



Silmälääkepullon tiputtimen asettamisen parametrit

Konsta Välimäki

OPINNÄYTETYÖ
Marraskuu 2022

Biotuote- ja prosessitekniikan tutkinto-ohjelma

TIIVISTELMÄ

Tampereen ammattikorkeakoulu
Biotuote- ja prosessitekniikan tutkinto-ohjelma

VÄLIMÄKI, KONSTA:

Silmälääkepullon tiputtimen asettamisen parametrit

Opinnäytetyö 62 sivua, joista liitteitä 11 sivua
Marraskuu 2022

Opinnäytetyö tehtiin NextPharman Tampereen toimipisteen toimeksiantona. Tampereen toimipisteen toiminta keskittyy oftalmologiaan eli silmälääkeoppiin. Toimipisteellä valmistetaan silmälääketuotteita.

Lääketeollisuus on tarkkaan säänneltyä toimintaa. Toimintaa ohjailevat ja valvovat eri viranomaistahot, kuten USA:ssa FDA ja Euroopassa EMA. Säännöksiä ja ohjeita on kasattu farmakopeoihin, joita ICH pyrkii yhdenmukaistamaan yleispäteväksi teokseksi. Myös niin kutsutut hyvät tuotantotavat eli Good Manufacturing Practice -periaate ohjaa lääketeollisuuden toimintaa.

Opinnäytetyön aiheena oli tutkia, millä voimalla silmälääkepullon tiputin asettuu pulloon ja määrittellä tiputtimen asettumiselle parametrit. Tämän lisäksi opinnäytetyössä tutkittiin silmälääkepullo ja tiputin -komponenttien materiaaleja, pääasiassa polymeerejä ja sterilointitapojen vaikutusta tiputtimen asettumiselle pulloon.

Kokeellisessa osassa tutkittiin tiputtimen asettamiseen tarvittavaa voimaa. Voimamittaukset suoritettiin yhdeksälle eri pullolle (A-I) käyttäen testeissä neljää erilaista tiputinta (1–4). Pullo G oli samanlainen kuin pullo E, mutta sen pinta oli tahmeampi johtuen todennäköisesti liian suuresta säteilyannoksesta gammasteiloinnissa.

Voimatutkimuksilla pystyttiin määrittämään tiputtimen painamiseen tarvittavan voiman rajat. Riittäväksi ylärajaksi testeissä käytetyille komponenteille määritettiin 87,50 N. Steriloinnilla ei tulosten perusteella ole juurikaan vaikutusta tarvittavaan voimaan. Pullo H sai mittaustuloksista pienimmät arvot. Tiputin 2 tarvitsi enemmän voimaa kuin tiputin 1 asettuakseen paikoilleen pullosta huolimatta. Jatkossa olisi hyödyllistä tutkia, missä vaiheessa tiputtimeen kohdistettu voima alkaa aiheuttaa vaurioita komponentteihin.

Tässä työssä käytettyjen testikomponenttien tiedot ovat luottamuksellisia, eikä niitä julkaista tässä raportissa. Näytteet on koodattu opinnäytetyöhön kirjaimin ja numeroin.

Asiasanat: tiputin, silmälääkepullo, polymeeri, sterilointi

ABSTRACT

Tampereen ammattikorkeakoulu
Tampere University of Applied Sciences
Degree Programme in Bioproduct and Process Engineering

Konsta Välimäki
Parameters for Placing Dropper Tips on Eye Medicine Bottles

Bachelor's thesis 62 pages, appendices 11 pages
November 2022

The thesis was commissioned by the ophthalmic department of NextPharma's Tampere office. The purpose of this thesis work was to determine the parameters of placing the dropper tip on eye medicine bottles. The objective of the thesis work was to perform pressing tests to place the dropper tips on eye medicine bottles to determine the pressing force. In addition, the effect of the polymer material together with the sterilization methods of the material was investigated. The theoretical part of the work was based on the previous research and literature of the field.

The data used to determine the pressing force needed was collected from nine different bottles and four different dropper tips. Data was collected by pressing the dropper tip on the bottle against a scale. The measurements were videotaped with a GoPro camera to improve the accuracy of measurement results. In addition to the pressure tests, data was collected on the diameters of the dropper tips and bottle mouths. The effect of the ratio of diameters on the force required for the dropper tips to settle was studied.

Examining the results of the thesis, 87,50 N can be defined as sufficient upper limit for the pressing force. The measurement results ranged from 29.59 N to 78.70 N. The effect of the ratio of the diameters of the components on the sufficient force is clear and can be seen as a good coefficient of determination value. The coefficient of determination value R^2 was 0,61.

Considering the further studies in this subject area, it would be good to examine the maximum force that the components can withstand without damage.

Key words: dropper tip, ophthalmic, polymer, sterilization

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	7
2	NEXTPHARMA.....	8
	2.1 Yleistä	8
	2.2 Tampereen toimipiste.....	8
	2.3 Muut tuotteet ja toimipisteet	8
3	FARMAKOPEA JA VIRANOMAISVAATIMUKSET	10
	3.1 Eurooppa	10
	3.2 USA.....	11
	3.3 Japani	11
	3.4 Good manufacturing process	12
4	LÄÄKEPAKKAUKSET	13
	4.1 Primäärit pakkaukset.....	13
	4.2 Sekundääriset & tertiääriset pakkaukset.....	14
5	MUOVI PRIMÄÄRINÄ PAKKAUSMATERIAALINA.....	15
	5.1 Polyetyleni (LDPE/HDPE).....	15
	5.2 Polypropeeni	16
	5.3 Polyetyleenitereftalaatti	17
6	STERILOINTIMENETELMÄT	18
	6.1 Gammasterilointi	18
	6.2 E-Beam	19
	6.3 EtO-sterilointi.....	21
	6.4 Sterilointimenetelmien hyödyt ja haitat.....	22
7	TÄYTTÖLINJA CM1	24
8	MITTAUKSET	27
	8.1 Mittavälineet.....	27
	8.2 Mittausasetelma	27
	8.3 Mitattavat komponentit	29
	8.4 Mittaukset.....	30
9	TULOKSET	31
	9.1 Pullo A.....	33
	9.2 Pullo B.....	34
	9.3 Pullo C	35
	9.4 Pullo D	36
	9.5 Pullo E.....	37
	9.6 Pullo F.....	38
	9.7 Pullo G	39

9.8 Pullo H	40
9.9 Pullo I	41
9.10 Yhteenveto pulloista	43
9.11 Pullon ja tiputtimen halkaisijoiden vaikutus	44
10 JOHTOPÄÄTÖKSET JA POHDINTA.....	46
LÄHTEET.....	48

LYHENTEET JA TERMIT

Aseptiikka	Menettelytavat, joiden avulla pyritään toimimaan mikrobittomasti
BFS	Automatisoitu valmistusprosessi, jossa muovi pakkaukset puhalletaan muotoon, täytetään ja suljetaan (Blow, Fill, Seal)
Biosidi	Eliöitä tappava (kemiallinen) aine
CFR	Säännöstö FDA:n vaatimuksista ja laeista (Code of Federal Regulations)
CMDO	Sopimuskehitys ja valmistusorganisaatio (Contract development and manufacturing organization)
EDMQ	Euroopan lääkkeiden ja terveydenhuollon laadun osasto (European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare)
EMA	Euroopan lääkevirasto (The European Medicines Agency)
Farmakopea	Lääkkeiden ja pakkausmateriaalien pakolliset laatuvaatimukset
FDA	Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkintävirasto (USA Food and Drug Administration)
GMP	Hyvät tuotantotavat (Good Manufacturing Practice)
ICH	Kansainvälinen harmonisointikomitea (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for pharmaceuticals for Human Use)
LFHC	Nestetäytteiset kovat lääkekapselit (Liquiq filled hard capsules)
OTC	Lääkevalmiste, joka myydään suoraan kuluttajalle ilman reseptiä (Over-the-counter-drug)
PFMD	Säilöntäaineeton moniannos (Preservative-free multidose)
Rx	Yleinen lyhenne reseptilääkkeille

1 JOHDANTO

Opinnäytetyön tarkoituksena on tutkia 3P-silmälääkepullon ja sen tiputtimen asettumisen parametreja. Silmälääkepulloon asetettavan tiputtimen painamiseen paikoilleen tarvittava voima on tämän tutkimuksen pääparametri. Opinnäytetyö on tehty toimeksiantona NextPharma Oy:lle ja yrityksen toiminnasta kerrotaan lyhyesti tämän opinnäytetyön alussa.

Lääketeollisuus on erittäin tarkan sääntelyn ja ohjeistusten alaista toimintaa. Tässä opinnäytetyössä perehdytään farmakopeoihin, viranomaisvaatimuksiin sekä hyviin tuotantotapoihin, jotka kaikki ohjailevat lääketeollisuuden toimintaa. Toimintaa valvoo useat viranomaistahot ja valvonnan tarkoituksena on taata potilasturvallisuus.

Opinnäytetyön teoria osiossa tiputtimen asettumiseen vaikuttavia tekijöitä on tutkittu primäärien pakkausmateriaalivalintojen ja niiden sterilointimenetelmien kautta. Teoria osiossa on myös esitelty 3P-silmälääkepullolle suunniteltua ja käytössä olevaa tuotantolinjaa.

Työn kokeellisessa osassa on mitattu tiputtimen asettumiseen tarvittavaa voimaa. Voima on mitattu painamalla tiputinta silmälääkepulloon vaa'an päällä. Vaa'an näyttämät tulokset on muutettu kilogrammoista Newtoniksi. Mittauksia on suoritettu yhteensä yhdeksälle eri silmälääkepullolle käyttäen neljää erilaista tiputinta. Mittaustuloksista on muodostettu kaavioita, joilla havainnoidaan tiputtimen asettumiseen tarvittavan voiman parametreja. Myös pullon ja tiputtimen välisten tiivistyspintojen dimensioiden mittasuhteiden vaikutusta tarvittavaan voimaan on tutkittu.

2 NEXTPHARMA

2.1 Yleistä

NextPharma on yksi Euroopan johtavista lääkealan sopimuskehitys- ja valmistusorganisaatioista, eli niin kutsutuista CMDO – yhtiöistä. Konserni on perustettu vuonna 2000 ja se työllistää yli 2000 henkilöä, joista noin 170 työskentelee Tampereella. Asiakkaita NextPharmalla on yhteensä noin 150 ympäri maailmaa. (NextPharma, 2022)

NextPharman toiminta on globaalia ja se operoi yhteensä kahdeksaa kehityskeskusta, yhdeksää tuotantolaitosta sekä neljää varasto- ja jakelukeskusta. Yhtiön päämaja sijaitsee Englannissa Lontoossa. (NextPharma, 2022)

2.2 Tampereen toimipiste

Tampereen toimipiste on keskittynyt oftalmologiaan, eli silmää ja sen sairauksia käsittelevään lääketieteen osa-alueeseen. NextPharma on toiminut Tampereella vuodesta 2019 lähtien.

Tampereen toimipisteellä on pitkä historia silmlääkkeiden lääkekehityksessä, kaupallisessa valmistuksessa sekä pakkaamisessa. Toimipisteellä valmistetaan ja pakataan silmlääkkeitä BFS-uni tai -multidose menetelmällä, 3P pulloihin tai PFMD laitteilla. (NextPharma 2022)

2.3 Muut tuotteet ja toimipisteet

Berliinin toimipisteessä Saksassa NextPharma on erikoistunut beetalaktaamiantibioottien kehittämiseen, valmistukseen ja pakkaukseen. Tällä toimipisteellä on myös oma tuotantoalue penisilliineille, jotka sisältävät kiinteitä oraalisia muotoja, sekä ihmisten ja eläinten hoitoon tarkoitettuille tuotteille, jotka sisältävät amoksisilliinia tai klavulaanihappoa. (NextPharma, 2022)

Saksan toisessa toimipisteessä Bielefeldissä NextPharma on erikoistunut pellettien ja depotlääkemuotojen tuotantoon, kehitykseen sekä jatkojalostukseen.

NextPharmalla on tällä tuotantolaitoksella kaksi eri pelletointitekniikkaa; pelletointi ekstruusion avulla sekä pelletointi kerrostamalla muovirakeita. (NextPharma, 2022)

NextPharma Göttingen valmistaa ja pakkaa tavanomaisia kiinteitä lääkkeitä Saksassa. Toimipisteen ydinosaan kuuluu rakeiden, tablettien, kalvopäällysteisten tablettien, kovien gelatiinikapseleiden ja sekä pussien valmistus ja pakkaaminen. Toimipiste on myös NextPharman kliinisten tutkimuksien pääasiallinen paikka. Göttingenissä kehitetään ja valmistetaan myös kefalosporiinituotteita. (NextPharma, 2022)

Saksassa sijaitseva Waltropin tehdas valmistaa ja pakkaa hormonitabletteja. Sen lisäksi tehtaalla valmistetaan erityisalueilla hormoonipitoisia geelejä ja voiteita. (NextPharma, 2022)

Edinburghissa Skotlannissa sijaitseva toimipiste on yksi maailman suurimmista nestemäisten ja puolikiinteiden lääkkeiden kehittämis- ja tuotantolaitoksista. Tuotantolaitoksella valmistukseen käytetään niin kutsuttua LFHC-tekniikkaa, jolla voidaan pakata nestemäisiä aineita koviin lääkekapseleihin. (NextPharma, 2022)

Limayn tuotantolaitoksella Ranskassa NextPharma kehittää ja valmistaa nestemäisiä formulaatioita ravitsemus-, OTC- ja Rx-tuotteille. Nestemäisten tuotteiden lisäksi tuotantolaitoksella voidaan valmistaa ja pakata puolikiinteitä ja kovia gelatiinikapseleita. (NextPharma, 2022)

NextPharman Ploërmelin toimipiste Ranskassa keskittyy lipidipohjaisiin formulaatioihin ja niiden kehittämiseen. Tehdasalue on jaettu kolmeen täysin erilliseen rakennukseen, joista yksi on tarkoitettu ravintotuotteille, toinen farmaseuttisille tuotteille ja kolmas hormonivalmisteille. (NextPharma 2022)

3 FARMAKOPEA JA VIRANOMAISVAATIMUKSET

Lääketeollisuus on erittäin tarkan sääntelyn ja ohjeistuksen alla, jotta valmistettavat lääkkeet olisivat mahdollisimman steriilejä eivätkä pääsisi kontaminoitumaan. Farmakopealla tarkoitetaan kirjaa tai muuta julkaisua, johon on määritelty ohjeita ja määräyksiä lääkevalmisteiden ominaisuuksista, valmistuksesta, säilytyksestä ja määrittämismenetelmistä sekä käytetyistä välineistä ja pakkauksista. Myös Euroopan Unionin ja Yhdysvaltojen Food and Drug Administration (FDA) valistuksissa ja ohjeistuksissa on vaatimuksia tuotteille. (Terve, Farmakopea, N.d)

Farmakopeoita on useita, ja ne vaihtelevat sisällöltään eri maissa. Tärkeimmät näistä ovat Euroopan farmakopea (Ph.Eur.) ja USA:n farmakopea (USP/NF). Lisäksi työssä perehdytään hieman Japanin farmakopeaan (JP). Laajuudeltaan kattavimpia näistä farmakopeoista ovat Ph.Eur. ja USP/NF. Niissä on esimerkiksi määritelty mitä lisäaineita muovit saavat sisältää sekä lisäaineiden sallitut määrät. Muovien polymerointi ja prosessointi on myös otettu huomioon ohjeistuksissa. Japanin farmakopeassa näitä parametrejä ei ole määritetty, eikä niistä anneta suoraa ohjeistusta. JP:ssä kuitenkin todetaan, että ”täydellinen valmistusprosessi on määritettävä liitättävine lisäaineineen”. (Lahti P, 135, 2007)

Koska farmakopeoita on runsaasti, ovat lääketeollisuuden kansainvälistyminen ja uudet globaalit markkinat johtaneet siihen, että farmakopeoita on alettu yhdenmukaistamaan. Tätä farmakopeoiden yhdistämistä ja harmonisointia työstää International Council for Harmonisation, eli ICH. ICH on tehnyt harmonisointityötä jo 1990-luvulta asti. Vuonna 2015 ICH piti valtuuston avauskokouksen, jossa se perustettiin virallisesti kansainväliseksi yhdistykseksi, joka toimii Sveitsin lainsäädännön alla. (ICH, n.d)

