

Opinnäytetyö (YAMK)

Kemiantekniikka ja bioteknologia

2020

Kuutti Aura

# LÄÄKETEOLLISUUDESSA KÄYTETYN TUOTANTOKONELINJAN VALMISTUSPROSESSIN OPTIMOINTI

Kuutti Aura

# LÄÄKETEOLLISUUDESSA KÄYTETYN TUOTANTOKONELINJAN VALMISTUSPROSESSIN OPTIMOINTI

Opinnäytetyön tavoitteena on löytää lääkkeen tuotantoprosessiin erilaisia optimiratkaisuja, joiden avulla voidaan vähentää prosessin vaihtelua ja pienentää hylkyä. Tuotteen valmistusprosessi koostuu kolmesta tuotantokoneesta. Tutkimus keskittyy kahteen ensimmäiseen. Optimoinnin ja prosessikehityksen mahdollistamiseksi on validoitava prosessissa oleva kameramittaus, jotta mittaustuloksia voidaan käyttää luotettavasti. Optimointityön ohella tavoitteena on oppia tuntemaan paremmin valmistusprosessi, jotta osataan hallita ja parantaa prosessia.

Prosessin optimointi tehdään valmistamalla ennalta suunnitelluilla muuttujilla erilaisia koe-eriä. Koe-erien hylky- ja häiriömäärä antaa suoraa tietoa toiminnasta. Prosessissa tehtävä mittaus kertoo kokoonpanoprosessin suorituskyvystä.

Optimitilanteessa hylky- ja häiriömäärät pienenevät ja vaihtelu valmistetun tuotteen kontrolloitavissa mitoissa pienenee, jolloin prosessin suorituskyky paranee. Toisen lähtömateriaalin erästä fysikaalista ominaisuutta optimoimalla voidaan pienentää hylkyä ja vaihtelua tuotantoprosessissa.

Prosessissa oleva kameramittaus täyttää validoinnin vaatimukset ja on siten suorituskykyinen. Kameramittausta voidaan käyttää tulevaisuudessa tuotteen kriittisen ominaisuuden mittaamiseen sillä kameran mittaustulokset ovat luotettavia.

Prosessin optimoimiseksi ja vaihtelun vähentämiseksi löydettiin useita keinoja parantaa prosessia. Prosessissa vaihtelua aiheuttavia tekijöitä pystyttiin tunnistamaan ja prosessia opittiin tuntemaan paremmin. Tuotantolinja oli tämän tutkimuksen jälkeen valmis prosessin suorituskyvyn kvalifiointiin.

## ASIASANAT:

Prosessivalidointi, prosessioptimointi, menetelmävalidointi, lääketeollisuus, koesuunnittelu

MASTER'S THESIS | ABSTRACT

TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

Master's Degree Programme in Chemical Engineering and Biotechnology

2020 | 55 number of pages, 0 number of pages in appendices

Kuutti Aura

## OPTIMIZATION OF THE MANUFACTURING LINE PROCESS IN MEDICAL INDUSTRY

The aim of the present Master's thesis is to optimize the manufacturing process of a pharmaceutical product to decrease process variation and waste. The manufacturing process consists of three independent manufacturing machines. This research focuses on the two first machines in the manufacturing line. To enable optimization and process development the camera measurement in the process must be validated. Validation is the key to achieving reliable measuring results. Besides the optimization research, the goal is to increase knowledge and understanding about the manufacturing process, process validation steps and the principles of test method validation.

Process optimization is made by manufacturing trial batches with different variables planned in advance. The amount of waste and distractions yields information about the process output. The camera measurement in the process can be used to calculate the process capability after the first manufacturing machine.

In the optimized situation, the amount of waste and distraction and the variation between the controlled measurements in the product decreased which increases the capability and performance of the process. Optimization in a physical attribute of one of the two starting materials decreases the amount of waste and variation in the manufacturing process.

Camera measurement in the process meets all the validation requirements and is, thus, efficient for its purpose. It is possible to use the camera measurement in the future to measure the critical gauge in the product because the measurement results are reliable.

Several options to improve the process and to optimize and decrease the variation in it were identified in the study. In addition, variation sources in the process were identified and the knowledge and understanding about the process increased during the research. The manufacturing line was ready for process performance qualification after the study.

### KEYWORDS:

Process validation, process optimization, method validation, medical industry, design of experiments

# SISÄLTÖ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>KÄYTETYT LYHENTEET TAI SANASTO</b>   | <b>8</b>  |
| <b>1 JOHDANTO</b>   | <b>9</b>  |
| <b>2 PROSESSIVALIDOINNIN PERIAATTEET LÄÄKETEOLLISUUDESSA</b>                                      | <b>10</b> |
| 2.1 Prosessivalidoinnin ensimmäinen vaihe prosessin suunnittelu ja kehitys                        | 11        |
| 2.2 Prosessivalidoinnin toinen vaihe prosessin kvalifiointi                                       | 12        |
| 2.2.1 Teknisten järjestelmien validointi  | 13        |
| 2.2.2 Prosessin suorituskyvyn kvalifiointi  | 14        |
| 2.3 Prosessin jatkuva verifiointi   | 14        |
| <b>3 FYSIKAALISTEN TESTIMENETELMIEN VALIDOINNIN PERIAATTEET</b>                                   | <b>16</b> |
| 3.1 Validoinnin terminologiaa   | 17        |
| 3.2 Mittausmenetelmään vaikuttavat tekijät  | 18        |
| <b>4 VALMISTUSPROSESSIN OPTIMOINTI</b>  | <b>20</b> |
| 4.1 Tuotantoprosessin kuvaus ja tutkimusongelman avaaminen  | 20        |
| 4.2 Materiaaliominaisuuden A optimointi   | 22        |
| 4.3 Materiaalin 2 ominaisuuden B optimointi   | 27        |
| 4.4 Tuotantokoneessa 1 käytettyjen kasettien designin vaikutus tuotteen mittoihin ja hylkymääriin | 28        |
| <b>5 TUOTANTOKONEEN KAMERAMITTAUKSEN VALIDOINTI</b>   | <b>32</b> |
| 5.1 Mittauksen toistettavuus  | 40        |
| 5.2 Koko mittausmenetelmän toistettavuus  | 45        |
| 5.3 Valomäärän vaikutus mittaustulokseen  | 47        |
| 5.4 Mittauksen oikeellisuus ja lineaarisuus   | 50        |
| <b>6 JOHTOPÄÄTÖKSET KAMERAMITTAUKSEN VALIDISUUDESTA JA PROSESSIN OPTIMOIMISESTA</b>               | <b>54</b> |
| <b>7 LÄHTEET</b>  | <b>55</b> |

## KAAVAT

|   |    |
|---|----|
| Kaava 1 Cpk-arvon laskukaava (ISO/TS, 2014) | 15 |
| Kaava 2 Toleranssin laskukaava              | 34 |
| Kaava 3 Toistettavuuden virheen laskukaava  | 34 |
| Kaava 4 Oikeellisuuden laskentakaava        | 34 |

## KUVIOT

|   |     |
|---|-----|
| Kuvio 1 Tuotteen valmistusprosessin kehitys lääketeollisuudessa (Toimeksiantaja, 2020)      | 10  |
| Kuvio 2 Prosessivalidoinnin vaiheet   | 11  |
| Kuvio 3 Prosessikvalifioinnin vaiheet (Zeus, 2013)  | 13  |
| Kuvio 4 Valmistettavan lääkkeen mittakuva tuotantokone 1 jälkeen                            | 20  |
| Kuvio 5 Tuotantoprosessin kuvaus  | 21  |
| Kuvio 6 Materiaaliominaisuuden A vaikutus puolituotteen mittoihin tuotantokoneella          | 224 |
| Kuvio 7 Materiaaliominaisuuden A vaikutus puolituotteen mitan 2 (kamera K50) keskihajontaan | 25  |
| Kuvio 8 Materiaaliominaisuuden A vaikutus puolituotteen mitan 3 (kamera K51) keskihajontaan | 26  |
| Kuvio 9 Materiaaliominaisuuden B vaikutus puolituotteen mittoihin tuotantokoneella          | 228 |
| Kuvio 10 Kasettien design-muutoksen vaikutus mittoihin 2 ja 3                               | 29  |
| Kuvio 11 Muunneltujen kasettien vaikutus mittoihin 2 ja 3 erätulokset yhdistettynä          | 30  |
| Kuvio 12 Muutos 1 kasettikohtaiset tulokset   | 31  |
| Kuvio 13 Tuotteen kokoonpanon kyvykkyys mitoilla 2 ja 3 arvioituna                          | 35  |
| Kuvio 14 Prosessin suorituskyvyn vaikutus viallisten tuotteiden määrään (ISO/TS, 2014)      | 36  |
| Kuvio 15 Kokoonpanoprosessin mitan 2 kyvykkyyslaskenta kameralla K50 mitattuna              | 37  |
| Kuvio 16 Kokoonpanoprosessin mitan 3 kyvykkyyslaskenta kameralla K51 mitattuna              | 38  |
| Kuvio 17 Validointimittausten näytemäärälaskenta  | 40  |
| Kuvio 18 Mittauksen toistettavuus yksittäismittaukset kameratulkilli                        | 41  |
| Kuvio 19 Mittauksen toistettavuus yksittäismittaukset Näytteillä 1, 3 ja 5                  | 44  |
| Kuvio 20 Koko mittausmenetelmän toistettavuus näytteillä 2, 4, 7, 8, 9 ja 10                | 46  |
| Kuvio 21 Kuvausvalon vaikutus tulkin mittaustulokseen kameralla K50                         | 48  |
| Kuvio 22 Kuvausvalon vaikutus tulkin mittaukseen kameralla K51                              | 49  |
| Kuvio 23 Mittauksen lineaarisuudenkuvaaja   | 52  |
| Kuvio 24 Mittauksen lineaarisuusanalyysin selitteet   | 53  |

## TAULUKOT

|   |    |
|---|----|
| Taulukko 1 Valmistusprosessin optimointi ominaisuuden A perusteella   | 23 |
| Taulukko 2 Hylkymäärä eri koe-erillä materiaaliominaisuudella A   | 23 |
| Taulukko 3 Valmistusprosessin optimointi materiaalin 2 ominaisuuden B perusteella, U19037 uusi materiaaliominaisuus, U19037_ver vanha materiaaliominaisuus. | 27 |
| Taulukko 4 Kameramittauksen validointiin valmistettavat näytteet  | 33 |

|   |    |
|---|----|
| Taulukko 5 Validoinnille asetettavat vaatimukset yrityksen ohjeistuksesta         | 39 |
| Taulukko 6 Kalibrointitulkin tuloksia tuotantokoneen 2 kameroiden kalibroinneista | 39 |
| Taulukko 7 Mittauksen toistettavuuden virhe kameratulkillla                       | 41 |
| Taulukko 8 Mittauksen toistettavuuden virhe Näytteellä 1                          | 42 |
| Taulukko 9 Mittauksen toistettavuuden virhe Näytteellä 3                          | 43 |
| Taulukko 10 Mittauksen toistettavuuden virhe Näytteellä 5                         | 43 |
| Taulukko 11 Koko mittamenetelmän toistettavuuden yhteenveto                       | 45 |
| Taulukko 12 Himmennyksen vaikutus mittaukseen toistettavuuden virheeseen          | 47 |
| Taulukko 13 Mittauksen oikeellisuus yhteenveto                                    | 51 |

# KÄYTETYT LYHENTEET TAI SANASTO

| Lyhenne | Lyhenteen selitys                             |
|---------|---|
| API     | Active pharmaceutical ingredient (FDA, 2011)  |
| CMA     | Critical material attribute (FDA, 2011)       |
| CPP     | Critical process parameter (FDA, 2011)        |
| CQA     | Critical quality attribute (FDA, 2011)        |
| DoE     | Design of experiments (ISO/TS, 2014)          |
| DS      | Design specification (Zeus, 2013)             |
| FAT     | Factory acceptance test (Zeus, 2013)          |
| FS      | Functionality specification (Zeus, 2013)      |
| IPC     | In-process control (FDA, 2011)                |
| IQ      | Installation qualification (FDA, 2011)        |
| OPV     | Ongoin process verification (FDA, 2011)       |
| OQ      | Operational qualification (FDA, 2011)         |
| PPQ     | Process performance qualification (FDA, 2011) |
| QTPP    | Quality target product profile (FDA, 2011)    |
| SAT     | Site acceptance test (Zeus, 2013)             |
| URS     | User requirement specification (Zeus, 2013)   |

# 1 JOHDANTO

Tutkimuksen aiheena on tuotantoprosessin prosessikvalifioinnin osana tehtävä tutkimus, jossa pyritään optimoimaan tuotantoprosessia pienentämällä prosessissa syntyvää vaihtelua tuotteen mitoissa. Vaihtelun pienentyessä prosessin hukka vähenee. Tutkimus on osa viranomaisten vaatimaa prosessivalidointia ja työssä tutustutaan prosessivalidoinnin viranomaisvaatimukseen lääketeollisuudessa. Työssä validoidaan prosessin kameramittaus, jotta prosessioptimoinnissa saadut mittaustulokset ovat luotettavia. Lisäksi tutustutaan fysikaalisten mittausten validoinnin periaatteisiin.

Lähdeaineistona on käytetty viranomaisten ohjeistuksia ja kansainvälisiä standardeja, joiden mukaan toimeksiantajan ohjeistukset liittyen prosessivalidointiin ja menetelmien validointiin on tehty. Käytettyjen kuvien ja kaavioiden lähteitä on haettu monipuolisemmin, koska standardeissa käytetyt kuvat eivät ole olleet parhaita kuvaamaan tämän tutkimuksen kohteita.

Tutkimuksen tavoitteena on löytää tuotantolinjan vaihteluun vaikuttavia tekijöitä ja oppia tuntemaan prosessia paremmin, jotta prosessia voidaan optimoida toimimaan suorituskykyisemmin. Koe-erien suunnittelussa hyödynnettiin taustatietoa aiemmista tutkimuksista, joissa oli selvitetty eri vaihtelulähteitä prosessissa, jonka takia tässä tutkimuksessa pystyttiin keskittymään tiettyihin yksityiskohtiin.

Työssä käydään läpi teoriaa työn taustalla liittyen prosessivalidoinnin ja fysikaalisten mittausten validoinnin periaatteisiin. Kokeellisen osa kattaa koesuunnittelun eri koeerien valmistuksesta. Tämän jälkeen kuvataan kameramittauksen validointi, joka on osa prosessia. Tulokset käydään läpi ja tuloksista tehdään johtopäätökset. Yhteenveto kappaleessa tiivistetään kokeellisen osan tärkeimmät havainnot.

Toimeksiantajan vaatimuksesta ja työn tulosten salaamattomuuden seurauksena toimeksiantajan nimeä ei mainita. Tämän takia materiaalien ja mittojen nimeäminen on toteutettu numero- tai kirjainkoodaamalla.



## 2 PROSESSIVALIDOINNIN PERIAATTEET LÄÄKETEOLLISUUDESSA

Viranomaisvaatimusten mukaan kaikki lääkkeiden valmistusprosessit tulevat olla validoituja. Validoinnilla tarkoitetaan dokumentoitua tapaa todentaa, että prosessi täyttää sille asetetut vaatimukset. Valmistusprosessi tarkoittaa lääkkeen tai sen materiaalin valmistusprosessia. Prosessi voi olla yksinkertainen tai monimutkainen. Riippumatta prosessin monimutkaisuudesta kaikki valmistusprosessit, joilla valmistetaan lääkkeitä kliinisiin tutkimuksiin tai myytäviin tuote-eriin on validoitava. (FDA, 2011)

Prosessivalidoinnin tarve tulee arvioida tapauskohtaisesti. Prosessivalidointia tai jotain sen kolmesta vaiheesta on syytä harkita ainakin seuraavissa tapauksissa:

- Uusi tuote, prosessi tai järjestelmä
- Prosessin, tuotteen, laitteen tai menetelmän siirto esimerkiksi tuotantolaitoksesta toiselle tai tuotantolaitoksen sisällä tilasta toiseen
- Tuotteen, menetelmän, järjestelmän, materiaalin tai prosessin muutoksissa
- Jokin muu tekijä, jolla voi olla vaikutusta prosessin suorituskykyyn (FDA, 2011)

Tuotekehitysvaiheessa tuotteelle määritetään mitä laatuominaisuuksia tuotteelta vaaditaan (Quality Target Product Profile, QTPP), kriittiset laatuattribuutit (Critical quality attribute, CQA) ja tuotteen formulaatio. Tuotekehitysvaiheessa tuotteen valmistusprosessi kasvatetaan tuotantomittakaavaan ja tuotteen kontrolloimiseksi laaditaan prosessikontrollistrategia. Tämän jälkeen prosessi siirretään tuotantoon ja verifioidaan eli varmistetaan, että se täyttää tuotteelle asetetut vaatimukset. Prosessiverifiointin jälkeen prosessin validiutta seurataan prosessin jatkuvalla verifiointilla (Ongoing Process Verification, OPV), Kuvio 1.



Kuvio 1 Tuotteen valmistusprosessin kehitys lääketeollisuudessa (Toimeksiantaja, 2020)

Kriittisille laatuattribuuteille määritetään spesifikaatorajat, jotka tulee täyttyä, jotta tuote voidaan vapauttaa myyntiin / kliiniseen tutkimukseen. Kun tuotetta valmistetaan kliinisiin kokeisiin tai myytäviin tuotantoeriin, sen valmistusprosessi on validoitava. Prosessivalidoinnin jälkeen seurataan, että prosessi pysyy validissa tilassa. Mikäli validointivaiheessa ei päästä tavoitevaatimuksiin, palataan takaisin prosessin kehitysvaiheeseen (Kuvio 1).

Lääketeollisuudessa prosessivalidointi voidaan jakaa kolmeen osaan. 1. vaiheessa määritetään prosessille ajoikkuna eli design, 2. vaiheessa kvalifioidaan prosessi ja siihen liittyvät tekniset järjestelmät ja 3. vaiheessa seurataan, että prosessi pysyy validissa tilassa. (FDA, 2011), Kuvio 2.



Kuvio 2 Prosessivalidoinnin vaiheet

Tässä työssä keskitytään vaiheeseen 1 eli prosessin kehitykseen ja suunnitteluun (Kuvio 2).

