

Opinnäytetyö (AMK)

Bio- ja elintarviketekniikka

Laboratoriotekniikka

2017

Jonna Sulonen

VALMISTUSPROSESSIN TEOREETTISEN SAANNON SELVITTÄMINEN

Jonna Sulonen

VALMISTUSPROSESSIN TEOREETTISEN SAANNON SELVITTÄMINEN

Opinnäytetyön tarkoituksena oli selvittää Wallac Oy:n valmistusprosessin teoreettinen saanto. Työ suoritettiin kalibraattorivalmistusyksikössä, jossa valmistetaan DELFIA-kittien analyttispesifiset kalibraattorit ja kontrollit. Työssä kuvataan kylmäkuivattavien kalibraattoreiden valmistusprosessi liuosvalmistuksesta valmiisiin lopputuotteisiin, sekä selvitetään osaprosessin ja kokonaisprosessin hävikin määrää sekä teoreettinen saanto. Lisäksi työn tuloksena todetaan valmistusprosessin jäljitettävyys.

Teoriaosuudessa perehdytään Wallac Oy:n laadunhallintajärjestelmään sekä laatu- ja viranomaisvaatimuksiin. Tietolähteinä käytettiin organisaation ohjeiden ja koulutusmateriaalien lisäksi henkilökohtaisia tiedonantoja. Laatu- ja viranomaisvaatimukset perustuvat ISO-standardien lisäksi EY:n direktiiviin 98/79/EY sekä US FDA:n 21 CFR osaan 820.

Opinnäytetyön tulosten perusteella voidaan todeta, että kylmäkuivattujen kalibraattorituotteiden valmistusprosessissa ei tapahdu materiaalin epänormaalia katoamista tai lisääntymistä. Taloudellisesti prosessi on toimiva ja saanto 97-99%. Työssä käytettyä laskennallista menetelmää voidaan hyödyntää myös muiden valmistuslinjojen teoreettisen saannon selvittämiseen.

ASIASANAT:

valmistusprosessi, Jäljitettävyys, teoreettinen saanto, IVD, laadunhallintajärjestelmä, kalibraattori, viranomaisvaatimus

BACHELOR'S THESIS

TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

Biotechnology and Food Technology | Laboratory Technology

2017 | 43

Jonna Sulonen

DETERMINATION OF THEORETICAL YIELD OF MANUFACTURING PROCESS

The purpose of the thesis was to determine the theoretical yield of a manufacturing process at Wallac Oy. The work was performed in the section of calibrator manufacturing where the analyte-specific calibrators and controls of DELFIA kits are produced. The thesis describes the manufacturing process of lyophilized calibrator products from solution preparation to finished products. The theoretical yield and the amount of loss in a subprocess and the overall process were also determined. As a result, consistent traceability of the manufacturing process is obtained.

The theoretical part focuses on the quality management system of Wallac Oy, including quality and regulatory requirements. Data was acquired by personal communication and from the instructions and training materials of the organization. The quality and regulatory requirements are based on ISO standards and the European Commission Directive 98/79/EC and the US FDA 21 CFR Part 820.

Based on the data, there seems to occur no abnormal loss of or increase in the amount of material during the manufacturing of lyophilized calibrator products. The process is economically effective and has a yield of 97-99 %. The calculation method used in the study can also be utilized for the determination of the theoretical yield of other production lines.

KEYWORDS:

manufacturing process, traceability, theoretical yield, IVD, quality management system, calibrator, regulatory requirement

SISÄLTÖ

KÄYTETYT LYHENTEET TAI SANASTO	6
1 JOHDANTO	7
2 LAADUN MERKITYS YRITYKSELLE	9
3 LAADUNHALLINTA	11
3.1 Wallac Oy:n laatu politiikka ja laadunhallintajärjestelmä	11
3.2 Prosessivalidointi	13
3.3 Wallacilla noudatettavia viranomaisvaatimuksia	15
4 DELFIA®	19
5 VALMISTUSPROSESSIN TEOREETTISEN SAANNON SELVITTÄMINEN	22
5.1 Kalibraattorivalmistusyksikkö	23
5.2 Työn toteutus	26
6 TULOKSET	29
7 LOPPUPÄÄTELMÄT	34
LÄHTEET	35

LIITTEET

- Liite 1. Wallacin laatukäsikirjan, USA:n laatu järjestelmämääräysten ja ISO 13485 -vaatimusten välinen vastaavuus
Liite 2. Pullotusprosessissa hylätyt pullot-kaavake
Liite 3. Teoreettisen saannon laskentataulukot