3.1 Eurooppa

Euroopan farmakopea on Euroopan Neuvoston julkaisu, ja sen toimittaa Ranskassa sijaitseva lääkkeiden laatuasioista vastaava taho nimeltään European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. (Fimea, n.d)

Euroopan oman farmakopean lisäksi Euroopassa noudatetaan EMA:n (European Medicines Agency) asettamia direktiivejä ja ohjeistuksia. EMA myös valvoo, että lääketehtaat noudattavat GMP-ohjeistusta (Good Manufacturing Practice) asianmukaisesti. Suomessa GMP-osaamista valvoo lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus eli Fimea. (Fimea, n.d)

3.2 USA

USA:n farmakopea, eli USP/NF kuvaa vaatimuksia, jotka lääkkeet tarvitsevat päästäkseen markkinoille USA:ssa. Farmakopeassa ohjeistetaan erikseen pakkaukset, primäärien pakkausten läpäisevyydet sekä silmälääkkeet. (Lahti P, 111, 2007)

Yhdysvaltojen oman farmakopean lisäksi Yhdysvalloissa myytävien lääkkeiden ja niiden pakkausmateriaalien on täytettävä USA:n Food and Drug Administration (FDA) viraston asettamat vaatimukset. Nämä FDA:n vaatimukset on kirjattu Yhdysvaltojen Code of Federal Regulations (CFR) -säännökseen. (Lahti P, 113, 2007)

3.3 Japani

Japanin Farmakopea (JP) ei ole säännöksiltään yhtä laaja kuin Euroopan tai Yhdysvaltojen vastaava teos. Se on kuitenkin silti yksi tärkeimmistä farmakopeoista kansainvälisellä tasolla. (Lahti P, 123, 2007)

Japanissa ei ole farmakopean tukena virallista säännöstöä, kuten Euroopan GMP ja USA:n CFR. Japanissa toimiva tutkimusinstituutti The National Institute of Health Sciences (NIHS) on kuitenkin vastuussa sellaisten tuotteiden laadusta, turvallisuudesta ja tehokkuudesta, jotka suoraan tai epäsuoraan vaikuttavat Japanin väestöön. (Lahti P, 126, 2007)

3.4 Good manufacturing process

Good Manufacturing Practice, lyhyemmin GMP, viittaa lääkkeiden hyviin tuotantotapoihin. Hyvien tuotantotapojen tehtävä on varmistaa, että lääkevalmistus ja laadunvarmistus täyttävät kaikki niille asetetut vaatimukset. Alun perin GMP on kehitetty Yhdysvalloissa, mutta myös Euroopalla ja WHO:lla on omat versionsa siitä. GMP:stä on olemassa vielä hieman paranneltu versio, cGMP (current Good Manufacturing Practice). (The Mastery Institute, N.d.)

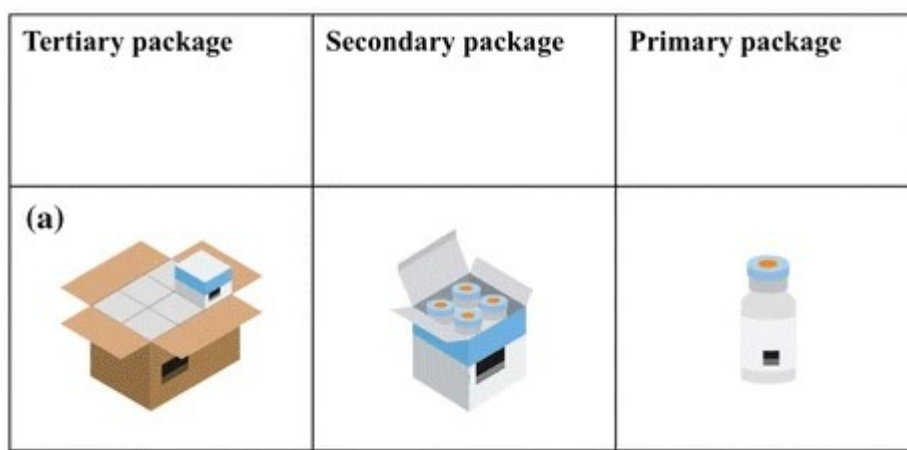
Kuten GMP, niin myös cGMP, on hyvien tuotantotapojen ja laadun varmistamiseksi tehty ohjeistus. Ero GMP:n ja cGMP:n välillä on se, että cGMP -ohjeistuksen mukaan valmistetut tuotteet eivät ole ainoastaan tehty normaalin GMP-ohjeistuksen mukaan, vaan valmistuksen jokaisessa vaiheessa on käytetty mahdollisimman nykyaikaisia laitteita ja metodeja. (Avantilipids, 2020)

Euroopassa ja USA:ssa GMP-ohjeistus on säädetty lainalaiseksi ja pakolliseksi, mutta muualla maailmassa GMP-ohjeistus ei ole sitova, eikä sitä ole pakko noudattaa. Tämä Maailman terveysjärjestön (WHO) GMP-versio, jota ei ole pakko noudattaa, on kuitenkin käytössä yli sadassa maassa maailmanlaajuisesti, erityisesti kehitysmaissa. Jokaisessa maassa on omat lakinsa ja säännöksensä tuotteille, ja vaikka WHO:n julkaisemaa GMP:tä ei ole pakko noudattaa, viitataan siihen monesti maakohtaisissa säännöksissä. (Nally, J, 2016, 339)

4 LÄÄKEPAKKAUKSET

Lääketeollisuudessa pakkauksella on erityisen suuri merkitys. Sen tehtävänä on eristää tuote ja suojata sitä fyysisesti sekä kemiallisesti, niin että lääkeaine ei pääse kontaminoitumaan. Suorassa kosketuksessa lääkevalmisteen kanssa olevat primäärikomponentit ovat mahdollisimman inertejä, jotta lääkeaine pysyy mahdollisimman steriilinä ja muuttumattomana. (Choudhary, 2018)

Pakkaukset jaetaan lääketeollisuudessa primääreihin, sekundääreihin ja tertiäärisiin pakkauksiin niiden käyttötarkoituksen mukaan. Erilaiset pakkaukset on esitetty kuvassa 1.



KUVA 1. Primäärinen, sekundäärinen ja tertiäärinen pakkaus (Muokattu, Klein K, Stolk P, 2018)

4.1 Primäärit pakkaukset

Primääripakkauksella tarkoitetaan pakkausta, joka on suorassa kosketuksessa valmisteen (kuten lääkkeen) kanssa. Erilaisia primääripakkauksia on esimerkiksi tiputinpullot, ampullit, ruiskut ja BFS menetelmällä valmistetut pakkaukset. (Choudhary, 2018)

Yleisin primääripakkausmateriaali on lasi sen inerttiyden ja läpinäkyvyyden vuoksi. Läpinäkyvyyden vuoksi pakkausta on helppo tarkastella visuaalisesti. La-

sin inerttiys laskee materiaalin riskiä uuttoutua lääkeaineeseen. Lasi on myös hyvin usein väriltään ruskeaa, koska se suojaa lääkettä auringon UV-valolta paremmin, kuin kirkas lasi. (Origin, N.d)

Muovi on toinen todella yleinen primääripakkausmateriaali. Muovin etuja lasiin verrattuna on sen keveys, taitettavuus, muokattavuus, kestävyys sekä materiaalin hinta. Muovin ongelma pakkausmateriaalina lasiin verrattuna on sen mahdollinen vuorovaikutus lääkeaineen kanssa, joka voi johtaa siihen, että lääkeaineeseen siirtyy liuenneita aineita pakkauksesta. Tyypillisiä muoveja lääkepakkauksissa ovat polyetyleenitereftalaatti (PET), korkea- ja matalatiheyksiset polyetyleenit (HDPE, LDPE) sekä polypropeeni (PP). (Origin, N.d)

4.2 Sekundääriset & tertiääriset pakkaukset

Sekundäärisellä pakkauksella tarkoitetaan pakkausta, johon esimerkiksi silmä-lääkepullo on pakattu. Tämän pakkauksen tarkoituksena on pääasiassa tuoda tuotteelle näkyvyyttä esimerkiksi brändimerkein, sekä tehdä tuotteesta helposti käsiteltävä jälleenmyyjille. (Swiftpak, 2021)

Tertiäärinen pakkaus on lääkevalmisteen uloin pakkauskerros. Sen ensisijainen tehtävä on varmistaa, että paketoitu valmiste pysyy suojassa ja ehjänä varastoinnin ja kuljetuksen ajan. (Swiftpak, 2021)

5 MUOVI PRIMÄÄRINÄ PAKKAUSMATERIAALINA

Oikean muovisen pakkausmateriaalin valinta voi joskus olla lääketeollisuudessa haastavaa, sillä muoveja on yhtä paljon kuin käyttökohteitakin. Muoveja voidaan muokata esimerkiksi lisäaineilla tai eri prosessointimenetelmillä. J. Seppälä määrittelee muovin seuraavasti kirjassaan *Polymeeriteknologian perusteet*: ”Muoveilla tarkoitetaan kemian teollisuuden valmistamia lopullisessa tilassaan kiinteitä suurimolekyyllisiä polymeerejä tai oleellisenä osanaan näitä sisältäviä ainesosia, joiden yhteisominaisuutena on muovattavuus jossakin käsittelyvaiheessa, tavallisimmin paineen tai lämmön avulla”. (Seppälä J. 274, 1998)

Yleensä lääketeollisuudessa käytetään jo valmiiksi farmakopeassa määritettyjä pakkausmateriaaleja. Tämä johtuu siitä, että materiaalit, joita ei ole vielä farmakopeassa määritetty, tarvitsevat laajemmat hyväksymistestaukset pakkauksen rekisteröimiseksi. Laajemmat testit tarkoittavat sitä, että testien tekeminen on työläämpää, aikaa vievää ja kalliimpaa. Tällaisia testejä ovat esimerkiksi toksisuustutkimukset ja uuttotestit. (Lahti P, 19, 2007)

Lääketeollisuuden pakkauksiin voidaan käyttää monia eri muoveja. Oikeanlaisen muovin valintaa vaikeuttaa eri farmakopeoissa olevat, ja toisistaan suuresti poikkeavat sovellettavat laatuvaatimukset pakkauksille. Farmakopeoiden lisäksi myös pakkausteollisuus antaa tärkeitä vaatimuksia pakkauksille koskien esimerkiksi markkinoitavuutta, muotoilua ja prosessointia. (WHO Annex 9, guidelines on packaging for pharmaceutical products)

5.1 Polyetyleni (LDPE/HDPE)

Polyeteeni on niin sanottu valtamuovi ja se onkin maailmanlaajuisesti eniten käytetty muovi. Polyeteenejä on runsaasti erilaisia, ja niiden molekyylipainot vaihtelevat muutamista sadoista aina 10 miljoonaan. Polyeteeni laatujen välillä niiden molekyylipaino ja – jakauma vaihtelevat runsaasti. (Lahti P, 34, 2007)

Polyeteenit voidaan jakaa ja luokitella niiden tiheyden perusteella eri ryhmiin. Tiheydeltään matalin polyeteeni on PE-LD eli pienitiheksinen polyeteeni, jonka tiheys on 0,910–0,925 g/cm³. Seuraavalla tiheysalueella oleva laatu on keskitiheyspolyeteeni (PE-MD). Sen tiheys on 0,926–0,940 g/cm³. Toisinaan PE-MD ja PE-LD yhdistetään pelkäksi PE-LD:ksi. Viimeisenä on suuritiheyspolyeteeni PE-HD, jonka tiheys alue on 0,941–0,965 g/cm³. Polyeteenin tiheydellä on suuri vaikutus sen ominaisuuksiin. Suuritiheksiset laadut esimerkiksi kestävät paremmin lämpöä ja ovat kovempia. (Lahti P, 36, 2007)

Farmaseuttisia pakkauksia ajatellen PE-LD on erinomainen valinta. Se ei ole reaktiivista huoneen lämmössä ja sitä voidaan säilyttää turvallisesti jopa 80 Celsius asteessa. Lisäksi se kestää happoja, alkoholeja, emäksiä ja estereitä, on myrkytön ja saastumaton materiaali, kestää kosteutta ja iskuja sekä on helppo kierrätettävä. Monet PE-HD:n hyödyt ovat tarpeettomia farmaseuttisessa pakkauksessa. Esimerkiksi PE-HD:n kyky vastustaa ultraviolettisäteilyä jää monesti turhaksi. Käytännön syistä PE-LD on yleensä silmälääketeollisuuden ykkösvalinta. (Origin, N.d)

5.2 Polypropeeni

Polypropeeni on yleinen perusmuovi. Se on perusominaisuuksiltaan monesti polyeteenin kaltaista. Kuten myös polyeteeniin, voidaan sen ominaisuuksiin vaikuttaa laajasti manipuloimalla molekyyliä tai prosessiolosuhteita. Polypropeeni on kovaa, joustavaa, kevyttä ja se kestää lämpöä jopa 170 Celsius asti. Väritään polypropeeni on läpinäkyvä tai kirkasta. (Special Chem, N.d)

Polypropeenilla on runsaasti hyviä ominaisuuksia toimia pakkausmateriaalina lääketieteellisyydessä. Sen kemikaalikestävyys on erinomaista ja sen reagoimattomuus tekee siitä hyvän valinnan esimerkiksi myös ruokapakkauksiin. Polypropeenin ongelma silmälääkepullona on se, että se on turhan kovaa. Tämä aiheuttaa silmälääkkeen käyttäjälle turhaa vaivaa lääkettä annostellessa. (Lahti P, 19, 2007)

5.3 Polyetyleenitereftalaatti

Polyetyleenitereftalaatti eli PET, on yksi käytetyimmistä muoveista pakkausteollisuudessa. PET-muovilla on erittäin arvokkaita ominaisuuksia ja se eroaa monista muista muovilaaduista. Vahvan ja särkymättömän rakenteensa lisäksi PET-muovi on myös kirkasta, kevyttä ja halpaa valmistaa. Näiden lisäksi polyetyleenitereftalaatti on myös reagoimaton aine, joten sitä voidaan helposti käyttää pakkausmateriaalina esimerkiksi lääkkeiden, ruoan tai juoman säilömiseen. Yleisin sovellus PET-muoville on pullot. (Origin, 2022)

Silmälääkepullona PET-muovi ei toimi niin hyvin kuin esimerkiksi polyeteeni, koska se on kovempaa materiaalia, mikä vaikeuttaa silmälääkepullon puristamista. PET-muovin etuna on sen erinomainen kemikaalien ja alkoholin kestävyys. (Origin, 2022)

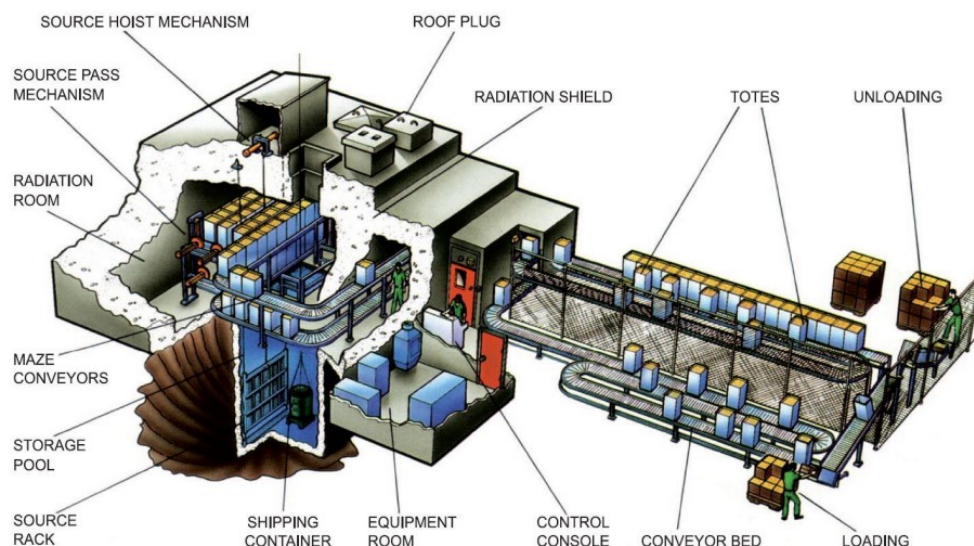
6 STERILOINTIMENETELMÄT

6.1 Gammasterilointi

Gammasteriloinnilla tarkoitetaan sterilointiprosessia, jossa steriloitavat tuotteet altistetaan ionisoivalle gammasäteilylle. Gammasäteily on sähkömagneettista aaltoliikettä, ja on verrattavissa esimerkiksi infrapuna- tai UV-säteisiin. Gammasäteilyn aallonpituus on kuitenkin lyhyt, joka tarkoittaa sitä, että gammasäteilyllä on suuri energia. (Bürkle, N.d)

