

Opinnäytetyö (AMK)

Bio- ja elintarviketekniikan koulutusohjelma

Biotekniikka

2017

Linda Laiholahi

VASTA-AINEPINNOITUKSESSA KÄYTETTÄVÄN LETKUMATERIAALIN TESTAUS

Linda Laiholahi

VASTA-AINEPINNOITUKSESSA KÄYTETTÄVÄN LETKUMATERIAALIN TESTAUS

Opinnäytetyön lähtökohtana oli uuden vasta-aineliuoksen annosteluun käytettävän letkumateriaalin käyttöönotto Wallac Oy:n kemiantuotantoon kuuluvassa levyvalmistuksessa, joka tuottaa vasta-aineella pinnoitettuja mikrotiiterilevyjä. Uudella letkumateriaalilla annostellaan eri tavalla kuin käytössä olleella materiaalilla. Työn tarkoituksena oli todentaa testeillä uuden letkumateriaalin toimivuus käyttötarkoituksessaan uudella annostelutavalla.

Testaus suoritettiin kolmessa osassa. Työssä testattiin annosteluletkumateriaalin kemiallista kestävyyttä, tarkkuusannostelun toimivuutta sekä kolmella testierällä letkujen puhdistumista ja sitä, irtoaako letkumateriaalista vasta-aineliukseen yhdisteitä, jotka häiritsevät pinnoitetuilla levyillä tehtäviä määrityksiä.

Työ koostui testien suunnittelusta, suorituksesta ja raportoinnista sekä tiedonhankinnasta. Tietoa haettiin muoviletkujen valmistusprosessista ja letkumateriaalien ominaisuuksista. Työssä selvitettiin letkumateriaaleja ja erityisesti muovin pehmittimiä koskevaa EU-lainsäädäntöä. Esimerkiksi polyvinyylikloridiletkujen pehmentämiseen käytetään ihmisille lisääntymisvaarallisiksi luokiteltuja ftalaatteja. Pehmittimiin liittyvä riski ja mahdolliset rajoitukset vaikuttavat saatavilla oleviin letkumateriaaleihin.

Testauksen tulosten mukaan annosteluletkumateriaalin vaihto ja uusi annostelutapa eivät aiheuta tuotannollista riskiä tai tuotteen toimivuuteen liittyvää riskiä. Työssä esiintyneiden poikkeavien tulosten vuoksi testaamista on kuitenkin jatkettava ennen uuden annosteluletkumateriaalin käyttöönottoa.

ASIASANAT:

annostelu, diagnostiikka, ftalaatit, letkut, muovi

Linda Laiholahi

TESTING OF COATING TUBING MATERIAL USED IN DISPENSING ANTIBODY-CONTAINING SOLUTION

The incentive for this thesis was the introduction of the new coating tubing material used in the Coated Plate Manufacturing line at Wallac Oy. Coating tubing is used in dispensing antibody-containing solution into microtiter plates. The dispensing method with the new tubing material is different from the current way. The objective of this study was to verify the functionality of the new coating tubing material in its intended use with the new dispensing method.

The testing of the new material was conducted in three parts. The chemical resistance of the material was evaluated initially. The performance of the dispensing was verified. Finally, the functionality of the new coating tubing material was tested by manufacturing three test batches in order to prove that the current cleaning methods are sufficient and that the material does not contain any interfering substances or affect the quality of the product.

The study consisted of planning, performing and reporting the testing. In addition, information was sought on polymers, the plastic tube manufacturing process, and EU chemicals legislation. Phthalate esters used in, for example, polyvinyl chloride, have been shown to cause negative health effects such as reproductive toxicity. The restriction of phthalates and the risks linked to plasticizers influence the availability of different tubing materials.

According to the test results, the change of the coating tubing material and the dispensing method do not expose the production or the end user of the product to any risk. Non-conforming results were, however, obtained. Therefore, additional testing needs to be carried out prior to the introduction of the new coating tubing material.

KEYWORDS:

diagnostics, dispensing, phthalates, plastic, tubes

SISÄLTÖ

KÄYTETYT LYHENTEET TAI SANASTO	6
1 JOHDANTO	8
2 YRITYS	9
2.1 DELFIA®-teknologia	9
2.2 Reagenssivalmistus	10
3 LETKUNVALMISTUSPROSESSI	12
3.1 Ekstruusio	12
3.2 Letkumateriaalit	15
3.3 Muovin pehmittimet	19
4 LETKUMATERIAALEJA KOSKEVA LAINSÄÄDÄNTÖ	21
5 VASTA-AINELIUOKSEN ANNOSTELUSSA KÄYTETTÄVÄN LETKUMATERIAALIN VAATIMUKSET	23
5.1 Annostelutarkkuus	23
5.2 Puhdistuminen	24
5.3 Kestävyys ja kirkkaus	24
6 LETKUMATERIAALIN TESTAUS	27
6.1 Materiaalit	27
6.2 Kemiallisen kestävyden testaus upotuskokeella	28
6.3 Tarkkuusannostelun toimivuuden testaus	28
6.4 Letkumateriaalin soveltuvuuden ja puhdistumisen testaus	29
7 TULOKSET	35
7.1 Kemiallisen kestävyden testaus upotuskokeella	35
7.2 Tarkkuusannostelun toimivuuden testaus	35
7.3 Letkumateriaalin soveltuvuuden ja puhdistumisen testaus	36
8 LOPPUPÄÄTELMÄT	42
LÄHTEET	43

LIITTEET

Liite 1. Letkuissa käytettävien muovilaatujen ominaisuuksia.

KUVAT

Kuva 1. Ihmisen tyroksiinin (T4) kvantitatiivinen immunomääritys.	10
Kuva 2. Yksiruuviekstruuderin komponentit.	13
Kuva 3. Ekstruusiosprosessin prosessikaavio.	14
Kuva 4. Polyvinyylidikloridin (PVC) synteesi vinyylidikloridista.	16
Kuva 5. Matalatiheyksisen polyeteenin (PE-LD) ja korkeatiheyksisen polyeteenin (PE-HD) molekyyliarakenteet.	17
Kuva 6. Fluorimuovien molekyyliarakenteet.	18
Kuva 7. Analyytillä A suoritettujen annostelun prosessikaavio.	31
Kuva 8. Ensimmäisen analyytillä B suoritettujen annostelun prosessikaavio.	32
Kuva 9. Analyytillä B suoritettujen annostelun uusinnan prosessikaavio.	34

KUVIOT

Kuvio 1. Analyytin A homogeenisuusmääritystulokset ja hyväksymisvaatimus. Kuvaajan arvot eivät ole todellisia.	38
Kuvio 2. Analyytin B ensimmäisen testierän homogeenisuusmääritystulokset ja hyväksymisvaatimus. Kuvaajan arvot eivät ole todellisia.	39
Kuvio 3. Analyytin B uusintatestauksen homogeenisuusmääritystulokset ja hyväksymisvaatimus. Kuvaajan arvot eivät ole todellisia.	40

TAULUKOT

Taulukko 1. Näytteenoton periaate annostelutestissä.	29
Taulukko 2. Letkuissa käytettävien muovilaatujen ominaisuuksia.	45

KÄYTETYT LYHENTEET TAI SANASTO

Lyhenne	Lyhenteen selitys
BBP	Bentsyylibutyyliftalaatti
CLP-asetus	Engl. <i>Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures</i> , asetus kemikaalien luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta
DBP	Dibutyyliftalaatti
DEHA	Bis(2-etyyliheksyyli)adipaatti
DEHP	Di(2-etyyliheksyyli)ftalaatti
DINCH	Sykloheksaanin 1,2-dikarboksyylihapon di-isononyyliesteri
DPP	Dipentyyliftalaatti
ECHA	Engl. <i>European Chemicals Agency</i> , Euroopan kemikaalivirasto
ECTFE	Eteeniklooritrifluorieteeni
EP	Epoksi
ETFE	Eteenitetrafluorieteeni
FEP	Fluorinoitu etyleenipropyyleeni
IC	Engl. <i>inorganic carbon</i> , epäorgaaninen hiili
IgG	Immunoglobuliini G, vasta-aineluokka
IVD	<i>In vitro</i> -diagnostiikka, ihmiskehon ulkopuolella suoritettava tutkimus
MEK	Metyylietyyliketoni
PA	Polyamidi
PCTFE	Polyklooritrifluorieteeni
PE	Polyeteeni
PE-HD	Korkeatiheyksinen polyeteeni
PE-LD	Matalatiheyksinen polyeteeni
PET	Polyeteenitereftalaatti
PFA	Perfluorialkoksi
PIC-asetus	Engl. <i>Prior Informed Consent Regulation</i> , ilmoitettua ennakkosuostumusta koskeva asetus

POP	Engl. <i>persistent organic pollutant</i> , pysyvä orgaaninen yhdiste
PP	Polypropeeni
PS	Polystyreeni
PTFE	Polytetrafluorieteeni
PUR	Polyuretaani
PVC	Polyvinyylikloridi
PVDF	Polyvinyylideenifluoridi
REACH-asetus	Engl. <i>Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals</i> , asetus kemikaalien rekisteröinnistä, arvioinnista, lupamenetelyistä ja rajoituksista
SVHC	Engl. <i>substance of very high concern</i> , erityistä huolta aiheuttava aine
T4	Tyroksiini, kilpirauhasen erittämä hormoni
TC	Engl. <i>total carbon</i> , kokonaishiili
T_g	Lasipiste, lämpötila, jonka alapuolella polymeerin amorfiset osat ovat kovia ja lasimaisia
THF	Tetrahydrofuraani
TOC	Engl. <i>total organic carbon</i> , orgaaninen kokonaishiili
Tukes	Turvallisuus- ja kemikaalivirasto
UP	Tyydyttymätön polyesteri
VE	Vinyyliesteri

1 JOHDANTO

Useista erilaisista muoveista valmistettavia letkuja käytetään nesteiden ja kaasujen siirtoon. Muovimateriaalien hyviin ominaisuuksiin kuuluvat muun muassa helppo muovattavuus, keveys ja eristävyys. Muoviin voidaan seostaa prosessoitavuuden ja loppu-tuotteen ominaisuuksien parantamiseksi lisä- ja täyteaineita kuten stabilointiaineita ja pehmittimiä. Muovimateriaalilta vaadittavat fysikaaliset, mekaaniset, optiset ja sähköiset ominaisuudet sekä lämpöominaisuudet määräytyvät käyttötarkoituksen mukaan.

Opinnäytetyön toimeksiantaja Wallac Oy:ssä letkuja käytetään muun muassa vasta-ainepinnoituksessa, jossa mikrotiitterilevyjen kaivoihin annostellaan vasta-ainetta sisältävää liuosta. Tuotteen toimivuus edellyttää, että vasta-aineella pinnoitettu mikrotiitterilevy on homogeeninen ja riittävän vapaa häiritsevistä tekijöistä sekä sisältää tarpeeksi vasta-ainetta.

Yrityksen tuotantolinjoilla käytettiin vasta-aineliuoksen annosteluun yhtä letkumateriaalia, jonka rinnalle aiottiin ottaa käyttöön toinen materiaali. Uudella letkumateriaalilla annostellaan eri tavalla kuin käytössä olleella materiaalilla. Työn tavoitteena oli todentaa testauksella uuden letkumateriaalin toimivuus sille määritetyssä käyttötarkoituksessa uudella annostelutavalla. Testien avulla arvioitiin lisäksi, onko uudella letkumateriaalilla etuja käytössä olleeseen materiaaliin verrattuna. Testien suunnittelun, suorituksen ja raportoinnin ohella työhön sisältyi tiedonhankintaa.

Opinnäytetyön teoriaosuudessa käsitellään muoviletkujen valmistusprosessia ja letkumateriaaleja. Työssä selvitettiin letkumateriaaleja ja erityisesti muovin pehmittimiä koskevaa EU-lainsäädäntöä. Esimerkiksi polyvinylikloridiletkujen pehmentämiseen käytetään ihmisille lisääntymisvaarallisiksi luokiteltuja ftalaatteja. Pehmittimiin liittyvä riski ja mahdolliset rajoitukset vaikuttavat saatavilla oleviin letkumateriaaleihin.

Lähdeaineistona käytettiin pääasiassa verkkokirjoja ja -lehtiä, Euroopan kemikaaliviraston verkkosivuja sekä yrityksen dokumentteja kuten ohjeita ja raportteja. Käytetystä lähdeaineistosta puolueettomina voidaan pitää virastojen julkaisuja ja lakitekstejä. Lähteiksi valittiin ajankohtaisia artikkeleita, kun taas lähteinä käytetyistä verkkokirjoista suurin osa on uusintapainoksia. Yrityksen omat tiedostot olivat suhteellisesti luotettavin lähde hyödynnettäväksi työn käytännön osuuden toteutuksessa.

2 YRITYS

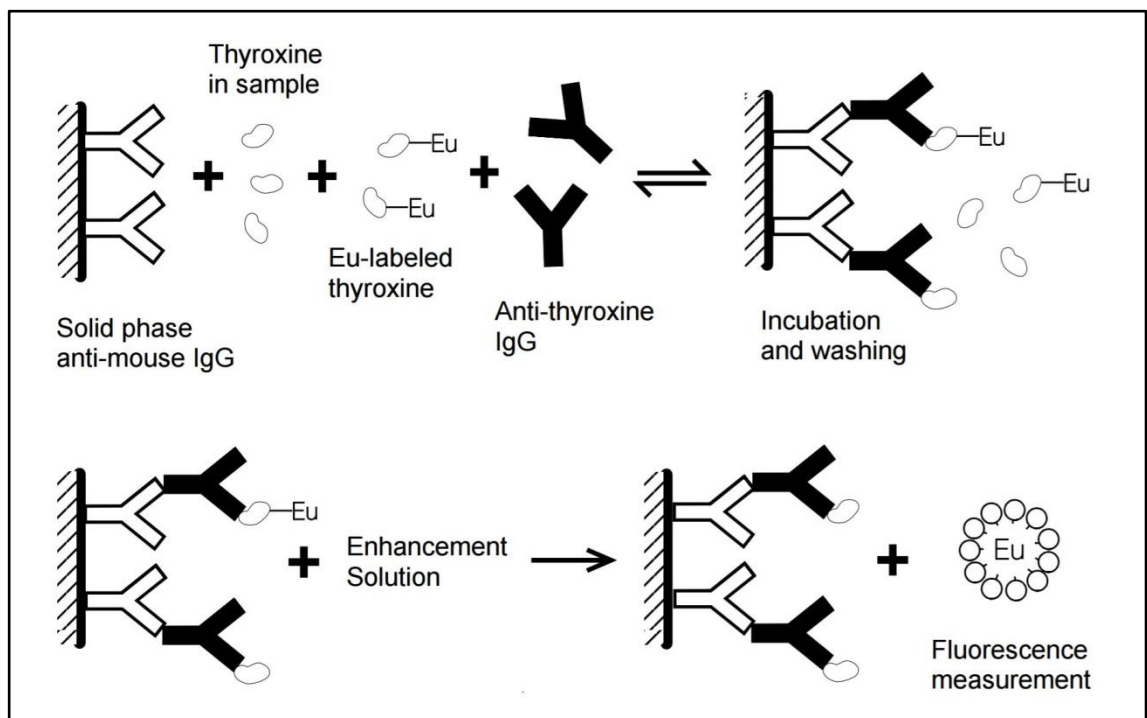
PerkinElmer Inc. -konserniin kuuluva turkulainen Wallac Oy (Wallac) kehittää ja valmistaa tuotteita bioanalyttisen tutkimuksen, lääkekehityksen, kliinisen seulonnan ja kliinisen diagnostiikan tarpeisiin. Wallac toimittaa muun muassa vastasyntyneiden ja raskaudenaikaisen seulonnan parissa toimiville asiakkailleen reagensseja, laitteita ja ohjelmistoja, joita käytetään itsenäisinä tuotteina tai integroituina systeemeinä.¹ Wallacin tuotteita toimitetaan lukuisiin maihin eri puolille maailmaa. Yrityksen suurimpia asiakkaita ovat teollisuusmaiden laboratoriot ja sairaalat.²

