



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

**ΔΙΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Έκθεση Συνεχόμενης Παρακολούθησης Διεργασίας Παραγωγής

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: Διευθύντρια ερευνών, Καλογεροπούλου Θ.
ΤΕΧΝΙΚΟΣ ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ: Αγγελικάκη Φαίδρα, ΦΑΜΑΡ Α.Β.Ε**

**Ζέρβα Κοντού Μαρίνα
Α.Μ. 00095
ΑΘΗΝΑ, ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2023**



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY



NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION
INSTITUTE OF CHEMICAL BIOLOGY

**INTERSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES
IN
BIOENTREPRENEURSHIP**



MASTER THESIS

CPV (Continued Process Verification) Baseline Report

SUPERVISOR: Research director, T. Calogeropoulou

TECHNICAL ADVISOR: Angelikaki Faidra, Famar A.B.E

Zerva Kontou Marina

A.M. 00095

ATHENS, FEBRUARY 2023

Πίνακας περιεχομένων

ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ	1
ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ	1
Έκθεση Συνεχόμενης Παρακολούθησης Διεργασίας Παραγωγής	1
Ζέρβα Κοντού Μαρίνα	1
CPV (Continued Process Verification) Baseline Report	2
SUPERVISOR: Professor and research director, T. Calogeropoulou	2
Ευχαριστίες	5
Εισαγωγή	6
Abstract	7
Πίνακας συντομογραφιών-Γλωσσάριο	9
1. Σκοπός (Purpose)	11
2. Εμβέλεια (Scope)	11
3. Ανάλυση κινδύνου	11
4. Συλλογή δεδομένων	12
5. Κριτήρια αξιολόγησης δεδομένων	12
5.1 Κανόνες αξιολόγησης των διαγραμμάτων ελέγχου (Κανόνες Nelson)	13
5.2 Κριτήρια αξιολόγησης δείκτη ικανότητας	13
5.3 Κανόνες αξιολόγησης για τα διαγράμματα διαδοχικών τιμών (run charts)	15
6. Αξιολόγηση δεδομένων	17
6.1 Αξιολόγηση δεδομένων των κρίσιμων παραμέτρων της παραγωγικής διεργασίας (Critical Process Parameters - CPPs) και των αποδόσεων.	17
6.1.1 Ξηρή ανάμιξη	19
6.1.2 Χρόνος προσθήκης διαλύματος κοκκοποίησης	19
6.1.2.1 Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2	19
6.1.2.2 Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική X1	21
6.1.3 Ζύμωμα	22
6.1.4 Ξήρανση	23
6.1.4.1 Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2	23
6.1.4.2 Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική X1	23
6.1.5 Τελική Ανάμιξη	24
6.1.6 Στάδιο Συμπύεσης	24
6.1.6.1 Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2	24
6.1.6.2 Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική X1	26
6.1.7 Στάδιο Επικάλυψης	30
6.1.7.1 Δραστική X2	30
6.1.7.2 Δραστική X1	31
6.1.8 Αποδόσεις Παραγωγής και Συσκευασίας	32
6.1.8.1 Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2	32
6.1.8.2 Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική X1	33
6.2 Αξιολόγηση δεδομένων των κρίσιμων ελέγχων της παραγωγικής διεργασίας. (In Process Controls -IPCs)	35

6.2.1	Υγρασία -LOD (%)	35
6.2.1.1	Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2	35
6.2.1.2	Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική X1	41
6.2.2	Πάχος δισκίων (mm)	49
6.2.2.1	Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2	49
6.2.2.2	Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική X1	51
6.2.3	Σκληρότητα δισκίων (N)	53
6.2.3.1	Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2	53
6.2.3.2	Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με Δραστική X1	55
6.2.4	Μέσο βάρος δισκίου (mg)	57
6.2.4.1	Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2	57
6.2.4.2	Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική X1	59
6.2.5	Ευθρυπτότητα δισκίου (%)	61
6.2.5.1	Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2	61
6.2.5.2	Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική X1	62
6.3	Αξιολόγηση δεδομένων των κρίσιμων ποιοτικών χαρακτηριστικών του τελικού προϊόντος (Critical Quality Attributes -CQAs)	62
6.3.1	Μέσο βάρος επικαλυμμένου δισκίου (mg)	62
6.3.1.1	Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2	62
6.3.1.2	Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική X1	64
6.3.2	Ομοιομορφία δοσολογικής μονάδας	66
6.3.2.1	Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2	66
6.3.2.2	Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική X1	68
6.3.3	Δοκιμή δραστικής ουσίας (%)	70
6.3.3.1	Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2	70
6.3.3.2	Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική X1	72
6.3.4	Διάλυση (%)	74
6.3.4.1	Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2	75
6.3.4.2	Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική X1	81
6.3.5	Πρόσμιξη A, -4-ισοβουτυλο ακετοφαινόνη (%)	88
6.3.5.1	Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2	88
6.3.5.2	Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική X1	89
6.3.6	Άγνωστες & συνολικές προσμίξεις	89
6.3.6.1	Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2	89
6.3.6.2	Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική X1	90
6.3.7	Μικροβιολογικά χαρακτηριστικά	90
6.3.7.1	Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 δραστικής X2	90
6.3.7.2	Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 –Δραστική X1	91
7.	Προτάσεις βελτίωσης/διορθωτικές και προληπτικές Δράσεις, εφόσον απαιτούνται (Proposals for improvement/ CAPA (Corrective and Preventive Actions)	91
8.	Συμπέρασμα	92
	Βιβλιογραφία	94

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην Φαίδρα Αγγελικάκη που με εμπιστεύτηκε, με καθοδήγησε και μου έδωσε την ευκαιρία να εκπονήσω την παρούσα διπλωματική εργασία στην εταιρεία Famaγ. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την διευθύντρια ερευνών κυρία Καλογεροπούλου, για την υποστήριξη και την πολύτιμη καθοδήγηση που μου παρείχε για την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου.

CPV (Continued Process Verification) Baseline Report
Έκθεση Συνεχόμενης παρακολούθησης διεργασίας παραγωγής

Εισαγωγή

Η συνεχής επαλήθευση της διεργασίας παραγωγής (Continued Process Verification, CPV) χρησιμοποιείται από τις (βιο)φαρμακευτικές εταιρείες, με σκοπό να διασφαλιστεί ότι η διαδικασία παραγωγής ενός φαρμάκου, ελέγχεται συνεχώς. Με τον τρόπο αυτό, εξασφαλίζεται ότι η δραστηριότητα, η ποιότητα και η καθαρότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος, διατηρείται στα επιθυμητά επίπεδα καθ' όλη τη διάρκεια της διάθεσης του προϊόντος στην αγορά. Τόσο η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) όσο και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) έχουν επιβάλει στους παραγωγούς των φαρμακευτικών σκευασμάτων, την ανάπτυξη ενός προγράμματος CPV, για την αξιολόγηση των διεργασιών παραγωγής και τον εντοπισμό πιθανών προβλημάτων στα προϊόντα και τις διαδικασίες. Η συνεχής επαλήθευση της διεργασίας παραγωγής παρέχει τη δυνατότητα αξιολόγησης και εφαρμογής βελτιώσεων της διαδικασίας. Ο κύκλος Διαχείρισης Επιχειρηματικών Διαδικασιών (Business Process Management cycle) ενός προϊόντος αποτελείται συνήθως από τρεις φάσεις: το σχεδιασμό της διεργασίας, την αξιολόγηση της απόδοσης της διεργασίας και πλέον την συνεχή επαλήθευση της διαδικασίας παραγωγής (CPV), η οποία συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του εκάστοτε προϊόντος. Στην παρούσα διπλωματική εργασία λοιπόν, παρατίθεται η **έκθεση συνεχούς επαλήθευσης παραγωγικής διαδικασίας για το αναλγητικό φαρμακευτικό προϊόν Χ**. Τα δεδομένα που ελήφθησαν έδειξαν ότι η παραγωγική διαδικασία είναι στιβαρή και το προϊόν διαθέτει τα προκαθορισμένα χαρακτηριστικά ποιότητας.

Για λόγους προστασίας του ιδιωτικού απορρήτου της εταιρείας αλλά και του πελάτη, δεν αποκαλύπτεται η ακριβής ονομασία του προϊόντος ούτε και η δραστική ουσία. Επίσης, έχουν αφαιρεθεί από την παρούσα αναφορά, πίνακες, παράγραφοι και παραρτήματα που περιλαμβάνουν ευαίσθητες πληροφορίες για το προϊόν, την εταιρεία και τον πελάτη.

Abstract

Continued process verification (CPV) is used by biopharmaceutical companies in order to ensure that a manufacturing process for a therapeutic drug remains in a continual state of control, throughout the entire lifecycle of the product. Continued process verification aim is to guarantee that the final drug product's potency, quality and purity are maintained. Both the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) have directed manufacturers to launch a CPV program to evaluate the state of their manufacturing processes and to identify any product or process problems. Developing CPV also provides the opportunity to evaluate and implement process improvements. A product's Business Process Management cycle (BPM) normally consists of three phases: process design, process performance qualification, and, continued process verification (CPV), which needs to be carried on throughout the lifespan of each product. In the current diploma thesis, the report of continuous verification of the production process for the analgesic medicinal product X will be presented. The obtained data from this study have demonstrated that the manufacturing process is robust and that the product is capable of meeting the predefined quality characteristics.

In order to protect the privacy of the company and the customer, the exact name of the product nor the active substance are disclosed. Tables, paragraphs and annexes containing sensitive product, company and customer information have also been removed from this report.

PRODUCT NAME	Αναλγητικό X mg
PRODUCT CODE	---
FORMULA CODE	---
PHARMACEUTICAL FORM	Δισκία
CUSTOMER	Πελάτης X
MANUFACTURING SITE	---
CPV REVIEW PERIOD	---
NUMBER OF BATCHES INVOLVED	---
CPV PROTOCOL REFERENCE	---
CPV REPORT TYPE	<input checked="" type="checkbox"/> Baseline CPV Report <input type="checkbox"/> Follow Up (Periodic) CPV report

Πίνακας συντομογραφιών-Γλωσσάριο

- AD: Anderson-Darling statistic (Στατιστικός έλεγχος Anderson-Darling)
- API: Active pharmaceutical ingredient (Δραστική ουσία)
- approx.: approximately (περίπου)
- CAPA: Corrective Action Preventive Action (Διορθωτικά και προληπτικά μέτρα)
- Cpκ: Ένας δείκτης δυνατότητας παραγωγικής διεργασίας που λαμβάνει υπόψη την εκκεντρότητα της κατανομής. Μετρά εάν η διεργασία πληροί πράγματι τις απαιτήσεις, λαμβάνοντας υπόψη τα όρια προδιαγραφών, το μέσο του διαστήματος προδιαγραφών και την τυπική απόκλιση.
- CMA: Critical Material Attribute (Κρίσιμα χαρακτηριστικά πρώτων υλών). Φυσική, χημική, βιολογική ή μικροβιολογική ιδιότητα ή χαρακτηριστικό μιας πρώτης ύλης που θα πρέπει να βρίσκεται εντός κατάλληλων ορίων, εύρους ή κατανομής, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η επιθυμητή ποιότητα του υλικού εκροής (output material).
- CPP: Critical process parameters (Κρίσιμες παράμετροι παραγωγικής διεργασίας). Παράμετροι διεργασίας των οποίων η μεταβλητότητα έχει αντίκτυπο σε ένα κρίσιμο χαρακτηριστικό ποιότητας και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να παρακολουθούνται ή να ελέγχονται ώστε να διασφαλίζεται ότι η διαδικασία παράγει την επιθυμητή ποιότητα.
- CPV: Continued process verification (Συνεχής επαλήθευση παραγωγικής διαδικασίας) Τεκμηριωμένα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η διαδικασία παραμένει σε κατάσταση ελέγχου κατά τη διάρκεια της εμπορικής παραγωγής.
- CQA: Critical quality attribute (Κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας). Οι φυσικές, χημικές, βιολογικές ή μικροβιολογικές ιδιότητες ή χαρακτηριστικά που θα πρέπει να βρίσκονται εντός εγκεκριμένου ορίου, φάσματος ή κατανομής για τη διασφάλιση της ποιότητας του προϊόντος.
- ERP: Enterprise resource planning (Προγραμματισμός επιχειρησιακών πόρων)
- Eur. Ph.: European Pharmacopoeia (Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία)
- FMECA: Failure modes and effects criticality analysis (Ανάλυση τρόπων αστοχίας και αποτελεσμάτων). Οι αποτυχίες ιεραρχούνται ανάλογα με το πόσο σοβαρή είναι η κρισιμότητά τους, πόσο συχνά συμβαίνουν και πόσο εύκολα μπορούν να εντοπιστούν.

- GMP: Good Manufacturing Practices (Ορθές πρακτικές παρασκευής)
- Indicative Upper/Lower Limit (Ενδεικτικό Ανώτατο/Κατώτατο Όριο): Επί του παρόντος, στις οδηγίες κατασκευής καθορίζονται ενδεικτικά όρια για να καθοδηγήσουν τον χειριστή να ρυθμίσει σωστά το μηχάνημα, καθώς τρεις τιμές από τις παρτίδες επικύρωσης, δεν επαρκούσαν για τον καθορισμό εύρους λειτουργίας για την παράμετρο διεργασίας.
- IPC: Critical In-Process Control Parameters (Κρίσιμοι έλεγχοι κατά την διεργασία). Οι έλεγχοι αυτοί, χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της διαδικασίας παρασκευής προκειμένου να διασφαλιστεί ότι το ενδιάμεσο και το τελικό φαρμακευτικό προϊόν θα συμμορφώνονται με τις προδιαγραφές.
- LCL: Lower control limit (Κατώτερο όριο ελέγχου)
- LOD: Loss on drying (Υγρασία -LOD, Απώλεια κατά την ξήρανση)
- LL, Lower Limit: Κατώτερο όριο μιας παραμέτρου διεργασίας που έχει ήδη καθοριστεί και περιλαμβάνεται στις οδηγίες παραγωγής.
- LSL: Lower specification limit (Κατώτερο όριο προδιαγραφών)
- N/A: Not applicable (Μη εφαρμόσιμο)
- OOS: Out of specifications (Εκτός προδιαγραφών) Όλα τα αναφερόμενα αποτελέσματα που δεν πληρούν τις καθορισμένες προδιαγραφές. Επιβεβαιωμένη δηλωτέα τιμή που βρίσκεται εκτός των αποδεκτών κριτηρίων προδιαγραφών, όπως αναφέρεται στις προδιαγραφές του προϊόντος ή της αναλυτέας ουσίας (π.χ. CoAs (Certificates of Analysis), Ph. Eur. και USP (United States Pharmacopeia)).
- OOT: Out of trending (εκτός τάσεων). Ένα χρονικά εξαρτώμενο αποτέλεσμα που δεν εμπίπτει σε ένα διάστημα πρόβλεψης ή αποτυγχάνει σε ένα στατιστικό κριτήριο ελέγχου διεργασίας.
- Ppk: Δείκτης μέτρησης της συνολικής ικανότητας της διαδικασίας να πληροί τις προδιαγραφές.
- SIPOC (Suppliers, Inputs, Process, Outputs and Customers) Process flow-chart –Διάγραμμα ροής παραγωγικής διεργασίας SIPOC. Είναι η διαγραμματική μεθοδολογία που αποτελεί εργαλείο Six Sigma και χρησιμοποιείται για την τεκμηρίωση των διαδικασιών. Το διάγραμμα SIPOC τεκμηριώνει οπτικά μια επιχειρηματική διαδικασία από την αρχή έως το τέλος.
- UCL: Upper control limit (Ανώτερο όριο ελέγχου)
- UL, Upper Limit: Ανώτερο όριο μιας παραμέτρου διεργασίας που έχει ήδη καθοριστεί και περιλαμβάνεται στις οδηγίες παραγωγής.

1. Σκοπός (Purpose)

Η παρούσα έκθεση αφορά τη μελέτη της **συνεχούς επαλήθευσης διεργασίας παραγωγής** δισκίων αναλγητικού σκευάσματος που περιέχουν τη δραστική ουσία Χ. Μελετήθηκαν οι διαφορές μεταξύ της δραστικής Χ από δύο διαφορετικούς προμηθευτές (δραστική Χ1 και Χ2). Η χημική δομή (φόρμουλα) που περιγράφεται στο πρωτόκολλο παραγωγής συμφωνεί με την χημική δομή που περιγράφεται στην εφαρμογή βάσης δεδομένων (SAP) σύμφωνα με το πρωτόκολλο συνεχούς παρακολούθησης διεργασίας παραγωγής. Η μελέτη CPV εκτελέστηκε με σκοπό την ανάδειξη της στιβαρότητας της παραγωγικής διαδικασίας όταν αυτή υλοποιείται στο πλαίσιο επικυρωμένων παραμέτρων. Καταλήγει εστιάζοντας σε τομείς στους οποίους οφείλουμε να επικεντρωθούμε κατά την επόμενη περίοδο επανεξέτασης καθώς και σε προτεινόμενες δράσεις για την επίλυση οποιασδήποτε μακροπρόθεσμης απόκλισης από το καθορισμένο προφίλ στόχο που αφορά την ποιότητα του εκάστοτε προϊόντος.

Σκοπός της παρούσας έκθεσης συνεχούς επαλήθευσης διεργασίας παραγωγής είναι:

- Ο προσδιορισμός του αν η διαδικασία είναι υπο έλεγχο
- Η αναφορά του συνόλου των απαραίτητων ενεργειών που κρίνονται απαραίτητες για να επιτευχθεί η ελεγχόμενη παραγωγή του εκάστοτε προϊόντος.
- Η ενημέρωση για την κατάσταση των δράσεων σε εξέλιξη και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των δράσεων που υλοποιήθηκαν.

Η πρώτη έκθεση συνεχούς επαλήθευσης της παραγωγικής διεργασίας που υλοποιείται αντιστοιχεί στην Φάση I του προγράμματος CPV και ονομάζεται Βασική έκθεση συνεχούς επαλήθευσης παραγωγικής διεργασίας (CPV Baseline Report). Οι ετήσιες περιοδικές εκθέσεις που ακολουθούν καθ' όλη την διάρκεια ζωής του προϊόντος, κατατάσσονται στην Φάση II και έχουν σκοπό να διαβεβαιώσουν ότι η διεργασία παραμένει υπό έλεγχο και συνεχίζει να είναι σε θέση να πληροί τις προδιαγραφές σε βάθος χρόνου.

2. Εμβέλεια (Scope)

Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε για τις 30 τελευταίες παρτίδες που παρήχθησαν με την δραστική Χ1 και Χ2, αντίστοιχα.

3. Ανάλυση κινδύνου

Η ανάλυση κινδύνου αποτελείται τουλάχιστον από τις εξής παρακάτω ενότητες:

1. **Διάγραμμα ροής παραγωγικής διεργασίας** (SIPOC -Process flow-chart)
2. **Αξιολόγηση των κρίσιμων χαρακτηριστικών πρώτων υλών.** (CMA justification)

Αποτελεί μια σύντομη περιγραφή των CMA σε συνάρτηση με τα CQA του τελικού προϊόντος.

3. **Ανάλυση “Failure Mode Effect Analysis”** (Ανάλυση Τρόπων Αστοχίας και Αποτελεσμάτων) για την αξιολόγηση των κρίσιμων παραμέτρων παραγωγής
4. **Συγκεντρωτικός τελικός πίνακας κρίσιμων ποιοτικών χαρακτηριστικών τελικού προϊόντος** (Critical Quality Attributes - Material Attributes_PP MATRIX)

4. Συλλογή δεδομένων

Η συλλογή δεδομένων αφορά τις κρίσιμες παραμέτρους παραγωγικής διεργασίας (Critical Process Parameters - CPPs), τους ελέγχους κατά την διεργασία (In Process Controls -IPCs) και τα κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας (Critical Quality Attributes -CQAs) που εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο κατά την ανάλυση κινδύνου και ιδιαίτερα κατά την Ανάλυση “Failure Mode Effect Analysis” (Ανάλυση Τρόπων Αστοχίας και Αποτελεσμάτων). Στην CPV μελέτη, συμπεριλαμβάνονται και οι αποδόσεις, ως δείκτες επίδοσης της διεργασίας (Process Performance Indicators -PI), για ενημερωτικούς σκοπούς. Τα κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας (Critical Quality Attributes -CQAs) και οι έλεγχοι κατά την διεργασία (In Process Controls -IPCs) συλλέχθηκαν μέσω της ηλεκτρονικής πλατφόρμας ERP SAP. Στους παρακάτω πίνακες (νούμερα??) παρουσιάζεται μια επισκόπηση των CPPs, των IPCs και των CQAs σύμφωνα με τα όρια προδιαγραφών τους.

Η συλλογή των δεδομένων για την καθιέρωση των ορίων ελέγχου, πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια μιας πρόσφατης περιόδου, σε 30 συνεχόμενες παρτίδες (batches). Η συλλογή αυτή, περιλαμβάνει εκτός των άλλων τα καθορισμένα κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας (CQAs), τους ελέγχους κατά την διεργασία (IPCs) και τις αποδόσεις (yields). Τα δεδομένα των κρίσιμων παραμέτρων παραγωγικής διεργασίας (CPPs) συλλέγονται από τους φακέλους παραγωγής της κάθε παρτίδας και παρουσιάζονται στο Παράρτημα 2. Τα **κρίσιμα χαρακτηριστικά πρώτων υλών** αξιολογήθηκαν αναλόγως την περίπτωση, και στη συνέχεια συσχετίστηκαν με την ανάλυση τάσεων των κρίσιμων χαρακτηριστικών ποιότητας (CQAs). Η ανάκτηση των δεδομένων των κρίσιμων χαρακτηριστικών πρώτων υλών, πραγματοποιήθηκε μέσω του πιστοποιητικού ανάλυσης του προμηθευτή (CoA - Certificate of Analysis). Οι κρίσιμες παράμετροι παραγωγικής διεργασίας (CPPs), απεικονίζονται και εξετάζονται σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές που είχαν καταγραφεί κατά την αρχική επικύρωση της παραγωγικής διεργασίας. Στη συνέχεια, ακολουθεί μία σύντομη περίληψη των κριτηρίων που εφαρμόζονται στην αξιολόγηση των δεδομένων.

5. Κριτήρια αξιολόγησης δεδομένων

Για να εκτελεστεί μια ακριβής ανάλυση δυνατοτήτων, η διαδικασία πρέπει να είναι σε έλεγχο (in control) και να ακολουθεί μια κανονική κατανομή. Προκειμένου να επαληθευτεί ότι η διαδικασία είναι σε έλεγχο, καθορίζονται τα όρια ελέγχου και πραγματοποιείται ανάλυση τάσεων. Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται τα εφαρμοζόμενα κριτήρια (κανόνες Nelson).

5.1 Κανόνες αξιολόγησης των διαγραμμάτων ελέγχου (Κανόνες Nelson)

Οι κανόνες του Nelson αποτελούν μια μέθοδο ελέγχου της εκάστοτε παραγωγικής διαδικασίας και αποσκοπούν στον προσδιορισμό του εάν η υπο παρακολούθηση μεταβλητή είναι εκτός ελέγχου (απρόβλεπτη μεταβλητή ή συνεπής μεταβλητή). Με άλλα λόγια, οι κανόνες Nelson επιτρέπουν τον εντοπισμό της παρουσίας ειδικών αιτιών ή οποιασδήποτε συμπεριφοράς στη διαδικασία που δεν μπορεί να θεωρηθεί ως τυχαία. Οι κανόνες εφαρμόζονται σε διαγράμματα ελέγχου, τα οποία απεικονίζουν το μέγεθος μιας μεταβλητής σε συνάρτηση με το χρόνο. Οι κανόνες του Nelson στηρίζονται και εξαρτώνται από τον μέσο όρο και την τυπική απόκλιση του εκάστοτε δείγματος.

Τα μεταβλητά δεδομένα απεικονίζονται σε κατάλληλο διάγραμμα ελέγχου και υπόκεινται σε αξιολόγηση για οποιαδήποτε παραβίαση των Κανόνων Nelson 1-3, 5 και 6 (Πίνακας 1).

No.	Κανόνας	Συμπεράσματα
1	Ένα σημείο πέρα από τα όρια ελέγχου	Εκτροπή ή μετατόπιση μέσου όρου
2	Εννέα σημεία στη σειρά στην ίδια πλευρά της διαμέσου	Μετατόπιση μέσου όρου
3	Έξι συνεχόμενα σημεία, όλα ανοδικά ή καθοδικά	Τάση ή μετατόπιση
5	2 στα 3 σημεία στη σειρά που απέχουν περισσότερο από 2 τυπικές αποκλίσεις από τον μέσο όρο, προς την ίδια κατεύθυνση	Μετατόπιση μέσου όρου ή αύξηση τυπικής απόκλισης
6	4 στα 5 σημεία στη σειρά απέχουν περισσότερο από 1 τυπική απόκλιση από τον μέσο όρο, προς την ίδια κατεύθυνση	Μετατόπιση μέσου όρου

Πίνακας 1. Κανόνες αξιολόγησης Nelson για τα διαγράμματα ελέγχου

- Εάν εντοπιστεί ένα αποτέλεσμα ή μια ακολουθία αποτελεσμάτων εκτός τάσης (OOT, Out Of Trend), τα δεδομένα πρέπει να αξιολογηθούν για να εκτιμηθεί εάν η διαδικασία είναι σταθερή.
- Εάν εντοπιστεί ένα συγκεκριμένο αίτιο (special cause) και οι διορθωτικές ενέργειες διασφαλίσουν ότι δεν θα επαναληφθεί στη συνήθη παραγωγή, τότε το αποτέλεσμα εκτός τάσης μπορεί να αποκλειστεί από την ανάλυση και το διάγραμμα ελέγχου επανασχεδιάζεται

Τα όρια ελέγχου καθορίζονται στην αρχική έκθεση CPV (Φάση I) και επανεξετάζονται περιοδικά.

5.2 Κριτήρια αξιολόγησης δείκτη ικανότητας

Οι αξιολογήσεις ικανότητας CPV ευθυγραμμίζονται με την αξιολόγηση των κριτηρίων κινδύνου που αναφέρονται στη μελέτη FMEA (Failure Mode Effect Analysis - Ανάλυση Τρόπων Αστοχίας και

Αποτελεσμάτων), με το επίπεδο του πιθανού κινδύνου και την κατάλληλη πορεία δράσης για κάθε αξιολόγηση. Ο ακόλουθος πίνακας δείχνει τα κριτήρια για την αξιολόγηση της ικανότητας της εκάστοτε διαδικασίας (Πίνακας 2).

Μελέτη CPV		Αποτέλεσμα ανάλυσης κινδύνου	
Δείκτης δυνατοτήτων παραγωγικής διαδικασίας (Ppk)	Αξιολόγηση δυνατοτήτων παραγωγικής διαδικασίας	Βαθμός Κινδύνου	Προτεινόμενες Ενέργειες
$Ppk \geq 2.00$	Εξαιρετική	Χαμηλός - Η διαδικασία είναι ικανή να πληροί τακτικά τις προδιαγραφές.	Αποδεικνύεται η ικανοποιητική ικανότητα της διεργασίας και δεν απαιτούνται περαιτέρω ενέργειες.
$1.67 \leq Ppk < 2.00$	Άριστη		
$1.33 \leq Ppk < 1.67$	Καλή		
$1.00 \leq Ppk < 1.33$	Εύλογη	Μεσαίος - Η διαδικασία θεωρείται οριακά ικανή.	Η ικανότητα της διεργασίας μπορεί να βελτιωθεί κατόπιν αμοιβαίας συμφωνίας με τον πελάτη.
$0.67 \leq Ppk < 1.00$	Κακή	Υψηλός - Δεν μπορεί να αναμένεται ότι η διαδικασία θα πληροί συστηματικά τις προδιαγραφές.	Απαιτείται να καταχωρηθεί επείγοντως μια απόκλιση και να ξεκινήσει διερεύνηση, καθώς η διαδικασία θεωρείται υψηλού κινδύνου.
$0.00 \leq Ppk < 0.67$	Μη αποδεκτή		Απαιτείται να καταχωρηθεί επείγοντως μια απόκλιση και να ξεκινήσει διερεύνηση καθώς και να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναστολής της παραγωγής εν αναμονή της εφαρμογής των CAPA

Πίνακας 2. Δυνατότητες παραγωγικής διαδικασίας και απόδοσης

Εάν η διεργασία είναι σταθερή, ελεγχόμενη και ακολουθεί μια κανονική κατανομή, τότε εφαρμόζεται υπολογισμός της τιμής Cpk, η οποία αντικατοπτρίζει το δυναμικό ικανότητας της διεργασίας. Η ίδια αρχή με το Cpk ισχύει και για τον δείκτη Ppk. Ο δείκτης Ppk (Performance index) παρέχει πληροφορίες για την πραγματική απόδοση μιας διεργασίας, σε σχέση με τις προδιαγραφές της. Επίσης καθρεπτίζει το πόσο κεντραρισμένη είναι η διαδικασία εντός των προδιαγραφών της. Από την άλλη, ο δείκτης Cpk (Capability index) αποτελεί το μέτρο της ικανότητας μιας διαδικασίας να βρίσκεται εντός των ορίων προδιαγραφών της. Έτσι λοιπόν, ο δείκτης Ppk φέρει πληροφορίες για την απόδοση της διεργασίας στο παρελθόν και το παρόν, ενώ το Cpk αντανακλά την μελλοντική δυνατότητα της εκάστοτε διεργασίας. Οι τιμές Cpk και Ppk θα βρίσκονται κοντά στην περίπτωση μιας συνεπούς και ελεγχόμενης διαδικασίας ενώ θα παρουσιάζουν αισθητή απόκλιση μεταξύ τους, εάν μια διαδικασία

δεν βρίσκεται υπό έλεγχο. Παρακάτω παραθέτονται οι μαθηματικοί τύποι για τον υπολογισμό των δεικτών P_{pk} και C_{pk} :

$$P_{pk} = \text{minimum}(P_{pu}, P_{pl}) \text{ όπου } P_{pu} = \frac{USL - \bar{X}}{3 \times \sigma} \text{ και } P_{pl} = \frac{\bar{X} - LSL}{3 \times \sigma}$$

$$C_{pk} = \text{minimum}(C_{pu}, C_{pl}) \text{ όπου } C_{pu} = \frac{USL - \bar{X}}{3 \times (\frac{\bar{R}}{d_2})} \text{ και } C_{pl} = \frac{\bar{X} - LSL}{3 \times (\frac{\bar{R}}{d_2})}$$

USL: Upper Specification Limit

LSL: Lower Specification Limit

\bar{X} : Process mean (Μέσος όρος διεργασίας)

σ : Standard deviation (τυπική απόκλιση)

5.3 Κανόνες αξιολόγησης για τα διαγράμματα διαδοχικών τιμών (run charts)

Εάν τα διαγράμματα ελέγχου δεν είναι εφαρμόσιμα, η ανάλυση τάσεων μπορεί να βασιστεί στα διαγράμματα διαδοχικών τιμών (run chart) προκειμένου να αποδειχθεί ότι μια διεργασία είναι σταθερή. Το διάγραμμα διαδοχικών τιμών είναι μια συνεχής γραφική απεικόνιση δεδομένων σε συνάρτηση με το χρόνο. Με αυτό τον τρόπο εντοπίζονται ανοδικές ή καθοδικές τάσεις, περιοδικά επαναλαμβανόμενα φαινόμενα και γενικότερα ασυνήθιστες καταστάσεις που σχετίζονται με τη διεργασία. Τα ακόλουθα τρία κριτήρια χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό πιθανών μη τυχαίων τάσεων, που υποδηλώνουν διακύμανση οφειλόμενη σε συγκεκριμένο αίτιο:

α) Μετατόπιση στη διεργασία: 6 ή περισσότερα διαδοχικά σημεία πάνω ή κάτω από τη διάμεσο.

β) Τάση: 5 ή περισσότερα διαδοχικά σημεία όλα ανοδικά ή καθοδικά.

γ) Αριθμός run: Πάρα πολλά ή πολύ λίγα runs. Το run αποτελείται από ένα ή περισσότερα διαδοχικά σημεία δεδομένων στην ίδια πλευρά της διαμέσου. Δεν περιλαμβάνονται τα σημεία δεδομένων που βρίσκονται στη διάμεσο. (https://www.ihl.org/education/IHIOpenSchool/Courses/Documents/11_RunChartRulesReferenceSheet.pdf)

Αφού μετρηθεί ο αριθμός των run, χρησιμοποιείται ο παρακάτω Πίνακας 3, για να αξιολογηθεί εάν έχουμε πολλά ή λίγα run, σύμφωνα με τον αριθμό των χρήσιμων παρατηρήσεων στο σύνολο των δεδομένων.

<u>Χρήσιμες Παρατηρήσεις</u>	<u>Αριθμός runs κάτω από τη διάμεσο</u>	<u>Αριθμός runs επάνω από τη διάμεσο</u>
10	3	8
11	3	9
12	3	10
13	4	10
14	4	11
15	4	12
16	5	12
17	5	13
18	6	13
19	6	14
20	6	15
21	7	15
22	7	16
23	8	16
24	8	17
25	9	17
26	9	18
27	9	19
28	10	19
29	10	20
30	11	20

Πίνακας 3. Πίνακας πιθανοτήτων για τα διαγράμματα διαδοχικών τιμών.

[Source: Perla, R.J., Provost, L.P., & Murray, S.K. (2010). *The run chart: A simple analytical tool for learning from variation in healthcare processes*. *BMJ Qual Saf* 20(46), p.49]

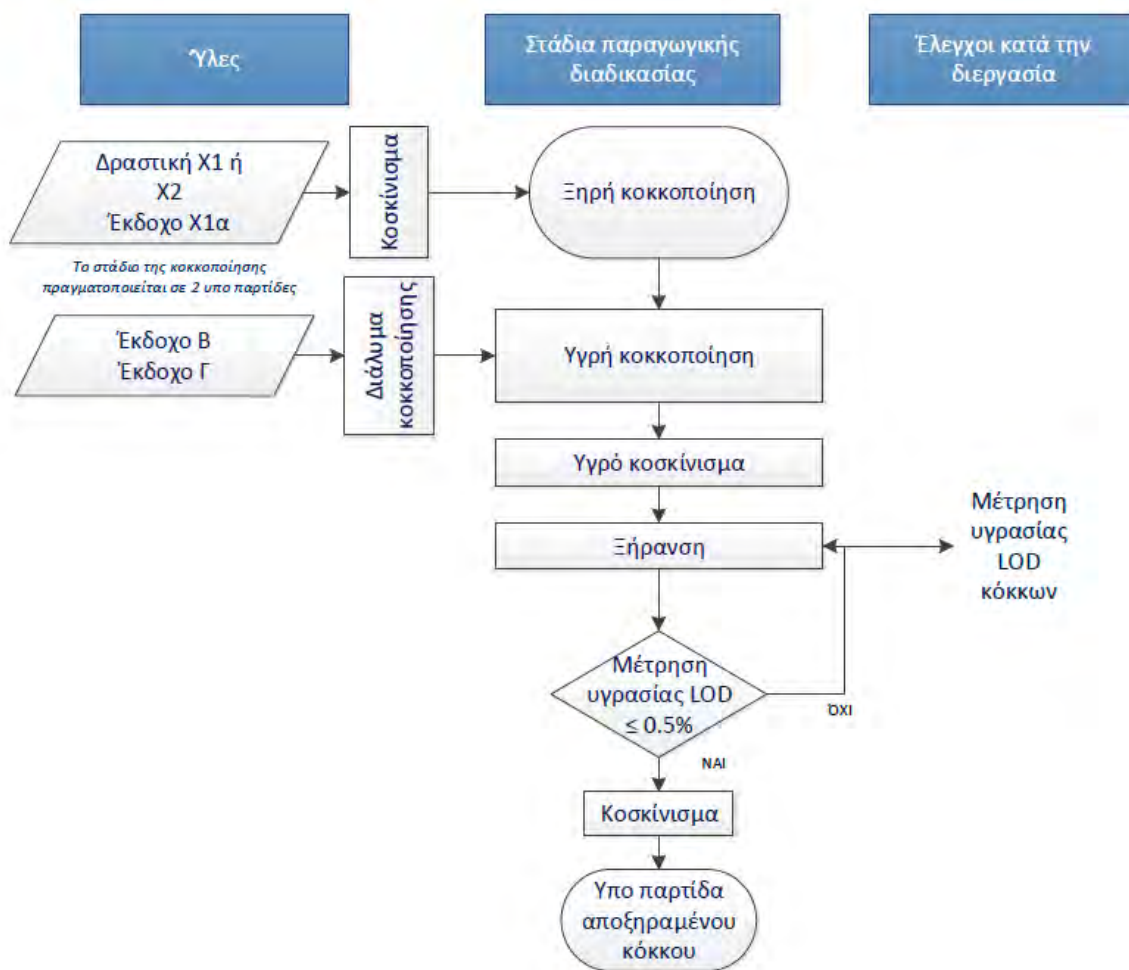
Υπολογίζεται ο αριθμός των χρήσιμων παρατηρήσεων για το σύνολο δεδομένων. Αυτό πραγματοποιείται αφαιρώντας τον αριθμό των σημείων που βρίσκονται πάνω στη διάμεσο από τον συνολικό αριθμό των σημείων. Στη συνέχεια, οι τιμές διαβάζονται για να καθοριστούν τα κατώτερα και τα ανώτερα όρια. Εάν ο αριθμός των run στο σύνολο των δεδομένων πέσει κάτω από το κατώτατο όριο ή είναι πάνω από το ανώτατο όριο, τότε αυτό είναι ένδειξη ύπαρξης συγκεκριμένης αιτίας.