Sterilointiprosessissa gammasäteilyn energia siirtyy steriloitaviin kohteisiin ja aiheuttaa kohteissa reaktiivisten radikaalien synnyn. Nämä ionisoivan säteilyn aiheuttamat radikaalit hajottavat mikro-organismien DNA:n aiheuttaen solujen kuoleman. Tämä tekee steriloitavasta tuotteesta steriilin. Ionisoivan gammasäteilyn lähteenä käytetään keinotekoisesti valmistettua koboltti-60 -isotooppia (^{60}Co). (Othmani, 13)

Gammasäteilyttimiä on useita erilaisia, mutta perusprosessi pysyy niillä suhteellisen samana (kuva 2). Prosessi alkaa säteilykennosta. Säteilykenno on useimmiten betonista valmistettu bunkkeri, jonka tarkoitus on pitää koboltti-60:stä lähtevä ionisoiva säteily hallussa. Säteilykenno on paikka, jossa steriloitava tuote saa annoksen ionisoivaa säteilyä. Säteilykennossa myös erotellaan sinne saapuvat säteilyttämättömät tuotteet lähetystä odottavista steriloiduista tuotteista. Säteilykennossa tuote saa annoksen säteilylähteestä, joka asetettu sille tehtyyn telineeseen. Teline lasketaan yleensä vesialtaaseen käytön jälkeen säteilysuojasyistä. Säteilykennon ja -telineen lisäksi yleensä säteilyttimissä on myös integroitu kuljetusjärjestelmä, joka kuljettaa steriloitavat tuotteet kennoon ja sieltä pois. (iia, n.d)



KUVA 2. Gammasterilointiprosessi (IAEA, n.d)

On tärkeää, että säteilytettävä tuote saa juuri oikean kokoisen säteilyannoksen. Liian pienellä annoksella ei saavuteta steriiliä tuotetta ja liiallisella annoksella tuotteesta voi lähteä esimerkiksi väri tai sen rakenne voi vaurioitua. Säteilyannoksen määrään vaikuttaa muun muassa Koboltti-60:n määrä säteilyttimessä, aika, jonka steriloitava tuote viettää säteilyn alaisena, kuljetinjärjestelmän nopeus, etäisyys steriloitavan tuotteen ja säteilylähteen välillä, sekä steriloitavan tuotteen koko ja tiheys. (iia, N.d)

Gammasäteilyn avulla tehty sterilointi on tehokas tapa, joka soveltuu monien eri tuotteiden sterilointiin. Yksi sen tärkeimmistä eduista on alhainen sterilointilämpötila, jonka ansiosta se on sopiva menetelmä myös tuotteille, jotka kestävät huonosti lämpöä. Gammasäteily ei tee tuotteesta radioaktiivista, koska se ei pysty aiheuttamaan muutoksia steriloitavan tuotteen atomien ytimissä. Gammasäteily on myös saastuttamaton ja ympäristöystävällinen prosessi. (Othmani G, 14).

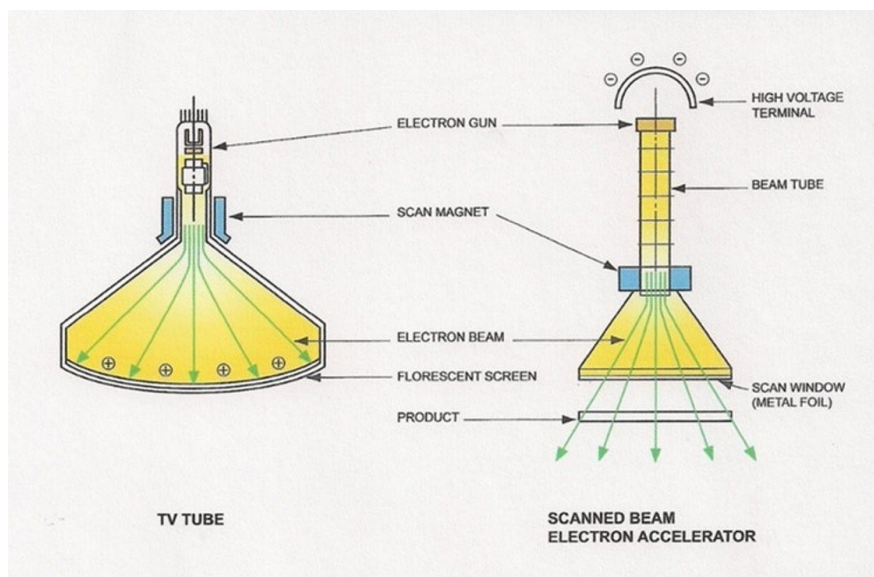
6.2 E-Beam

Elektronisuihkukäsittely, eli E-Beam, on gammasäteilyn tavalla ionisoivaa säteilyä, jonka teho perustuu mikro-organismien DNA:n hajottamiseen. Gammasäteilyssä mikro-organismeja hajottaa säteilylähteestä irronnut fotoni, jolla ei ole mas-

saa, joka rajoittaisi sen penetroitumiskykyä kohteeseen. Elektronisuihkukäsittelyssä taas käytetään sen nimen mukaisesti elektroneja. Elektronien tunkeutuminen tuotteeseen rajoittuu elektronien massan vuoksi. (E-Beam Services 2021)

Gammasterilointiin verrattuna E-Beam on nopea ja tehokas sterilointimenetelmä, joka soveltuu hyvin materiaaleille, joilla on pieni tai suhteellisen matala tiheys. Jos materiaali on tiheää, on gammasäteily ehdottomasti parempi vaihtoehto sen fotonien läpäisykyvyn vuoksi. Steriloitavan kohteen tiheys vaikuttaa ratkaisevasti steriloinnin tehoon. Elektronisuihkukäsittelyn etuna on sen nopeus. Tuotteita ei tarvitse altistaa tunneiksi säteilylle tai kaasulle (kuten gamma- tai ETO-steriloinnissa) vaan kohteet on steriloitu minuuteissa. Nopea säteilytysaika vähentää steriloitavan materiaalin mahdollisuutta vaurioitua säteilyn takia. (E-Beam Services 2021)

Elektronisuihkusäteilytyksen voi tehdä useilla erilaisilla laitteilla, mutta sen perustoimintaperiaate pysyy samana (kuva 3). Elektroneja muodostetaan syöttämällä sähkövirtaa anodin ja katodin välille. Tämän jälkeen elektronit kiihdytetään lähes valonnopeuteen, ja ohjataan linssin ja poikkeutuskelojen avulla steriloitavaan kohteeseen niin sanottuna elektronisuihkuna. Tehokkaan sterilointitason saavuttamiseksi elektronisuihkua ”skannataan” edestakaisin, jotta elektronit muodostaisivat nopeita elektroniverhoja. Nämä nopeasti liikkuvat elektroniverhot ionisoivat steriloitavan kohteen tasaisesti ja turvallisesti. (E-Beam services, 2015)



KUVA 3. Elektronisuihkusäteilytyksen toimintaperiaate (E-Beam services, 2014)

6.3 EtO-sterilointi

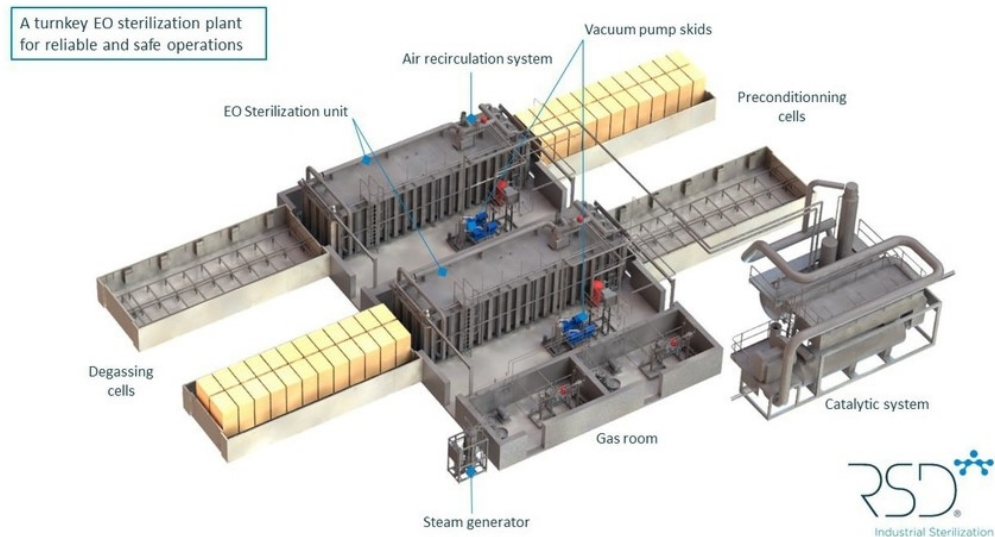
EtO-sterilointi, on kemiallinen sterilointiprosessi, jonka nimi tulee prosessissa käytetystä etyleenioksidista. Etyleenioksidi on biosidinen aine, joka on tarkoitettu suojaamaan ihmisiä, materiaaleja ja esineitä haitallisilta eliöiltä, kuten mikrobeilta. EtO-sterilointia käytetään vain silloin, kun sterilointi ei muilla tavoilla ole mahdollista. Tällaisia tilanteita tulee vastaan esimerkiksi silloin, kun steriloitavana tuotteena on lämpöherkkä materiaali. Pääsääntöisesti etyleenioksidi on tarkoitettu kertakäyttöisten lääkinnällisten tuotteiden ja laitteiden sterilointiin niiden valmistusprosessin aikana. (TUKES, 2020)

Etyleenioksidi on helposti räjähtävää ja syttyvää, väritöntä kaasua, joka luokitellaan syöpää aiheuttavaksi eli karsinogeeniseksi aineeksi. Tämän lisäksi se voi aiheuttaa myös perimävaurioita. Etyleenioksidi on ihmiselle ja eliöille vaarallista ja sen käyttöön tulisi suhtautua sen mukaisesti. Etyleenioksidia kuljetetaan ja varastoidaan nesteytettynä kaasuna ja suojakaasuna käytetään inerttiä kaasua, yleensä typpiä. (Työterveyslaitos, 2022)

EtO-sterilointi prosessiin liittyy neljä olennaista muuttujaa, jotka ovat riippuvaisia toisistaan. Näitä muuttujia on etyleenioksidikonsentraatio, suhteellinen kosteus, lämpötila sekä altistus aika. Jotta sterilointi olisi tehokasta, on näitä muuttujia pidettävä oikeassa suhteissa toisiinsa nähden. (Othmani G, 2013)

Etyleenioksidisterilointi tehdään tiiviissä sterilointikammiossa (kuva 4), joka muistuttaa autoklaavia. Prosessi voidaan jakaa kolmeen vaiheeseen, jotka ovat esikäsittely, EtO-käsittely ja jälkikäsittely. Ensimmäisessä vaiheessa, eli esikäsitellyssä, tuote lämmitetään ja kostutetaan. Tässä prosessissa lämpötila pysyy hillitettynä, 25–55 °C:een välillä, eikä korkeammilla lämpötiloilla saavuteta parempia tuloksia. Lämpötilan nosto ja tuotteen kosteus edistävät etyleenioksidin kykyä steriloida mikro-organismeja. Kostutus toteutetaan vesihöyryn avulla alipaineistetussa sterilointikammiossa. Vesihöyrykäsittelyn jälkeen siirrytään prosessin toiseen vaiheeseen, etyleenioksidikäsitteilyyn. Etyleenioksidia vapautetaan sterilointikammioon, jolloin se pääsee kosketuksiin tuotteeseen ja tuhoaa mikro-organismit steriloitavasta tuotteesta. Räjähdysherkkyytensä vuoksi etyleenioksidia käytetään 10–20 %:n pitoisena kaasuseoksena sekoitettuna joko hiilidioksidiin tai

diklooridifluorimetaaniin. Kun tuote on ollut altistuneena etyleenioksidille tarpeeksi kauan (2–6 h), siirrytään prosessin viimeiseen vaiheeseen eli jälkikäsitteilyyn. Jälkikäsitteilyssä etyleenioksidi poistetaan sterilointikammioista imemällä sinne tyhjiö. Jäljellä olevat etyleenioksidipäästöt huuhdellaan ilman, hiilidioksidin tai typen avulla, jonka jälkeen steriloituja tuotteita tuuletetaan riittävän aikaa. (Othmani G, 19)



KUVA 4. ETO-sterilointiprosessi (RSD Engineering n.d)

6.4 Sterilointimenetelmien hyödyt ja haitat

Gammasterilointi sekä E-Beam perustuvat molemmat ionisoivaan säteilyyn ja hajottavat mikro-organismeja suhteellisen samalla toimintaperiaatteella. Gammasteriloinnin eduksi E-Beamiin verrattuna nousee sen kyky steriloida hyvinkin tiiviitä materiaaleja tehokkaasti. Ionisoivaa säteilyä suositetaan sterilointimetodina sen läpäisykyvyn vuoksi. Koska säteily läpäisee steriloitavan materiaalin kautta, ei ole tarvetta suunnitella steriloitavia kohteita niin, että kaasu tai höyry pääsisi tuotteen jokaiseen kohtaan ja takaisi steriloinnin tehokkuuden. Säteily ei myöskään jätä tuotteeseen myrkyllisiä jäämiä, kuten EtO-sterilointi, joka vaatii steriloinnin jälkeisen riittävän pitkän tuuletusajan. (Ionisos Baltics, n,d)

Polymeerimateriaaleja steriloidessa säteilyn avulla on tärkeää kiinnittää huomiota siihen, mitä muovia polymeeri on. Ionisoivan säteilyn vaikutuksesta syntyneet vapaat radikaalit voivat vaikuttaa muovin ominaisuuksiin. Polymeerit voivat silloitua ja/tai ketjuttua säteilyn vaikutuksesta. Esimerkiksi polyeteeni silloittuu ja muuttuu säteilyannosta nostamalla kovemmaksi ja sitkeämmäksi. Tämän vastaakohtana on polytetrafluorieteeni eli Teflon, joka säteilyn vaikutuksesta ketjuttuu ja muuttuu rakenteeltaan jauheeksi riittävän säteilyannoksen jälkeen. Polypropeeni käyttäytyy säteilyn seurauksena samalla tavalla kuin Teflon. Aromattiset polymeerit, kuten polyetylenitereftalaatti (PET) ovat säteilykestäviä, eikä säteilytys aiheuta niissä muutoksia. (Special Chem, n,d)

Etyleenioksidi on erittäin tehokas kaasu materiaalien sterilointiin, mutta senkään käyttö ei ole aivan ongelmaton. Etyleenioksidi on erittäin myrkyllistä ja sillä on paljon erilaisia haittavaikutuksia niin eliöihin kuin ympäristöönkin. Jotkut materiaalit voivat jopa absorboida etyleenioksidia, jonka vuoksi riittävä tuuletusaika on kriittinen parametri. EtO-sterilointia käytetäänkin sen vaarallisuuden vuoksi lähinnä silloin, kun muut sterilointimetodit eivät takaa riittävää lopputulosta. (CDC, 2008.)

