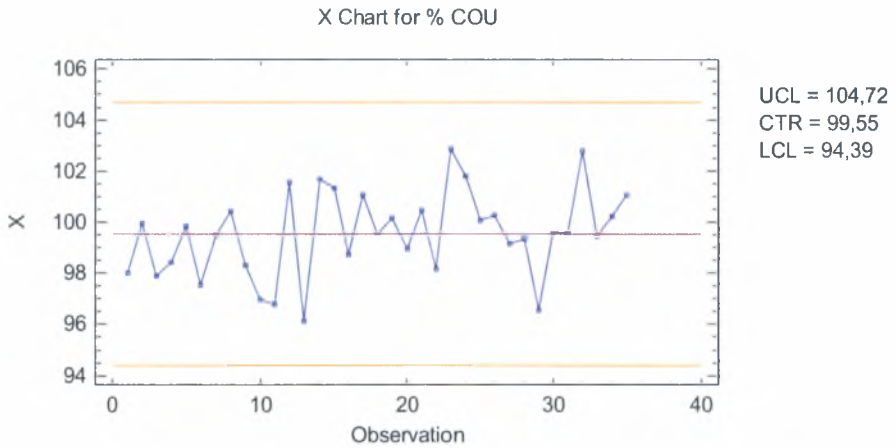
Πίνακας 6-10: Έλεγχος προσαρμογής του ποιοτικού χαρακτηριστικού % COU

Τα αποτελέσματα του ελέγχου δείχνουν με επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=0.05$  ότι τα δεδομένα προέρχονται από Κανονική Κατανομή. Κατά συνέπεια το % LOD κατανέμεται ως εξής:  $X \sim N(99,55,1.68)$ . Στο σχήμα 6-13 φαίνεται το ιστόγραμμα για το % COU.



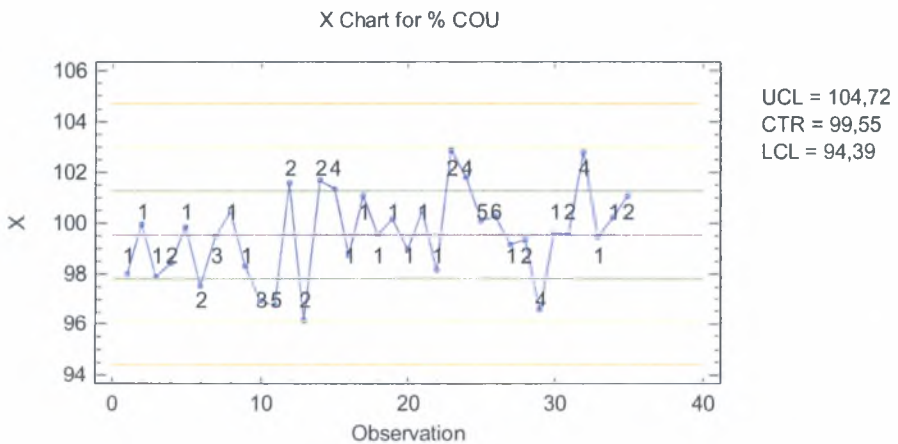
Σχήμα 6-13: Ιστόγραμμα του ποιοτικού χαρακτηριστικού %COU

Στη συνέχεια κατασκευάζεται το X-Chart



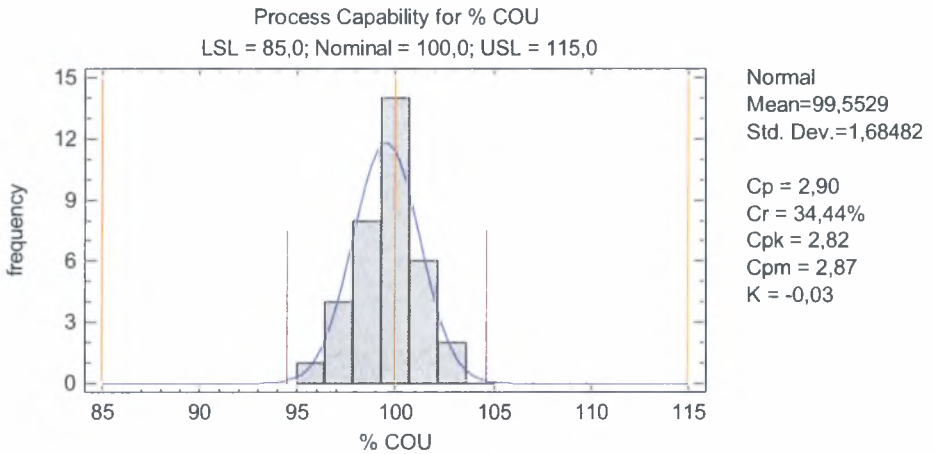
Σχήμα 6-14: X-chart του ποιοτικού χαρακτηριστικού % COU

Το % COU στο σύνολο των παρτίδων διατηρείται εντός των control limits. Μια λεπτομερέστερη ανάλυση όμως μπορεί να γίνει με το zone format του X-Chart.