2.1 DELFIA®-teknologia

Valtaosa Wallacin myyntituloista tulee vastasyntyneiden ja raskaudenaikaiseen seulontaan tarkoitettujen tuotteiden myynnistä². Wallacin teknologioista vastasyntyneiden ja raskaana olevien seulontatutkimuksiin käytetään muun muassa DELFIA®-teknologiaa. Raskauden ensimmäisen kolmanneksen alussa voidaan arvioida esimerkiksi raskausmyrkytyksen riskiä ja laskea tilastollinen todennäköisyys sikiön kromosomipoikkeavuuksille kuten Downin oireyhtymälle³. Vastasyntyneiden seulontatutkimuksilla taas pystytään diagnosoimaan harvinaisia sairauksia ennen havaittavien oireiden kehittymistä. Näytteet otetaan vastasyntyneen kantapäältä ihopistonäytteenä imupaperille. Tutkimuksilla seulotaan aineenvaihduntasairauksia tai muita perinnöllisiä sairauksia kuten hypotyreoosia eli kilpirauhasen vajaatoimintaa, fenyylketonuriaa ja kystistä fibroosia.^{4,5,6}

DELFIA-määritykset hyödyntävät vasta-aineen spesifistä sitoutumista antigeeniin. Immunologinen reaktio tapahtuu vasta-aineella pinnoitetun mikrotiitterilevyn kaivoissa. Tuotteesta riippuen kaivojen pintaan immobilisoidun vasta-aineen kanssa reagoi joko antigeeni tai toinen vasta-aine.⁷ *In vitro* -diagnostiikalla (IVD) tarkoitetaan lääketieteellisistä näytteistä ihmiskehon ulkopuolella suoritettavia tutkimuksia⁸. Esimerkkejä lukuisista *in vitro* -diagnostiikan sovelluksista ovat T4- eli tyroksiinimääritys ja TSH- eli tyreotropiinimääritys, joita käytetään vastasyntyneen hypotyreoosin seulontaan. Wallacin AutoDELFIA® Neonatal Thyroxine (T4) -immunomääritys perustuu aikaerotteiseen fluoresenssiin. Määritys on tyypiltään kilpaileva, ja siinä europiumilla leimattu T4 ja näytteessä oleva T4 kilpailevat T4-spesifisen hiessä tuotetun immunoglobuliini G -vasta-

aineen (IgG) sitoutumispaikoista, joita on rajallinen määrä. Mikroitiiterilevyn kaivot on pinnoitettu toisella vasta-aineella, joka on spesifi hiiren IgG-vasta-aineelle ja joka sitoo IgG-T4-kompleksin täten erottaen toisistaan vasta-aineeseen sitoutuneen tyroksiinin ja sitoutumattoman tyroksiinin. Europiumionit erotetaan leimatusta tyroksiinista mittaliuoksella. Europiumionit muodostavat voimakkaasti fluoresoivan kelaatin mittaliuoksen ainesosien kanssa. Mikroitiiterilevyjen kaivojen fluoresenssi mitataan. Näytteen fluoresenssi on kääntäen verrannollinen näytteen tyroksiinipitoisuuteen.⁹ Ihmisen T4:n kvantitatiivisen immunomäärityksen periaate on esitetty kuvassa 1.



Kuva 1. Ihmisen tyroksiinin (T4) kvantitatiivinen immunomääritys⁹.

Vaikean synnynnäisen hypotyreoosin esiintyvyys vastasyntyneillä on 1/4000. Jos sairaus havaitaan varhaisessa vaiheessa jo ennen oireiden kehittymistä, voidaan pysyvien aivovaurioiden syntyminen estää tyroksiinilääkityksellä.¹⁰

2.2 Reagenssivalmistus

DELFIA-määrityksissä tarvittavat reagenssit toimitetaan määrityskittinä ja yleisreagensseina. Määrityskitti koostuu eri komponenteista kuten vasta-aineella pinnoitetuista

mikroitiiterilevyistä, kalibraattoreista, kontrolleista, leimoista ja puskuriliuoksista. Yleisreagensseihin kuuluu pesukonsentraatteja ja mittaliuoksia.

Komponenttien valmistus on Wallacin tärkeimpiä toimintoja. Kittikomponentit tuotetaan kontrolli- ja kalibraattoriraaka-aineista, tehdasvalmisteisista mikroitiiterilevyistä ja irto-reagensseista.² Prosessivaiheiden jälkeen komponenteille suoritetaan laadunvalvontatellit. Hyväksytyt komponentit yhdistetään kittieräksi, jonka komponenttien yhteensopi- vuus varmistetaan loppulaadunvalvonnassa.¹¹

Kitteihin sisältyvät vasta-aineella pinnoitetut mikroitiiterilevyt tuotetaan Wallacin kemiantuotantoon kuuluvassa levyvalmistuksessa. Levyvalmistusprosessi muodostuu levyjen valmistamiseen tarvittavien liuosten valmistuksesta ja käsittelystä, vasta-aineliuoksen annostelusta, pesu-kyllästysvaiheesta, aspiroinnista eli nesteen poistami- sesta imemällä, pakkauksesta ja sisäisestä kontrollista.⁷ Levyvalmistuksen prosessi- vaiheissa erilaisia letkuja käytetään vasta-aineliuoksen tarkkuusannostelussa sekä pesu- ja kyllästysliuosten annostelussa ja aspiroinnissa. Tuotteen laadun kannalta merkityksellisin prosessivaiheissa käytettävistä letkumateriaaleista on vasta-aineliuoksen annostelussa käytettävä letkumateriaali.

3 LETKUNVALMISTUSPROSESSI

Muoviletkuja ja -putkia valmistetaan kestopuoveista ekstruusiolla eli suulakepursotuksella. Ekstruusio on työstömenetelmä, jossa sula muovi pursotetaan jatkuvassa prosessissa suulakkeen läpi, jolloin muovisulasta muodostuu halutun muotoinen kappale. Yleensä raaka-aineena käytetään muovigranulaattia, johon sekoitetaan lisäaineita. Ekstruusiolinjan muodostavat syöttöyksikkö, ekstruuderin suulake, jäähdytysallas ja vetolaitteisto. Tuotantolinjat saattavat olla hyvinkin pitkiä ja viedä paljon tilaa. Ekstruusiolla voidaan valmistaa teollisuuden käyttöön tai kuluttajille taipuisuudeltaan ja kooltaan erilaisia letkuja ja putkia kuten katetreja, kaapelinsuojaputkia tai viemäriputkia. Lisäksi sillä valmistetaan muun muassa kalvoja, levyjä, tankoja ja erilaisia profiileja. Tuotteet voivat sisältää yhtä tai useaa materiaalia.¹²

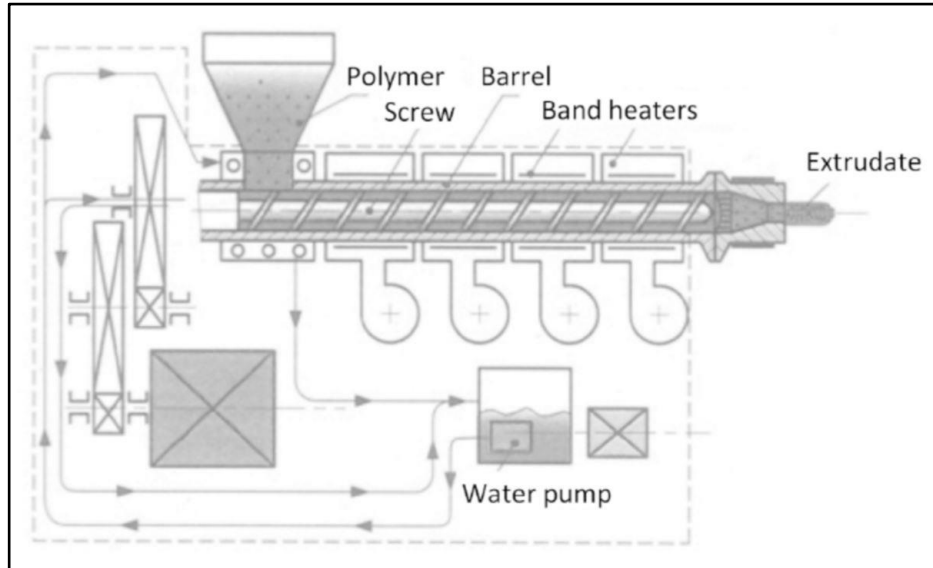
3.1 Ekstruusio

Polymeeriin voidaan seostaa prosessoitavuuden ja lopputuotteen ominaisuuksien parantamiseksi lisä- ja täyteaineita. Lisäainetyyppejä ovat stabilisaattorit lämmön, hapettumisen ja ultravioletti säteilyn kestävyuden parantamiseen, väriaineet, palonestoaineet, voiteluaineet, antistaattiset aineet staattisen sähkön muodostumisen estämiseen ja esimerkiksi pehmittimet muovin pehmentämiseen. Materiaalit sekoitetaan keskenään ennen ekstruusiota. Muovin ja lisättävien aineiden muoto ja yhteensopivuus vaikuttavat sekoitukseen. Sekoittaessa keskenään erikokoisia partikkeleita, kuten pellettejä ja jauheita, hienojakoinen aines saattaa erottua uudelleen ennen ekstruuderin kulkeutumista, jolloin lopputuotteen partikkelijakauma on epätasainen. Seoksesta saadaan tasainen, kun materiaalit sekoitetaan sulatilassa ja valmistetaan pelleteiksi ennen lopputuotteen ekstruusiota.¹²

Osa raaka-aineista on kuivattava kosteudesta aiheutuvan polymeerin hajoamisen estämiseksi. Muovigranulaatit, jotka eivät normaalisti vaadi kuivausta ennen ekstruusiota, voidaan joutua kuivaamaan kylmässä varastoinnin jälkeen. Kylmästä ympäristöstä lämpimään tuotaessa muoviraaka-aineen pintaan tiivistyy kosteutta.¹²

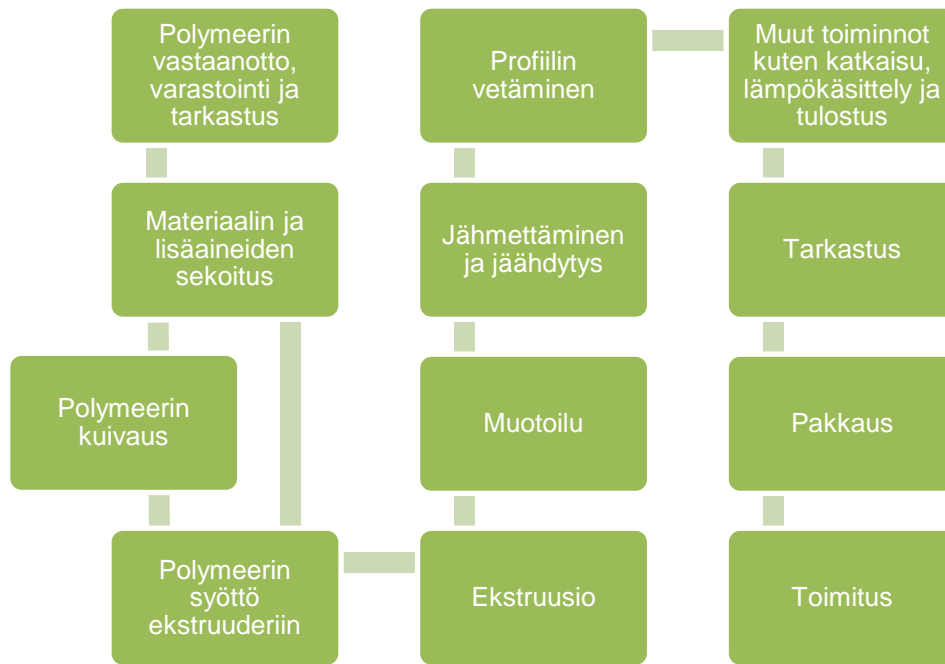
Polymeerin tai seoksen kuivauksen ja ainesosien sekoituksen jälkeen muoviraaka-aine syötetään suppilon läpi ekstruuderin, jossa on yksi tai kaksi ruuvia. Ekstruuderissa muoviraaka-aine puristuu, sekoittuu sekä sulaa kitkalämmön ja tuodun lisälämmön

vaikutuksesta. Polyolefiinien ja muiden kestmuovien työstämiseen käytetään yleensä yksiruuviekstruuderia, kun taas polyvinyylidikloridiletkuja ja -putkia valmistetaan kaksiruuviekstruuderilla.¹² Yksiruuviekstruuderin komponentit nähdään kuvasta 2.



Kuva 2. Yksiruuviekstruuderin komponentit¹³.

Muovimassa pursottuu ekstruuderin päässä olevan suuttimen raosta. Koekstruusiossa materiaaleja syötetään kahdesta tai useammasta ekstruuderista yhtä aikaa samalle suuttimelle. Ulostulevan muovimassan koko ja muoto riippuvat suulakkeen pinta-alasta ja muodosta. Suuttimen ulkopuolella profiili jäähdytetään ja jähmetetään haluttuun muotoon. Koekstruutiosta tuotteeseen muodostuu eri kerroksia. Muotoilun ja jäähdytyksen jälkeen tuotetta vedetään suuttimesta vetolaitteella. Tuote voidaan kelata rullalle tai katkoa määrämittäisiksi kappaleiksi, lämpökäsitellä, ja siihen voidaan tulostaa tuotteen tietoja.¹² Kuvassa 3 on esitetty tyypillisen ekstruusioprosessin prosessikaavio.



Kuva 3. Ekstruusiosprosessin prosessikaavio.