6. Αξιολόγηση δεδομένων

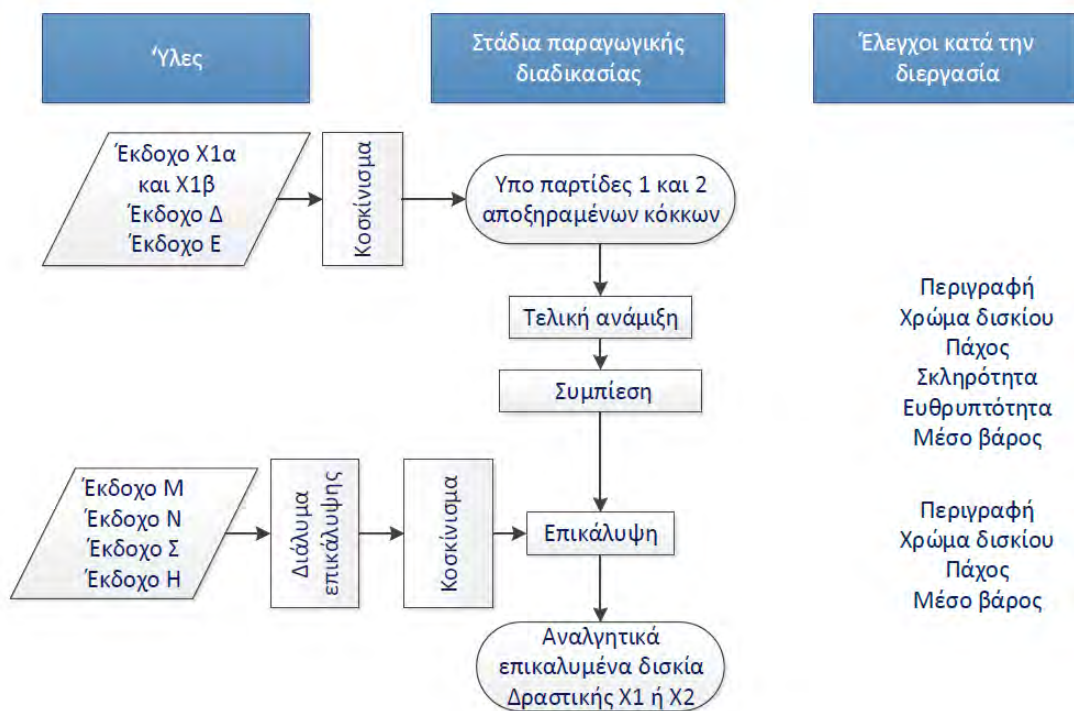
Η αξιολόγηση των δεδομένων, πραγματοποιήθηκε με την χρήση του λογισμικού στατιστικής Minitab 17, μέσω του οποίου κατασκευάστηκαν ένα προς ένα τα διαγράμματα που θα παρουσιαστούν παρακάτω.

6.1 Αξιολόγηση δεδομένων των κρίσιμων παραμέτρων της παραγωγικής διεργασίας (Critical Process Parameters - CPPs) και των αποδόσεων.

Η αξιολόγηση των δεδομένων των κρίσιμων παραμέτρων της παραγωγικής διεργασίας, πραγματοποιείται μέσω της παρακολούθησης και της στατιστική ανάλυσης των κρίσιμων παραμέτρων του κάθε σταδίου της παραγωγικής διεργασίας. Συγκεκριμένα, η παραγωγική διεργασία του αναλγητικού Χ, χωρίζεται με σειρά προτεραιότητας, στα εξής διακριτά στάδια: ξηρή ανάμιξη, προσθήκη του διαλύματος κοκκοποίησης, ζύμωμα, ξήρανση, τελική ανάμιξη, συμπίεση και τέλος επικάλυψη. Τα στάδια αυτά απεικονίζονται με την χρήση ενός διαγράμματος ροής (Flowchart) στο διάγραμμα 1α και 1β. Το διάγραμμα ροής κατασκευάστηκε μέσω του λογισμικού Microsoft Visio. Στην ενότητα αυτή, το είδος διαγράμματος που θα χρησιμοποιηθεί για την απεικόνιση των δεδομένων, είναι το διάγραμμα χρονοσειράς (Time series plot). Τα διαγράμματα χρονοσειράς, χρησιμοποιούνται με στόχο την αναζήτηση μοτίβων στα δεδομένα σε συνάρτηση με τον χρόνο, ανιχνεύοντας τάσεις ή εποχιακά μοτίβα. Επιπλέον, θα χρησιμοποιηθούν διαγράμματα μεμονωμένης τιμής (Individual value plot), που εξετάζουν την πιθανή συσχέτιση μεταξύ δύο μεταβλητών. Στην προκειμένη περίπτωση, οι μεταβλητές αυτές μπορεί να είναι κάποιος κρίσιμος έλεγχος κατά τη διεργασία, κάποια κρίσιμη παράμετρος, ένα κρίσιμο χαρακτηριστικό ποιότητας ή ένα κρίσιμο χαρακτηριστικό των πρώτων υλών.



Διάγραμμα 1α. Διάγραμμα ροής παραγωγικής διεργασίας.



Διάγραμμα 1β. Διάγραμμα ροής παραγωγικής διεργασίας.

6.1.1 Ξηρή ανάμιξη

Για όλες τις παρτίδες που παρακολουθήθηκαν κατά την εξέταση των αρχείων παρτίδας, το set point της άγκυρας και ο χρόνος ανάμιξης, παρουσίασαν τιμές όμοιες με τις επικυρωμένες. Στην περίπτωση αυτή, δεν απαιτείται γραφική απεικόνιση.

6.1.2 Χρόνος προσθήκης διαλύματος κοκκοποίησης

Ο χειριστής προσθέτει σε τρία (3) περίπου λεπτά 16 kg διαλύματος κοκκοποίησης. Το στάδιο της κοκκοποίησης πραγματοποιείται σε δύο υποπαρτίδες. Τα δεδομένα για τον πραγματικό χρόνο προσθήκης για τις 30 παρτίδες (60 υποπαρτίδες) συλλέχθηκαν για κάθε μία από τις δύο δραστικές.

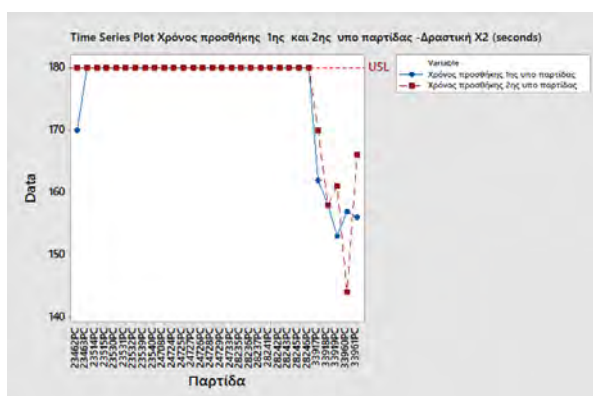
6.1.2.1 Μαζικοί κωδικοί Υ1 & Υ2 με δραστική Χ2

Περιγραφική στατιστική ανάλυση

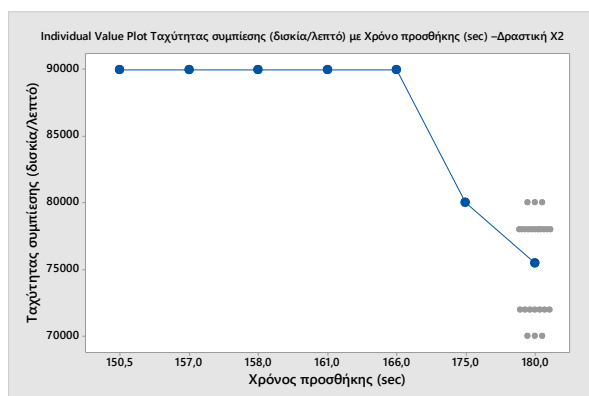
Πίνακας στατιστικών δεδομένων		
Μεταβλητή	Χρόνος προσθήκης, sec, υποπαρτίδα 1	Χρόνος προσθήκης, sec, υποπαρτίδα 2
Μέσος όρος	176	177
Τυπική απόκλιση	8.77	8.50
Διάμεσος	180	180
Ελάχιστη τιμή	153	144
Μέγιστη τιμή	180	180

Πίνακας 4. Περιγραφική στατιστική του χρόνου προσθήκης για τη δραστική Χ2

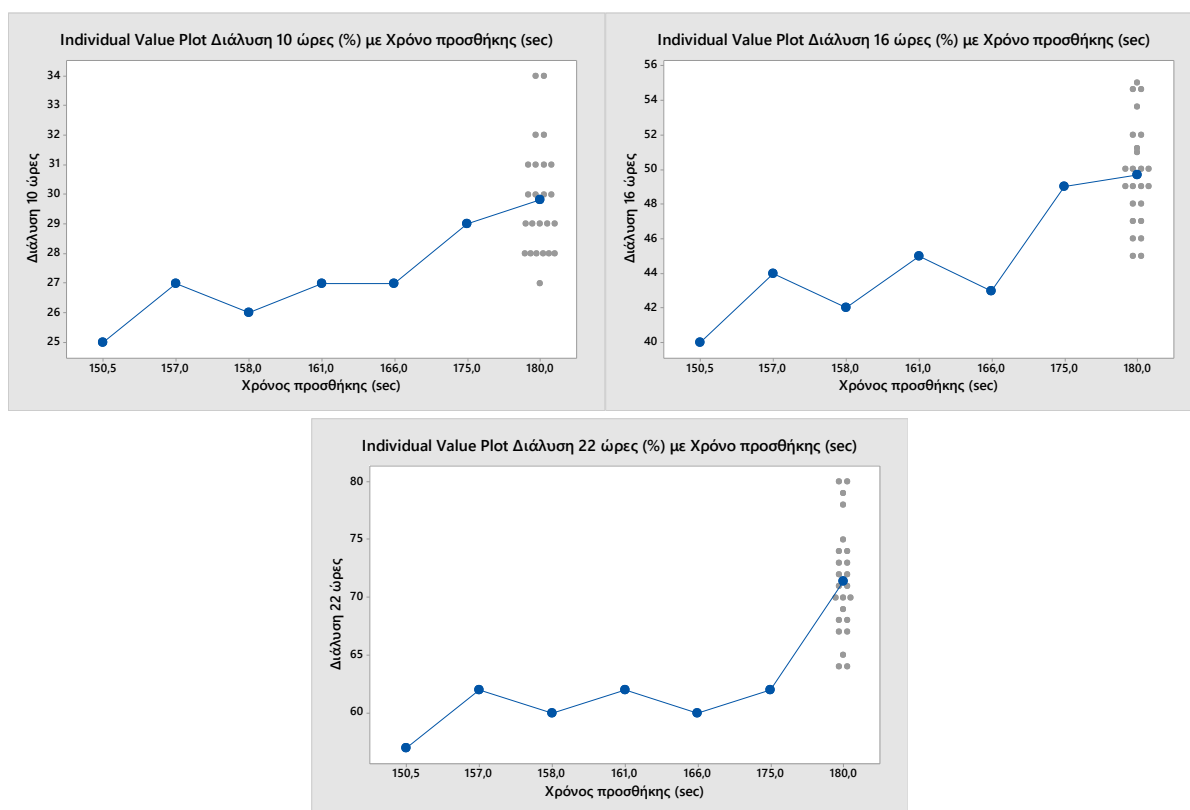
Η πλειοψηφία των παρτίδων παρουσίασαν χρόνους προσθήκης ίσες με τον στόχο των 180 δευτερολέπτων. Οι τελευταίες παρτίδες φάνηκαν να έχουν ελαφρώς χαμηλότερο χρόνο προσθήκης. Οι εναλλαγές στον χρόνο προσθήκης θα μπορούσαν να έχουν αντίκτυπο στην κατανομή μεγέθους των σωματιδίων του τελικού κόκκου και, κατά συνέπεια, στις ιδιότητες συμπιεστότητας και τον ρυθμό διάλυσης. Οι παρτίδες αυτές παρουσίασαν αυξημένη ταχύτητα συμπίεσης σε σύγκριση με το υπόλοιπο σύνολο δεδομένων καθώς και μειωμένο ρυθμό διάλυσης. Στην Εικόνα 2, παρατηρείται ότι οι παρτίδες με μειωμένο χρόνο προσθήκης, βρέθηκαν την ανώτερη επικυρωμένη τιμή ταχύτητας συμπίεσης, δηλαδή τις 90,000 ταμπλέτες/ώρα. Το γεγονός αυτό φανερώνει κόκκους με καλές ιδιότητες συμπιεστότητας. Επίσης οι παρτίδες με χρόνους προσθήκης κάτω των 180 δευτερολέπτων παρουσίασαν μειωμένους ρυθμούς διάλυσης και για τα τρία χρονικά διαστήματα (10, 16 και 22 ώρες) (Εικόνα 3). Σύμφωνα με την οδηγία παραγωγής, η ταχύτητα της αντλίας ρυθμίζεται διαρκώς στο 29%. Προτείνεται η μέτρηση του ρυθμού ψεκασμού πριν την προσθήκη, με σκοπό την αύξηση του ελέγχου, κατά το στάδιο προσθήκης. Τέλος συνιστάται η καταγραφή της κατανάλωσης ενέργειας στο τέλος του σταδίου προσθήκης.



Εικόνα 1. Διάγραμμα χρονοσειράς του χρόνου προσθήκης 1ης και 2ης υποπαρτίδας (Δραστική Χ2)



Εικόνα 2. Διάγραμμα μεμονωμένης τιμής ταχύτητας συμπίεσης με το χρόνο προσθήκης – Δραστική Χ2



Εικόνα 3. Διάγραμμα μεμονωμένης τιμής διαστημάτων διάλυσης με τον χρόνο προσθήκης – Δραστική Χ2

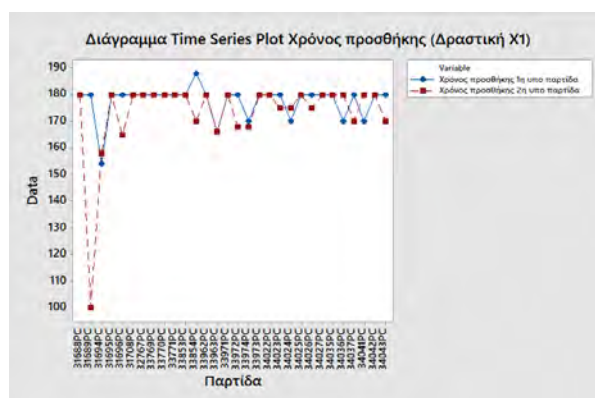
6.1.2.2 Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική Χ1

Περιγραφική στατιστική ανάλυση

Ομοίως με το σύνολο των δεδομένων για τη δραστική Χ2, οι παρτίδες που παρήχθησαν με την δραστική Χ1 φάνηκε να παρουσιάζουν όμοιους χρόνους προσθήκης που κυμαίνονταν από 100 έως 180 δευτερόλεπτα. Προτείνεται η πραγματοποίηση δοκιμής για επαρκή ρυθμό ψεκασμού, προκειμένου να επαληθευτεί το σωστό σημείο ρύθμισης - set point της αντλίας και να αυξηθεί ο έλεγχος στο στάδιο της προσθήκης.

Πίνακας στατιστικών στοιχείων		
Μεταβλητή	Χρόνος προσθήκης (sec) υποπαρτίδα 1	Χρόνος προσθήκης (sec) υποπαρτίδα 2
Μέσος όρος	178	173
Τυπική απόκλιση	6.33	15.13
Διάμεσος	180	180
Ελάχιστη τιμή	154	100
Μέγιστη τιμή	188	180

Πίνακας 5. Περιγραφική στατιστική του χρόνου προσθήκης (δραστική X1)



Εικόνα 4. Διάγραμμα χρονοσειράς του χρόνου προσθήκης 1^{ης} και 2^{ης} υποπαρτίδας (δραστική X1)

6.1.3 Ζύμωμα

Κατά τη διάρκεια της εξέτασης των εγγράφων παρτίδας, όλες οι παρτίδες και για τις δύο δραστικές, παρουσίασαν τιμές set points ταχύτητας άγκυρας και του chopper καθώς και χρόνου ανάμειξης όμοιες με τις επικυρωμένες για το στάδιο ζύμωσης. Δεν απαιτείται γραφική απεικόνιση. Το βήμα ζυμώματος βρέθηκε σε κατάσταση ελέγχου. Προκειμένου να συλλέγονται δεδομένα σχετικά με τη σύνθεση των υλικών κατά τη διάρκεια του σταδίου ζύμωσης, προτείνεται η καταγραφή σε επαρκή χρονικά διαστήματα της κατανάλωσης ισχύος προκειμένου να εκτιμηθεί η καμπύλη κατανάλωσης ισχύος της διεργασίας. Έτσι δεν απαιτείται γραφική απεικόνιση.

Το στάδιο της ζύμωσης βρέθηκε σε ελεγχόμενη κατάσταση. Με σκοπό την συλλογή δεδομένων για τα υλικά σύνθεσης, κατά το στάδιο αυτό, προτείνεται η καταγραφή της κατανάλωσης ενέργειας για επαρκή χρονικά διαστήματα. Έτσι, θα είναι εφικτή η αξιολόγηση της καμπύλης κατανάλωσης ενέργειας της διαδικασίας. Επίσης, το τελικό σημείο κατανάλωσης ενέργειας θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης μακροσκοπικής εμφάνισης του κόκκου στο τέλος του σταδίου ζυμώματος και κατά συνέπεια ως δείκτης κατανομής μεγέθους σωματιδίων του τελικού κόκκου. Κρίνεται ότι το μέγεθος της μελέτης (campaign) στο στάδιο του ζυμώματος, θα μπορούσε να έχει αντίκτυπο στα κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας (CQAs) σύμφωνα με την ανάλυση κινδύνου της συνεχούς επαλήθευσης της διαδικασίας. Η σχετική πληροφορία για το μέγεθος της μελέτης, είναι διαθέσιμη την δεδομένη στιγμή μέσω των logbooks. Προτείνεται λοιπόν δράση αναπροσαρμογής των οδηγιών παραγωγής, με σκοπό την ένταξη της σχετικής πληροφορίας για την αλληλουχία των παρτίδων. Η αξιολόγηση του αντίκτυπου της διάρκειας της μελέτης, θα πραγματοποιηθεί στην επόμενη περιοδική έκθεση.

6.1.4 Ξήρανση

Κατά την διάρκεια του σταδίου της ξήρανσης, τα set points της θερμοκρασίας του αέρα εισόδου και της ροής αέρα παρέμειναν όμοια με αυτά της συνταγής. Έτσι, δεν απαιτείται γραφική απεικόνιση. Ο χρόνος ξήρανσης παρακολουθήθηκε ως ενδεικτική παράμετρος που αντιπροσωπεύει την απόδοση της διαδικασίας της ξήρανσης.

Όπως και για το στάδιο του ζυμώματος, έτσι και η ξήρανση πραγματοποιείται σε δύο υποπαρτίδες. Η πρώτη φάση του σταδίου της ξήρανσης, επικυρώνεται στα 35 λεπτά, προκειμένου να μετρηθεί το η υγρασία LOD του κόκκου. Το τέλος του σταδίου ξήρανσης, προσδιορίζεται από αποτέλεσμα μέτρησης της υγρασίας LOD μικρότερο του 0.5%. Η μέτρηση της υγρασίας πραγματοποιείται από τρία διαφορετικά σημεία του δοχείου: το επάνω μέρος, στο μέσο και στον πυθμένα του. Όπως αναφέρθηκε και στο στάδιο του ζυμώματος, κρίνεται ότι το μέγεθος της μελέτης (campaign) στο στάδιο του ζυμώματος, θα μπορούσε να έχει αντίκτυπο στα κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας (CQAs) σύμφωνα με την ανάλυση κινδύνου της συνεχόμενης επαλήθευσης παραγωγικής διεργασίας. Η σχετική πληροφορία για το μέγεθος της μελέτης, είναι διαθέσιμη την δεδομένη στιγμή μέσω των ημερολογίων (logbooks). Προτείνεται λοιπόν δράση αναπροσαρμογής των οδηγιών παραγωγής, με σκοπό την ένταξη της σχετικής πληροφορίας για την αλληλουχία των παρτίδων. Η αξιολόγηση του αντίκτυπου της διάρκειας της μελέτης, θα πραγματοποιηθεί στην επόμενη περιοδική έκθεση.

6.1.4.1 Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2

Όλες οι παρτίδες που παρήχθησαν με βάση την δραστική X2, παρουσίασαν χρόνο ξήρανσης 35 λεπτών. Έτσι, δεν απαιτείται η γραφική απεικόνιση.

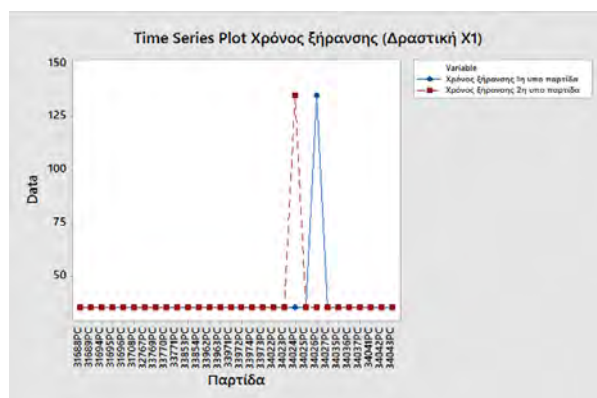
6.1.4.2 Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική X1

Περιγραφική στατιστική ανάλυση

Η πλειονότητα των παρτίδων, παρουσίασε υγρασία LOD, εντός της ορίου στόχου του 0.5% στην αρχική φάση ξήρανσης των 35 λεπτών. Η 2η υποπαρτίδα του 34024PC και η 1η υποπαρτίδα του 34026PC, παρουσίασαν τιμή υγρασίας LOD εντός των προδιαγραφών, μετά από 135 λεπτά ξήρανσης, σε σχέση με τα 35 λεπτά. Οι δύο αυτές παρτίδες παρήχθησαν στην ίδια μελέτη. Ο χρόνος ξήρανσης ενδέχεται να ποικίλει, καθώς η ποιότητα του αέρα εισόδου επηρεάζεται από τις περιβαλλοντικές συνθήκες. Το τέλος της ξήρανσης καθορίζεται και σηματοδοτείται από την μέτρηση υγρασίας LOD.

Πίνακας στατιστικών στοιχείων		
Μεταβλητή	Χρόνος ξήρανσης, (sec), υποπαρτίδα	Χρόνος ξήρανσης, (sec), υποπαρτίδα
	1	2
Μέσος όρος	38	38
Τυπική απόκλιση	18.26	18.26
Διάμεσος	35	35
Ελάχιστη τιμή	35	35
Μέγιστη τιμή	135	135

Πίνακας 6. Περιγραφική στατιστική του χρόνου ξήρανσης (δραστική X1)



Εικόνα 5. Διάγραμμα χρονοσειράς συνολικού χρόνου ξήρασης (δραστική X1)

6.1.5 Τελική Ανάμιξη

Κατά το στάδιο της τελικής ανάμιξης, ο χρόνος και η ταχύτητα ανάδευσης βρέθηκαν να είναι όμοια για όλες τις παρτίδες που παρακολούθηθηκαν. Έτσι, δεν απαιτείται η γραφική απεικόνιση.

6.1.6 Στάδιο Συμπύεσης

Το στάδιο της συμπύεσης πραγματοποιείται μέσω της μηχανής Fette P 1200 για όλες τις παρτίδες που παρακολουθούνται. Κρίνεται ότι το μέγεθος της μελέτης (campaign) στο στάδιο του ζυμώματος, θα μπορούσε να έχει αντίκτυπο στα κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας (CQAs) σύμφωνα με την ανάλυση κινδύνου της συνεχόμενης επαλήθευσης παραγωγικής διεργασίας. Η σχετική πληροφορία για το μέγεθος της μελέτης, είναι διαθέσιμη την δεδομένη στιγμή μέσω των logbooks. Προτείνεται λοιπόν δράση αναπροσαρμογής των οδηγιών παραγωγής, με σκοπό την ένταξη της σχετικής πληροφορίας για την αλληλουχία των παρτίδων. Η αξιολόγηση του αντίκτυπου της διάρκειας της μελέτης, θα πραγματοποιηθεί στην επόμενη περιοδική έκθεση.

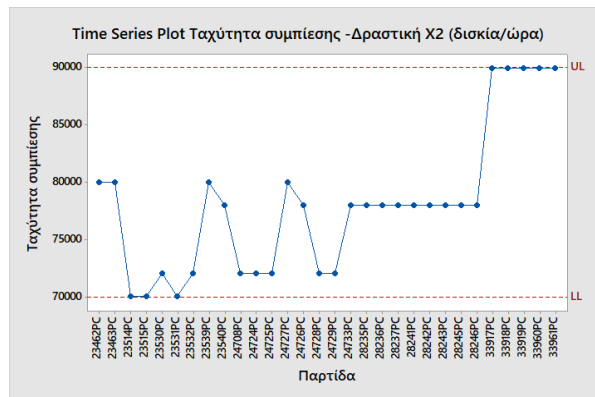
6.1.6.1 Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2

Ταχύτητα Συμπύεσης

Η ταχύτητα συμπύεσης για τις παρτίδες δραστικής X2 παρουσίασε μέση τιμή ίση με 78.000 ταμπλέτες/ώρα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η ταχύτητα συμπύεσης δεν θα ήταν εφικτό να αυξηθεί περαιτέρω, λόγω της τάσης του εκάστοτε δισκίου για συγκόλληση. Η ρευστότητα και η συμπιεστότητα του κόκκου καθώς και το σετ εργαλείων διάτρησης είναι οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν την ταχύτητα συμπύεσης. Οι τελευταίες παρτίδες που αντιστοιχούν στην πιο πρόσφατη μελέτη βρέθηκαν να έχουν ταχύτητα συμπύεσης ίση με το ανώτατο όριο των 90.000 δισκίων/ώρα.

Πίνακας στατιστικών στοιχείων	
Μεταβλητή	Ταχύτητα συμπύεσης (δισκία/ώρα)
Μέσος όρος	78067
Τυπική απόκλιση	6378
Διάμεσος	78000
Ελάχιστη τιμή	70000
Μέγιστη τιμή	90000

Πίνακας 7. Περιγραφική Στατιστική της Ταχύτητας συμπύεσης (δραστική X2)



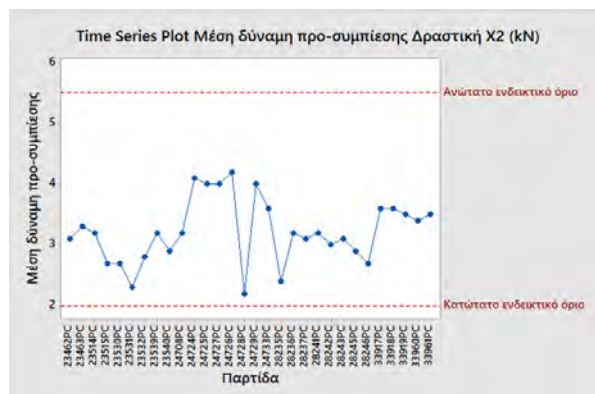
Εικόνα 6. Διάγραμμα χρονοσειράς Ταχύτητας συμπίεσης (δραστική Χ2)

Δύναμη προσυμπίεσης

Η δύναμη προ συμπίεσης βρέθηκε εντός των ενδεικτικών ορίων από 2.0 έως 5.5 kN, με μέσο όρο το 3.2 kN.

Πίνακας στατιστικών στοιχείων	
Μεταβλητή	Μέση δύναμη προσυμπίεσης (kN)
Μέσος όρος	3.2
Τυπική απόκλιση	0.526
Διάμεσος	3.2
Ελάχιστη τιμή	2.2
Μέγιστη τιμή	4.2

Πίνακας 8. Περιγραφική στατιστική της δύναμης προσυμπίεσης (δραστική Χ2)

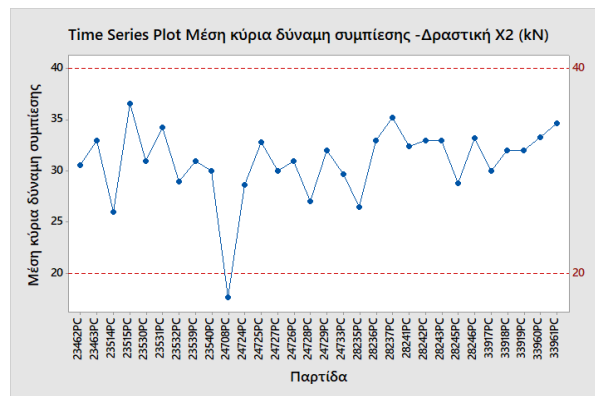


Εικόνα 7. Διάγραμμα χρονοσειράς μέσης δύναμης προσυμπίεσης (δραστική Χ2)

Κύρια Δύναμη Συμπίεσης

Πίνακας στατιστικών στοιχείων	
Μεταβλητή	Μέση κύρια δύναμη συμπίεσης (kN)
Μέσος όρος	30.9
Τυπική απόκλιση	3.562
Διάμεσος	31.5
Ελάχιστη τιμή	17.6
Μέγιστη τιμή	36.6

Πίνακας 9. Περιγραφική στατιστική της κύριας δύναμης Συμπίεσης (δραστική Χ2)



Εικόνα 8. Διάγραμμα χρονοσειράς κύριας δύναμηςδΣυμπίεσης (δραστική Χ2)

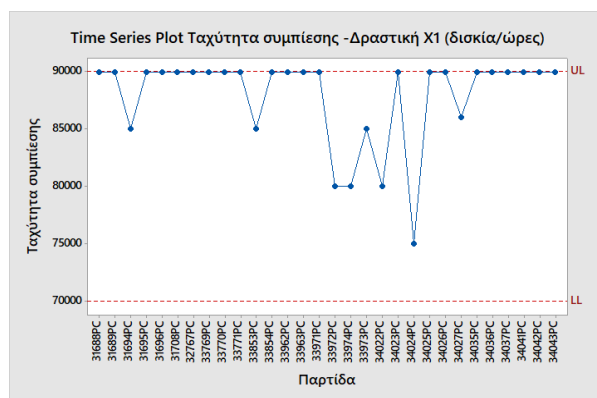
6.1.6.2 Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική Χ1

Ταχύτητα Συμπίεσης

Η πλειοψηφία των παρτίδων δραστικής Χ1 έφτασε το ανώτερο όριο ταχύτητας συμπίεσης των 90.000 δισκίων/ώρα. Παρατηρείται ότι με την δραστική Χ1 θα μπορούσαν να επιτευχθούν αυξημένες ταχύτητες συμπίεσης. Οι ιδιότητες της δραστικής ουσίας επηρεάζουν τις τελικές ιδιότητες των κόκκων όπως για παράδειγμα την κατανομή μεγέθους σωματιδίων, την αντοχή των κόκκων και κατά συνέπεια τους δείκτες συμπιεστότητας.

Πίνακας στατιστικών στοιχείων	
Μεταβλητή	Ταχύτητα Συμπίεσης (δισκία/ώρα)
Μέσος όρος	87867
Τυπική απόκλιση	4066.12
Διάμεσος	90000
Ελάχιστη τιμή	75000
Μέγιστη τιμή	90000

Πίνακας 10. Περιγραφική στατιστική της ταχύτητας συμπίεσης (δραστική Χ1)



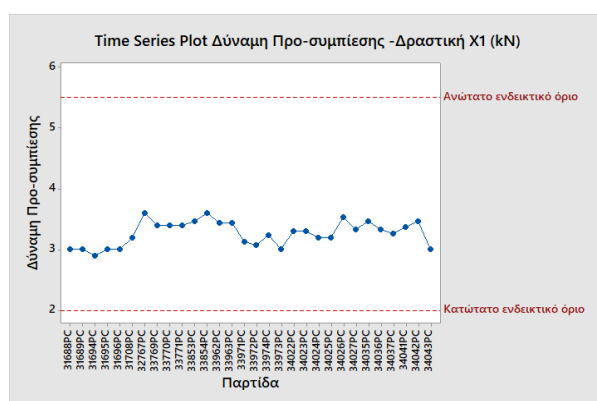
Εικόνα 9. Διάγραμμα χρονοσειράς ταχύτητας συμπίεσης (δραστική X1)

Δύναμη Προσυμπίεσης

Οι δυνάμεις προσυμπίεσης που εφαρμόστηκαν για το συγκεκριμένο σύνολο δεδομένων βρέθηκε ότι ήταν μεταξύ 2.9-3.6kN. Η τυπική απόκλιση μεταξύ των παρτίδων βρέθηκε χαμηλότερη σε σύγκριση με την αντίστοιχη τυπική απόκλιση του συνόλου δεδομένων της δραστικής X2.

Πίνακας στατιστικών στοιχείων	
Μεταβλητή	Μέση δύναμης προσυμπίεσης (kN)
Μέσος όρος	3.3
Τυπική απόκλιση	0.201
Διάμεσος	3.3
Ελάχιστη τιμή	2.9
Μέγιστη τιμή	3.6

Πίνακας 11. Περιγραφική στατιστική της δύναμης προσυμπίεσης (δραστική X1)



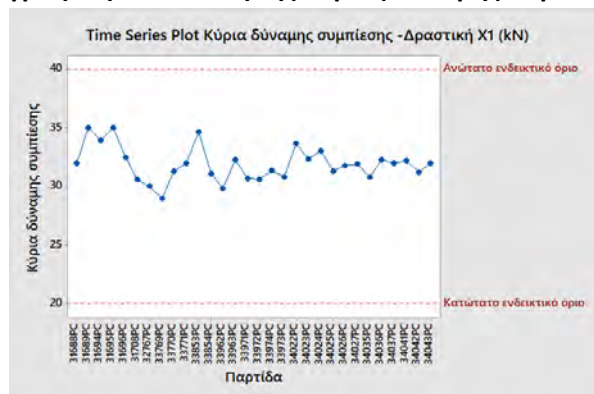
Εικόνα 10. Διάγραμμα χρονοσειράς της δύναμης προσυμπίεσης (Δραστική X1)

Κύρια Δύναμη Συμπίεσης

Οι κύριες δυνάμεις συμπίεσης που παρακολούθηθηκαν για τις τελευταίες 30 παρτίδες που παρήχθησαν με βάση την δραστική X1 βρέθηκαν εντός του εύρους 29-35kN. Το εύρος αυτό φάνηκε να είναι μικρότερο συγκριτικά με το αντίστοιχο εύρος που εντοπίστηκε για το σύνολο δεδομένων της δραστικής X2.

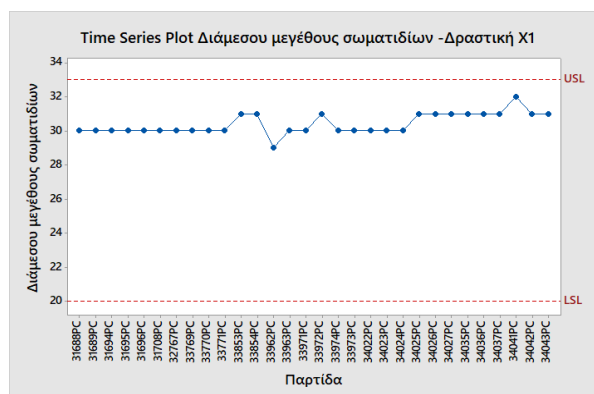
Πίνακας στατιστικών στοιχείων	
Μεταβλητή	Μέση ??κύρια δύναμη συμπίεσης (kN)
Μέσος όρος	31.9
Τυπική απόκλιση	1.465
Διάμεσος	32.0
Ελάχιστη τιμή	29.0
Μέγιστη τιμή	35.0

Πίνακας 12. Περιγραφική στατιστική της κύριας δύναμης συμπίεσης (δραστική X1)



Εικόνα 11. Διάγραμμα χρονοσειράς κύριας δύναμης συμπίεσης (δραστική X1)

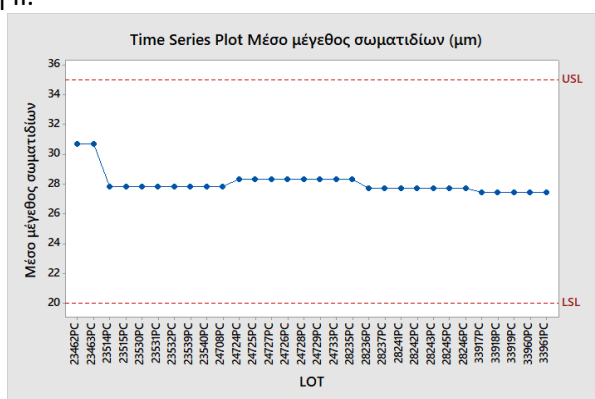
Η συνολική απόδοση του συνόλου των δεδομένων της δραστικής X1 όσον αφορά τις παραμέτρους συμπίεσης, καταδεικνύει μια βελτιωμένη διαδικασία σε σύγκριση με το σύνολο των δεδομένων της δραστικής X2. Και για τις δύο δραστικές, η διαδικασία κοκκοποίησης που ακολουθείται είναι η ίδια. Καθώς η δραστική ουσία βρίσκεται σε κυρίαρχο ποσοστό μέσα στην φόρμουλα, το μέγεθος σωματιδίων της εκάστοτε δραστικής, απεικονίζεται στα παρακάτω γραφήματα. Για την δραστική X1, το διάμεσο μέγεθος σωματιδίων είναι διαθέσιμο μέσω του πιστοποιητικού ανάλυσης CoA. Το διάμεσο μέγεθος σωματιδίων της δραστικής X1 παρουσιάζεται παρακάτω στην Εικόνα 12.