Σχήμα 6-15: X-chart του ποιοτικού χαρακτηριστικού % COU (zone format)

Το X-Chart σε zone format δεν δίνει κάποιο out of control signal ενώ από σύνολο των παρτίδων καμία δεν βρίσκεται εκτός των outer warning limits και όλες είναι εντός των control limits. Γενικά μπορεί να θεωρηθεί ότι η διαδικασία βρίσκεται in a control state. Ο υπολογισμός των δεικτών επίδοσης διεργασιών δίνει μια πληρέστερη εικόνα για την απόδοση της διεργασίας.



Σχήμα 6-16: Capability plot του ποιοτικού χαρακτηριστικού % COU

Τα δεδομένα για το % COU βρίσκονται εντός των ορίων προδιαγραφών. Μάλιστα η διεργασία εμφανίζεται ομοιόμορφα κατανομημένη ως προς τα όρια προδιαγραφών. Η τιμή του δείκτη  $C_p$  είναι πολύ ικανοποιητική και η διεργασία θεωρείται ικανή. Το αποτέλεσμα του συγκεκριμένου ελέγχου δείχνει ότι κατά τη διάρκεια της Ζύμωσης και της Δισκιοποίησης η διεργασία εξελίχθηκε ικανοποιητικά. Κατά συνέπεια τα στάδια αυτά δεν ευθύνονται για τις αποκλίσεις στο % assay και %LOD. Ο έλεγχος για το % COU συνοψίζεται στον πίνακα 6-11.

% COU	
Process mean	99,55
Process sigma	1,68
X-chart	
UCL	104,72
CL	99,55
LCL	94,39
Process Capability Indices	
$c_p$	2,9
$c_{pk}$	2,81
$c_{pk(upper)}$	2,99
$c_{pk(lower)}$	2,81
$c_{pm}$	2,87

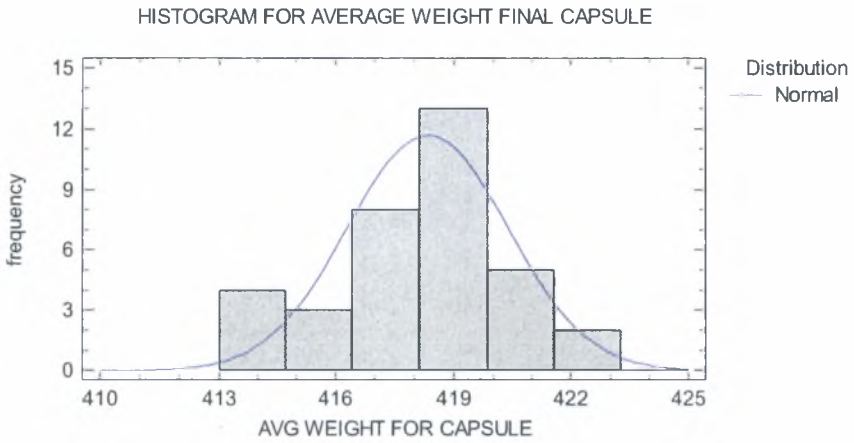
Πίνακας 6-11: Συγκεντρωτικός πίνακας ποιοτικού χαρακτηριστικού % COU

Τέλος εξετάζεται το μέσο βάρος της τελικής κάψουλας. Αρχικά κάνουμε έλεγχο προσαρμογής των δεδομένων στην Κανονική Κατανομή με έλεγχο  $X^2$  (Chi – squared test). Τα αποτελέσματα του ελέγχου φαίνονται στο πίνακα 6-12

LIMITS	OBSERVED FREQUENCY	EXPECTED FREQUENCY	CHI-SQUARED
$X \leq 415,202$	4	2,19	1,5
$415,202 < X \leq 415,988$	0	2,19	2,19
$415,988 < X \leq 416,528$	3	2,19	0,30
$416,528 < X \leq 416,963$	1	2,19	0,64
$416,963 < X \leq 417,344$	1	2,19	0,64
$417,344 < X \leq 417,693$	2	2,19	0,02
$417,693 < X \leq 418,023$	4	2,19	1,50
$418,023 < X \leq 418,346$	0	2,19	2,19
$418,346 < X \leq 418,668$	2	2,19	0,02
$418,668 < X \leq 418,999$	2	2,19	0,02
$418,999 < X \leq 419,347$	5	2,19	3,62
$419,347 < X \leq 419,728$	3	2,19	0,30
$419,728 < X \leq 420,164$	2	2,19	0,02
$420,164 < X \leq 420,703$	4	2,19	1,50
$420,703 < X \leq 421,49$	0	2,19	2,19
$X > 421,49$	2	2,19	0,02
<b>Chi-squared: 16,6574</b>		<b>P-value: 0,215442</b>	