TAULUKKO 1. Yhteenveto sterilointimenetelmien hyödyistä ja haitoista

	Gamma	E-Beam	Eto
Lämpötila	30-40	50-60	30-40
Sterilointiaika	16-18 h	0-1 h	16-18h
Ympäristöystävällisyys	Kyllä	Kyllä	Ei
Hyödyt	Luotettava, Kilpailukykyinen, Isot volyymit	Nopea, halpa	Tehokas, sallii alhaiset lämpötilat, Isot volyymit
Haitat	Ei sovellu kaikille materiaaleille (PVC, PTFE, PP)	Penetrointikyky ei riittävä kaikille materiaaleille	Myrkyllisyys, kallis käyttää, hidas

7 TÄYTTÖLINJA CM1

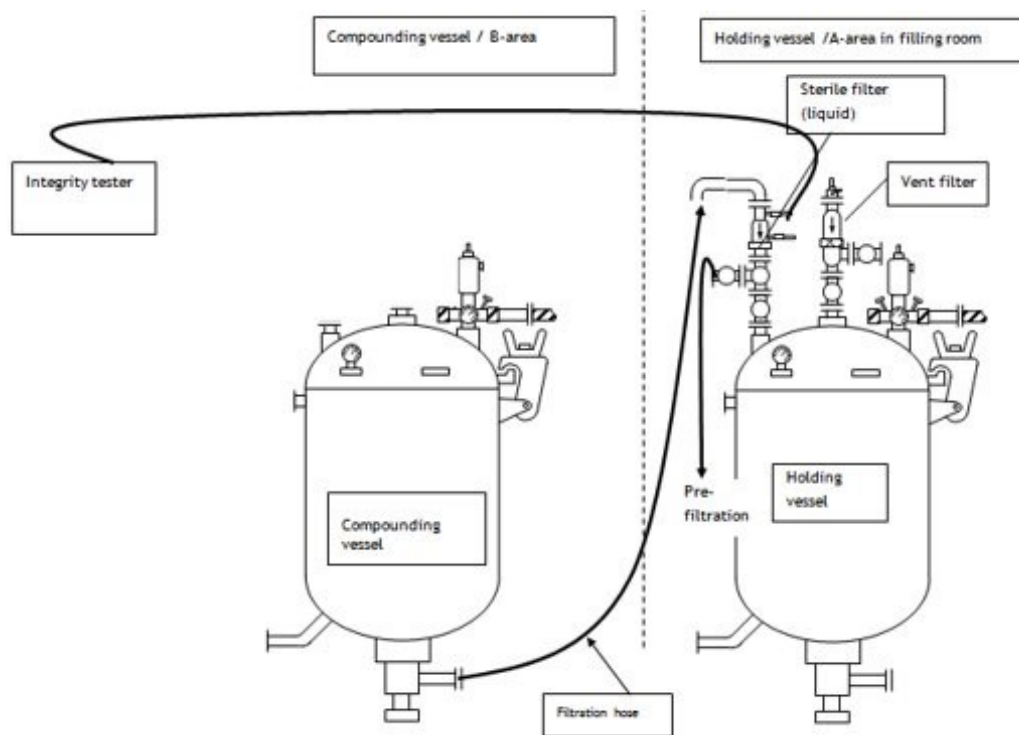
Täyttölinja CM1, niin kuin koko muukin valmistus- ja täyttöprosessi, sijaitsee puhdastiloissa. Puhdastilat luokitellaan ISO 14644-1 -standardin mukaan. Puhdastilat on luokiteltu myös GMP-ohjeistuksissa suurimman sallitun hiukkaspitoisuuden mukaan, levossa sekä käytön aikana (Taulukko 2). Puhdastilojen vaatimustenmukaisuus on todennettava säännöllisesti. Vaatimustenmukaisuutta todennetaan useilla tavoilla, kuten esimerkiksi paineerojen, olosuhteiden (lämpötila, kosteus) sekä lääkkeellisten kaasujen partikkelimittauksilla. (Euroopan komissio, 2022)

TAULUKKO 2. Puhdastilojen hiukkaspitoisuusrajat levossa ja käytön aikana (Euroopan komissio 2022)

Luokka	Kokonaishiukkasten enimmäisrajat $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Kokonaishiukkasten enimmäisrajat $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Levossa	Toiminnassa	Levossa	Toiminnassa
A	3 520	3 520	ei määritelty	ei määritelty
B	3 520	352 000	ei määritelty	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	ei ennalta määrätty	29 300	ei ennalta määrätty

Täyttölinja CM1 on suunniteltu täyttämään kolmiosaisia 3P-pulloja. Täyttö on aseptinen prosessi. Aseptisella prosessilla tarkoitetaan tuotteen steriiliä valmistusmenetelmää, jossa steriiliä lääkeainetta tai raaka-aineita yhdistetään ja kootaan steriileillä komponenteilla. (Contract Pharma, 2012)

Täyttö aloitetaan siirtämällä täytettävä tuote B-luokan puhdastilassa olevasta säilytystankista steriilisuodattamalla toiseen säilytystankkiin, joka on A-luokan puhdastilassa (Kuva 5). Suodatin täytyy olla eheystestattu ennen siirtoprosessia. Tämän jälkeen A-luokan puhdastilassa oleva tankki voidaan liittää höyrysteriloidulla letkulla täyttölinjastoon aseptisellä kytkennällä.



KUVA 5. Steriilisuodatus (NextPharma, CM1 Line Book, ohjekirja, 2022)

Täyttölinjaan on liitetty yhteensä kolme pakkausmateriaalien syöttölaitetta. Ensimmäinen syöttölinja on pulloille, toinen tiputtimille ja kolmas korkeille. Pakkausmateriaalit syötetään kukin omiin syöttösiloihinsa eli hoppereihin, joista materiaalit liikkuvat kohti täyttölinjaa (Kuva 6). Ennen pullojen täyttöä täytyy täyttöletkut puhaltaa tyhjäksi ilmasta. Täyttöyksikössä on yhteensä neljä täyttöneulaa, jotka kaikki toimivat samanaikaisesti.



KUVA 6. Pullojen syöttölinja (NextPharma, perehdytysmateriaali, 2022)

Täytön jälkeen seuraava vaihe on tiputtimen asetus. Tämä voidaan jakaa kahteen vaiheeseen. Ensimmäisessä vaiheessa tiputtimet siirtyvät syöttölaitteistolta täyttölinjalle, jossa alipaineella toimiva tarttuja nappaa kerralla neljä tiputinta ja asettaa ne alustavasti paikoilleen pulloihin. Tämän jälkeen pullo liikkuu kohti tiputtimen painajaa, jossa tiputtimet painetaan kunnolla kiinni.

Tiputtimen asettamisen jälkeen on korkituksen vuoro. Korkki liikkuu syöttölinjaa pitkin korkittajalle, joka kiertää korkin kiinni tiettyyn momenttiin. Momentti, jolla korkki on kiinni, riippuu siitä, onko täytettävä pullo RR-pullo (ratchet ring) vai SR-pullo (smooth ring).

Korkituksen jälkeen pullo sinetöidään niin, että tuotteesta nähdään selkeästi, onko sitä peukaloitu vai ei. RR-pulloilla sinetöinti tapahtuu korkituksen yhteydessä sinettirenkaalla ja SR-pulloille asetetaan tarvittaessa kauluksen ympärille muovikelmu, joka kutistetaan lämmitysyksikön avulla tiukasti pulloon. Peukaloinista kertova sinetöinti voidaan toteuttaa myös esimerkiksi teipeillä sekundääriin pakkaukseen.

Viimeinen vaihe ennen valmiin tuotteen pakkausta sekundäärisiin pakkauksiin on painon tarkistus. Pullo, joiden paino ei ole hyväksyttävissä rajoissa menevät hylkyyn. Oikean painoiset pullo voidaan tässä vaiheessa pakata puolituotelaatikkoon, josta ne myöhemmin pakataan sekundäärisiin pakkauksiin. Jos sekundäärinen pakkausvaihe tehdään jossain muualla, jatkavat pullo matkaansa robottikädelle, joka asettelee pullo pahviselle tarjotinalustalle. Tarjottimet pakataan vielä toiseen pahvilaatikkoon, joka lähetetään eteenpäin sekundääripakkausprosessia varten.

8 MITTAUKSET

8.1 Mittavälineet

Tässä opinnäytetyössä käytettäviä mittavälineitä on tarkkuusvaaka, videokamera sekä digitaalinen työntömitta. Mittavälineet on esitetty kuvassa 7.



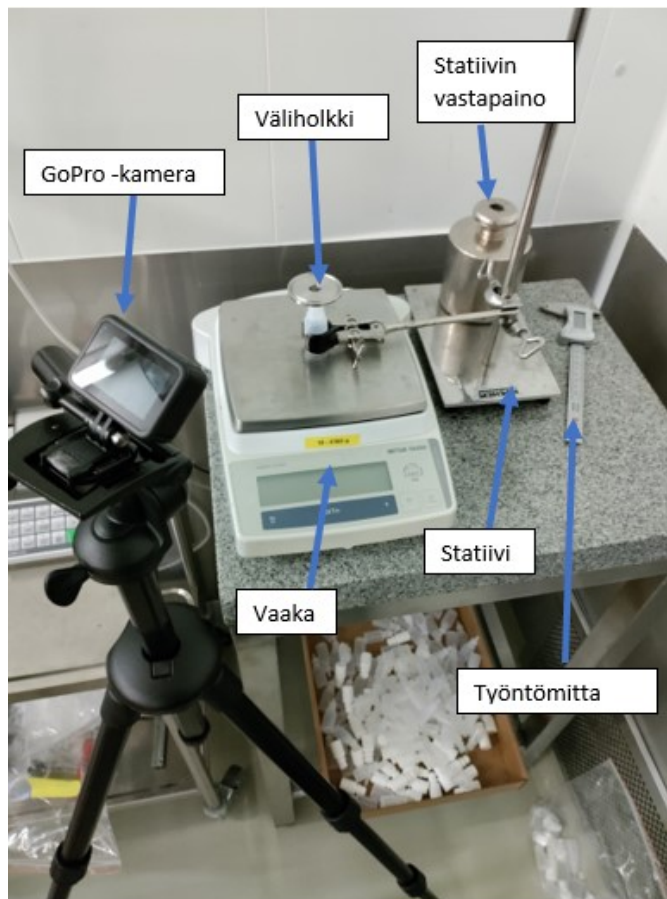
KUVA 7. GoPro Hero 8, Mettler Toledo PB8001-S/Fact, työntömitta

Kaikissa mittauksissa on käytetty samaa Mettler Toledo PB8001-S/Fact -tarkkuusvaakaa. Vaa'an maksimi kuormakapasiteetti on 8100 grammaa ja vaa'an tarkkuus on 0,1 g. Vaa'an kalibrintodistus löytyy tämän opinnäytetyön liitteestä 2.

Tulosten lukemisen helpottamiseksi mittaukset on videoitu käyttäen GoPro Hero 8 -kameraa. Mitattavien komponenttien dimensioiden (tiputtimen halkaisija sekä pullon suun sisähalkaisija) määrittämiseen on käytetty digitaalista työntömittaa.

8.2 Mittausasetelma

Mittaustapahtuma toteutetaan vaa'an, statiivin, holkin ja GoPro -kameran avulla. Mittaustapahtumat videoidaan GoPro kameralla, jotta videoilta voidaan tarkastaa oikea vaakalukema. Mittausasetelma on esitetty kuvassa 8.

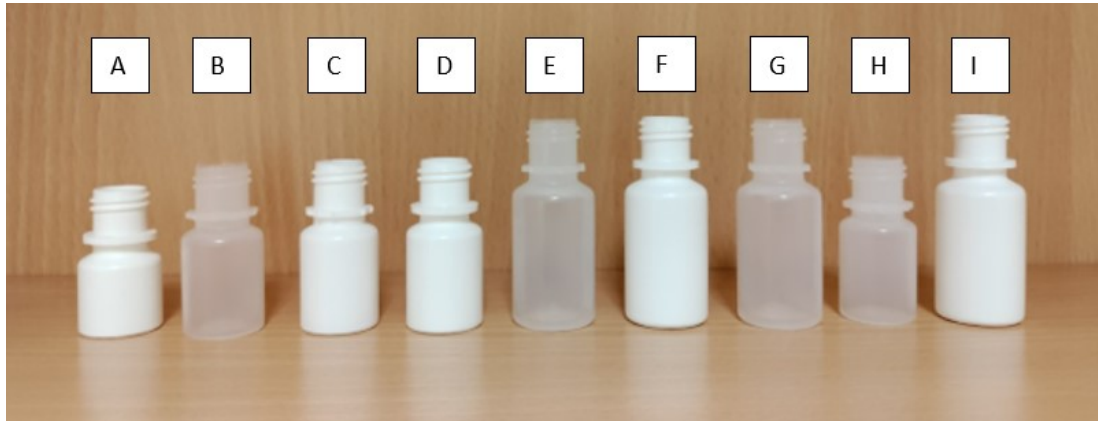


KUVA 8. Mittausasetelma

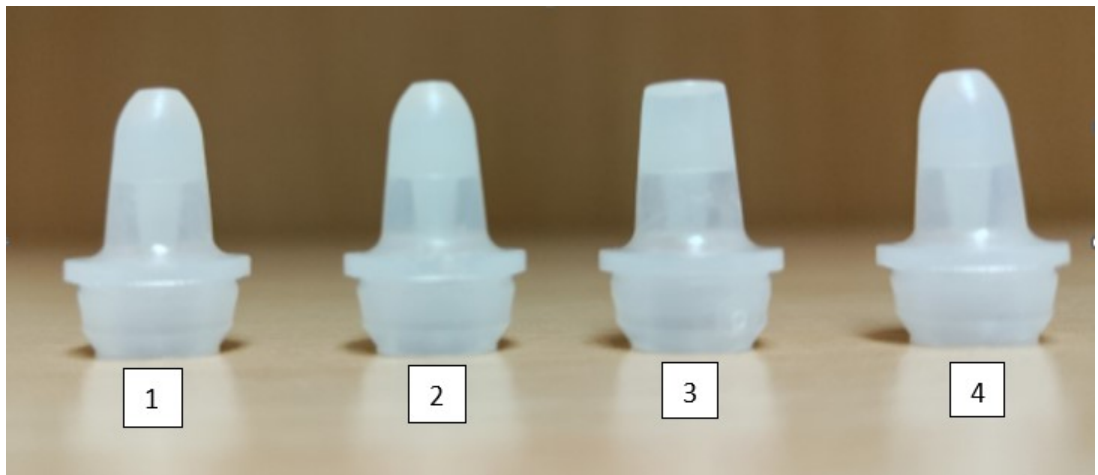
Vaaka asetetaan pöydälle ja se säädetään vakaaksi hyödyntämällä vaa'an liikuttavia jalkoja sekä vesivaakaa. Tämän jälkeen pullo asetetaan tukevasti statiivin avulla keskelle vaakaa. Seuraavaksi pulloon asetetaan tiputin niin, että sitä ei paineta kunnolla pohjaan, vaan tiputin jätetään löyhästi pullon suulle. Tämän jälkeen tiputtimen päälle pudotetaan välikappaleeksi holkki, jotta tiputinta olisi helpompi painaa alaspäin mahdollisimman tasaisesti. Tiputinta painetaan rauhallisesti alaspäin kohti pulloa niin kauan, että se asettuu paikoilleen. Vaa'alta luetaan tiputtimeen kohdistettu massa, kun tiputin napsahtaa kunnolla paikalleen. Tiputtimeen kohdistettu voima saadaan selville muuttamalla massa Newtoniksi kertomalla se maan putoamiskiihtyvyydellä.

8.3 Mitattavat komponentit

Tässä tutkimuksessa tutkittiin 3P-silmälääkepullon kahta komponenttia, pulloa sekä tiputinta. Mittauksissa on käytetty yhdeksää erilaista pulloa ja neljää erilaista tiputinta (kuvat 9 & 10). Pullot on merkitty aakkosittain A-I ja tiputtimet on numeroitu juoksevasti 1–4. Pullojen A-G mittaamiseen on käytetty tiputtimia 1 ja 2. Pullossa H on käytetty tiputinta 3 ja pullossa I tiputinta numero 4.



KUVA 9. Testeissä käytetyt pullot



KUVA 10. Testeissä käytetyt tiputtimet

Pullo E:n painintestit tehtiin kaksi kertaa, kummatkin eri toimituseristä. Toisesta toimituserästä peräisin olevat pullot on nimetty tässä raportissa Pullo G:ksi. Toisinaan tehtaalle saapuvat pullot (E ja G) ovat "tahmeita" ja kulkevat huonommin täyttölinjalla. Painintestillä haluttiin selvittää, vaikuttaako pullon "tahmeus" tiputti-

men asettumiseen. Testeissä käytetyt komponenttilyhdistelmät on esitetty taulukossa 3. (Tarkempi taulukko komponenteista löytyy tämän opinnäytetyön liitteestä 1).