Εικόνα 12. Διάγραμμα χρονοσειράς διάμεσου μεγέθους σωματιδίων - Δραστική X1

Για την δραστική X2, η μέση τιμή του μεγέθους των σωματιδίων αναφέρεται επίσης μέσω του πιστοποιητικού ανάλυσης CoA. Στις δύο τελευταίες παρτίδες προμηθευτή της δραστικής X2 που

χρησιμοποιήθηκαν, το διάμεσο μέγεθος σωματιδίων παρουσίασε τιμές ίσες με 24.2 και 24 μm αντίστοιχα (Πίνακας 18). Το μέγεθος των σωματιδίων της δραστικής X1 είναι αυξημένο σε σύγκριση με το αντίστοιχο μέγεθος της δραστικής X2. Δεδομένου ότι η δραστική ουσία αποτελεί κυρίαρχο υλικό στην φόρμουλα, πιθανές αλλαγές στην κατανομή μεγέθους σωματιδίων PSD, θα μπορούσαν να επηρεάσουν την κατανομή μεγέθους σωματιδίων του τελικού κόκκου καθώς και τη συμπίεστικότητα. Το διάμεσο και το μέσο μέγεθος σωματιδίων, προτείνεται να παρακολουθηθεί περαιτέρω κατά τη φάση II.



Εικόνα 13. Διάγραμμα χρονοσειράς μέσου μεγέθους σωματιδίων (Δραστική X2)

Παρτίδα	Παρτίδα πωλητή δραστικής	Διάμεσο μέγεθος σωματιδίων (μm)
28236PC	*****	24.2
28237PC	*****	24.2
28241PC	*****	24.2
28242PC	*****	24.2
28243PC	*****	24.2
28245PC	*****	24.2
28246PC	*****	24.2
33917PC	*****	24
33918PC	*****	24
33919PC	*****	24
33960PC	*****	24
33961PC	*****	24

Πίνακας 13. Διάμεσο μέγεθος σωματιδίων -Δραστική X2

Εκτός από τις ιδιότητες της δραστικής και των κόκκων, τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται κατά τη συμπίεση θα μπορούσαν επίσης να έχουν αντίκτυπο στις παραμέτρους συμπίεσης.

Για το σύνολο δεδομένων των παρτίδων με δραστική X1, χρησιμοποιήθηκε το σετ γροθιών (runches set) BD, εκτός από την παρτίδα 33854PC για την οποία χρησιμοποιήθηκε το σετ γροθιών (runches set)Holland.

Για το σύνολο δεδομένων των παρτίδων με δραστική X2, συμπίεστηκαν με runches BD εκτός των παρτίδων που παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. Στο πλαίσιο βελτίωσης της διαδικασίας, για την παρτίδα 28243PC χρησιμοποιήθηκαν runches Natoli, όπως προτάθηκε από τον πελάτη. Ωστόσο,

η αλλαγή αυτή, οδήγησε άμεσα σε κολλητικό ελάττωμα των δισκίων. Η συνεχής εκτέλεση της συγκεκριμένης παρτίδας πραγματοποιήθηκε με σετ γροθιών (punches set) BD.

Παρτίδα	Σετ γροθιών (punches set)
28235PC	Holland
28236PC	Holland
28237PC	Holland
28241PC	Holland
28242PC	Holland
28243PC	Natoli/BD
33917PC	Holland
33918PC	Holland
33919PC	Holland
33960PC	Holland
33961PC	Holland

Πίνακας 14. Παρτίδες δραστηκής X2 που συμπίεστηκαν με σετ γροθιών (punches set) τύπου Holland

6.1.7 Στάδιο Επικάλυψης

Από τις παρτίδες που παρακολουθήθηκαν και για τις δύο δραστηκές, το στάδιο της επικάλυψης πραγματοποιήθηκε στο Accela cota 48" (ανά 4 υποπαρτίδες) και στο Glatt GC 1500 (1 υποπαρτίδα, συνολικό μέγεθος παρτίδας). Σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες παραγωγής, η θερμοκρασία αέρα εισόδου, η θερμοκρασία προϊόντος και ο ρυθμός ψεκασμού, καταγράφονται μόνο στην αρχή του σταδίου ψεκασμού. Κρίνεται ότι το μέγεθος της καμπάνιας στο στάδιο της επικάλυψης, θα μπορούσε να έχει αντίκτυπο στα κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας (CQAs) σύμφωνα με την ανάλυση κινδύνου της συνεχής επαλήθευσης παραγωγικής διεργασίας. Η σχετική πληροφορία για το μέγεθος της καμπάνιας, είναι διαθέσιμη την δεδομένη στιγμή μέσω των logbooks. Προτείνεται λοιπόν δράση αναπροσαρμογής των οδηγιών παραγωγής, με σκοπό την ένταξη της σχετικής πληροφορίας για την αλληλουχία των παρτίδων. Η αξιολόγηση του αντίκτυπου της διάρκειας της μελέτης, θα πραγματοποιηθεί στην επόμενη περιοδική έκθεση.

6.1.7.1 Δραστηκή X2

Εξοπλισμός Accela cota 48"

Θερμοκρασία αέρα εισόδου

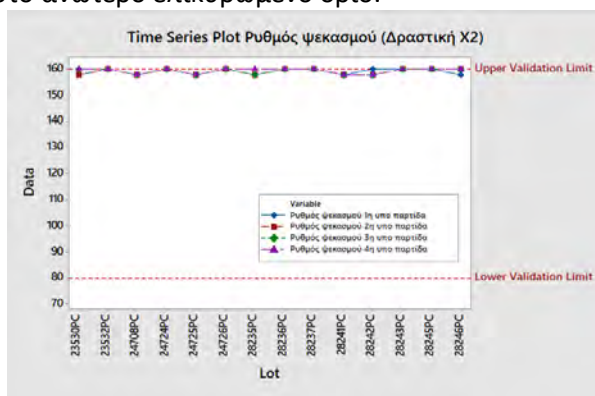
Η θερμοκρασία αέρα εισόδου κατά την έναρξη του ψεκασμού, βρέθηκε στους 63 °C, για όλες τις παρτίδες και τις υποπαρτίδες που παρακολουθήθηκαν. Έτσι, δεν απαιτείται γραφική απεικόνιση.

Θερμοκρασία προϊόντος

Η θερμοκρασία προϊόντος κατά την έναρξη του ψεκασμού, βρέθηκε στους 40 °C (38-43 °C), για όλες τις παρτίδες και τις υποπαρτίδες που παρακολούθηθηκαν. Έτσι, δεν απαιτείται γραφική απεικόνιση.

Ρυθμός ψεκασμού

Ο ρυθμός ψεκασμού και για τις τέσσερις υποπαρτίδες στην αρχή του σταδίου του ψεκασμού, βρέθηκε να είναι κοντά στο ανώτερο επικυρωμένο όριο.



Εικόνα 14. Διάγραμμα χρονοσειράς ρυθμού ψεκασμού στην αρχή της επικάλυψης (Δραστική Χ2)

Εξοπλισμός Glatt GC 1500

Θερμοκρασία αέρα εισόδου

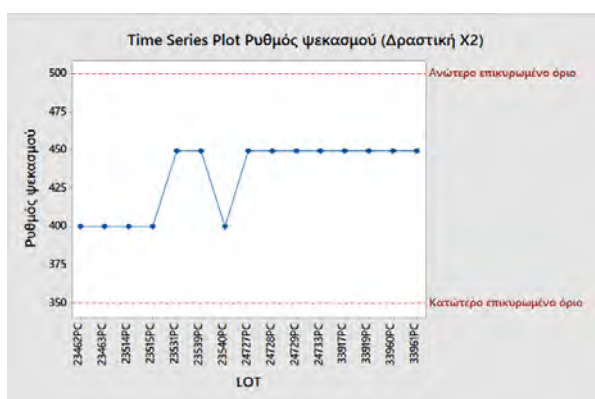
Η θερμοκρασία αέρα εισόδου κατά την έναρξη του ψεκασμού βρέθηκε για όλες τις παρτίδες που παρακολούθηθηκαν στους 65 °C. Έτσι, δεν απαιτείται γραφική αναπαράσταση.

Θερμοκρασία προϊόντος

Η θερμοκρασία προϊόντος κατά την έναρξη του ψεκασμού βρέθηκε στους 40 °C (38-43 °C) για όλες τις παρτίδες που παρακολούθηθηκαν. Έτσι, δεν απαιτείται γραφική απεικόνιση.

Ρυθμός ψεκασμού

Ο ρυθμός ψεκασμού για τις παρτίδες που επικαλύφθηκαν στο Glatt GC 1500 βρέθηκε μεταξύ 400-450g / min, εντός του επικυρωμένου εύρους.



Εικόνα 15. Διάγραμμα χρονοσειράς ρυθμού ψεκασμού στην αρχή της επικάλυψης (Δραστική Χ2)

6.1.7.2 Δραστική Χ1

Για το συγκεκριμένο σύνολο δεδομένων, όλες οι παρτίδες επικαλύφθηκαν στο Glatt GC 1500.

Θερμοκρασία αέρα εισόδου

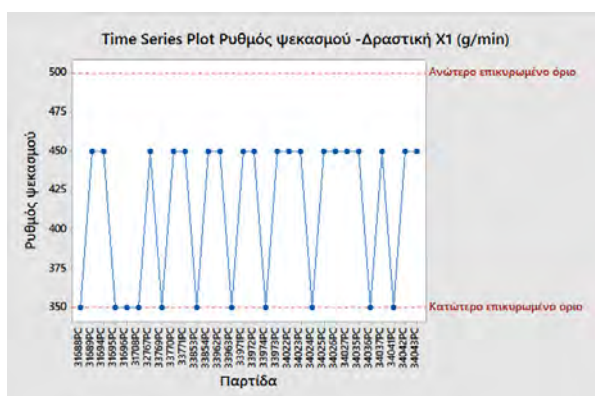
Η παράμετρος Θερμοκρασίας αέρα εισόδου βρέθηκε σταθερή στους 65 °C. Έτσι, δεν απαιτείται γραφική αναπαράσταση.

Θερμοκρασία προϊόντος

Η θερμοκρασία προϊόντος κατά την αρχή του ψεκάσμου, βρέθηκε να είναι σταθερή στους 40 °C.

Ρυθμός ψεκάσμου

Ο ρυθμός ψεκάσμου βρέθηκε εντός του επικυρωμένου εύρους από 350 σε 450g/min.



Εικόνα 16. Διάγραμμα χρονοσειράς ρυθμού ψεκάσμου στην αρχή της επικάλυψης (Δραστική X1)

Προκειμένου να αυξηθεί ο έλεγχος του βήματος της επικάλυψης και να συλλεχθούν επιπλέον πληροφορίες αναφορικά με την διαδικασία ψεκάσμου, προτείνεται η καταγραφή της θερμοκρασίας του αέρα εισόδου, της θερμοκρασίας του προϊόντος και του ρυθμού ψεκάσμου από τον χειριστή, κατά τη διάρκεια του σταδίου του ψεκάσμου. Περαιτέρω παρακολούθηση θα πραγματοποιηθεί κατά τη διάρκεια της Φάσης II.

6.1.8 Αποδόσεις Παραγωγής και Συσκευασίας

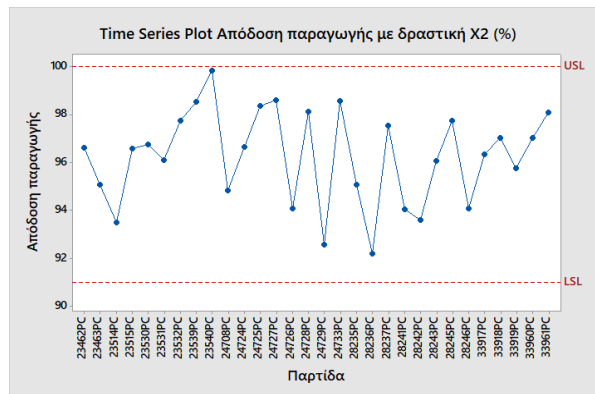
6.1.8.1 Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2

Απόδοση Παραγωγής

Όλες οι παρτίδες της δραστικής X2 που παρακολουθήθηκαν βρέθηκαν εντός των προδιαγραφών για την απόδοση της παραγωγής .

Πίνακας στατιστικών στοιχείων	
Μεταβλητή	Απόδοση παραγωγής (%)
Μέσος όρος	96.2
Τυπική απόκλιση	1.972
Διάμεσος	96.6
Ελάχιστη τιμή	92.2
Μέγιστη τιμή	99.8

Πίνακας 15. Περιγραφική στατιστική της απόδοσης παραγωγής με δραστική X2

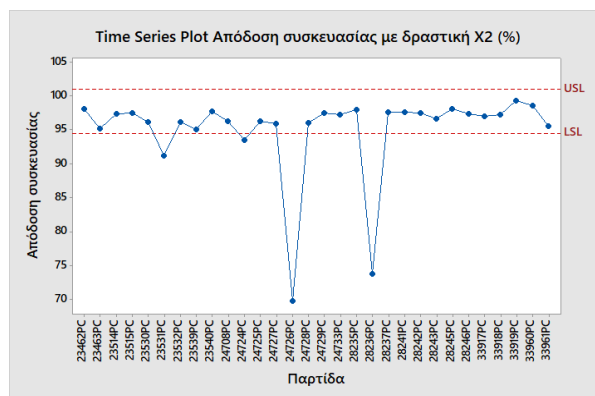


Εικόνα 17. Διάγραμμα χρονοσειράς απόδοσης παραγωγής με δραστική X2

Απόδοση Συσκευασίας

Πίνακας στατιστικών στοιχείων	
Μεταβλητή	Απόδοση συσκευασίας (%)
Μέσος όρος	95.1
Τυπική απόκλιση	6.54
Διάμεσος	97.1
Ελάχιστη τιμή	69.8
Μέγιστη τιμή	99.3

Πίνακας 16. Περιγραφική στατιστική της απόδοσης συσκευασίας με δραστική X2



Εικόνα 18. Διάγραμμα χρονοσειράς απόδοσης συσκευασίας με δραστική X2

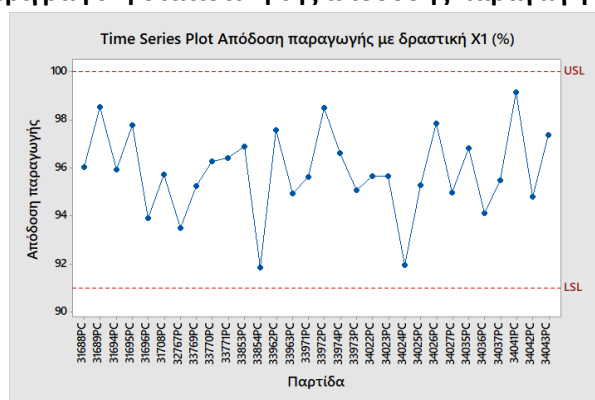
6.1.8.2 Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική X1

Απόδοση Παραγωγής

Όλες οι παρτίδες βρέθηκαν εντός των ορίων 91.5-100%, με πραγματικό εύρος από 91.9 έως 99.2%.

Πίνακας στατιστικών στοιχείων	
Μεταβλητή	Απόδοση παραγωγής (%)
Μέσος όρος	95.9
Τυπική απόκλιση	1.755
Διάμεσος	95.7
Ελάχιστη τιμή	91.9
Μέγιστη τιμή	99.2

Πίνακας 17. Περιγραφική στατιστική της απόδοσης παραγωγής με δραστική Χ1



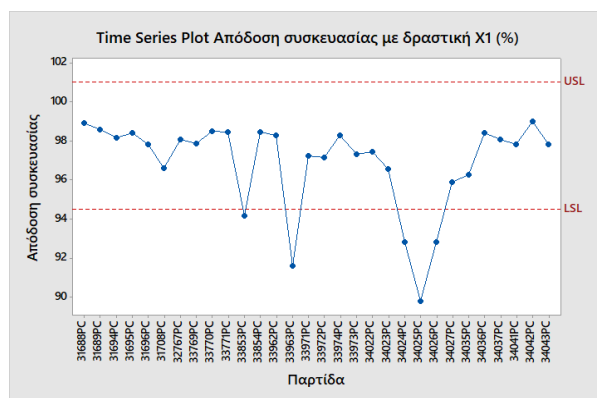
Εικόνα 19. Διάγραμμα χρονοσειράς απόδοσης παραγωγής με δραστική Χ1

Απόδοση Συσκευασίας

Διαπιστώθηκε ότι οι παρτίδες του σταδίου συσκευασίας 33853PC, 33963PC, 34024PC, 34025PC, 34026PC υπερβαίνουν το κατώτατο όριο του 94.5%.

Πίνακας στατιστικών στοιχείων	
Μεταβλητή	Απόδοση συσκευασίας (%)
Μέσος όρος	96.9
Τυπική απόκλιση	2.326
Διάμεσος	97.8
Ελάχιστη τιμή	89.8
Μέγιστη τιμή	99.0

Πίνακας 18. Περιγραφική στατιστική της απόδοσης συσκευασίας με δραστική Χ1



Εικόνα 20. Διάγραμμα χρονοσειράς απόδοσης συσκευασίας με δραστική X1

6.2 Αξιολόγηση δεδομένων των κρίσιμων ελέγχων της παραγωγικής διεργασίας. (In Process Controls -IPCs)

Οι κρίσιμοι έλεγχοι της παραγωγικής διαδικασίας που θα αναλυθούν στην συγκεκριμένη ενότητα αφορούν την Υγρασία LOD, το πάχος δισκίου, την σκληρότητα δισκίου, το μέσο βάρος δισκίου καθώς και την ευθρυπτότητα του δισκίου.

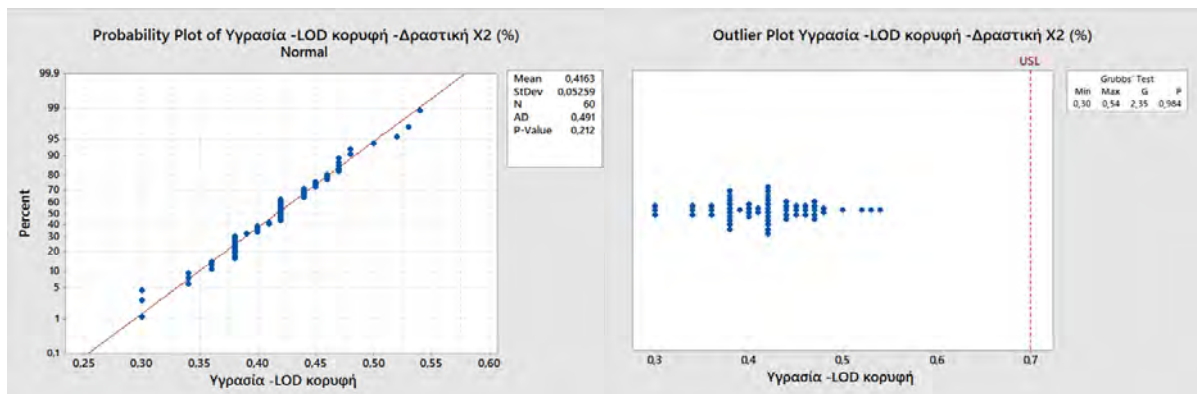
Για την αξιολόγηση των δεδομένων των κρίσιμων ελέγχων της παραγωγικής διεργασίας της ενότητας 6.2 καθώς και των κρίσιμων χαρακτηριστικών ποιότητας της ενότητας 6.3, θα χρησιμοποιηθούν τα εξής διαγράμματα: Διάγραμμα πιθανοτήτων (Probability plot), Ιστόγραμμα (Histogram) και θηκόγραμμα (Boxplot) για να αξιολογηθεί εάν το σύνολο των δεδομένων ακολουθεί κανονική κατανομή. Διάγραμμα δοκιμής ακραίας τιμής (Outlier plot), για την ανίχνευση πιθανής ακραίας τιμής, που διαφέρει σημαντικά από τις υπόλοιπες. Διάγραμμα ελέγχου (Control chart), προκειμένου να αποδειχθεί ότι η διαδικασία είναι υπό έλεγχο και σταθερή ή εκτός ελέγχου και ασταθής. Διάγραμμα ανάλυσης δυνατοτήτων (Capability report), για να προσδιοριστεί εάν η διεργασία είναι αναπαραγωγίμη και σε θέση να πληροί- τακτικά τις προδιαγραφές. Τέλος το διάγραμμα μεμονωμένης τιμής (Individual value plot) εξετάζει την πιθανή συσχέτιση μεταξύ δύο μεταβλητών. Στην προκειμένη περίπτωση, οι μεταβλητές αυτές μπορεί να είναι κάποιος κρίσιμος έλεγχος κατά τη διεργασία, κάποια κρίσιμη παράμετρος, ένα κρίσιμο χαρακτηριστικό ποιότητας ή ένα κρίσιμο χαρακτηριστικό των πρώτων υλών. Το διάγραμμα ελέγχου και η ανάλυση δυνατοτήτων μπορούν να πραγματοποιηθούν μόνο στην περίπτωση που το σύνολο των δεδομένων ακολουθεί μια κανονική κατανομή. Σε αντίθετη περίπτωση, χρησιμοποιείται ένα γράφημα διαδοχικών τιμών (Run chart) μέσω του οποίου αξιολογείται με εναλλακτικό τρόπο, το αν η διεργασία είναι σταθερή και υπό έλεγχο.

6.2.1 Υγρασία -LOD (%)

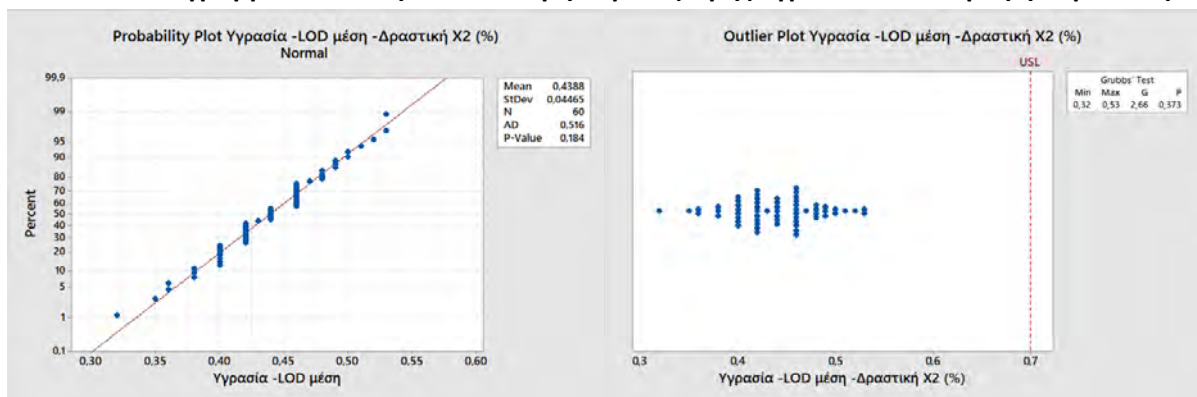
Προκειμένου να αξιολογηθεί το τελικό σημείο του σταδίου της ξήρανσης, ο χειριστής εκτελεί μέτρηση υγρασίας LOD, λαμβάνοντας τρία δείγματα από το μπολ του ξηραντήρα: από πάνω, από το μέσο και από το κάτω μέρος. Στο πλαίσιο της CPV αναφοράς, η κάθε θέση θα αξιολογηθεί ξεχωριστά, προκειμένου να προσδιοριστεί οποιαδήποτε διαφορά μεταξύ των συνόλων δραστικής X1 και X2. Παράλληλα, θα πραγματοποιηθεί στατιστική αξιολόγηση με τη συγκέντρωση των δεδομένων από τις τρεις διαφορετικές θέσεις.

6.2.1.1 Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2

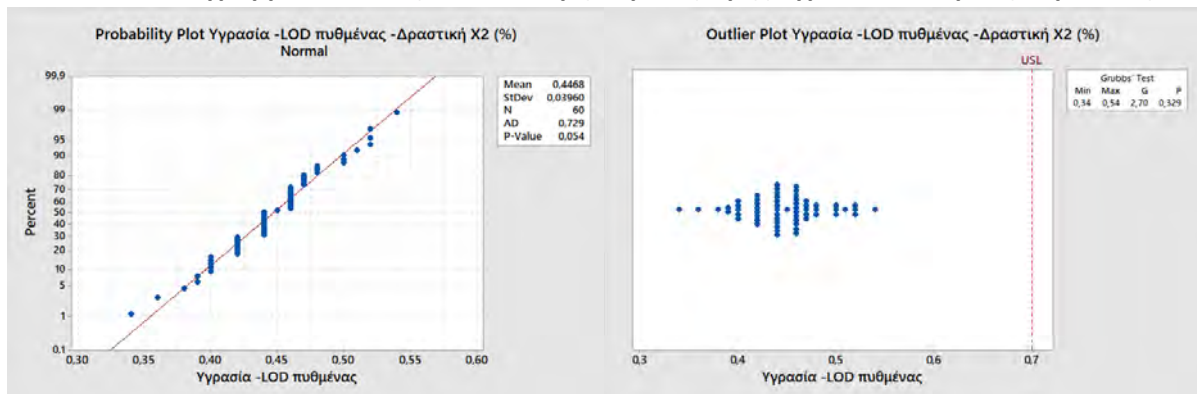
Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας
 Η κανονική κατανομή επαληθεύεται και για τα τρία σημεία δειγματοληψίας καθώς η τιμή p υπολογίζεται μεγαλύτερη από 0.05. Η δοκιμή ακραίας τιμής που πραγματοποιήθηκε για τα τρία σύνολα δεδομένων δεν ανίχνευσε κάποια ακραία τιμή.



Εικόνα 21. Διάγραμμα πιθανοτήτων & Δοκιμή ακραίας τιμής Ygrassia -LOD κορυφή –Δραστική Χ2



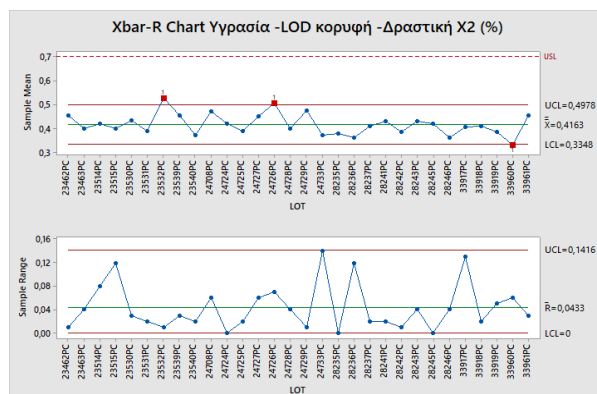
Εικόνα 22. Διάγραμμα πιθανοτήτων & Δοκιμή ακραίας τιμής Ygrassia -LOD μέση –Δραστική Χ2



Εικόνα 23. Διάγραμμα πιθανοτήτων & Δοκιμή ακραίας τιμής Ygrassia -LOD πυθμένας –Δραστική Χ2

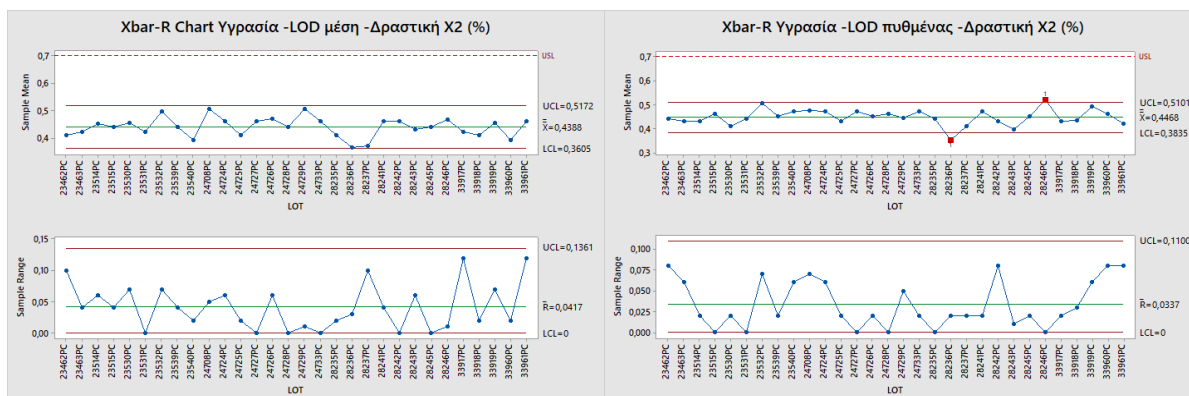
Διάγραμμα τύπου X bar

Το διάγραμμα που χρησιμοποιείται είναι τύπου X bar, καθώς υπάρχει μια ομάδα με 2 διαφορετικές τιμές για κάθε παρτίδα. Στην Εικόνα 24 παρουσιάζεται το διάγραμμα τύπου X bar της υγρασίας LOD που πάρθηκε από την κορυφή του μπολ. Όπως ήταν αναμενόμενο, όλες οι παρτίδες βρέθηκαν εντός του ορίου 0.7% των προδιαγραφών. Το ανώτατο όριο ελέγχου υπολογίζεται ίσο με τον εσωτερικό στόχο του 0.5%. Τρία σημεία εντοπίστηκαν να παραβιάζουν τον πρώτο κανόνα του Nelson υπερβαίνοντας τα όρια ελέγχου. Παρ' όλα αυτά, η διαδικασία είναι εντός προδιαγραφών και θεωρείται σταθερή.



Εικόνα 24. Διάγραμμα ελέγχου Υγρασίας -LOD κορυφή –Δραστική Χ2

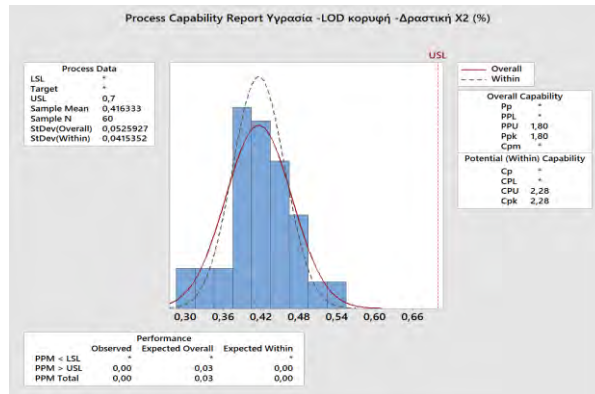
Οι τιμές υγρασίας LOD από το μεσαίο και το κάτω σημείο του μπολ του στεγνωτηρίου, βρέθηκαν να είναι παρόμοιες με εκείνες του επάνω σημείου. Το ανώτατο όριο ελέγχου υπολογίζεται ίσο με τον εσωτερικό στόχο του 0.5 %. Όλες οι τιμές βρίσκονται εντός του ορίου των προδιαγραφών. Η διαδικασία θεωρείται σταθερή.



Εικόνα 25. Διάγραμμα ελέγχου Υγρασίας -LOD μέση και πυθμένας–Δραστική Χ2

Ανάλυση δυνατοτήτων

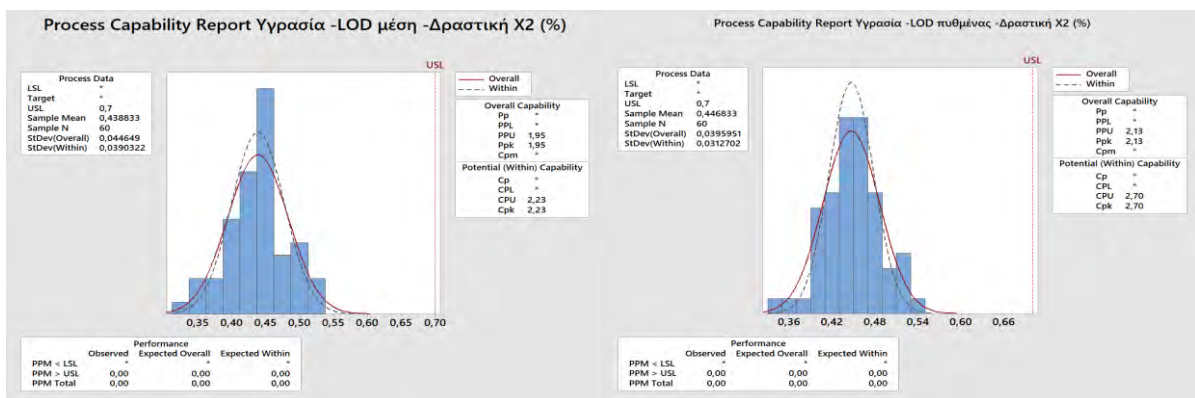
Η ανάλυση δυνατοτήτων που πραγματοποιήθηκε και για τα τρία σημεία δειγματοληψίας του στεγνωτηρίου παρουσιάζεται στις Εικόνες 26 και 27. Οι δείκτες απόδοσης των διεργασιών υπολογίζονται στο 1,80, 1,95 και 2,13 για το επάνω, το μέσον και το κάτω μέρος του στεγνωτηρίου αντίστοιχα. Έτσι, η διαδικασία χαρακτηρίζεται ως "Εξαιρετική" όσον αφορά την ικανότητα και την ευρωστία της. Δεδομένου ότι τα τρία σημεία δειγματοληψίας παρουσιάζουν παρόμοια ικανότητα, συμπεραίνεται ότι η υγρασία LOD, είναι ομοιόμορφη σε ολόκληρη τη μάζα των αποξηραμένων κόκκων και ότι η διεργασία της ξήρανσης θεωρείται σταθερή και αναπαραγωγίμη. Προτείνεται η χρήση ενός σύνθετου δείγματος για την αξιολόγηση του τελικού σημείου της διαδικασίας ξήρανσης.



Εικόνα 26. Ανάλυση δυνατοτήτων Υγρασίας -LOD κορυφή –Δραστική Χ2

Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Υγρασίας -LOD κορυφή (%)	Αξιολόγηση κανονικότητας	P value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή $\leq 0.7\%$		Επαληθεύεται	0.212	Σταθερή διεργασία	1.80	Άριστη
Μέσος όρος	0.4					
Τυπική απόκλιση	0.052					
Διάμεσος	0.4					
Ελάχιστη τιμή	0.3					
Μέγιστη τιμή	0.5					
Κατώτερο όριο ελέγχου	0.3					
Ανώτερο όριο ελέγχου	0.5					

Πίνακας 19. Περιγραφική στατιστική υγρασίας -LOD κορυφή –Δραστική Χ2



Εικόνα 27. Ανάλυση δυνατοτήτων υγρασίας -LOD μέση και πυθμένας–Δραστική Χ2

Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Υγρασίας -LOD μέση (%)	Αξιολόγηση κανονικότητας	P value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή $\leq 0.7\%$		Επαληθεύεται	0.184	Σταθερή διεργασία	1.95	Άριστη
Μέσος όρος	0.4					
Τυπική απόκλιση	0.044					
Διάμεσος	0.4					
Ελάχιστη τιμή	0.3					
Μέγιστη τιμή	0.5					
Κατώτερο όριο ελέγχου	0.4					
Ανώτερο όριο ελέγχου	0.5					

Πίνακας 20. Περιγραφική στατιστική υγρασίας -LOD μέση–Δραστική Χ2

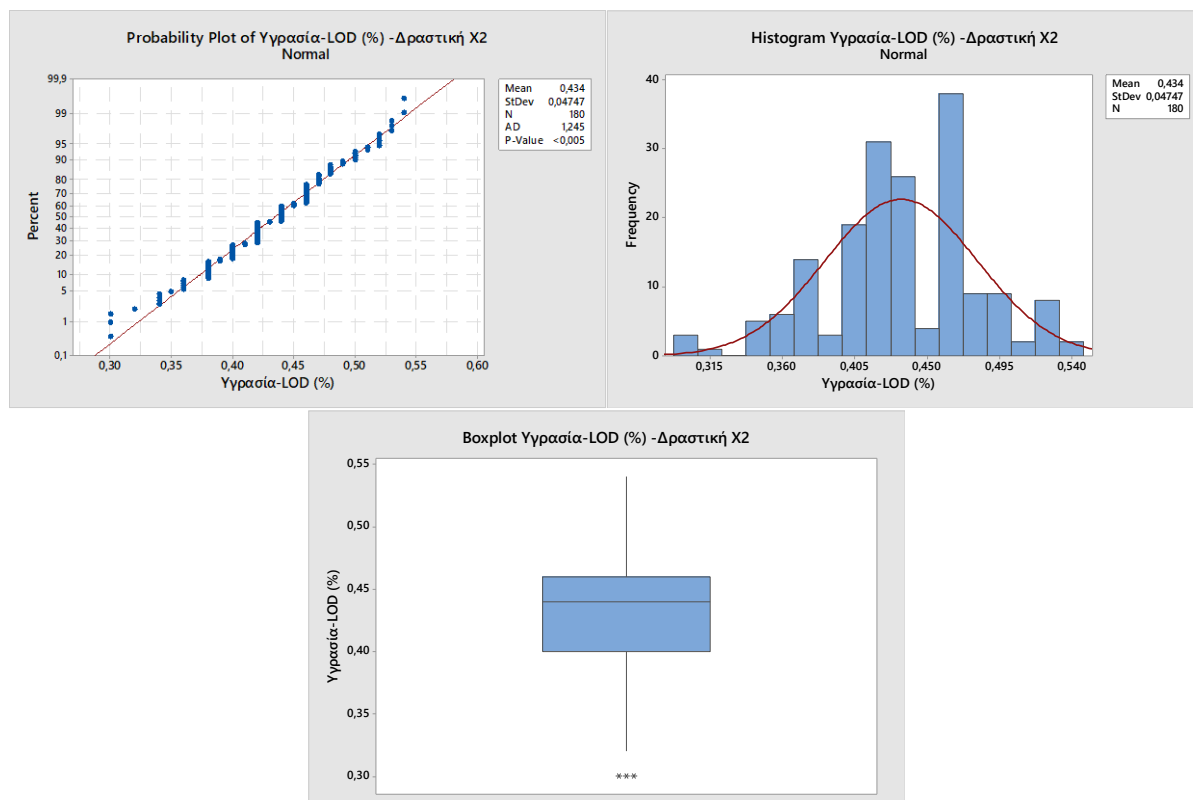
Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Υγρασίας -LOD πυθμένας (%)	Αξιολόγηση κανονικότητας	P value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή $\leq 0.7\%$		Επαληθεύεται	0.054	Σταθερή διεργασία	2.13	Εξαιρετική
Μέσος όρος	0.5					
Τυπική απόκλιση	0.040					
Διάμεσος	0.4					
Ελάχιστη τιμή	0.3					
Μέγιστη τιμή	0.5					
Κατώτερο όριο ελέγχου	0.4					
Ανώτερο όριο ελέγχου	0.5					

Πίνακας 21. Περιγραφική στατιστική υγρασίας -LOD πυθμένας –Δραστική Χ2

Από την αξιολόγηση των δεδομένων κάθε διαφορετικής θέσης στο στεγνωτήριο δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές. Η στατιστική αξιολόγηση θα πραγματοποιηθεί επίσης με τον συνδυασμό των δεδομένων από το επάνω και κάτω μέρος, καθώς και από το μέσον.

Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας Συγκέντρωση δεδομένων Υγρασίας -LOD από την κορυφή, την μέση και τον πυθμένα (Δραστική Χ2)

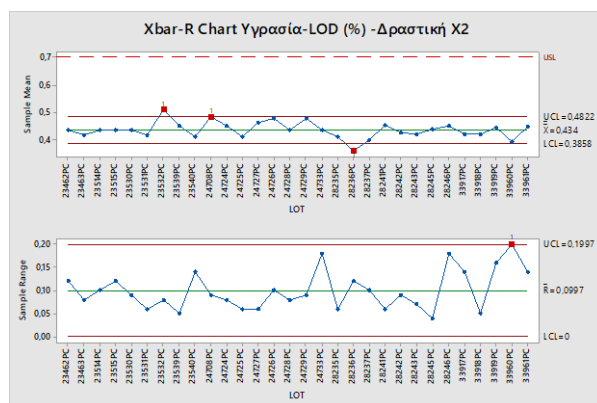
Προκειμένου να αξιολογηθεί η κατανομή των δεδομένων, κατασκευάστηκε διάγραμμα πιθανοτήτων (probability plot). Η κανονικότητα δεν μπόρεσε να εκτιμηθεί μέσω της τιμής p , αλλά επαληθεύτηκε γραφικά μέσω του ιστογράμματος και του Βoxplot. Για την αξιολόγηση της σταθερότητας της διαδικασίας, θα χρησιμοποιηθεί γράφημα τύπου X- bar.



Εικόνα 28. Διάγραμμα πιθανοτήτων, ιστογράμμα και θηκόγραμμα υγρασίας LOD (κορυφή, μέση και πυθμένας) -Δραστική Χ2

Διάγραμμα τύπου X-bar

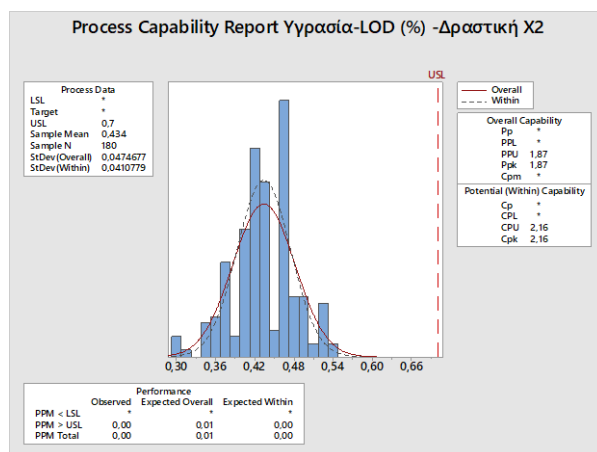
Όλες οι παρτίδες βρέθηκαν κάτω από το ανώτατο όριο προδιαγραφών του 0.7%. Οι παρτίδες που εντοπίστηκαν να παραβιάζουν τον πρώτο κανόνα του Nelson στη στατιστική ανάλυση του ανώτερου, κατώτερου και μεσαίου σημείου του μπολ στεγνωτηρίου είναι παρόμοιες με όσες εντοπίστηκαν στα συγκεντρωτικά δεδομένα. Όπως περιγράφηκε και παραπάνω, δύο σημεία υπερβαίνουν το ανώτατο όριο ελέγχου 0.48%. Ο εσωτερικός στόχος υγρασίας LOD έχει τεθεί σε $\leq 0.5\%$, επομένως οι τιμές αυτές βρίσκονται εντός εσωτερικών ορίων.



Εικόνα 29. Διάγραμμα X bar υγρασίας LOD (κορυφή, μέση και πυθμένας) -Δραστική Χ2

Ανάλυση δυνατοτήτων

Η ευρωστία της διαδικασίας είναι εξαιρετική. Η διαδικασία θεωρείται ικανή να πληροί τακτικά τις προδιαγραφές. Ο δείκτης απόδοσης της διεργασίας, υπολογίζεται στο 1.87 ενώ η ικανότητα της διεργασίας στο 2.16 υποδεικνύοντας καλή ικανότητα της διαδικασίας να βελτιωθεί περαιτέρω. Προτείνεται η χρήση σύνθετου δείγματος.

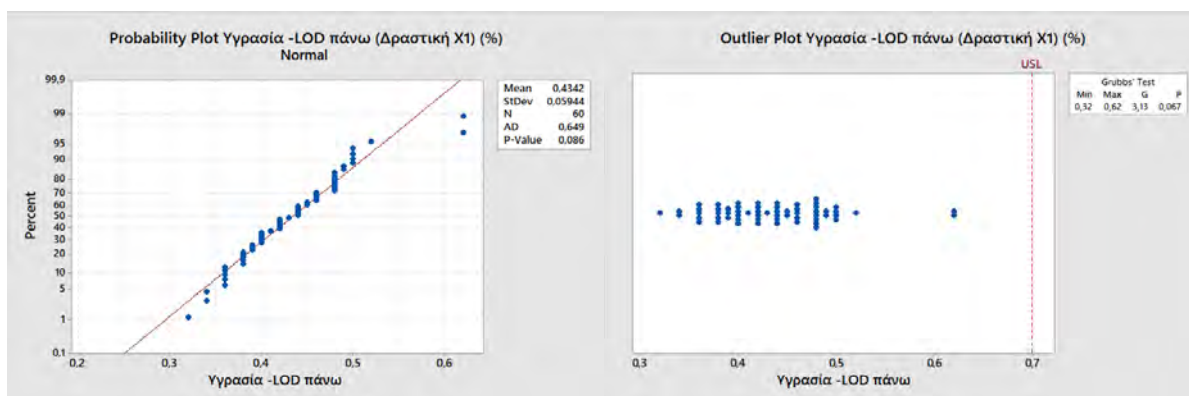


Εικόνα 30. Ανάλυση δυνατοτήτων υγρασίας LOD (κορυφή, μέση και πυθμένας) -Δραστική Χ2
6.2.1.2 Μαζικοί κωδικοί Υ3 & Υ4 με δραστική Χ1

Η στατιστική ανάλυση θα ξεκινήσει με την ξεχωριστή ανάλυση δεδομένων από την άνω, μεσαία και κάτω θέση του ξηραντήρα ρευστής κλίνης, προκειμένου να εντοπιστεί οποιαδήποτε πιθανή διαφορά. Επιπλέον, η στατιστική ανάλυση θα εκτελεστεί με τον συνδυασμό των δεδομένων από τις διαφορετικές θέσεις του ξηραντήρα για κάθε παρτίδα.

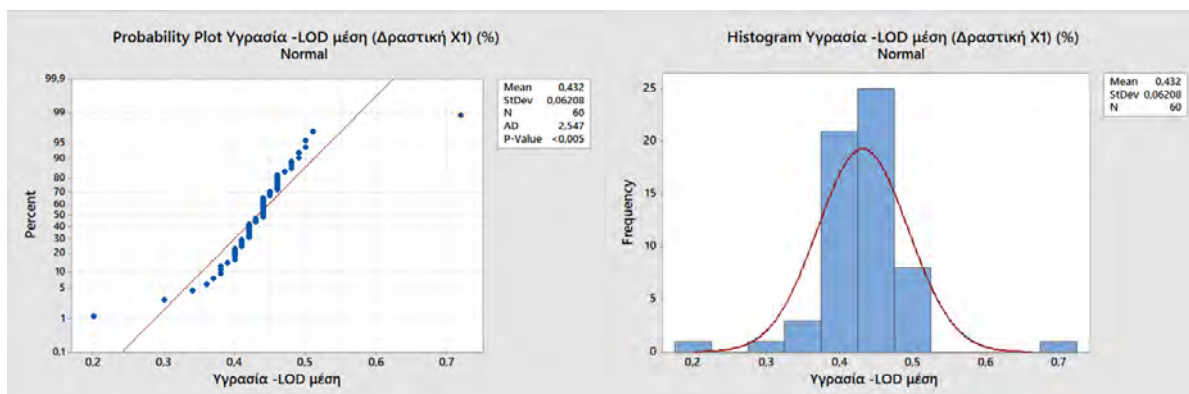
Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας

Η κανονική κατανομή για το σύνολο δεδομένων του ανωτέρου σημείου δειγματοληψίας της υγρασίας LOD, επαληθεύεται μέσω της γραφικής αναπαράστασης και της δοκιμής Anderson Darling με τιμή ρ στο 0.086. Πραγματοποιήθηκε δοκιμή ακραίας τιμής και δεν ανιχνεύθηκε κάποια ακραία τιμή.

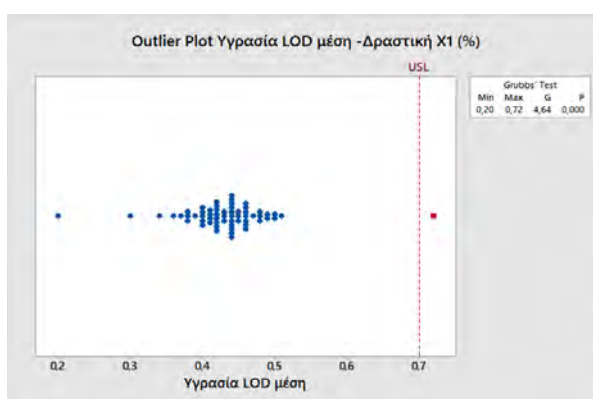


Εικόνα 31. Διάγραμμα πιθανοτήτων & δοκιμή ακραίας τιμής για την υγρασία -LOD κορυφή – Δραστική Χ1

Ο ρυθμός ψεκασμού στην αρχή του σταδίου ψεκασμού, διαπιστώθηκε να είναι κοντά στο ανώτερο επικυρωμένο όριο, και για τις τέσσερις υποπαρτίδες.



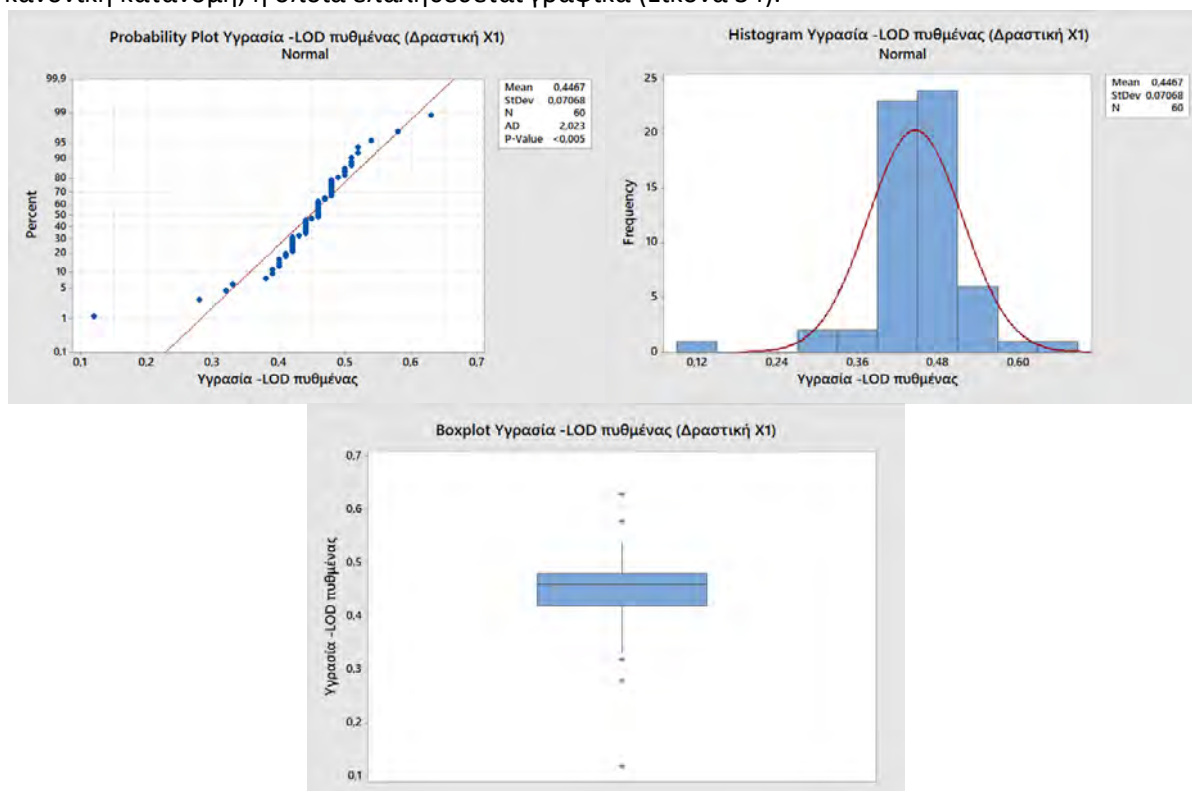
Εικόνα 32. Διάγραμμα πιθανοτήτων και ιστόγραμμα Υγρασίας -LOD κορυφή –Δραστική Χ1



Εικόνα 33. Δοκιμή ακραίας τιμής υγρασίας LOD μέση -Δραστική Χ1

Η δοκιμή ακραίας τιμής που πραγματοποιήθηκε, υπέδειξε μια ακραία τιμή που βρέθηκε ίση με 0.72, για την παρτίδα 34024PC. Τα υπόλοιπα δείγματα που λήφθηκαν από την επιφάνεια και από τον

πυθμένα βρέθηκαν στο 0.62 και στο 0.58, αντίστοιχα. Οι προαναφερθείσες τιμές αφορούν την 2η υποπαρτίδα. Για την πρώτη υποπαρτίδα, η υγρασία LOD μετρήθηκε στο 0.52 για την επιφάνεια, στο 0.49 για το μέσον και στο 0.46 για το κατώτερο σημείο. Δεδομένου ότι όλες οι τιμές βρίσκονται εντός του ορίου προδιαγραφών και καμία απόκλιση δεν σχετίζεται με την συγκεκριμένη παρτίδα, θα θεωρηθεί ως σημειακή περίπτωση (spot case) και δεν θα αποκλεισθεί από το σύνολο δεδομένων. Το σύνολο των δεδομένων της υγρασίας LOD από το κάτω μέρος του μπολ του ξηραντήρα ακολουθεί κανονική κατανομή, η οποία επαληθεύεται γραφικά (Εικόνα 34).

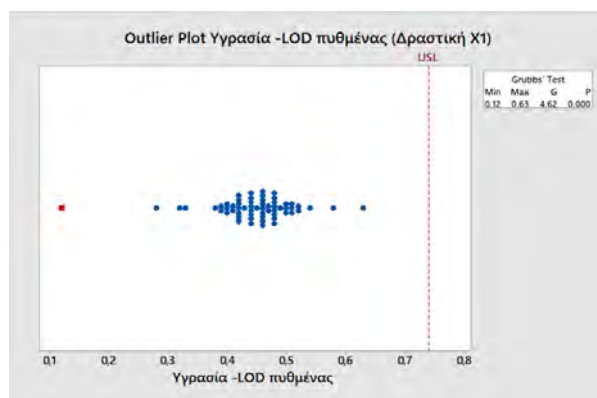


Εικόνα 34. Διάγραμμα πιθανοτήτων, ιστόγραμμα και θηκόγραμμα Υγρασίας -LOD πυθμένας - Δραστική Χ1

Η παρτίδα 31694PC παρουσίασε ακραία τιμή ίση με 0.32%. Η υγρασία LOD ανακτάται μετά από τον επικυρωμένο χρόνο των 35 πρώτων λεπτών ξήρασης και για τις δύο υποπαρτίδες. Καμία απόκλιση δεν σχετίζεται με αυτήν την παρτίδα. Έτσι, η τιμή δεν θα εξαιρεθεί από το σύνολο δεδομένων.

31694PC			
1 ^η υποπαρτίδα	0.48	0.41	0.12
2 ^η υποπαρτίδα	0.46	0.44	0.45

Πίνακας 22. Δείγματα υγρασίας για την παρτίδα 31694PC

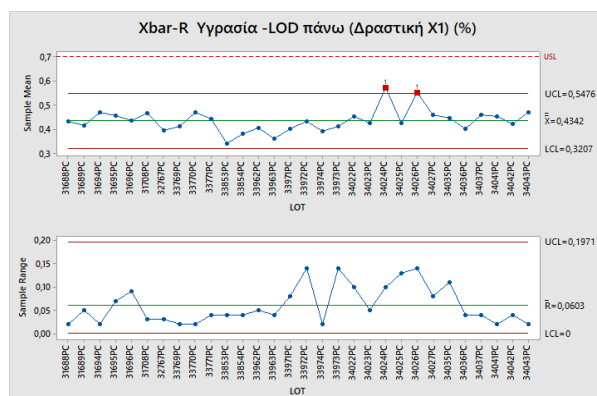


Εικόνα 35. Δοκιμή ακραίας τιμής υγρασίας LOD πυθμένας -Δραστική X1

Διάγραμμα X bar

Υγρασία LOD ανώτατου σημείου

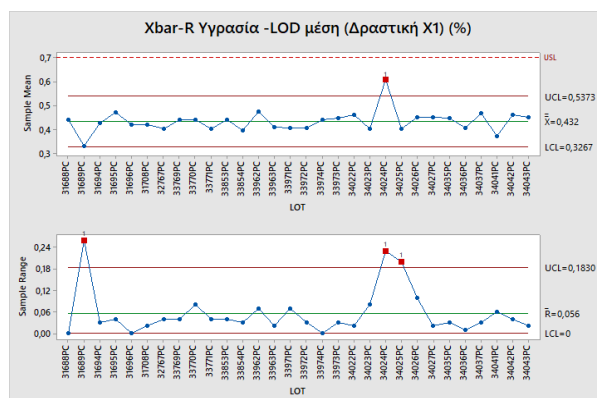
Από το διάγραμμα τύπου X bar για τα δείγματα υγρασίας LOD από την επιφάνεια του μπολ, παρατηρείται ότι δύο παρτίδες η 34024PC και η 34026PC παραβιάζουν τον πρώτο κανόνα του Nelson υπερβαίνοντας το ανώτατο όριο ελέγχου του 0.55. Ωστόσο, όλες οι τιμές βρίσκονται εντός του ορίου προδιαγραφών. Περαιτέρω αξιολόγηση θα πραγματοποιηθεί κατά τη διάρκεια της Φάσης II, όπου θα συλλεχθούν περισσότερα δεδομένα. Η διαδικασία θεωρείται σταθερή.



Εικόνα 36. Διάγραμμα X Bar υγρασίας LOD κορυφή -Δραστική X1

Υγρασία LOD μέσης

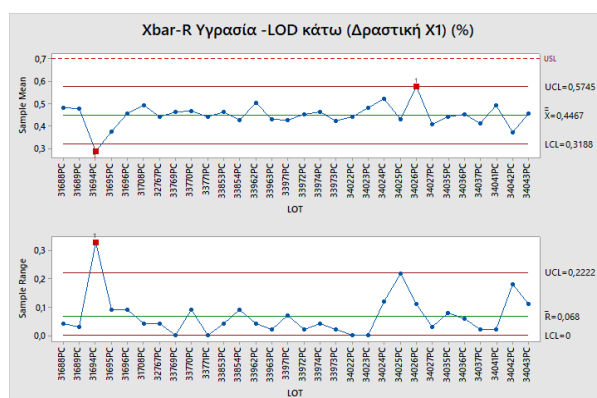
Για την αξιολόγηση της σταθερότητας της διεργασίας, θα χρησιμοποιηθεί διάγραμμα τύπου X bar-R, καθώς υπάρχουν δύο διαφορετικές ομάδες τιμών που αντιστοιχούν στην 1η και τη 2η υποπαρτίδα κάθε παρτίδας. Η παρτίδα 34024PC βρέθηκε να υπερβαίνει το ανώτατο όριο ελέγχου. Ωστόσο, όλες οι παρτίδες βρέθηκαν εντός των ορίων προδιαγραφών. Το ανώτατο όριο ελέγχου που υπολογίστηκε πληροί τον εσωτερικό στόχο του 0.5%. Η διαδικασία θεωρείται σταθερή.



Εικόνα 37. Διάγραμμα X Bar υγρασίας LOD μέση -Δραστική Χ1

Υγρασία LOD πυθμένα

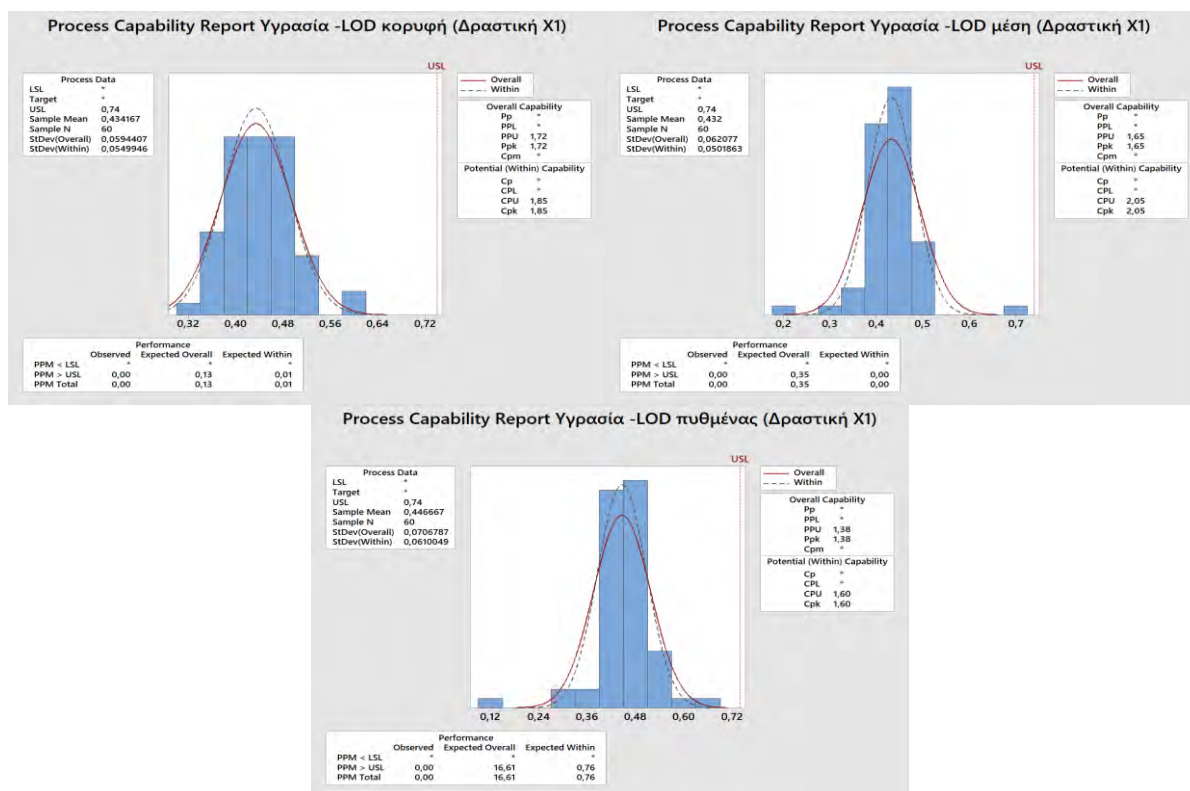
Από την αξιολόγηση του διαγράμματος τύπου X bar για τα δείγματα του κάτω σημείου του μπολ του ξηραντήρα, φαίνεται ότι όλες οι τιμές κατανέμονται εντός του ορίου προδιαγραφών του 0.7%. Δύο είναι οι παρτίδες που βρέθηκαν να υπερβαίνουν τα όρια ελέγχου, η 31694PC και η 34026PC. Ωστόσο, και οι δύο υπο παρτίδες της κάθε παρτίδας, καταφέρνουν να φτάσουν την επιθυμητή Υγρασία –LOD, εντός του χρονικού διαστήματος των πρώτων 35 λεπτών του σταδίου της ξήρασης.



Εικόνα 38. Διάγραμμα X Bar υγρασίας LOD πυθμένας -Δραστική Χ1

Ανάλυση δυνατοτήτων

Από την ανάλυση δυνατοτήτων που διεξήχθη, συμπεραίνεται ότι η διαδικασία είναι ικανή να πληροί τακτικά τις προδιαγραφές και ότι δεν απαιτούνται περαιτέρω ενέργειες. Προτείνεται η μέτρηση ενός σύνθετου δείγματος στο τέλος της ξήρασης αντί για τρία διαφορετικά, καθώς δεν παρατηρούνται μεγάλες διαφορές από την αξιολόγηση των τριών συνόλων δεδομένων.



Εικόνα 39. Ανάλυση δυνατοτήτων υγρασίας LOD κορυφή, μέση και πυθμένας -Δραστική X1

Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Υγρασίας LOD κορυφή (%)	Αξιολόγηση κανονικότητας	p value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή $\leq 0.7\%$		Επαληθεύεται	0.086	Σταθερή διεργασία	1.72	Άριστη
Μέσος όρος	0.43					
Τυπική απόκλιση	0.059					
Διάμεσος	0.44					
Ελάχιστη τιμή	0.32					
Μέγιστη τιμή	0.62					
Κατώτερο όριο ελέγχου	0.32					
Ανώτερο όριο ελέγχου	0.55					

Πίνακας 23. Περιγραφική Στατιστική Υγρασίας LOD κορυφή -Δραστική X1

Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Υγρασίας LOD μέση (%)	Αξιολόγηση κανονικότητας	P value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή $\leq 0.7\%$		Επαληθεύεται γραφικά	<0.05	Σταθερή διεργασία	1.65	Καλή
Μέσος όρος	0.43					
Τυπική απόκλιση	0.062					
Διάμεσος	0.44					
Ελάχιστη τιμή	0.20					
Μέγιστη τιμή	0.72					
Κατώτερο όριο ελέγχου	0.33					
Ανώτερο όριο ελέγχου	0.54					

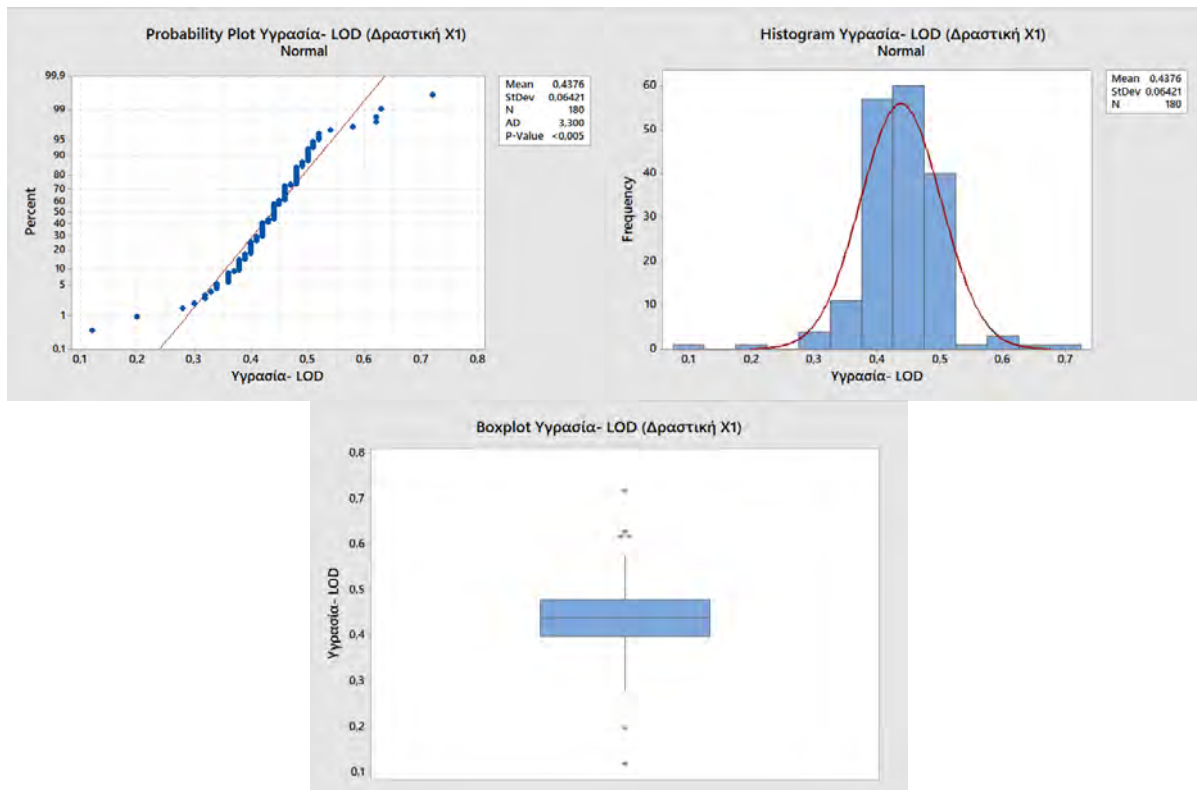
Πίνακας 24. Περιγραφική στατιστική υγρασίας LOD μέση -Δραστική Χ1

Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Υγρασίας LOD πυθμένας (%)	Αξιολόγηση κανονικότητας	P value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή $\leq 0.7\%$		Επαληθεύεται γραφικά	<0.05	Σταθερή διεργασία	1.38	Καλή
Μέσος όρος	0.45					
Τυπική απόκλιση	0.070					
Διάμεσος	0.46					
Ελάχιστη τιμή	0.12					
Μέγιστη τιμή	0.63					
Κατώτερο όριο ελέγχου	0.32					
Ανώτερο όριο ελέγχου	0.57					

Πίνακας 25. Περιγραφική στατιστική υγρασίας LOD πυθμένας -Δραστική Χ1

Από την αξιολόγηση των δεδομένων, η ανάλυση δυνατοτήτων κατέδειξε παρόμοια συμπεριφορά των δεδομένων από τις τρεις διάφορες θέσεις. Θα ακολουθήσει στατιστική ανάλυση της συγκέντρωσης των δεδομένων από τα τρία αυτά σημεία (pooling).

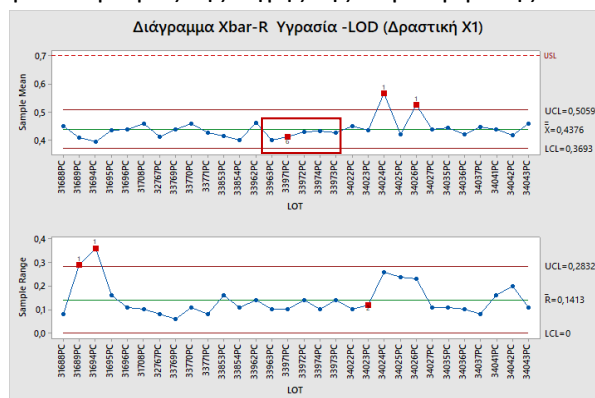
Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας
 Η κανονική κατανομή του συνόλου των δεδομένων από τις τρεις διαφορετικές θέσεις του μπου, επαληθεύεται γραφικά (Εικόνα 40).



Εικόνα 40. Διάγραμμα πιθανοτήτων, ιστόγραμμα και θηκόγραμμα Υγρασίας –LOD (κορυφή, μέση και πυθμένας) -Δραστική Χ1

Διάγραμμα ελέγχου

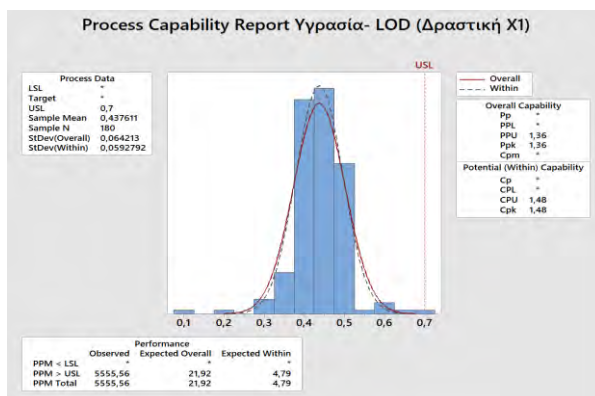
Για μια ακόμη φορά, οι παρτίδες 34024PC και 34026PC που εντοπίστηκαν να υπερβαίνουν το ανώτατο όριο ελέγχου και να παραβιάζουν τον πρώτο κανόνα του Nelson κατά την αξιολόγηση κάθε διαφορετικής θέσης στον ξηραντήρα, παρουσιάζουν την ίδια συμπεριφορά και στα συγκεντρωτικά δεδομένα του pooling. Επίσης, ανιχνεύτηκε παραβίαση του έκτου κανόνα Nelson καθώς υπήρξαν 2 στα 3 σημεία στην σειρά, που απείχαν περισσότερες από 2 τυπικές αποκλίσεις από τον μέσο όρο προς την ίδια κατεύθυνση. Η συμπεριφορά αυτή, υποδεικνύει μια μικρή τάση για μετατόπιση μέσου όρου. Η διαδικασία δεν θεωρείται σταθερή. Προτείνεται ο προσδιορισμός της πηγής της συγκεκριμένης διακύμανσης.



Εικόνα 41. Διάγραμμα X-Bar Υγρασίας –LOD (κορυφή, μέση και πυθμένας) -Δραστική Χ1

Ανάλυση δυνατοτήτων

Η δυνατότητα της υγρασίας LOD στο τέλος της διαδικασίας ξήρανσης, χαρακτηρίζεται ως καλή, καθώς ο δείκτης απόδοσης της διεργασίας, υπολογίζεται στο 1.36. Επιπλέον, ο δείκτης Cpk υπολογίζεται στο 1.48 υποδεικνύοντας μια καλή ικανότητα της διαδικασίας να βελτιωθεί χωρίς περαιτέρω ενέργειες.



Εικόνα 42. Ανάλυση δυνατοτήτων υγρασίας –LOD (κορυφή, μέση και πυθμένας) -Δραστική X1

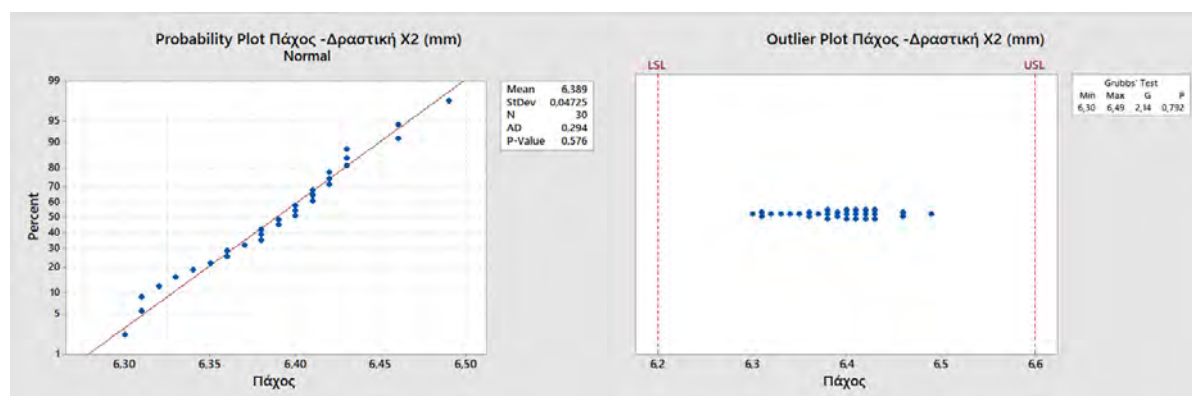
6.2.2 Πάχος δισκίων (mm)

Το πάχος μετράται κατά τη διάρκεια του σταδίου της συμπίεσης από το προσωπικό του IPC στην αρχή και στο τέλος κάθε παρτίδας και κάθε 3 ώρες.

6.2.2.1 Μαζικοί κωδικόι Y1 & Y2 με δραστική X2

Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας

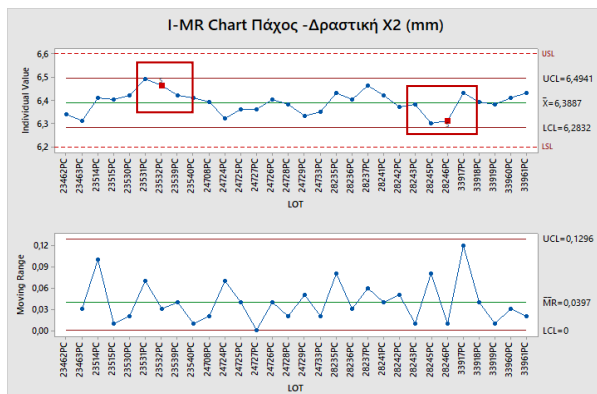
Πραγματοποιώντας την δοκιμή κανονικότητας, παρατηρείται κανονική κατανομή για το σύνολο δεδομένων πάχους για τις παρτίδες δραστικής X2. Η δοκιμή ακραίας τιμής που πραγματοποιήθηκε δεν υπέδειξε κάποια ακραία τιμή, όπως παρουσιάζεται στην Εικόνα 43. Για την αξιολόγηση της σταθερότητας της διεργασίας, θα χρησιμοποιηθεί διάγραμμα ελέγχου.