KUVAT

Kuva 1. Wallacin laadunhallintajärjestelmä	12
Kuva 2. Kaavio lääkinnällisten laitteiden laatu järjestelmästä	15
Kuva 3. GMP:n yhteenveto	16
Kuva 4. CE-vaatimusten mukaisuusmerkintä	18
Kuva 5. Aikaeroitteen fluorometrian mittauseriaate	19

Kuva 6. IFMA-määrittelyn periaate	20
Kuva 7. FIA-määrittelyn periaate	21

TAULUKOT

Taulukko 1. Kappaleessa esiintyvät termit	13
Taulukko 2. Analyttikohtaiset pullotustilavuudet	26
Taulukko 3. Opinnäytetyössä valmistetut analyttierät	27
Taulukko 4. Yhteenveto Erän α standardien valmistusprosessista	31
Taulukko 5. Yhteenveto Erän β standardien valmistusprosessista	31
Taulukko 6. Yhteenveto Erän γ standardien valmistusprosessista	31

KAAVIOT

Kaavio 1. Osoitus vaatimusten täyttymisestä	18
Kaavio 2. Kylmäkuivattavien kalibraattorituotteiden valmistusprosessi	24

KUVAAJAT

Kuvaaja 1. Teoreettisen saannon toteutuminen	29
Kuvaaja 2. Työssä valmistettujen erien saantoprosentit	29
Kuvaaja 3. Normaalihukka eri pitoisuustasoilla	30
Kuvaaja 4. Pullotusprosessissa hylätyt pullot	32

KÄYTETYT LYHENTEET TAI SANASTO

Lyhenne	Lyhenteen selitys
CMDCAS	Canadian Medical Device Conformity Assessment System, Kanadan vaatimukset lääketieteellisille laitteille
CMDR	Canadian Medical Devices Regulations, Kanadan lainsäädäntö terveydenhuollon laitteille
CRF	Code of Federal Regulation, Varsinaiset lakitekstit
DELFLA	Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluorescent Immunoassay
FDA	United States Food and Drug Administration, Yhdysvaltojen Elintarvike – ja lääkevirasto
FIA	Fluoro immunoassay, Kilpaileva immunomääritys
GMP	Good Manufacturing Practice, hyvät tuotantotavat
IFMA	Immuno fluorometric assay, Ei-kilpaileva immunomääritys
IVD	<i>In vitro</i> - diagnostiikka
QRS	Quality System Regulation, Laadunhallintajärjestelmään kohdistuvat vaatimukset
SOP	Standard operating procedures, Menettelyohjeet
TQM	Total Quality Management, Kokonaisvaltainen laadunhallinta
21 CFR Part 820	FDA:n laatuvaatimukset lääketieteellisille laitteille

1 JOHDANTO

Wallac Oy on Turussa toimiva *in vitro*- diagnostiikan tuotteita valmistava osaamiskeskus. Wallac Oy on kuulunut vuodesta 1999 amerikkalaisen PerkinElmer Inc. -konsernin Life Sciences- yksikköön, ja onkin nyt yksi konsernin merkittävimpiä tuotekehityksen, tuotannon ja markkinoinnin toimipisteitä. PerkinElmer Inc. toimii maailmanlaajuisesti yli 150 maassa Amerikassa, Euroopassa, Aasiassa sekä Afrikassa. Työntekijöitä yrityksellä on noin 8000, joista noin 500 työskentelee Wallac Oy:llä Turun toimipisteessä. (1)

PerkinElmer on maailmanlaajuinen markkinajohtaja vastasyntyneiden seulonnoissa. Vastasyntyneiden seulonta on ehkäisevä terveydellinen toimenpide, jonka avulla vakavat sairaudet voidaan hoitaa ennen oireiden ilmaantumista ja ennen kuin pysyvä haitta on ehtinyt kehittyä. Seulottavat sairaudet ovat usein joko perinnöllisiä tai synnynnäisiä aineenvaihdunnan häiriöitä ja useat niistä voivat aiheuttaa vastasyntyneelle tilan, joka voi johtaa vaikeaan kehitysvammaisuuteen tai kuolemaan. Kun sairaus löydetään ajoissa, on niihin olemassa usein helppo ja halpa hoito. Aiemmin vakaviin kehitysvamoihin tuomitut ihmiset voivat elää täysin normaalia elämää seulontojen ansiosta. (2)