### 2.1 Prosessivalidoinnin ensimmäinen vaihe prosessin suunnittelu ja kehitys

Tuotteen suunnittelu- ja kehitysvaiheen tutkimuksissa ja kokemuksena kertynyt tieto ja osaaminen muodostavat pohjan laaturiskienhallinnalle sekä tieteelliselle ymmärrykselle tuotteesta, prosessista, menetelmästä ja järjestelmästä. Tähän dataan perustuen muo-

dostetaan prosessin ajoikkuna (design space), spesifikaatiot ja tarvittavat prosessikontrollit, tunnistetaan kriittiset prosessiparametrit (Critical process parameter, CPP), tunnistetaan kriittiset materiaaliattribuutit (Critical material attribute, CMA), sekä luodaan prosessin kontrollistrategia. Prosessikontrollistrategia pitää sisällään parametrit ja attribuutit liittyen materiaaleihin ja komponentteihin, tilaan, laitteiden toimintaan, prosessikontrollit ja lopputuotteen analyysit eli kaiken mitä tuotteen valmistuksen yhteydessä halutaan mitata ja kontrolloida. Prosessin suunnittelu- ja kehitysvaiheessa prosessi suunnitellaan sellaiseksi, että se soveltuu rutiininomaiseen kaupalliseen valmistukseen ja tuottaa tuotetta, jonka prosessissa kriittiset laatuattribuutit (Critical quality attribute, CQA) ovat määritellyissä rajoissa. (FDA, 2011)

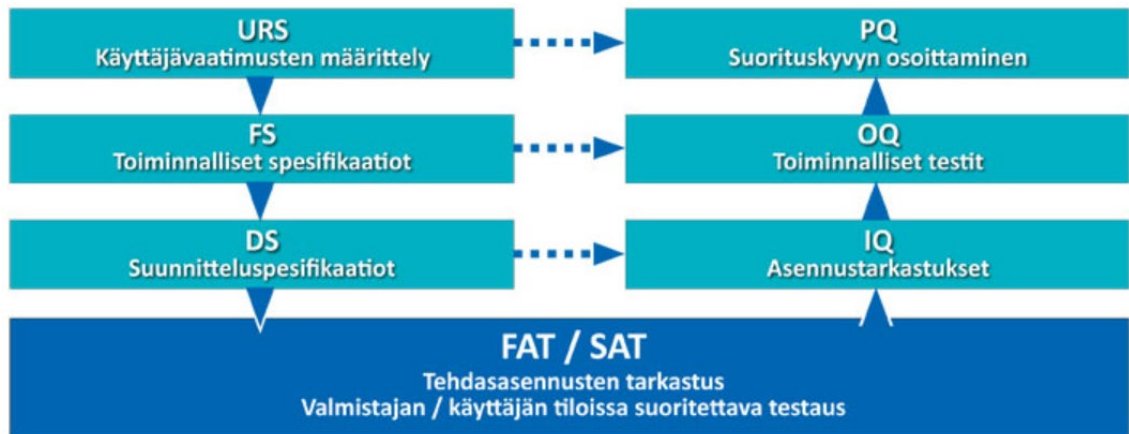
Osana kontrollistrategiaa tuotteen valmistuksessa käytettäville materiaaleille suunnitellaan spesifikaatorajat, jotka materiaalien on täytettävä, jotta materiaaleja voidaan käyttää tuotteen valmistuksessa. Mitä kriittisempi materiaali on valmistusprosessin tai tuotteen kannalta, sen tiukemmat rajat sillä usein on. (ISO/TS, 2014)

Tuotteen valmistusprosessin kriittisille prosessiparametreille on hyvä laatia prosessiikkuna, jonka sisällä parametreja voidaan käyttää. Prosessiparametreja voivat olla esimerkiksi lämpötila, paine ja aika. Prosessiparametreilla voi olla yhdysvaikutuksia, jonka takia kompleksisissa valmistusprosesseissa on syytä tutkia ajoikkunaa tilastollisin menetelmin esimerkiksi koesuunnittelun (Design of Experiments, DoE) avulla. Ajoikkunan ei tarvitse täyttää koko tuotteen spesifikaatiota vaan riittää, että prosessista tunnetaan alue, jolla saadaan varmasti tuotteen spesifikaation täyttäviä tuotteita. Prosessiparametreja voidaan muuttaa ajoikkunan sisällä prosessin optimoimiseksi esimerkiksi materiaalivaihtelun takia. (ISO/TS, 2014)

## 2.2 Prosessivalidoinnin toinen vaihe prosessin kvalifointi

Prosessivalidoinnin 2. vaihe voidaan jakaa kahteen osaan teknisten järjestelmien kvalifointiin ja prosessin kvalifointiin. Teknisten järjestelmien kvalifointi tarkoittaa prosessin, laitteiden, apulaitteiden ja hyödykkeiden kvalifointia, joilla varmistetaan, että kaikki laitteet ja hyödykkeet ovat oikein asennettu ja toimivat oikein. Prosessikvalifoinnilla tarkoitetaan valmistusprosessin suorituskyvyn testausta, jolla verifioidaan, että prosessisuunnittelussa ja -kehityksessä määritetyllä prosessiikkunalla voidaan tuottaa spesifikaation täyttäviä tuotteita todellisen tuotantoerän mittakaavassa. Prosessikvalifoinnissa tulee valmistaa useampi tuotantoerä kriittisiä materiaali-eriä vaihtamalla, jotta voi-

daan varmistua, että materiaalivaihtelu ei aiheuta tuotteen spesifikaatorajojen ylittymistä. Vaiheet voidaan yhdistää sisältämään käyttäjävaatimuksen, toiminta- ja suunnittelu-spesifikaatiot, FAT (Factory acceptance test, FAT) ja SAT (Site acceptance test, SAT) vaiheet, asennus- (Installation Qualification, IQ), toiminta- (Operational Qualification, OQ) ja suorituskykykvalifioinnit (Performance Qualification, PQ). (FDA, 2011) Kuvio 3



Kuvio 3 Prosessikvalifioinnin vaiheet (Zeus, 2013)

### 2.2.1 Teknisten järjestelmien validointi

Käyttäjävaatimukset (User requirement specification, URS) ovat tärkeä informaation lähde ja perusta järjestelmäsuunnittelulle, riskiarvioinnille ja kvalifioinnin suunnittelulle. Käyttäjävaatimuksen laatii mielellään poikkitieteellinen eri alueiden asiantuntijoista koostuva ryhmä, joka muodostaa tunnistettujen kriittisten laatuattribuuttien (CQA) ja kriittisten prosessiparametrien (CPP) pohjalta käyttäjävaatimukset. URS liittyy kiinteästi kvalifioinnin koko elinkaareen. Kvalifiointiprosessin päätteeksi tulee olla dokumentoitua näyttöä siitä, että prosessin käyttäjävaatimukset täyttyvät. (FDA, 2011)

Kvalifiointitestejä ei tarvitse tehdä johdonmukaisesti Kuvio 3:n mukaisessa järjestyksessä, vaan testejä voidaan tehdä lomittain pois lukien PQ-vaihe, joka suoritetaan vasta kun kaikki muut validointitoimet ovat hyväksytyjä (FDA, 2011). Esimerkiksi IQ-testejä voidaan suorittaa jo FAT-vaiheessa.

### 2.2.2 Prosessin suorituskyvyn kvalifiointi

Prosessin suorituskyvyn kvalifiointi tulee tehdä aina uusille valmistusprosesseille. Näitä ovat muun muassa, kun uusi tuote siirtyy esimerkiksi tuotantoon tuotekehityksestä tai toiselta valmistuspaikalta, kun tuotteen valmistamiseen hankitaan uusia tuotantokoneita tai kriittisissä materiaaliattribuuteissa tapahtuu muutoksia. Mikäli prosessissa tapahtuu selkeitä muutoksia, joilla voi olla vaikutusta kriittisiin laatuattribuutteihin, on syytä harkita prosessin suorituskyvyn uudelleenqualifiointia. (FDA, 2011)

Prosessin suorituskyvyn kvalifiointiin voidaan edetä, kun kaikki tekniset järjestelmät (tilat, laitteet, hyödykkeet, prosessiin liittyvät analyysilaitteet ja menetelmät) ja tietojärjestelmät ovat validoituja. Oletuksena on, että käytettävien mittalaitteiden tulee olla kalibroituja mitta-alueella, joiden periaatteisiin tutustutaan kappaleessa 3. Prosessin suorittamista ohjaavat ohjeet tulee olla olemassa ja ne tulee olla koulutettuna prosessin suorituskyvyn kvalifiointia suorittavalle henkilöstölle. (FDA, 2011)

### 2.3 Prosessin jatkuva verifiointi

Prosessin jatkuvaa seurantaan tehdään, jotta voidaan varmistaa, että prosessi pysyy validissa tilassa, prosessi tuottaa halutunlaista tuotetta ja havaintoja voidaan käyttää prosessin jatkuvaan kehittämiseen. Prosessin jatkuvassa verifiointissa mitataan vähintään kriittisiä laatuattributteja ja kriittisiä prosessiparametreja. Kyseisiä mitattavia kyvykkyys normaalisuureita ovat esimerkiksi prosessin aikana tehtävät prosessikontrollimitaukset ja erän vapautuksessa tehtävät analyysit. Mitattavia suureita voidaan lisätä tai vähentää tapauskohtaisesti esimerkiksi perustuen prosessimuutoksiin, poikkeamiin, valituksiin tai trendianalyysin tuloksiin. (FDA, 2011)

Prosessin jatkuvaa seurantaan tehdään tuotannossa ja laboratoriossa toisilla prosesseilla jopa päivittäin. Tulosten tarkastuksen yhteydessä tarkastetaan tuloksen trendin mukaisuus. Kuukausi, kvartaali tai vuosi tasolla tarkastetaan prosessin kyvykkyys, prosessin normaalisuus ja stabiilisuus. (FDA, 2011) Trendiä, normaalisuutta ja stabiilisuutta voidaan seurata erillisillä tilastollisilla keinoilla, kuten SPC (Statistical process control, SPC) avulla. SPC-analyysillä kyetään erottamaan erilaisia vaihteluja prosessissa. Kaikissa prosesseissa on olemassa satunnaisvaihtelua, mutta SPC-analyysin avulla voidaan havaita häiriöitä ja erityisistä johtuvaa poikkeuksellista vaihtelua. (ASTM, 2017)

SPC-analyyssissa voidaan käyttää kontrollirajoina esimerkiksi 6:n sigman eli 6:n keskihajonnan rajoja, olettaen, että data on normaalisti jakautunutta. Tällöin prosessin sisäinen satunnaisvaihtelu ei aiheuta hälytysrajojen ylittymistä. Toimenpiderajoina SPC-analyyssissa käytetään mittauksen spesifikaatorajoja. SPC-analyyssissa pyritään havaitsemaan trendejä, siirtymiä tai OOT- (Out of tolerance, OOT) / OOS- (Out of specification, OOS) tuloksia (ASTM, 2017). Lisäksi on tärkeää seurata prosessin kyvykkyyttä esimerkiksi Cpk-laskennan avulla. Kriittisillä prosesseilla voi olla spesifikaatorajojen lisäksi suorituskyky vaatimus. Cpk eli suorituskyvyn indeksi kuvastaa, kuinka hyvin tulosjakauma on prosessin rajojen sisällä. Mitä pienempi jakauman hajonta on, sitä suurempi Cpk-arvo ja täten kyvykkäämpi prosessi. Cpk-arvo kuvaa, kuinka suuren alueen toleranssista normaalisti jakautunut jakauma täyttää. Kriittisellä prosessilla Cpk-arvon rajana voidaan pitää esimerkiksi 1,66 arvoa. Lähes kaikkien prosessien tulisi täyttää Cpk 1 arvo, poikkeuksena prosessi, joissa käytetään 100 % IPC-mittausta (In-process control, IPC) kuten kameramittausta, voidaan matalampi Cpk-arvo hyväksyä. Cpk-arvo laskentaan on käytössä Kaava 1. (ISO/TS, 2014)

$$Cpk = \frac{USL - LSL}{6 * \sigma}, \text{ jossa } USL = \text{Upper specification limit, } LSL =$$

Lower specification limit ja  $\sigma$  = keskihajonta

Kaava 1 Cpk-arvon laskukaava (ISO/TS, 2014)

## 3 FYSIKAALISTEN TESTIMENETELMIEN VALIDOINNIN PERIATTEET

Fysikaalisiksi testimenetelmiksi voidaan ajatella menetelmiä, joissa tulos on fysikaalinen suure, kuten massa, mitta tai voima. Yleisesti lääketeollisuudessa on viranomaisvaatimukset ja ohjeistukset kaikelle toiminnalle, mutta yhtenä poikkeuksena on fysikaalisten mittausten validointi, jolle ei löydy ohjeistusta. Tämän takia menetelmien validisuuden osoittamiseksi on tehtävä hyvin perusteltuja ratkaisuja. Fysikaalisten testimenetelmien validointia koskevat pitkälti samat periaatteet kuin kemiallisten menetelmien validointia. Fysikaaliset testimenetelmät voidaan jakaa esimerkiksi näytteen tuhoaviin ja ei-tuhoaviin testeihin tai numeerisen tuloksen ja attribuuttituloksen (kyllä/ ei) antaviin testeihin. (ASTM, 2014)

Näytteen tuhoavassa mittamenetelmässä mitattavaa näytettä ei voida mitata uudestaan, jolloin koko menetelmän toistettavuutta ja oikeellisuutta on mahdotonta määrittää tarkasti. Toistettavuustulokset sisältävät näytteistä johtuvan vaihtelun, jota ei tarkasti tunneta. Usein on mahdotonta mitata toisella referenssimenetelmällä näytteen tulos ei-tuhoavasti, jotta mittauksen oikeellisuus voidaan määrittää. Tämän takia oikeellisuus tai menetelmän arvostelukyky pitää pyrkiä osoittamaan valmistamalla eri tulostasoa antavia näytteitä. Tuhoavan mittamenetelmän validius on luotettavinta määrittää pitkän ajan datan avulla. Tyypillinen näytteen tuhoava testi on materiaalin tai komponentin hajoamisvoimatesti tai pakkauksen avaustesti, jotka suoritetaan voimaa mittaavalla vetolaitteella. (ASTM, 2014)

Näytettä ei-tuhoavassa mittamenetelmässä näyte voidaan mitata uudestaan, jolloin mittamenetelmän toistettavuus ja oikeellisuus on mahdollista määrittää. Validointinäytteiksi on hyvä valikoida koko mittauksen toleranssialueelta näytteitä, jotta mittauksen lineaarisuus ja oikeellisuus voidaan määrittää koko mittausalueella. Tyypillinen näytteen ei-tuhoava testi on kameramittaus, jossa tuotteesta tai materiaalista mitataan jokin mittaa esimerkiksi tuotantolinjalla. (ASTM, 2014)

Numeerinen testi antaa mittaustuloksen numeroina, kun taas attribuuttitesti antaa tuloksen kyllä/ ei tai hyväksytty/ hylätty. Mikäli mahdollista kriittisiä laatuattributteja mitataan vain numeerisilla testeillä (poikkeuksena visuaalinen testi), koska attribuuttimenetelmää ei voida kattavasti validoida. Attribuutti-testin oikeellisuudessa luotetaan mitta-

laitteen kalibrointiin ja arvostelukyvyn testaukseen. Tyypillinen numeerinen testi on esimerkiksi punnitus tai kameramittaus, attribuuttitesti visuaalinen tarkastus tai pakauksen vuototesti. (ASTM, 2014)

Menetelmävalidoinnissa testit suoritetaan lähtökohtaisesti todellisilla materiaaleilla/ tuotteilla. Mittauksen oikeellisuuden määrittäminen (näytettä ei-tuhoavat menetelmät) vaatii aina referenssinäytteen, joka on joko aito näyte tai näytettä vastaava esine / tulkki. Viallisilla näytteillä voidaan osoittaa testin arvostelukyky. Näytteen tuhoavissa testeissä näytteiden aiheuttama vaihtelu pitää pyrkiä minimoimaan, jotta voidaan arvioida mittauksen hajontaa. Näytteiden antama tulostaso pitää olla normaalisti jakautunutta. Epänormaalisti jakautuneiden menetelmien validointi vaatii erilaisia testejä. Validoinnin näytemäärän laskentaan voidaan käyttää erilaisia näytemäärälaskureita ja standardeja kuten ISO 2859. Näytemäärään vaikuttaa erityisesti testin kriittisyys, onko menetelmä numeerinen vai attribuuttitesti ja onko testi näytteen tuhoava. Pienin näytemäärä tulee numeeriselle testille, jonka hajonta on pientä toleranssin sisällä ja menetelmä on näytettä tuhoamaton. Suurin näytemäärä tulee testille, joka on erityisen kriittinen, näytteen tuhoava attribuuttitesti. Fysikaalisella mittausmenetelmällä tärkeintä on systemaattinen mittausmenetelmän kehitys, jossa minimoidaan kaikki vaihtelua aiheuttavat tekijät ja menetelmän eri virhelähteet tunnetaan tarkasti. (ISO, 2020)

### 3.1 Validoinnin terminologiaa

Mittauksen toistettavuus tarkoittaa vaihtelua yhden mittauksen toistomittauksessa. Mittauksen virhe sisältää vaihtelua mittauksen toistettavuudesta ja oikeellisuudesta. Mittauksen virhe kertoo pelkän mittauksen lyhyen aikavälin kyvykkyydestä. (ASTM, 2014)

Mittausmenetelmän toistettavuus tarkoittaa vaihtelua, kun mittaus toistetaan useaan otteeseen muuttamatta kuitenkaan mittausprosessia (yksi tekijä, yksi laite, yhdenlaisia rinnakkaisnäytteitä, monta rinnakkaismittausta näytteen käsittely mukaan lukien). Menetelmän virhe sisältää vaihtelun menetelmästä, toistettavuudesta ja oikeellisuudesta. Menetelmän virhe kuvaa mittauksen soveltuvuudesta tarkoitukseensa sisältäen mittaukseen aiheutuvaa vaihtelua, kuten näytteen valmistus ja asettelu, laite, laitteen eri osat yms. Menetelmän virhe kertoo menetelmän lyhyen aikavälin kyvykkyydestä. (ASTM, 2014)



Mittausmenetelmän uusittavuus tarkoittaa vaihtelua, kun mittaus toistetaan useaan otteeseen. Mittaus voidaan suorittaa esimerkiksi eri operaattorin toimesta, eri mittauskerralla, eri laitteella, eri laitteen osilla yms. mittaukseen vaikuttavat tekijät huomioiden. Uusittavuuden virhe tai koko mittausmenetelmän virhe sisältää vaihtelun menetelmästä, toistettavuudesta ja oikeellisuudesta. Koko mittausmenetelmän virhe kertoo menetelmän pitkän aikavälin kyvykkyydestä ja menetelmän robustiudesta. Uusittavuus on erittäin tärkeää laadunvalvontamenetelmissä, koska mittaustulokset eivät saa muuttua ajan saatossa menetelmästä tai siihen aiheuttavista tekijöistä johtuen. (ASTM, 2014)

Lineaarisuus tarkoittaa, että mittaus on oikeellinen koko mittausalueella eli korreloi lineaarisesti oikean arvon kanssa. Lineaarisuus on hyvä tutkia vähintään kolmen tason avulla eli mittauksen ääripäissä ja mittausalueen keskellä. (ASTM, 2017)

Oikeellisuus kuvaa mittauksen tai menetelmän tuloksen (keskiarvon) poikkeamaa todellisesta tuloksesta (referenssimenetelmällä mitattu tai tunnettu kappale). Oikeellisuus kuvaa testin arvostelukykyä. (ASTM, 2014)