Εικόνα 43. Διάγραμμα πιθανοτήτων και δοκιμή ακραίας τιμής Πάχους δισκίων -Δραστική X2

Διάγραμμα ελέγχου

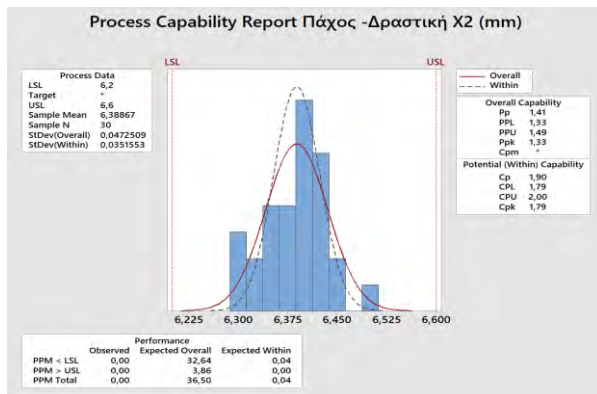
Όλες οι τιμές βρίσκονται εντός των ορίων προδιαγραφών και των ορίων ελέγχου. Όσον αφορά τους κανόνες του Nelson τηρούνται οι κανόνες 1 έως 3 και ο 6ος. Ωστόσο, ανιχνεύτηκαν δύο παραβιάσεις του 5ου κανόνα Nelson, υποδεικνύοντας ένα μοτίβο διακύμανσης για μικρές μετατοπίσεις στη διαδικασία, μέση μετατόπιση ή αύξηση της τυπικής απόκλισης. Η διαδικασία θεωρείται σταθερή. Το σχήμα δειγματοληψίας θεωρείται επαρκές.



Εικόνα 44. Διάγραμμα ελέγχου πάχους δισκίων-Δραστική Χ2

Ανάλυση δυνατοτήτων

Η ανάλυση δυνατοτήτων παρουσιάζεται στην Εικόνα 45. Ο δείκτης απόδοσης διεργασιών και ο δείκτης δυνατοτήτων καταδεικνύουν μια «καλή» διαδικασία, όσον αφορά την σιβαρότητά της. Η διαδικασία είναι ικανή να παράγει δισκία εντός των προδιαγραφών πάχους.



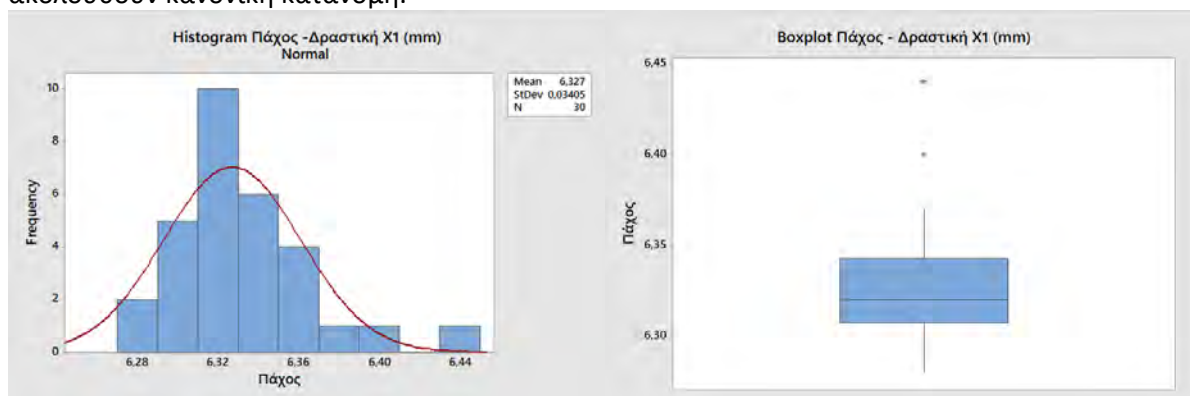
Εικόνα 45. Ανάλυση δυνατοτήτων πάχους δισκίων -Δραστική Χ2

Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Πάχος (mm)	Αξιολόγηση κανονικότητας	P value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή 6.2-6.6 mm		Επαληθεύεται	0.576	Σταθερή διεργασία	1.33	Καλή
Μέσος όρος	6.4					
Τυπική απόκλιση	0.047					
Διάμεσος	6.4					
Ελάχιστη τιμή	6.3					
Μέγιστη τιμή	6.5					
Κατώτερο όριο ελέγχου	6.3					
Ανώτερο όριο ελέγχου	6.5					

Πίνακας 26. Περιγραφική στατιστική πάχους δισκίων -Δραστική X2

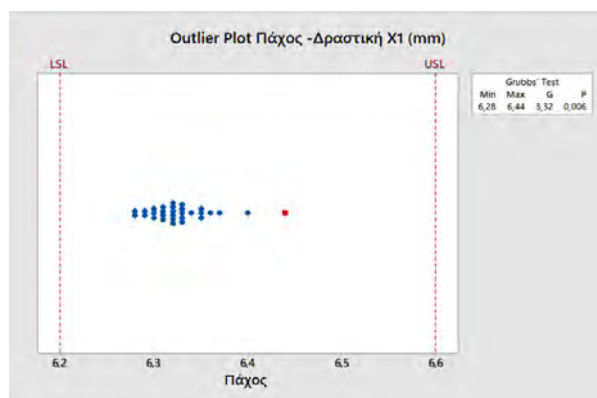
6.2.2.2 Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική X1

Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας
 Κατά την δοκιμή κανονικότητας που πραγματοποιήθηκε, η τιμή p υπολογίζεται στο 0.012 ήτοι < 0.05. Από τη γραφική παράσταση των τιμών πάχους του δισκίου συνάγεται ότι τα δεδομένα ακολουθούν κανονική κατανομή.



Εικόνα 46. Box plot και Ιστογράμμα Πάχους -Δραστική X1

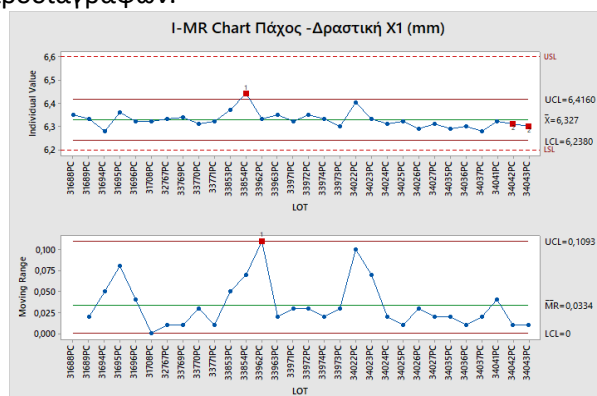
Από την δοκιμή ακραίας τιμής που πραγματοποιήθηκε, εντοπίστηκε μία ακραία τιμή που αντιστοιχεί στην παρτίδα 33854PC. Δεδομένου ότι καμία απόκλιση δεν σχετίζεται με την εν λόγω παρτίδα και ότι η τιμή της βρίσκεται εντός των ορίων προδιαγραφών, θα θεωρηθεί σημειακή περίπτωση (spot case) και δεν θα αποκλεισθεί από το σύνολο των δεδομένων.



Εικόνα 47. Δοκιμή ακραίας τιμής πάχους δισκίων -Δραστική X1

Διάγραμμα ελέγχου

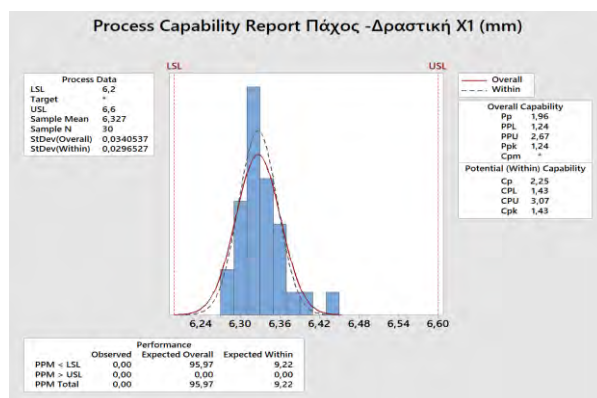
Για την αξιολόγηση της σταθερότητας της διεργασίας θα χρησιμοποιηθεί διάγραμμα ελέγχου. Η παρτίδα 33854PC παρατηρήθηκε να υπερβαίνει ελαφρώς το ανώτατο όριο ελέγχου (= 6.41 mm) με τιμή 6.44 mm. Επίσης, ανιχνεύεται μία παραβίαση του δεύτερου κανόνα Nelson, καθώς δέκα διαδοχικά σημεία κατανέμονται από την ίδια πλευρά της διαμέσου, υποδεικνύοντας την ύπαρξη παρατεταμένης πόλωσης. Η διαδικασία δεν θεωρείται σταθερή. Προτείνεται να διερευνηθεί περαιτέρω η συγκεκριμένη τάση για πόλωση. Παρ' όλα αυτά, όλες οι παρτίδες βρέθηκαν εντός των ορίων ελέγχου και των προδιαγραφών.



Εικόνα 48. Διάγραμμα ελέγχου Πάχους -Δραστική X1

Ανάλυση δυνατοτήτων

Η ανάλυση δυνατοτήτων της διεργασίας παρουσιάζεται στο παρακάτω σχήμα. Ο δείκτης απόδοσης της διεργασίας υπολογίζεται στο 1.24 που χαρακτηρίζει τη διαδικασία ως εύλογη "Fair". Ο δείκτης Cpk υπολογίστηκε στο 1.43 επιδεικνύοντας μια καλή ικανότητα της διαδικασίας η οποία φαίνεται να είναι σε θέση να πληροί τακτικά τις προδιαγραφές.



Εικόνα 49. Ανάλυση δυνατοτήτων Πάχους -Δραστική X1

Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Πάχος (mm)	Αξιολόγηση κανονικότητας	P value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή 6.2-6.6 mm		Επαληθεύεται γραφικά	<0.05	Σταθερή διεργασία	1.24	Εύλογη
Μέσος όρος	6.33					
Τυπική απόκλιση	0.034					
Διάμεσος	6.32					
Ελάχιστη τιμή	6.28					
Μέγιστη τιμή	6.44					
Κατώτερο όριο ελέγχου	6.24					
Ανώτερο όριο ελέγχου	6.42					

Πίνακας 27. Περιγραφική Στατιστική Πάχους -Δραστική X1

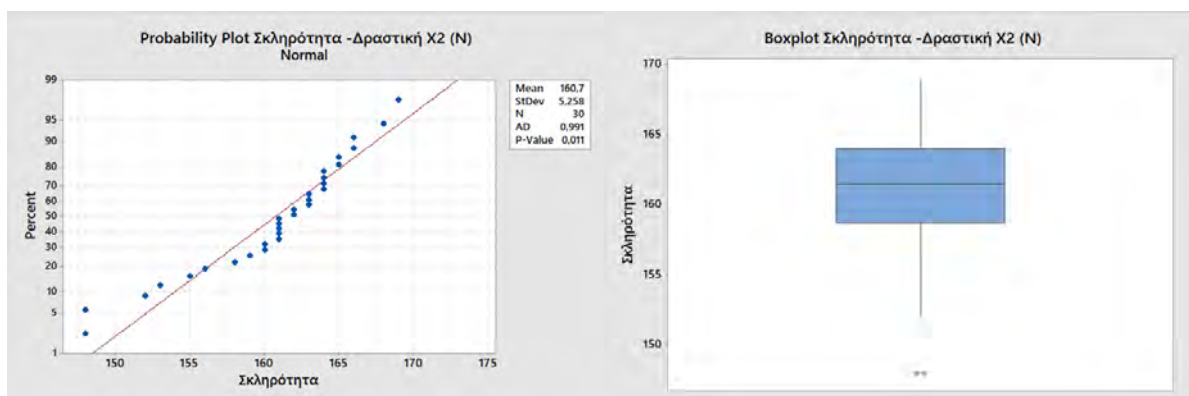
6.2.3 Σκληρότητα δισκίων (N)

Η σκληρότητα των δισκίων μετράται από το προσωπικό της IPC στην αρχή, στο τέλος και για κάθε 3 ώρες κατά τη διάρκεια της συνεχούς λειτουργίας της διαδικασίας. Δέκα δισκία μετρώνται σε κάθε καθορισμένο χρονικό διάστημα και υπολογίζεται η μέση τιμή της μέτρησης.

6.2.3.1 Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2

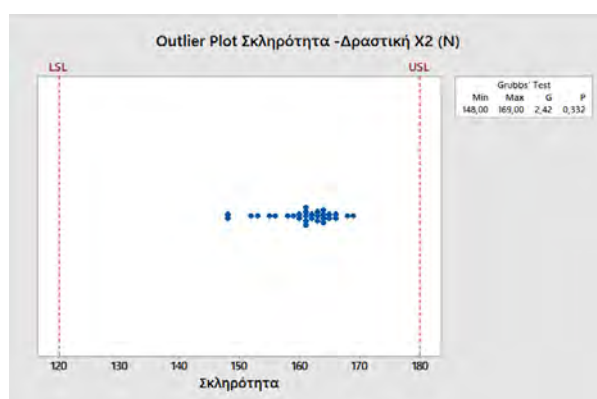
Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας

Μέσω της δοκιμής κανονικότητας που διεξάγεται για την εκτίμηση της κανονικής κατανομής των τιμών σκληρότητας, υπολογίζεται τιμή p ίση με $0.011 < 0.05$. Παρ'όλα αυτά, η κανονικότητα θα μπορούσε να επαληθευτεί γραφικά.



Εικόνα 50. Διάγραμμα πιθανοτήτων και θηκόγραμμα σκληρότητας-Δραστική Χ2

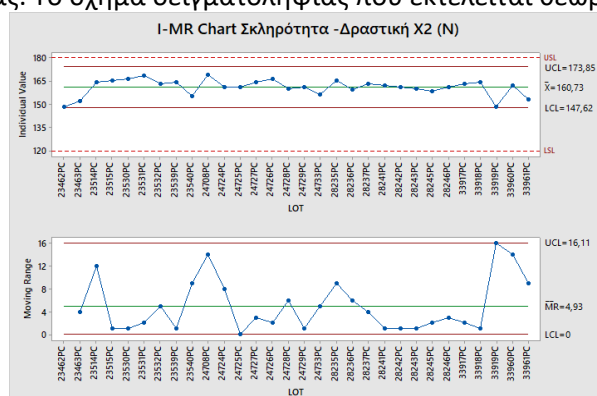
Η δοκιμή ακραίας τιμής που πραγματοποιήθηκε δεν ανίχνευσε κάποια ακραία τιμή από το σύνολο των δεδομένων.



Εικόνα 51. Δοκιμή ακραίας τιμής σκληρότητας-Δραστική Χ2

Διάγραμμα ελέγχου

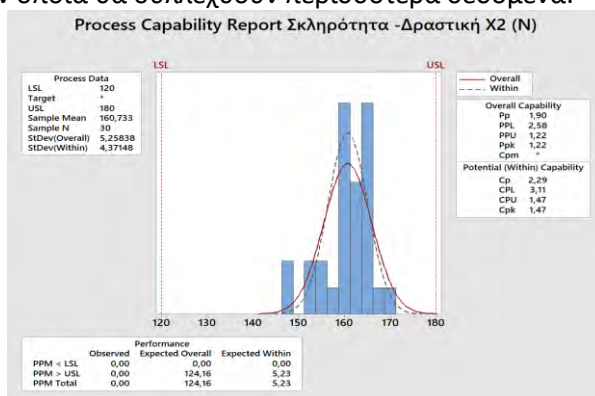
Για την αξιολόγηση της σταθερότητας της διεργασίας, γίνεται χρήση διαγράμματος ελέγχου. Όλες οι τιμές βρίσκονται εντός των ορίων ελέγχου και των προδιαγραφών. Η διαδικασία θεωρείται σταθερή. Τα όρια ελέγχου, που υπολογίστηκαν στα 144N με 175N θα καθοριστούν και θα χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση των τάσεων κατά τη διάρκεια της φάσης II της συνεχόμενης επαλήθευσης της παραγωγικής διαδικασίας. Το σχήμα δειγματοληψίας που εκτελείται θεωρείται επαρκές.



Εικόνα 52. Διάγραμμα ελέγχου Σκληρότητα-Δραστική Χ2

Ανάλυση δυνατοτήτων

Η διαδικασία χαρακτηρίζεται ως εύλογη "Fair" όσον αφορά την ευρωστία της, καθώς η απόδοση της διεργασίας υπολογίζεται στο 1.22. Οι τιμές σκληρότητας σχετίζονται με τις δυνάμεις συμπίεσης, τη συμπιεστότητα του κόκκου και το σετ εργαλείων διάτρησης. Έτσι, προτείνονται ενέργειες για την αύξηση του ελέγχου κατά το στάδιο της κοκκοποίησης. Περαιτέρω αξιολόγηση θα πραγματοποιηθεί κατά τη φάση II, κατά την οποία θα συλλεχθούν περισσότερα δεδομένα.



Εικόνα 53. Ανάλυση δυνατοτήτων Σκληρότητα-Δραστική X2

Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Σκληρότητα (N)	Αξιολόγηση κανονικότητας	P value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή 120-180N		Επαληθεύεται γραφικά	0.011	Σταθερή διεργασία	1.22	Εύλογη
Μέσος όρος	161					
Τυπική απόκλιση	5.26					
Διάμεσος	162					
Ελάχιστη τιμή	148					
Μέγιστη τιμή	169					
Κατώτερο όριο ελέγχου	148					
Ανώτερο όριο ελέγχου	174					

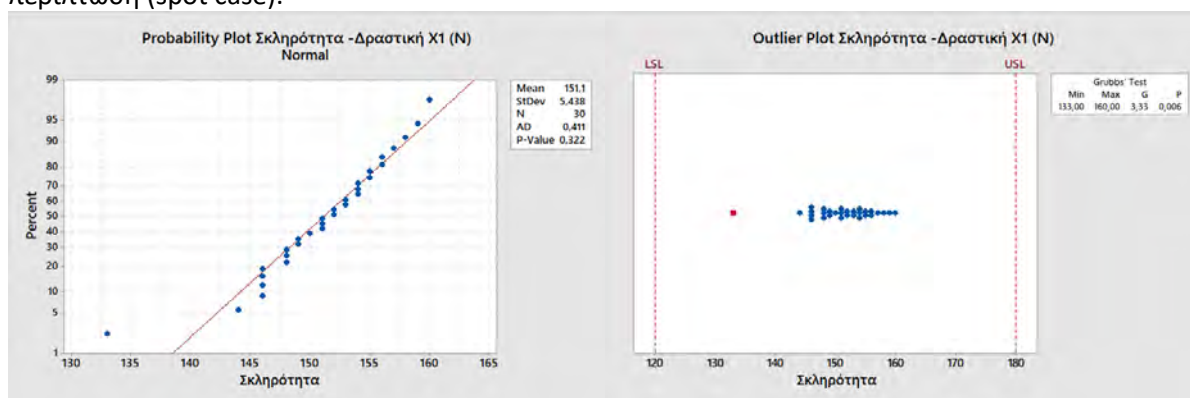
Πίνακας 28. Περιγραφική Στατιστική Σκληρότητα-Δραστική X2

6.2.3.2 Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με Δραστική X1

Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας

Μέσω της δοκιμής κανονικότητας που πραγματοποιήθηκε, η κανονικότητα επαληθεύτηκε με την τιμή p που βρέθηκε στο 0.322. Πραγματοποιήθηκε δοκιμή ακραίας τιμής και ανιχνεύτηκε μία ακραία τιμή για την παρτίδα 33853PC. Από τις παραμέτρους της διεργασίας προσθήκης, τους χρόνους ζύμωσης και την άγκυρα, οι ταχύτητες του chopper φάνηκε να συμμορφώνονται στις επιθυμητές τιμές. Η ταχύτητα συμπίεσης βρέθηκε στα 85.000 δισκία/ώρα και οι δυνάμεις συμπίεσης παρουσίασαν αυξημένες τιμές, με την δύναμη προ συμπίεσης στα 3.5 kN και την κύρια δύναμη συμπίεσης στα 34.7kN. Δεδομένου ότι η συγκεκριμένη ακραία τιμή είναι εντός των ορίων

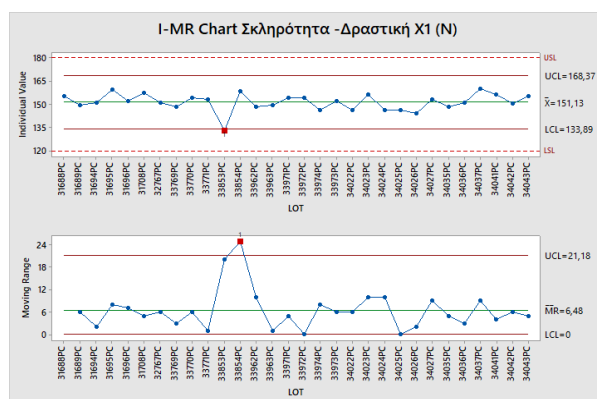
προδιαγραφών και δεν υπάρχει καταχωρημένη απόκλιση που να σχετίζεται με αυτή την παρτίδα, η τιμή αυτή δεν θα αποκλειστεί από το σύνολο δεδομένων και θα θεωρηθεί ως μια σημειακή περίπτωση (spot case).



Εικόνα 54. Διάγραμμα πιθανοτήτων και δοκιμή ακραίας τιμής σκληρότητας-Δραστική X1

Διάγραμμα ελέγχου

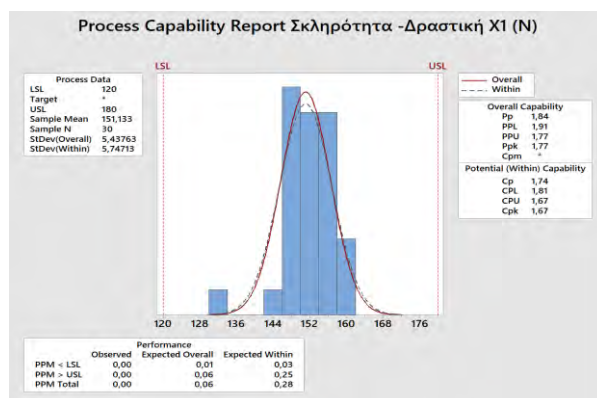
Το διάγραμμα ελέγχου χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό των ορίων ελέγχου και την αξιολόγηση της σταθερότητας της διεργασίας. Τα όρια ελέγχου που υπολογίζονται, στο 134 έως 168N θα καθοριστούν και θα χρησιμοποιηθούν κατά τη διάρκεια της Φάσης II για τη διαχείριση των τάσεων. Η παρτίδα 33853PC με τιμή σκληρότητας 133N, εντοπίστηκε να υπερβαίνει το κατώτερο όριο ελέγχου. Ωστόσο, επειδή όλες οι υπόλοιπες παρτίδες βρίσκονται εντός των ορίων ελέγχου και αυτή η τιμή εντάσσεται εντός των ορίων προδιαγραφών, η διαδικασία θεωρείται σταθερή. Περαιτέρω αξιολόγηση θα πραγματοποιηθεί κατά τη διάρκεια της Φάσης II, όπου θα συλλεχθούν περισσότερα δεδομένα. Το σχήμα δειγματοληψίας θεωρείται επαρκές.



Εικόνα 55. Διάγραμμα ελέγχου σκληρότητας-Δραστική X1

Ανάλυση δυνατοτήτων

Σύμφωνα με τους δείκτες απόδοσης και ικανότητας της διεργασίας, $P_{pk} = 1.77$ και $C_{pk} = 1.67$ η δυνατότητα της διεργασίας θεωρείται ικανοποιητική και δεν απαιτούνται περαιτέρω ενέργειες.



Εικόνα 56. Ανάλυση δυνατοτήτων σκληρότητας-Δραστική X1

Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Σκληρότητα (N)	Αξιολόγηση κανονικότητας	P value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή 120-180N		Επαληθεύεται	0.322	Σταθερή διεργασία	1.77	Άριστη
Μέσος όρος	151					
Τυπική απόκλιση	5.44					
Διάμεσος	152					
Ελάχιστη τιμή	133					
Μέγιστη τιμή	160					
Κατώτερο όριο ελέγχου	134					
Ανώτερο όριο ελέγχου	168					

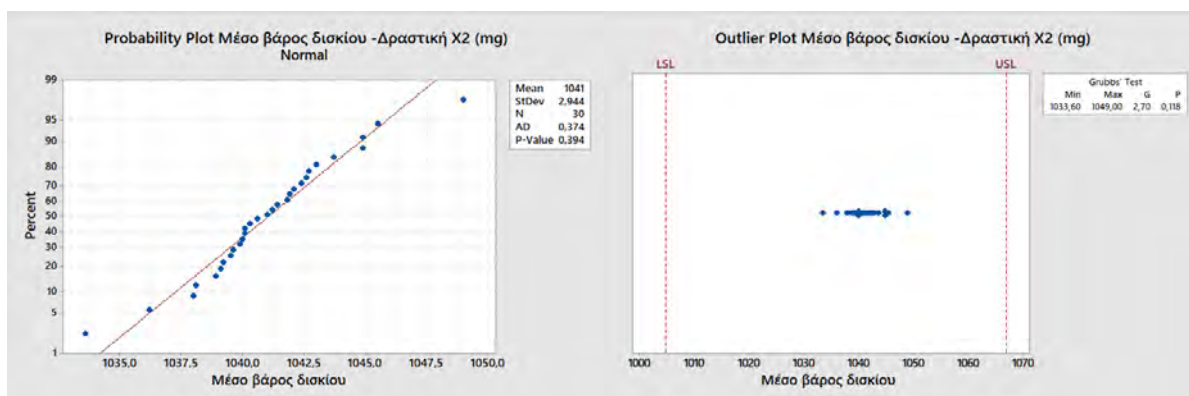
Πίνακας 29. Περιγραφική στατιστική Σκληρότητας-Δραστική X1

6.2.4 Μέσο βάρος δισκίου (mg)

Το βάρος των δισκίων μετράται από το προσωπικό του IPC στην αρχή και στο τέλος κάθε παρτίδας και κάθε 3 ώρες κατά τη διάρκεια της συνεχούς λειτουργίας της παραγωγής. Είκοσι δισκία ζυγίζονται και υπολογίζεται μια μέση τιμή.

6.2.4.1 Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2

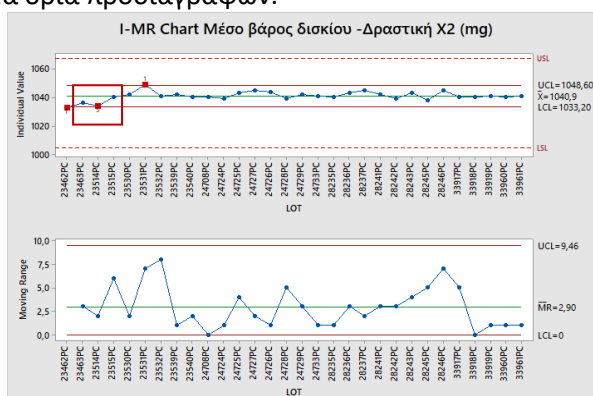
Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας
 Η δοκιμή κανονικότητας που πραγματοποιήθηκε για το μέσο βάρος δισκίου υπέδειξε κανονική κατανομή που επαληθεύεται μέσω της τιμής p που υπολογίζεται πάνω από 0.05. Επίσης, πραγματοποιήθηκε δοκιμή ακραίας τιμής και δεν ανιχνεύτηκε κάποια ακραία τιμή. Για την αξιολόγηση της σταθερότητας της διεργασίας, θα χρησιμοποιηθεί διάγραμμα ελέγχου.



Εικόνα 57. Διάγραμμα πιθανοτήτων και δοκιμή ακραίας τιμής για το μέσο βάρος δισκίου – Δραστική Χ2

Διάγραμμα ελέγχου

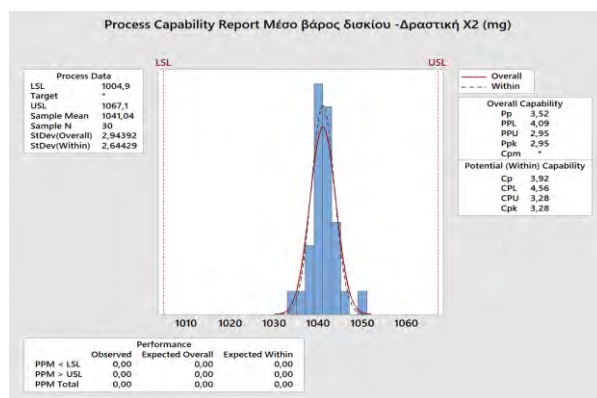
Από την αξιολόγηση του διαγράμματος ελέγχου η διαδικασία θεωρείται σταθερή. Η παρτίδα 23531PC βρέθηκε στο ανώτερο όριο ελέγχου με μέσο βάρος στα 1049 mg. Επίσης, ανιχνεύτηκε μια παραβίαση του πέμπτου κανόνα Nelson, η οποία δείχνει την τάση των τιμών είτε να είναι μετρίως εκτός ελέγχου, είτε να παρουσιάζουν μια μετατόπιση του μέσου όρου ή να αυξάνουν την τυπική απόκλιση. Η τάση αυτή εντοπίζεται στις πρώτες παρτίδες του συνόλου των δεδομένων και μπορεί να σχετίζεται με μία ειδική αιτία που προέκυψε για μια φορά. Δεν σχετίζεται κάποια απόκλιση με τις συγκεκριμένες παρτίδες. Όλες οι παρτίδες είναι καλά κατανομημένες εντός των ορίων ελέγχου και βρίσκονται μακριά από τα όρια προδιαγραφών.



Εικόνα 58. Διάγραμμα ελέγχου μέσου βάρος δισκίου –Δραστική Χ2

Ανάλυση δυνατοτήτων

Η διαδικασία χαρακτηρίζεται ως εξαιρετική σύμφωνα με τον υπολογισμό του δείκτη απόδοσης της διεργασίας. Το βάθος πλήρωσης και η ταχύτητα πλήρωσης προτείνεται να καταγράφονται προκειμένου να συλλέγονται πρόσθετες πληροφορίες αναφορικά με τις ιδιότητες των κόκκων. Περαιτέρω αξιολόγηση θα πραγματοποιηθεί κατά τη διάρκεια της Φάσης II.



Εικόνα 59. Ανάλυση δυνατοτήτων μέσου βάρους δισκίου –Δραστική Χ2

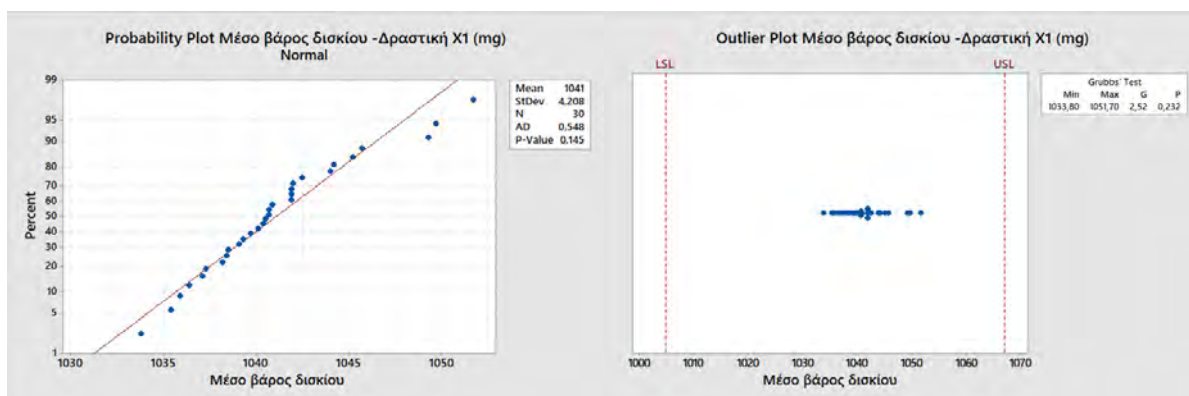
Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Μέσο βάρος δισκίου (mg)	Αξιολόγηση κανονικότητας	p value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή 1004.9-1067.1		Επαληθεύεται	0.394	Σταθερή διεργασία	2.95	Εξαιρετική
Μέσος όρος	1041.0					
Τυπική απόκλιση	2.94					
Διάμεσος	1040.8					
Ελάχιστη τιμή	1033.6					
Μέγιστη τιμή	1049.0					
Κατώτερο όριο ελέγχου	1033.1					
Ανώτερο όριο ελέγχου	1049.0					

Πίνακας 30. Περιγραφική Στατιστική Μέσο βάρος δισκίου –Δραστική Χ2

6.2.4.2 Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική Χ1

Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας

Το σύνολο των δεδομένων για το μέσο βάρος των παρτίδων δραστικής Χ1 ακολουθεί κι αυτό κανονική κατανομή. Η τιμή p υπολογίζεται στο 0.145.

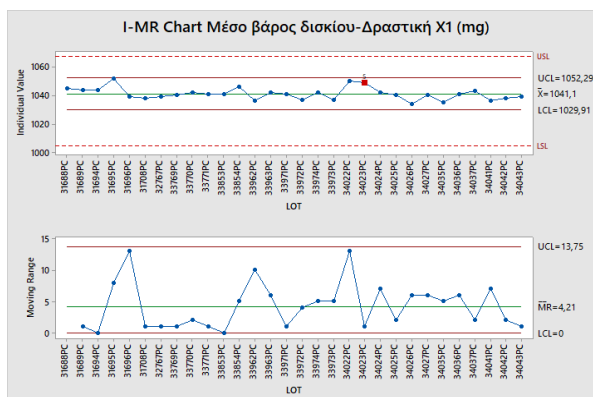


Εικόνα 60. Διάγραμμα πιθανοτήτων και δοκιμή ακραίας τιμής μέσου βάρους δισκίου –Δραστική X1

Δεν εντοπίστηκαν ακραίες τιμές. Όλες οι τιμές βρίσκονται εντός των ορίων προδιαγραφών των 1004.9 έως 1067.1 mg.

Διάγραμμα ελέγχου

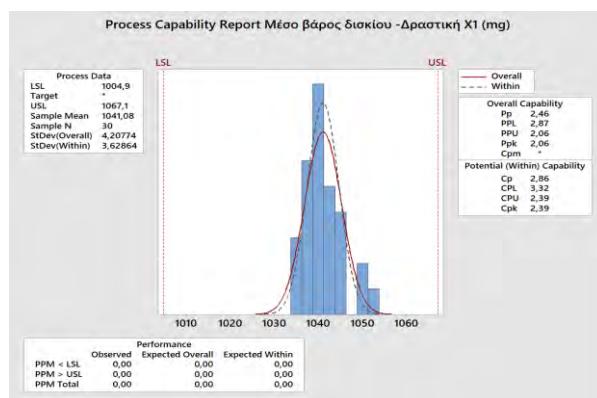
Όλες οι τιμές βρίσκονται εντός των ορίων ελέγχου και μακριά από τα όρια προδιαγραφών. Δεν εντοπίστηκε κάποια συγκεκριμένη τάση και πληρούνται όλοι οι κανόνες του Nelson εκτός από τον πέμπτο. Ο πέμπτος κανόνας του Nelson που φάνηκε να παραβιάζεται υπέδειξε μια μικρή τάση για μετατόπιση του μέσου όρου ή για αύξηση της τυπικής απόκλισης. Τα όρια ελέγχου, υπολογιζόμενα στα 1029.9 έως 1052.3 mg θα καθοριστούν κατά τη διάρκεια της Φάσης II της συνεχόμενης επαλήθευσης παραγωγικής διεργασίας για την διαχείριση των τάσεων.



Εικόνα 61. Διάγραμμα ελέγχου μέσου βάρους δισκίου –Δραστική X1

Ανάλυση δυνατοτήτων

Από την ανάλυση δυνατοτήτων, ο δείκτης Ppk υπολογίστηκε στο 2.06. Η διαδικασία κρίνεται ικανή να πληροί τακτικά τις προδιαγραφές. Περαιτέρω αξιολόγηση θα πραγματοποιηθεί κατά τη Φάση II, όπου θα συλλεθθούν περισσότερα δεδομένα.



Εικόνα 62. Ανάλυση δυνατοτήτων μέσου βάρους δισκίου –Δραστική X1

Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Μέσο βάρος δισκίου (mg)	Αξιολόγηση κανονικότητας	P value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή 1004.9-1067.1		Επαληθεύεται	0.145	Σταθερή διεργασία	2.06	Εξαιρετική
Μέσος όρος	1041.1					
Τυπική απόκλιση	4.21					
Διάμεσος	1040.6					
Ελάχιστη τιμή	1030.2					
Μέγιστη τιμή	1052.0					
Κατώτερο όριο ελέγχου	1030.2					
Ανώτερο όριο ελέγχου	1052.0					

Πίνακας 31. Περιγραφική Στατιστική Μέσο βάρος δισκίου –Δραστική X1

6.2.5 Ευθρυπτότητα δισκίου (%)

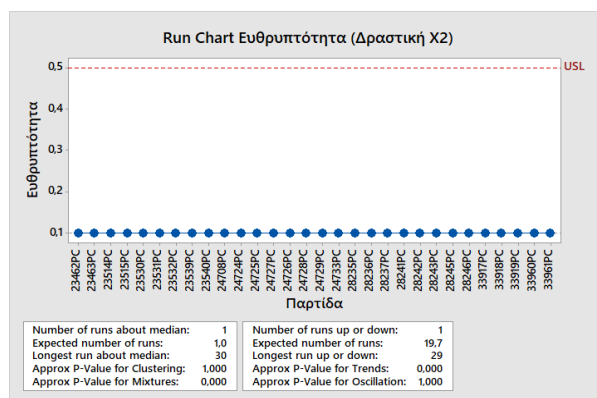
Η δοκιμή ευθρυπτότητας εκτελείται από το προσωπικό του IPC κατά τη διάρκεια της συνεχούς λειτουργίας του βήματος συμπίεσης σύμφωνα με την ευρωπαϊκή φαρμακοποιία (Eur.Ph.).