Ekstruusio on monimutkainen prosessi erityisesti toisistaan riippuvien prosessiparametrien vuoksi ja näin ollen erittäin altis arvojen heilahteluille. Prosessi on kehittynyt merkittävästi viime vuosikymmeninä, mutta edelleen esimerkiksi prosessin lämpötilan tarkka havainnointi ja kontrollointi ovat haastavia. Prosessin lämpötilan pitäminen vakana on avainasemassa laadukkaan ekstruusiotuotteen valmistuksessa, sillä lämpötilan heilahtelut voivat aiheuttaa muutoksia tuotteen fysikaalisiin ja mekaanisiin ominaisuuksiin. Nykyään useimmissa ekstruudereissa käytetään säätimiä pääasiassa ruuvin pyörimisnopeuden ja sylinterin lämpötilan säätämiseen. Vaikka ulostulevan muovisulan laatu on ekstruusiosprosessin keskeinen muuttuja, käytettävissä ei nähtävästi ole montaa menetelmää, joissa säätö perustuu virtaavan sulan todellisen laadun tarkkailuun. Joka tapauksessa on muistettava laitteen suunnittelun ja optimaalisten käyttöolosuhteiden merkitys. Laitteen toimivuutta haittaavat muun muassa ruuvin virheellinen suuntaus, koneenosien värähtely ja epätarkkuudet ruuvin muotoilussa. Tällaisissa tapauksissa prosessissa esiintyvien ongelmien havaitseminen ja korjaaminen tarkoilla säätimillä on hyödytöntä.¹⁴

Lääkinnällisissä laitteissa polymeerejä on käytetty jo useita vuosikymmeniä¹⁵. Lääkinnälliset laitteet, Suomessa terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet, ovat instrumentteja, laitteistoja, välineitä, ohjelmistoja tai materiaaleja, jotka valmistaja on tarkoittanut käytettäväksi esimerkiksi ihmisen sairauden diagnosointiin, ehkäisyyn, tarkkailuun, hoitoon

tai lievitykseen. Lääkinnällisiä laitteita voidaan käyttää yksin tai yhdistelminä.⁸ Eräiden lääkitseisiin laitteisiin luokiteltavien letkujen halkaisijoiden toleranssit voivat olla niin-kin pienet kuin $\pm 5 \mu\text{m}$. Tämänlaatuisten letkujen valmistukseen vaaditaan erityisen tarkka ekstruusioprosessi.¹⁵

3.2 Letkumateriaalit

Yleisimmät letkuissa käytettävät materiaalit ovat polyvinyylidikloridi (PVC) ja polyeteeni (PE). Muita vaihtoehtoja ovat muun muassa puhdas fluorimuovi ja silikoni, mutta ne ovat edellä mainittuja kalliimpia. Yhdistämällä pieniä määriä fluorimuoveja tai silikonin PVC:n tai PE:n kanssa saavutetaan molempien polymeerien hyötyjä kohtuullisin kustannuksin.¹⁶

Muoveja voidaan luokitella eri tavoin. Yhden tavan mukaan muovityypit jaetaan kolmeen pääluokkaan: kestonuoveihin, kertamuoveihin ja elasteihin¹⁶.

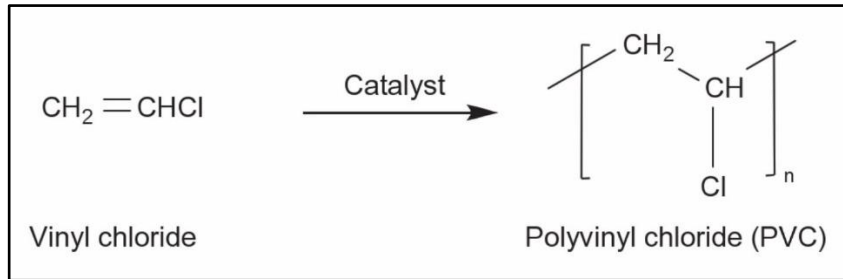
Kestomuovit eli termoplastiset muovit pehmenevät kuumennettaessa ja ovat uudelleenmuotoiltavissa. Jäähdyttyään ne säilyttävät muotonsa ja rakenteensa. Sulatus-jäähdytysprosessi voidaan toistaa useita kertoja. Esimerkkejä kestonuoveista ovat valtamuovit PE, polypropeeni (PP), PVC, polystyreeni (PS) sekä polyamidi (PA) ja polyeteenitereftalaatti (PET).¹⁶ PE- ja PP-muoveista käytetään nimitystä polyolefiini¹⁷. Polymeerien ketjurakenteen muodon mukaan kestonuovit voidaan jakaa amorfisiin ja osakiteisiin muoveihin. Amorfiset kestonuovit ovat pitkäketjuisia järjestäytymättömiä molekyyliä. Osakiteisissä polymeereissä on järjestäytyneitä alueita, ja niillä on tarkka sulamispiste toisin kuin amorfisilla polymeereillä. Kestonuoveista amorfiset ovat tyypillisesti läpinäkyviä ja osakiteiset läpinäkymättömiä.¹⁶

Kertamuovien muovautuminen on palautumaton reaktio, eli kertamuovi voidaan muovata vain kerran. Kertamuoveja ovat muun muassa polyuretaani (PUR), tyydyttymätön polyesteri (UP), epoksi (EP) ja vinyyliesteri (VE). Kertamuovit ovat yleensä kovia ja taipumattomia, ja niitä käytetään kohteissa, joissa materiaalilta edellytetään lujuutta.¹⁶

Elastit eli elastomeerit puolestaan ovat kumimaisia, rakenteeltaan löyhästi silloittuneita polymeerejä, jotka palautuvat jännityksen vapauduttua lähes alkuperäiseen mittaansa. Elastit ovat kumeja tai termoplasteja.¹⁶

Letkumateriaalin valinta riippuu sovelluksesta. Alla on esitelty kolmen letkumateriaaliksi soveltuvan muovityypin ominaisuuksia. Liitteeseen 1 on koottu näiden muovien ominaisuuksia tarkemmin.

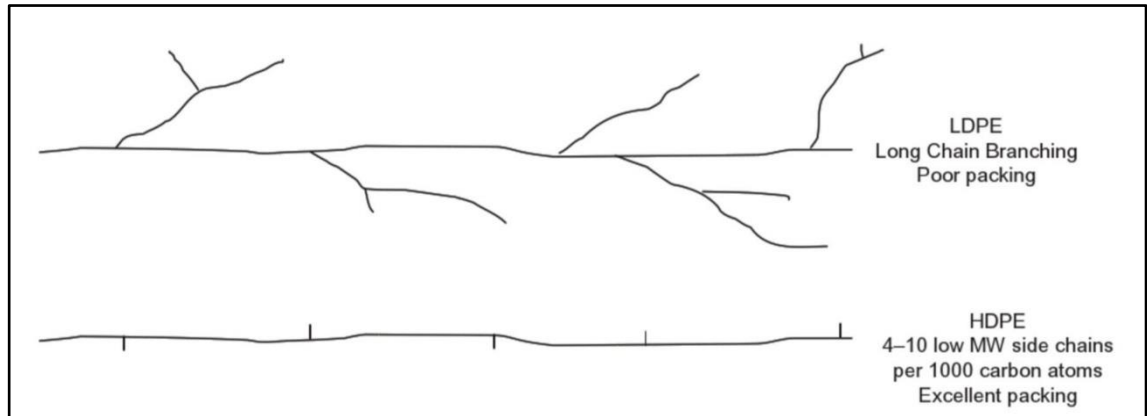
Teollisuudessa laajasti käytettävä PVC on amorfinen kestmuovi. PVC:tä valmistetaan polymerisoimalla vinyylidikloridia, joka on huoneenlämpötilassa kaasu.¹⁶ Kuvassa 4 on esitetty PVC:n synteesi vinyylidikloridista.



Kuva 4. Polyvinyylidikloridin (PVC) synteesi vinyylidikloridista¹⁶.

PVC on edullinen, helposti prosessoitava materiaali ja ominaisuuksiltaan modifioitavissa useisiin käyttökohteisiin. PVC ei kovin hyvin sovellu käytettäväksi sellaisenaan, vaan sen kanssa käytetään lisäaineita kuten pehmittimiä. PVC kestää erinomaisesti suurinta osaa vahvoista hapoista, vahvoja emäksiä ja suoloja. Pehmittämätön PVC kestää kemikaaleja hieman paremmin kuin pehmitetty PVC, joka toisaalta on kirkasta eli optisilta ominaisuuksiltaan pehmittämätöntä PVC:tä parempi. PVC ei kestä kloorattuja hiilivetyjä, ketoneita eikä estereitä.¹⁶

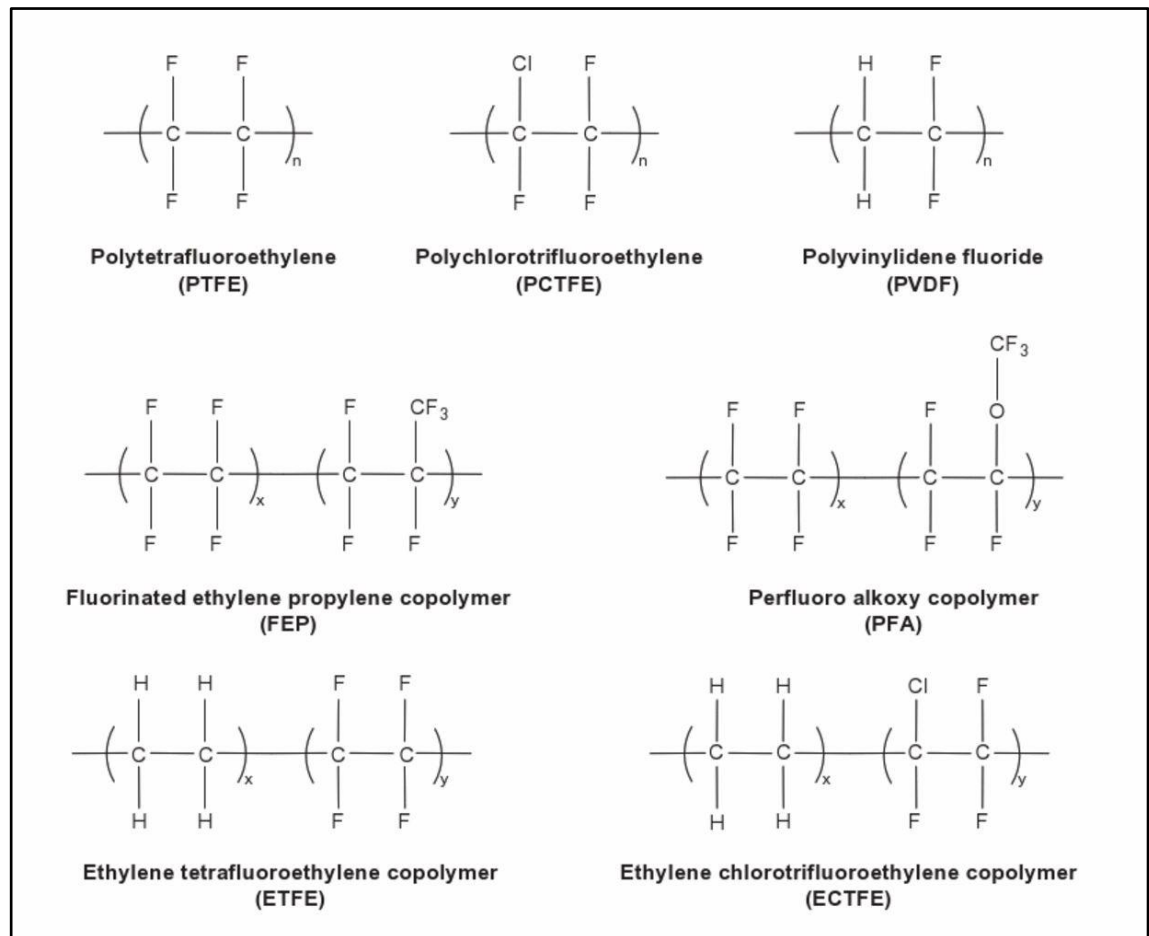
Niin ikään kestmuoveihin kuuluvalla PE:llä on useita käyttökohteita. Useimmin PE on joko matalatiheyksistä (PE-LD) tai korkeatiheyksistä (PE-HD). Kuten kuvasta 5 nähdään, PE-LD:n rakenne on haaroittunut siten, että suorassa pääketjussa on useita pitkiä haaroja, jotka estävät polymeeriketjujen pakkautumisen toistensa lomaan ja aiheuttavat polymeerin matalan tiheyden. PE-HD:n korkea tiheys johtuu siitä, että molekyylin pääketjussa on lyhyitä sivuketjuja suhteellisen vähän, noin 4–10 kappaletta, mikä mahdollistaa polymeeriketjujen asettumisen lähelle toisiaan.¹⁶



Kuva 5. Matalatiheyksisen polyeteenin (PE-LD) ja korkeatiheyksisen polyeteenin (PE-HD) molekyyliarakenteet¹⁶.

PE-HD soveltuu hyvin käytettäväksi letkumateriaalina esimerkiksi lääkinnällisissä laitteissa. Se on edullinen materiaali, jolla on alhainen kitkakerroin ja hyvä kemiallinen kestävyys. PE-HD on yleensä läpikuultavaa muttei yhtä kirkasta kuin PE-LD.¹⁶

Fluorimuoveja ovat polytetrafluorieteeni (PTFE), polyklooritrifluorieteeni (PCTFE), polyvinylideenifluoridi (PVDF), fluorinoitu etyleenipropyyleeni (FEP), perfluorialkoksi (PFA), eteenitetrafluorieteeni (ETFE) ja eteeniklooritrifluorieteeni (ECTFE). Ne kuuluvat kestomuoveihin ja ovat fluoria sisältäviä osakiteisiä polymeerejä, joiden tyypillisiä ominaisuuksia ovat erittäin alhainen kitkakerroin, tarttumaton ja kostumaton pinta sekä äärimmäisen matalien ja korkeiden käyttölämpötilojen sieto. Fluorimuoveissa olevien hiili- ja fluoriatomien välisten kestävien sidosten johdosta fluorimuovit eivät reagoi kemiallisesti lähes minkään aineen kanssa. Tunnetuin fluorimuovi PTFE, kauppanimeltään Teflon™, on rakenteeltaan samanlainen kuin PE, jossa vedyt on korvattu fluorilla.¹⁸ Fluorimuovien kemialliset rakenteet on esitetty kuvassa 6.



Kuva 6. Fluorimuovien molekyyliarakenteet¹⁶.