### 3.2 Mittausmenetelmään vaikuttavat tekijät

Operaattori/ mittaaja on usein suurin vaihtelun aiheuttaja mittauksessa. Operaattori aiheuttaa vaihtelua mahdollisesti näytteen valmistuksessa, näytteen asettelussa mitalaitteeseen ja mittauksessa. Mikäli mittausmenetelmä on automatisoitu, operaattorin aiheuttamaa vaihtelua ei tarvitse huomioida validoinnissa. (ASTM, 2014)

Ohjeistuksen tulee olla täsmällinen ja tarkka, jotta vaihtoehtoisia tapoja suorittaa mittausta ei käytettäisi. Esimerkiksi näytteen asettelussa vaihtoehtoiset tekotavat voivat aiheuttaa suurta vaihtelua lopputuloksessa. Vaihtelu näkyy erityisesti koko mittausmenetelmän toistettavuutta arvioitaessa. (ASTM, 2014)

Eri mittalaitteet tai laitteen osat voivat aiheuttaa vaihtelua mittaukseen. Mittalaitteiden kalibroinnilla pyritään minimoimaan mittalaitteiden välinen vaihtelulähde. Näytteen asettelu, operaattori, ympäristön olosuhteet kuten lämpötila, paine, valonmäärä yms. tai mittauslaitteiden erilaiset osat voivat aiheuttaa vaihtelua mittaukseen. Tämän tyyppinen vaihtelu on minimoitava menetelmänkehitysvaiheessa ja mikäli havaitaan, että erilaiset osat aiheuttavat vaihtelua mittaukseen, operaattoreita ohjeistetaan käyttämään mahdollisuuksien mukaan aina samoja osia / vakioimalla osat niin, että niiden aiheuttama vaihtelu on pientä toleranssin sisällä. (ASTM, 2014)

Näytteiden välinen vaihtelu aiheuttaa vaihtelua mittauksissa. Näytteet tulee osata valikoida validointiin, jotta niistä mitattavat ominaisuudet saadaan luotettavasti mitattua. Mikäli mitataan mittauksen toistettavuutta, halutaan minimoida kaikki aliprosesseista johtuva vaihtelu näytteissä. Jos mitataan koko mittamenetelmän vaihtelua, halutaan että mittauksessa on mukana kaikki aliprosessit. Validointimittausten ja menetelmänkehitysmittausten perusteella mittaukselle luodaan spesifikaatorajat, jonka takia on tärkeää, että rajat ovat todenmukaiset. Ideaalitulanteessa osataan valmistaa näytteitä spesifikaation ääripäistä, jotta menetelmälle voidaan määrittää tarkat spesifikaatorajat. Käytännössä tämä tarkoittaa esimerkiksi, mikäli tuotteen spesifikaatio on  $10 \text{ g} \pm 1 \text{ g}$ , osataan valmistaa tuotteita, joiden massat ovat 9 g tai 11 g. Tämän takia on tärkeää, että menetelmävalidoinnissa on mukana näytteitä, jotka edustavat prosessin "worst case"-tapausta, jolloin menetelmälle voidaan luotettavammin arvioida ala-/ yläraja. On huomioitavaa, että valmistuserien näytteenotto poikkeaa validointinäytteidenotosta, sillä tuotantoerän näytteenoton tulee olla koko tuotantoerän kattava ja sisältävän kaiken vaihtelun mitä tuotantoerässä mahdollisesti on. (ASTM, 2014)

Näytteiden valmistelu mittaukseen on useissa mittauksissa erittäin kriittinen vaihe. Mikäli mahdollista näytteen valmistelu kannattaa automatisoida ja tämä vaihe validoida. Näytteen valmisteluksi voidaan kutsua esimerkiksi näytteen ottamista prosessista (näytteen leikkaaminen tai valikoiminen) ja sen asettamista mittaussysteemiin (kamerakelkka, vaaka, vetolaite yms.). (ASTM, 2014)

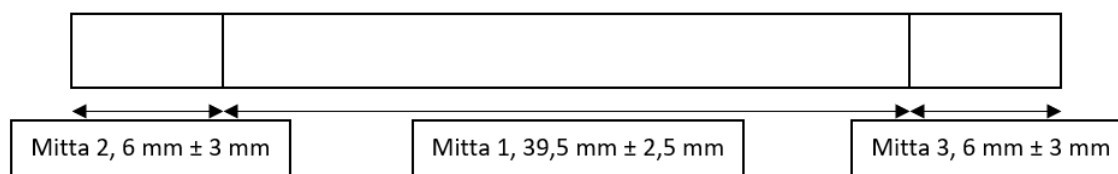
Mittausolosuhteilla (lämpötila, paine, valonmäärä, kosteus yms.) voi olla suuri vaikutus tulokseen, tämän takia olosuhteiden vaikutus mittaukseen on syytä tuntea. Mikäli olosuhteilla on vaikutusta mittaukseen, on olosuhteet vakioitava. (ASTM, 2014)

Näytteen stabiilisuus voi vaikuttaa mittaukseen, mikäli samaa näytettä mitataan useaan otteeseen eri päivinä. Tämä voi tapahtua esimerkiksi koko mittausmenetelmän toistettavuutta arvioitaessa tai oikeellisuutta määrittäessä kahdella eri menetelmällä. Jos menetelmän validiutta pyritään jatkossa varmistamaan esimerkiksi referenssinäytteillä, on referenssinäytteen oltava stabiili ajan suhteen. (ASTM, 2014)

Menetelmänkehitysvaiheessa on syytä suunnitella hyvä menetelmä, joka on mahdollisimman robusti eli ei häiriö herkkä kaikelle yllä mainitulle vaihtelulle. Jos kaikkea vaihtelua ei ole mahdollista poistaa tai menetelmä ei ole riittävän robusti vaihtelun suhteen, on tärkeää, että vaihtelun aiheuttaja tunnetaan ja tämän vaikutus pystytään minimoimaan esimerkiksi ohjeistamalla mittaus tarkasti. (ASTM, 2017)

## 4 VALMISTUSPROSESSIN OPTIMOINTI

Tämän työn perustana on lääkkeen (Kuvio 4) valmistukseen hankitun uuden tuotantokoneen käyttöönoton yhteydessä tehtävän prosessin optimointitutkimus. Uusi tuotantokone on osa kolmen tuotantokoneen linjaa, jonka tarkoitus on automatisoida tuotantoprosessi ja lisätä tehokkuutta samalla vähentäen manuaalivalmistamisesta johtuvaa vaihtelua tuotteen laadussa. Uusi tuotantokone on kolmas vastaavanlainen tuotantokone, joten valmistusprosessin suunnitteleminen ja kehittäminen painottuu tuotantoprosessin optimointiin ja hukan poistamiseen. Tuotantokoneen ja koko tuotantolinjan kriittiset materiaaliattribuutit ja prosessiparametrit tunnetaan aikaisempien tutkimusten perusteella.



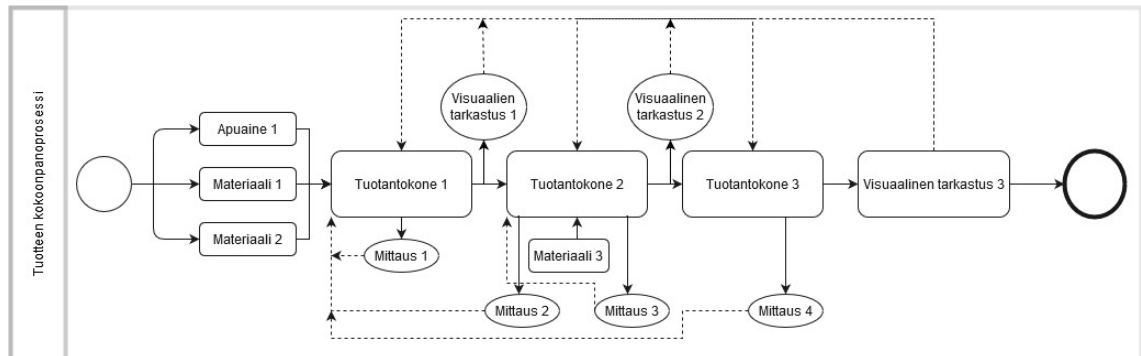
Kuvio 4 Valmistettavan lääkkeen mittakuva tuotantokone 1 jälkeen

Valmistettava tuote voidaan jakaa kolmeen mittaan, Kuvio 4. Mitta 1 on kriittinen tuotteen kannalta (CPP), jota kontrolloidaan tuotantokoneella 1. Mitat 2 ja 3 ovat tuotantokoneen prosessin kannalta kriittisiä mittoja, joita kontrolloidaan tuotantokoneella 2. Vaihtelu mitoissa 2 ja 3 aiheuttaa prosessissa hukkaa, jonka takia näiden vaihtelua pyritään minimoimaan.

### 4.1 Tuotantoprosessin kuvaus ja tutkimusongelman avaaminen

Tuotantolinjassa on kolme konetta, joista puhutaan jatkossa tuotantokoneina 1, 2 ja 3. Tuotantokone 1 yhdistää kaksi materiaalia (materiaali = lopputuotteessa oleva materiaali) apuaineen 1 (apuaine = ei lopputuotteessa oleva materiaali) avulla, joista toinen sisältää lääkeaineen (Active pharmaceutical ingredient, API) ja toinen säätelee lääkeaineen vapautumista. Tuotantokone 2 lisää kolmatta materiaalia tuotteeseen, jonka avulla estetään lääkeaineen liiallinen vapautuminen lääkkeen käytön alkuvaiheessa. Tuotantokone 3 leikkaa tuotteen lopulliseen mittaan. Prosessin optimointi keskittyy linjan kahteen ensimmäiseen koneeseen tuotantokoneeseen 1 ja 2, jotka ovat suurimmat

valmistusprosessin hukan aiheuttajat ja kriittisimmät tuotteen laadun kannalta. Valmistusprosessi sisältäen mittaukset ja tarkastukset on graafisesti kuvattu, Kuvio 5.



Kuvio 5 Tuotantoprosessin kuvaus

Ympyrä kuvion (Kuvio 5) vasemmassa reunassa kuvaa prosessin aloituspistettä ja ympyrä kuvion oikeassa reunassa kuvaa prosessin päättymistä. Ehyt viiva kuvaa materiaalien virtaa ja katkoviiva tiedon virtaa. Prosessissa on mukana monta takaisinkytkentävaihetta, joissa tehtyjen havaintojen perusteella prosessia voidaan korjata tai parantaa. Takaisinkytkennät eivät ole automaattisia vaan vaativat aina reagointia mittaus- tai tarkastustulokseen. Prosessin tuntemus on tärkeää, jotta saatuja tuloksia osataan tulkitella oikein ja jotta prosessia osataan säätää oikeaan suuntaan. Tämä tutkimus keskittyy tuotantokoneisiin 1 ja 2 sekä tuotantokoneen kameramittaukseen 2.

Tuotantokone 1 on tuotteen laatuksien ja hylkymäärien kannalta kriittisin koneista. Tuotantokoneella 1 kontrolloidaan yhtä tuotteen kriittistä laatuattribuuttia. Tuotantokoneessa 2 mitataan kaksi mittaa (mittaus 2, Kuvio 5) tuotteesta, jotka eivät ole tuotteen kannalta kriittisiä, mutta vaikuttavat hylkymääriin. Tämän takia mittoilla on hyväksymisrajat. Kyseinen mittaus on validoitu (kappale 5), koska prosessin kehittäminen ilman luotettavaa dataa on hankalaa. Kyseistä mittausta voidaan lisäksi tulevaisuudessa käyttää tuotteen toisen kriittisen ominaisuuden mittaamiseen, jota nykyisin mitataan manuaalisesti tuotteen visuaalisessa tarkastusvaiheessa.

Tuotantolinjan hylkymääriä halutaan pienentää. Aiemman kokemuksen perusteella uskotaan, että kahdella ensimmäisen tuotantokoneen materiaalin yhteisellä fysikaalisella ominaisuudella on mahdollisesti vaikutusta hylkymääriin, jonka takia materiaalien ominaisuuksia halutaan optimoida, jotta valmistusprosessi tuottaa vähemmän hylkyä. Molempien materiaalien ominaisuudella A uskotaan olevan vaikutus hylkymäärään sekä tuotantokoneella 1 että 2. Lisäksi materiaalin 2 ominaisuudella B (kriittinen mate-

riaaliattribuutti) on vaikutusta materiaalin saatavuuteen, jonka takia halutaan tutkia, onko materiaalin spesifikaation ulkopuolella olevalla materiaalilla mahdollista tuottaa tuotetta teknisesti yhtä tehokkaasti kuin spesifikaation sisällä olevalla materiaalilla.

Tiedetään, että tuotantokoneella 1 valmistuvissa puolituotteissa (tuote on lopullisessa muodossa tuotantokone 3 jälkeen) on vaihtelua mitoissa. Tuotantokoneella 1 on käytössä kasetteja, joiden avulla tuote valmistetaan. Puolituote kokoonpannaan kasetin sisällä apuaineen 1 avulla, joka haihdutetaan pois lopputuotteesta prosessin aikana. Kasetin erilaisilla designeilla, jolla tässä tapauksessa tarkoitetaan kasetin muotoa ja muotoihin liittyviä ominaisuuksia, voi olla vaikutusta puolituotteen mittoihin ja täten hylkymääriin tuotantoprosessissa. Tutkimuksessa pyritään tunnistamaan mitkä kasetin ominaisuudet pienentäisivät vaihtelua puolituotteen mitoissa ja täten pienentäisivät hylkymääriä valmistusprosessissa.

#### 4.2 Materiaaliominaisuuden A optimointi

Tuotteen kokoonpanossa käytetään kahta materiaalia, jotka valmistetaan tuotteen kanssa samalla tuotantolaitoksella. Aiemman kokemuksen perusteella uskotaan, että molempien materiaalien ominaisuudella A on vaikutusta tuotteen hylkymääriin ja laatuun. Prosessin optimoimiseksi valmistettiin materiaalia 1 (sisältää AP1a) ja materiaalia 2 (vaikuttaa lääkeaineen vapautumiseen) kolmella eri ominaisuudella A. Ominaisuus A1 on "worst case" aiempi ymmärrys fysikaalisesta ominaisuudesta, jota materiaaleille voi olla. A1-ominaisuudella on tarkoitus havaita kasvanutta hylkymäärää tuotantokoneilla 1 ja 2. Ominaisuus A2 on normaalin tuotannon kaltainen, joka toimii referenssinä hylkymäärille. Ominaisuus A3 on optimoitu tapa valmistaa materiaaleja, jotta muutoksella ei ole liian suurta vaikutusta tuotteen valmistuksen muihin prosesseihin.

Koska ei ole tiedossa kumpi materiaali 1, 2 vai molemmat vaikuttavat enemmän hylkymääriin, tehdään koesuunnitelma, jossa valmistetaan pienen eräkoon tuotteita ja mitataan molempien materiaalien ominaisuuksien vaikutus hylkymäärään. Oletus on, että materiaalin 1 ominaisuuksilla on suurempi vaikutus hylkymäärään, jonka takia keskitytään enemmän tähän. Koska muuttujia on vain kaksi eli molempien materiaalien ominaisuus A, tehdään koesuunnittelu tehden lähes kaikki kombinaatiot, joita materiaalien ominaisuuksilla voidaan tehdä (Full factorial DoE).

Valmistetaan yhteensä viisi koe-erää, katso Taulukko 1. Tuloksia arvioidaan sekä hylkymäärien että tuotantokoneen 2 mitattujen mittojen 2 ja 3 perusteella.

Taulukko 1 Valmistusprosessin optimointi ominaisuuden A perusteella

| Valmistettava koe-erä | Materiaali A ominaisuus | Materiaali B ominaisuus | Lisätieto                              |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------|--|
| U19038_1              | A1                      | A1                      | "Worst case"                           |
| U19038_2              | A1                      | A3                      | Materiaali A "worst case", B optimoitu |
| U19038_3              | A3                      | A3                      | Optimoitu molemmat materiaalit         |
| U19038_4              | A3                      | A2                      | Materiaali A optimoitu, B normaali     |
| U19038_5              | A2                      | A2                      | Referenssi eli normaali                |

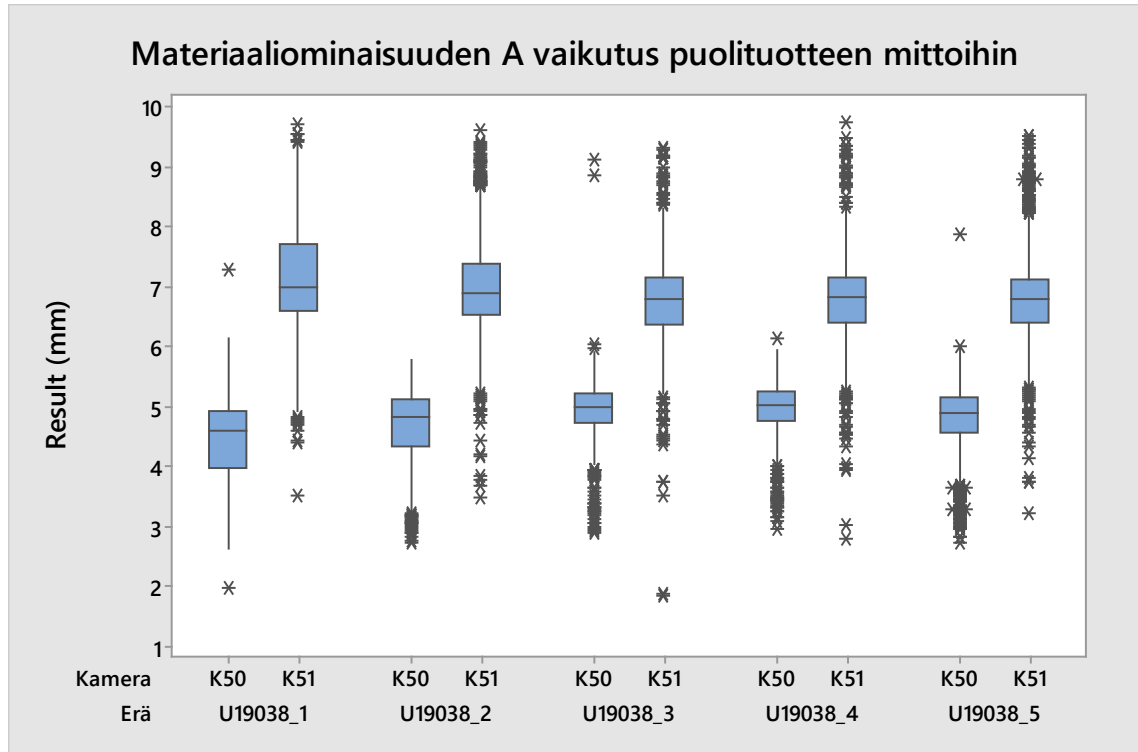
Valmistetaan viisi koe-erää, Taulukko 1. Koe-erän koko on noin 1000 tuotetta ja ne valmistetaan tuotantokoneilla 1 ja 2 loppuun asti. Kaikista koe-eristä mitataan hylkymäärät tuotantokoneella 1 ja 2, Taulukko 2.