Vastasyntyneiden seulonnan lisäksi, PerkinElmer tarjoaa kokonaisratkaisuja raskauden aikaiseen seulontaan seerumi- ja verinäytekorttipohjaisilla reagenssikiteillä, laitteistolla ja tiedonkäsittelyohjelmistoilla. Viime vuosina yritys on myös laajentanut osaamistaan molekyyli- ja genetiikan alueelle, jossa tutkitaan DNA:ta ja geenejä kromosomi- ja solutasolla. Tällä alueella yritys tarjoaa tuotteita muun muassa kromosomipoikkeamiin raskauden aikana sekä kehityshäiriöiden syiden selvittämiseen. (1)

Turun yksikössä, Wallacilla kehitetään ja valmistetaan tuotteita bioanalyttisen tutkimuksen, lääkekehityksen, kliinisen seulonnan ja kliinisen diagnostiikan tarpeisiin. Wallac toimittaa asiakkailleen laitteiston, ohjelmistot sekä reagenssit, joita käytetään asiakkaan tarpeesta riippuen, joko itsenäisinä tuotteina tai integroituina järjestelminä. (3)

Wallacin kemian tuotannon tehtävänä on tuottaa korkealaatuisia lopputuotteita asiakkaiden tarpeiden mukaisesti, tämä saavutetaan noudattamalla laadunhallintajärjestelmää. Wallacin laadunhallintajärjestelmä noudattaa EN ISO 13485:2012 laadunhallintajärjestelmästandardin lisäksi EN ISO 9001:2008 standardia, EU:n IVD 98/79/EY -direktiiviä,

Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkeviraston (US FDA) laatujärjestelmäsäädöksiä, Kanan Health Canada:n säännöksiä sekä lisäksi tarpeen vaatiessa, myös muita soveltuvia maakohtaisia viranomaisvaatimuksia. (3)

Wallac Oy:n kalibraattorivalmistusyksikössä valmistetaan DELFIA®-tekniikkaan perustuvien seulontakittien analyttispesifiset kalibraattorit ja kontrollit. Lisäksi yksikössä valmistetaan prosessivalvonnassa käytettäviä yksittäisiä kalibraattoriväkevyöksiä, joilla varmistetaan muun muassa laadunvalvonnassa käytettävien määrityslaitteiden toimintavarmuus. Opinnäytetyössä selvitetään kylmäkuivattavien kalibraattoriliuosten valmistusprosessin teoreettinen saanto ja tarkastetaan pullotusprosessin suorituskyky. Työssä kuvataan kylmäkuivattavien kalibraattoreiden valmistusprosessi liuosvalmistuksesta valmiisiin lopputuotteisiin, sekä selvitetään osaprosessin ja kokonaisprosessin hävikin määrää sekä teoreettinen saanto.

Opinnäytetyön toimeksianto on peräisin Wallacin laadunhallinta-osastolta ja työ painottuu vahvasti viranomaisten laatimiin säännöksiin prosessin jäljitettävyyden ja prosessin tuntemisen osalta. *In vitro*-diagnostiikan eli IVD:n säädökset eivät erityisesti vaadi teoreettisen saannon määrittelyä, mutta prosessin suorituskyvystä tulee varmistua. Myös laadunhallinnan tehokkuus voidaan kyseenalaistaa, ellei valmistusprosessin teoreettista saantoa tunneta. Teoreettisen saannon tunteminen mahdollistaa valmistusprosessissa tapahtuvan materiaalin epänormaalin katoamisen tai lisääntymisen havaitsemisen. Lisäksi sen avulla voidaan todeta, valmistuuko prosessista todellisuudessa tuotteita teoreettisen saannon mukaisesti ja varmistetaan valmistusprosessin jäljitettävyys.

Teoreettisen saannon tärkeyttä tutkitaan talouden, laadun sekä tuotannon näkökulmista. Lisäksi tutkimustyössä perehdytään Wallacissa noudatettaviin viranomais- ja laatuvaatimuksiin.

2 LAADUN MERKITYS YRITYKSELLE

Yleisesti laadun määritelmä on tuotteen tai palvelun kyky täyttää asiakkaan tarpeet ja vaatimukset yrityksen kannalta mahdollisimman tehokkaalla ja kannattavalla tavalla. Käsite on muuttunut varsinaisesta tuotteen virheettömyydestä kokonaisvaltaiseksi liikkeenjohdon käsitteeksi. (4) Nykyään laatu käsitetään siis yrityksen toiminnaksi, jonka tavoitteena on asiakkaiden tyytyväisyys, toiminnan jatkuva parantaminen, kannattava liiketoiminta sekä kilpailukyvyä säilyttäminen ja kasvattaminen. (4) (5)

Kokonaisvaltainen laadunhallinta-ajattelu (Total Quality Management) sisällyttää laatuun myös johtamisen, strategisen suunnittelun ja organisaation kehittämisen. Asiakaskeskeisyys on noussut sisäisten toimintojen rinnalle ja asiakkaiden tarpeet ovat laatu toiminnan ensisijainen perusta. (4)