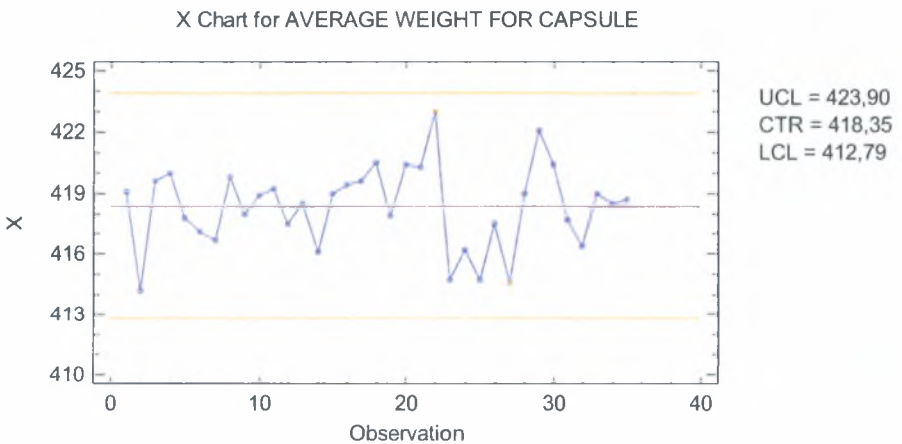
Πίνακας 6-12: Έλεγχος προσαρμογής του ποιοτικού χαρακτηριστικού βάρους κάψουλας

Τα αποτελέσματα του ελέγχου δείχνουν με επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=0.05$  ότι τα δεδομένα προέρχονται από Κανονική Κατανομή. Κατά συνέπεια το μέσο βάρος της τελικής κάψουλας κατανέμεται ως εξής:  $X \sim N(418,35,2.05)$ . Στο σχήμα 6-17 φαίνεται το ιστόγραμμα για το μέσο βάρος της τελικής κάψουλας.



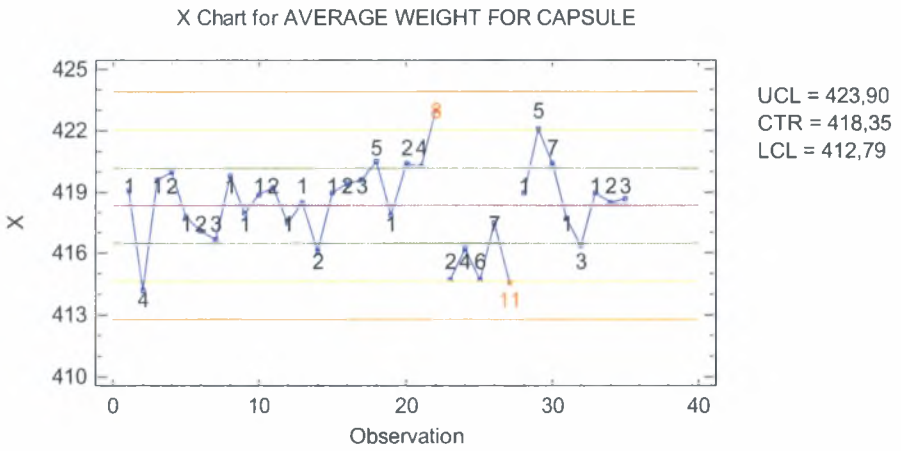
Σχήμα 6-17: Ιστόγραμμα του ποιοτικού χαρακτηριστικού βάρους κάψουλας