Taulukko 2 Hylkymäärä eri koe-erillä materiaaliominaisuudella A

|                               | U19038_1     | U19038_2                                  | U19038_3     | U19038_4                              | U19038_5                  |
|-------------------------------|--------------|---|--------------|---------------------------------------|---------------------------|
| Hylkymäärä tuotantokone 1 (%) | 5,42 %       | 0,43 %                                    | 0,53 %       | 0,42 %                                | 1,27 %                    |
| Lisätieto                     | "Worst case" | Materiaali A "worst case", B optimaalinen | Optimaalinen | Materiaali A optimaalinen, B normaali | Referenssi eli vertauserä |
| Hylkymäärä tuotantokone 2 (%) | 7,94 %       | 4,84 %                                    | 1,84 %       | 1,82 %                                | 2,76 %                    |
| Yhteensä                      | 13,36 %      | 5,27 %                                    | 2,36 %       | 2,24 %                                | 4,02 %                    |

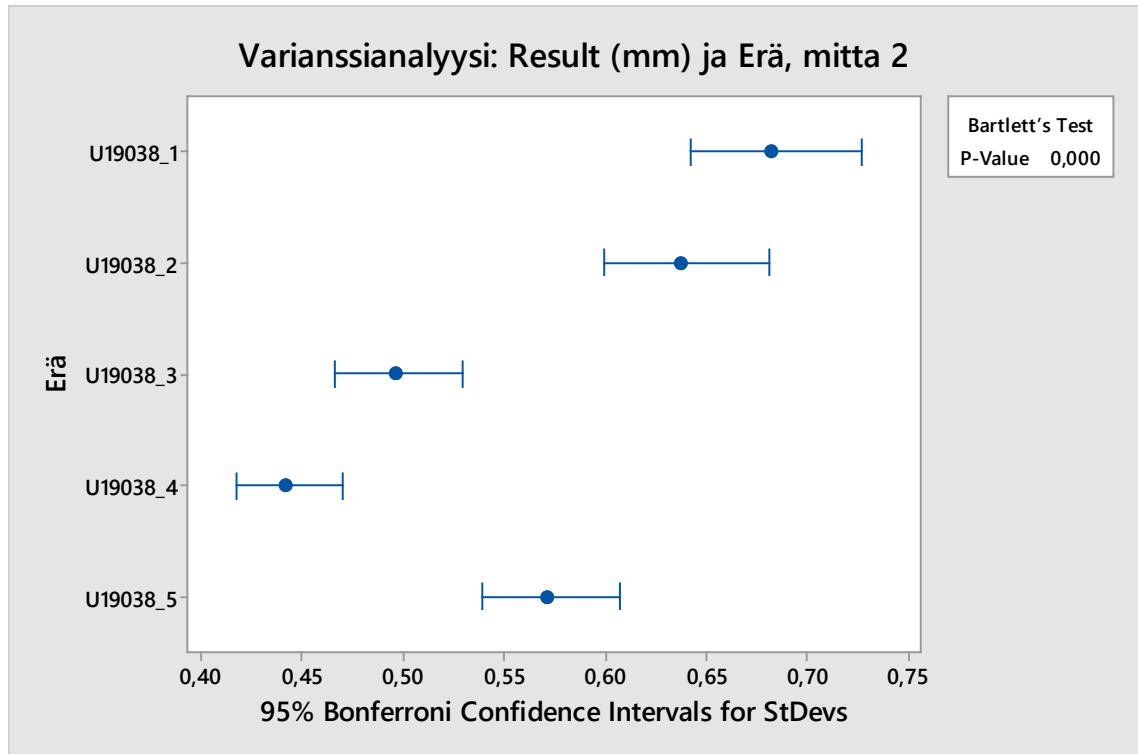
Nähdään (Taulukko 2), että suurin hylkymäärä saadaan aikaiseksi, kun molempien materiaalien 1 ja 2 ominaisuus A on "worst case" eli huonoin mahdollinen. Pienin hylkymäärä syntyy, kun materiaalin 1 ominaisuus A on optimoitu (koe-erät U19038\_3 ja U19038\_4). Normaalin tuotannon materiaaleilla (koe-erä U19038\_5) hylkymäärä koneparilla on lähes 2 % suurempi kuin A materiaalin mukaan optimoiduilla koe-erillä.

Tuotantokoneella 2 mitattiin kaikkien puolituotteiden mitat 2 (kamera K50) ja 3 (kamera K51). Mittaukset eroteltiin kameran (mitan) mukaan koe-erittäin Boxplot-kuvaajaan, Kuvio 6.



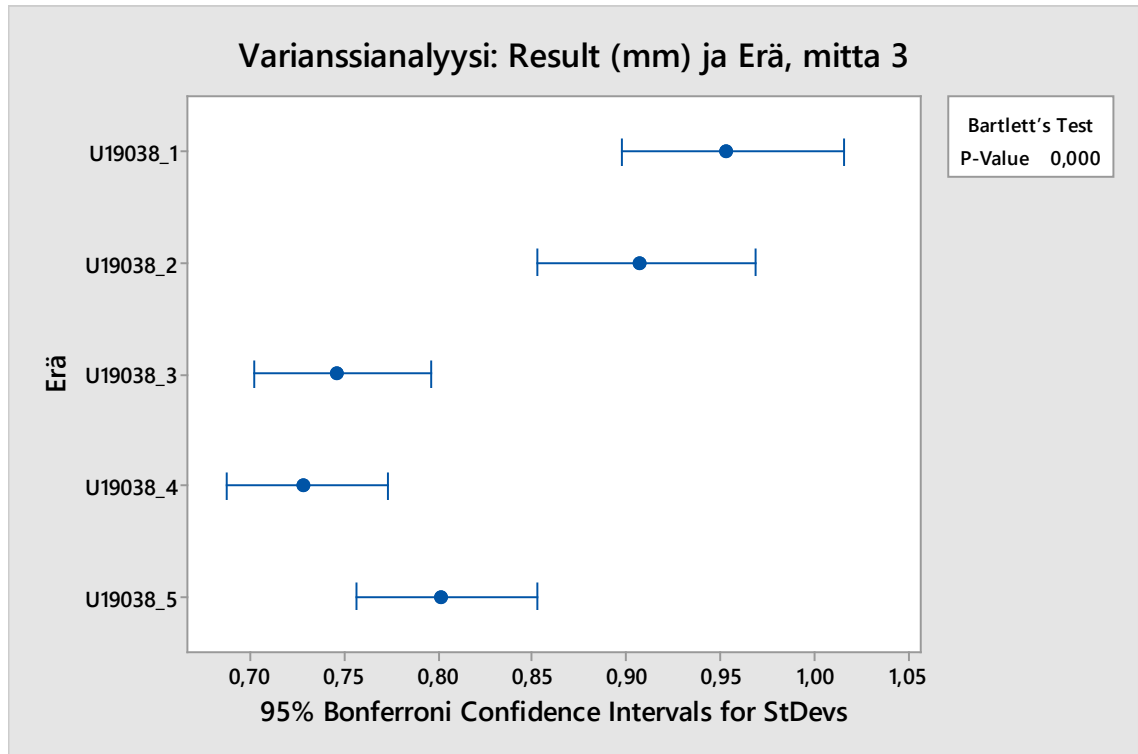
Kuvio 6 Materiaaliominaisuuden A vaikutus puolituotteen mittoihin tuotantokoneella 2

Boxplot-kuvaajan sininen palkki sisältää 50 % tuloksista ja sinisen palkin sisällä oleva vaakasuora viiva kertoo mediaanituloksen. Palkin yläpuolella on 25 % suurimmista tuloksista ja alapuolella 25 % pienimmistä tuloksista janalla. Tähdellä merkityt tulokset ovat outlier-tuloksia, jotka eivät ole 95 % luottamustasolla kuuden keskihajonnan sisällä tulosjoukossa. (Minitab, 2013) Tuloksista nähdään, että materiaalin 1 optimoidut tuotte-erät antavat visuaalisesti pienintä hajontaa kameralla K50 (kokoonpanokasetin tuottaman tuotteen yläpään mitta). Kaikki tulosjoukot antavat samaa tulostasoa. Koe-erät U19038\_3 ja U19038\_4 antavat eniten outlier tuloksia, koska niiden hajonta muutoin on pienintä. Eri koe-erien varianssien eroa on syytä tutkia enemmän, jotta saadaan todellinen kuva visuaalisen arvion tueksi, Kuvio 7 ja Kuvio 8.



Kuvio 7 Materiaaliominaisuuden A vaikutus puolituotteen mitan 2 (kamera K50) keskihajontaan





Kuvio 8 Materiaaliominaisuuden A vaikutus puolituotteen mitan 3 (kamera K51) keskihajontaan

Koska prosessi on jakautunut kahteen aliprosessiin, tehdään varianssianalyysi erikseen mitoille 2 ja 3. Mitan 2 tulosjoukko antaa pienempää tulostasoa, jonka takia niiden keskihajonta on yhtä lailla pienempää, kuin tulosjoukko 3 tuloksilla.

Nähdään (Kuvio 7 ja Kuvio 8), että koe-erien varianssit poikkeavat tilastollisesti 95 % luottamustasolla toisistaan ( $P\text{-value} < 0,05$ ) mitoilla 2 ja 3. Koe-erien U19038\_3 ja U19038\_4 keskihajonnat ovat pienempiä kuin muiden koe-erien keskihajonnat molemmilla mitoilla.

Tuloksista voidaan päätellä, että materiaalin 1 ominaisuudella A on suurempi merkitys hylkytasoon kuin materiaalin 2 ominaisuudella A. Tuotantoprosessin hylkyä voidaan pienentää sekä tuotantokoneella 1 ja 2 ja lisäksi pienentää vaihtelua mitoissa 2 (K50) ja 3 (K51) sisällä.

### 4.3 Materiaalin 2 ominaisuuden B optimointi

Materiaalin 2 ominaisuudella B on spesifikaatio (eri ominaisuus kuin A), jolla tiedetään olevan vaikutusta erääseen tuotteen kriittiseen laatuattribuuttiin. Tiedetään, että tuotteen kriittiseen laatuattribuuttiin vaikuttaa muitakin tekijöitä, joita optimoimalla, voidaan vaikuttaa, että lopputuotteen ominaisuudet ovat spesifikaation sisällä. Tämän vuoksi halutaan tutkia, voidaanko materiaalispesifikaation ulkopuolella olevalla materiaalilla tuottaa tuotteita, joiden hylkymäärät ovat samoja kuin nominaalituotteilla. Materiaalin 2 ominaisuus B halutaan ottaa käyttöön, jotta voidaan varmistaa materiaalin 2 saatavuus luotettavammin.

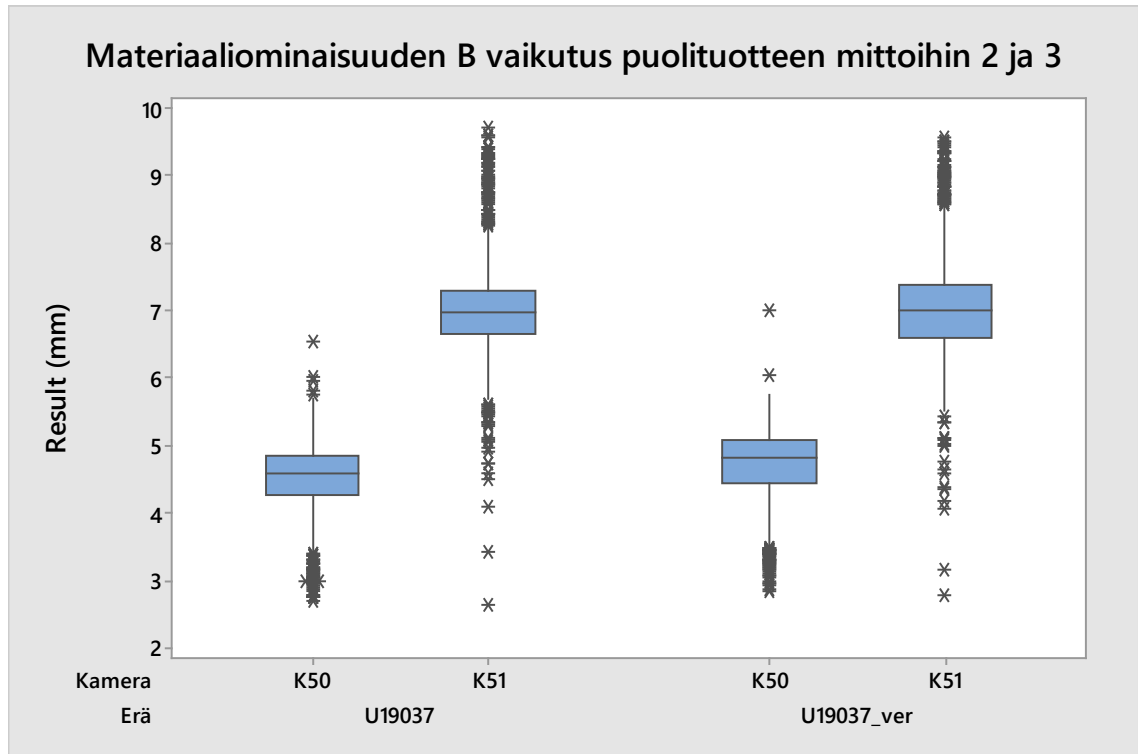
Koska materiaaleilla 1 ja 2 tiedetään olevan vaikutusta hylkymääriin, valmistetaan koe-erät, joissa molemmissa on sama materiaali 1, mutta eri materiaalit 2. Toisen koe-erän materiaali 2 on normaali tuotantomateriaali ja toinen on valmistettu ominaisuudella B, joka ei ole normaalin tuotantomateriaalin spesifikaatorajoissa. Tuloksia arvioidaan sekä hylkymäärien että tuotantokone 2 mittojen 2 ja 3 perusteella, Taulukko 3.

Taulukko 3 Valmistusprosessin optimointi materiaalin 2 ominaisuuden B perusteella, U19037 uusi materiaaliominaisuus, U19037\_ver vanha materiaaliominaisuus.

|                               | U19037 | U19037_ver |
|-------------------------------|--------|------------|
| Hylkymäärä tuotantokone 1 (%) | 4,06 % | 2,07 %     |
| Hylkymäärä tuotantokone 2 (%) | 5,52 % | 5,52 %     |
| Yhteensä                      | 9,58 % | 7,59 %     |

Nähdään (Taulukko 3), että verrokkierässä U19037\_ver hylkyprosentti on selvästi pienempi tuotantokoneella 1 kuin koe-erällä U9037, jossa on käytössä spesifikaation ulkopuolella oleva materiaali. Tuotantokoneella 2 eroa hylkyprosentteissa ei ole.

Tuotantokoneella 1 havaittiin, että kun materiaalia 2 asetettiin kasettiin, ei materiaali uponnut riittävän syväälle kasetin sisälle.



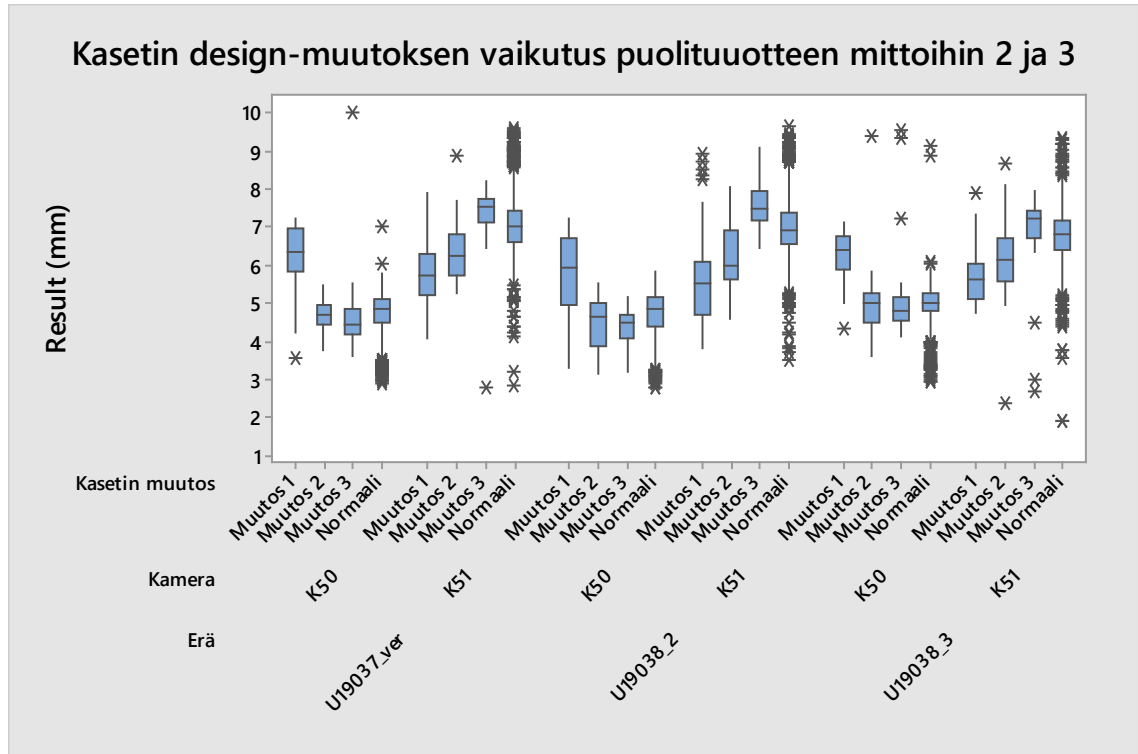
Kuvio 9 Materiaaliominaisuuden B vaikutus puolituotteen mittoihin tuotantokoneella 2

Nähdään (Kuvio 9), että tuotteiden mittoissa 2 ja 3 ei ole eroa. Suuremmasta hylkymäärästä johtuen mikäli materiaalin 2 ominaisuus B halutaan ottaa tuotantokäyttöön, vaatii tämä tuotantokoneen 1 teknistä parannusta ja lisäksi materiaali muutoksen takia koko tuotantoprosessin uutta prosessikvalifointia (vaihe 2).