TAULUKKO 3. Testikomponentit

#n	Pullot	Tiputin
1	Pullo A	1, 2
2	Pullo B	1, 2
3	Pullo C	1, 2
4	Pullo D	1, 2
5	Pullo E	1, 2
6	Pullo F	1, 2
7	Pullo G	1, 2
8	Pullo H	3
9	Pullo I	4

8.4 Mittaukset

Jokainen pullo/tiputin -yhdistelmä mitattiin kolmessa sarjassa, kymmenen mittausta per sarja. Yhteensä mittaustuloksia tuli siis 30 aina yhtä pullo/tiputin -yhdistelmää kohden. Mittaustuloksista lasketaan keskiarvot ja tulokset muunnetaan kilogrammoista Newtoniksi.

Tiputtimien painintestien lisäksi pullojen suun halkaisijat ja tiputtimien leveimmän pulloon uppoavan kohdan halkaisijat mitattiin. Pullojen ja tiputtimien dimensioiden mittauksessa otettiin satunnaisesti 20 kappaletta tiettyä mitattavaa komponenttia. Komponentit mitattiin digitaalisella työntömitalla, ja tuloksista laskettiin keskiarvo.

9 TULOKSET

Mittauksia suoritettiin yhteensä yhdeksälle eri pullolle. Jokainen pullo/tiputin -yhdistelmä testattiin 30 kertaa mittaustulosten vakauttamiseksi. Ensimmäisille seitsemälle painintestit tehtiin käyttäen tiputtimia 1 ja 2. Viimeiset pullo H ja I poikkeavat hieman muista pulloista ja niissä käytettiin niille kuuluvia tiputtimia 3 ja 4.

Mittaustulokset on esitetty taulukossa 4. Tiputtimen asettumiseen vaadittu voima on taulukossa merkitty keskiarvona ja mittausten poikkeavuutta toisistaan kuvastaa mittausten keskihajonta. Keskihajonnan laskennassa on laskutavaksi valittu otoskeskihajonta, koska koko aineiston (mittausmateriaalin) keskiarvoa ei tunneta. Otoskeskihajonta on laskettu Excelin avulla käyttäen kaavaa

$$s = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad (1)$$

, jossa x on mitattu arvo, \bar{x} on mittausten keskiarvo ja n on mittausten lukumäärä.

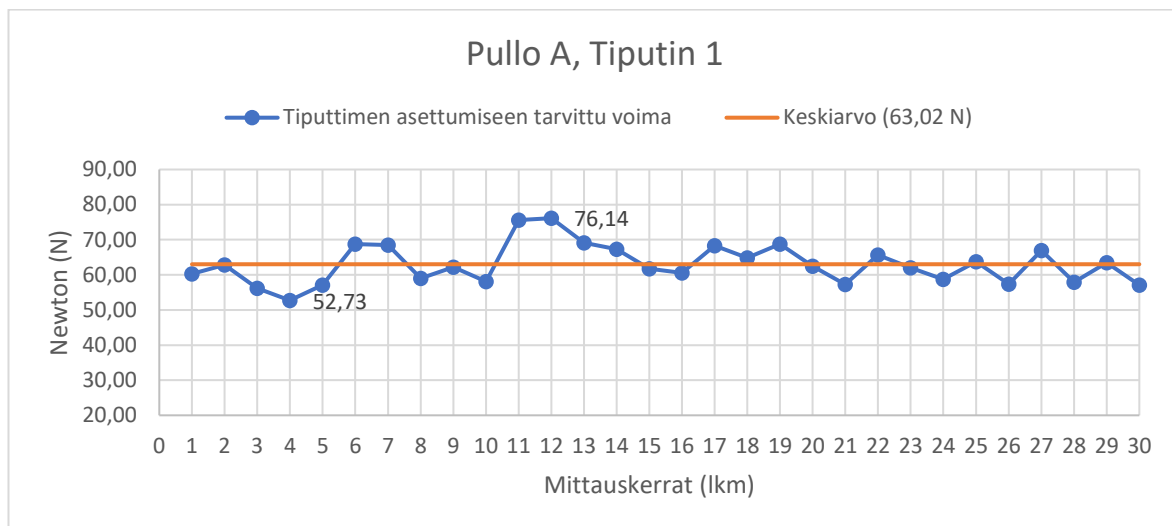
TAULUKKO 4. Mittaustulokset

#n	Pullot	Tiputin	Sterilointimene- telmä	Vaadittu voima K.A (N)	Keskihajonta
1	Pullo A	1, 2	Gamma	63,0 / 65,5	5,66 / 6,20
2	Pullo B	1, 2	Gamma	53,4 / 64,5	4,27 / 5,19
3	Pullo C	1, 2	Gamma	57,9 / 66,1	4,15 / 4,81
4	Pullo D	1, 2	Gamma	61,3 / 70,3	7,46 / 5,16
5	Pullo E	1, 2	Gamma	55,5 / 57,2	9,91 / 9,26
6	Pullo F	1, 2	Gamma	62,6 / 70,7	7,50 / 5,64
7	Pullo G	1, 2	Gamma	57,2 / 69,6	6,53 / 5,41
8	Pullo H	3	Gamma	49,3	7,40
9	Pullo I	4	ETO	58,10	5,00

Kaikista mittauksista on muodostettu Excelin avulla kuvaaja, jonka avulla mittaus-
tuloksia on helpompi havainnoida. Kuvaajissa on näkyvillä jokainen mittaus-
tuloksen vuoksi kuvaajaan on lisätty mittauksen keskiarvo. Lisäksi kuvaajissa
on näkyvillä pienin ja suurin mitattu arvo.

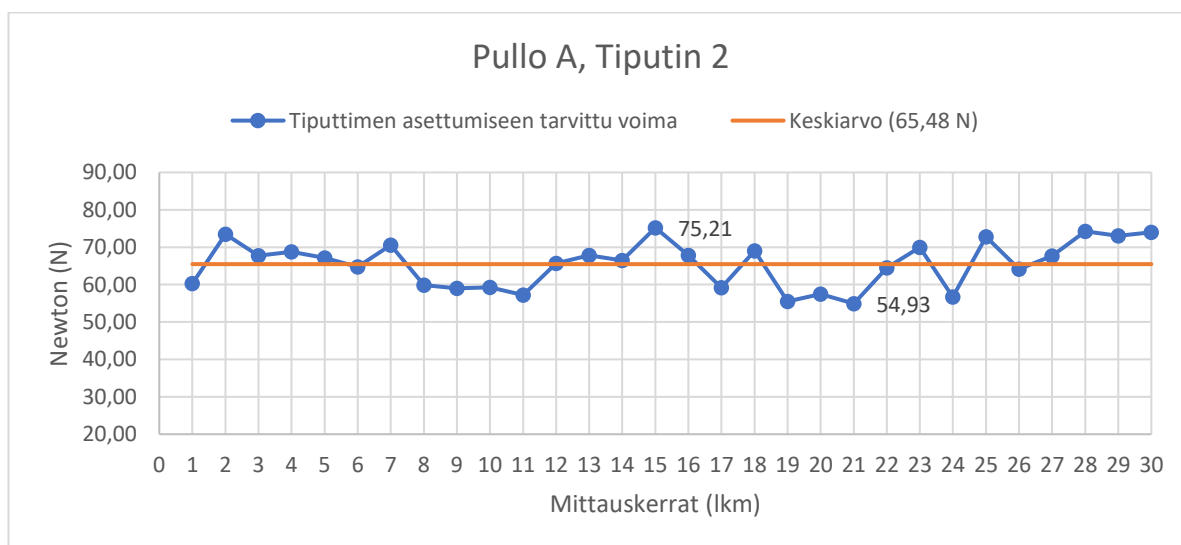
9.1 Pullo A

Pullo A:n mittaukset tiputtimella 1 on esitetty kuviossa 1. Mittaustulokset liikkuvat alueella 52,73–76,14 N ja keskiarvoksi mittauksille saatiin 63,02 N. Keskihajonta on 5,66 N.



KUVIO 1. Pullo A:n mittaustulokset tiputtimella 1.

Pullo A:n mittaukset tiputtimella 2 on esitetty kuviossa 2. Mittaustulokset liikkuvat alueella 54,93–75,21 N ja keskiarvoksi mittauksille saatiin 65,48 N. Keskihajonta on 6,20 N.

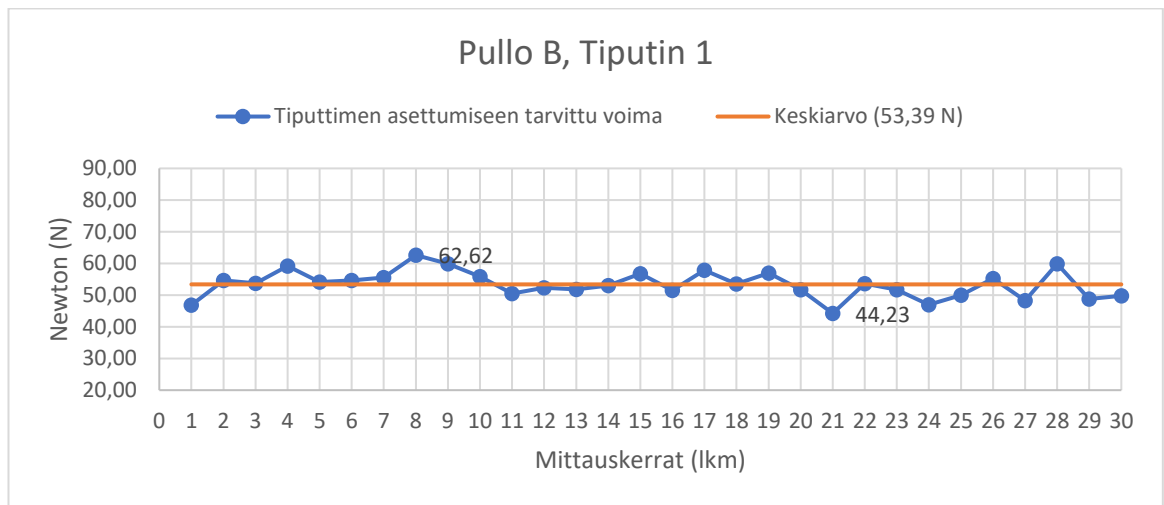


KUVIO 2. Pullo A:n mittaustulokset tiputtimella 2.

Pullo A:n mittauksista huomataan, että tiputin 2 tarvitsee vain hieman enemmän voimaa kuin tiputin 1 asettuakseen oikein paikoilleen. Mittaustulokset ovat samankaltaisia.

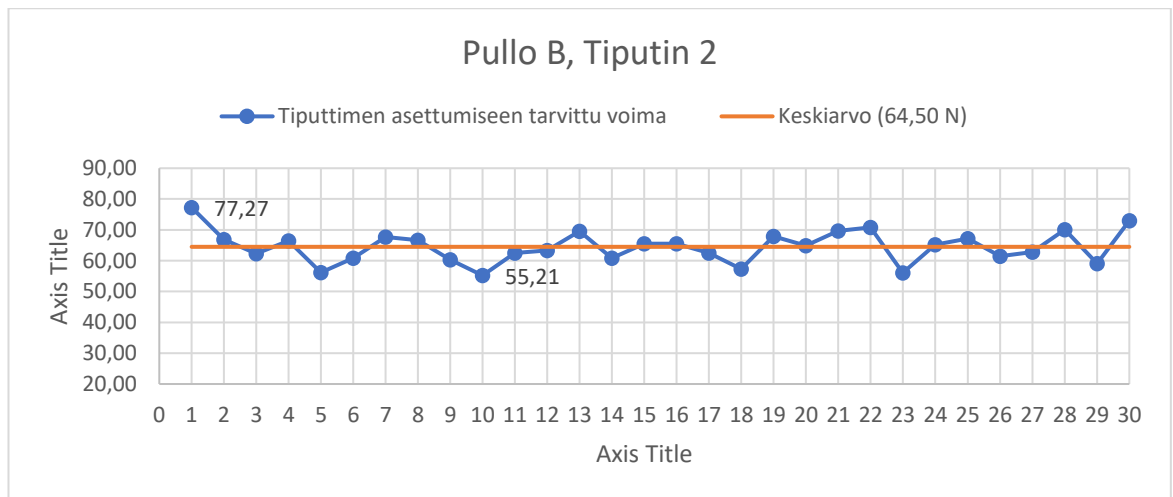
9.2 Pullo B

Pullo B:n mittaukset tiputtimella 1 on esitetty kuviossa 3. Mittaustulokset liikkuvat alueella 44,23–62,62 N ja keskiarvoksi mittauksille saatiin 53,39 N. Keskihajonta on 4,27 N.



KUVIO 3. Pullo B:n mittaustulokset tiputtimella 1.

Pullo B:n mittaukset tiputtimella 2 on esitetty kuviossa 4. Mittaustulokset liikkuvat alueella 55,21–77,27 N ja keskiarvoksi mittauksille saatiin 64,50 N. Keskihajonta on 5,19 N.

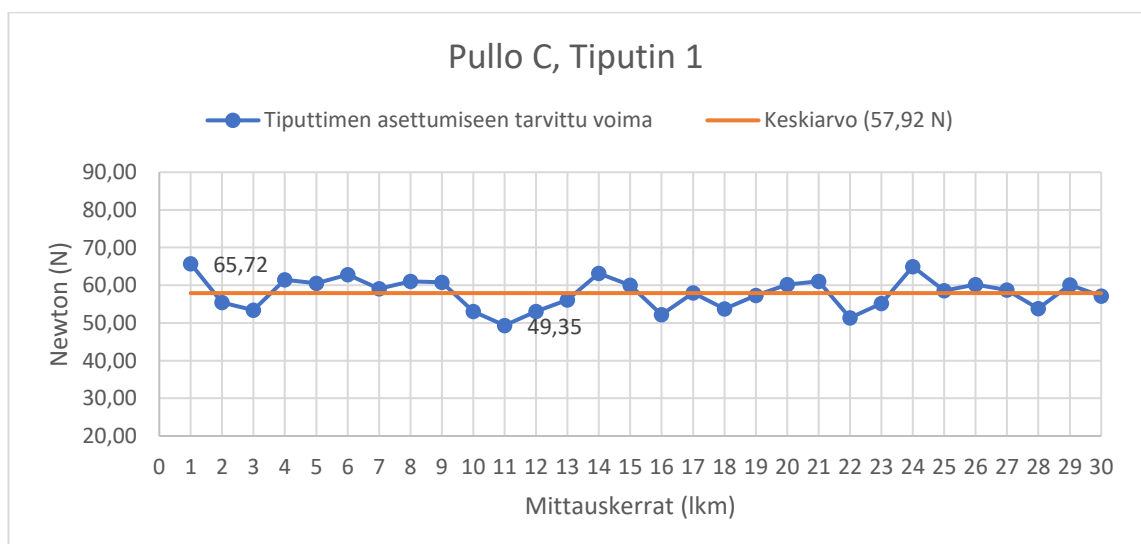


KUVIO 4. Pullo B:n mittaustulokset tiputtimella 2.

Pullo B:n mittauksista nähdään, että tiputin 2 tarvitsee keskimäärin yli 10 N enemmän voimaa kuin tiputin 1 asettuakseen hyvin paikoilleen.