Στη συνέχεια κατασκευάζεται το X-Chart



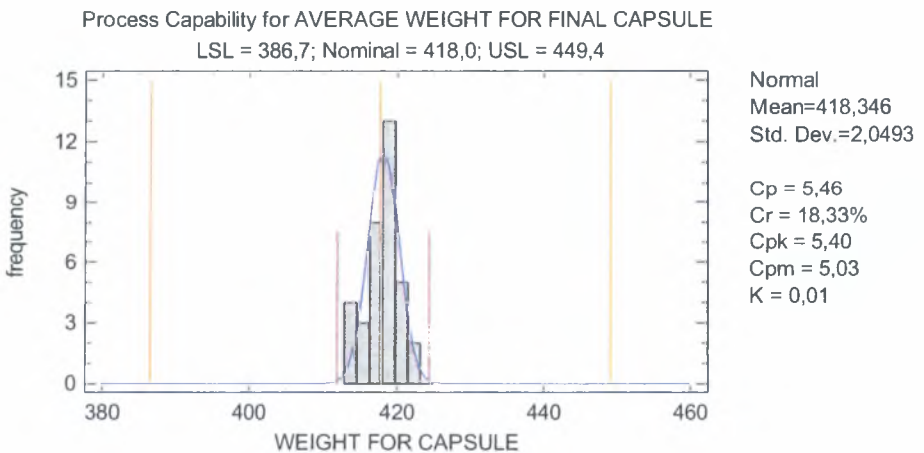
Σχήμα 6-18: X-chart του ποιοτικού χαρακτηριστικού βάρους κάψουλας

Το μέσο βάρος της τελικής κάψουλας στο σύνολο των παρτίδων διατηρείται εντός των control limits. Μια λεπτομερέστερη ανάλυση όμως μπορεί να γίνει με το zone format του X-Chart.



Σχήμα 6-19: X-chart του ποιοτικού χαρακτηριστικού βάρους κάψουλας(zone format)

Το X-Chart σε zone format δίνει δύο out of control signals ενώ το μέσο βάρος για αρκετές παρτίδες βρίσκεται κοντά στα όρια ή και εκτός των outer warning limits. Ο υπολογισμός των δεικτών επίδοσης διεργασιών δίνει μια πληρέστερη εικόνα για την απόδοση της διεργασίας.



Σχήμα 6-20: Capability plot του ποιοτικού χαρακτηριστικού βάρους κάψουλας



Τα δεδομένα για το μέσο βάρος των δισκίων βρίσκονται εντός των ορίων προδιαγραφών. Μάλιστα η διεργασία εμφανίζεται ομοιόμορφα κατανεμημένη ως προς τα όρια προδιαγραφών. Η τιμή του δείκτη  $C_p$  είναι πολύ ικανοποιητική και η διεργασία θεωρείται ικανή. Οι διακυμάνσεις και οι παραβιάσεις των ορίων που εμφανίζονται στο X-Chart οφείλονται στο στάδιο της επικάλυψης. Ο έλεγχος για το μέσο βάρος της τελικής κάψουλας συνοψίζεται στον πίνακα 6-13.

<b>AVERAGE WEIGHT FOR FINAL CAPSULE</b>	
Process mean	99,55
Process sigma	1,68
<b>X-chart</b>	
UCL	423,90
CL	418,35
LCL	412,792
<b>Process Capability Indices</b>	
$C_p$	5,46
$C_{pk}$	5,40
$C_{pk(upper)}$	5,40
$C_{pk(lower)}$	5,50
$C_{pm}$	5,03

Πίνακας 6-13: Συγκεντρωτικός πίνακας ποιοτικού χαρακτηριστικού βάρους κάψουλας

## 6.6 Συμπεράσματα

Η διεξαγωγή του retrospective validation αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία καθώς απαιτεί βαθιά γνώση των φαρμακευτικών διεργασιών και των φαρμακοτεχνικών μορφών. Η απόδοση μη ικανοποιητικών ποιοτικών χαρακτηριστικών ενός προϊόντος σε συγκεκριμένα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας και η πρόταση για βελτίωση αυτών ορισμένες φορές οδηγεί σε αντικρουόμενα συμπεράσματα. Μια τέτοια περίπτωση είναι και αυτή που εξετάστηκε στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας. Τα ασφαλέστερα συμπεράσματα που μπορούν να εξαχθούν είναι:

- Η συνεχή παρακολούθηση των υπόλοιπων παρτίδων του προϊόντος για την επανάληψη του retrospective validation.
- Η δοκιμή άλλου τύπου εξοπλισμού στα διάφορα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας.
- Ο άμεσος έλεγχος των παραγωγικών χώρων όπου εκτελέστηκαν τα διάφορα στάδια της διεργασίας και των αποθηκευτικών χώρων που έγινε η αποθήκευση του ημιετοιμού προϊόντος.

Σε περίπτωση που όλα τα παραπάνω εφαρμοστούν και δεν αποδώσουν ένα άμεσο αποτέλεσμα προτείνεται ο επανασχεδιασμός της διεργασίας που παράγει το συγκεκριμένο προϊόν..