#### 4.4 Tuotantokoneessa 1 käytettyjen kasettien designin vaikutus tuotteen mittoihin ja hylkymääriin

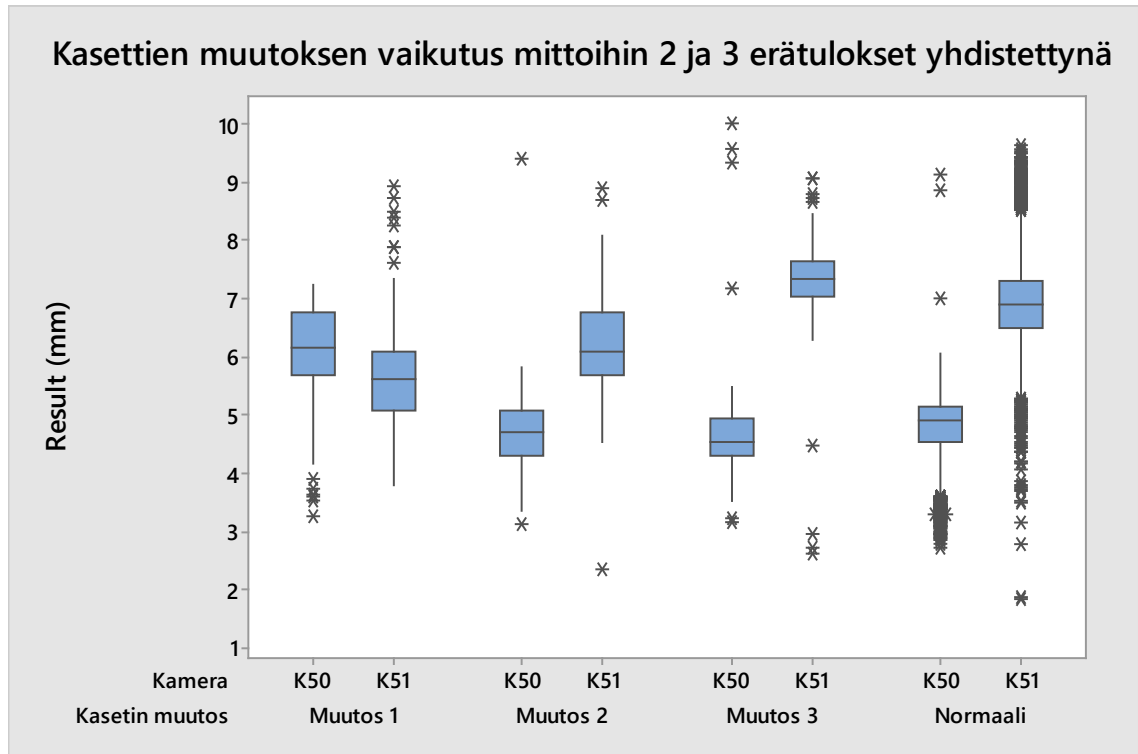
Tuotantokoneissa 1 ja 2 käytettyjen kasettien designin vaikutusta valmistukseen seurattiin hylkymäärien, häiriöiden ja ennen kaikkea tuotantokoneen 2 mittaus 2 perusteella, joka mittaa tuotteesta mitat 2 ja 3. Johtuen pienestä näytemäärästä hylkymäärät ja häiriöt ovat toissijaista tietoa ja kertovat, mikäli kasetit eivät ole toimineet koneella oikein. Hylky- ja häiriömäärien vertailu vaatisi huomattavasti suurempien koe-erien valmistusta.

Kasetit ajettiin kolme kertaa tuotantokoneen 1 ja 2 läpi koe-erien U19037\_ver, U19038\_2 ja U19038\_3 aikana. On piirretty kuvaaja (Kuvio 10), jossa tulokset näkyvät eräkohtaisesti eri muutoksien ja kameran (mitta 2 ja 3) mukaan jaoteltuna.



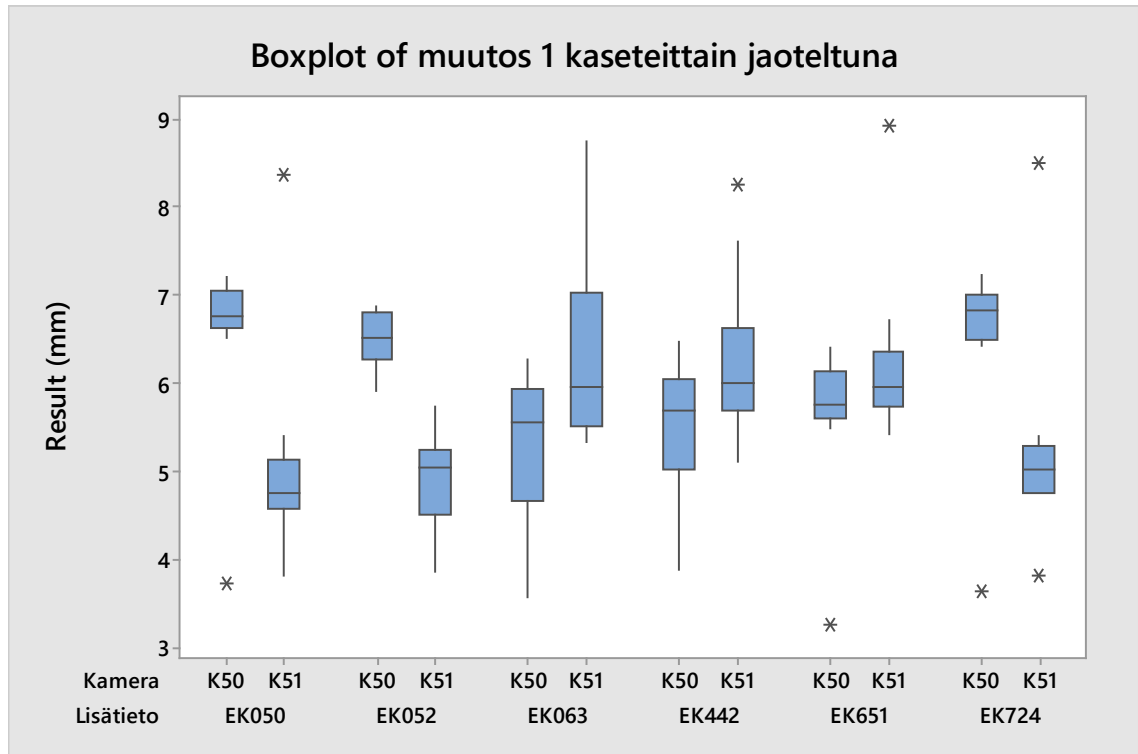
Kuvio 10 Kasettien design-muutoksen vaikutus mittoihin 2 ja 3

Nähdään (Kuvio 10), että tulokset ovat linjassa eri koe-erien välillä (materiaalivaihtelu ei vaikuta tulokseen tässä tapauksessa) voidaan piirtää Kuvio 11, jossa nähdään ainoastaan kasettien designin vaikutus mittoihin 2 ja 3 eri puolilla kasettia (eri kamera).



Kuvio 11 Muunneltujen kasettien vaikutus mittoihin 2 ja 3 erätulokset yhdistettynä

Nähdään (Kuvio 11), että muutos 2 ja muutos 3 antavat samankaltaista tulosta kuin normaalit kasetit. Muutos 1 näyttää kuitenkin vaikuttavan selvästi mittoihin 2 ja 3 ja tasaavan vaihtelua kasetin eri puolien välillä, joka on toivottu ominaisuus. Koe-erissä U19038\_2 ja U19038\_3 kirjattiin tuotantokoneelle 2 syöttäessä kasettien tarkka järjestys kasettikohtaisesti muutos 1 kaseteilla. Kasetin muutoksessa tehtiin kahdenlaisia toisistaan hieman poikkeavia kasetteja, joten tuloksissa odotetaan olevan kaksi toisistaan hieman poikkeavaa tasoa. On yhdistetty (Kuvio 12) erien U19038\_2 ja U19038\_3 tulokset kasettikohtaisesti muutoksen 1 osalta.



Kuvio 12 Muutos 1 kasettikohtaiset tulokset

Nähdään (Kuvio 12), että kaseteilla EK050, EK052 ja EK724 K50 (mitta 2, kasetissa ylhäällä) on pidempi kuin mitta 3 kameralla K51 (mitta 3, kasetissa alhaalla), joka on muista tutkimusten tuloksista täysin poikkeavaa. Kaikissa kolmessa kasetissa on tehty muutos 1 hieman eri tavalla kuin kaseteissa EK063, EK442 ja EK651. Muutoksen aiheuttama tasoero on helposti nähtävissä tuloksista.

Kasetteihin tehdyillä muutoksilla 2 ja 3 ei ole vaikutusta mittoihin 2 ja 3. Kasetin muutos 1 vaikuttaa suoraan mittoihin 2 ja 3 ja optimoimalla muutos, saadaan mitat 2 ja 3 tuotteessa mahdollisimman lähelle toisiaan. Muutoksella voidaan saada tuotteen mitat 2 ja 3 lähemmäs yhteen 6 mm tavoite mittaan, jolloin prosessin suorituskyky kasvaa (Cpk-nousee) jolloin hyllyn ja häiriöiden määrä vähenee.

## 5 TUOTANTOKONEEN KAMERAMITTAUKSEN VALIDOINTI

Osana uuden tuotantokoneen käyttöönottoa validoidaan kameramittaus, joka tarkastaa tuotteesta kaksi mitta (mitta 2 ja 3, Kuvio 4 ja Taulukko 4). Mitat eivät ole kriittisiä tuotteen kannalta, joten validointi ei ole viranomaisvaatimus. Validointi suoritetaan, jotta mittauksen tuloksia voidaan luotettavasti käyttää apuna prosessin kehittämisessä. Lisäksi kyseinen mittaus on mahdollista muokata mittaamaan tuotteen kriittistä laatuattribuuttia (mitta 1, Kuvio 4 ja Taulukko 4), jonka takia mittauksen tulee olla suorituskykyinen ja täyttää mahdollisen validoinnin vaatimukset. Mittauksen suorituskyvyllä on vaikutusta hylkymääriin, jonka takia mittauksen halutaan olevan luotettava.

Kameran validointimittauksia varten valmistettiin tuotteita, joissa tuotteen mitat täyttävät koko toleranssialueen kolmen eri mitan osalta. Tuotteita valmistettiin kahdella eri visuaalisesti toisistaan hieman poikkeavilla spesifikaation mukaisilla materiaaleilla, jotta voidaan varmistua, että materiaalivaihtelu ei aiheuta liian suurta mittavirhettä. Mitan 1 toleranssialue on 37-41 mm, mitan 2 ja mitan 3 toleranssialue on 3-9 mm, Kuvio 4 ja Taulukko 4. Validoinnissa käytetään lisäksi kamroiden K50 ja K51 päivittäiseen kalibrointiin käytettävää tulkkia. Päivittäistarkastuksessa mitataan tulkin tietyt mitat ja mikäli mitat ovat asetetuissa rajoissa, voidaan mittauksen olettaa olevan muuttumaton.

Taulukko 4 Kameramittauksen validointiin valmistettavat näytteet

| <b>Näyte</b> | <b>Mitta 1<br/>target (mm)</b> | <b>Mitta 2<br/>target (mm)</b> | <b>Mitta 3<br/>target (mm)</b> | <b>Materiaalin 2 vi-<br/>suaalinen omi-<br/>naisuus</b> |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|
| 1            | <37                            | 3                              | 9                              | Kirkas  |
| 2            | <37                            | 6                              | 6                              | Kirkas  |
| 3            | 40                             | 3                              | 9                              | Kirkas  |
| 4            | 40                             | 6                              | 6                              | Kirkas  |
| 5            | >42                            | 3                              | 9                              | Kirkas  |
| 6            | >42                            | 6                              | 6                              | Kirkas  |
| 7            | <37                            | 3                              | 9                              | Samea   |
| 8            | <37                            | 6                              | 6                              | Samea   |
| 9            | 40                             | 3                              | 9                              | Samea   |
| 10           | 40                             | 6                              | 6                              | Samea   |
| 11           | >42                            | 3                              | 9                              | Samea   |
| 12           | >42                            | 6                              | 6                              | Samea   |

Tuotantokoneen 2 kamera K50 mittaa mitan 2 ja K51 mitan 3 (kameroista käytetään yleisesti termiä K5X). Mitan 1 vaihtelu aiheuttaa, että mitta 2 ja 3 ovat eri kohdissa mittausalueella, jonka takia mitan 1 vaihtelu toleranssin sisällä on mukana validointimitauksissa.

Kameran validointimittaus on ei-tuhoava numeerinen testi, joten validoinnissa voidaan mitata mittauksen oikeellisuus referenssimenetelmän ja tunnetun kappaleen (tulkin) avulla. Validoinnissa otetaan huomioon mittauspaikan (yhteensä 6 mittauspaikkaa), valotuksen (säädetävissä), näytteen mittojen (lineaarisuus), materiaalin (kaksi toisistaan visuaalisesti poikkeavaa materiaalia) ja mittauslaitteen (kaksi kameraa) vaikutus tulokseen. Validoinnissa selvitetään mittauksen toistettavuuden virhe, koko mittausmenetelmän toistettavuuden virhe, mittauksen oikeellisuus ja lineaarisuus. Validoinnin vaatimukset tulevat yrityksen sisäisestä ohjeistuksesta.

Mittauksen ylä- ja alaraja tunnetaan aiemman kokemuksen perusteella olevan alaraja (Lower specification limit, LSL) = 3,0 mm ja yläraja (Upper specification limit, USL) = 9,0 mm.



Mittauksen toleranssin laskentaan käytetään kaavaa (Kaava 2):

$$TOL (mm) = USL - LSL, \text{ jossa } USL = \text{Upper specification limit ja } LSL = \text{Lower specification limit}$$

Kaava 2 Toleranssin laskukaava

Mittauksen tai menetelmän toistettavuuden virheen laskentaan käytetään Kaava 3:

$$\text{Toistettavuuden virhe } (\%) = 100 \% * \frac{6 * \sigma}{TOL}, \text{ jossa } \sigma = \text{keskihajonta ja } TOL = \text{toleranssi}$$

Kaava 3 Toistettavuuden virheen laskukaava

Mittauksen tai menetelmän oikeellisuuden laskentaan käytetään kaavaa (Kaava 4):

$$\text{Oikeellisuus } (\%) = 100 \% * \frac{X_n - REF}{TOL}, \text{ jossa } X_n = \text{keskiarvo, REF = mittauksen referenssiarvo ja } TOL = \text{toleranssi}$$

Kaava 4 Oikeellisuuden laskentakaava

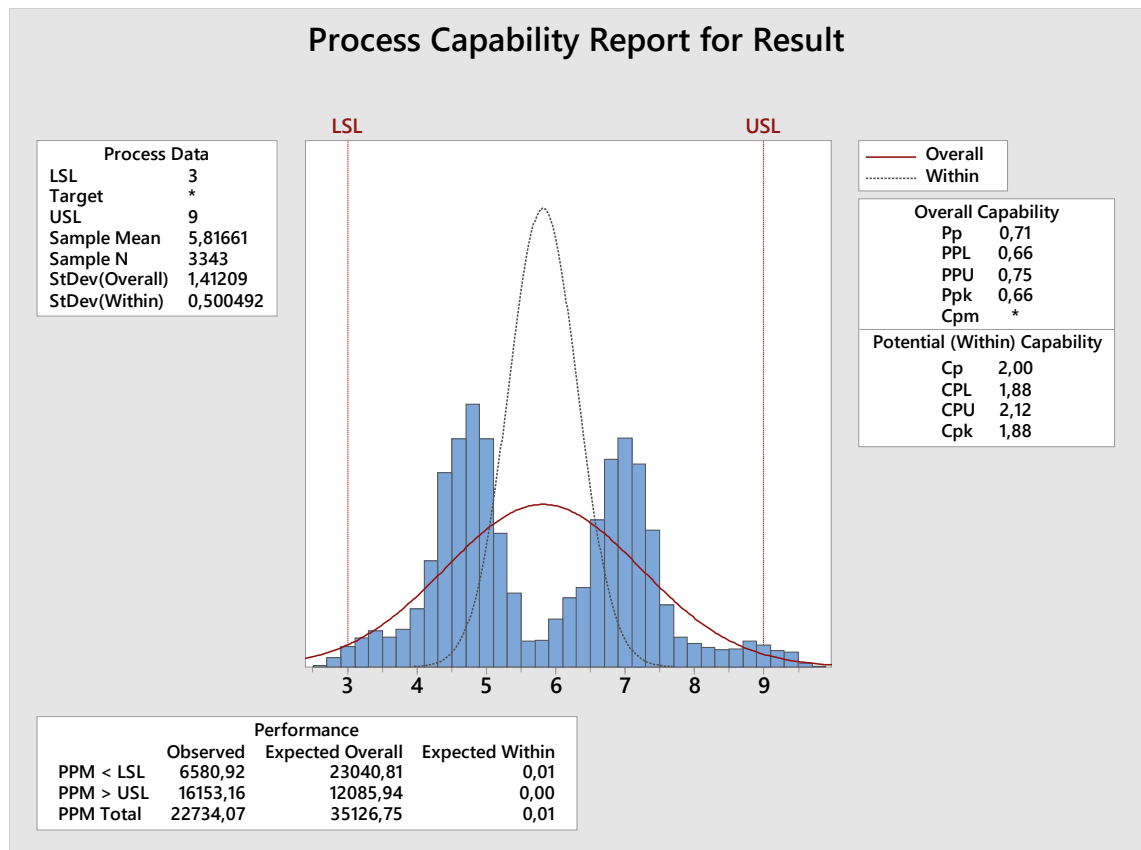
Mittauksen lineaarisuus testataan mittaamalla menetelmän oikeellisuus vähintään kolmessa eri pisteessä, alarajalla, nominaali-arvolla ja ylärajalla. Validoitavan mittausmenetelmän tuloksista piirretään lineaariregressio referenssimittauksen arvojen kanssa ja mikäli sovituksen  $p \leq 0,05$ , mittaus on lineaarinen 95 % luottamustasolla. Mittaus voidaan olettaa lineaariseksi, jos mittaus täyttää oikeellisuusvaatimuksen jokaisessa pisteessä.

Mittausmenetelmän kehityksen ja validoinnin avulla ei voida aina luotettavasti osoittaa menetelmän validiutta pitkän aikavälin muuttujien osalta. Validoinnin yhteydessä tehtävä uusittavuustesti ei välttämättä kuvaa testin luotettavuutta ja kyvykkyyttä pitkällä aikavälillä. Tämän takia on seurattava menetelmän antamia tuloksia pitkällä aikavälillä muilla tilastollisilla keinoilla (esimerkiksi SPC) uusittavuustestin lisäksi. Tällöin datassa on mukana erien välinen, operaattorien välinen, mittalaitteista tai sen osista johtuva ja

muu satunnaisvaihtelu. Tämän tyyppinen validointi on tarpeen erityisesti tuhoavilla testeillä. Tässä validoinnissa ei tehdä uusittavuuden mittausta, koska kyseessä on ei-tuhoava testi.

Validointikriteerit asetetaan mittauksen kriittisyyden ja valmistusprosessin suorituskyvyn perusteella. Koska kyseessä on ei-kriittinen mittausta, ei validointikriteerien tarvitse olla tiukimmat mahdolliset.