6.2.5.1 Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2

Για τις παρακολουθούμενες παρτίδες για τις οποίες χρησιμοποιήθηκε η δραστική X2, η ευθρυπτότητα βρέθηκε σταθερή στο 0.1 %. Καθώς ανιχνεύτηκε μόνο μία τιμή και τα δεδομένα δεν είναι συνεχή, δεν ήταν δυνατή η εκτέλεση ανάλυσης δυνατοτήτων. Η αξιολόγηση των τάσεων και της σταθερότητας της διαδικασίας θα πραγματοποιηθούν μέσω του γραφήματος διαδοχικών τιμών.

Διάγραμμα διαδοχικών τιμών

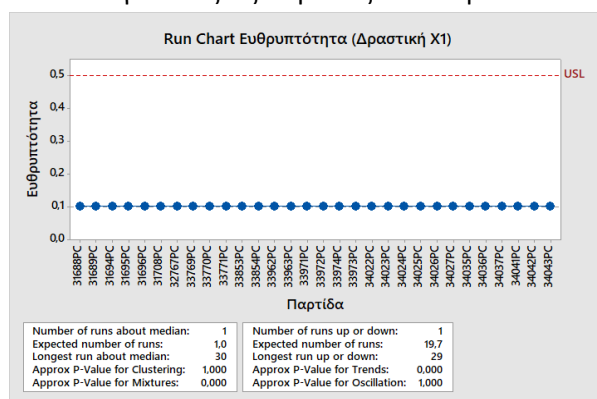
Για όλες τις παρτίδες που παρακολουθήθηκαν, η ευθρυπτότητα βρέθηκε στο 0.1% κοντά στο φυσικό όριο του μηδενός, επιδεικνύοντας μια σταθερή και αναπαραγώγιμη διαδικασία.



Εικόνα 63. Διάγραμμα διαδοχικών τιμών ευθρυπτότητας –Δραστική Χ2

6.2.5.2 Μαζικοί κωδικοί Υ3 & Υ4 με δραστική Χ1

Οι παρτίδες που παρήχθησαν με τη δραστική Χ1 υπέδειξαν μια σταθερή διαδικασία. Η τιμή ευθρυπτότητας βρέθηκε στο 0.1% για όλες τις παρτίδες που παρακολούθηθηκαν.



Εικόνα 64. Διάγραμμα διαδοχικών τιμών ευθρυπτότητας –Δραστική Χ2

6.3 Αξιολόγηση δεδομένων των κρίσιμων ποιοτικών χαρακτηριστικών του τελικού προϊόντος (Critical Quality Attributes -CQAs)

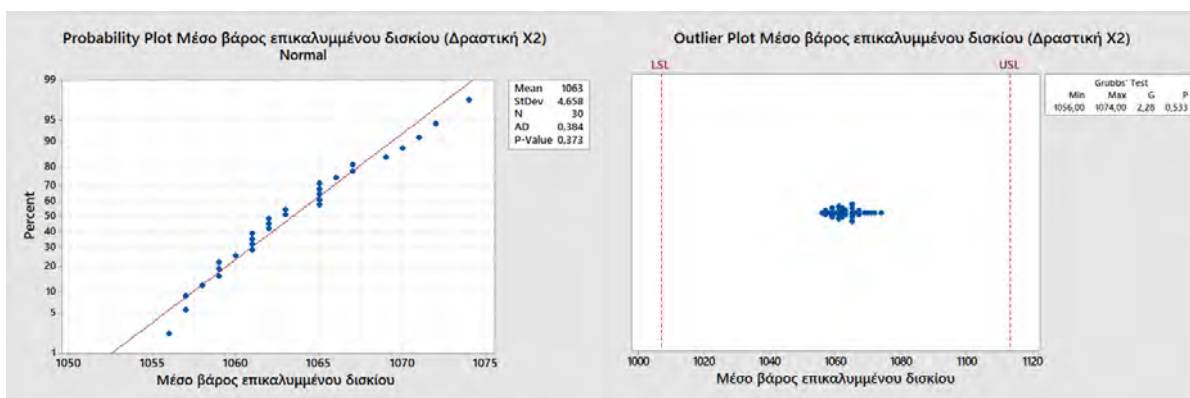
Τα κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος που θα εξεταστούν στην ενότητα αυτή, είναι το μέσο βάρος του επικαλυμμένου δισκίου, η ομοιομορφία της δοσολογικής μονάδας, η δοκιμή της δραστικής ουσίας, το ποσοστό διάλυσης του δισκίου, οι προσμίξεις και τα μικροβιολογικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος.

6.3.1 Μέσο βάρος επικαλυμμένου δισκίου (mg)

6.3.1.1 Μαζικοί κωδικοί Υ1 & Υ2 με δραστική Χ2

Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας

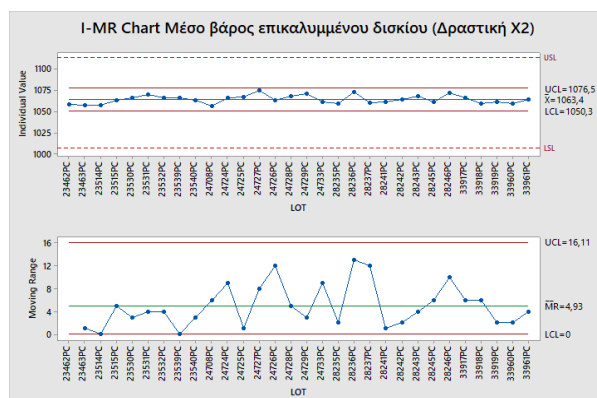
Η δοκιμή κανονικότητας που πραγματοποιήθηκε υπολόγισε την τιμή p στο 0.373, η οποία δείχνει κανονική κατανομή για το σύνολο δεδομένων του μέσου βάρους. Η δοκιμή ακραίας τιμής δεν έδειξε κάποια ακραία τιμή.



Εικόνα 65. Διάγραμμα πιθανοτήτων και δοκιμή ακραίας τιμής μέσου βάρους επικαλυμμένου δισκίου –Δραστική Χ2

Διάγραμμα ελέγχου

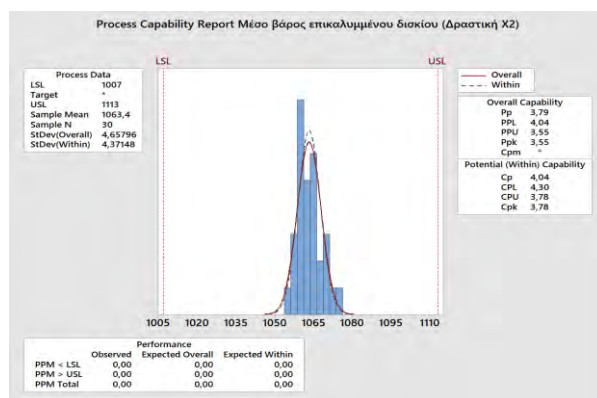
Από την αξιολόγηση του διαγράμματος ελέγχου η διαδικασία παρατηρήθηκε να είναι σταθερή και κεντραρισμένη εντός του εύρους των προδιαγραφών. Όλοι οι κανόνες του Nelson τηρούνται. Τα όρια ελέγχου που υπολογίστηκαν θα καθοριστούν και θα χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση των τάσεων κατά τη διάρκεια της Φάσης II. Το σχήμα δειγματοληψίας θεωρείται επαρκές.



Εικόνα 66. Διάγραμμα ελέγχου μέσου βάρους επικαλυμμένου δισκίου –Δραστική Χ2

Ανάλυση δυνατοτήτων

Η ανάλυση δυνατοτήτων που πραγματοποιήθηκε υπολόγισε τους δείκτες Ppk και Cpk στο 3.55 και 3.78 αντίστοιχα, υποδεικνύοντας εξαιρετική ικανότητα διεργασίας. Καθώς η διεργασία αποδείχθηκε απολύτως ικανή, δεν απαιτούνται περαιτέρω ενέργειες. Περαιτέρω αξιολόγηση θα πραγματοποιηθεί κατά τη φάση II, όπου θα συλλεχθούν περισσότερα δεδομένα.



Εικόνα 67. Ανάλυση δυνατοτήτων μέσου βάρους επικαλυμμένου δισκίου –Δραστική Χ2

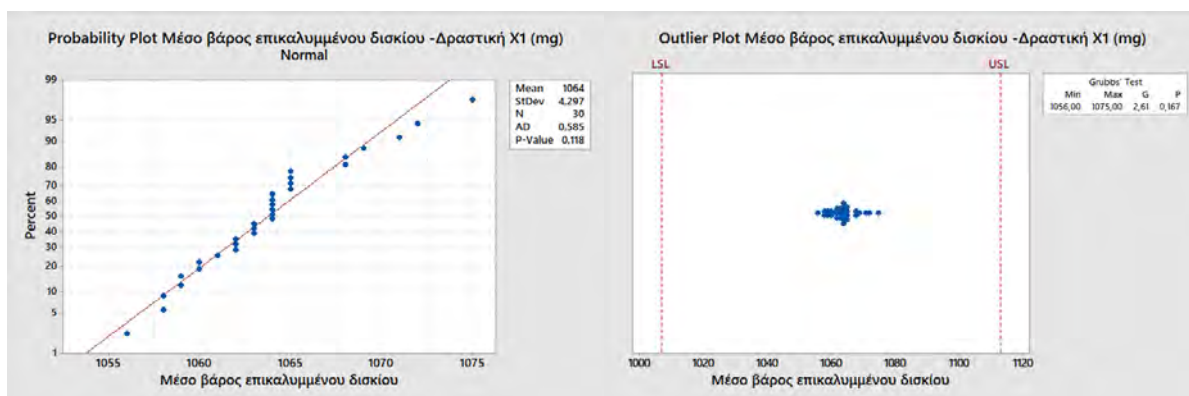
Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Μέσο βάρος επικαλυμμένου δισκίου (mg)	Αξιολόγηση κανονικότητας	P value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή 1007 – 1113 mg (Target: 1060 mg)		Επαληθεύεται	0.373	Σταθερή διεργασία	3.55	Εξαιρετική
Μέσος όρος	1063					
Τυπική απόκλιση	4.66					
Διάμεσος	1063					
Ελάχιστη τιμή	1056					
Μέγιστη τιμή	1074					
Κατώτερο όριο ελέγχου	1050					
Ανώτερο όριο ελέγχου	1077					

Πίνακας 32. Περιγραφική Στατιστική μέσου βάρους επικαλυμμένου δισκίου –Δραστική Χ2

6.3.1.2 Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική Χ1

Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας

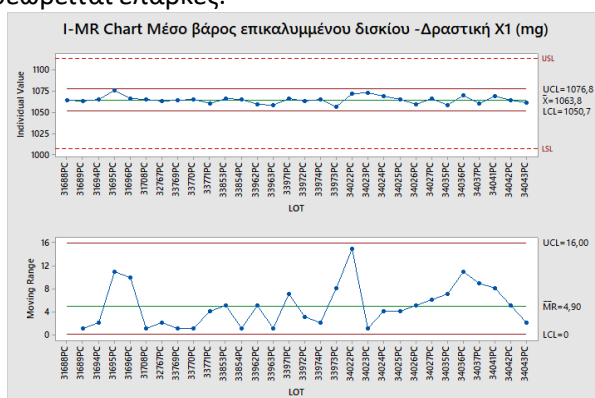
Το σύνολο των δεδομένων του μέσου βάρους των επικαλυμμένων δισκίων, ακολουθεί κανονική κατανομή. Η κανονική αυτή κατανομή, προκύπτει από τη δοκιμή Anderson Darling (AD) καθώς και τον υπολογισμό της τιμής p που υπερβαίνει την τιμή 0.05. Κατά την δοκιμή ακραίας τιμής που πραγματοποιήθηκε, δεν ανιχνεύτηκε κάποια ακραία τιμή.



Εικόνα 68. Διάγραμμα πιθανοτήτων και δοκιμή ακραίας τιμής μέσου βάρους επικαλυμμένου δισκίου –Δραστική X1

Διάγραμμα ελέγχου

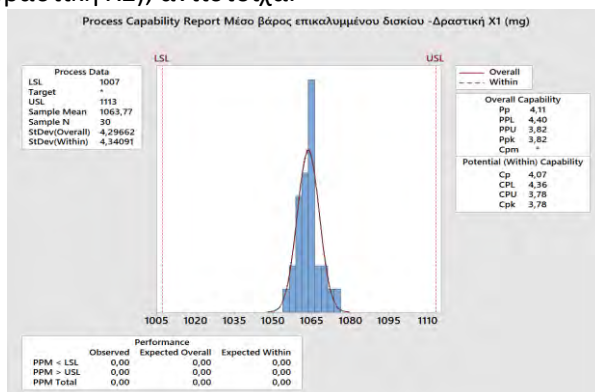
Οι μεμονωμένες τιμές του μέσου βάρους επικαλυμμένου δισκίου, κατανέμονται σε μικρό εύρος και βρίσκονται εντός των ορίων προδιαγραφών. Επίσης όλες οι τιμές βρίσκονται εντός των ορίων ελέγχου και δεν ανιχνεύεται κάποια τάση. Έτσι, η συγκεκριμένη παραγωγική διαδικασία κρίνεται σταθερή. Το σχήμα δειγματοληψίας θεωρείται επαρκές.



Εικόνα 69. Διάγραμμα ελέγχου Μέσο βάρους επικαλυμμένου δισκίου –Δραστική X1

Ανάλυση δυνατοτήτων

Όμοια με τις παρτίδες που παρήχθησαν με την δραστική X1, οι παρτίδες με βάση την δραστική X2, παρουσιάζουν παραγωγική διαδικασία η οποία χαρακτηρίζεται ως εξαιρετική. Συγκεκριμένα οι δείκτες απόδοσης και ικανότητας της διεργασίας, υπολογίζονται σε αυξημένες τιμές, ίσες με 3.82 (δραστική X1) και 3.78 (δραστική X2), αντίστοιχα.



Εικόνα 70. Ανάλυση δυνατοτήτων μέσου βάρους επικαλυμμένου δισκίου –Δραστική X1

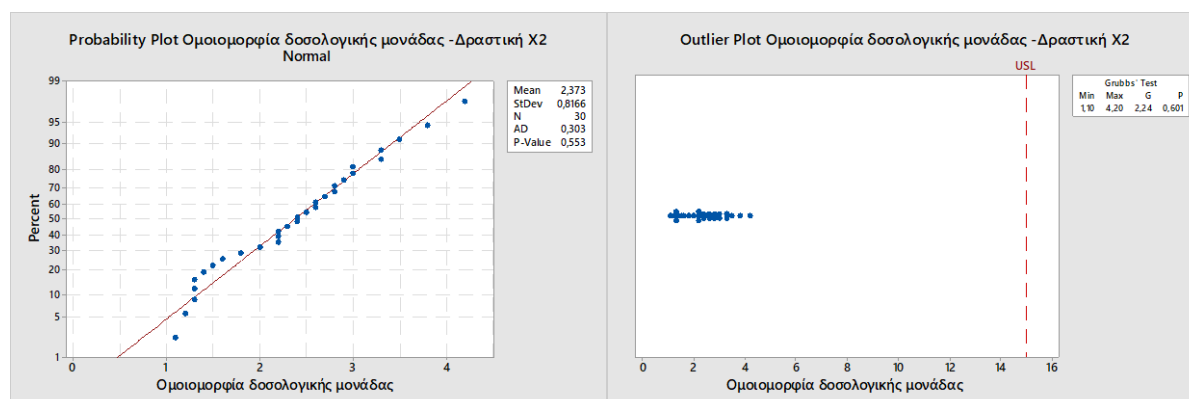
Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Μέσο βάρος επικαλυμμένου δισκίου (mg)	Αξιολόγηση κανονικότητας	P value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή 1007 – 1113 mg (Target: 1060 mg)		Επαληθεύεται	0.118	Σταθερή διεργασία	3.82	Εξαιρετική
Μέσος όρος	1064					
Τυπική απόκλιση	4.30					
Διάμεσος	1064					
Ελάχιστη τιμή	1056					
Μέγιστη τιμή	1075					
Κατώτερο όριο ελέγχου	1051					
Ανώτερο όριο ελέγχου	1077					

Πίνακας 33. Περιγραφική Στατιστική μέσου βάρους επικαλυμμένου δισκίου –Δραστική Χ1

6.3.2 Ομοιομορφία δοσολογικής μονάδας

6.3.2.1 Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική Χ2

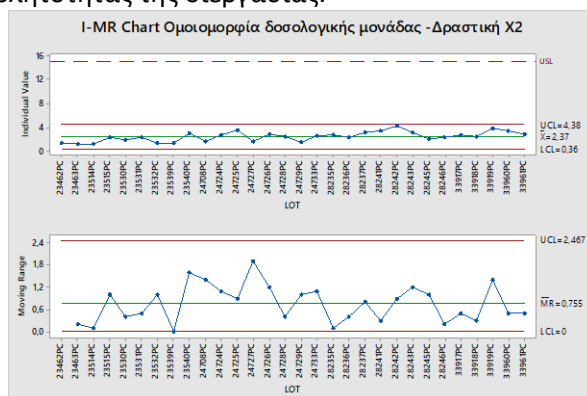
Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας
Αποδείχτηκε ότι οι τιμές ομοιομορφίας της μονάδας δόσης ακολουθούν κανονική κατανομή σύμφωνα με τη δοκιμή κανονικότητας με τιμή p ίση με $0.553 > 0.05$. Πραγματοποιήθηκε δοκιμή ακραίας τιμής και δεν παρατηρήθηκε κάποια ακραία τιμή.



Εικόνα 71. Διάγραμμα πιθανοτήτων και δοκιμή ακραίας τιμής ομοιομορφίας δοσολογικής μονάδας–Δραστική Χ2

Διάγραμμα ελέγχου

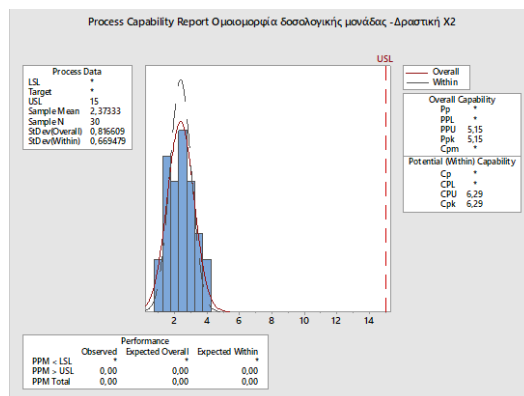
Με σκοπό την αξιολόγηση της σταθερότητας της διεργασίας, χρησιμοποιήθηκε ένα διάγραμμα ελέγχου. Τα όρια ελέγχου που υπολογίστηκαν στο 0.4 έως το 4.4, βρέθηκαν μακριά από το ανώτατο όριο προδιαγραφών που ισούταν με 15. Όλοι οι κανόνες του Nelson φάνηκε να τηρούνται και η διαδικασία θεωρείται σταθερή. Το τρέχον σχήμα δειγματοληψίας θεωρείται επαρκές για την ανίχνευση πιθανής μεταβλητότητας της διεργασίας.



Εικόνα 72. Διάγραμμα ελέγχου ομοιομορφίας δοσολογικής μονάδας–Δραστική X2

Ανάλυση δυνατοτήτων

Όπως ήταν αναμενόμενο λόγω της κυριαρχίας της δραστικής στην φόρμουλα, η ομοιομορφία της δοσολογικής μονάδας, καταδεικνύει μια εξαιρετική ικανότητα με δείκτη Ppk στο 5.15 και Cpk στο 6.9.



Εικόνα 73. Ανάλυση δυνατοτήτων ομοιομορφίας δοσολογικής μονάδας–Δραστική X2

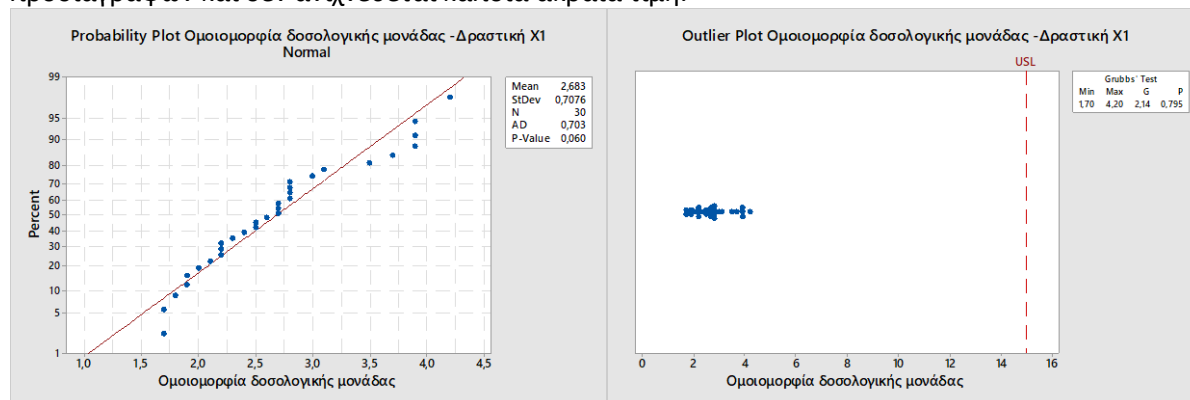
Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Ομοιομορφία δοσολογικής μονάδας	Αξιολόγηση κανονικότητας	P value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή AV ≤15		Επαληθεύεται	0.553	Σταθερή διεργασία	5.15	Εξαιρετική
Μέσος όρος	2.4					
Τυπική απόκλιση	0.817					
Διάμεσος	2.4					
Ελάχιστη τιμή	1.1					
Μέγιστη τιμή	4.2					
Κατώτερο όριο ελέγχου	0.4					
Ανώτερο όριο ελέγχου	4.4					

Πίνακας 34. Περιγραφική στατιστική ομοιομορφίας δοσολογικής μονάδας–Δραστική X2

6.3.2.2 Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική X1

Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας

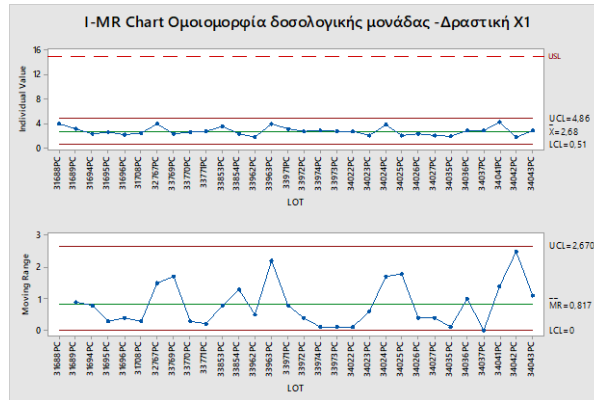
Η κανονική κατανομή του συνόλου δεδομένων της ομοιομορφίας των μονάδων δόσης επαληθεύεται από την τιμή p, όπως παρουσιάζεται στην Εικόνα 74. Όλες οι τιμές βρίσκονται εντός του ορίου προδιαγραφών και δεν ανιχνεύεται κάποια ακραία τιμή.



Εικόνα 74. Διάγραμμα πιθανοτήτων και δοκιμή ακραίας τιμής ομοιομορφίας δοσολογικής μονάδας–Δραστική X1

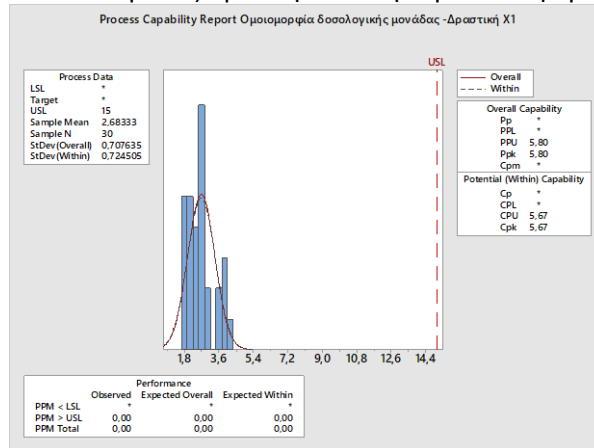
Διάγραμμα ελέγχου

Από την αξιολόγηση του διαγράμματος ελέγχου, η διαδικασία θεωρείται σταθερή. Τα όρια ελέγχου που υπολογίστηκαν στο 0.5 έως το 4.9, βρέθηκαν μακριά από το ανώτατο όριο προδιαγραφών του 15. Όλοι οι κανόνες του Nelson που εξετάζονται φάνηκαν να τηρούνται καθώς όλες οι τιμές βρίσκονται εντός των ορίων ελέγχου και δεν παρατηρείται κάποια συγκεκριμένη τάση. Το σχήμα δειγματοληψίας θεωρείται επαρκές.



Εικόνα 75. Διάγραμμα ελέγχου ομοιομορφίας δοσολογικής μονάδας–Δραστική Χ1
Ανάλυση δυνατοτήτων

Όπως ήταν αναμενόμενο λόγω της κυριαρχίας της δραστικής στην φόρμουλα, η ομοιομορφία της μονάδας δοσολογίας καταδεικνύει μια εξαιρετική ικανότητα με δείκτη Ppk στο 5.80 και Cpk στο 5.67.



Εικόνα 76. Ανάλυση δυνατοτήτων ομοιομορφίας δοσολογικής μονάδας–Δραστική Χ1

Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Ομοιομορφία δοσολογικής μονάδας	Αξιολόγηση κανονικότητας	P value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή AV ≤15		Επαληθεύεται	0.060	Σταθερή διεργασία	5.80	Εξαιρετική
Μέσος όρος	2.7					
Τυπική απόκλιση	0.708					
Διάμεσος	2.7					
Ελάχιστη τιμή	1.7					
Μέγιστη τιμή	4.2					
Κατώτερο όριο ελέγχου	0.5					
Ανώτερο όριο ελέγχου	4.9					

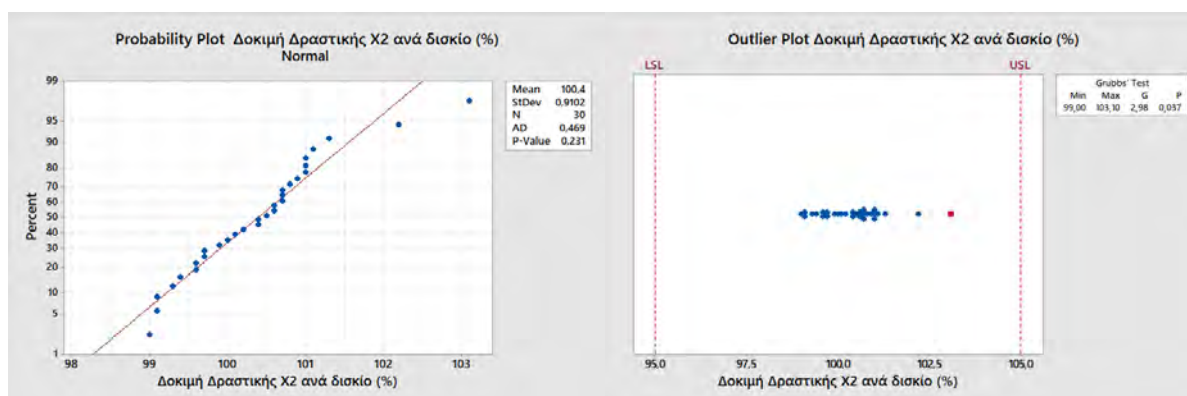
Πίνακας 35. Περιγραφική Στατιστική Ομοιομορφία δοσολογικής μονάδας–Δραστική X1

6.3.3 Δοκιμή δραστικής ουσίας (%)

6.3.3.1 Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2

Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας

Η κανονική κατανομή για το σύνολο δεδομένων της δραστικής X2 επαληθεύεται από την τιμή p στο $0.231 > 0.05$. Κατά την δοκιμή ακραίας τιμής που πραγματοποιήθηκε παρατηρήθηκε μία ακραία τιμή για την παρτίδα 24725PC ίση με 103.1. Δεδομένου ότι η τιμή είναι εντός των ορίων προδιαγραφών και δεν σχετίζεται καμία απόκλιση με την συγκεκριμένη τιμή, θα θεωρηθεί ως σημειακή περίπτωση (spot case) και δεν θα εξαιρεθεί από την ομάδα δεδομένων.

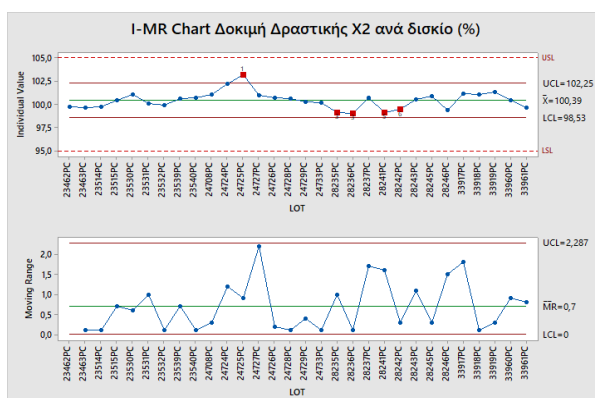


Εικόνα 77. Διάγραμμα πιθανοτήτων και δοκιμή ακραίας τιμής δοκιμής δραστικής–Δραστική X2

Διάγραμμα ελέγχου

Από την αξιολόγηση του διαγράμματος ελέγχου, διαπιστώθηκε ότι παραβιάζεται ο πρώτος κανόνας του Nelson καθώς παρατηρείται ότι η παρτίδα 24725PC υπερβαίνει το ανώτατο όριο ελέγχου του 102.3 %. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μια τάση δεδομένου ότι επτά διαδοχικές τιμές μειώνονται. Ωστόσο, όλα τα διαδοχικά αυτά σημεία βρέθηκαν γύρω από τον στόχο του 100%. Οι παρτίδες

28235PC και 28236PC ανήκουν σε μια άλλη καμπάνια, η οποία πραγματοποιήθηκε τέσσερις μήνες αργότερα. Οι απώλειες κατά τη διάρκεια του σταδίου της κοκκοποίησης και της ξήρανσης, λόγω συσσώρευσης στον εξοπλισμού ή λόγω μειωμένης ακεραιότητας του φίλτρου, θα μπορούσαν ενδεχομένως να οδηγήσουν στην τάση που ανιχνεύτηκε. Επίσης, υπήρξε μία παραβίαση του πέμπτου και μία παραβίαση του έκτου κανόνα του Nelson που υποδεικνύει μια μετατόπιση του μέσου όρου προς το χαμηλότερο όριο ελέγχου. Συνολικά, υπάρχουν έμμεσες ενδείξεις ότι η διαδικασία δεν βρίσκεται σε κατάσταση ελέγχου και θα πρέπει να ληφθούν περαιτέρω μέτρα για τη βελτίωση της σταθερότητας της διεργασίας. Τα όρια ελέγχου που υπολογίστηκαν θα καθοριστούν για την αξιολόγηση των τάσεων κατά τη διάρκεια της φάσης II.



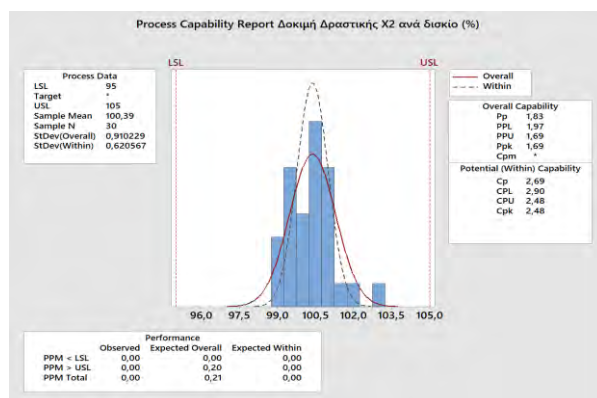
Εικόνα 78. Διάγραμμα ελέγχου δοκιμής δραστηκής–Δραστηκή X2

Παρτίδα	Δοκιμή ή δραστηκή	Ποσότητα ξηρού κόκκου 1ης υπο παρτίδας	Απόδοση ξήρανσης 1ης υπο παρτίδας	Ποσότητα ξηρού κόκκου 2ης υπο παρτίδας	Απόδοση ξήρανσης 2ης υπο παρτίδας	Απόδοση στο τέλος της τελικής ανάμιξης
24726P C	100.9	131800	94.4	134800	96.6	100
24727P C	100.7	141600	101.4	140800	100.9	96.2
24728P C	100.6	139400	99.9	139700	100.1	100
24729P C	100.2	128400	92.0	134200	96.1	95.1
24733P C	100.1	141000	101.0	138100	98.9	100
28235P C	99.1	133200	95.4	135000	96.7	95.9
28236P C	99	120200	86.1	142600	102.2	95.1

Πίνακας 36. Δεδομένα για αξιολόγηση τάσεων της δοκιμής δραστηκής –Δραστηκή X2

Ανάλυση δυνατοτήτων

Η διαδικασία ανάλυσης δυνατοτήτων επέδειξε εξαιρετική ικανότητα να πληρούνται τακτικά οι προδιαγραφές της διεργασίας.



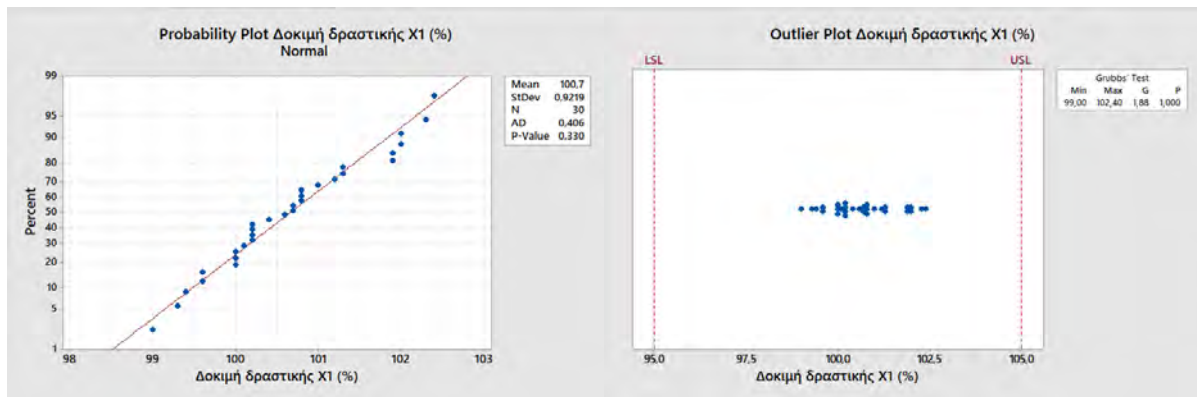
Εικόνα 79. Ανάλυση δυνατοτήτων δοκιμής δραστηκής–Δραστηκή Χ2

Περιγραφική στατιστική		Prerequisite Conditions for Capability Analysis			Ανάλυση δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Δοκιμή δραστηκής (%)	Αξιολόγηση κανονικότητας	p value	Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή 95 – 105 %		Επαληθεύεται	0.231	Σταθερή διεργασία	1.69	Άριστη
Μέσος όρος	100.4					
Τυπική απόκλιση	0.910					
Διάμεσος	100.5					
Ελάχιστη τιμή	99					
Μέγιστη τιμή	103.1					
Κατώτερο όριο ελέγχου	98.5					
Ανώτερο όριο ελέγχου	102.3					

Πίνακας 37. Περιγραφική στατιστική δοκιμής δραστηκής–Δραστηκή Χ2

6.3.3.2 Μαζικοί κωδικοί Υ3 & Υ4 με δραστηκή Χ1

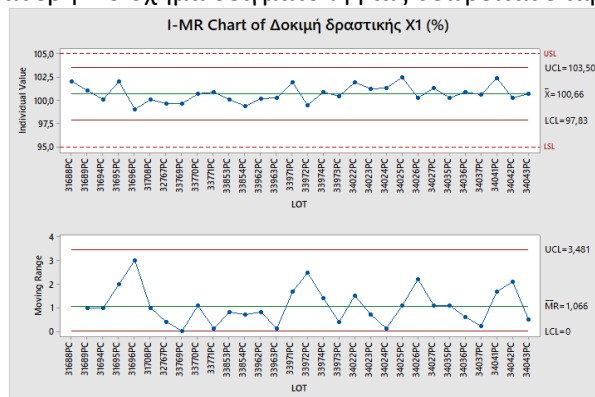
Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας. Η κανονικότητα επαληθεύεται και για το σύνολο δεδομένων της δραστηκής Χ1. Επίσης, δεν προσδιορίστηκε κάποια ακραία τιμή από την δοκιμή ακραίας τιμής (Εικόνα 80). Για την αξιολόγηση της σταθερότητας της διεργασίας θα χρησιμοποιηθεί διάγραμμα ελέγχου.