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7<sup>Ο</sup> : ΣΥΝΟΨΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία παρουσιάστηκε και αναλύθηκε μια από τις τεχνικές της ολικής διαχείρισης ποιότητας που χρησιμοποιείται στην βελτίωση της ποιότητας του προϊόντος, της παραγωγικής διεργασίας και των υπηρεσιών. Έγινε μια σύντομη ιστορική αναδρομή των γεγονότων που οδήγησαν στην σταδιακή εφαρμογή του Στατιστικού Ελέγχου Διεργασιών (SPC) και αναλύθηκε η χρήση και η κατασκευή ενός από τα βασικά εργαλεία της τεχνικής αυτής, το οποίο είναι τα διαγράμματα ελέγχου. Παρουσιάστηκαν οι δυσκολίες εφαρμογής του SPC, αναφέρθηκαν οι προϋποθέσεις επιτυχούς εφαρμογής του και παρουσιάστηκαν συνοπτικά οι βιομηχανικές και μη βιομηχανικές εφαρμογές της τεχνικής αυτής. Στη συνέχεια παρουσιάστηκαν και αναλύθηκαν οι δείκτες επίδοσης διεργασιών, οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την μέτρηση της ικανότητας μιας παραγωγικής διαδικασίας να κατασκευάσει προϊόντα, τα οποία ικανοποιούν κάποιες προδιαγραφές. Στη συνέχεια έγινε μια παρουσίαση της παραγωγικής διαδικασίας μιας βιομηχανίας φαρμάκων, αναλύθηκε η διαδικασία παραγωγής δισκίων και παρουσιάστηκαν τα ποιοτικά τους χαρακτηριστικά. Τέλος, έγινε εφαρμογή της τεχνικής του στατιστικού ελέγχου διεργασιών και προσδιορίστηκαν οι δείκτες ικανότητας διεργασιών για τον καθορισμό του εύρους λειτουργίας μιας μηχανής παραγωγής δισκίων και για τον αναδρομικό έλεγχο και επικύρωση της εγκυρότητας μιας διεργασίας παραγωγής επιλεγμένου προϊόντος από την βιομηχανία φαρμάκων.

Το γενικότερο συμπέρασμα που προκύπτει μέσα από την παρούσα εργασία είναι ότι η τεχνική του στατιστικού ελέγχου διεργασιών αποτελεί ένα ισχυρό εργαλείο για την βελτίωση της ποιότητας ενός προϊόντος , για την αξιολόγηση μιας παραγωγικής διεργασίας και των παρεχόμενων υπηρεσιών. Η βασικότερη προϋπόθεση όμως, προκειμένου το εργαλείο αυτό να βοηθήσει ουσιαστικά τον χρήστη του, είναι να γίνει εκούσια και ουσιαδεις αξιοποίηση του εργαλείου αυτού από τον τελευταίο. Η συνήθης πρακτική δείχνει ότι η αξιοποίηση των εργαλείων που συντελούν στη βελτίωση της ποιότητας των προϊόντων εντείνεται με ευεργετικά αποτελέσματα για το καταναλωτικό σύνολο.

## Βιβλιογραφία

- [1] Amsden, D.M., Butler H.E. and Amsden, R.T.(1991) “SPC Simplified for Services,” Chapman and Hall, London.
- [2] Antony J., and Taner T. (2003) “A conceptual framework for the effective implementation of statistical process control,” *Business Process Management Journal*, 9(4), 473-489.
- [3] Antzoulakos, D. (2006) Στατιστικός Έλεγχος Ποιότητας (Σημειώσεις παραδόσεων), Πειραιάς: [www.unipi.gr/faculty/dantz/sqc/sqc\\_notes2006-7](http://www.unipi.gr/faculty/dantz/sqc/sqc_notes2006-7). (3)
- [4] Arantes, A., Eduardo da Silva Carvalho, Eduardo Alexandrino Servanto, Medeiros Calil, Kairalla Farhat and Orlando Cesar Mantese, (2003). “Use of statistical process control charts in the epidemiological surveillance of nosocomial infections,” *Rev.Saude Publica*, 37(6).
- [5] Bennett, J., Cranford, W., Staples, B., Hartline, P., Blondin, J., Harter, H. and Rutherford E. (1997) “Improving Clinical Processes: One Dialysis Facility? Experiences,” *Quality Management in HealthCare*, 6, 45.
- [6] Benneyan, J.C., Lloyd, R. C. and Plsek P. E. (2003) “Statistical process control as a tool for research and healthcare improvement,” *Quality and Safety in Health Care*,12, 458-464.
- [7] Bjerke, F. and Hersleth, M. (2001) “Introducing Statistical Thinking to the Food Industry-Facilitating and Inhibiting Factors,” *QMJ*, 8(3), 49-60.
- [8] Boggs, P., Hayati, F., Washburne, W., and Wheeler, D., (1999) “Using Statistical Process Control Charts for the Continual Improvement of Asthma Care,” *Journal of Quality Improvement*, 25, 163.
- [9] Boggs, P.B., Wheeler, D., Washburne, W.F. and Hayati, F., (1998) “Peak expiratory flow rate control chart in asthma care: chart construction and use in asthma care,” *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 81(6), 552-62.
- [10] Boyles, R. A. (1991) “The Taguchi Capability Index”, *Journal of Quality Technology*, 23(1), 17-26.
- [11] Canel, C. and Kadipasaoglu, S., (2002) “An efficiency study for a student health center,” *International Journal of Healthcare Quality Assurance*, 15 (4), 159-167.
- [12] Chan, L. K., Cheng S. W. and Spiring, F. A. (1988) “A New Measure of Process Capability  $C_{pm}$ ”, *Journal of Quality Technology*, 20(3), 162-175.