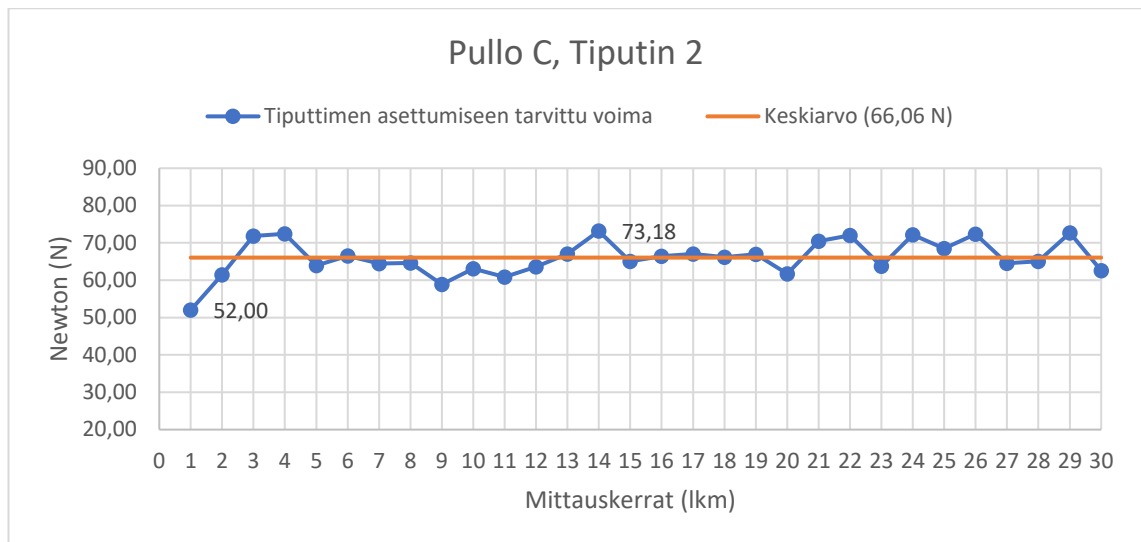
9.3 Pullo C

Pullo C:n mittaukset tiputtimella 1 on esitetty kuviossa 5. Mittaustulokset liikkuvat alueella 49,35–65,72 N ja keskiarvoksi mittauksille saatiin 57,92 N. Keskihajonta on 4,15 N.



KUVIO 5. Pullo C:n mittaustulokset tiputtimella 1.

Pullo C:n mittaukset tiputtimella 2 on esitetty kuviossa 6. Mittaustulokset liikkuvat alueella 52,00–73,18 N ja keskiarvoksi mittauksille saatiin 66,06 N. Keskihajonta on 4,81 N.

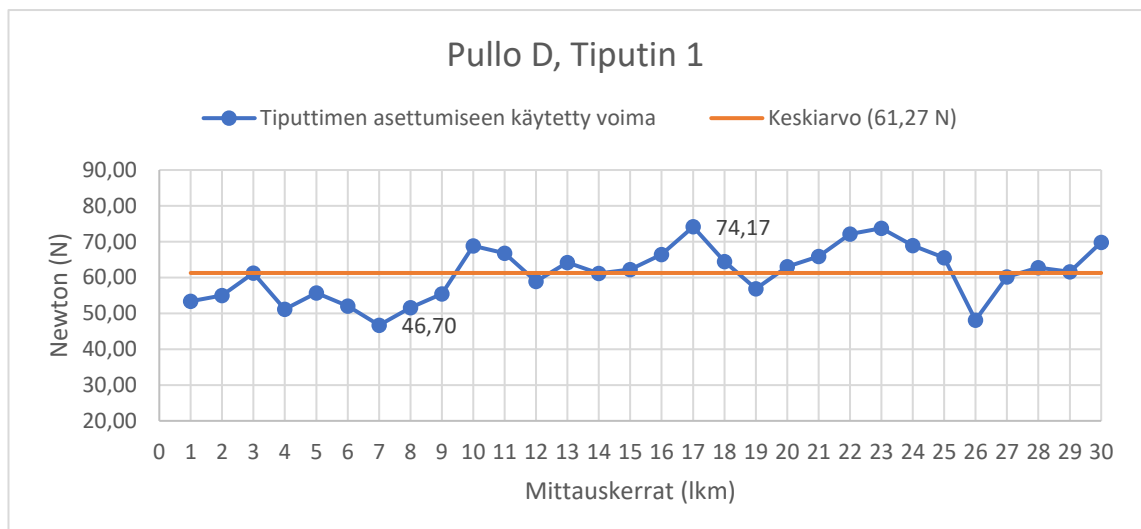


KUVIO 6. Pullo C:n mittaustulokset tiputtimella 2.

Pullo C:n tuloksia tarkasteltaessa huomataan, että tiputin 2 tarvitsee vajaa 10 N enemmän voimaa kuin tiputin 1 asettuakseen hyvin paikoilleen.

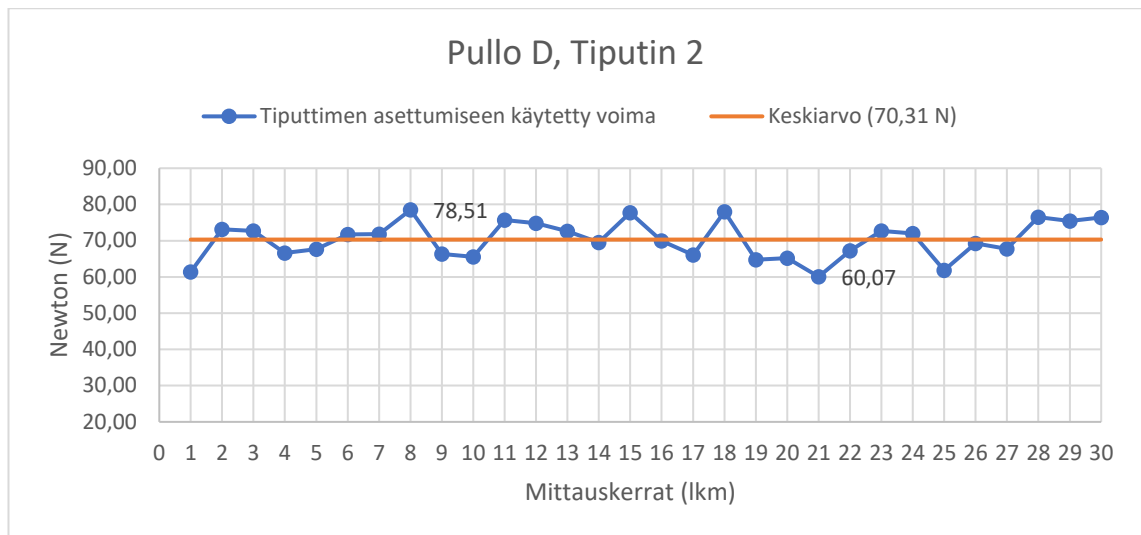
9.4 Pullo D

Pullo D:n mittaukset tiputtimella 1 on esitetty kuviossa 7. Mittaustulokset liikkuvat alueella 46,70–74,17 N ja keskiarvoksi mittauksille saatiin 61,27 N. Keskihajonta on 7,46 N.



KUVIO 7. Pullo D:n mittaustulokset tiputtimella 1.

Pullo D:n mittaukset tiputtimella 2 on esitetty kuviossa 8. Mittaustulokset liikkuvat alueella 60,07–78,51 N ja keskiarvoksi mittauksille saatiin 70,31 N. Keskihajonta on 5,16 N.

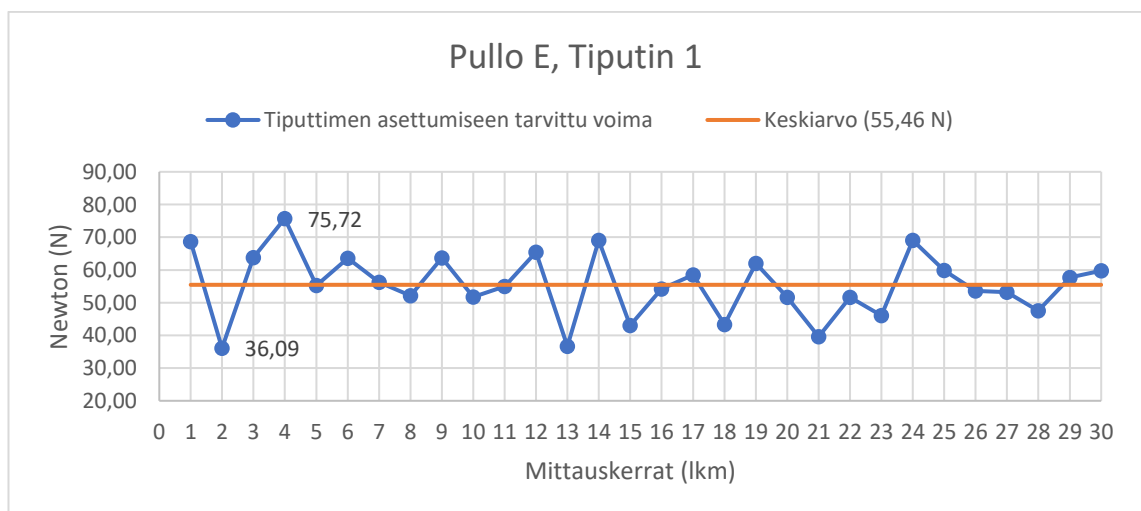


KUVIO 8. Pullo D:n mittaustulokset tiputtimella 2.

Pullo D:n mittaustuloksista käy ilmi, että tiputin 2 tarvitsee jälleen noin 10 N enemmän voimaa asettuakseen paikoilleen verrattuna tiputtimeen 1.

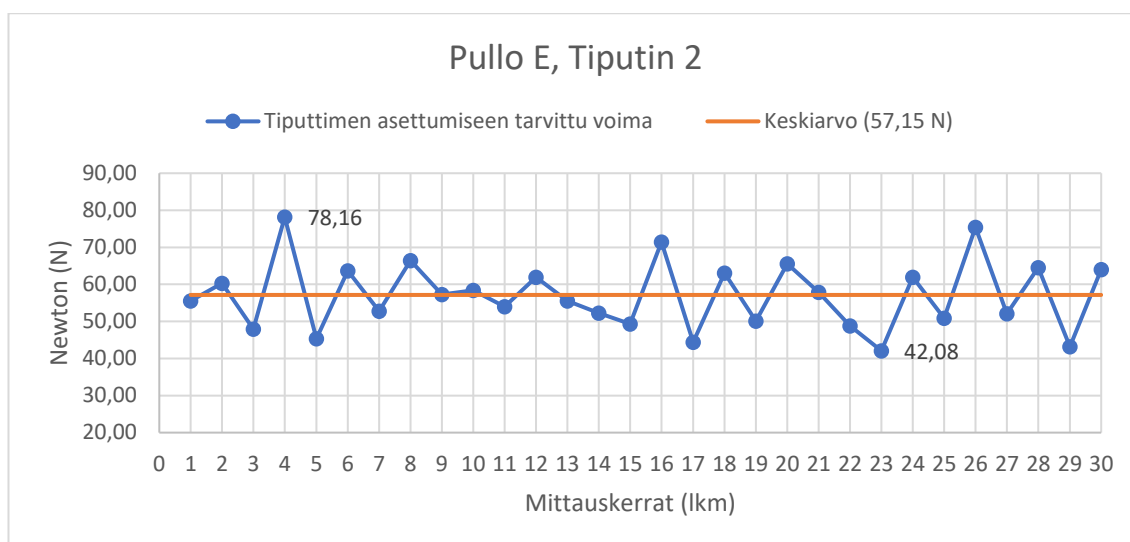
9.5 Pullo E

Pullo E:n mittaukset tiputtimella 1 on esitetty kuviossa 9. Mittaustulokset liikkuvat alueella 36,09–75,72 N ja keskiarvoksi mittauksille saatiin 55,46 N. Keskihajonta on 9,91 N.



KUVIO 9. Pullo E:n mittaustulokset tiputtimella 1.

Pullo E:n mittaukset tiputtimella 2 on esitetty kuviossa 10. Mittaustulokset liikkuvat alueella 42,08–78,16 N ja keskiarvoksi mittauksille saatiin 57,15 N. Keskihajonta on 9,26 N.

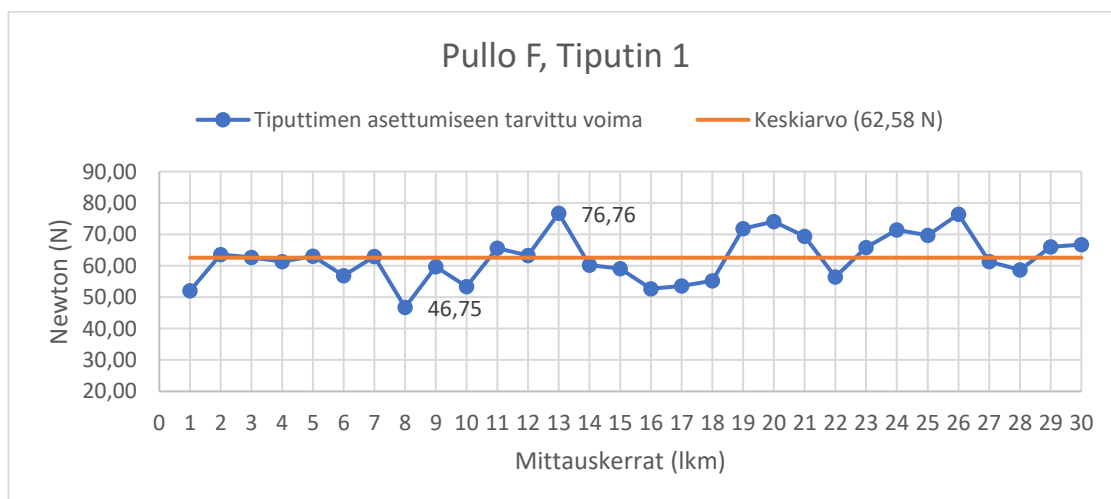


KUVIO 10. Pullo E:n mittaustulokset tiputtimella 2.

Pullo E:n mittaustuloksissa huomataan hieman suurempaa hajontaa, kuin muissa mittauksissa. Tiputtimien 1 ja 2 asettumisella pulloon ei ollut juurikaan eroa. Keskiarvon perusteella ero on vajaa 2 N.

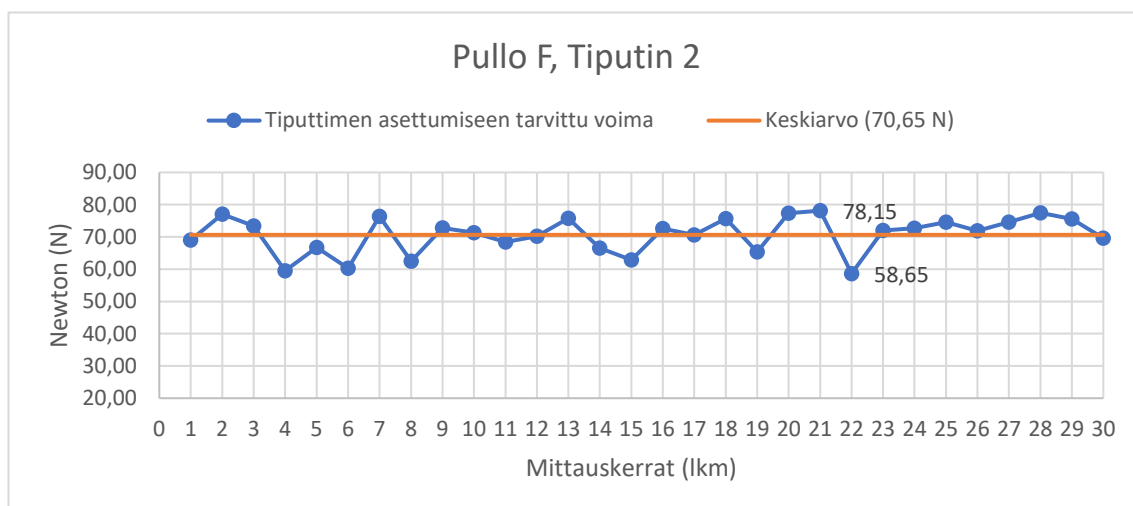
9.6 Pullo F

Pullo F:n mittaukset tiputtimella 1 on esitetty kuviossa 11. Mittaustulokset liikkuvat alueella 46,75–76,76 N ja keskiarvoksi mittauksille saatiin 62,58 N. Keskihajonta on 7,50 N.



KUVIO 11. Pullo F:n mittaustulokset tiputtimella 1.

Pullo F:n mittaukset tiputtimella 2 on esitetty kuviossa 12. Mittaustulokset liikkuvat alueella 58,65–78,15 N ja keskiarvoksi mittauksille saatiin 70,65 N. Keskihajonta on 5,64 N.