Tutkitaan valmistusprosessin kyvykkyyttä Minitab Statistical software versio 17.1.0 kyvykkyyslaskennalla. Katso Kuvio 13. Minitab kyvykkyyslaskelmissa prosessin kyvykkyyttä kuvaa termi Ppk toisin kuin teoriaosassa mainittu termi Cpk, joka viittaa prosessin potentiaaliseen suorituskykyyn. (Minitab, 2013)



Kuvio 13 Tuotteen kokoonpanon kyvykkyys mitoilla 2 ja 3 arvioituna

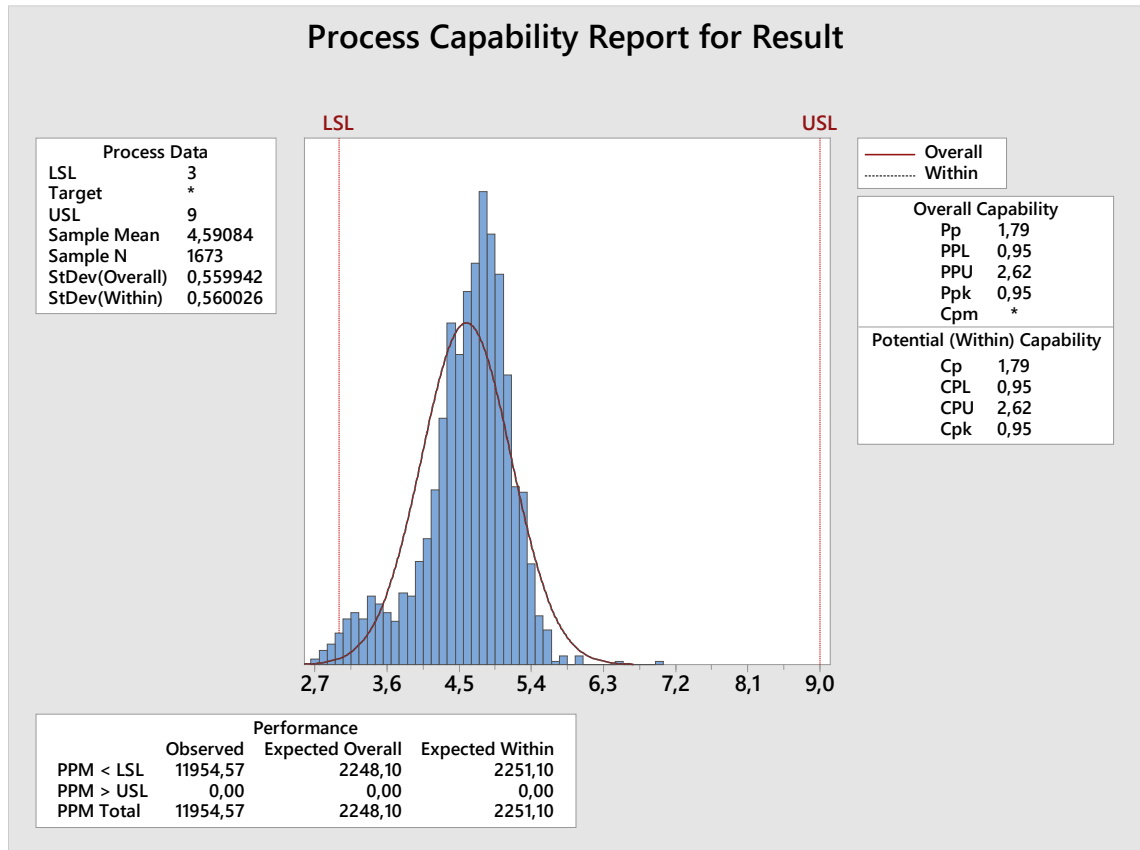
Tuotantokone 1 valmistusprosessin tavoitteena on valmistaa tuote, jossa mitat 2 ja 3 ovat noin 6 mm. Nähdään (Kuvio 13), että tuotteen valmistusprosessi ei ole normaalisti jakautunut ja on selvästi jakautunut kahteen aliprosessiin. Normaalijakaumaan perus-

tuvalta laskennalla prosessin kyvykkyyttä kuvaava Ppk on alle 1 (0,66), joten kyseinen prosessi tuottaa paljon hylkyä ja on epäkyvykäs. Cpk-arvo, joka kuvaa prosessin potentiaalia eli tilannetta, jossa mitat 2 ja 3 ovat jakautuneet normaalisti, on 1,88 (yli 1,67, Kuvio 14). Molempien aliprosessien tulokset vaikuttavat normaalisti jakautuneilta, mutta tulokset yhdistettyinä saadaan kaksihuippuinen jakauma. Alempi jakauma häntii alarajan ulkopuolelle ja taas ylempi jakauma häntii ylärajan ulkopuolelle.

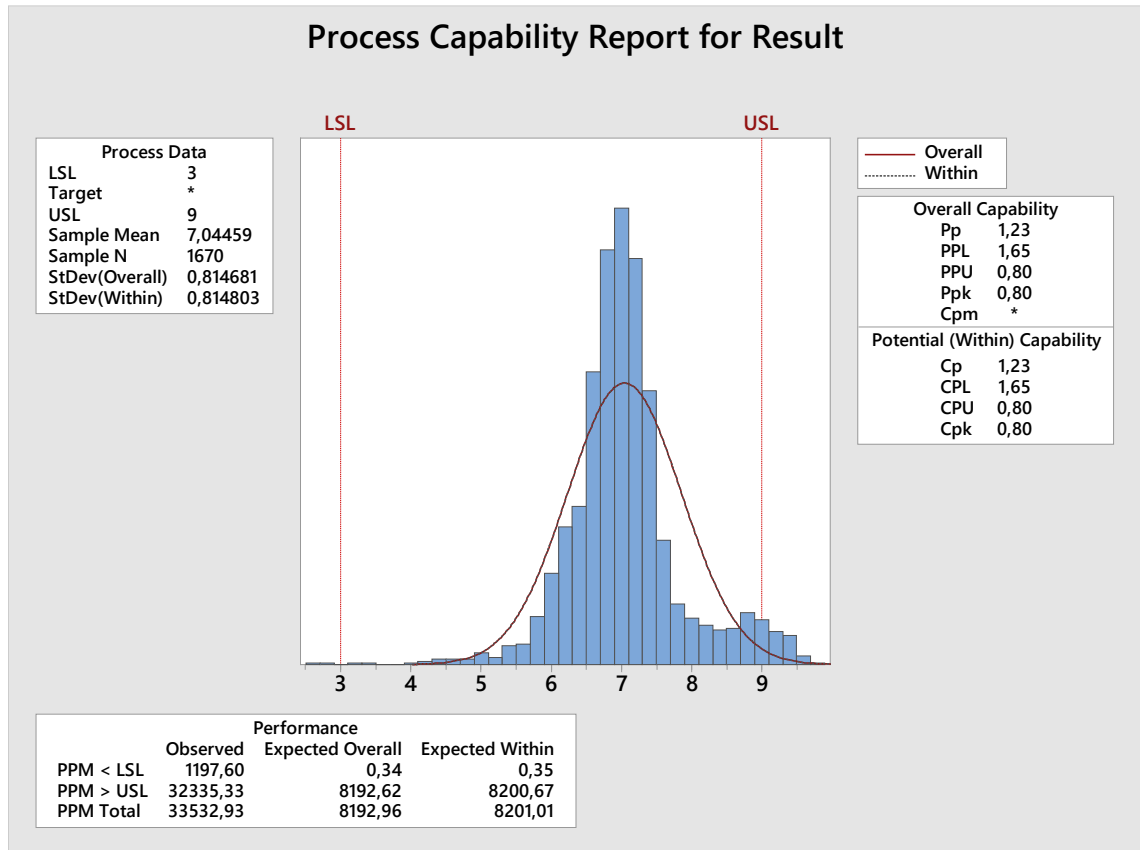
|        | Cpk  | Sigma level ( $\sigma$ ) | Process yield | Process defects (PPM) |
|--------|------|--------------------------|---------------|-----------------------|
|        | 0,33 | 1                        | 68,27 %       | 317311                |
|        | 0,67 | 2                        | 95,45 %       | 45500                 |
|        | 1,00 | 3                        | 99,73 %       | 2700                  |
| Target | 1,33 | 4                        | 99,99 %       | 63                    |
| Better | 1,67 | 5                        | 99,9999 %     | 1                     |
| Best   | 2,00 | 6                        | 99,9999998 %  | 0,002                 |

Kuvio 14 Prosessin suorituskyvyn vaikutus viallisten tuotteiden määrään (ISO/TS, 2014)

Tutkitaan aliprosesseja itsenäisinä prosesseina, joissa on mitta 2 ja mitta 3 omina prosesseina. Tutkimalla mitoille erilliset kyvykkyysanalyysit saadaan parempi kuva aliprosessien kyvykkyydestä. (Kuvio 15 ja Kuvio 16)



Kuvio 15 Kokoonpanoprosessin mitan 2 kyvykkyyyslaskenta kameralla K50 mitattuna



Kuvio 16 Kokoonpanoprosessin mitan 3 kyvykkyyslaskenta kameralla K51 mitattuna

Vaikka prosessi ei vaikuta täysin normaalisti jakautuneelta, voidaan olettaa, että mitaus noudattaa normaalia jakaumaa, joka on validoinnin kannalta oleellinen asia.

Molempien aliprosessien Ppk (Kuvio 15 ja Kuvio 16) ovat alle 1, joten validoinnissa on syytä käyttää normaalia tiukempaa vaatimusta validoinnille. Jos prosessi itsessään aiheuttaa paljon hajontaa tuloksiin, on mittausmenetelmän oltava hyvin kyvykäs, jotta prosessin ja mittauksen aiheuttama yhteinen hajonta ei kasva liian suureksi. On tärkeää, että menetelmän aiheuttama virhe toleranssialueesta ei saa olla liian suurta, kun prosessin aiheuttama vaihtelu toleranssin sisällä on suuri. Mikäli kyseessä olisi kriittinen valmistusprosessi mittojen 2 ja 3 suhteen, kyseinen kyvykkyys olisi vältettävä (Cpk vaatimus kriittiselle prosessille vähintään 1,33, mielellään 1,67) (ISO/TS, 2014).

Täten validoinnille voidaan asettaa seuraavat vaatimukset, katso Taulukko 5.

Taulukko 5 Validoinnille asetettavat vaatimukset yrityksen ohjeistuksesta

| <b>Validoinnin osa</b>                              | <b>Vaatus</b>  |
|---|--|
| <i>Mittauksen toistettavuuden virhe</i>             | $\leq 10\%$ toleranssista  |
| <i>Koko mittausmenetelmän toistettavuuden virhe</i> | $\leq 20\%$ toleranssista  |
| <i>Mittauksen oikeellisuus</i>                      | $\leq 5\%$ toleranssista   |
| <i>Mittauksen lineaarisuus</i>                      | $p \leq 0,05$ (validointimittausten ja referenssimittausten regressio) |

Näytemäärän laskennassa hyödynnetään koneen ylös ajossa saatua dataa. Kamera-mittaus kalibroidaan jokaisen koneen käynnistyksen yhteydessä. Taulukko 6 on koottu kalibroitimittausten tuloksia koneen ylösajoprosessin ajalta.

Taulukko 6 Kalibroititulkin tuloksia tuotantokoneen 2 kameroiden kalibroinneista

|                     | <b>K50 (mm)</b> | <b>K51 (mm)</b> |
|---------------------|-----------------|-----------------|
| 1                   | 2,985189        | 3,014018        |
| 2                   | 2,994623        | 3,007732        |
| 3                   | 2,984378        | 3,001656        |
| 4                   | 2,995452        | 3,004821        |
| 5                   | 2,99135         | 3,004814        |
| 6                   | 2,994969        | 3,003508        |
| 7                   | 2,991347        | 3,008613        |
| 8                   | 2,990998        | 3,009386        |
| 9                   | 2,992782        | 3,008877        |
| <i>Keskiarvo</i>    | 2,991232        | 3,007047        |
| <i>Keskihajonta</i> | 0,00402         | 0,003739        |
| <i>RSD - %</i>      | 0,13 %          | 0,12 %          |

Koska teräksinen kalibroitikappale on helpompi mitata, kuin tuotteet, joiden visuaalisuus ja valon heijastavuus vaihtelee, jonka seurauksena mittauksen hajonta kasvaa, käytetään näytemäärä laskennassa 10 kertaista todellisen tulkin hajontaa nähden eli 0,04 mm. Testillä haetaan 0,1 mm eroa nollahypoteesista. Laskenta tehdään 95 % luottamustasolla käyttäen Minitab 17 Statistical Software 1-Sample t-test näytemäärän laskuria. (Kuvio 17)

## Power and Sample Size

### 1-Sample t Test

Testing mean = null (versus  $\neq$  null)  
 Calculating power for mean = null + difference  
 $\alpha = 0,05$  Assumed standard deviation = 0,04

| Difference | Sample Size | Target Power | Actual Power |
|------------|-------------|--------------|--------------|
| 0,1        | 4           | 0,80         | 0,898606     |
| 0,1        | 4           | 0,85         | 0,898606     |
| 0,1        | 5           | 0,90         | 0,981731     |
| 0,1        | 5           | 0,95         | 0,981731     |

### Kuvio 17 Validointimittausten näytemäärälaskenta

Nähdään (Kuvio 17), että kun testin tehon halutaan olevan vähintään 95 %, käytetään näytemääränä 5 rinnakkaista mittausta / näyte. Tämän perusteella mittausten näytemääräksi valitaan vähintään 5 rinnakkaismittausta.

### 5.1 Mittauksen toistettavuus

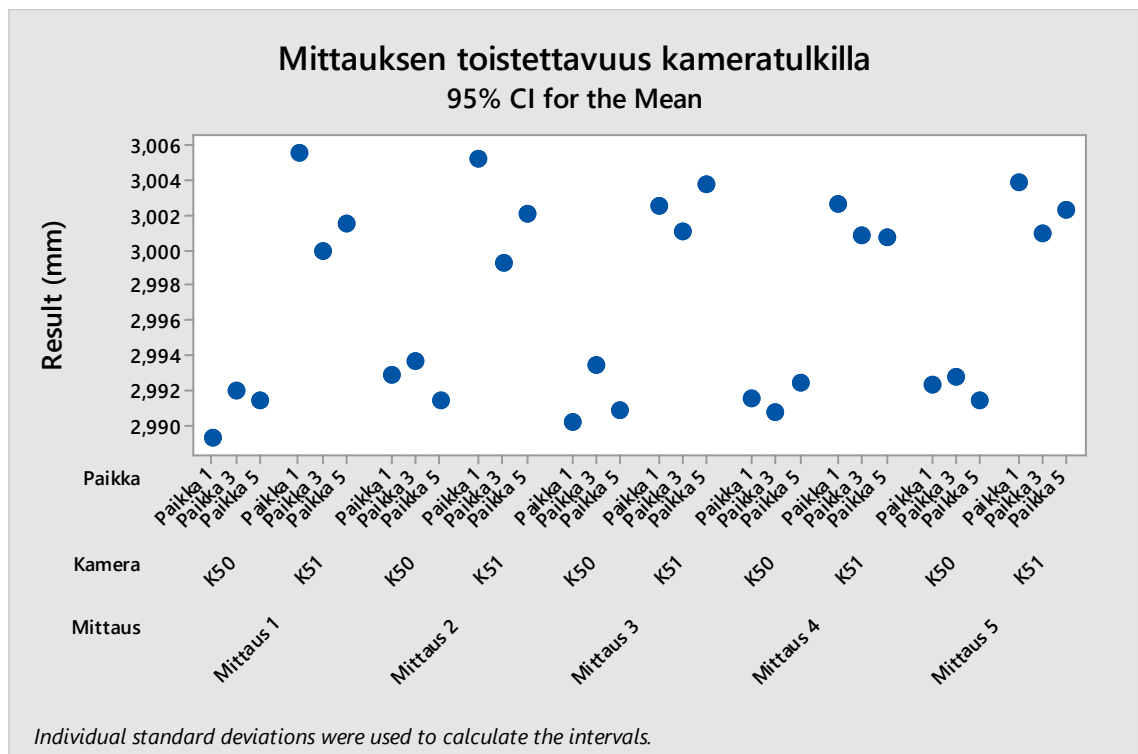
Mittauksen toistettavuuden arviointiin käytetään kalibrointitulkkia ja kolmea näytettä 1, 3 ja 5 (Taulukko 4). Tuotantokoneen mittauksessa on kuusi erillistä paikkaa paikat 1-6, joissa kaikissa tutkitaan oikeellisuus jokaisella näytteellä (pois lukien kameratulkki, jota ei ole teknisesti mahdollista mitata paikoissa 2, 4 ja 6).

Mittauksia suoritettiin 5 mittausta per paikka sekä tulkillä että kolmella näytteellä (1, 3 ja 5). Tulkin tulokset (Taulukko 7 ja Kuvio 18) ja näytteiden tulokset (Taulukko 8, Taulukko 9 ja Taulukko 10 ja Kuvio 19).

Taulukko 7 Mittauksen toistettavuuden virhe kameratulkillla

| Kuvauspaikka | Näyte 1 | Keskiarvo<br>X (mm) | Keskihajonta<br>$\sigma$ (mm) | $6 \times \sigma$<br>(mm) | TOL<br>(9 mm –<br>3 mm) | Virhe (%)<br>( $6 \times \sigma$ )/TOL) |
|--------------|---------|---------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------|---|
| Paikka 1     | K50     | 2,991               | 0,001488                      | 0,008926                  | 6                       | 0,15 %                                  |
| Paikka 3     | K50     | 2,993               | 0,001189                      | 0,007132                  | 6                       | 0,12 %                                  |
| Paikka 5     | K50     | 2,992               | 0,000576                      | 0,003457                  | 6                       | 0,06 %                                  |
| Paikka 1     | K51     | 3,004               | 0,00141                       | 0,008458                  | 6                       | 0,14 %                                  |
| Paikka 3     | K51     | 3,000               | 0,000783                      | 0,004698                  | 6                       | 0,08 %                                  |
| Paikka 5     | K51     | 3,002               | 0,001145                      | 0,006873                  | 6                       | 0,11 %                                  |

Tuloksista (Taulukko 7) laskettu virhe on suurimmillaan 0,15 %. Hajonta on todella pientä toleranssin sisällä eikä mittauspaikalla ole vaikutusta hajontaan tai keskiarvotulokseen. Yksittäistulosten hajontaa on kuvattu eri mittausten välillä, Kuvio 18. Kuviossa on kaikki tulkillla tehdyt yksittäismittaukset.



Kuvio 18 Mittauksen toistettavuus yksittäismittaukset kameratulkillla

Tulokset (Kuvio 18) ovat yksittäistuloksia, joten kuviossa ei näy rinnakkaismittauksista kuvaajaan piirtyvää hajontaa. Kuvioista nähdään selkeästi, että tulkin eri päät (K50 ja



K51) antavat eri tulostasoa, kuten kuuluukin. Tulkin kalibrointitodistuksen mukaan toinen pää on 2,99 mm ja toinen pää on 3,00 mm. Mittaus on arvostelukykyinen, sillä se pystyy havaitsemaan kalibroinnissa todetun 0,01 mm eron kalibrointitulkin päiden eri mitoissa.

Kamera K50 on kuvannut jokaisessa mittauksessa näytteen 1 mittaa 2 ja kamera K51 mittaa 3, katso Taulukko 8. Mitat 2 ja 3 eivät ole toistensa rinnakkaisia näytteitä, vaikka osalla näytteistä mitat saattavat olla lähellä toisiaan. Näyte on asetettu paikkaan 1, näytteestä on otettu 5 mittaa molemmilla kameroilla. Tämän jälkeen näyte on siirretty paikkaan 2 ja mittaus on toistettu vastaavalla tavalla myös paikoissa 3-6. Taulukko 8 on laskettu paikkakohtaiset keskiarvot, keskihajonnat, 6 sigman raja sekä toistettavuuden virhe. On koostettu (Taulukko 9 ja Taulukko 10) näytteiden 3 ja 5 vastaavat mitaukset.