- [13] Choi, B. C. and Owen, D. B. (1990) "A Study of a new Process capability Index, Communications in Statistics-Theory and Methods," 19(4), 1231-1245.
- [14] Corn Lissen, G., Halberg, F., Hawkins D., Oisuka K., and Henke W., (1997) "Individual Assessment of Antihypertensive Response by Self-Starting Cumulative Sums," *Journal of Medical Engineering and Technology*, 21,111.
- [15] Deming, W.E.(1986) "Out of the Crisis," Cambridge University Press, Cambridge.
- [16] Demos, M.P and Demos, N.P. (1989) "Statistical Quality Control Role in Health Care Management," *Quality Progress*, 85-89.
- [17] Diaz, D. and Neuhauser, D. (2005) "Pasteur and parachutes: when statistical process control is better than a randomized controlled trial," *Quality and Safety healthcare*, 14, 140-143.
- [18] Duffuaa, S.O., Ben-Daya, M. (1995) "Improving maintenance quality using SPC tools," *Journal of Quality in Maintenance Engineering*, 1(2), 25-33.
- [19] Duncan, A. J., (1986) "Quality Control and Industrial Statistics," 5th edition, Irwin, Homewood.
- [20] Eckes, G. (2001) "The Six Sigma Revolution, How General Electric and Others Turned Process into Profits," John Wiley & Sons.
- [21] Fernandez-Perez, Tejaba, J., and Carraro, M., (1998) "Multivariate Time series Analysis in Nosocomial Infection Surveillance: A Case Study," *International Journal of Epidemiology*, 27, 282.
- [22] Garland, S., Lees, B., and Stevenson, J., (1997) "DXA Longitudinal Quality Control: A comparison of Inbuilt Quality Assurance, Visual Inspection, Multi-rule Shewart Charts and Cusum Analysis," *Osteoporosis International*, 7, 231.
- [23] Green, R.S., (1999) "The application of statistical process control to manage global client outcomes in behavioural healthcare," *Evaluation and Program Planning*, 22, 199-210.
- [24] Gungel, W.C and Kanig, J.L. (1976) "Tablets. In The Theory and Practice of industrial Pharmacy," 2nd Edition, Lea & Febiger.
- [25] Hammond, E., Veltman, M., and Oh, T., (2000) "The Development of a Performance Indicator to Objectively Monitor the Quality of Care Provided by an Acute Pain team," *Anaesthesia and Intensive Care*, 28, 293.

- [26] Hand, R., Piontek, R., Klemka-Walden, L. and Inczauskis, D., (1994) "Use of statistical control charts to assess outcomes of medical care: pneumonia in medicare patients," *The American Journal of the Medical Sciences*, 307, 329-34.
- [27] Hanslik, T, Boelle, P.Y. and Flahault, A., (2001) "The control chart: an epidemiological tool for public health monitoring," *Public Health*, 115,277-281.
- [28] Hsiang, T. C. and Taguchi, G. (1985) "A Tutorial on Quality Control and Assurance: The Taguchi Methods," Proceedings of the ASA Annual Meeting, Las Vegas, Nevada.
- [29] Jackson, J. E., (1972) "All count distributions are not alike," *Journal of Quality Technology*, 4, 45.
- [30] Johnson, N. L., Kotz, S. and Kemp A. W., (1992) "Univariate Discrete Distributions," John Wiley & Sons.
- [31] Kang, B. S., Choe, D. H., Park, S. C. (1999) "Intelligent process control in manufacturing industry with sequential processes," *Int. J. Production Economics*, 60-61, 583-590.
- [32] Kim, K. (2005) "Multivariate monitoring using an MEWMA control chart with unequal sample sizes," *Journal of Quality Technology*, 7 (4), 267-281.
- [33] Kinsey, S., Giles, F. and Holton J., (1989) "CUSUM Plotting of Temperature Charts for Assessing Antimicrobial Treatment in Neutropenic Patients," *British Medical Journal*, 299, 775.
- [34] Kit, .C.B., Roes C. and Dorr D. (1997) "Implementing statistical process control in service processes," *International Journal of Quality Science*,2(3), 149-166.
- [35] Konrad, C., Gerber, H.R, Schuepfer, G. and Schmucki O., (1998) "Transurethral resection syndrome: effect of the introduction into clinical practice of a new method for monitoring fluid absorption," *Journal of Clinical Anaesthesia* ,10, 360-5.
- [36] Kotz, S. and Johnson, N. L (1993) "Process Capability Indices," Chapman and Hall, London. PC6
- [37] Kotz, S. and Lovelace, C. R. (1998) "Process Capability Indices in Theory and Practice," Arnold.
- [38] Kourti, T., (2003) "Multivariate dynamic data modelling for analysis and statistical process control of batch processes, start-ups and grade transitions," *Journal of Chemometrics*, 17(1), 93-109.