Fluorimuovit kestävät useimpia kemikaaleja ja liuottimia jopa korkeissa lämpötiloissa ja paineissa, joskin esimerkiksi FEP ja PTFE reagoivat fluorin ja sulien alkalimetallien kanssa¹⁸. Fluorimuovien korkein käyttölämpötila on muovista riippuen 150–260 °C. Useimpien muiden kestomuovien korkeimmat käyttölämpötilat ovat alle 100 °C.¹⁶

Fluorimuoveilla on erinomaiset sähköiset ominaisuudet, ja niitä käytetäänkin sähkö- ja elektroniikkateollisuudessa useissa eristyskohteissa. Muita tyypillisiä käyttökohteita ovat säiliöiden, putkien ja kuljettimien pinnoitteet sekä lämmönsiirtimet ja tiivisteet. Raaka-aineet soveltuvat kohteisiin, joissa tavoitellaan mahdollisimman alhaista kitkaa.¹⁸

3.3 Muovin pehmittimet

Muovien lisäaineita käytetään parantamaan polymeerien ominaisuuksia. Lisäaineet voidaan luokitella ryhmiin sen mukaan, miten ne vaikuttavat polymeerin ominaisuuksiin: materiaalin vanhenemiseen ja hajoamiseen, fysikaalisiin ominaisuuksiin, pinnan ominaisuuksiin ja valmistuskustannuksiin. Polymeerin fysikaalisiin ominaisuuksiin voidaan vaikuttaa muun muassa muovin pehmittimillä. Pehmittimet lisäävät polymeerin taipuisuutta, joustavuutta, elastisia ominaisuuksia ja parantavat työstettävyyttä. Muovin pehmittimet ovat tavallisesti nesteitä, ja niitä käytetään laskemaan lasimaisten muovien lasipistettä (T_g), jonka alapuolella polymeerin amorfiset osat ovat kovia ja lasimaisia. Osittain kiteisissä polymeereissä pehmittimet laskevat amorfisen osan lasipistettä ja myös kiteisen faasin sulamispistettä. Pehmittimiä käytetään laajalti muun muassa rakentamisessa, autoissa ja leluissa.¹⁹

Tunnetuimmat muovin pehmittimet ovat ftalaattiestereitä, joista käytetyin on di(2-etyyliheksyyli)ftalaatti (DEHP)¹⁹. Pehmittimiä käytetään etenkin taipuisan PVC:n valmistuksessa. PVC:n pehmentämiseen käytetään useita erilaisia pehmittimiä, tyypillisesti ftalaattihappojen ja sitruunahappojen pitkäketjuisia alkoholistereitä.¹⁶

Muovin pehmentämiseen perinteisesti käytetyt ftalaattiesterit on useissa tutkimuksissa yhdistetty lisääntymisongelmiin, lihomisriskiin ja eräisiin muihin terveysongelmiin. Tästä on seurannut tarve pehmittimille, jotka vapautuvat polymeeristä ympäristöön vähäisemmässä määrin ja aiheuttavat eläville organismeille vähemmän haittaa kuin perinteiset pehmittimet.²⁰ Ftalaattiestereiden rinnalla muovin pehmentämiseen on käytetty vaihtoehtoisia pehmittimiä yli vuosikymmenen ajan. Vaihtoehtoisilla pehmittimillä tarkoitetaan tässä tapauksessa ftalaattittomia pehmittimiä. Niitä käytetään yhä enemmän ja tuotetaan suuria määriä, useita yli 1 000 tonnia vuodessa EU-alueella. Esimerkiksi Ruotsissa vaihtoehtoisten pehmittimien, erityisesti sykloheksaanin 1,2-dikarboksyylihapon di-isononyyliesterin (DINCH), käyttö tavallisiin ftalaattiestereihin verrattuna on kasvanut reilusti viimeisen 10 vuoden aikana. Vuonna 2013 DINCH-pehmittimiä käytettiin EU-maissa yli 10 000 tonnia.²¹

Vaihtoehtoiset pehmittimet ovat pääasiassa helposti haihtuvia hydrofobisia aineita. Niihin kuuluu adipaatteja, asetaatteja, bentsoaatteja, fosfaattiestereitä, glyseridejä, kasviöljyjohdannaisia, sebasaatteja, sitraatteja, sykloheksaanidikarboksyylihappoja, tereftalaatteja ja trimellitaaatteja. Joitakin niistä on käytetty useita vuosikymmeniä ja toi-

sia vasta vähän aikaa eikä kaikkia käytetä yksinomaan pehmittiminä. Esimerkiksi fosfaattiestereitä on käytetty laajasti palonestoaineina. Vaihtoehtoisten pehmittimien ja ftalaattiestereiden kemiallisissa rakenteissa on samankaltaisuuksia kuten hiiliketjut, jotka ovat liittyneet kemialliseen ryhmään esteröitymisessä.²¹

Ftalaateille vaihtoehtoisista pehmittimistä PVC-letkujen valmistuksessa on käytetty ainakin bis(2-etyyliheksyyli)adipaattia (DEHA). Adipaattien viskositeetti on alhaisempi kuin ftalaattiestereiden, minkä johdosta adipaattien käytön etuna on toimivuus matalissa lämpötiloissa. Adipaatteja sekoitetaan yleensä halpoihin pehmittimiin kulujen pienentämiseksi samalla matalien lämpötilojen ominaisuudet säilyttäen.²¹

Ftalaattien esiintyminen ympäristössä, sisä- ja ulkotiloissa, on seurausta ftalaattien lukuisista käyttökohteista. Ftalaatteja vapautuu polymeereistä haihtumalla ilmaan, polymeerin hankauksesta, irtoamalla nesteisiin ja siirtymällä suoraan polymeeristä sen pinnalla olevaan pölyyn. Muovin pehmittimille altistutaan enimmäkseen ravinnon kautta ja muovituotteiden kuten PVC-muovimattojen kanssa kosketukseen jouduttaessa. Mahdollinen myrkyvaikutus johtuu ftalaattiestereiden muuntumisesta lähtöaineita myrkyllisemmiksi aineenvaihduntatuotteiksi metaboliassa. Ideaaliset pehmittimet eivät tuotaisi biologisesti aktiivisia metaboliitteja. Ftalaateista halutaan päästä eroon varsinkin elintarvikemuoveissa, lasten ruokailuvälineissä ja leluissa. Vaihtoehtoisten pehmittimien, kuten monissa tuotteissa ftalaattiestereiden tilalla käytettävien DINCH-pehmittimien, turvallisuudesta tarvitaan kuitenkin lisää tutkimuksia.²¹

Ruotsissa vaihtoehtoisten pehmittimien, erityisesti DINCH:n, käyttö kasvoi huomattavasti vuodesta 2011 vuoteen 2012. Samalla pehmittimien kokonaiskulutus kasvoi. Yhteensattumalle saattaa olla useita syitä. Vaihtoehtoisten pehmittimien pehmennysominaisuudet ovat heikkomat kuin ftalaattiestereiden, mikä nostaa käyttömääriä. Lisäksi pehmittimien kysyntä on voinut nousta ja käytöstä saatetaan raportoida tietokantoihin aiempaa yleisemmin.²¹

4 LETKUMATERIAALEJA KOSKEVA LAINSÄÄDÄNTÖ

Euroopan unionissa kaikkia kemikaaleja käsitteleviä teollisuudenaloja ja toimitusketjuja valmistajista käyttäjiin koskee Euroopan unionin kemikaalilainsäädäntö, jonka päämääränä on suojata ihmisten terveyttä ja ympäristöä kattuen koko kemikaalin elinkaaren²². Suomessa kemikaaleja koskevien säädösten täytäntöönpanosta säädetään kemikaalilaissa (599/2013), jonka soveltamisalaan kuuluvat EU-säädökset ovat asetus kemikaalien rekisteröinnistä, arvioinnista, lupamenettelyistä ja rajoituksista (REACH-asetus) (N:o 1907/2006), asetus kemikaalien luokituksista, merkinnöistä ja pakkaamisesta (CLP-asetus) (N:o 1272/2008), biosidivalmisteasetus (N:o 528/2012), ilmoitettua ennakosuostumusta koskeva asetus (PIC-asetus) (N:o 649/2012), asetus pysyvistä orgaanisista yhdisteistä (POP-asetus) (N:o 850/2004), pesuaineasetus (N:o 648/2004) ja elohopean vientikieltoasetus (N:o 1102/2008)²³. Asetukset ovat sitovia säädöksiä, joita sovelletaan kaikilta osin Suomessa ja muissa EU-maissa²².

REACH-asetus astui voimaan vuonna 2007²². Sen mukaan yritysten täytyy rekisteröidä Euroopan kemikaalivirastoon tiedot valmistamiensa tai maahantuomiensa kemikaalien riskeistä, vaaroista ja turvallisesta käytöstä²⁴. REACH-asetus vaikuttaa useaan yritykseen EU-maissa, koska sitä sovelletaan teollisissa prosesseissa käytettävien kemikaalien lisäksi arjessa käytettäviin kemikaaleihin ja esineissä, kuten vaatteissa ja laitteissa, oleviin aineisiin. Yrityksen rooli REACH-asetuksen nojalla on tavallisesti valmistaja, maahantuoja tai jatkokäyttäjä. Valmistajana yritys valmistaa kemiallisia aineita omaan käyttöönsä tai muille toimitettavaksi. Maahantuojana yrityksellä on todennäköisesti REACH-asetuksen mukaisia vastuita, jos se ostaa kemiallisia aineita, seoksia tai tuotteita Euroopan unionin tai Euroopan talousalueen ulkopuolelta. Jos yritys tai yksittäinen työntekijä käsittelee ammatillisessa tai teollisessa toiminnassaan kemikaaleja, on se jatkokäyttäjä, jota osa REACH-asetuksen mukaisista vastuista saattaa koskea.²⁵ Tyypillisiä jatkokäyttäjiä ovat elintarvike-, rakennus- ja siivousalan yritykset, joiden liiketoiminnassa käytetään esimerkiksi maaleja, liuottimia tai puhdistusaineita²⁶.

REACH-asetuksen lisäksi kemikaalilain soveltamisalaan kuuluu muita EU-säädöksiä. Vuonna 2009 voimaan tullut CLP-asetus koskee kemikaalien luokitusta, merkintöjä ja pakkaamista. Sen tarkoituksena on varmistaa, että kemikaaleihin liittyvistä vaaroista ilmoitetaan kuluttajille ja työntekijöille EU:ssa käyttäen yhdenmukaista kemikaalien luokitus- ja merkintäjärjestelmää. CLP-asetuksen mukaan vaaralliset kemikaalit tulee mer-

kitä standardoidun järjestelmän mukaisesti.²⁷ Biosidiasetus puolestaan koskee biosidivalmisteiden saattamista markkinoille ja biosidivalmisteiden käyttöä. Biosidit ovat aineita, jotka vaikuttavat haitallisiin eliöihin ja joiden vaikutusmekanismi voi olla mikä tahansa paitsi pelkästään fysikaalinen tai mekaaninen. Ne jaetaan käyttötarkoituksensa mukaan valmisteryhmiin. Esimerkkejä biosideista ovat desinfiointiaineet ja tuholaistorjunta-aineet, kun taas muun muassa kasvinsuojeluaineita tai lääkeaineita ei lueta biosideihin.²⁸

Vuonna 2014 alettiin soveltaa PIC-asetusta, jolla säädetään tiettyjen vaarallisten aineiden vientiä ja tuontia²⁹. POP-asetuksella taas kielletään ja rajoitetaan eräiden pysyvien orgaanisten yhdisteiden käyttöä. Pesuaineasetus koskee pesuaineiden pinta-aktiivisten aineiden biohajoavuutta ja merkintöjä. Elohopean vientikieltoasetus kieltää toiminnanharjoittajaa viemästä EU:n ulkopuolelle metallista elohopeaa ja tiettyjä elohopeaa sisältäviä yhdisteitä ja seoksia.³⁰

EU:n kemikaalilainsäädäntöä uudistettaessa perustettiin Euroopan kemikaalivirasto (ECHA), joka hallinnoi kemikaalien lupamenettelyä, vastaanottaa yritysten hankkimaa tietoa kemikaaleista ja tarjoaa itse kemikaalitietoa muille. ECHA sijaitsee Helsingissä. Sen tehtäviin kuuluu puuttua huolta aiheuttaviin kemikaaleihin ja auttaa yrityksiä lainsäädännön noudattamisessa.²⁴ Kemikaalien riskien arviointiin osallistuu myös kansallisia viranomaisia, kuten Suomessa Turvallisuus- ja kemikaalivirasto (Tukes)²².

REACH-asetuksen liitteeseen XIV on listattu aineet, joiden käyttö on luvanvaraista EU:ssa. Muovien, erityisesti PVC:n pehmittiminä käytetyistä ftalaateista osa on luokiteltu muun muassa lisääntymisvaaralliseksi ihmiselle. Tällä hetkellä luvanvaraisiksi on luokiteltu neljä ftalaattia: bentsyylibutyyliftalaatti (BBP), dibutyyliftalaatti (DBP), DEHP ja di-isobutyyliftalaatti.³¹

Erityistä huolta aiheuttaviksi aineiksi (SVHC) tunnistetut aineet listataan luvanvaraisten aineiden kandidaattilistaan, josta ne voidaan lisätä liitteeseen XIV Euroopan komission päätöksellä³². Myös kandidaattiluettelon tunnistettujen aineiden käyttöön sellaisenaan, seoksessa tai esineessä sisältyy velvoitteita Euroopan talousalueen yrityksille³³.

Kandidaattilistaan sisältyvät BBP:n, DBP:n, DEHP:n ja di-isobutyyliftalaatin lisäksi seuraavat ftalaatit: bis(2-metoksietyyliftalaatti), n-pentyyli-isopentyyliftalaatti, di-isopentyyliftalaatti, dipentyyliftalaatti (DPP) ja diheksyylliftalaatti³⁴. Joidenkien ftalaattien käyttöön liittyy rajoituksia, jotka kuvataan REACH-asetuksen liitteessä XVII.

5 VASTA-AINELIUOKSEN ANNOSTELUSSA KÄYTETTÄVÄN LETKUMATERIAALIN VAATIMUKSET

Levyvalmistusprosessissa muoviletkuja käytetään muun muassa vasta-ainetta sisältävän liuoksen tarkkuusannosteluun kiertomäntäpumpuilla. Vasta-aineliuoksen annosteluun käytettävien letkujen vaatimukset määritellään prosessin validoinnissa. Prosessi-validoinnilla osoitetaan objektiiviseen näyttöön perustuen, että prosessi pystyy toistettavasti tuottamaan tuloksen tai tuotteen, joka täyttää ennalta määritetyt vaatimukset.³⁵ Wallacin laadunhallintajärjestelmä noudattaa EN ISO 13485:2012 -laadunhallintajärjestelmästandardia ja lääkinnällisten laitteiden viranomaisvaatimuksia markkina-alueilla, joille tuotteita toimitetaan. Wallac ei valmista steriilejä eikä implantoitavia lääkinnällisiä laitteita.¹

Vasta-aineella pinnoitetuille levyille suoritetaan kemialliset laadunvalvontatestit levyjen valmistuttua prosessista. Laadunvalvontatesteillä varmistetaan, että levy täyttää tuotteelle asetetut hyväksymiskriteerit.⁷ Määrytykset ja hyväksymisrajat ovat analyttikohdattaiset. Tärkeimpiä määrytyksiä ovat homogeenisuuden eli tasalaatuisuuden määrytykset. Homogeenisuuden arvioimiseen käytetään muun muassa variaatiokerrointa (CV-%) eli hajontaa keskiarvon suhteen. Hyväksytyt levyt yhdistetään muiden kittikomponenttien kanssa kittieräksi, ja komponenttien yhteensopivuus varmistetaan loppulaadunvalvonnassa analyttikohtaisilla testeillä¹¹.

5.1 Annostelutarkkuus

Vasta-aineella pinnoitetun mikrotiitterilevyn on oltava homogeeninen ja riittävän vapaa määrytyksiä häiritsevistä yhdisteistä, ja sen pitää sisältää tarpeeksi vasta-ainetta. Vasta-aineliuoksen annostelutilavuuden tulee olla sille asetetuissa rajoissa. Annostelun onnistuminen tarkastetaan tuotantolinjalla kaivokohtaisesti mittalaitteella. Lisäksi annostelun tasaisuus tarkastetaan punnitsemalla ennalta määritetyn otannan mukaan.⁷

Letkumateriaaliin ei saa kertyä kuplia suuressa määrin. Jos ilmakuplia muodostuu annostelun aikana runsaasti, niitä siirtyy liuoksessa levyille, mikä heikentää annostelutarkkuutta.