Taulukko 8 Mittauksen toistettavuuden virhe Näytteellä 1

| Kuvauspaikka | Kamera | Keskiarvo X (mm) | Keskihajonta $\sigma$ (mm) | 6 x $\sigma$ (mm) | TOL (9 mm – 3 mm) | Virhe (%) ( $6^* \sigma$ )/TOL) |
|--------------|--------|------------------|----------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|
| Paikka 1     | K50    | 2,912            | 0,001517                   | 0,009099          | 6                 | 0,15 %                          |
| Paikka 2     | K50    | 2,907            | 0,001225                   | 0,007348          | 6                 | 0,12 %                          |
| Paikka 3     | K50    | 2,920            | 0,001304                   | 0,007823          | 6                 | 0,13 %                          |
| Paikka 4     | K50    | 2,921            | 0,000894                   | 0,005367          | 6                 | 0,09 %                          |
| Paikka 5     | K50    | 2,926            | 0,000548                   | 0,003286          | 6                 | 0,05 %                          |
| Paikka 6     | K50    | 2,915            | 0,000894                   | 0,005367          | 6                 | 0,09 %                          |
| Paikka 1     | K51    | 8,966            | 0,001517                   | 0,009099          | 6                 | 0,15 %                          |
| Paikka 2     | K51    | 8,997            | 0,001304                   | 0,007823          | 6                 | 0,13 %                          |
| Paikka 3     | K51    | 8,996            | 0                          | 0                 | 6                 | 0,00 %                          |
| Paikka 4     | K51    | 8,997            | 0,001304                   | 0,007823          | 6                 | 0,13 %                          |
| Paikka 5     | K51    | 8,994            | 0,002387                   | 0,014325          | 6                 | 0,24 %                          |
| Paikka 6     | K51    | 8,995            | 0,001517                   | 0,009099          | 6                 | 0,15 %                          |

Taulukko 9 Mittauksen toistettavuuden virhe Näytteellä 3

| Kuvauspaikka | Kamera | Keskiarvo X (mm) | Keskihajonta $\sigma$ (mm) | $6 \times \sigma$ (mm) | TOL (9 mm – 3 mm) | Virhe (%) ( $6^* \sigma$ )/TOL) |
|--------------|--------|------------------|----------------------------|------------------------|-------------------|---------------------------------|
| Paikka 1     | K50    | 3,054            | 0,000447                   | 0,002683               | 6                 | 0,04 %                          |
| Paikka 2     | K50    | 3,059            | 0,000894                   | 0,005367               | 6                 | 0,09 %                          |
| Paikka 3     | K50    | 3,062            | 0,001414                   | 0,008485               | 6                 | 0,14 %                          |
| Paikka 4     | K50    | 3,058            | 0,000707                   | 0,004243               | 6                 | 0,07 %                          |
| Paikka 5     | K50    | 3,032            | 0,000447                   | 0,002683               | 6                 | 0,04 %                          |
| Paikka 6     | K50    | 3,062            | 0,003362                   | 0,020169               | 6                 | 0,34 %                          |
| Paikka 1     | K51    | 8,543            | 0,000894                   | 0,005367               | 6                 | 0,09 %                          |
| Paikka 2     | K51    | 8,530            | 0,000837                   | 0,00502                | 6                 | 0,08 %                          |
| Paikka 3     | K51    | 8,540            | 0,000837                   | 0,00502                | 6                 | 0,08 %                          |
| Paikka 4     | K51    | 8,530            | 0,001095                   | 0,006573               | 6                 | 0,11 %                          |
| Paikka 5     | K51    | 8,546            | 0,000707                   | 0,004243               | 6                 | 0,07 %                          |
| Paikka 6     | K51    | 8,547            | 0,001871                   | 0,011225               | 6                 | 0,19 %                          |

Taulukko 10 Mittauksen toistettavuuden virhe Näytteellä 5

| Kuvauspaikka | Kamera | Keskiarvo X (mm) | Keskihajonta $\sigma$ (mm) | $6 \times \sigma$ (mm) | TOL (9 mm – 3 mm) | Virhe (%) ( $6^* \sigma$ )/TOL) |
|--------------|--------|------------------|----------------------------|------------------------|-------------------|---------------------------------|
| Paikka 1     | K50    | 3,197            | 0,000707                   | 0,004243               | 6                 | 0,07 %                          |
| Paikka 2     | K50    | 3,190            | 0,000447                   | 0,002683               | 6                 | 0,04 %                          |
| Paikka 3     | K50    | 3,184            | 0,000548                   | 0,003286               | 6                 | 0,05 %                          |
| Paikka 4     | K50    | 3,200            | 0,000548                   | 0,003286               | 6                 | 0,05 %                          |
| Paikka 5     | K50    | 3,183            | 0,000548                   | 0,003286               | 6                 | 0,05 %                          |
| Paikka 6     | K50    | 3,194            | 0,000894                   | 0,005367               | 6                 | 0,09 %                          |
| Paikka 1     | K51    | 8,911            | 0,001817                   | 0,0109                 | 6                 | 0,18 %                          |
| Paikka 2     | K51    | 8,845            | 0,001225                   | 0,007348               | 6                 | 0,12 %                          |
| Paikka 3     | K51    | 8,843            | 0,001414                   | 0,008485               | 6                 | 0,14 %                          |
| Paikka 4     | K51    | 8,895            | 0,002408                   | 0,01445                | 6                 | 0,24 %                          |
| Paikka 5     | K51    | 8,901            | 0,000837                   | 0,00502                | 6                 | 0,08 %                          |
| Paikka 6     | K51    | 8,861            | 0,000894                   | 0,005367               | 6                 | 0,09 %                          |

Tuloksista laskettu virhe näytteillä 1, 3 ja 5 (Taulukko 8, Taulukko 9 ja Taulukko 10) on suurimmillaan 0,34 %. Hajonta on todella pientä toleranssin sisällä eikä mittauspaikalla vaikuta olevan vaikutusta hajontaan tai keskiarvotulokseen. Yksittäistulosten hajontaa pyritään visuaalisesti saamaan esiin piirtämällä tuloksista Boxplot-kuvaaja, Kuvio 19.



Kuvio 19 Mittauksen toistettavuus yksittäismittaukset Näytteillä 1, 3 ja 5

Yksittäistulokset ovat paikasta ja mittauksesta riippumatta toistettavia, sillä kuvaajassa rinnakkaistulosten hajonta näkyy vain osalla tuloksista hieman paksumpana palkkina (mm. näyte 1, K51, paikka 5) (Kuvio 19). Kameramittaus on toistettava niin tuotetta jäljittelevällä tulkilla kuin oikeilla tuotteilla kaikissa mittauspaikoissa 1-6 koko tuotteen mittojen 1, 2 ja 3 toleranssialueella, joita näytteet 1,3 ja 5 edustavat.

## 5.2 Koko mittausmenetelmän toistettavuus

Kameroiden koko mittamenetelmän toistettavuutta mitattiin kuudella referenssinäytteellä 2, 4, 7, 8, 9 ja 10 (Taulukko 4), jotka edustavat mitan 1 vaihtelua mittauksen rajoilla 37 mm – 40 mm ja molempia visuaalisesti hieman poikkeavia materiaaleja 2. Koska mita 1 näyte 5 (mita 1 toleranssin ääri rajoilla) oli haastavaa saada mahtumaan mittausalueeseen mittauksen toistettavuuden määrittämisessä, päädyttiin mittauksissa käyttämään näytteitä, joissa mita 1 pituus oli maksimissaan noin 40 mm. Koko mittamenetelmän toistettavuuteen kuuluu tässä mittauksessa eri paikat (kamerakuljettimen paikat 1-6), eri mittaukset (6 mittausta, jokaisella kerralla näyte asetettu manuaalisesti uudelleen, joka on worst case verrattuna koneen tekemään aseteluun nähden) ja mittaukset tehty kahdella eri kameralla (K50 ja K51). Kamerakuljettimen 6 eri paikan seurauksena rinnakkaismittausten määrä koko mittausmenetelmän toistettavuuden laskennassa on 6 eli yksi mittaus jokaisessa kamerakuljettimen paikassa.

Jokaisella näytteellä mitataan mita 2 ja 3. Mita 2 on mitattu paikoissa 1, 2 ja 3 kameralla K50 ja paikoissa 4, 5 ja 6 kameralla K51, mita 3 kameralla K51 paikoissa 1, 2 ja 3 ja paikoissa 4, 5 ja 6 kameralla K50, Taulukko 11.

Taulukko 11 Koko mittamenetelmän toistettavuuden yhteenveto

| <b>Näyte ja mita</b> | <b>Keskiarvo<br/>X (mm)</b> | <b>Keskihajonta<br/><math>\sigma</math> (mm)</b> | <b>6 x <math>\sigma</math><br/>(mm)</b> | <b>TOL<br/>(9 mm – 3 mm)</b> | <b>Virhe (%)<br/>(6* <math>\sigma</math>)/TOL)</b> |
|----------------------|-----------------------------|--|---|------------------------------|--|
| Näyte 2 mita 2       | 5,795                       | 0,028  | 0,169313                                | 6                            | 2,82 %   |
| Näyte 2 mita 3       | 5,711                       | 0,051  | 0,307414                                | 6                            | 5,12 %   |
| Näyte 4 mita 2       | 6,230                       | 0,026  | 0,153487                                | 6                            | 2,56 %   |
| Näyte 4 mita 3       | 6,026                       | 0,057  | 0,339823                                | 6                            | 5,66 %   |
| Näyte 7 mita 2       | 2,855                       | 0,013  | 0,079727                                | 6                            | 1,33 %   |
| Näyte 7 mita 3       | 9,472                       | 0,028  | 0,170115                                | 6                            | 2,84 %   |
| Näyte 8 mita 2       | 6,421                       | 0,041  | 0,243416                                | 6                            | 4,06 %   |
| Näyte 8 mita 3       | 6,819                       | 0,035  | 0,212756                                | 6                            | 3,55 %   |
| Näyte 9 mita 2       | 3,180                       | 0,013  | 0,076525                                | 6                            | 1,28 %   |
| Näyte 9 mita 3       | 8,687                       | 0,024  | 0,144437                                | 6                            | 2,41 %   |
| Näyte 10 mita 2      | 6,130                       | 0,040  | 0,24029                                 | 6                            | 4,00 %   |
| Näyte 10 mita 3      | 6,179                       | 0,015  | 0,089432                                | 6                            | 1,49 %   |

Tuloksista laskettu virhe on suurimmillaan 5,66 % (näyte 4 mitta 3). Hajonta on kohtuullisen pientä toleranssin sisällä eikä mittauspaikalla vaikuta olevan vaikutusta hajontaan tai keskiarvotulokseen. Yksittäistulokset ovat paikasta ja mittauksesta riippumatta toistettavia (Taulukko 11). Yksittäistulosten hajontaa pyritään visuaalisesti saamaan esiin piirtämällä tuloksista Boxplot-kuvaaja, Kuvio 20.



Kuvio 20 Koko mittausmenetelmän toistettavuus näytteillä 2, 4, 7, 8, 9 ja 10

Nähdään (Kuvio 20), että yksittäisten tulosten hajonta on suurempaa kuin mittauksen toistettavuusmittauksissa, joka on oletettavaa. Mittausten välinen hajonta nähdään hieman suurempina palkkeina, kuin mittauksen toistettavuus mittauksissa (Kuvio 19).

Mittauksissa oli käytössä kaksi toisistaan visuaalisesti poikkeavaa materiaalia 2. Tuloksista (Taulukko 11) nähdään, että näytteet 2 ja 4 (kirkas materiaali 2) antavat saman suuruista virhettä kuin näytteet 7-10 (samea materiaali 2), joten voidaan sanoa, ettei materiaalin 2 visuaaliset ominaisuudet vaikuta mittaukseen.

### 5.3 Valomäärän vaikutus mittaustulokseen

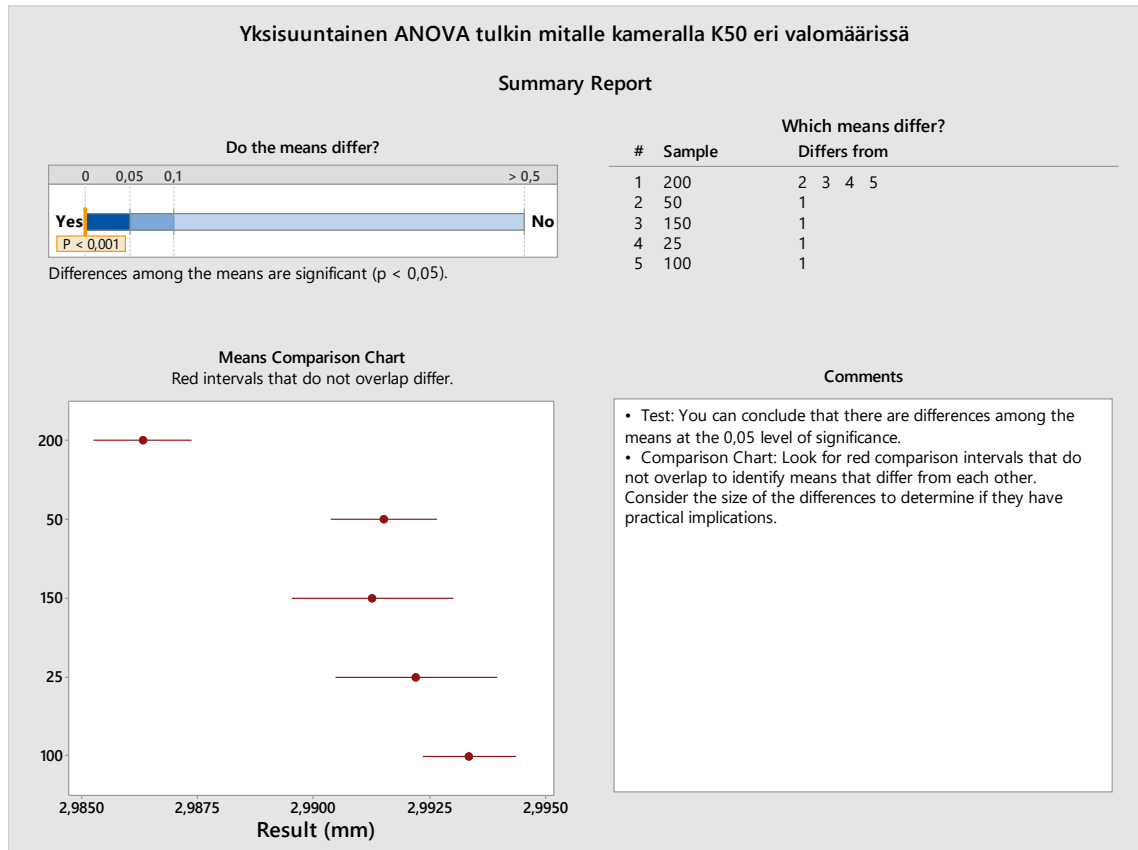
Kuvausvalon määrää muutettiin kameran K51 kuvausvalon valotusta säätävän toimilaitteen arvoja pienentämällä (valoa himmentämällä) ja kasvattamalla (valoa kirkastamalla). Toimilaitteen muutokset vaikuttavat lähtökohtaisesti kameran K51 valoon, mutta myös hieman kameran K50 valoon (valomäärän kameran K51 alla mitattiin valomittarilla kokonaisvalotehon määrittämiseksi). Toimilaitteen oletusasetus on 150 ja toimilaitetta voidaan säätää välillä 1-400. Arvolla 1 (himmeä) kamera ei löydä kuvattavaa näytettä tai tulkkia. Arvolla 25 kamera löytää tulkin, mutta vasta arvolla 75 kuvattavan näytteen. Arvolla 200 kuva on selvästi ylivalottunut, mutta kamera löytää sekä kuvattavan näytteen että tulkin. Tätä suuremmilla arvoilla valotus on liian suuri, jolloin kamera ei tunnista kuvattavaa näytettä tai tulkkia. Taulukko 2 Kaikilla eri himmennyksillä on laskettu mittauksen toistettavuuden virhe. Tulkkia ja näytettä mitattiin 5 kertaa jokaisella eri valotusarvolla. Yhteenveto tuloksista, katso Taulukko 12.

Taulukko 12 Himmennyksen vaikutus mittaukseen toistettavuuden virheeseen

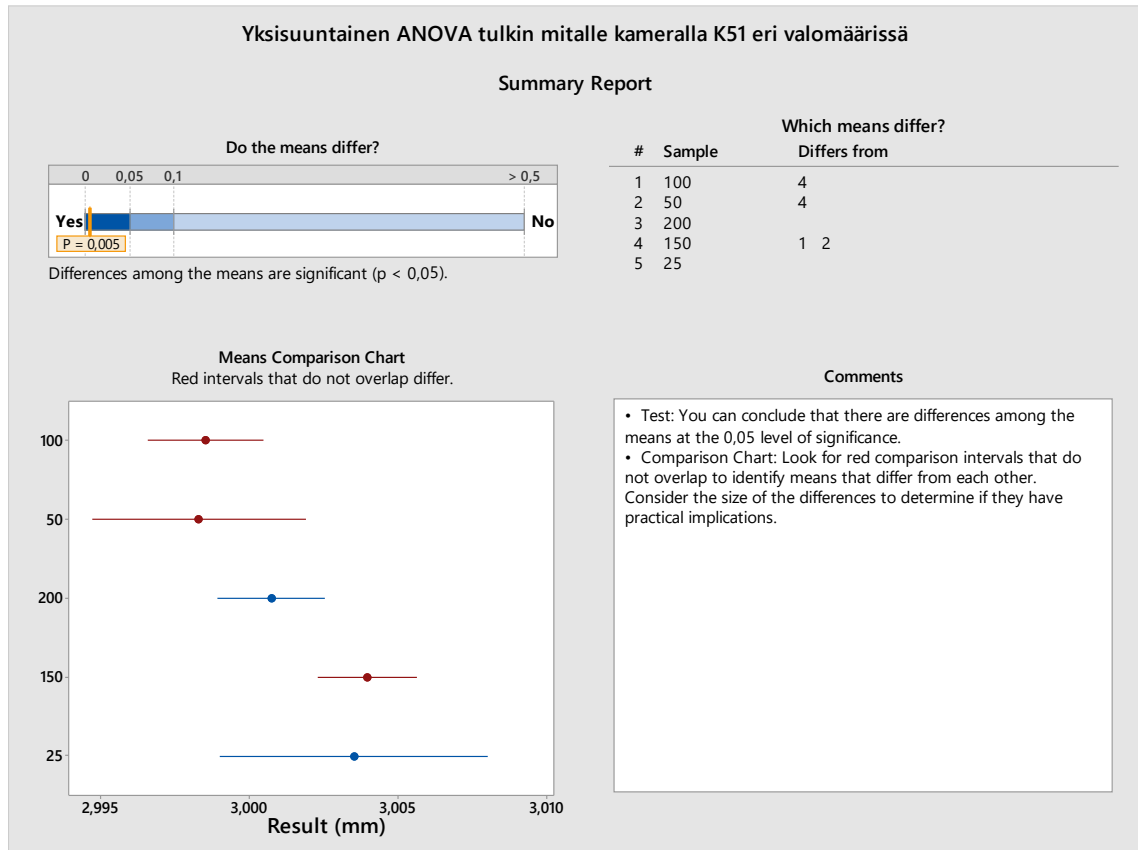
| Näyte  | Kamera (mm) | Keskiarvo $\bar{X}$ (mm) | Keskihajonta $\sigma$ (mm) | $6 \times \sigma$ (mm) | TOL (9 mm – 3 mm) | Virhe (%) ( $6 \times \sigma$ )/TOL) |
|--------|-------------|--------------------------|----------------------------|------------------------|-------------------|--------------------------------------|
| Tulkki | K50         | 2,9909                   | 0,00268                    | 0,01607                | 6                 | 0,27 %                               |
| Tulkki | K51         | 3,0010                   | 0,00322                    | 0,01930                | 6                 | 0,32 %                               |
| Näyte  | K50         | 5,940                    | 0,00274                    | 0,01645                | 6                 | 0,27 %                               |
| Näyte  | K51         | 6,271                    | 0,00268                    | 0,01606                | 6                 | 0,27 %                               |

Eri valoissuoksissa on yhdistetty (toimilaitteen arvo tulkilla 25-200 ja näytteellä 75-200) tehdyt mittaustulokset, katso Taulukko 12. Taulukosta nähdään, että valotuksen aiheuttama virhe mittauksessa on pieni.