- [39] Kourti, T., Lee, J. and MacGregor, J. F. (1996) "Experiences with industrial applications of projection methods for multivariate statistical process control," *Computers Chem. Engng.*, 20, 745- 750.
- [40] Lane, S., Martin, E. B., Morris, A. J. and Gower, P. (2003) "Application of exponentially weighted principal component analysis for the monitoring of a polymer film manufacturing process," *Transactions of the Institute of Measurement and Control*, 25(1), 17-35.
- [41] Leavengood, S. and Reeb, J. (1999) "Statistical Process Control Performance Excellence in the Wood Products Industry," Oregon State University Extension Service, EM 8726.
- [42] Lennox, B., Hiden, H. G., Montague, G. A., Kornfeld, G. and Goulding, P. R. (2000) "Application of multivariate statistical process control to batch operations," *Computers and Chemical Engineering*, 24 (2-7), 291-296.
- [43] Lennox, B., Sandoz, D. (2002) "Recent experiences in the industrial exploitation of principal component based fault detection methods," IEEE International Symposium on Computer Aided Control System Design Proceedings.
- [44] Lighter, D. E. (1999) "SPC in managed health care-how much variation is tolerable?," *Managing Service Quality*, 9 (4), 240-245.
- [45] Lovegrone, J., Sherlaw-Johnson, C., Valencia O., Treasure, T. and Gallivan S., (1999) "Monitoring the performance of Cardiac Surgeons," *Journal of the Operational Research Society*, 50,684.
- [46] Lovegrone, J., Valencia, O., Treasure, T., Sherlaw-Johnson, C. and Gallivan, S. (1997) "Monitoring the Results of Cardial Surgery by Variable Life-Adjusted Display," *The Lancet*, 350, 1128.
- [47] Lucas, J. M. and Saccucci M. S. (1990) "Exponentially weighted moving average controls schemes: properties and enhancements," *Technometrics*, 32, 1 – 12.
- [48] MacCarthy, B.L. and Wasusri, T (2002) "A review of non-standard applications of statistical process control (SPC) charts," *International journal of Quality & Reliability Management*, 19 (3), 295-320.
- [49] MacCapthy, B. L. and Wasusri, T., (2002) "A review of non - standard applications of statistical process control charts", *International Journal of Quality & Reliability Management*, 19 (3), 295 -320.