5.2 Puhdistuminen

Letkumateriaalin tulee olla riittävän helposti puhdistettavissa, eikä siihen saa jäädä jäämiä levyvalmistusprosessissa käytettävistä liuoksista. Letkumateriaalista irtoavat aineet ja letkujen heikko puhdistuminen saattavat johtaa epähomogeeniseen ja signaalitasoltaan poikkeavaan levyyn. Tässä työssä letkumateriaalin puhdistumista testattiin määrittämällä letkujen pesujen huuhteluvesistä pH, johtokyky ja orgaaninen kokonaihiili (TOC).

pH-arvo kuvaa liuoksen happamuutta tai emäksisyyttä. Happamuus riippuu vetyionien aktiivisuudesta liuoksessa. pH-mittarin toiminta perustuu galvaaniseen kennoon, jonka muodostavat kaksi metallia yhden tai useamman elektrolyyttiliuoksen välityksellä. pH-mittauslaitteistoon kuuluu kaksi elektrodiä: referenssielektrodi ja mittauselektrodi. pH-mittari määrittää liuoksen sähköpotentiaalisen lähdejännitteen ja ilmoittaa tuloksen pH-arvona.³⁶

Johtokyky tarkoittaa veden kykyä johtaa sähkövirtaa ja kertoo veteen liuenneiden elektrolyyttien määrän. Sähkönjohtavuuden eli virtatiheyden ja sähkökentän voimakkuuden osamäärän mittaukseen käytettävään laitteeseen kuuluu mittakenno, jossa on kaksi elektrodiä. Johtokyvyn yksikkö on millisiemensia metriä kohti (mS/m). Mittaus tulee suorittaa mahdollisimman pian näytteenoton jälkeen, sillä näytteen johtokyky muuttuu säilytyksen aikana.³⁶

TOC-määrittelyllä selvitetään näytteessä olevien orgaanisten yhdisteiden sisältämän hiilen määrä. TOC-analyysiä käytetään esimerkiksi veden laadun tai puhtauden yleisluonteiseen osoittamiseen. Määrittelyssä mitataan yleensä näytteen kokonaihiilen (TC) ja epäorgaanisen hiilen (IC) määrä, jolloin TOC on erotus $TC - IC$. Määrittely perustuu näytteen polttamiseen ja hiilen hapettumisessa syntyvän hiilidioksidin mittaukseen.³⁶

5.3 Kestävyys ja kirkkaus

Letkujen tulee olla tiiviit ja kestävä käyttöpaine. Vasta-aineliuoksen annostelussa letkuihin ei kuitenkaan kohdistu merkittävää rasitusta, eikä letkumateriaalin lujuutta testattu tässä työssä erikseen.

Letkumateriaali on kosketuksissa tiettyjen liuottimien ja kemikaalien kanssa vastaaineliuosannostelun aikana ja letkujen pesuissa. Letkumateriaali ei saa reagoida vasta-aineen kanssa. Vasta-aineen kiinnittyminen letkuihin annostelun aikana saattaa johtaa pinnoitettavan levyn liian matalaan signaalitasoon ja signaalitason vaihteluun erän aikana. Letkumateriaalista ei saa myöskään irrota vasta-aineliuokseen määritystä häiritseviä yhdisteitä.

Tavallisia tuotantoympäristöissä käytettäviä kemikaaleja ovat hapot, emäkset ja alkoholit kuten etanoli. Letkujen tulee kestää prosessissa käytettävien kemikaalien vaikutus. Liuottimen tai kemikaalin vaikutus muoviin riippuu käytettävästä muovista, muovin täyteaineista, käytettävästä liuottimesta tai kemikaalista ja muovin valmistusprosessista. Amorfiset muovit kestävät tyypillisesti kemikaaleja heikommin kuin kiteiset muovit. Ne ovat myös alttiita jännityssäriöllylle, joka on jännityksen tai kemiallisen kuormituksen aiheuttamaa säröilyä. Jännitystila johtuu ulkoisista voimista tai on syntynyt muovin valmistusprosessissa esimerkiksi jäähtymisen aikana. Muun muassa useat nesteet edistävät säröilyä, vaikka ne eivät reagoisi muovin kanssa kemiallisesti. Vahvat liuottimet voivat reagoida materiaalin kanssa tai liuottaa sitä aiheuttaen vääntymistä, hajoamista tai molempia. Kemikaalit saattavat myös reagoida muovin lisäaineiden kanssa, jolloin lisäaineita irtoaa tai muodostuu ei-toivottuja sivutuotteita.¹⁶ Olisikin etu, jos annosteluletkun valmistusprosessissa ei olisi käytetty pehmittimiä tai muita lisäaineita.

Polymeerin kemiallista kestävyyttä voidaan arvioida yksinkertaisella upotuskokeella. Menetelmää käytetään muoviteollisuudessa, ja se soveltuu ainoastaan vertailuun eri muovien suhteellisesta kestävyydestä kemikaaleja vastaan eikä indikoi suoraan, että tietty muovi sopii käyttökohteeseensa ja tietynlaiseen kemialliseen ympäristöön. Koetuloksia tarkasteltaessa on huomioitava testin rajoitukset kuten upotusaika, lämpötila ja reagenssien pitoisuudet. Sovelluksissa, joissa materiaali on jatkuvasti nesteeseen peittyneenä, lyhytaikaisen testin tuloksia voidaan hyödyntää vain karsittaessa sopimattomampia materiaaleja. Testissä mitataan upotuksen aiheuttamat muutokset testikappaleen massaun ja mittoihin. Tuloksissa ilmoitetaan myös havainnot esimerkiksi materiaalin himmenemisestä, turpoamisesta, tahmeudesta, halkeilusta tai kuplimisesta.³⁷

ISO 175:2010 -standardi esittää testausmenetelmän muovinäytteiden altistamisesta nestemäisille kemikaaleille ja menetelmät, joilla määritetään altistuksen aiheuttamat muutokset testikappaleen ominaisuuksissa. Se soveltuu lähes kaikille kiinteille muoveille. Standardissa tarkastellaan testikappaleen upotusta nesteeseen kokonaan, eikä standardi ole välttämättä tarkoituksenmukainen osittaisen tai harvoin tapahtuvan altis-

tuksen vaikutusten tutkimiseen. ISO 175:2010 -standardissa ei käsitellä jännityssäriä.³⁸

Optisilta ominaisuuksiltaan ideaali annosteluletkumateriaali on mahdollisimman kirkas. Materiaalin läpinäkyvyys helpottaa nesteen virtaamisen ja myös mahdollisen kuplien muodostumisen seuraamista.

6 LETKUMATERIAALIN TESTAUS

Tuotantolinjoilla käytettiin vasta-aineliuoksen annosteluun yhtä letkumateriaalia, jonka rinnalle aiottiin ottaa käyttöön toinen materiaali. Uuden annosteluletkumateriaalin käyttöönottoa edeltää testaus. Testauksen tarkoituksena oli todentaa uuden letkumateriaalin toimivuus käyttötarkoituksessaan. Testien avulla arvioitiin lisäksi, onko uudella letkumateriaalilla etuja käytössä olleeseen materiaaliin verrattuna. Uudella letkumateriaalilla annostellaan eri tavalla kuin käytössä olleella, ja testeillä todennettiin myös uuden annostelutavan toimivuus. Kokeellisen osan vaiheet olivat testisuunnitelman laatiminen ja hyväksyttäminen validoinnin ohjausryhmällä, testien suoritus ja testiraportin kirjoittaminen.

Testaus suoritettiin kolmessa osassa. Ensimmäisessä osassa tutkittiin uuden annosteluletkumateriaalin kemiallista kestävyyttä upotuskokeella. Toisessa osassa testattiin tarkkuusannostelun toimivuutta uudella letkumateriaalilla ja kolmannessa osassa kolmella mallianalyytillä letkujen puhdistumista ja sitä, irtoaako letkumateriaalista määriä häiritseviä yhdisteitä vasta-aineliukseen.

6.1 Materiaalit

Työhön kuului kaksi annosteluletkumateriaalia, joista toinen oli käytössä ollut letkumateriaali ja toinen työssä testattu uusi letkumateriaali. Materiaalien tiedot ovat peräisin valmistajien tarjoamista tuotekatalogeista. Tiedot ovat osittain salassa pidettäviä, ja luottamuksellisuuden vuoksi lähdeluettelosta on jätetty pois materiaaleja koskevat lähteet.

Käytössä olleella materiaalilla annosteltaessa pumppujen molemmilla puolilla käytetään halkaisijaltaan samankokoisia letkuja. Käytössä ollut letkumateriaali on täysin kirkasta. Letkumateriaalin valmistusprosessissa ei ole käytetty ftalaaatteja eikä muita pehmittimiä, mutta materiaali on hyvin taipuisaa.

Testattu annosteluletkumateriaali on valmistettu eri materiaalista kuin käytössä ollut letkumateriaali. Materiaalilla annosteltaessa pumpun imu- ja painepuolella käytetään halkaisijaltaan erikokoisia letkuja. Materiaali on läpikuultavaa muttei ei yhtä kirkasta kuin käytössä ollut materiaali. Testatun letkumateriaalin optiset ominaisuudet ovat kui-

tenkin materiaalin käyttötarkoitukseen riittävät. Letkumateriaali ei sisällä pehmittimiä ja on selvästi käytössä ollutta annosteluletkumateriaalia jäykempää.

6.2 Kemiallisen kestävyuden testaus upotuskokeella

Kirjallisuuden perusteella oletettiin, että uusi letkumateriaali kestää annosteluprosessissa käytettäville kemikaaleille altistumisen. Materiaalin kemiallista kestävyyttä testattiin vain suppeasti upotuskokeen periaatetta soveltaen. Vertailunäytteenä käytettiin käytössä ollutta letkumateriaalia.

Testissä valmistettiin laimentamalla liuokset, joiden kanssa letkumateriaali on kosketuksissa ennen ja jälkeen vasta-aineliuosannostelua suoritettavissa pesuissa. Jokaista liuosta kaadettiin 25–30 ml samankokoisiin astioihin. Käytössä olleesta letkumateriaalista ja uudesta materiaalista katkaistiin leikkurilla noin 2,5 cm:n testikappaleita ja upotettiin omiin liuosastioihinsa siten, että molempia testimateriaaleja testattiin kaikilla liuoksilla. Astiat peitettiin parafilmillä ja foliolla. Näytteet säilytettiin laboratorioolosuhteissa huoneenlämmössä. Testikappaleiden ulkoiset muutokset havainnoitiin 1 ja 72 tunnin upotuksen jälkeen.

6.3 Tarkkuusannostelun toimivuuden testaus

Testin toisessa osassa osoitettiin tarkkuusannostelun toimivuus uudella letkumateriaalilla ja kiinnitystavalla. Annosteluun käytettiin puskuriliuosta, jota käytetään usean analyysin vasta-aineliuoksen puskurina. Eri analyyttien vasta-aineliuokset ovat fysikaalisilta ominaisuuksiltaan samanlaiset, mutta vasta-aineliuosten annostelutilavuudet ovat analyttikohtaiset. Annostelutarkkuutta haluttiin testata prosessiparametrien vaihteluvälien ääriarajoilla. Koska kiertomäntäpumppu tekee kierroksia sitä enemmän, mitä suurempi annosteltava tilavuus on, testin annostelutilavuudeksi valittiin suurin vasta-ainepinnoituksessa annosteltava tilavuus.

Testissä annosteltiin levyvalmistuksen maksimieräkokko simuloimalla jatkuvatoimista annosteluprosessia. Testilevyt annosteltiin kalibroiduilla pumpuilla. Tuotantolinjalle suoritettiin linjan yleisohjeen mukaiset alku- ja loppupesut.

Annostelutilavuus tarkastettiin irtokuppipunnituslevyillä, joiden taarapainot punnittiin ja jotka merkattiin ennen testiä. Puskuriliuoksen tiheys otettiin huomioon annostelutila-

vuotta tarkistettaessa. Näytteenottomenetelmänä käytettiin tilastollista näyteotantaa ja otantasääntöä $\sqrt{n} + 1$, jossa näyteyksiköiden lukumäärä on tässä tapauksessa annosteltavien kaivojen lukumäärän neliöjuuri lisättyä yhdellä yksiköllä.

Irtokuppipunnituslevyjä asetettiin radalle tasaisin väliajoin annosteluprosessin aikana. Punnittavat irtokupit määräytyivät siten, että jokaiselta annosteltavalta punnituslevyltä punnittiin 4 sarakkeellista (32 kpl) yksittäisiä kuppeja. Ensimmäiseltä punnituslevyltä punnittiin sarakkeiden 1–4 irtokupit, toiselta levyltä sarakkeiden 5–8 irtokupit, kolmannelta levyltä sarakkeiden 9–12 irtokupit ja neljänneltä levyltä jälleen sarakkeiden 1–4 irtokupit. Näin jatkettiin annosteluprosessin loppuun asti. Näytteenoton periaate testissä on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Näytteenoton periaate annostelutestissä.

Punnituslevyn nro	Punnittiin		
	Sarakkeet 1–4	Sarakkeet 5–8	Sarakkeet 9–12
1	x		
2		x	
3			x
4	x		
5		x	
<i>n</i> (viimeinen)			x

Lisäksi annostelun onnistuminen tarkastettiin tuotantolinjalla kaivokohtaisesti mittalaitteella. Testissä tarkkailtiin myös, tiputtelevatko letkut uudella annostelutavalla annosteltaessa ja muodostuuko letkuihin ilmakuplia.

6.4 Letkumateriaalin soveltuvuuden ja puhdistumisen testaus

Testin kolmannessa osassa osoitettiin kolmella mallianalytyillä, analyteillä A, B ja C, uuden annosteluletkumateriaalin soveltuvuus käyttötarkoitukseensa siltä osin, ettei vasta-aine kiinnity letkumateriaaliin eikä letkumateriaalista irtoa määrittäviä häiritseviä yhdisteitä vasta-aineliuokseen ja että tuotantolinjoilla suoritettavat yleisohjeiden mukaiset alku-, väli- ja loppupesut ovat riittävät. Ainoa tuotantoerän valmistuksesta poikkeava menettely testierän valmistuksessa oli vasta-aineliuoksen annostelu levyille. Mallianalytit valittiin sillä perusteella, että vasta-aineliuosten annostelutilavuuksien osalta niiden voidaan katsoa edustavan kaikkia levyvalmistuksen tuotantolinjoilla valmistetta-

via analyyttejä. Eri analyyttien vasta-aineliuosten koostumukset ja annosteluprosesseihin kuuluvat linjan alku-, väli- ja loppupesut ovat samankaltaiset. Testaus analyyteillä B ja C suoritettiin kaksi kertaa, koska ensimmäistä testiä ei pystytty suorittamaan loppuun annostelupumpun toimintahäiriön vuoksi.

Testaus analytillä A

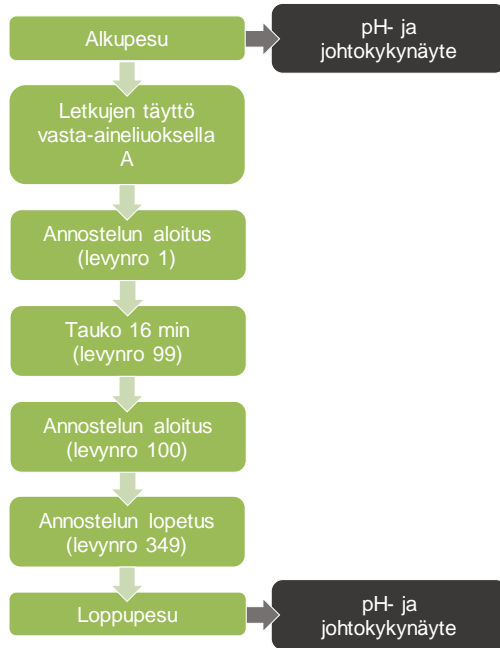
Ennen annosteluprosessia suoritettiin linjan alkupesä. Pesun jälkeen annosteluletkut täytettiin analyyttiä A sisältävällä liuoksella. Kun letkuja täytettiin, huomattiin, ettei yhdestä annostelupillistä tule liuosta. Pumpun tiiviste vaihdettiin ja letkut täytettiin uudelleen vasta-aineliuoksella.

Aloitettiin analyytin A annostelu. Testissä annosteltiin levyille myös letkuissa seissyt liuos, koska pyrittiin selvittämään, kiinnittyykö vasta-ainetta letkumateriaaliin ja ovatko testierän alkupään levyjen signaalitasot täten muista erän levyistä poikkeavia.