Minitab-sovelluksella on tehty 1-suuntainen ANOVA (variانسianalyysi), jossa on tutkittu antaako eri valotusarvo eri tulosta tulkin mittaustulokseen kameroilla K50 ja K51, Kuvio 21 ja Kuvio 22.



Kuvio 21 Kuvausvalon vaikutus tulkin mittaustulokseen kameralla K50



Kuvio 22 Kuvausvalon vaikutus tulkin mittaukseen kameralla K51

Nähdään (Kuvio 21), että kuvausvalon arvolla 200 saadaan muista tuloksista poikkeava tulostaso (keskiarvo poikkeaa tilastollisesti 95 % luottamustasolla), mutta hajonta on saman suuruista kuin muilla valotusarvoilla. Kameravalotusarvon muutos pitäisi erityisesti näkyä K51 kameran tuloksissa. Nähdään (Kuvio 22), että tuloksissa on hieman poikkeavuutta tilastollisesti toisistaan 95 % luottamustasolla. Tuloksista (Taulukko 12) voidaan kuitenkin päätellä, että kuvausvalon vaikutus tulokseen on erittäin pieni, jonka takia tilastollisella eroavaisuudella ei ole merkitystä käytännössä. Näyte-mittausten virhe on samaa suuruusluokkaa kuin tulkin, joten ei ole tarvetta tutkia tilastollista eroa näytteen mittauksissa.

Mittaus on robusti kuvausvalon suhteen, mikäli toimilaitteen antamaa valoa on riittävästi mittauksen suorittamiseksi. Tulkki toimii hämärämmässä valoisuudessa kuin mitattava tuote, joten laitteen kalibrointi menee läpi, vaikka tuotteiden mittauksessa syntyisi ylimääräistä hylkyä toimilaitteen aiheuttamien hämärien olosuhteiden seurauksena. Hämäryys ei aiheuta laaturiskiä (mittaustulos ei muutu hämärässä) eli tilannetta että huono tuote hyväksytään, vaan aiheuttaa ainoastaan ylimääräistä hukkaa (hyviä tuot-



teita hylätään). Ideaalitulanteessa tulkki on kriittisempi valonmäärän suhteen mittauksessa, jotta koneen kalibrointi ei onnistu tulkillä tuotteen mittauksen kannalta liian hämärässä tai kirkaassa valaistuksessa aiheuttaen tuotehylyriskin kasvua.

Ympäriöivän valon vaikutusta mittaukseen ei tutkittu, sillä kameramittaus tapahtuu suljetussa tilassa ja voidaan olettaa, että ympäristön valolla ei ole vaikutusta mittaukseen.

#### 5.4 Mittauksen oikeellisuus ja lineaarisuus

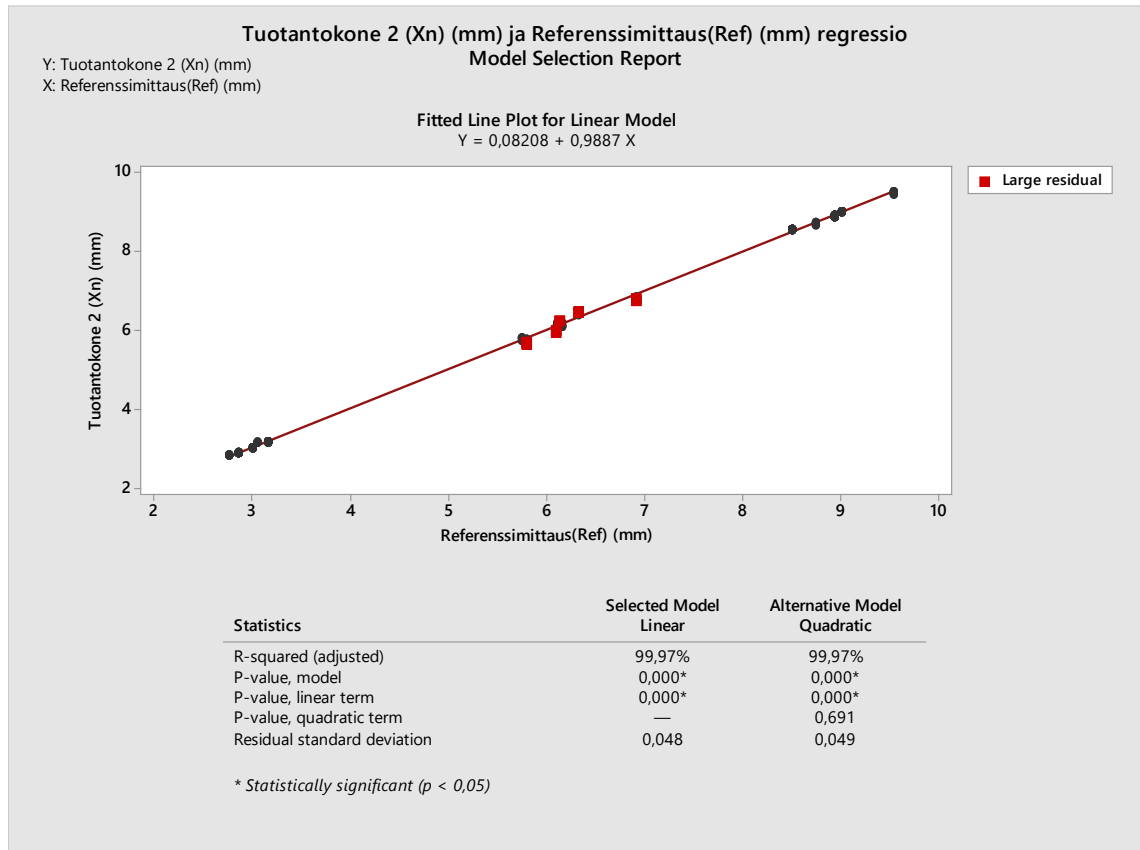
Mittauksen oikeellisuus laskettiin vertaamalla kolmen rinnakkaisen referenssianalyysillä mitatun tuloksen keskiarvoa kaikkien tuotantokone 2:lla tehtyjen mittausten keskiarvoon jokaisella näytteellä. Tuotantokone 2 otettujen rinnakkaismittausten määrä vaihtelee näytteestä riippuen. Näytteillä 1,3 ja 5 mittauksia on 30 (mittauksen toistettavuusmittaukset) ja näytteillä 2, 4, 7, 8, 9 ja 10 mittauksia on 6 (koko mittausmenetelmän toistettavuus). Valomäärämittaustuloksia ei ole otettu mukaan laskuihin, Taulukko 13.

Taulukko 13 Mittauksen oikeellisuus yhteenveto

| Näyte | Mitta | Tulos Tuotantokone 2 (Xn) (mm) | Tulos Referenssi-analyysi (Ref) (mm) | Toleranssi (mm) | Mittauksen oikeellisuus (%) (Xn – Ref) / TOL |
|-------|-------|--------------------------------|--------------------------------------|-----------------|--|
| 1     | 2     | 2,912                          | 2,866                                | 6               | 0,75 %                                       |
| 2     | 2     | 5,795                          | 5,749                                | 6               | 0,75 %                                       |
| 3     | 2     | 3,054                          | 3,012                                | 6               | 0,70 %                                       |
| 4     | 2     | 6,230                          | 6,127                                | 6               | 1,71 %                                       |
| 5     | 2     | 3,197                          | 3,162                                | 6               | 0,58 %                                       |
| 7     | 2     | 2,855                          | 2,765                                | 6               | 1,50 %                                       |
| 8     | 2     | 6,421                          | 6,322                                | 6               | 1,65 %                                       |
| 9     | 2     | 3,180                          | 3,060                                | 6               | 2,00 %                                       |
| 10    | 2     | 6,130                          | 6,155                                | 6               | -0,42 %                                      |
| 1     | 3     | 8,966                          | 9,001                                | 6               | -0,58 %                                      |
| 2     | 3     | 5,711                          | 5,794                                | 6               | -1,39 %                                      |
| 3     | 3     | 8,543                          | 8,501                                | 6               | 0,71 %                                       |
| 4     | 3     | 6,026                          | 6,101                                | 6               | -1,25 %                                      |
| 5     | 3     | 8,911                          | 8,931                                | 6               | -0,32 %                                      |
| 7     | 3     | 9,472                          | 9,529                                | 6               | -0,96 %                                      |
| 8     | 3     | 6,819                          | 6,909                                | 6               | -1,51 %                                      |
| 9     | 3     | 8,687                          | 8,742                                | 6               | -0,93 %                                      |
| 10    | 3     | 6,179                          | 6,102                                | 6               | 1,28 %                                       |

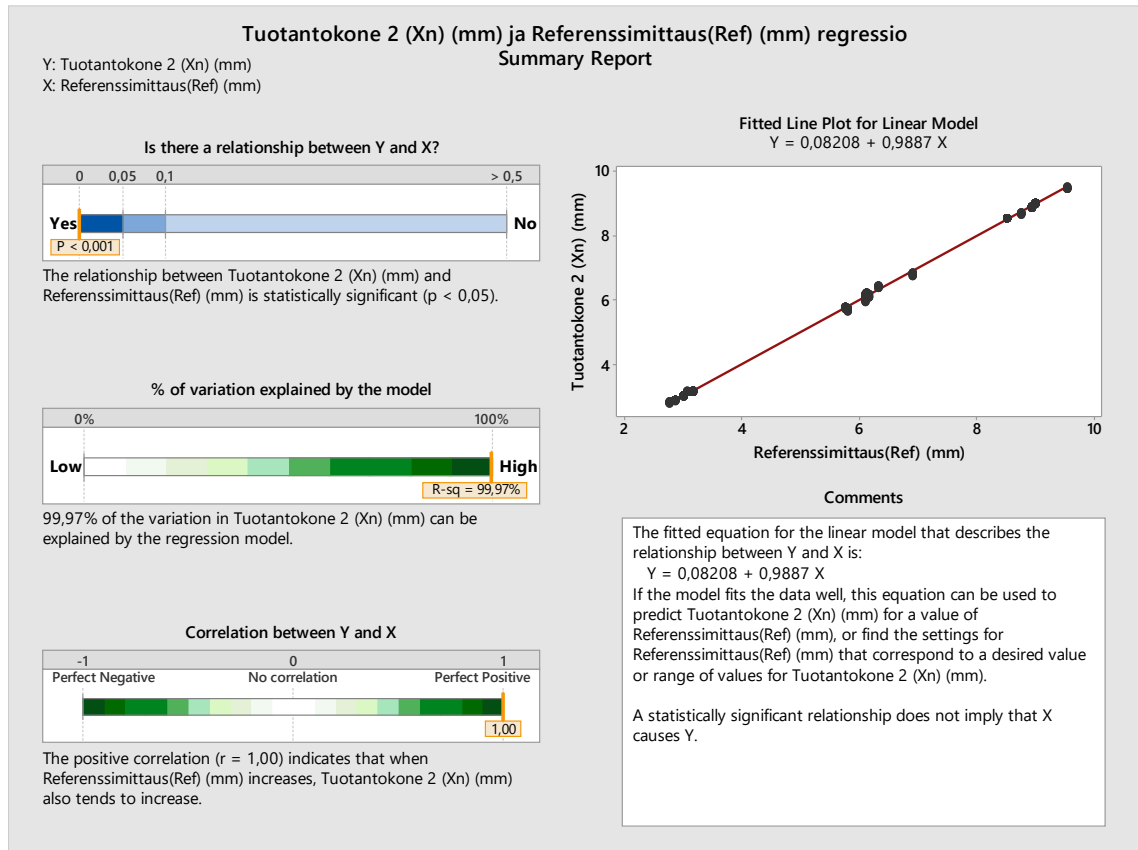
Nähdään (Taulukko 13), että mittauksen oikeellisuus täyttää tavoitteen < 5 % jokaisella näytteellä. Suurin poikkeama mittauksen oikeellisuudesta on näytteen 9 mitta 2, jonka ero on 2,00 %. Mittauksen oikeellisuus vaihtelee molemmilla puolilla 0 %, joten systemaattista virhettä (bias) mittausten välillä ei ole.

Mittauksen voidaan olettaa olevan lineaarinen, kun mittauksen oikeellisuus täyttää tavoitteen spesifikaation molemmissa päissä tutkimusaluetta. Tutkitaan lineaarisuutta vielä piirtämällä referenssimittausten ja tuotantokonemittausten regressio. Kuvio 23 ja Kuvio 24 on piirretty käyttäen kaikkia tuotantokoneella 2 saatuja tuloksia ja verraten niitä referenssi-analyysin keskiarvoon (3 rinnakkaista / näyte).



Kuvio 23 Mittauksen lineaarisuudenkuvaaja

Havaitaan (Kuvio 23), että kuvaaja malli kykenee selittämään 99,97 % tutkimusdatan vaihtelua. Suurinta vaihtelua on käyrän keskivaiheella (large residual), joka johtuu siitä, että kuvaajan keskivaiheen tulokset ovat koko mittausmenetelmän toistettavuus mittaustuksista, joissa havaittiin hieman suurempaa hajontaa.



Kuvio 24 Mittauksen lineaarisuusanalyysin selitteet

Nähdään (Kuvio 24), että 95 % luottamustasolla voidaan todeta, että kuvaaja on lineaarinen ( $p < 0,001$ ). Lineaarisuuden tavoitteena oli  $p < 0,05$  ja se täyttyy selvästi. Referenssianalyysin ja tuotantokoneen 2 mittausten korrelaatio on suoraan verrannollinen (perfect positive).

Voidaan sanoa, että mittaus on lineaarinen koko mittausalueella ja täten mittauksen oikeellisuus täyttyy koko spesifikaatioalueella validointivaatimusten mukaisesti. Kameranmittaus täyttää kaikki validoinnissa asetetut vaatimukset ja on arvostelukykyinen ja suorituskykyinen käyttötarkoituksessa.

## 6 JOHTOPÄÄTÖKSET KAMERAMITTAUKSEN VALIDISUUDESTA JA PROSESSIN OPTIMOIMISESTA

Prosessin yhteydessä tuotantokoneella 2 oleva kameramittaus täyttää validoinnin vaatimukset eli mittaus on arvostelukykyinen ja soveltuva käyttötarkoitukseen. Validoinnissa tutkittiin mittauksen toistettavuus, koko mittamenetelmä toistettavuus, oikeellisuus ja lineaarisuus. Lisäksi mittauksen robustisuutta arvioitini kahdella visuaalisesti poikkeavalla materiaalilla ja kuvausvalon määrällä. Materiaali tai valonmäärä eivät vaikuttaneet mittauksen suorituskykyyn eli mittaus on näiden suhteen robusti. Mittauksen käyttöä tulisi laajentaa mittaamaan tuotteen kriittinen ominaisuus mitta 1 100 % online-mittauksella.

Prosessin lähtömateriaalin 1 valmistuksessa syntyvällä fysikaalisella ominaisuudella A on vaikutusta hylkymääriin tuotantokoneilla 1 ja 2. Prosessin lähtömateriaalin 2 valmistuksessa syntyvällä fysikaalisella ominaisuudella A ei vaikuttaisi olevan merkitystä hylkymääriin. Materiaalin 1 ominaisuuden A optimoimisella on tutkimuksen mukaan vaikutusta tuotteiden mittojen 2 ja 3 hajonnan pienenemiseen.

Materiaalin 2 ominaisuudella B valmistettu materiaali toimii huonommin tuotantokoneella 1 aiheuttaen suurempaa hylkyä kuin tuotannossa normaalisti oleva materiaali. Ominaisuudella B ei ole vaikutusta tuotteen mittoihin 2 ja 3 eikä mittojen hajontaan.

Kasetin muutos 1 vaikuttaa suoraan mittoihin 2 ja 3. Muutoksen 1 optimointi tasaisi tulostasojen eroa mittoissa 2 ja 3, mutta ei vaikuta mittojen 2 ja 3 hajontaan. Optimointi kuitenkin nostaa prosessin suorituskykyä, sillä tulostaso optimoinnilla olisi lähempänä tavoitearvoa eli kauempana toleranssin rajoista. Optimoinnilla olisi suuri vaikutus hylkymääriin pitkällä aikavälillä. Tässä työssä hylkymäärien selvittämistä ei tehty, sillä valmistetut määrät muunnelluilla kaseteilla olivat niin pieniä.

Tuotantokone 2 ja koko tuotantolinja on valmis kvalifioinnin seuraavaan vaiheeseen prosessin suorituskyvyn kvalifiointiin (PPQ-ajoihin) tämän tutkimuksen perusteella.

## 7 LÄHTEET

- ASTM. (2014). Standard Practice for Use of the Terms Precision and Bias in ASTM Test Methods E177 - 14. *ASTM International*, 4-5.
- ASTM. (2017). Standard Guide for Measurement Systems Analysis (MSA) E2782 – 17. *ASTM International*, 1-4.
- FDA. (2011). Guidance for Industry - Process Validation: General Principles and Particles. *U.S. Food and Drug Administration*, 8-15.
- ISO. (2020). Sampling procedures for inspection by attributes — Part 2: Sampling plans indexed by limiting quality (LQ) for isolated lot inspection. *International Standardization Organization*.
- ISO/TS. (2014). ISO/TS 16775:2014(E) Packaging for terminally sterilized medical devices — Guidance on the application of ISO 11607-1 and ISO 11607-2 - Test method validation - Guidance for industry. *International Standardization Organization*, Annex Q.
- Minitab. (2013). Minitab Help 17.1.0. Minitab Inc.
- Toimeksiantaja. (2020). *Prosessivalidoinnin toimintaohje*.
- Zeus. (2013). *Validointi*. (Zeus Oy) Noudettu osoitteesta <http://www.zeus.fi/validointi.html>