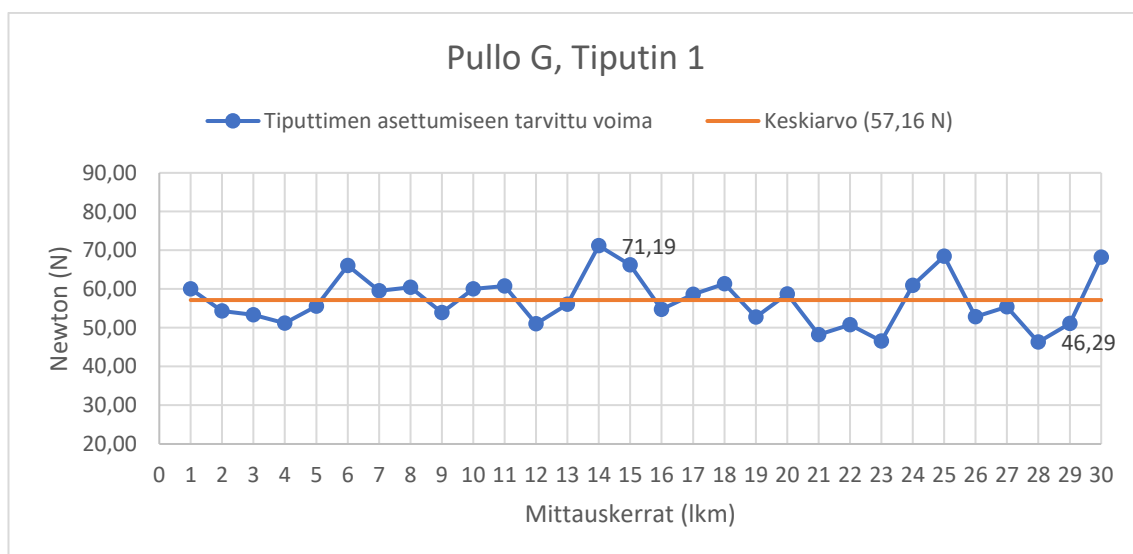


KUVIO 12. Pullo F:n mittaustulokset tiputtimella 2.

Pullo F:n mittaustuloksista nähdään, että tiputin 2 tarvitsee keskimäärin reilu 8 N enemmän voimaa kuin tiputin 1 asettuakseen paikoilleen. Tiputtimella 1 tehdyissä mittauksissa keskihajonta on hieman suurempi, kuin tiputtimella 2 tehdyissä mittauksissa.

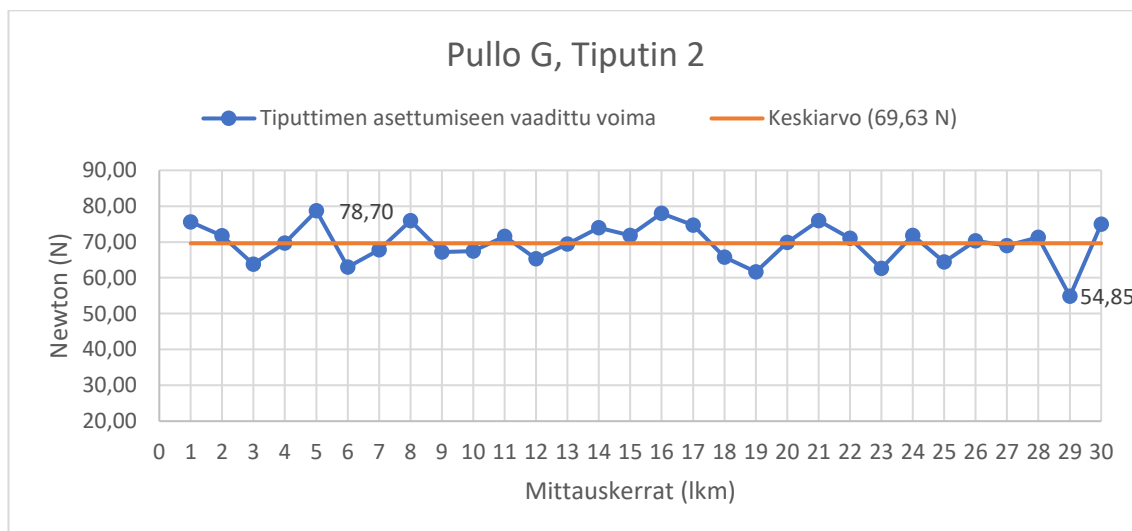
9.7 Pullo G

Pullo G:n mittaukset tiputtimella 1 on esitetty kuviossa 13. Mittaustulokset liikkuvat alueella 46,29–71,19 N ja keskiarvoksi mittauksille saatiin 57,16 N. Keskihajonta on 6,53 N.



KUVIO 13. Pullo G:n mittaustulokset tiputtimella 1.

Pullo G:n mittaukset tiputtimella 2 on esitetty kuviossa 14. Mittaustulokset liikkuvat alueella 54,85–78,70 N ja keskiarvoksi mittauksille saatiin 69,63 N. Keskihajonta on 5,41 N.



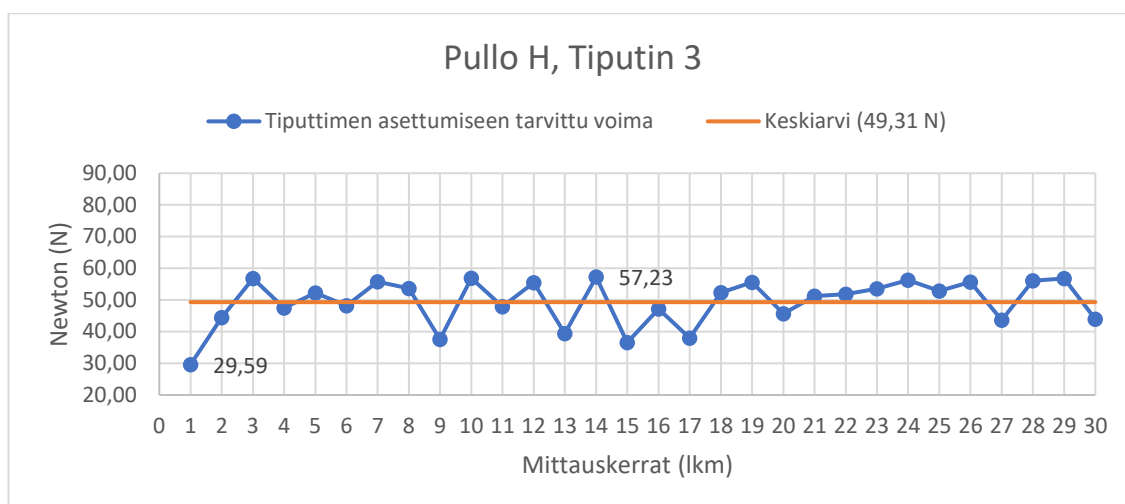
KUVIO 14. Pullo G:n mittaustulokset tiputtimella 2.

Pullo G:n mittaustuloksista nähdään jälleen, että tiputin 2 tarvitsee enemmän voimaa asettuakseen hyvin paikoilleen. Tiputtimien 1 ja 2 asettumiseen vaadittu voima poikkeaa keskimäärin 12 N toisistaan.

Kuten aiemmin on todettu, pullot E ja G ovat samanlaisia, mutta eroavat ulkoisilta ominaisuuksiltaan hieman toisistaan. Pullo G on ulkopinnaltaan tahmean oloinen. Tehdyistä painintesteistä nähdään, että tiputtimella 1 tehdyt testit ovat Pulloilla E ja G hyvin samankaltaisia, mutta tiputtimella 2 pullo G:hen tarvitsee kohdistaa reilusti enemmän voimaa, jotta tiputin asettuisi hyvin paikoilleen.

9.8 Pullo H

Pullo H:n mittaukset tiputtimella 3 on esitetty kuviossa 15. Mittaustulokset liikkuvat alueella 29,59–57,23 N ja keskiarvoksi mittauksille saatiin 49,31 N. Keskihajonta on 7,40 N.



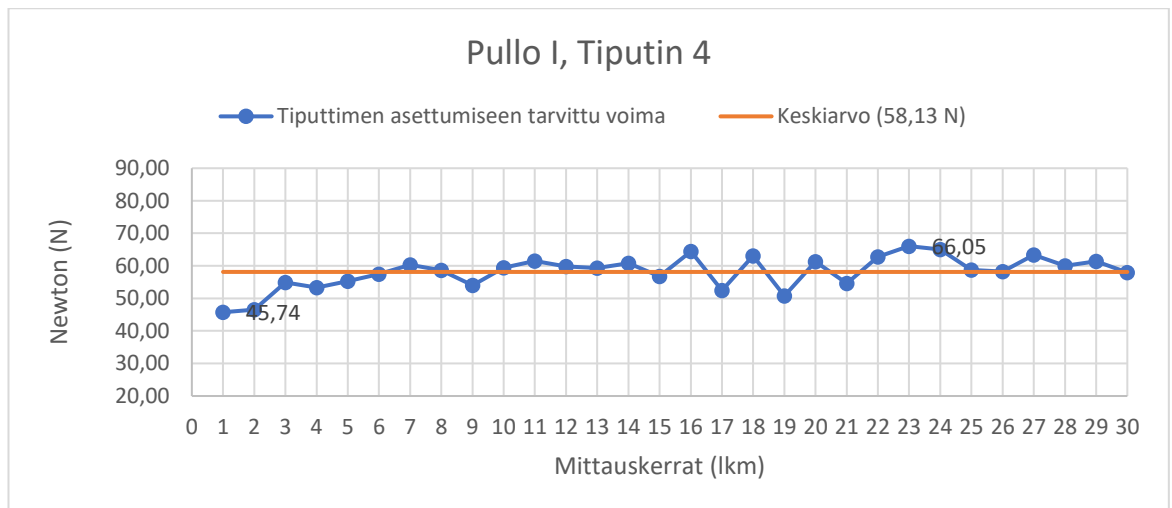
KUVIO 15. Pullo H:n mittaustulokset tiputtimella 3.

Pullo H on otettu painintesteihin mukaan vertailun vuoksi. Pullo H on vastaavanlainen pullon B kanssa, mutta sen toimittaja on eri. Pulloa käsiteltäessä ja puristeltaessa huomataan sen olevan selkeästi jäykempää, kuin vastaava malli B, vaikka molemmat pullot onkin valmistettu LDPE:stä.

Pullo H:n painintesteistä nähdään, että tiputtimen asettuminen pulloon vaatii keskimäärin vähiten voimaa kaikista mittauksista. Myös minimi- ja maksimivoimat ovat pienempiä, kuin muissa mittauksissa.

9.9 Pullo I

Pullo I:n mittaukset tiputtimella 4 on esitetty kuviossa 16. Mittaustulokset liikkuvat alueella 45,74–66,05 N ja keskiarvoksi mittauksille saatiin 58,13 N. Keskihajonta on 5,00 N.



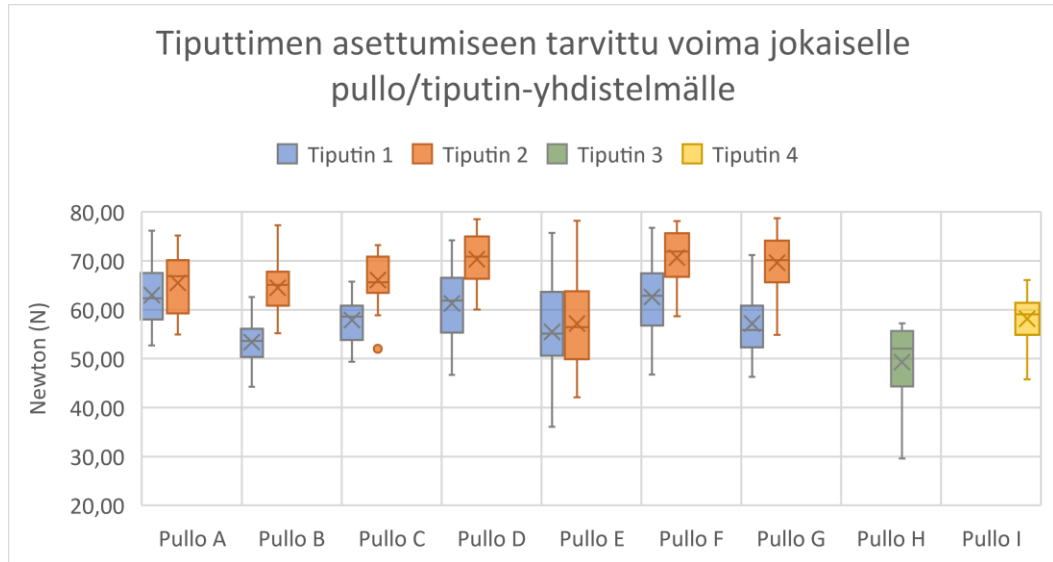
KUVIO 16. Pullo I:n mittaustulokset tiputtimella 4.

Pullo I on verrattavissa pulloon F. Tiputin 4 on myös verrattavissa tiputtimeen 1. Ero pullojen ja tiputtimien välillä on se, että pullo F ja tiputtimet 1 on gammaste-riloitu ja Pullo I ja tiputtimet 4 on ETO-steriloitu.

Mittaustuloksia tarkasteltaessa huomataan, että pullojen F (tiputtimella 1) ja I mit-taustulokset ovat lähellä toisiaan. Tiputtimen asettumiseen vaadittu minimivoima sekä voimien keskiarvo on lähestulkoon sama. Sterilointimenetelmällä ei siis tässä tapauksessa vaikuttaisi olevan juurikaan merkitystä.

9.10 Yhteenveto pulloista

Kaikkien pullo/tiputin -yhdistelmien mittaustulokset on koottu kuvioon 17. Kuviossa on esitetty kaikki mittaustulokset eri pullo/tiputin -yhdistelmille laatikko- ja nakaavion avulla.



KUVIO 17. Tiputtimen asettamiseen tarvittu voima pullo/tiputin -yhdistelmille

Kuviossa 17 olevat laatikot kuvaavat mitattuja pullo/tiputin -yhdistelmiä. Laatikot sisältävät puolet mitatuista arvoista ja niiden mediaani on luettavissa laatikon poikki kulkevasta viivasta. Mittaustulosten keskiarvo näkyy laatikossa X-merkinä. Mittaustulosten ääriarvot ovat luettavissa laatikoiden ylä- ja alapuolella olevista janoista. Pullo C:n ja tiputtimen 2 mittaustuloksista yksi poikkeaa muista mittaustuloksista niin paljon, että se on esitetty kuviossa erillisenä pisteenä.

Kuviosta huomataan hyvin, että pullojen A-G mittauksissa tiputin 2 tarvitsee aina hieman enemmän voimaa kuin tiputin 1 asettuakseen hyvin paikoilleen. Pullo H ja tiputin 3 saa selkeästi pienimpiä arvoja kuin muut pullo/tiputin -yhdistelmät. Pullo I:n mittaustulokset tiputtimella 4 myötäilevät hyvin tiputtimella 1 tehtyjä mittauksia. Pullo I ja tiputin 4 oli steriloitu käyttäen etyleenioksidia. Mittaustulosten perusteella EtO-steriloinnilla ja gammasteriloinnilla ei näyttäisi olevan juurikaan vaikutusta tiputtimen asettumiseen tarvittavaan voimaan.