Kun levyjä oli annosteltu 99 kpl, annosteluprosessi pysäytettiin 15 minuutiksi. Tauon jälkeen annostelua jatkettiin ajamatta vasta-aineliuosta jäteastiaan sen selvittämiseksi, vaikuttaako tauko seuraavien levyjen signaalitasoihin. Annosteluprosessi lopetettiin 349 levyn annostelun jälkeen ja letkuille suoritettiin loppupesä.

Annostelutilavuus tarkastettiin annosteluprosessin aikana tilastollisella näyteotannalla. Punnituslevyjä otettiin erän alusta, keskeltä ja lopusta.

Molempien pesujen viimeisistä huuhteluvesistä otettiin näytteet. Näytteistä määritettiin pH ja johtokyky todentamaan pesun riittävyys. pH ja johtokyky määritettiin samoista näytteistä, ja johtokyky mitattiin ennen pH:ta, sillä pH-mittaus nostaa etenkin matalien näytteiden johtokykyä. Kuvassa 7 on esitetty analytillä A suoritettun vasta-aineliuosannostelun prosessikaavio.



Kuva 7. Analyytillä A suoritettun annostelun prosessikaavio.

Testierän valmistusprosessi jatkui analyytin A eräohjeen mukaisesti. Lopuksi testierälle tehtiin eräohjeen mukaiset laadunvalvontatestit.

Ensimmäinen testaus analyteillä B ja C

Ennen annosteluprosessia suoritettiin linjan alkupesu. Pesun jälkeen jälkeä annosteluletkut täytettiin analyytin C mukaisella vasta-aineliuoksella. Liuoksen annettiin seistä letkuissa 45 minuuttia, minkä jälkeen letkut tyhjennettiin ja suoritettiin välipesu. Tällä jäljiteltiin tilannetta, jossa analyyttiä C sisältävän tuotteen annosteluprosessin ja annosteluletkujen välipesun jälkeen annostellaan seuraava analyytti. Tiedetään, että analyytti C saattaa häiritä analyyttejä A ja B.

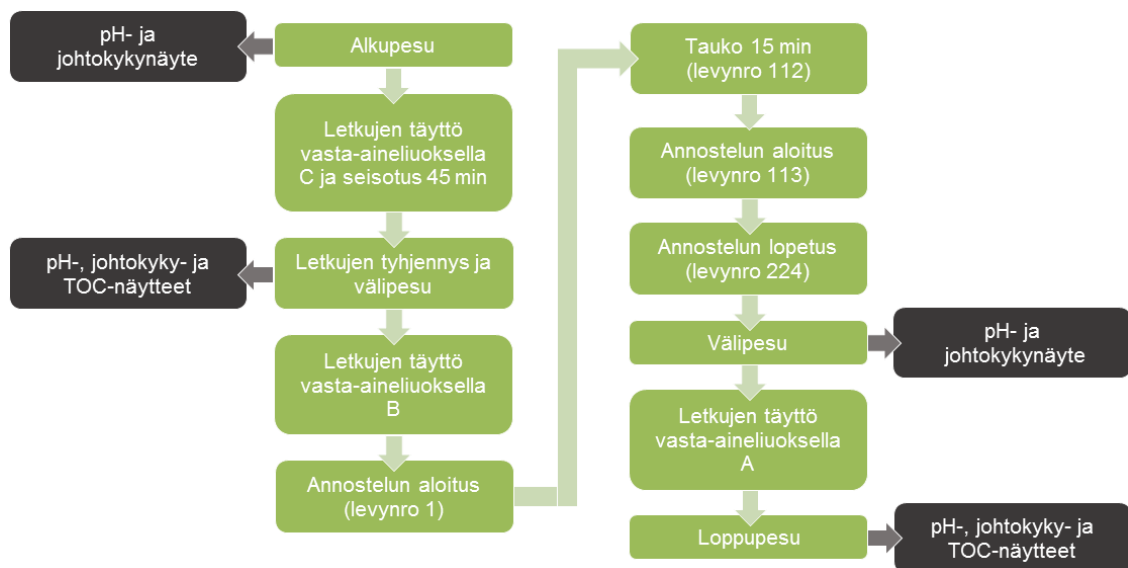
Annosteluletkut täytettiin analyytin B mukaisella vasta-aineliuoksella ja annettiin liuoksen seistä letkuissa. Aloitettiin analyytin B annostelu. Testissä annosteltiin levyille myös letkuissa seissyt liuos, koska pyrittiin selvittämään, kiinnittyykö vasta-ainetta letkumateriaaliin ja ovatko testierän alkupään levyjen signaalitasot täten muista erän levyistä poikkeavia.

Kun levyjä oli annosteltu 112 kpl, annosteluprosessi pysäytettiin 15 minuutiksi. Tauon jälkeen annostelua jatkettiin ajamatta vasta-aineliuosta jäteastiaan, koska haluttiin sel-

vittää, vaikuttaako tauko seuraavien levyjen signaalitasoihin. Annosteluprosessi lopetettiin 224 levyän annostelun jälkeen, suoritettiin välipesu ja aloitettiin annostelu uudelleen. Pumpun toimintahäiriön vuoksi annosteluprosessi keskeytettiin. Letkuille suoritettiin loppupesu.

Annostelutilavuus tarkastettiin annosteluprosessin aikana tilastollisella näyteotannalla. Punnituslevyjä otettiin erän alusta, keskeltä ja lopusta.

Kaikkien pesujen viimeisistä huuhteluvesistä otettiin näytteet. Näytteistä määritettiin pH ja johtokyky todentamaan pesun riittävyys. Lisäksi otettiin kaksi näytettä TOC-määrittystä varten. TOC-analyysit suoritti ulkopuolinen palveluntarjoaja. TOC-näytteet otettiin analyysin suorittajan toimittamiin näytepulloihin. Vertailunäytteiksi otettiin näyte vedestä, jolla linja puhdistettiin, ja tuotantolinjoilla käytössä olleella annosteluletkumateriaalilla suoritettuna annosteluprosessin loppupesun viimeisestä huuhteluvedestä. Kuvasessa 8 on ensimmäisen analyytillä B suoritettuna vasta-aineliuosannostelun prosessikaavio.



Kuva 8. Ensimmäisen analyytillä B suoritettuna annostelun prosessikaavio.

Testierän valmistusprosessi jatkui analyytin B eräohjeen mukaisesti. Lopuksi testierälle suoritettiin eräohjeen mukainen laadunvalvontatestaus.

Testauksen uusinta analyyteillä B ja C

Testaus analyyteillä B ja C uusittiin, koska ensimmäinen testi keskeytettiin pumpun toimintahäiriön seurauksena. Ennen testin uusimista letkujen läpi ajettiin vettä letkut välillä tyhjentäen, annosteltiin vettä levyille ja tarkistettiin annostelutilavuutta punnituslevyillä. Havaittiin, että pumppuihin muodostui ilmalukkoja letkuja täytettäessä. Letkujen täytyttyä pumpput annostelivat tavoitetilavuuden mukaisen liuosmäärän. Uutta annosteluletkumateriaalia käytettäessä pumppuja ei voida ilmata annosteluletkuja puristamalla letkumateriaalin jäykkyuden takia. Annosteluprosessissa letkut liitetään laipalla vastaaineliuossäiliön silikoniletkuun. Tässä testissä linjan pesujen ajaksi annosteluletkuissa olevaan laippaan liitettiin toisella laipalla vastaaineliuossäiliön letku, joka asetettiin pesuliuosastioihin ja jonka avulla pumpput ilmattiin linjan pesuissa. Vastaavasti, kun letkut täytettiin vastaaineliuksella, pumpput ilmattiin säiliön letkun avulla.

Ennen annosteluprosessia suoritettiin linjan alkupesu. Pesun jälkeen annosteluletkut täytettiin analyytin C mukaisella vastaaineliuksella. Liuoksen annettiin seistä letkuissa 45 minuuttia, minkä jälkeen letkut tyhjennettiin ja suoritettiin välipesu.

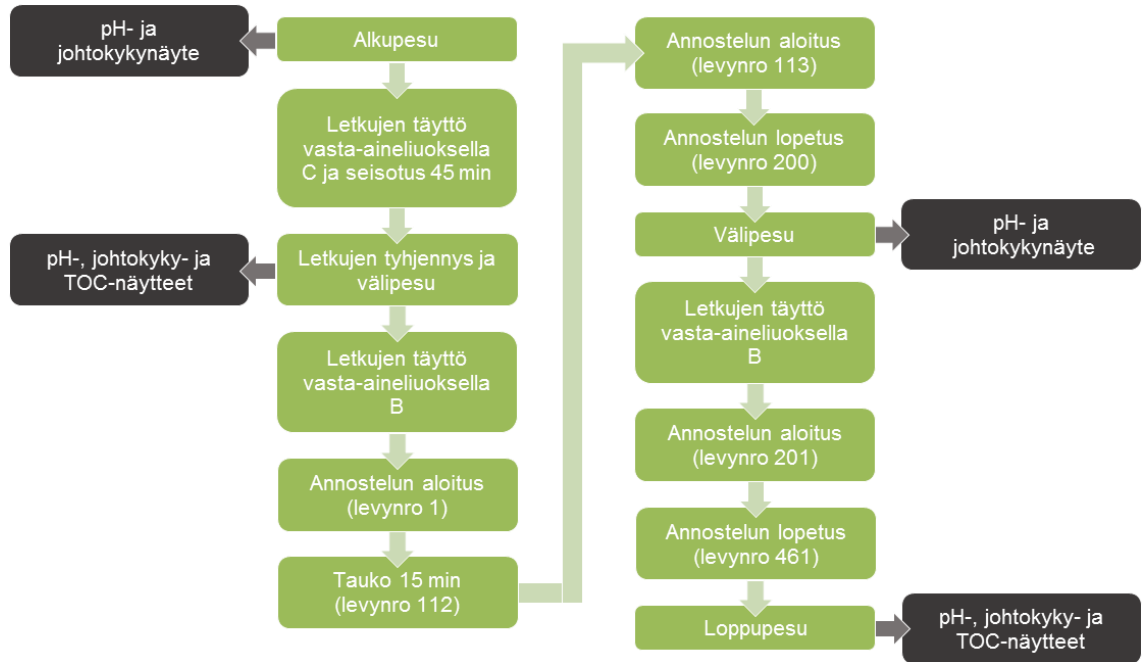
Annosteluletkut täytettiin analyytin B mukaisella vastaaineliuksella ja annettiin liuoksen seistä letkuissa. Aloitettiin analyytin B annostelu. Testissä annosteltiin levyille myös letkuissa seissyt liuos, koska pyrittiin selvittämään, kiinnittykö vastaainetta letkumateriaaliin ja ovatko testierän alkupään levyjen signaalitasot muista erän levyistä poikkeavia.

Kun levyjä oli annosteltu 112 kpl, annosteluprosessi pysäytettiin 15 minuutiksi. Tauon jälkeen annostelua jatkettiin ajamatta vastaaineliuosta jäteastiaan sen selvittämiseksi, vaikuttaako tauko seuraavien levyjen signaalitasoihin. Annosteluprosessi lopetettiin 199 levyn annostelun jälkeen, suoritettiin välipesu ja aloitettiin annostelu uudelleen. Annosteluprosessi lopetettiin 461 levyn annostelun jälkeen ja letkuille suoritettiin lopupesu.

Annostelutilavuus tarkastettiin annosteluprosessin aikana tilastollisella näyteotannalla. Punnituslevyjä otettiin erän alusta, keskeltä ja lopusta.

Kaikkien pesujen viimeisistä huuhteluvesistä otettiin näytteet. Näytteistä määritettiin pH ja johtokyky todentamaan pesun riittävyys. pH ja johtokyky määritettiin samoista näytteistä. Lisäksi otettiin kaksi näytettä TOC-määrittystä varten. TOC-analyysit suoritti ul-

kopuolinen palveluntarjoaja. TOC-näytteet otettiin analyysin suorittajan toimittamiin näytepulloihin. Vertailunäytteiksi otettiin näyte vedestä, jolla linja puhdistettiin, ja tuotantolinjoilla käytössä olleella annosteluletkumateriaalilla suoritetun annosteluprosessin alkupesun viimeisestä huuhteluviedestä. Kuvassa 9 on analyytillä B suoritetun annostelun uusinnan prosessikaavio.



Kuva 9. Analyytillä B suoritetun annostelun uusinnan prosessikaavio.

Testierän valmistusprosessi jatkui analyytin B eräohjeen mukaisesti. Lopuksi testierälle tehtiin eräohjeen mukaiset laadunvalvontatellit.

7 TULOKSET

Työn tulokset koostuvat upotuskokeen tuloksista, annostelutestin punnitustuloksista ja mallianalyyteinä suoritettujen testauksien punnitustuloksista, huuhteluvedestä tehtyjen määritysten tuloksista ja kemiallisten laadunvalvontatestien tuloksista. Yrityksen asettamat vaatimukset annostelulle ja komponenttilaadunvalvonnalle ovat luottamuksellista tietoa, joten tulosten käsittelystä on jätetty pois tarkat tulokset ja hyväksymisrajat.

7.1 Kemiallisen kestävyuden testaus upotuskokeella

Tässä testissä tarkasteltiin ainoastaan silminhavaittavia muutoksia, kuten materiaalin himmenemistä, turpoamista, tahmeutta, halkeilua tai kuplimista, ja taipuisuuden muutosta käsin taivuttamalla. Yhdessäkään testikappaleessa ei havaittu silmännähtäviä muutoksia 1 ja 72 tunnin upotuksen jälkeen. Myös taipuisuus pysyi samana. Sekä ennen että jälkeen upotuksen testikappaleista käytössä ollut annosteluletkumateriaali oli selkeästi uutta materiaalia pehmeämpi. Tulosten perusteella voidaan olettaa, että uusi annosteluletkumateriaali kestää letkuille suoritettavat pesut.

7.2 Tarkkuusannostelun toimivuuden testaus

Punnitustulosten mukaan puskuriliuoksen annostelutilavuus pysyi hyväksymisrajoissa läpi annosteluprosessin. Tuotantolinjan mittalaite mittasi annostelun onnistumista koko testin ajan, eikä poikkeavasta liuostilavuudesta johtuvia hälytyksiä tullut. Tulosten perusteella voidaan todeta, etteivät annosteluletkumateriaalin vaihto ja uusi annostelutapa vaikuta vasta-aineliuosannostelun tarkkuuteen. Lisäksi testissä tarkkailtiin, tiputtelevatko letkut uudella annostelutavalla annosteltaessa, eikä tiputtelua havaittu. Letkuihin ei myöskään muodostunut ilmakuplia annostelun aikana.

7.3 Letkumateriaalin soveltuvuuden ja puhdistumisen testaus

Punnitustulokset

Todettiin, että analyytillä A suoritettussa testauksessa tiivisteiden vaihto oli muuttanut pumpun säätöä. Kaikissa punnitustuloksissa levyn yhden stripsin annostelutilavuuden keskiarvo oli yli hyväksymisrajan. Kaivot, joiden vasta-aineliuostilavuudet olivat silminnähtävien yli hyväksymisrajan, olivat säädetyn pumpun annostelemia. Poikkeavat tulokset johtuivat pumpun säädön muuttumisesta tiivisteiden vaihdon yhteydessä eivätkä uudesta annosteluletkumateriaalista.