- [50] Makrymichalos, M., Antony, J., Antony, F. and Kumar, M. (2005) "Statistical thinking and its role for industrial engineers and managers in the 21st century," *Managerial Auditing Journal*, 20 (4), 354-363.
- [51] Marquardt, D. W., (1997) "Twin metric control - CUSUM simplified in a Shewhart framework," *International Journal of Quality & Reliability Management*, 14 (3), 220 -233.
- [52] Marshall, T. and Mohammed, M.A., (2003) "Understanding variation in quality improvement: the treatment of sore throats in primary care", *Family Practice*, 20, 69-70.
- [53] Mason B. and Antony J. (2000) "Statistical process control: an essential ingredient for improving service and manufacturing quality," *Managing Service Quality*, 10 (4), 233-238.
- [54] Mayer, R., (1980) "Selecting Control Limits," *Quality Progress*, 16 (9), 26.
- [55] Mitch, W., Walser, M., Buffington, G., and Lemann J. (1976) "A Simple Method of Estimating Progression of Chronic Renal Failure," *Lancet*, 1326.
- [56] Mohammed, M. A. (2004) "Using statistical process control to improve the quality of health care," *Quality and Safety in Health Care*, 13, 243-245.
- [57] Montgomery, D. (2001) "Opportunities and challenges for industrial statisticians," *Journal of Applied Statistics*, 28 (3-4), 427-439.
- [58] Montgomery, D. C. (1997) "Introduction to Statistical Quality Control", 3rd edition, John Wiley & Sons.
- [59] Mortell, R. R. & Runger, G. C., (1995) "Statistical process control of multiple stream processes", *Journal of Quality Technology*, 27, 1 – 12.
- [60] Mundy, R.M., Passarella, R. and Morse J., (1986) "Applying SPC in service industries," *Survey of Business*, 21, (3), 24-9.
- [61] Nash, R. and Wachter, A. (2003) "Pharmaceutical Process Validation, An International Third Edition, Revised and Expanded", 3rd edition, North Carolina.
- [62] Nelson, E., Batalden, P., Plume, S., Mihevc, N., and Swartz, W., (1995) "Report Cards and Instrument Panels: Who Needs What?," *Journal of Quality Improvement*, 21, 155.
- [63] Nelson, P. R. and Stephenson, P. L., (1996) "Run Tests for Group Control Charts", *Communications in Statistics - Theory and Methods*, 25(11), 2739 - 2765.

- [64] Oakland, J.S. (2003) "Statistical Process Control," 5th edition, Butterworth-Heinemann, Oxford.
- [65] Oakland, J.S. and Followell, R.F. (1990) "Statistical Process Control," 2nd ed, Butterworth-Heinemann, Oxford.
- [66] Page, S. and Washburn, T., (1997) "Using Tracking Data to Find Complications that Physicians Miss," *Journal on Quality Improvement*, 23, 511.
- [67] Pande, S. P. and Holpp, L., (2002) "What is Six Sigma," McGraw-Hill, Two Penn Plaza, New York.
- [68] Pearn, W. L., Kotz, S. and Johnson, N. L. (1992) "Distributional and Inferential Properties of Process Capability Indices," *Journal of Quality Technology*, 24(4), 216-231.
- [69] Pierce- Bulger M. and Nighswander T., (2001) "Nutaqsiivik-An Approach to Reducing Infant Mortality Using Quality Improvement Principles," *Quality Management in Health Care*, 9, 40.
- [70] Rosander, A.C. (1991) "Deming's 14 Points Applied to Services," Marcel Dekker, New York, N.Y.
- [71] Rungtusanatham, M., Anderson J. C. and Dooley, K. J. (1997) "Conceptualizing Organizational Implementation and Practice of Statistical Process Control," *Journal of Quality Management*, 2(1), 113-137.
- [72] Schumock, G., Seeger, J. and Kong S., (1995) "Control Charts to Monitor Rates of Adverse Drug Reactions," *Hospital Pharmacy*, (30), 1088.
- [73] Shaw, J. A., (1991) "Statistical Process Control for the Process Industries," *ISA Transactions*, 30 (1), 99-106.
- [74] Smith, T.A. (1989) "Why You Should Put Your Safety Program under Statistical Control," *Professional Safety*, 31-7.
- [75] Stapenhurst, T. (2005) "Mastering SPC: A handbook for performance improvement using cases," Butterworth-Heinemann.
- [76] Subbaiah, P. and Taam, W. (1993) "Inference on the Capability Index," *Communications in Statistics-Theory and Methods*, 22(2), 537-560.
- [77] Suzuki, N., Oataki, A., Kitajima, M. and Na Kamura.S (2000) "Statistical process analysis in Medical Hiyari-hatto(incidents)," Proceedings of the 30 Annual Meeting of JSQC, 9-12.
- [78] Swarbrick, J. (2007) "Encyclopedia of PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY," 3rd edition, Informa Healthcare U.S.A New York.

- [79] Swift, J. A. (1995) "Introduction to Modern Statistical Quality Control and Management," St Lucie Press, Florida.
- [80] Vitez, T.S. and Macriro, A., (1998) "Setting performance standards for an anaesthesia department," *Journal of Clinical anaesthesia*, 10, 166-75.
- [81] Wood, M. (1994) "Statistical Methods for Monitoring Service Processes," *International Journal of Service Industry Management*, 5 (4), 53-68.
- [82] Woodall, W. H. and Montrgomery, D. C. (1993) "Research issues and ideas in statistical process control," *Journal of Quality Technology*, 31 (4), 376 – 386.
- [83] Woodall, W.H, (2006) "The use of control charts in health-care and public health surveillance," 38 (2).
- [84] Zhang, N. F. (1998) "A statistical control chart for stationary process data," *Technometrics*, 40 (1), 1099 – 1113.