9.11 Pullon ja tiputtimen halkaisijoiden vaikutus

Tiputtimien painintestien lisäksi haluttiin selvittää, onko tiputtimen ja pullon halkaisijan suhteella vaikutusta tiputtimen asettumiseen vaadittuun voimaan. Halkaisijoiden keskiarvot on laskettu 20 näytekappaleen perusteelta. Tiputtimen pulloon uppoavan osan halkaisijan ja pullon suun halkaisijan suhde on laskettu käyttäen kaavaa 2

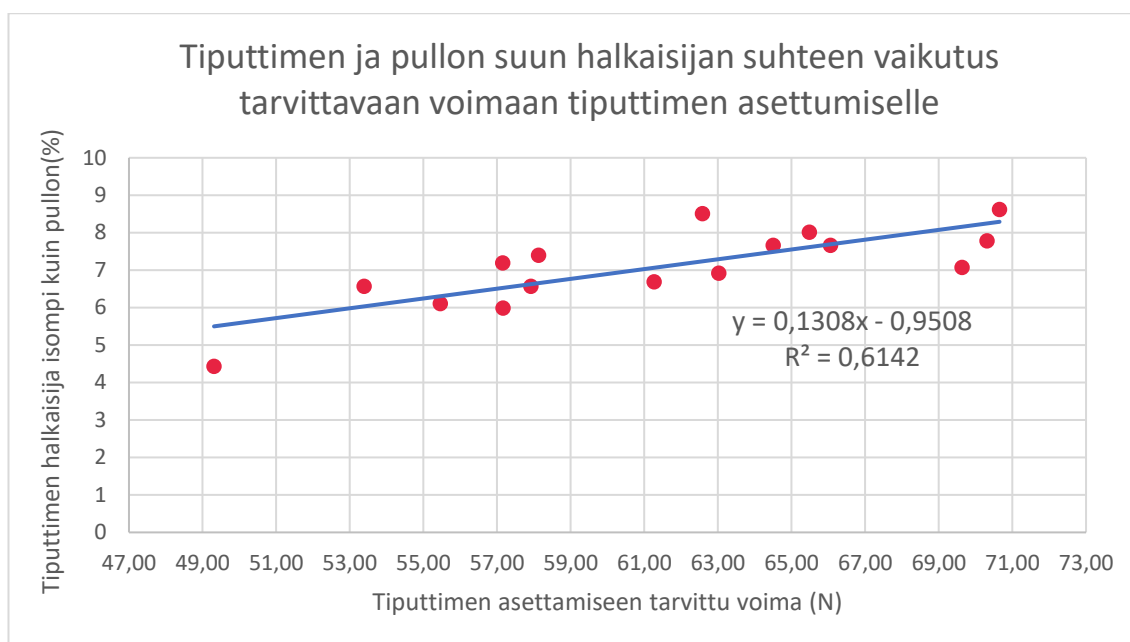
$$\left(\frac{d_T * 100}{d_P}\right) - 100 \quad (2)$$

, jossa d_T on tiputtimen halkaisija ja d_P on pullon halkaisija. Mittaustulokset on esitetty taulukossa 5.

TAULUKKO 5. Pullojen/tiputtimien halkaisijoiden suhde ja tiputtimen asettumiseen vaadittu voima

Komponentti	Pullon suun halkaisija K.A (mm)	Käytetyn tiputtimen halkaisija K.A (mm)	Tiputtimen isompi kuin pullo (%)	Vaadittu voima K.A (N)
Pullo A	9,10	9,73 / 9,83	6,92 / 8,02	63,0 / 65,5
Pullo B	9,13	9,73 / 9,83	6,57 / 7,67	53,4 / 64,5
Pullo C	9,13	9,73 / 9,83	6,57 / 7,67	57,9 / 66,1
Pullo D	9,12	9,73 / 9,83	6,69 / 7,79	61,3 / 70,3
Pullo E	9,17	9,73 / 9,83	6,11 / 7,20	55,5 / 57,2
Pullo F	9,05	9,73 / 9,83	7,51 / 8,62	62,6 / 70,7
Pullo G	9,18	9,73 / 9,83	5,99 / 7,08	57,2 / 69,6
Pullo H	9,24	9,65	4,44	49,3
Pullo I	9,06	9,73	7,4	58,1

Mittaustulosten havainnoinnin helpottamiseksi mittausdatasta on muodostettu hajontakaavio (Kuvio 18), joka esittää korrelaatiota pullon ja tiputtimien halkaisijan suhteen sekä tiputtimen asettumiseen tarvittuun voimaan välillä.



KUVIO 18. Komponenttien dimensioiden vaikutus tarvittavaan voimaan tiputtimen asettumiselle.

Kuviosta 18. voidaan huomata, että pullojen dimensioilla oli vaikutusta mittaustuloksiin. Selitysaste R^2 saa arvoja välillä 0–1, jossa 0 tarkoittaa, että korrelaatiota mittausten välillä ei ole ja arvo 1 tarkoittaa että mitattavat arvot korreloivat suoraan keskenään. Tässä tapauksessa selitysaste sai arvon 0,61, mikä tarkoittaa sitä, että arvot korreloivat suhteellisen hyvin toisiinsa nähden. Tätä korrelaatiota voidaan selittää kitkan avulla. Mitä suurempi tiputtimen ja pullon halkaisijan suhde on, sitä enemmän kitka vastustaa tiputtimen painautumista alaspäin.

Täydellisen korrelaation puuttumista voidaan selittää monin eri tekijöin. Esimerkiksi komponenttien materiaalivalinnalla ja materiaalien ominaisuuksilla on suuri merkitys. Kovat muovit joustavat vähemmän, jonka vuoksi tiputin tarvitsisi enemmän voimaa asettuakseen paikoilleen. Korrelaatioon vaikuttaa myös pieni otoskoko, sekä mittauksissa tapahtuneet inhimilliset virheet. Kuviota 17 voidaan kuitenkin pitää suuntaa antavana lähdemateriaalina.

10 JOHTOPÄÄTÖKSET JA POHDINTA

Opinnäytetyön tavoitteena oli määritellä parametrit tiputtimen asettumiselle silmälääkepulloon. Parametreistä keskeisin oli tiputtimen painamiseen tarvittava voima, joka selvitettiin voimamittauksilla. Muita opinnäytetyössä pohdittuja parametrejä, jotka vaikuttavat tiputtimen asettumiseen pulloon, olivat materiaalivalinnat, sterilointimenetelmien vaikutukset sekä testeissä käytettyjen komponenttien dimensioiden vaikutus.

Primäärin pakkausmateriaalin valinnalla on suuri merkitys niin kuluttajalle kuin tuotannollekin. Liian kovat muovit eivät sovellu silmälääkepulloiksi (esimerkiksi tietyt polypropeeni laadut), koska niiden kovuus vaikeuttaa silmälääkepullon käyttämistä kuluttajien näkökulmasta. Toiset muovit eivät taas sovellu esimerkiksi liian heikon kemikaalikestävyyden vuoksi. Silmälääkepullolle on tärkeää, että se ei reagoi lääkeaineen kanssa eikä pullosta pääse liukenemaan tuotteeseen mitään siihen kuulumatonta.

Pakkausmateriaalien sterilointimenetelmällä on myös vaikutusta materiaalin laatuun ja ominaisuuksiin. Liiallinen säteilyannos voi aiheuttaa rakennemuutoksia materiaalissa. Se voi esimerkiksi aiheuttaa polyeteenin muuttumista kovemmaksi ja sitkeämmäksi. Liiallinen säteilyannos on todennäköisesti myös aiheuttanut pullojen (G) ”tahmaisuuutta”. EtO-sterilointi on tehokasta, mutta sen käytön tuomat riskit ovat yleensä suuremmat kuin hyödyt. EtO-sterilointi on vaihtoehto silloin, kun tuotteen sterilointi muilla tavoilla ei onnistu. Tällaisia tuotteita ovat esimerkiksi lämpöherkät materiaalit.

Kaikkia tuloksia tarkasteltaessa nähdään, että pienin tarvittu voima tiputtimen asettamiselle oli 29,59 N, joka saatiin pullo H & tiputin 3-yhdistelmällä. Suurin tarvittu voima oli 78,70 N ja tämä tulos saatiin pullo G & tiputin 2-yhdistelmällä. Kun tarkastellaan eri komponenttilyhdistelmien mittaustulosten keskiarvoja, voidaan todeta, että tiputtimeen asettamiseen tarvittava voima liikkuu keskimäärin välillä 49,3 N – 70,7 N.

Lopullisen ylärajan määrittämiseksi tiputtimen paininvoimalle on kuitenkin otettava huomioon mittausten hajonta. Pullo E:n mittauksissa (tiputtimella 2) suurin

mittausarvo on 78,16 N. Kun tähän lisätään kyseisen mittaussarjan keskihajonta, joka oli 9,26 N, saadaan tulokseksi 87,42 N. Tämä luku pyöristetään vielä ylöspäin, jotta vältetään virheitä. Lopulliseksi ylärajaksi tiputtimen paininvoimalle voidaan määrittää näin ollen 87,50 N.

Tiputtimen ja pullonsuun halkaisijoiden suhteen vaikutus tiputtimen asettamiseen tarvittuun voimaan on esitetty kuviossa 18. Tämä hajontakaavio on suuntaa antava ja sitä voidaan käyttää mallina sekä pohjana uusille tutkimuksille, kun määritellään uusien komponenttien tarvitsemaa voimaa tiputtimen asettumiselle.

Pullo/tiputin -yhdistelmille tehdyt mittaukset onnistuivat kokonaisuudessaan hyvin. Mittaukset ovat myös tulevaisuudessa helposti toistettavissa tämän opinnäytetyön pohjalta. Mittauksien laadun parantamiseksi olisi suositeltavaa jatkossa käyttää tiputtimen käsin painamisen sijaan esimerkiksi voimamittaria. Tällöin myöskään vaakaa ei tarvittaisi. Näin saataisiin karsittua mittauksissa esiintyvää inhimillistä virhettä.

Jatkotutkimuksena olisi mielenkiintoista selvittää, millä kuormalla tiputtimia voi painaa kohti pulloa, ennen kuin komponenttien rakenteissa tapahtuu muutoksia. Pullot eivät esimerkiksi saa painua kasaan paininvoiman takia. Tämä voi vaurioittaa pulloa ja aiheuttaa esimerkiksi kontaminaation lääkevalmisteeseen.

LÄHTEET

Avantilipids. 2020. cGMP and GMP: What's the Difference? Verkkosivu. Viitattu 21.10.2022

[cGMP and GMP: What's the Difference? \(avantilipids.com\)](https://www.avantilipids.com)

Bürkle. n.d. What is gamma ray sterilization? Verkkosivu. Viitattu 15.11.2022

[What is gamma ray sterilisation? - Bürkle GmbH \(buerkle.de\)](https://www.buerkle.de)

CDC. 2008. Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities. Verkkosivu. Viitattu. 22.11.2022.

[Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008 \(cdc.gov\)](https://www.cdc.gov)

Contract Pharma. 2012. Glossary. Aseptic Processing. Verkkosivu. Viitattu 30.10.2022

[Aseptic Processing | Contract Pharma](#)

Croudinary, A. 2018. Types of Primary Packaging in Pharmaceuticals. Pharmaguideline. Verkkosivu. Viitattu 19.10.2022

[Types of Primary Packaging in Pharmaceuticals : Pharmaguideline](#)

E-beam services. 2021. Gamma vs. E-beam vs X-Ray: A Comparison. Verkkosivu. Viitattu 15.11.2022

[Gamma vs E-beam vs X-Ray: A Comparison | E-BEAM Services \(ebeam-services.com\)](https://www.ebeam-services.com)

E-beam services. 2015. How does the electron beam sterilization process work? Verkkosivu. Viitattu 15.11.2022

[How Does the Electron Beam Sterilization Process Work? | E-BEAM Services \(ebeamservices.com\)](https://www.ebeamservices.com)

E-beam services. 2014. How does an electron beam accelerator work? Verkkosivu. Viitattu 15.11.2022

[How does an electron beam accelerator work? | E-BEAM Services \(ebeam-services.com\)](https://www.ebeam-services.com)

Euroopan komissio 2022. Eudralex Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1: Manufacture of Sterile Products. Verkkosivu. Viitattu 27.10.2022
[20220825_gmp-an1_en_0.pdf \(gmp-compliance.org\)](#)

Fimea. n.d. Euroopan farmakopea. Verkkosivu. Viitattu 20.10.2022.
[Euroopan farmakopea - Fimea](#)

IAEA. n.d. International Atomic Energy Agency. Panel on gamma & electron irradiation. Verkkosivu. Viitattu 15.11.2022
[Side Event on Recent Advances in Radiation Technologies.pdf \(iaea.org\)](#)

ICH. n.d. History. Verkkosivu. Viitattu 20.10.2022.
[ICH Official web site : ICH](#)

ii. n.d. Gamma irradiation technology using cobalt-60. Verkkosivu. Viitattu 15.11.2022
[FactSheet Gamma-v4 \(iiaglobal.com\)](#)

Ionisos Baltics. n.d. Irradiation methods. Verkkosivu. Viitattu. 22.11.2022
[IRRADIATION METHODS | Steri - Contract radiation sterilization / gamma irradiation services](#)

Lahti, P. 2007. Muovisen silmälääkepallon materiaalivalinnan perusteet. 1. painos. Tampere: Dippa Systems Oy.

Nally, J. (toim.) 2016. Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals. E-kirja. 6. painos. CRC Press. Viitattu 24.10.2022
[Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals - Google-kirjat](#)

NextPharma. 2022. CM1 Line Book. Perehdytysmateriaali. Viitattu 29.10.2022

NextPharma. n.d. Locations. Verkkosivu. Viitattu 19.10.2022.
[Our centres of excellence at NextPharma | NextPharma](#)

Origin. n.d. Types of Pharmaceutical packaging. Verkkosivu. Viitattu 21.10.2022.

[Types of Pharmaceutical Packaging | Origin Pharmaceutical Packaging \(originltd.com\)](https://originltd.com/types-of-pharmaceutical-packaging/)

Origin. n.d. Types of plastic – what is LDPE. Verkkosivu. Viitattu 31.10.2022
[LDPE Plastic | Origin Pharma Packaging \(originltd.com\)](https://originltd.com/ldpe-plastic/)

Origin. n.d. Types of plastic – What is PET. Verkkosivu. Viitattu 31.10.2022
[PET Plastic | Origin Pharma Packaging \(originltd.com\)](https://originltd.com/pet-plastic/)

Othmani G. 2013. Silikoni-instrumenttien steriloitavuus. Bio- ja elintarviketekniikan koulutusohjelma. Laboratoriotekniikka. Turun ammattikorkeakoulu. Opinnäytetyö. Viitattu 27.10.2022

[Othmani_Gulbakh.pdf.pdf \(theseus.fi\)](https://theseus.fi/othmani_gulbakh.pdf)

RSD Engineering. n.d. Ethylene Oxide Sterilization Equipment. Verkkosivu. Viitattu 15.11.2022

[Ethylene oxide sterilization equipment | RSD Industrial sterilization \(rsd-engineering.com\)](https://rsd-engineering.com/ethylene-oxide-sterilization-equipment/)

Seppälä, J. 1998. Polymeeritekniikan perusteet. 2. painos. Helsinki: Otatieto Oy.

Special Chem. n.d. Comprehensive guide on polypropylene (PP). Verkkosivu. Viitattu. 31.10.2022

[Polypropylene \(PP\) - Types, Properties, Uses & Structure \(specialchem.com\)](https://specialchem.com/polypropylene-pp-types-properties-uses-structure/)

Special Chem. Gamma radiation resistance. Verkkosivu. Viitattu 28.11.2022

[Gamma Radiation Resistance: Definition & Values For Plastics \(specialchem.com\)](https://specialchem.com/gamma-radiation-resistance-definition-values-for-plastics/)

Swiftpak. 2021. Pharmaceutical packaging: The difference between primary, secondary & tertiary. Verkkosivu. Viitattu 19.10.2022.

[Pharmaceutical packaging: Primary, Secondary & Tertiary \(swiftpak.co.uk\)](https://swiftpak.co.uk/pharmaceutical-packaging-primary-secondary-tertiary/)

Terve. n.d. Farmakopea. Verkkosivu. Viitattu 24.10.2022

[farmakopea | Terve.fi](#)

The Mastery Institute. n.d. History of GMP. Viitattu 21.10.2022.

[History of GMP \(themasteryinstitute.org\)](#)

Tukes. 2020. Ehdota korvaajia etyleenioksidille. Verkkosivu. Viitattu 17.11.2022

[Ehdota korvaajia etyleenioksidille | Turvallisuus- ja kemikaalivirasto \(Tukes\)](#)

Työterveyslaitos. 2022. Onnettomuuden vaaraa aiheuttavat aineet. Etyleeniok-
sidi. Verkkosivu. Viitattu 17.11.2022.

[Onnettomuuden vaaraa aiheuttavat aineet: Etyleenioksidi \(ttl.fi\)](#)

WHO. 2002. Guidelines on packaging for pharmaceutical products. Verkkosivu.
Viitattu 25.2022.

[WHO TRS 902 Annex9.pdf \(gmp-compliance.org\)](#)