Εικόνα 80. Διάγραμμα πιθανοτήτων και δοκιμή ακραίας τιμής δοκιμής δραστηκής–Δραστηκή Χ1

Διάγραμμα ελέγχου

Από την αξιολόγηση του διαγράμματος ελέγχου όλες οι τιμές βρέθηκαν εντός των ορίων ελέγχου. Η διαδικασία θεωρείται σταθερή. Το σχήμα δειγματοληψίας θεωρείται επαρκές.



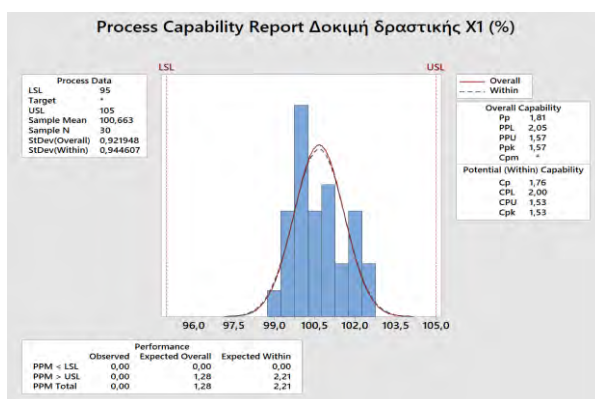
Εικόνα 81. Διάγραμμα ελέγχου δοκιμής δραστηκής–Δραστηκή Χ1

Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Δοκιμή δραστηκής (%)	Αξιολόγηση κανονικότητας	P value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή 95 – 105 %		Επαληθεύεται	0.330	Σταθερή διεργασία	1.57	Καλή
Μέσος όρος	100.7					
Τυπική απόκλιση	0.922					
Διάμεσος	100.7					
Ελάχιστη τιμή	99.0					
Μέγιστη τιμή	102.4					
Κατώτερο όριο ελέγχου	97.8					
Ανώτερο όριο ελέγχου	103.5					

Πίνακας 38. Περιγραφική στατιστική δοκιμής δραστηκής-Δραστηκή Χ1

Ανάλυση δυνατοτήτων

Μέσω της ανάλυσης δυνατοτήτων ο δείκτης Ppk υπολογίζεται στο 1.57, χαρακτηρίζοντας τη διαδικασία ως καλή και ικανή να πληροί τα όρια προδιαγραφών. Δεν απαιτούνται περαιτέρω ενέργειες και θα πραγματοποιηθεί περαιτέρω αξιολόγηση στη Φάση II, κατά την οποία θα συλλεχθούν περισσότερα δεδομένα.

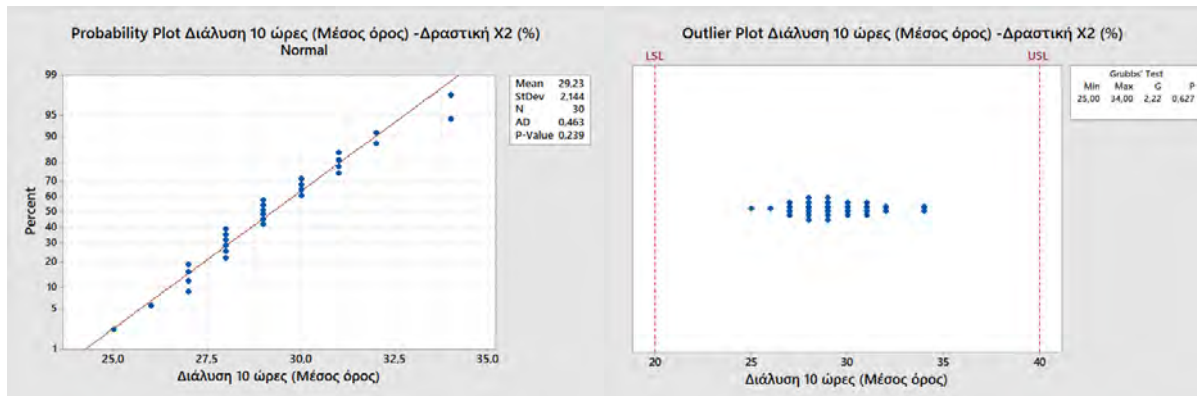


Εικόνα 82. Ανάλυση δυνατοτήτων δοκιμή δραστηκής-Δραστηκή Χ1

6.3.4 Διάλυση (%)

6.3.4.1 Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική X2

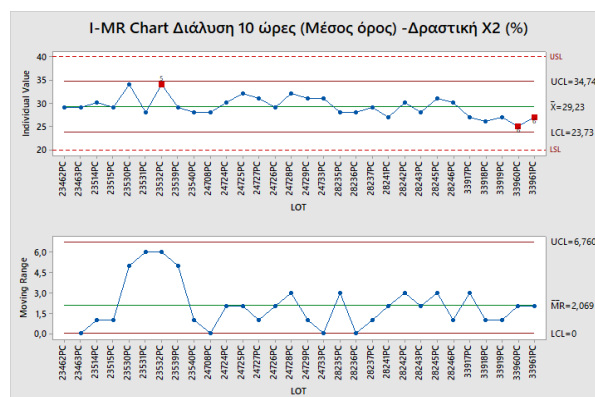
Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας
Πραγματοποιήθηκε δοκιμή κανονικότητας για το διάστημα διάλυσης των 10 ωρών. Το σύνολο των δεδομένων ακολουθεί κανονική κατανομή καθώς η τιμή p υπολογίστηκε στο 0.239. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε δοκιμή ακραίας τιμής και δεν προσδιορίστηκε καμία ακραία τιμή.



Εικόνα 83. Διάγραμμα πιθανοτήτων και δοκιμή ακραίας τιμής διάλυσης 10 ώρες–Δραστική X2

Διάγραμμα ελέγχου

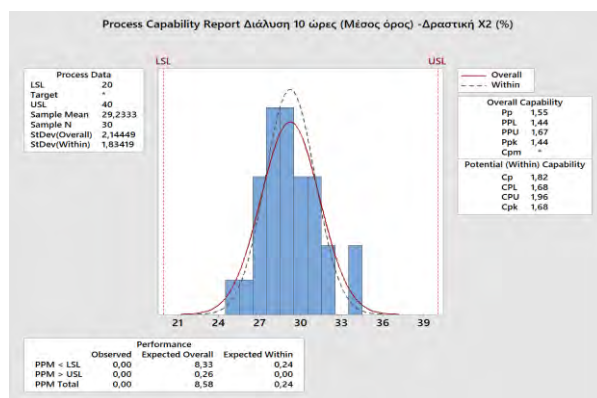
Για την αξιολόγηση της σταθερότητας της διεργασίας χρησιμοποιήθηκε διάγραμμα ελέγχου. Όλα τα σημεία βρέθηκαν εντός των ορίων ελέγχου. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε κάποια τάση. Ανιχνεύτηκαν δύο παραβιάσεις του έκτου κανόνα του Nelson που υποδηλώνουν μια μετατόπιση του μέσου όρου. Επίσης παρατηρήθηκε και μία παραβίαση του πέμπτου κανόνα του Nelson. Οι μικρές μετατοπίσεις που εντοπίστηκαν, θα μπορούσαν να αποτελέσουν ενδείξεις για το ότι η διαδικασία είναι οριακά εκτός ελέγχου.



Εικόνα 84. Διάγραμμα ελέγχου διάλυσης 10 ώρες–Δραστική X2

Ανάλυση δυνατοτήτων

Από την πραγματοποίηση της ανάλυσης δυνατοτήτων προκύπτει μια ικανοποιητική δυνατότητα της διεργασίας. Η διαδικασία θεωρείται ικανή να πληροί συστηματικά τις προδιαγραφές.



Εικόνα 85. Ανάλυση δυνατοτήτων Διάλυση 10 ώρες–Δραστική Χ2

Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Διάλυση 10 ώρες (%)	Αξιολόγηση κανονικότητας	p value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή 20 – 40%		Επαληθεύεται	0.239	Μη Σταθερή διεργασία	1.44	Καλή
Μέσος όρος	29					
Τυπική απόκλιση	2.144					
Διάμεσος	29					
Ελάχιστη τιμή	25					
Μέγιστη τιμή	34					
Κατώτερο όριο ελέγχου	24					
Ανώτερο όριο ελέγχου	35					

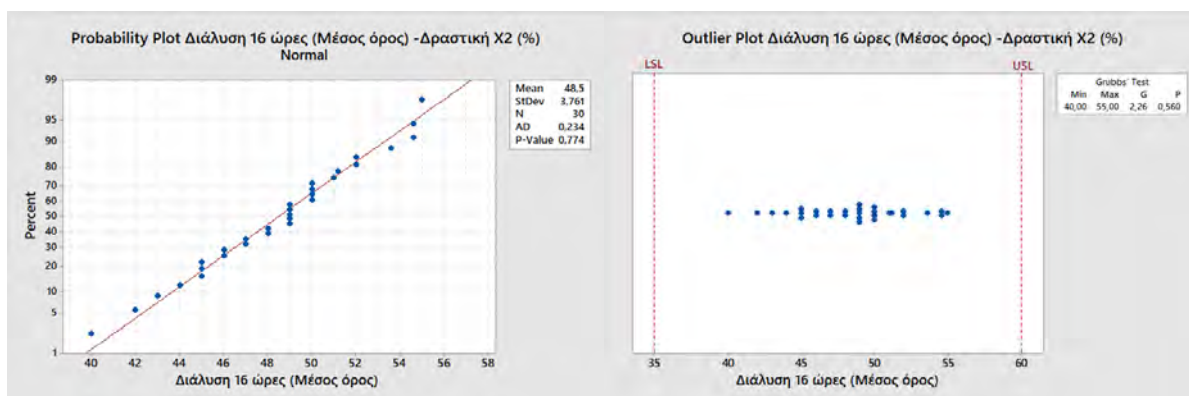
Πίνακας 39. Περιγραφική Στατιστική Διάλυση 10 ώρες–Δραστική Χ2

Διάλυση 16 ώρες- Δραστική Χ2

Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας

Το σύνολο δεδομένων της διάλυσης στις 16 ώρες, ακολουθεί κανονική κατανομή με τιμή p να υπολογίζεται στο $0.774 > 0.05$. Δεν ανιχνεύτηκε κάποια ακραία τιμή από την δοκιμή ακραίας τιμής.

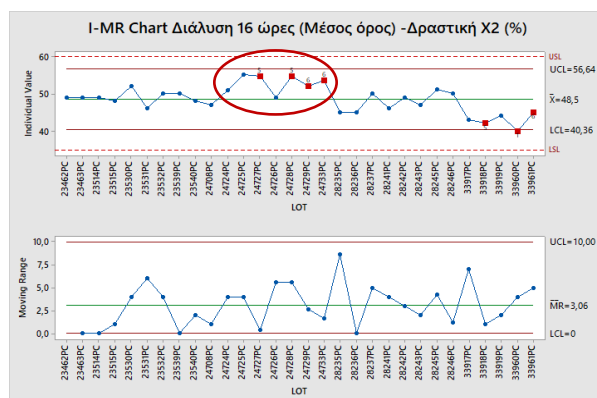
Τα δεδομένα κατανέμονται ομοιόμορφα εντός των ορίων προδιαγραφών.



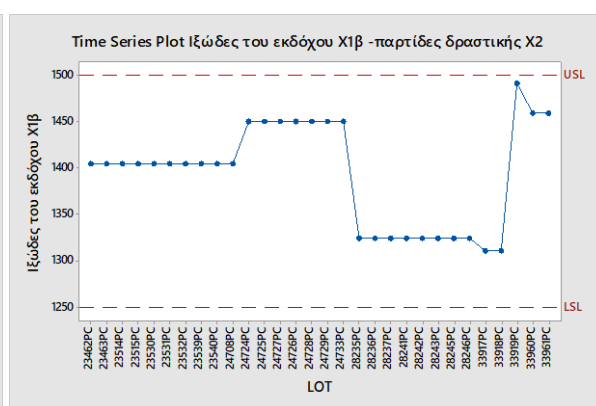
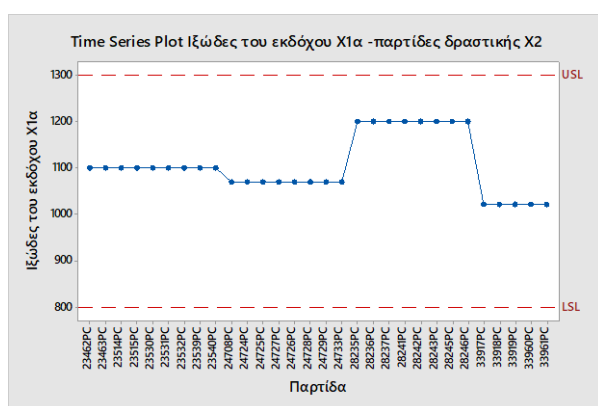
Εικόνα 86. Διάγραμμα πιθανοτήτων & Δοκιμή ακραίας τιμής Διάλυση 16 ώρες–Δραστική Χ2

Διάγραμμα ελέγχου

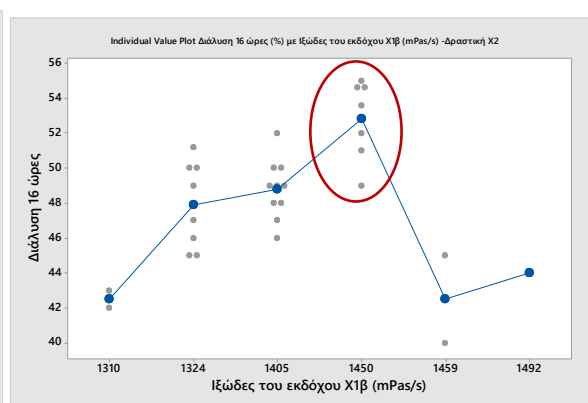
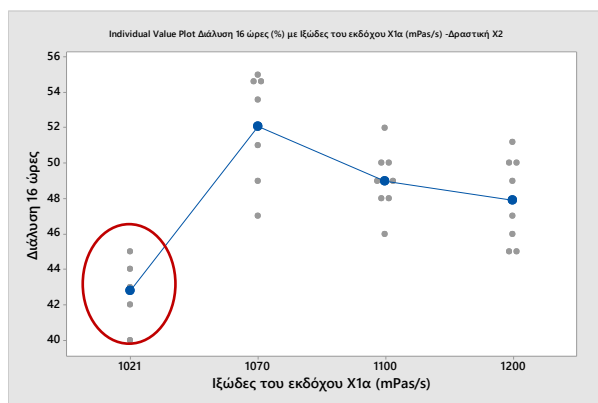
Για την αξιολόγηση της σταθερότητας της διεργασίας χρησιμοποιήθηκε διάγραμμα ελέγχου. Τα όρια ελέγχου υπολογίστηκαν μεταξύ 40% και 57%. Η παρτίδα 33960PC βρέθηκε ίση με το χαμηλότερο όριο ελέγχου. Επίσης, υπάρχουν τρεις παραβιάσεις του πέμπτου κανόνα του Nelson και άλλες τρεις του έκτου κανόνα του Nelson. Αποδεικνύεται λοιπόν η έντονη τάση της διαδικασίας να βρίσκεται οριακά εκτός ελέγχου. Θεωρητικά ο ρυθμός διάλυσης σχετίζεται με τις ιδιότητες του εκδόχου Χ1 (ρυθμός ενυδάτωσης, ιξώδες και κατανομή μεγέθους σωματιδίων). Το έκδοχο Χ1β συμμετέχει στην σύσταση της φόρμουλας σε αυξημένο ποσοστό σε σύγκριση με το έκδοχο Χ1α. Επομένως, η διάλυση θα μπορούσε να επηρεαστεί δυνητικά περισσότερο από τα χαρακτηριστικά του εκδόχου Χ1β. Τα δεδομένα που σχετίζονται με το έκδοχο Χ1 παρουσιάζονται στην Εικόνα 88 και 89 για το έκδοχο Χ1β και το έκδοχο Χ1α. Παρατηρείται ότι για τις παρτίδες 24724PC έως 24733PC χρησιμοποιήθηκε η ίδια παρτίδα προμηθευτή του έκδοχο Χ1β, και εντοπίστηκε ότι είχαν αυξημένες τιμές ρυθμού διάλυσης. Το ιξώδες του έκδοχο Χ1β για αυτές τις παρτίδες βρέθηκε στα 1450 mPas/s. Ωστόσο, από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν φάνηκε ότι δεν είναι σαφής η σχέση του ιξώδους του εκδόχου Χ1 και του ρυθμού διάλυσης. Η τιμή ιξώδους του έκδοχο Χ1β δεν μπόρεσε να συσχετιστεί με τον μειωμένο ρυθμό διάλυσης. Για τις παρτίδες 33919PC, 33960PC και 33961PC χρησιμοποιήθηκαν παρτίδες προμηθευτών του εκδόχου Χ1β με αυξημένες τιμές ιξώδους. Συνιστάται να πραγματοποιηθεί περαιτέρω παρακολούθηση των χαρακτηριστικών του εκδόχου Χ1 σε σχέση με το ρυθμό διάλυσης. Επιπρόσθετα, προτείνεται η παρακολούθηση των τάσεων του ιξώδους και του ρυθμού ενυδάτωσης και για τους δύο τύπους εκδόχου Χ1. Τα υπολογιζόμενα όρια ελέγχου θα καθοριστούν και θα χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση των τάσεων κατά τη διάρκεια της Φάσης II.



Εικόνα 87. Διάγραμμα ελέγχου διάλυσης 16 ώρες–Δραστική Χ2



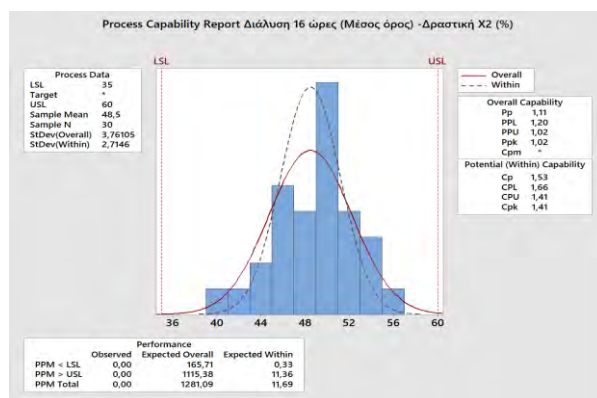
Εικόνα 88. Διάγραμμα χρονοσειράς ιξώδες του εκδόχου Χ1α και Χ1β - παρτίδες δραστικής Χ2



Εικόνα 89. Διάγραμμα μεμονωμένων τιμών διάλυση 16 ώρες (%) σε συνάρτηση με το ιξώδες του εκδόχου Χ1α και Χ1β-Δραστική Χ2

Ανάλυση δυνατοτήτων

Από τον υπολογισμό του δείκτη Ppk της ανάλυσης δυνατοτήτων στο 1.02, προκύπτει ότι η διαδικασία είναι εύλογη - Fair. Η διαδικασία θεωρείται μετά βίας ικανή. Έτσι προτείνεται να εφαρμοστούν οι δράσεις που έχουν ήδη περιγραφεί, με στόχο την περαιτέρω βελτίωση της διαδικασίας καθώς και την αύξηση της ευρωστίας της.



Εικόνα 90. Ανάλυση δυνατοτήτων διάλυσης 16 ώρες–Δραστική Χ2

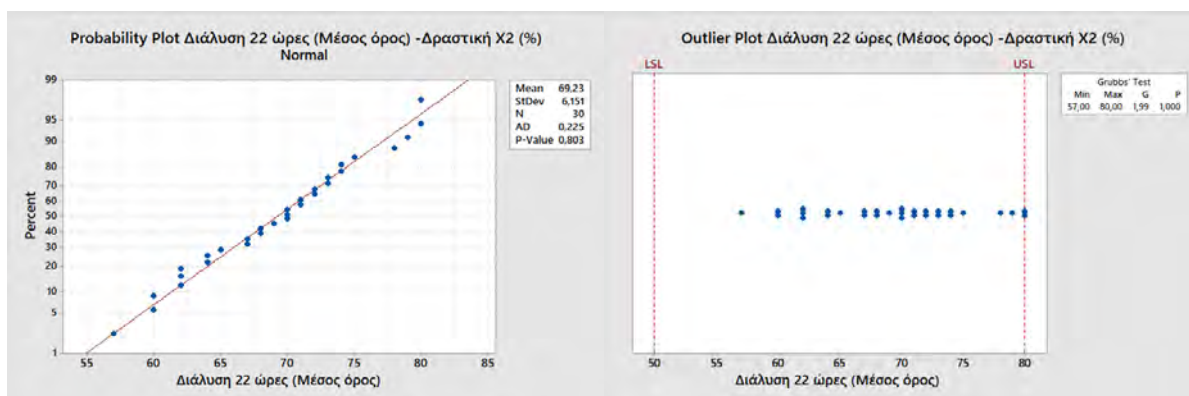
Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Διάλυση 16 ώρες (%)	Αξιολόγηση κανονικότητας	P value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή 35– 60%		Επαληθεύεται	0.774	Σταθερή διεργασία	1.02	Εύλογη
Μέσος όρος	48.5					
Τυπική απόκλιση	3.761					
Διάμεσος	49.0					
Ελάχιστη τιμή	40.0					
Μέγιστη τιμή	55.0					
Κατώτερο όριο ελέγχου	40.4					
Ανώτερο όριο ελέγχου	56.6					

Πίνακας 40. Περιγραφική στατιστική διάλυσης 16 ώρες–Δραστική Χ2

Διάλυση 22 ώρες- Δραστική Χ2

Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας

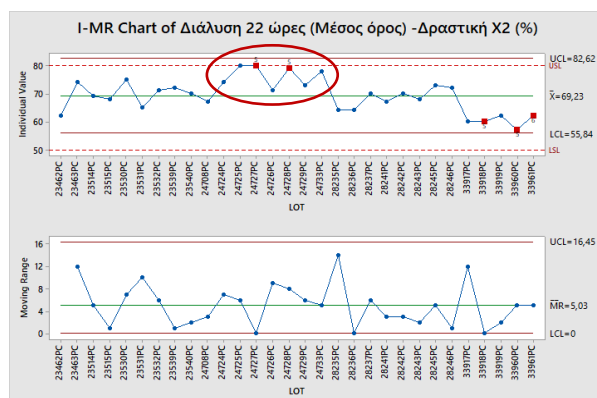
Για το σύνολο των δεδομένων του τελευταίου διαστήματος διάλυσης των 22 ωρών, η κανονική κατανομή επαληθεύεται μέσω της τιμής p που ισούται με $0.803 > 0.05$. Κατά την δοκιμή ακραίας τιμής που πραγματοποιήθηκε, δύο παρτίδες: 24725PC και 24727PC, βρέθηκαν να έχουν τιμές στο ανώτατο όριο προδιαγραφών του 80% για το L1. Για την αξιολόγηση της σταθερότητας της διεργασίας θα χρησιμοποιηθεί διάγραμμα ελέγχου.



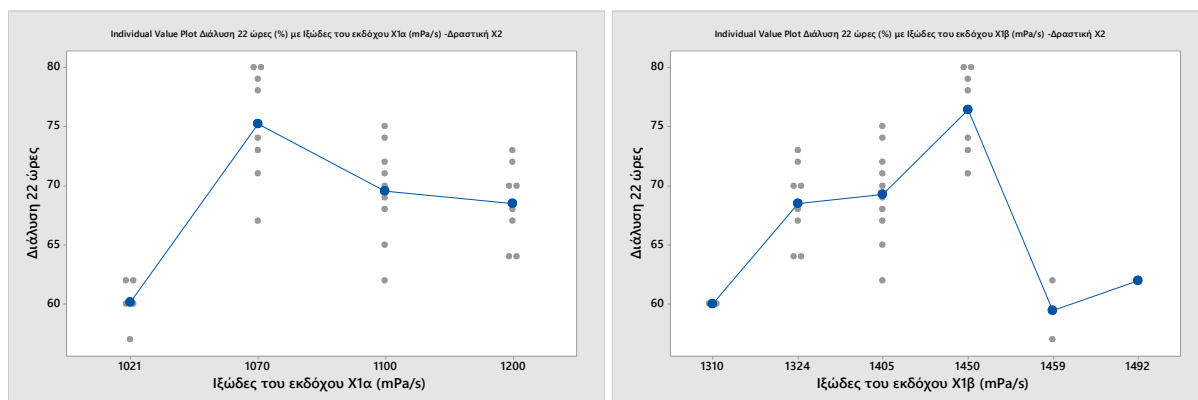
Εικόνα 91. Διάγραμμα πιθανοτήτων και δοκιμή ακραίας τιμής διάλυσης 22 ώρες–Δραστική Χ2

Διάγραμμα ελέγχου

Όπως ήταν αναμενόμενο μετά την διεξαγωγή της δοκιμής ακραίας τιμής, το ανώτατο όριο ελέγχου υπολογίζεται πάνω από το ανώτατο όριο των προδιαγραφών, υποδεικνύοντας μια μη σταθερή διεργασία για τα αποτελέσματα διάλυσης L1 (Level 1). Επίσης, υπάρχουν τέσσερις παραβιάσεις του πέμπτου κανόνα του Nelson και τρεις παραβιάσεις του έκτου. Δεν παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση με τις δυνάμεις συμπίεσης, την ταχύτητα συμπίεσης ή την σκληρότητα των δισκίων. Αναφορικά με τις πρώτες ύλες, χρησιμοποιήθηκε η ίδια παρτίδα προμηθευτή της δραστικής και του εκδόχου Χ1, για όλες τις παρτίδες που βρέθηκαν κοντά ή πάνω στο ανώτατο όριο προδιαγραφών. Το ιξώδες του εκδόχου Χ1α βρέθηκε να έχει τιμή ίση με 1070 mPas/s. Η τιμή αυτή αποτελεί μία από τις μικρότερες τιμές που προσδιορίστηκαν στο υπο παρακολούθηση σύνολο δεδομένων και θα μπορούσε πιθανώς να σχετίζεται με τον παρατεταμένο ρυθμό διάλυσης. Ωστόσο στην Εικόνα 93 που παρουσιάζει το διάγραμμα μεμονωμένης τιμής δεν συμπεραίνεται κάποια σαφής συσχέτιση. Περαιτέρω παρακολούθηση των ιδιοτήτων του εκδόχου Χ1 θα πρέπει να πραγματοποιηθεί κατά τη διάρκεια της Φάσης II προκειμένου να εντοπιστεί οποιαδήποτε συσχέτιση με τα αποτελέσματα της διάλυσης. Ακόμη συνίσταται να παρακολουθείται το διάμεσο μέγεθος σωματιδίων της δραστικής Χ1 και Χ2. Επιπλέον, προτείνεται η αξιολόγηση και η σύγκριση του προφίλ κατανομής μεγέθους σωματιδίων πριν και μετά το κοσκίνισμα των αποξηραμένων κόκκων και της τελικής ανάμιξης και για τις δύο διεργασίες. Τέλος, δεδομένου των αποτελεσμάτων της μελέτης, θα εξεταστεί η επανεπικύρωση των παραμέτρων κοκκοποίησης για τις παρτίδες με δραστική Χ2, με στόχο ένα μικρότερο μέγεθος σωματιδίων.



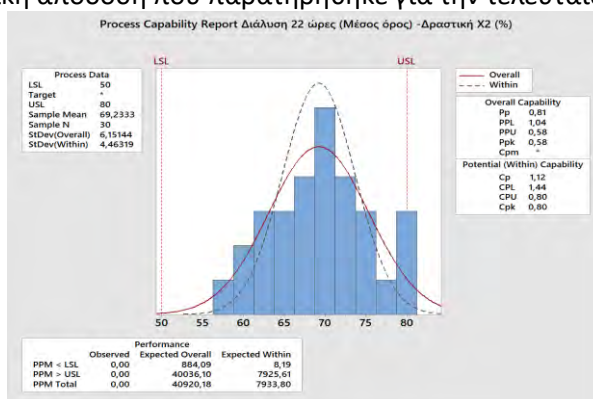
Εικόνα 92. Διάγραμμα ελέγχου διάλυσης 22 ώρες–Δραστική Χ2



Εικόνα 93. Διάγραμμα μεμονωμένης τιμής διάλυσης 22 ώρες (%) σε συνάρτηση με το ιξώδες του εκδόχου Χ1α και Χ1β -Δραστική Χ2

Ανάλυση δυνατοτήτων

Οι τιμές Ppk και Cpk που υπολογίστηκαν μέσω της παρακάτω ανάλυσης δυνατοτήτων υπέδειξαν κακή ικανότητα της τρέχουσας διεργασίας να πληροί τις προδιαγραφές της διάλυσης L1 για την τελευταία ώρα διάλυσης. Θα πρέπει να ληφθούν άμεσα κατάλληλα μέτρα για τον μετριασμό του κινδύνου καθώς και για την αύξηση της ανθεκτικότητας της διαδικασίας. Όσον αφορά τις παραμέτρους της διεργασίας, προτείνεται η καταγραφή της κατανάλωσης ενέργειας. Τα κρίσιμα χαρακτηριστικά των πρώτων υλών θα πρέπει να παρακολουθούνται όπως αναφέρεται και στην προηγούμενη παράγραφο της αξιολόγησης του διαγράμματος ελέγχου. Προτείνεται η σύγκριση μεταξύ του αποξηραμένου και του τελικού προφίλ κατανομής μεγέθους σωματιδίων των κόκκων από κάθε διαφορετική πηγή δραστικής ουσίας. Το σχήμα δειγματοληψίας που εκτελέστηκε είναι αποδεκτό και δεν θα μπορούσε να συσχετιστεί με την κακή απόδοση που παρατηρήθηκε για την τελευταία ώρα διάλυσης.



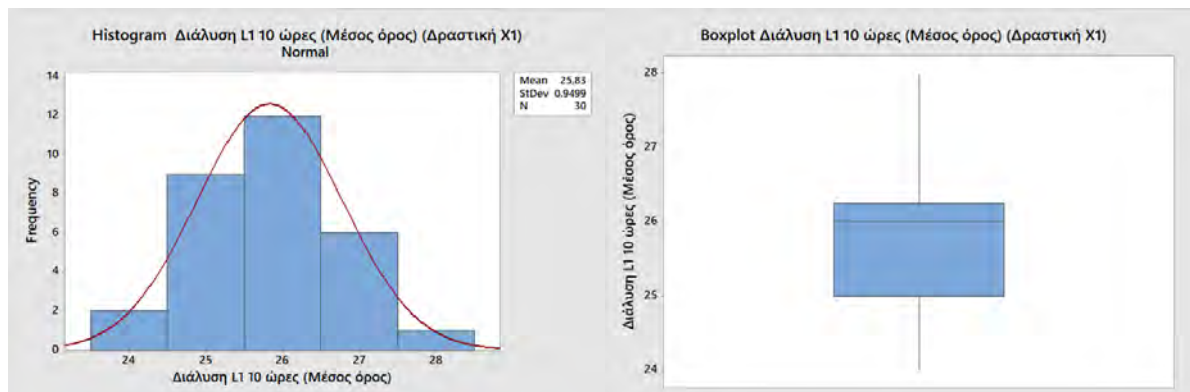
Εικόνα 94. Ανάλυση δυνατοτήτων διάλυσης 22 ώρες–Δραστική Χ2

6.3.4.2 Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική Χ1

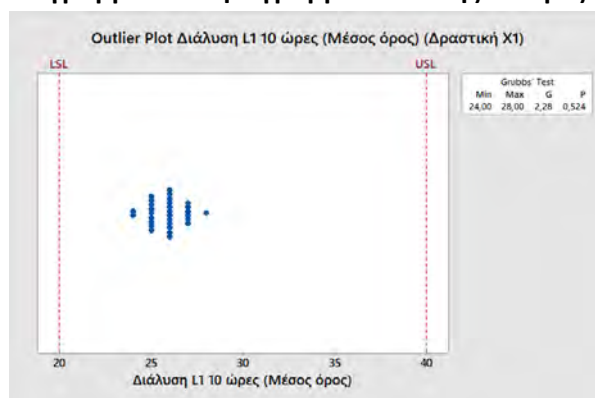
Διάλυση στις 10 ώρες

Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας

Η δοκιμή κανονικότητας που εκτελέστηκε υπολόγισε τιμή p κάτω του 0.05. Ωστόσο, η κανονική κατανομή θα μπορούσε να επαληθευτεί γραφικά μέσω ιστογράμματος και του θηκογράμματος (Εικόνα 95). Η δοκιμή ακραίας τιμής που εκτελέστηκε δεν προσδιόρισε καμία ακραία τιμή.



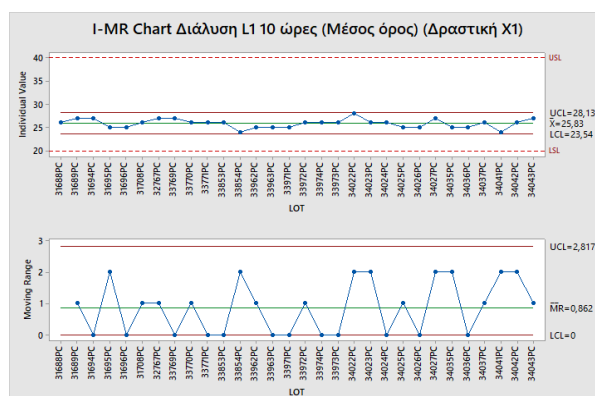
Εικόνα 95. Ιστόγραμμα και θηκόγραμμα διάλυσης 10 ώρες–Δραστική Χ1



Εικόνα 96. Δοκιμή ακραίας τιμής διάλυσης 10 ώρες–Δραστική Χ1

Διάγραμμα ελέγχου

Από την αξιολόγηση του διαγράμματος ελέγχου προκύπτει ότι όλοι οι κανόνες Nelson ικανοποιούνται. Τα όρια ελέγχου που υπολογίστηκαν στο 24-28%, βρέθηκαν εντός των ορίων προδιαγραφών. Η διαδικασία για το διάστημα διάλυσης των 10 ωρών θεωρείται σταθερή.



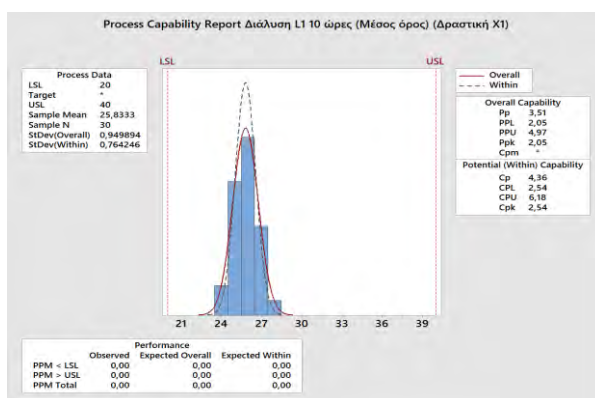
Εικόνα 97. Διάγραμμα ελέγχου διάλυσης 10 ώρες–Δραστική Χ1

Ανάλυση δυνατοτήτων

Η ανάλυση δυνατοτήτων που πραγματοποιήθηκε υπολόγισε την τιμή του δείκτη Ppk στο 2.05 επιδεικνύοντας εξαιρετική ικανότητα και μια ισχυρή διαδικασία.

Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Διάλυση 10 ώρες (%)	Αξιολόγηση κανονικότητας	P value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή 20 – 40%		Επαληθεύεται	<0.05	Σταθερή διεργασία	2.05	Εξαιρετική
Μέσος όρος	26					
Τυπική απόκλιση	0.950					
Διάμεσος	26					
Ελάχιστη τιμή	24					
Μέγιστη τιμή	28					
Κατώτερο όριο ελέγχου	24					
Ανώτερο όριο ελέγχου	28					

Πίνακας 41. Περιγραφική στατιστική διάλυσης 10 ώρες–Δραστική X1

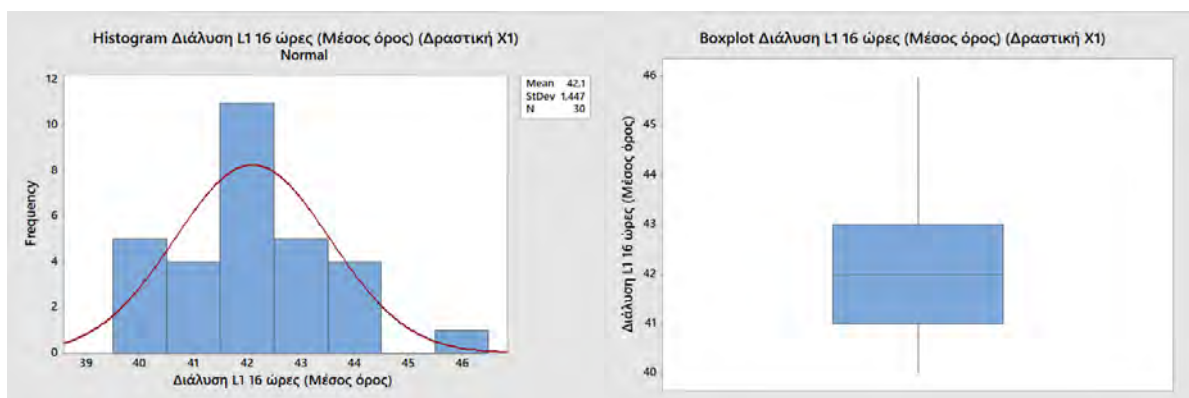


Εικόνα 98. Ανάλυση δυνατοτήτων διάλυσης 10 ώρες–Δραστική X1

Διάλυση 22 ώρες –Δραστική X1

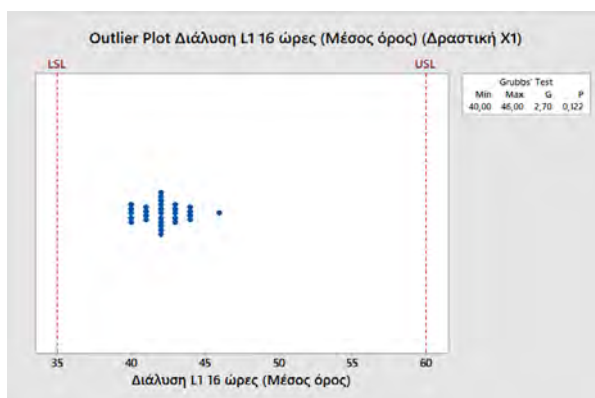
Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας

Η δοκιμή Anderson Darling απέτυχε στο να επαληθεύσει την κανονική κατανομή για το σύνολο δεδομένων του χρονικού διαστήματος διάλυσης των 16 ωρών. Ωστόσο, η κανονικότητα επαληθεύεται γραφικά μέσω του ιστογράμματος και του θηκογράμματος (Εικόνα 99).