Laatu ja luotettavuus ovat käsitteitä, jotka usein sekoitetaan keskenään. Laadulla tarkoitetaan yrityksen kykyä täyttää asiakkaansa tarpeet, kun taas luotettavuus on ominaisuus, jonka avulla kyseiset tarpeet pystytään täyttämään toistuvasti pitkällä aikavälillä tuotteiden ja toiminnan kautta. Timo Silén on kirjassaan Laatu, brändi ja kilpailukyky kuvannut, että laatu on osa asiakkaan ja tuotteen välistä suhdetta, koska asiakas ostaa ennen kaikkea tarpeen tyydytystä ja ratkaisua omille tarpeilleen. (5)

Kansainvälisessä ISO 9001 standardissa määritetään laadunhallintajärjestelmää koskevat vaatimukset. (4) Standardissa korostetaan laadunhallintajärjestelmän tärkeyttä asiakasvaatimusten täyttämiseksi. Laadunhallintajärjestelmä on organisaation työkalu laadun saavuttamiseksi ja ylläpitämiseksi. Standardi korostaa johdon sitoutumista laadunhallintajärjestelmän kehittämiseen, toteutukseen ja toiminnan jatkuvaan parantamiseen. (4) ISO 9001 standardi perustuu prosessiajatteluun, jossa asiakasvaatimusten lisäksi, asiakkaiden tarpeilla ja asiakastyytyväisyydellä on merkittävä rooli, joita käytetään mittarina laatu järjestelmän suorituskyvyn arvioinnissa.

Yritykselle laatu merkitsee alhaisia laatu kustannuksia ja niiden seurauksena kustannustehokkuutta. Tämä vaikuttaa yrityksen katteeseen ja kannattavuuteen positiivisesti. Markkinoilla hyvä laatu täyttää asiakkaiden tarpeet, vaatimukset ja odotukset ja kokonaisuudessaan lisää asiakastyytyväisyyttä. Tyytyväiset asiakkaat pysyvät usein yritykselle uskollisina asiakkaina ja mahdollisesti lisäävät ostopiensä määrää ja viestivät positiivisesti

myös muille mahdollisille asiakkaille. Hyvän laadun seurauksena yrityksen asema markkinoilla vahvistuu. (4)

Yrityksen laadukas toiminta ja markkinavaikutus yhdessä parantavat organisaation kannattavuutta. Tämä yhdessä tuotelaadun kanssa mahdollistaa yrityksen pitkäjäksoisen toiminnan ja muun muassa seuraavien tavoitteiden toteutumisen: markkinajohtajuus, nopeampi reagointikyky, yrityskuvan kohotus ja osallistuva ja motivoitunut henkilöstö. (4)

3 LAADUNHALLINTA

Tässä osiossa kuvataan Wallacin laadunhallintajärjestelmän lisäksi yrityksessä noudatettavia viranomaisvaatimuksia. Opinnäytetyön toimeksianto on peräisin laadunhallintaosastolta ja työ painottuu vahvasti viranomaisten laatimiin säännöksiin prosessin jäljitettävyyden ja prosessin tuntemisen osalta.

Wallac toimittaa tuotteita maailmanlaajuisesti, jolloin tuotteiden on täytettävä viranomaisvaatimukset niissä maissa, joissa tuotteita myydään. Suomessa vaatimukset asettaa Suomen laki; Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista. Yhdysvaltoihin vietävien tuotteiden on täytettävä USA:n FDA:n asettamat vaatimukset ja Kanadaan vietävien tuotteiden on noudatettava Health Canadan CMDR-määräyksiä, sekä CMDCAS-hyväksyntäprosessia. Euroopan Unionin alueella myytäviä tuotteita säädellään ISO standardin ja IVD-direktiivin avulla. (6)

3.1 Wallac Oy:n laatupolitiikka ja laadunhallintajärjestelmä

Wallac on sitoutunut ylläpitämään sellaista laadunhallintajärjestelmää, joka tuo asiakkaalle ensiluokkaista lisäarvoa. Laadunhallintajärjestelmän avulla Wallac valmistaa ja toimittaa turvallisia, toimivia ja asiakkaan sekä viranomaisten vaatimukset täyttäviä tuotteita sekä niihin liittyviä palveluita toistettavasti ja oikea-aikaisesti. Wallac Oy:n johto on sitoutunut varmistamaan, että tarkoituksenmukaiset tavoitteet ja mittarit on luotu koko organisaation eri tasoille, jotta päästään koko organisaatiolle asetettuihin tavoitteisiin. (7)