Ensimmäisen analyytilä B ja C suoritettujen testien lopussa tehdyn välipesun jälkeen yksi pumpputornin pumpuista ei täytynyt vasta-aineliuoksella. Välipesun jälkeen liuoksen annostelutilavuus oli kyseisen pumpun annostelemissa kaivoissa alle hyväksymisrajan. Välipesuun asti punnitustulokset olivat hyväksymisrajoissa. Analyytilä B ja C suoritettujen testauksien uusinnassa annostelutilavuus pysyi hyväksymisrajoissa läpi testierän.

pH-, johtokyky- ja TOC-määritykset

Analyytilä A suoritettussa testauksessa huuhteluvesinäytteiden pH-arvot ja johtokykytulokset olivat hyväksymisrajoissa. Saavutettu puhtaustaso oli riittävä.

Ensimmäisessä analyytilä B ja C suoritettussa testauksessa huuhteluvesinäytteiden pH- ja johtokykytulokset olivat hyväksymisrajoissa muissa paitsi välipesuista otetuissa näytteissä, joiden johtokykytulokset ylittivät hyväksymisrajan. Testierälle suoritettujen laadunvalvontatestauksien tulosten perusteella saavutettu puhtaustaso oli riittävä poikkeavista tuloksista huolimatta. Tässä testissä uuden annosteluletkumateriaalin pesuista otettujen näytteiden TOC-pitoisuudet olivat matalampia kuin vertailunäytteessä ja näin ollen hyväksyttäviä.

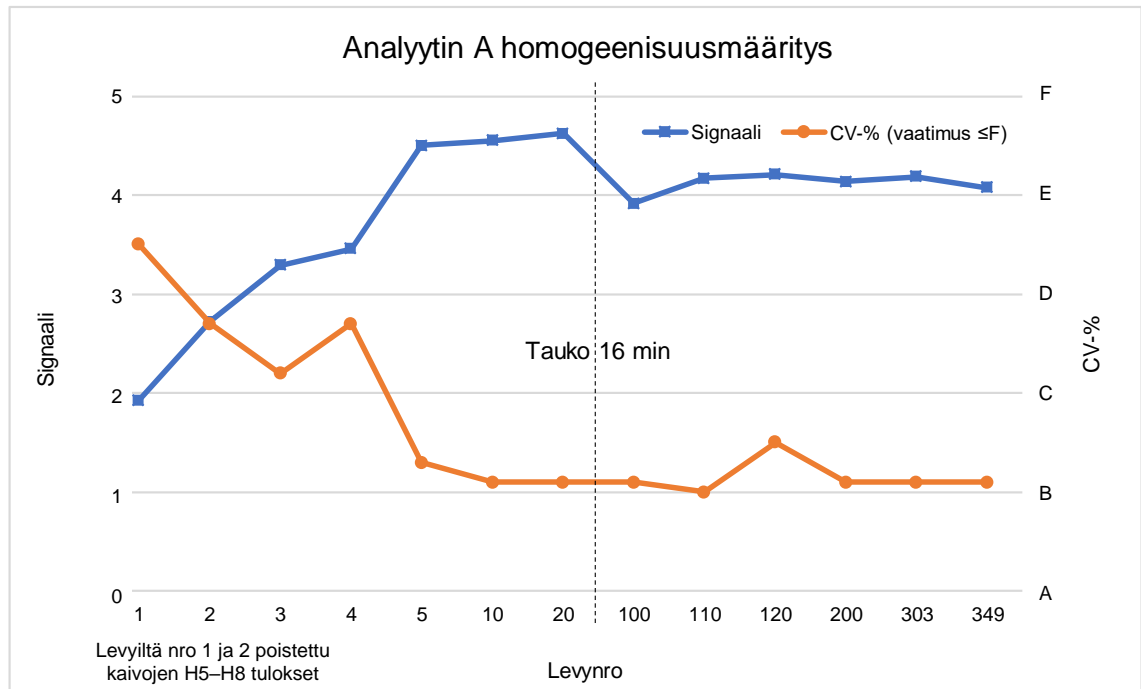
Analyytilä B ja C suoritettujen testauksien uusinnassa huuhteluvesinäytteiden pH-arvot olivat hyväksymisrajoissa muissa paitsi ensimmäisestä välipesusta otetuissa näytteissä. Poikkeava tulos johtui todennäköisesti siitä, ettei letkuja ja laippaa huuhdottu tarpeeksi, sillä ensimmäisessä testauksessa tulos oli hyväksyttävä. Huuhteluvesinäytteiden johtokyky oli hyväksymisrajoissa lukuun ottamatta välipesuista otettuja näytteitä. Testierälle tehtyjen laadunvalvontatestien tulosten perusteella poikkeavat tulokset eivät

vaikuttaneet tuotteen laatuun. Tässä testissä uuden annosteluletkumateriaalin pesuista otettujen näytteiden TOC-pitoisuudet olivat matalampia kuin vertailunäytteessä ja täten hyväksyttäviä.

Laadunvalvontatellit

Koska testissä pyrittiin selvittämään vasta-aineen kiinnittymistä letkuihin, annosteltiin levyille myös letkuissa seissyt vasta-aineliuos. Oli odotettavissa, etteivät kaikkien levyjen laadunvalvontatestien tulokset ole hyväksymisrajoissa.

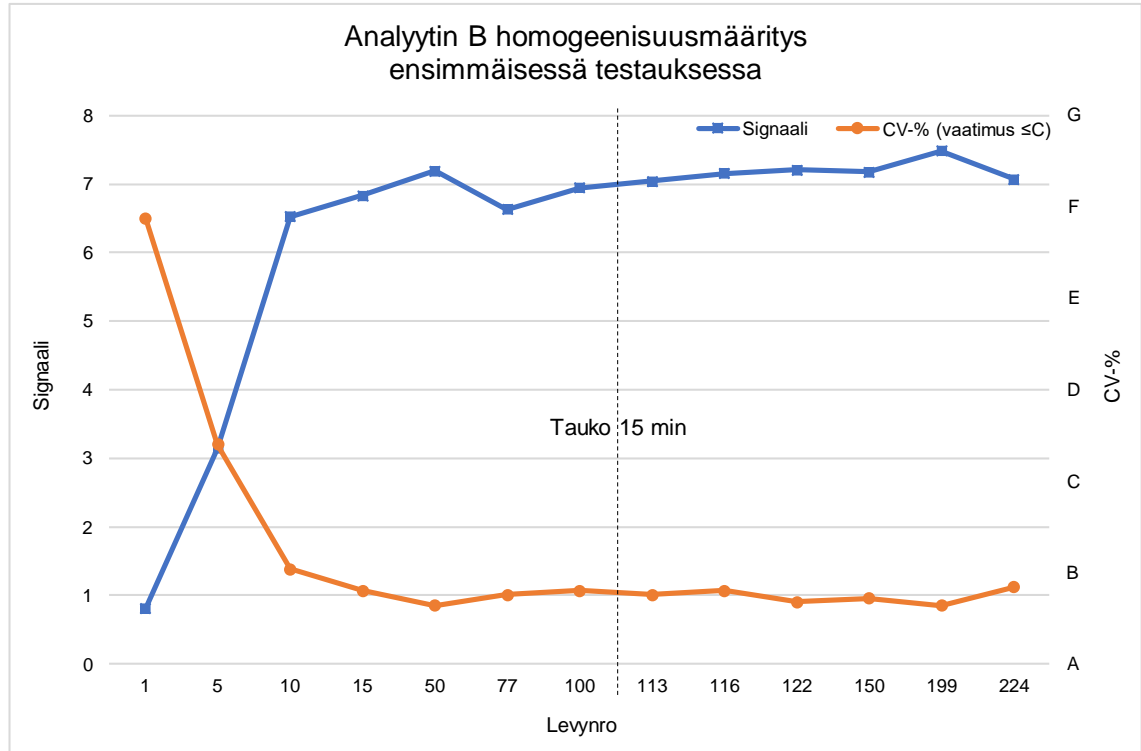
Analyytin A laadunvalvontatestaukseen käytettiin yhteensä 33 levyä, joista 13 kpl käytettiin levyjen sisäisen homogeenisuuden määrittämiseen ja loput muihin määrittämiin. Testaukseen valittiin mukaan levyjä, joihin oli annosteltu letkuissa seissyttä vasta-aineliuosta. Kaikista testatuista levyistä hyväksymisrajoissa olivat muut paitsi levyt nro 1 ja 2, joissa kummassakin oli samoissa positioissa poikkeavia kaivoja. Poikkeavat kaivot johtuivat todennäköisesti pumpun toiminnasta eivätkä uudesta annosteluletkumateriaalista tai uudesta annostelutavasta. 15 minuutin tauko ei vaikuttanut tauon jälkeen annosteltujen levyjen signaalitasoon. Analyytille A suoritettujen homogeenisuusmäärittämisen tulosten mukaan uusi annosteluletkumateriaali ei vaikuttanut tuotteen laatuun, sillä vasta-ainepinnoitusprosessissa annosteluletkuissa seissyt vasta-aineliuos voidaan ajaa jäteastiaan ennen annosteluprosessia. Muiden laadunvalvontatestien tulosten mukaan uusi annosteluletkumateriaali ei vaikuttanut tuotteen toimivuuteen. Kuten kuvioista 1 nähdään, pumpun toiminnasta johtuneiden poikkeavien kaivojen tulosten poistamisen jälkeen myös levyt nro 1 ja 2 täyttävät analyytille A suoritettujen homogeenisuusmäärittämisen hyväksymisvaatimuksen.



Kuvio 1. Analyytin A homogeenisuusmääritystulokset ja hyväksymisvaatimus. Kuvaa-
jan arvot eivät ole todellisia.

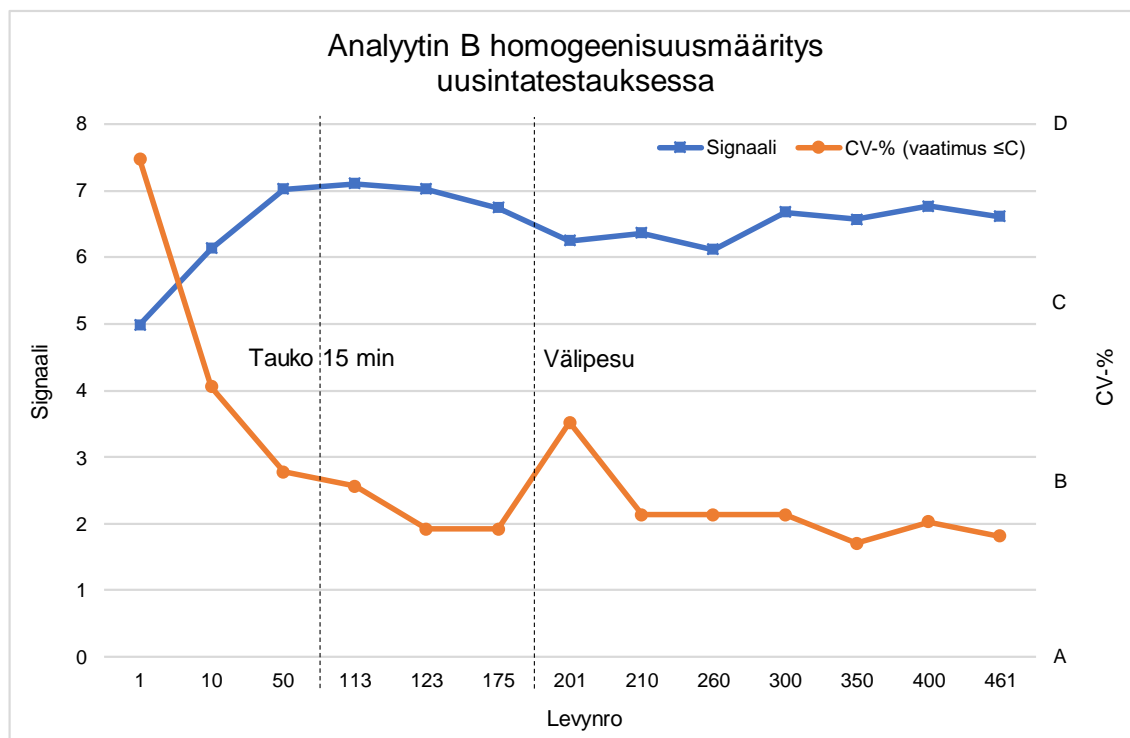
Analyytin B laadunvalvontatestaukseen käytettiin molemmilla testikerroilla yhteensä 20 levyä, joista 13 kpl käytettiin levyjen sisäisen homogeenisuuden määrittämiseen ja loput muihin määrittämiin. Testeihin valittiin mukaan levyjä, joihin oli annosteltu letkuis-
sa seissyttä vasta-aineliuosta.

Analyytin B ensimmäisen testierän kaikista testatuista levyistä hyväksymisrajoissa oli-
vat muut paitsi levyt nro 1 ja 5, joiden CV-prosentti ylitti hyväksymisrajan. Lisäksi levyllä
nro 1 oli poikkeava kaivo, H1, jonka tiedettiin olevan pumpun annostelusta kaivoista
ensimmäinen tai viimeinen. Poikkeavan kaivon tulos johtui todennäköisesti pumpun
toiminnasta eikä uudesta annosteluletkumateriaalista tai uudesta annostelutavasta.
Kuviossa 2 on esitetty analyytin B ensimmäisen testierän laadunvalvontatestaukseen
kuuluvan homogeenisuusmäärityksen tulokset hyväksymisrajoineen. Tuloksissa on
mukana myös pumpun toiminnasta aiheutuneet poikkeavat kaivot, sillä levyt nro 1 ja 5
eivät täytä hyväksymisvaatimusta, vaikka poikkeavien kaivojen tulokset jätettäisiin pois
laskuista.



Kuvio 2. Analyytin B ensimmäisen testierän homogeenisuusmääritystulokset ja hyväksymisvaatimus. Kuvaajan arvot eivät ole todellisia.

Analyytin B testauksen uusinnassa kaikista testatuista levyistä hyväksymisrajoissa olivat muut paitsi levy nro 1, jonka CV-prosentti ylitti hyväksymisrajan. Poikkeavia kaivoja ei ollut. Kuviossa 3 on esitetty analyytin B uusintatestauksen homogeenisuusmääritystulokset hyväksymisrajoineen.



Kuvio 3. Analyytin B uusintatestauksen homogeenisuusmääritystulokset ja hyväksymisvaatimus. Kuvaajan arvot eivät ole todellisia.

Analyytillle B suoritetussa testauksessa 15 minuutin tauko ei vaikuttanut tauon jälkeen annosteltujen levyjen signaalitasoon kummallakaan testikerralla. Uusintatestauksessa signaalitaso oli välipesun jälkeen samalla tasolla kuin ennen välipesua. Syy siihen on, että testin alussa annosteluletkuihin kiinnittynyt vasta-aine ei irronnut letkuista välipesun aikana. Tulos oli odotettava, koska testattavaksi valittiin välipesu, joka suoritetaan, kun tuotantolinjalla annostellaan peräkkäin kaksi saman analyytin tuotantoerää. Kun analyyttiä C sisältävää vasta-aineliuosta oli seisotettu annosteluletkuissa, suoritettiin välipesu, joka tehdään annosteltavan analyytin vaihtuessa tuotantoerien välillä. Laadunvalvontatestaus osoitti, että analyytti C irtosi annosteluletkumateriaalista välipesussa eikä vaikuttanut analyytin B toimivuuteen.