Εικόνα 99. Ιστόγραμμα και θηκόγραμμα διάλυσης 16 ώρες–Δραστική Χ1

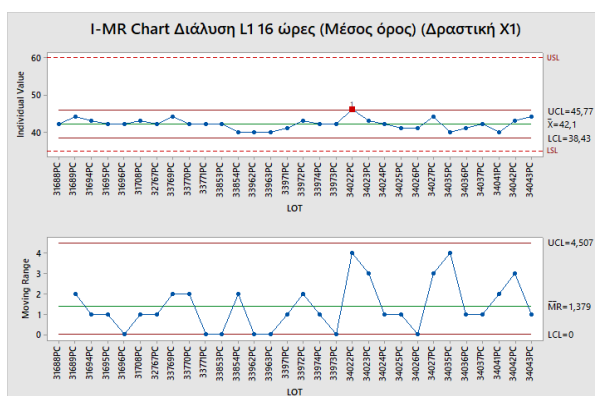
Η δοκιμή ακραίας τιμής δεν έδειξε ακραίες τιμές.



Εικόνα 100. Δοκιμή ακραίας τιμής διάλυσης 16 ώρες–Δραστική Χ1

Διάγραμμα ελέγχου

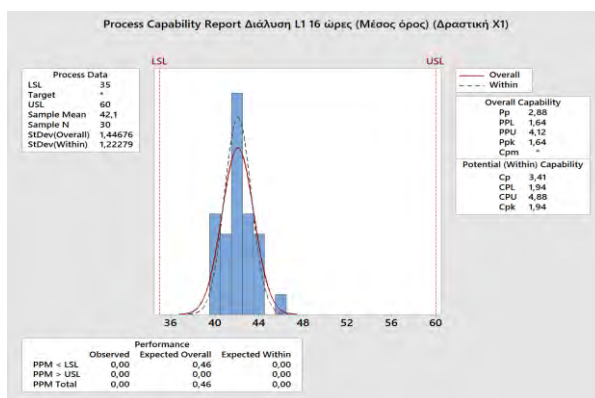
Από την αξιολόγηση των ορίων ελέγχου παρατηρείται ότι η παρτίδα 34022PC παραβιάζει τον πρώτο κανόνα Nelson. Η τιμή διάλυσης για την παρτίδα αυτή βρίσκεται στο ανώτατο όριο ελέγχου του 46%. Τα όρια ελέγχου που υπολογίζονται θα καθοριστούν και θα χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση των τάσεων κατά τη διάρκεια της Φάσης II.



Εικόνα 101. Διάγραμμα ελέγχου Διάλυση 16 ώρες–Δραστική Χ1

Ανάλυση δυνατοτήτων

Οι δείκτες απόδοσης διεργασιών και δυνατοτήτων για το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα χαρακτηρίζουν τη διαδικασία ως καλή επιβεβαιώνοντας την ικανότητά της να πληροί τακτικά τα όρια προδιαγραφών.



Εικόνα 102. Ανάλυση δυνατοτήτων διάλυσης 16 ώρες–Δραστική X1

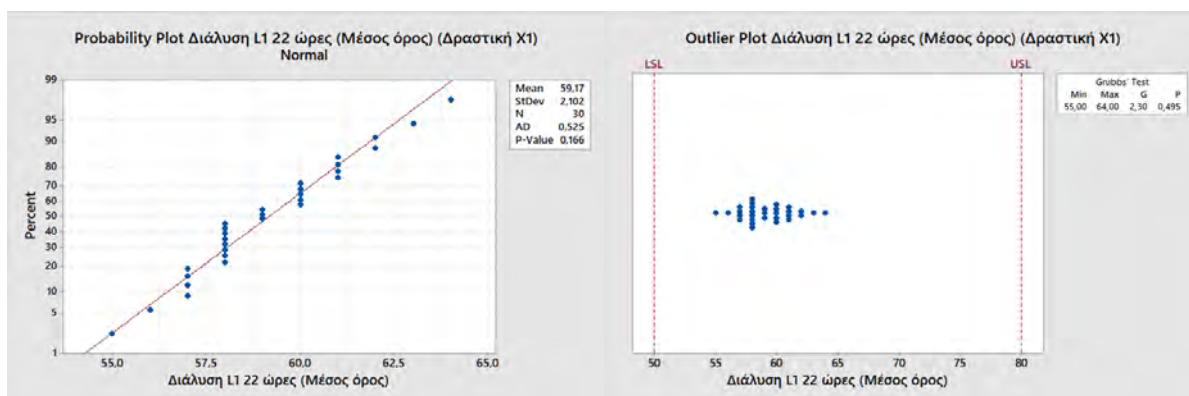
Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Διάλυση 16 ώρες (%)	Αξιολόγηση κανονικότητας	P value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή 35–60%		Επαληθεύεται	<0.05	Σταθερή διεργασία	1.64	Καλή
Μέσος όρος	42					
Τυπική απόκλιση	1.447					
Διάμεσος	42					
Ελάχιστη τιμή	40					
Μέγιστη τιμή	46					
Κατώτερο όριο ελέγχου	38					
Ανώτερο όριο ελέγχου	46					

Πίνακας 42. Περιγραφική στατιστική διάλυσης 16 ώρες–Δραστική X1

Διάλυση 22 ώρες –Δραστική X1

Περιγραφική στατιστική ανάλυση, δοκιμή ακραίας τιμής και αξιολόγηση κανονικότητας

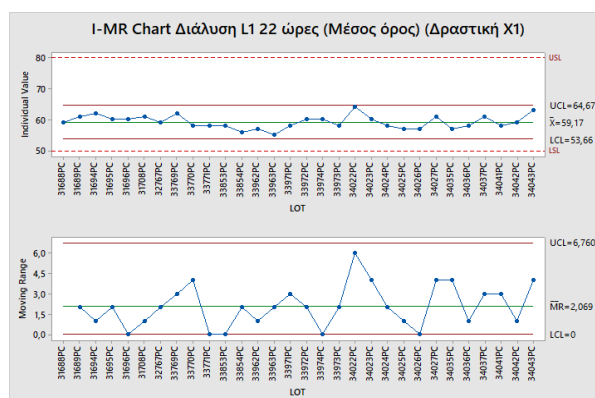
Η δοκιμή κανονικότητας επαληθεύσε κανονική κατανομή για το σύνολο δεδομένων της τελευταίας ώρας διάλυση των 22 ωρών, μέσω της τιμής p στο $0.166 > 0.05$. Από την δοκιμή ακραίας τιμής που πραγματοποιήθηκε δεν ανιχνεύτηκε κάποια ακραία τιμή.



Εικόνα 103. Διάγραμμα πιθανοτήτων και δοκιμή ακραίας τιμής διάλυσης 22 ώρες–Δραστική Χ1

Διάγραμμα ελέγχου

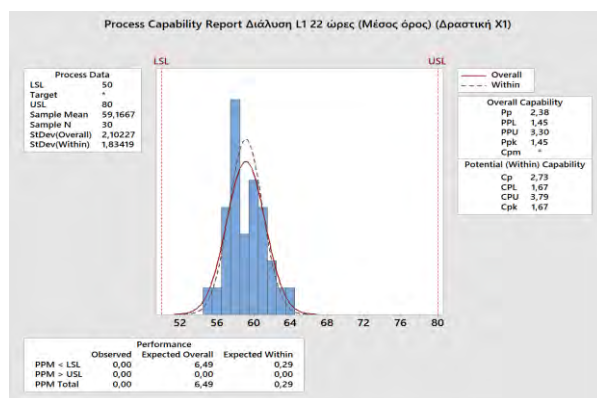
Από την αξιολόγηση του διαγράμματος ελέγχου συμπεραίνεται ότι τηρούνται και οι τρεις κανόνες του Nelson. Τα υπολογιζόμενα όρια ελέγχου εντάσσονται εντός των ορίων των προδιαγραφών. Παρατηρείται ότι η διαδικασία μετατοπίζεται προς το κατώτερο όριο των προδιαγραφών. Θεωρητικά ο ρυθμός διάλυσης σχετίζεται με το ρυθμό ενυδάτωσης και το ιξώδες του εκδόχου Χ1 που χρησιμοποιείται. Δεν παρατηρείται κάποια συγκεκριμένη τάση στις παρτίδες που παρακολουθήθηκαν. Η διαδικασία θεωρείται σταθερή.



Εικόνα 104. Διάγραμμα ελέγχου διάλυσης 22 ώρες–Δραστική Χ1

Ανάλυση δυνατοτήτων

Η ανάλυση δυνατοτήτων υποδεικνύει μια κανή διαδικασία καθώς ο δείκτης Ppk υπολογίζεται στο 1.45. Περαιτέρω αξιολόγηση θα πραγματοποιηθεί κατά τη Φάση II, όπου θα συλλεχθούν περισσότερα δεδομένα. Το εφαρμοζόμενο σύστημα δειγματοληψίας θεωρείται αποδεκτό.

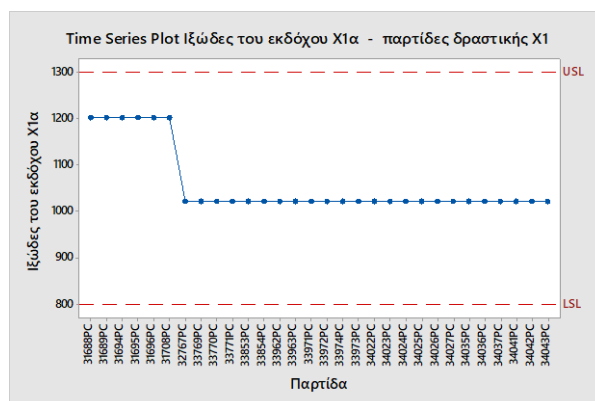


Εικόνα 105. Ανάλυση δυνατοτήτων διάλυσης 22 ώρες (Δραστική X1)

Περιγραφική Στατιστική		Προαπαιτούμενες Προϋποθέσεις για την Ανάλυση Δυνατοτήτων			Ανάλυση Δυνατοτήτων	
Μεταβλητή	Διάλυση 22 ώρες (%)	Αξιολόγηση κανονικότητας	P value	Αξιολόγηση διαγράμματος ελέγχου	Ppk	Αξιολόγηση
Προδιαγραφή 50–80%		Επαληθεύεται	0.166	Σταθερή διεργασία	1.45	Καλή
Μέσος όρος	59					
Τυπική απόκλιση	2.102					
Διάμεσος	59					
Ελάχιστη τιμή	55					
Μέγιστη τιμή	64					
Κατώτερο όριο ελέγχου	54					
Ανώτερο όριο ελέγχου	65					

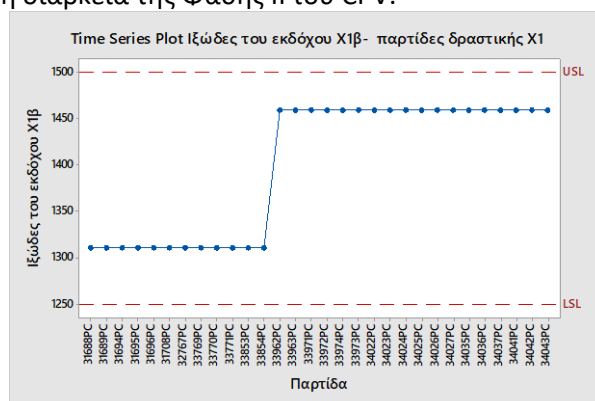
Πίνακας 43. Περιγραφική στατιστική διάλυσης 22 ώρες–Δραστική X1

Η σύγκριση του συνόλου δεδομένων από τις δύο διαφορετικές πηγές δραστικών (X1 και X2), υπέδειξε ότι οι παρτίδες που παρήχθησαν με δραστική X1 επιδεικνύουν αυξημένη δυνατότητα. Στα παρακάτω γραφήματα παρουσιάζεται το ιξώδες για τα δύο διαφορετικά είδη εκδόχου X1 που χρησιμοποιήθηκαν.



Εικόνα 106. Διάγραμμα χρονοσειράς ιξώδες του εκδόχου Χ1α - παρτίδες δραστικής Χ1

Το ιξώδες του εκδόχου Χ1 βρέθηκε αυξημένο κοντά στο ανώτατο όριο προδιαγραφών για την πλειονότητα των παρτίδων. Το εύρημα αυτό, θα μπορούσε να συσχετιστεί με το μειωμένο ρυθμό διάλυσης που παρατηρήθηκε. Περαιτέρω παρακολούθηση των συγκεκριμένων χαρακτηριστικών των υλών προτείνεται κατά τη διάρκεια της Φάσης II του CPV.

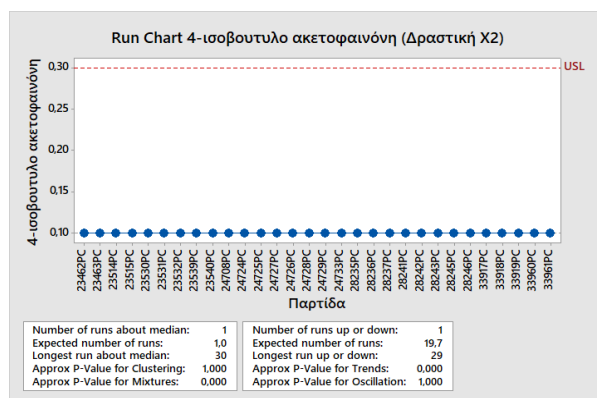


Εικόνα 107. Διάγραμμα χρονοσειράς ιξώδες του εκδόχου Χ1β-παρτίδες δραστικής Χ1

6.3.5 Πρόσμιξη Α, -4-ισοβουτυλο ακετοφαινόνη (%)

6.3.5.1 Μαζικοί κωδικοί Y1 & Y2 με δραστική Χ2

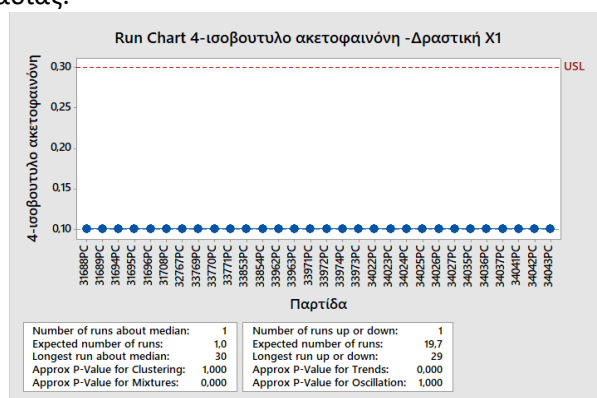
Η πρόσμιξη Α, 4-ισοβουτυλο ακετοφαινόνη, βρέθηκε σταθερή στο 0.1 % για όλες τις παρτίδες που παρακολούθηθηκαν για την δραστική Χ2. Τα δεδομένα αυτά δεν είναι συνεχή. Ως εκ τούτου, η κανονικότητα δεν είναι δυνατό να αξιολογηθεί και δεν ήταν δυνατή η διενέργεια ανάλυσης δυνατοτήτων. Ένα διάγραμμα διαδοχικών τιμών θα χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της σταθερότητας της διεργασίας.



Εικόνα 108. Διάγραμμα διαδοχικών τιμών για την πρόσμιξη Α, 4-ισοβουτυλο ακετοφαινόνη (Δραστική X2)

6.3.5.2 Μαζικοί κωδικόι Y3& Y4 με δραστική X1

Η πρόσμιξη Α, 4-ισοβουτυλο ακετοφαινόνη, βρέθηκε σταθερή στο 0.1 % για όλες τις παρτίδες που παρακολουθήθηκαν για τη δραστική X1. Τα δεδομένα αυτά δεν είναι συνεχή. Ως εκ τούτου, η κανονικότητα δεν είναι δυνατό να αξιολογηθεί και δεν ήταν δυνατή η διενέργεια ανάλυσης δυνατοτήτων. Ένα διάγραμμα διαδοχικών τιμών θα χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της σταθερότητας της διεργασίας.



Εικόνα 109. Διάγραμμα διαδοχικών τιμών για την πρόσμιξη Α, 4-ισοβουτυλο ακετοφαινόνη (Δραστική X1)

6.3.6 Άγνωστες & συνολικές προσμίξεις

Οι δοκιμές άγνωστων και συνολικών προσμίξεων εκτελούνται μόνο για τις παρτίδες της ρωσικής αγοράς. Για το σύνολο δεδομένων που παρακολουθήθηκε για τις 30 τελευταίες παρτίδες για κάθε δραστική ουσία, δύο παρτίδες δραστικής X2 και 6 παρτίδες δραστικής X1 κατασκευάστηκαν για τη ρωσική αγορά. Τα δεδομένα αυτά δεν είναι συνεχή. Ως εκ τούτου, η κανονικότητα δεν είναι δυνατόν να αξιολογηθεί και δεν ήταν δυνατή η διενέργεια ανάλυσης δυνατοτήτων. Ένα διάγραμμα διαδοχικών τιμών θα χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της σταθερότητας της διεργασίας.

6.3.6.1 Μαζικοί κωδικόι Y1 & Y2 με δραστική X2

Οι δύο παρτίδες που παρήχθησαν για τη ρωσική αγορά παρουσίασαν τιμές κάτω από το όριο προδιαγραφών του 0.1% για τις προσμίξεις αγνώστου ταυτότητας καθώς και τις συνολικές

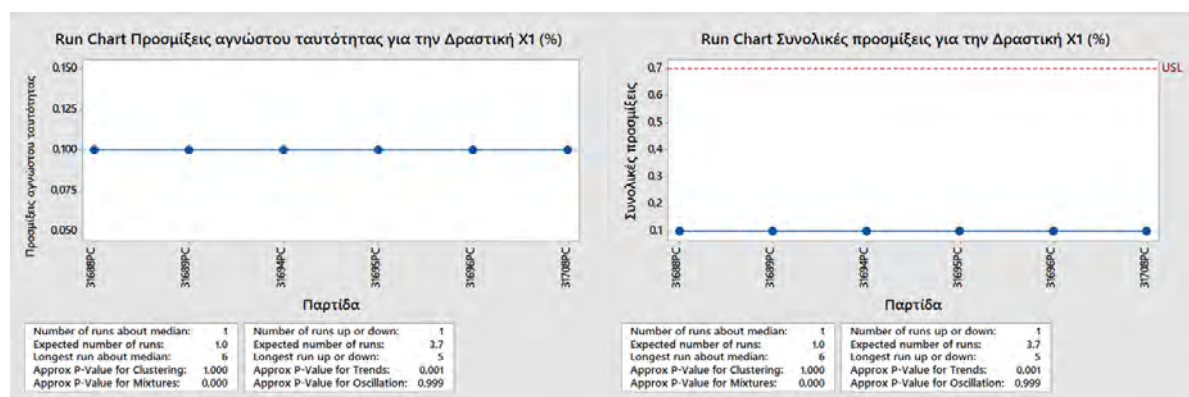
προσμίξεις. Περαιτέρω αξιολόγηση θα πραγματοποιηθεί κατά την διάρκεια της Φάσης II, κατά την οποία θα συλλεχθούν περισσότερα δεδομένα.

Παρτίδα	Συνολικές προσμίξεις (≤ 0.7%)	Προσμίξεις αγνώστου ταυτότητας (≤ 0.1%)
23530PC	0.1	0.1
23531PC	0.1	0.1

Table 49 Προσμίξεις αγνώστου ταυτότητας και συνολικές προσμίξεις (Δραστική Χ2)

6.3.6.2 Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 με δραστική X1

Από την αξιολόγηση του διαγράμματος διαδοχικών τιμών παρατηρείται ότι όλες οι παρτίδες βρέθηκαν μακριά από τα όρια προδιαγραφών και για τις δύο δοκιμές προσμίξεων. Περαιτέρω αξιολόγηση θα πραγματοποιηθεί κατά τη διάρκεια της Φάσης II, καθώς θα συλλεχθούν περισσότερα δεδομένα.



Εικόνα 110. Προσμίξεις αγνώστου ταυτότητας και συνολικές προσμίξεις για την Δραστική X1

6.3.7 Μικροβιολογικά χαρακτηριστικά

Οι μικροβιολογικές δοκιμές πραγματοποιούνται σύμφωνα με το σχέδιο επιθεώρησης του τελικού προϊόντος με συχνότητα 1/100 παρτίδες ή 1/έτος και για τις συνολικές βιώσιμες αερόβιες μετρήσεις βακτηρίων και τον συνολικό βιώσιμο αερόβιο αριθμό από ζυμομύκητες και μούχλες.

Για το σύνολο δεδομένων που παρακολουθείται στο πλαίσιο της αναφοράς CPV, τα μικροβιολογικά χαρακτηριστικά, δοκιμάστηκαν για 8 παρτίδες της δραστικής X1 και για 2 παρτίδες της δραστικής X2. Τα δεδομένα αυτά δεν είναι συνεχή και κατά συνέπεια η κανονικότητα δεν είναι δυνατό να αξιολογηθεί και δεν ήταν δυνατή η διενέργεια ανάλυσης δυνατοτήτων. Ένα διάγραμμα διαδοχικών τιμών θα χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της σταθερότητας της διεργασίας.

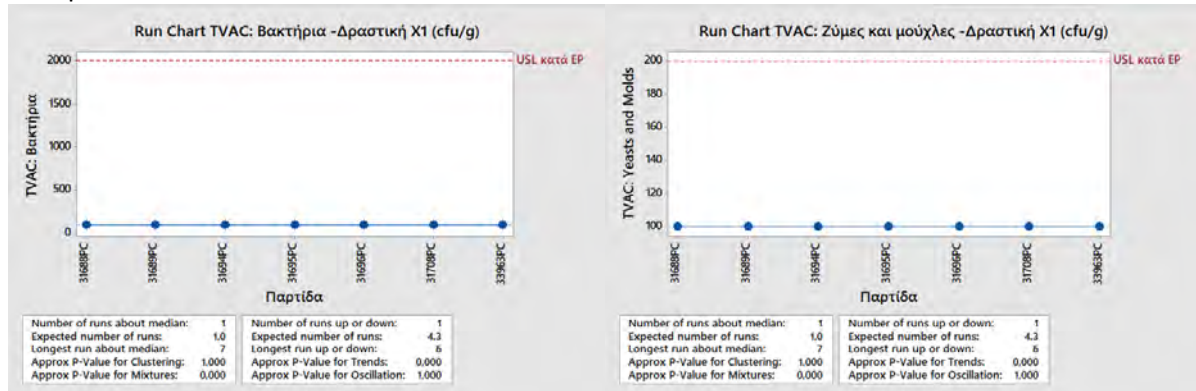
6.3.7.1 Μαζικοί κωδικοί Y1& Y2 δραστικής X2

Παρτίδες	TVAC: Βακτήρια (cfu/g)	TVAC: Ζύμες και μούχλες (cfu/g)
23530PC	100	100
23531PC	100	100

Πίνακας 44. Αποτελέσματα μικροβιολογικών ελέγχων –Δραστική X2

6.3.7.2 Μαζικοί κωδικοί Y3 & Y4 –Δραστική X1

Και για τις δύο δοκιμές τα αποτελέσματα βρέθηκαν εντός των προδιαγραφών. Περαιτέρω αξιολόγηση θα πραγματοποιηθεί στην Φάση II, κατά την οποία θα συλλεχθούν περισσότερα δεδομένα.



Εικόνα 111. Διάγραμμα διαδοχικών τιμών TVAC Βακτήρια, Ζύμες και μούχλες –Δραστική X1

7. Προτάσεις βελτίωσης/διορθωτικές και προληπτικές Δράσεις, εφόσον απαιτούνται (Proposals for improvement/ CAPA (Corrective and Preventive Actions)

Προκειμένου να βελτιωθεί η σταθερότητα και η αναπαραγωγιμότητα της διεργασίας, προτείνονται οι ακόλουθες δράσεις:

1. Προκειμένου να αυξηθεί η στιβαρότητα της διεργασίας όσον αφορά τον ρυθμό διάλυσης, προτείνεται η προσθήκη επιπλέον ελέγχων στο στάδιο της κοκκοποίησης. Συγκεκριμένα, ενδείκνυται να πραγματοποιείται καταγραφή του τελικού βάρους του δοχείου, στο τέλος του σταδίου προσθήκης για κάθε υποπαρτίδα. Επίσης, προτείνεται η εφαρμογή οπτικού ελέγχου στο τέλος της προσθήκης της 2ης υποπαρτίδας, ότι το δοχείο είναι άδειο.
2. Για τους κωδικούς δραστικής X1 και X2, κατά το στάδιο του ζυμώματος (μετά την προσθήκη), ο χειριστής οφείλει να καταγράφει κάθε 30 δευτερόλεπτα, την πραγματική τιμή κατανάλωσης ενέργειας, από το πάνελ της μηχανής Collette. Το τελικό σημείο (end point) κατανάλωσης ενέργειας θα αξιολογηθεί κατά την Φάση II.
3. Προτείνεται η διεξαγωγή αξιολόγησης, με σκοπό την επαλήθευση ότι η ρύθμιση της ταχύτητας της αντλίας στο 29%, κρίνεται επαρκής, για την συνολική προσθήκη των 16 kg διαλύματος κοκκοποίησης σε 180 δευτερόλεπτα. Σε περίπτωση που κριθεί ανεπαρκής, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί αναπροσαρμογή της ταχύτητας αντλίας προκειμένου να διατηρείται σταθερός ο ρυθμός ψεκασμού.
4. Η σταθερότητα και η ικανότητα του σταδίου της ξήρανσης, επαληθεύτηκε μέσω των δειγμάτων υγρασίας από το επάνω μέρος, το μέσο και τον πυθμένα του δοχείου, που βρέθηκαν παρόμοια και για τις 60 παρτίδες (120 υποπαρτίδες) που παρακολούθηθηκαν. Ως εκ τούτου, προτείνεται να λαμβάνεται μόνο ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα κατά το τέλος του σταδίου ξήρανσης από το επάνω μέρος, το μέσο και τον πυθμένα του μπολ στεγνωτηρίου.
5. Προτείνεται η καταγραφή της ταχύτητας πλήρωσης καθώς και του βάθους πλήρωσης για το στάδιο της συμπίεσης.
6. Στο στάδιο της επικάλυψης, καταγράφονται μόνο τα σημεία ρύθμισης (set points) και οι αρχικές τιμές των παραμέτρων της διεργασίας. Συστήνεται η προσθήκη συνεχούς

παρακολούθησης, κάθε 30 λεπτά, για την πραγματική θερμοκρασία εισόδου, τη θερμοκρασία του προϊόντος και τον ρυθμό ψεκασμού. Περαιτέρω αξιολόγηση της ανθεκτικότητας της διεργασίας θα πραγματοποιηθεί κατά τη διάρκεια της Φάσης II.

7. Προτείνεται η παρακολούθηση και η συσχέτιση της επίδρασης του ρυθμού ενυδάτωσης, του ιξώδους του εκδόχου X1 και της σκληρότητας στη διάλυση του δισκίου, κατά την αξιολόγηση φάσης II (δεδομένα από το CoA του κατασκευαστή).
8. Συνίσταται η σύγκριση της κατανομής μεγέθους σωματιδίων (PSD) για την δραστική X1 και X2, κατά το τέλος της ξήρανσης και κατά την τελική ανάμιξη. Σε περίπτωση που ανιχνευτούν μεγάλες διαφορές, θα πρέπει να αξιολογηθεί η εκ νέου επικύρωση για τη διαδικασία παραγωγής της δραστικής X2. Προτείνεται η παρακολούθηση του διάμεσου και του μέσου μεγέθους των σωματιδίων κατά τη φάση II.
9. Δεδομένου ότι επί του παρόντος, η αλληλουχία των παρτίδων στην καμπάνια μπορεί να ανακτηθεί μόνο από τα ημερολόγια, προτείνεται η επικαιροποίηση των οδηγιών παραγωγής, προκειμένου να συμπεριλαμβάνουν την ακολουθία της εκάστοτε παρτίδας για τα στάδια κοκκοποίησης, συμπίεσης και επικάλυψης. Στην επόμενη περιοδική έκθεση, η αλληλουχία των παρτίδων στην καμπάνια θα αξιολογηθεί αναλόγως, για τον αντίκτυπο της στα IPC και τα CQAs.

Με την λήψη της βεβαίωσης από τον πελάτη, η διαχείριση των προαναφερθεισών ενεργειών, θα πραγματοποιηθεί μέσω του συστήματος διαχείρισης αλλαγών (change management). Το σχέδιο CAPA και το σχετικό χρονοδιάγραμμα εκτέλεσης, θα κοινοποιηθούν στον πελάτη και η παρακολούθηση θα πραγματοποιείται περιοδικά.

8. Συμπέρασμα

Τα δεδομένα που ελήφθησαν έδειξαν ότι η παραγωγική διαδικασία είναι στιβαρή και σε θέση να αποδίδει με συνέπεια ένα προϊόν που πληροί τα προκαθορισμένα χαρακτηριστικά ποιότητας.

Κατά το στάδιο της κοκκοποίησης, η απώλεια κατά την ξήρανση (Υγρασία -LOD) αποτελεί κρίσιμο σημείο ελέγχου. Η διαδικασία δεν είναι πάντα σταθερή, ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τη φύση της, θεωρείται αναμενόμενη και η συμπεριφορά είναι αποδεκτή, ενώ πραγματοποιείται συστηματικός έλεγχος των κύκλων ξήρανσης με βάση τις μετρήσεις Υγρασίας -LOD.

Η διεργασία κρίνεται ικανή να πληροί τακτικά τις προδιαγραφές και τον στόχο και για τις δύο υποπαρτίδες αλλά και για τις τρεις διαφορετικές θέσεις δειγματοληψίας ανεξαρτήτως χρήσης δραστικής X1 ή X2. Ως εκ τούτου, δεν απαιτούνται πρόσθετοι έλεγχοι και το σχήμα δειγματοληψίας θα μπορούσε να απλοποιηθεί ώστε να χρησιμοποιείται ένα δείγμα LOD ανά υποπαρτίδα. Τα ληφθέντα αποτελέσματα υπέδειξαν ότι η συχνότητα δειγματοληψίας και το μέγεθος του δείγματος που αναλύονται κατά τη διάρκεια των δοκιμών IPC του σταδίου συμπίεσης είναι όχι μόνο αντιπροσωπευτικά αλλά και επαρκή.

Η ανάλυση δυνατοτήτων για την διάλυση, δείχνει βελτιωμένους δείκτες για τις παρτίδες της δραστικής X1. Η ανάλυση ικανότητας για την δραστική X2 έδειξε υψηλό ρίσκο για την διάλυση L1 στις 22 ώρες και μεσαίο ρίσκο για την αντίστοιχη διάλυση στις 16 ώρες. Η διάλυση εξαρτάται κατά κύριο λόγο από τις ιδιότητες της δραστικής ουσίας καθώς και του εκδόχου X1. Έτσι θα πρέπει να συλλεχθούν πρόσθετα δεδομένα, προκειμένου να βελτιωθεί η διεργασία. Συνολικά, ο κίνδυνος αποτυχίας στη διάλυση για αυτό το προϊόν κρίνεται χαμηλός ενώ η πιθανότητα αποτυχίας των κριτηρίων αποδοχής L1 κρίνεται μεγάλη.

Η χαμηλή ικανότητα της διαλυτότητας L1 να πληροί τα κριτήρια των προδιαγραφών, θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω. Επίσης, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί συσχέτιση της διαλυτότητας με το ιξώδες και τον ρυθμό ενυδάτωσης του εκδόχου X1 καθώς και με το διάμεσο μέγεθος σωματιδίων της δραστικής. Οι παρτίδες με βάση την δραστική X1 παρουσίασαν καλύτερα αποτελέσματα στο ρυθμό διάλυσης όσον αφορά τη σταθερότητα και την ικανότητα της διεργασίας, σε σύγκριση με το σύνολο των παρτίδων της δραστικής X2. Επιπρόσθετα, προτείνεται η σύγκριση των αποτελεσμάτων της κατανομής μεγέθους των σωματιδίων των κόκκων για την δραστική X1 και X2, καθώς η δραστική X2 εμφάνισε χαμηλότερο μέγεθος σωματιδίων.

Συστήνονται βελτιώσεις όσον αφορά τον ρυθμό ψεκασμού κατά την κοκκοποίηση και την παρακολούθηση των ελέγχων κατά το στάδιο της συμπίεσης και της επικάλυψης. Ακόμη, οι χρόνοι προσθήκης, το τελικό σημείο κατανάλωσης ισχύος και οι παράμετροι συμπίεσης, όπως η δύναμη προ-συμπίεσης, η κύρια δύναμη συμπίεσης και η ταχύτητα συμπίεσης θα παρακολουθηθούν στη Φάση II.

Τα μικροβιολογικά και τα προϊόντα αποικοδόμησης δεν απαιτούν πρόσθετους ελέγχους ενώ δεν χρειάζεται να θεσπιστούν όρια ελέγχου, λαμβάνοντας υπόψη το καλό ιστορικό του προϊόντος και τον χαμηλό κίνδυνο που σχετίζεται με αυτά τα χαρακτηριστικά. Η ανάλυση των τάσεων κατά τη διάρκεια της Φάσης II, θα πραγματοποιηθεί μέσω διαγραμμάτων διαδοχικών τιμών.

Βιβλιογραφία

- Ajay Babu Pazhayattil, I. P. (2020, November 18). *Continued Process Verification: Reacting to Data Signals*. Ανάκτηση από PDA letter: <https://www.pda.org/pda-letter-portal/home/full-article/continued-process-verification-reacting-to-data-signals>
- Ajay Pazhayattil, M. I. (2020, May 22). *Put Your Continued Process Verification (CPV) Data To Work*. Ανάκτηση από Pharmaceutical online: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/put-your-continued-process-verification-cpv-data-to-work-0001>
- BioPhorum. (2022, January 3). *How To Integrate Continued Process Verification & Annual Product Review For Biologics*. Ανάκτηση από Outsourced pharma: <https://www.outsourcedpharma.com/doc/how-to-integrate-continued-process-verification-annual-product-review-for-biologics-0001>
- Continued Process Verification Guideline & SOP*. (2020, November 21). Ανάκτηση από Pharma beginners: <https://pharmabeginners.com/continued-process-verification/>
- Getting Started with Minitab Statistical*. (2022). Ανάκτηση από file:///C:/Users/m.zerva/Downloads/MinitabGettingStarted_EN.pdf
- Kettlewell, b. R. (2019). *CONTINUED PROCESS VERIFICATION*. Ανάκτηση από Pharma biotech.
- Reckamp, J. (2022, April 15). *Supporting continued process verification*. Ανάκτηση από pharma manufacturing: <https://www.pharmamanufacturing.com/compliance/regulatory-guidance/article/11288316/supporting-continued-process-verification>
- Snee, R. D. (2015, January 29). *Management Holds the Key to Continued Process Verification*. Ανάκτηση από pharma manufacturing : <https://www.pharmamanufacturing.com/compliance/compliance-management/article/11321722/management-holds-the-key-to-continued-process-verification>
- Telstar, A. (2020, April). *Life cycle in process validation. Continued Process Verification*. Ανάκτηση από Telstar: <https://www.telstar.com/wp-content/uploads/2020/06/Case-Study.Continued-Process-Verification-3.pdf>
- Zuwei Jin, P. (2020, July/August). *Continued Process Verification in Stages 1–3*. Ανάκτηση από ISPE Connecting Pharmaceutical Knowledge: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/july-august-2020/continued-process-verification-stages-1-3>
- Euduralex, Volume 4, Chapter 1: Pharmaceutical Quality System
- Euduralex, Volume 4, Chapter 6: Quality Control
- Euduralex, Volume 4, Annex 15 Qualification and Validation
- ICH, Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and products (Feb.2003)
[Consulted literature]
- Institute for Healthcare Improvement Cambridge, Massachusetts, USA, Run Chart Tool
- Perla, R.J., Provost, L.P., & Murray, S.K. (2010). The run chart: A simple analytical tool for learning from variation in healthcare processes. *BMJ Qual Saf* 20(46), p.49
- NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistica; Methods, 7.2.6.3. Tolerance intervals for a normal distribution.
- ECA, LABORATORY DATA MANAGEMENT GUIDANCE –Out of Expectation (OOE) and Out of Trend (OOT) Results, (2016) ref. ECA_AQCWG_SOP 02_OOE OOT_v1.1_November 2016_rev10_CBu
- Montgomery, Douglas, C., Introduction to statistical Quality Control, Sixth Edition (2009)
- ICH Topic Q 1 E, Evaluation of Stability Data, NOTE FOR GUIDANCE ON EVALUATION OF STABILITY DATA (CPMP/ICH/420/02)
- NHS Institute for Innovation and Improvement , A guide to creating and interpreting run and control charts Turning Data into Information for Improvement (2009)
- FDA, Using Control Charts to Evaluate Process Variability, PQRI 2015 Annual Meeting North Bethesda, Maryland, October 5, 2015
- US Code of Federal Regulations, Title 21, Food and Drugs (Where Applicable), 21 CFR Part 210 and 21