Analyytin B testierille tehtyjen homogeenisuusmääritysten tulosten mukaan uusi annosteluletkumateriaali ei vaikuta tuotteen laatuun, koska vasta-ainepinnoitusprosessissa annosteluletkuissa seissyt vasta-aineliuos voidaan ajaa jäteastiaan ennen annosteluprosessia. Muiden analyytillle B tehtyjen laadunvalvontatestien tulosten mukaan uusi annosteluletkumateriaali ei vaikuttanut tuotteen toimivuuteen. Testierissä tuotteen sig-

naalitasot olivat samalla tasolla kuin käytössä olleella annosteluletkumateriaalilla annostelluissa tuotantoerissä.

8 LOPPUPÄÄTELMÄT

Testauksen perusteella voidaan todeta, että levyvalmistuksen vasta-ainepinnoituksessa käytettävän annosteluletkumateriaalin vaihto ja annostelu letkujen uudella kiinnitystavalla eivät aiheuta tuotannollista riskiä tai tuotteen toimivuuteen liittyvää riskiä, mutta testauksessa esiintyneiden poikkeamien vuoksi testaamista on jatkettava ennen uuden annosteluletkumateriaalin käyttöönottoa. Uusi annostelutapa testatulla annosteluletkumateriaalilla ei vaikuta annostelun tasaisuuteen. Uusi annosteluletkumateriaali alentaa erän alun signaalitasoa. Siitä syystä uutta annosteluletkumateriaalia käytettäessä letkuissa seissyt vasta-aineliuos tulee ajaa jäteastiaan ennen annostelun aloittamista.

Testatun materiaalin ja uuden annostelutavan edut käytössä olleeseen materiaaliin ja annostelutapaan verrattuna ovat vähäisempi kuplien muodostuminen letkuihin ja se, ettei letkujen päihin kerry annostelun aikana liuostippoja, jotka heikentävät annostelutarkkuutta. Saavutetut edut johtuvat mahdollisesti uuden annosteluletkumateriaalin pienestä halkaisijasta – asian kääntöpuolena tuotantolinjan pesuihin kuluva aika nykyisillä pesuliuosmäärillä lähes kaksinkertaistuu. Testatun materiaalin kemiallinen kestävyys osoittautui erinomaiseksi, mikä tukee selvitettyä teoretietoa kyseisestä materiaalista. Ilmalukkojen muodostuminen pumppuihin vältetään, kun annosteluletkujen imu-puolelle liitetään annosteluletkumateriaalia paksumpaa letkumateriaalia, joka kestää pesuissa käytettävät liuokset ja jota puristamalla pumpput voidaan ilmata tarvittaessa. Vastaavasti, kun letkuja täytetään vasta-aineliuksella, ilmaus suoritetaan vasta-aineliuossäiliön letkun avulla.

Muovin pehmittimistä tehdyn selvityksen mukaan on todennäköistä, että ftalaateille vaihtoehtoisten pehmittimien merkitys kasvaa tulevina vuosina. Pehmittimiin liittyvän riskin ja mahdollisten rajoitusten vaikutusta saatavilla oleviin letkumateriaaleihin on vaikea arvioida. Kumpikaan työhön kuuluneista materiaaleista ei sisällä pehmittimiä. Täten on luultavaa, että vasta-ainepinnoitukseen soveltuvia letkumateriaaleja on saatavilla jatkossakin, vaikka pehmittimien, erityisesti ftalaattien, käyttö vähenisi. Joka tapauksessa aina ennen uuden annosteluletkumateriaalin käyttöönottoa on varmistettava testeillä, ettei materiaalista irtoa vasta-aineliukseen aineita, jotka häiritsevät tuotteella tehtäviä määrittäviä.

LÄHTEET

- ¹ PerkinElmer Wallac Oy. Laatukäsikirja. 2016.
- ² PerkinElmer Wallac Oy. PerkinElmer Turku Site 2016. [Verkkoaineisto]. [Viitattu 18.10.2016]. Saatavana PerkinElmer Wallac Oy -intranetistä. Vaatii käyttöoikeuden.
- ³ PerkinElmer Inc. Corporate. Maternal & Fetal Health. [Verkkoaineisto]. [Viitattu 7.11.2016]. Saatavissa: <http://www.perkinelmer.com> > Products > Diagnostics > Maternal & Fetal Health.
- ⁴ PerkinElmer Wallac Oy. GSP® Neonatal hTSH kit. 3301-0010. 13906272-6 (en). Kit Insert. 2016.
- ⁵ PerkinElmer Wallac Oy. GSP Neonatal Phenylalanine kit. 3308-0010 / 3308-001B. 13907558-3 (en). Kit Insert. 2016.
- ⁶ PerkinElmer Wallac Oy. GSP Neonatal IRT kit. 3306-0010. 13906828-5 (en). Kit Insert. 2016.
- ⁷ PerkinElmer Wallac Oy. Levyvalmistuksen yleiset menettelyt. 2016.
- ⁸ Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 629/2010. Annettu Naantalissa 24.6.2010. Saatavissa: <http://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2010/20100629#Pidp222544>.
- ⁹ PerkinElmer Wallac Oy. AutoDELFIA Neonatal Thyroxine (T4). B065-112. 13903521-16 (en). Kit Insert. 2016.
- ¹⁰ PerkinElmer Inc. Congenital Hypothyroidism. [Verkkoaineisto]. [Viitattu 7.11.2016]. Saatavissa: <http://newbornscreening.perkinelmer.com> > Disorders > Congenital Hypothyroidism.
- ¹¹ PerkinElmer Wallac Oy. Loppulaadunvalvonta. 2016.
- ¹² Giles Jr., H. F. & Wagner, Jr. J. R. & Mount, E. M. *Plastics Design Library : Extrusion : The Definitive Processing Guide and Handbook*. 2nd ed. Amsterdam: William Andrew, 2014. [Viitattu 12.10.2016]. ISBN 9781437734829 (sähköinen). Saatavana Ebrary-tietokannasta. Vaatii käyttöoikeuden.
- ¹³ Lafleur, P. G. & Vergnes, B. *Polymer Extrusion*. Lontoo: ISTE Ltd, 2014. [Viitattu 16.12.2016]. ISBN 9781118827000 (sähköinen). Saatavana Ebrary-tietokannasta. Vaatii käyttöoikeuden.
- ¹⁴ Abeykoon, C. Single screw extrusion control: A comprehensive review and directions for improvements. *Control Engineering Practice*. [Verkkolehti]. Vol. 51. 2016. S. 69–80. [Viitattu 24.10.2016]. ISSN: 0967-0661 (sähköinen). Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0967066116300508>. Vaatii käyttöoikeuden.
- ¹⁵ Colbert, J. Achieving Precision Tube Extrusion for Medical Applications. *Medical Plastics and Biomaterials Magazine*. [Verkkolehti]. 1996. [Viitattu 26.10.2016]. Saatavissa: <http://mddionline.com/print/3230>.
- ¹⁶ Sastri, V. R. *Plastics Design Library : Plastics in Medical Devices : Properties, Requirements, and Applications*. 2nd ed. Amsterdam: William Andrew, 2014. [Viitattu 3.10.2016]. ISBN 9780323265638 (sähköinen). Saatavana Ebrary-tietokannasta. Vaatii käyttöoikeuden.
- ¹⁷ Soares, J. B. P. & McKenna, T. F. L. *Polyolefin Reaction Engineering*. Weinheim: Wiley-VCH, 2013. [Viitattu 3.10.2016]. ISBN 9783527646975 (sähköinen). Saatavana Ebrary-tietokannasta. Vaatii käyttöoikeuden.
- ¹⁸ Drobney, J. G. *Rapra Review Reports, 184 : Fluoroplastics*. Shrewsbury: iSmithers Rapra Publishing, 2005. [Viitattu 24.9.2016]. ISBN 9781847350312 (sähköinen). Saatavana Ebrary-tietokannasta. Vaatii käyttöoikeuden.
- ¹⁹ Muralisrinivasan, N. S. *Introduction to Polymer Compounding, Volume 1 : Raw Materials, Volume 1 (1)*. Shropshire: Smithers Rapra, 2014. [Viitattu 29.9.2016]. ISBN 9781909030626 (sähköinen). Saatavana Ebrary-tietokannasta. Vaatii käyttöoikeuden.
- ²⁰ Campioli, E. & Duong, T. B. & Deschamps, F. & Papadopoulos, V. Cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid diisonyl ester and metabolite effects on rat epididymal stromal vascular fraction differentiation of adipose tissue. *Environmental Research*. [Verkkolehti]. Vol. 140. 2015. S. 145–156. [Viitattu 21.10.2016]. ISSN: 0013-9351 (sähköinen). Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935115001140>. Vaatii käyttöoikeuden.
- ²¹ Bui, T. T. & Giovanoulis, G. & Cousins, A. P. & Magnér, J. & Cousins, I. T. & de Wit, C. A. Human exposure, hazard and risk of alternative plasticizers to phthalate esters. *Science of The Total Environment*. [Verkkolehti]. Vol. 541. 2016. S. 451–467. [Viitattu 20.10.2016]. ISSN 0048-9697 (sähköinen).

Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004896971536963>. Vaatii käyttöoikeuden.

²² Tukes. Kemikaaleja koskeva lainsäädäntö. [Verkkoaineisto]. [Viitattu 29.9.2016]. Saatavissa: <http://www.tukes.fi> > Kuluttajille > Kemikaalit aineryhmittäin > Kemikaaleja koskeva lainsäädäntö.

²³ Kemikaalilaki 599/2013. Annettu Helsingissä 9.8.2013. Saatavissa: <http://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2013/20130599>.

²⁴ European Chemicals Agency. ECHA general leaflet (fi). [Verkkoaineisto]. [Viitattu 29.9.2016]. Saatavissa: <https://echa.europa.eu> > About Us > ECHA general leaflet (fi).

²⁵ European Chemicals Agency. Understanding REACH. [Verkkoaineisto]. [Viitattu 7.10.2016]. Saatavissa: <https://echa.europa.eu> > Regulations > REACH > Understanding REACH.

²⁶ European Chemicals Agency. Downstream users. [Verkkoaineisto]. [Viitattu 7.10.2016]. Saatavissa: <https://echa.europa.eu> > Regulations > REACH > Downstream users.

²⁷ European Chemicals Agency. Understanding CLP. [Verkkoaineisto]. [Viitattu 7.10.2016]. Saatavissa: <https://echa.europa.eu> > Regulations > CLP > Understanding CLP.

²⁸ Kemikaalineuvonta. Biosidit. [Verkkoaineisto]. [Viitattu 7.10.2016]. Saatavissa: <http://www.kemikaalineuvonta.fi> > Säädosalue > Biosidit.

²⁹ European Chemicals Agency. Understanding PIC. [Verkkoaineisto]. [Viitattu 7.10.2016]. Saatavissa: <https://echa.europa.eu> > Regulations > PIC > Understanding PIC.

³⁰ Sosiaali- ja terveysministeriö. Kemikaalilainsäädäntö ja sen valvonta Suomessa. Kemikaalineuvottelukunnan julkaisuja. [Verkkajulkaisu]. Vol. 9. 2013. [Viitattu 9.10.2016]. ISSN 1459-5990 (painettu). ISSN 1798-2286 (verkkajulkaisu). Saatavissa: <http://kemikaalineuvottelukunta.fi> > Seminaarit ja julkaisut > Kemikaalilainsäädäntö ja sen valvonta Suomessa.

³¹ European Chemicals Agency. Authorisation List. [Verkkoaineisto]. [Viitattu 10.10.2016]. Saatavissa: <https://echa.europa.eu> > Addressing Chemicals of Concern > Authorisation > Draft recommendation for inclusion in the Authorisation List and public consultation > Authorisation List.

³² Kemikaalineuvonta. Lupamenettely. [Verkkoaineisto]. [Viitattu 10.10.2016]. Saatavissa: <http://www.kemikaalineuvonta.fi> > Säädosalue > REACH > Menettelyt > Lupamenettely.

³³ Kemikaalineuvonta. Erityistä huolta aiheuttavat aineet. [Verkkoaineisto]. [Viitattu 10.10.2016]. Saatavissa: <http://www.kemikaalineuvonta.fi> > Säädosalue > REACH > Menettelyt > Erityistä huolta aiheuttavat aineet.

³⁴ European Chemicals Agency. Candidate List of substances of very high concern for Authorisation. [Verkkoaineisto]. [Viitattu 12.10.2016]. Saatavissa: <https://echa.europa.eu> > Addressing Chemicals of Concern > Authorisation > Substances of very high concern identification > Candidate List of Substances of Very High Concern for Authorisation > Candidate List.

³⁵ PerkinElmer Wallac Oy. Validointipolitiikka ja -menettelyt. 2016.

³⁶ Bartram, J. & Ballance, R. Water Quality Monitoring. Edited by Jamie Bartman and Richard Ballance. Lontoo: E&FN Spon, 2004. [Viitattu 21.11.2016]. ISBN 9780203476796 (sähköinen). Saatavana Ebrary-tietokannasta. Vaatii käyttöoikeuden.

³⁷ Shah, V. Handbook of Plastics Testing and Failure Analysis. 3rd ed. Hoboken: John Wiley & sons, 2007. [Viitattu 17.10.2016]. ISBN 978-0-471-67189-3 (sähköinen). Saatavana Wiley Online Library -tietokannasta. Vaatii käyttöoikeuden.

³⁸ ISO 175:2010. Plastics – Methods of test for the determination of the effects of immersion in liquid chemicals. [Verkkoaineisto]. [Viitattu 17.10.2016]. Saatavissa: <http://www.iso.org> > Search ISO > ISO 175:2010.

Yleisten muoviletkulaatujen ominaisuuksia

Taulukko 2. Letkuissa käytettävien muovilaatujen ominaisuuksia.¹⁶

Ominaisuus	PVC-U*	PVC-C*	PE-LD	PE-HD	PTFE	PFA	FEP
Ominaispaino (g/cm ³)	1,38–1,40	1,20–1,30	0,91–0,93	0,94–0,97	2,15–2,25	2,15	2,15
Sulamispiste (°C)	170–180	170–180	100–110	130–135	327	305	260
Lasipiste (°C)	80	-40–20	-110	-90	-97	N/A	80
Vetolujuus MPa	45–55	10–20	8–15	18–30	20–40	27	25–30
Murtovenymä (%)	20–100	100–500	90–800	20–500	250–500	300	325
Kiteisyys (%)	N/A	N/A	40–50	45–55	90–98	50–80	50–65
Kemiallinen kestävyys	PVC-U	PVC-C	PE-LD	PE-HD	PTFE	PFA	FEP
Laimeat hapot	Kohtalainen	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä
Laimeat emäkset	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä
THF	Huono	Huono	Huono	Huono	Hyvä	Hyvä	Hyvä
MEK	Huono	Huono	Kohtalainen	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä
Asetoni	Huono	Huono	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä
Etanoli	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä
Suolavesi	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä
Lipidit	Hyvä	Kohtalainen	Kohtalainen	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä
Detergentit	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Hyvä
Sterilointimenetelmän soveltuvuus	PVC-U	PVC-C	PE-LD	PE-HD	PTFE	PFA	FEP
Höyrysterilointi	Huono	Kohtalainen	Huono	Huono	Kohtalainen	Hyvä	Hyvä
Kuumailmasterilointi	Huono	Kohtalainen	Huono	Huono	Kohtalainen	Hyvä	Hyvä
Ionisoiva säteily	Kohtalainen	Hyvä	Hyvä	Hyvä	Huono	Hyvä	Kohtalainen

*PVC-U pehmittämätön, PVC-C pehmitetty (40 % DEHP)