Wallacin laadunhallintajärjestelmä muodostuu toisiinsa vaikuttavista prosesseista, joiden avulla varmistetaan, että tuotteet ovat tehokkaita rekisteröidyssä käyttötarkoituksessa. Tuotteiden ja palveluiden pitää täyttää viranomaisvaatimukset sekä toimitusten on oltava ajallaan. Lisäksi varmistetaan, että tuotteet ovat laadukkaita ja tuottavat toistettavia tuloksia, sekä sen, että tuotteet takaavat potilas- ja käyttäjäturvallisuuden (3) (6). Noudattamalla EN ISO 13485 standardin vaatimuksia, Wallac osoittaa kykynsä täyttää asiakkaiden ja viranomaisten laatimat vaatimukset, liitteessä 1 on kuvattuna Wallacin Laatukäsikirjan, USA:n FDA:n ja ISO 13485 -vaatimusten välinen vastaavuus

Laadunhallintajärjestelmä on kuvattuna kokonaisuudessaan Laatukäsikirjaan, joka on ylätasoinen kuvaus Wallacin laatujärjestelmän asettamista vaatimuksista. Kuvassa 1 on

esitettyinä, miten laadunhallintajärjestelmä Wallacissa rakentuu. Laatukäsikirja asettaa laatuvaatimukset prosesseille, minkä pohjalle kaikki muut ohjeet laatujärjestelmässä rakentuvat. Laatukäsikirja on siis kaikkien menettelyohjeiden (SOP) pääohje. (6).



Kuva 1. Wallacin laadunhallintajärjestelmä

Laadunhallintaan kuuluu useita eri sektoreita kuten muutostenhallinta, dokumenttien- ja tallenteiden hallinta, riskinhallinta sekä tuotehallinta (8). Muutostenhallinta on kontrolloitu prosessi, jonka avulla varmistetaan, että tehdyt muutokset eivät vahingoita Wallacilla valmistettuja tuotteita ja palveluita, ja että toteutetun muutoksen jälkeenkin tuotteet täyttävät edelleen tuotespesifikaatiot ja asiakkaiden asettamat vaatimukset. Laadunhallintajärjestelmän avainprosessi on riskinhallinta, joka Wallacissa perustuu EN ISO 14971-standardiin. (3)

Dokumenttien hallinnan avulla todennetaan, että dokumentointi täyttää viranomais- ja kansainvälisten standardien vaatimukset. Hyvän dokumentointikäytännön avulla tuetaan todistusaineistoa siitä, että toimenpiteet ja tehtävät on suoritettu edellytetyllä tavalla, todennetaan tulos sekä miten poikkeavissa tilanteissa on toimittu. Hyvä dokumentointikäytäntö kattaa dokumentin ja tallenteen koko elinkaaren aina luomisesta arkistointiin. (3)

Tuotehallinta kattaa kaikki prosessit, toimenpiteet ja tehtävät, jotka liittyvät Wallacin tuotteiden suunnitteluun, kehittämiseen, tuotantoon, jakeluun ja tuotetukeen. Tuotehallinta

sisältää muun muassa asiakas- ja viranomaisvaatimusten määrittämistä, tuotteiden ja valmistusprosessien suunnittelun ja kehittämisen sekä tuotantoprosessien validoinnin ja valvonta- ja mittauslaitteiden kontrolloinnin.

3.2 Prosessivalidointi

Taulukossa 1 on kuvattuna kappaleessa esiintyviä termejä (9). Termien selitykset ovat peräisin Wallacin menettelyohjeesta, mikä ohjaa organisaation validointipolitiikkaa.

Taulukko 1. Kappaleessa esiintyvät termit

Prosessivalidointi	Objektiiviseen näyttöön perustuva osoitus siitä, että prosessi pysyy toistettavasti tuottamaan tuloksen tai tuotteen, joka täyttää ennalta määritetyt vaatimukset.
Täydellinen verifiointi	Tutkimukseen tai testaukseen perustuva varmistuminen siitä, että prosessin tuotosten ja jokaisen tuoteyksikön jokainen kriittinen ominaisuus on toistettavasti täyttänyt sille asetetut vaatimukset (100 % testaus). Prosessia ei tarvitse erikseen validoida.
Kvalifiointi	Laitteen, tilan tai hyödykkeen validointi. Kvalifiointi on osa validointitoimintaa.
Karakterisointi	Jos prosessi tai testimenetelmä ei ole tarpeeksi tunnettu, jotta sitä voidaan toistettavaksi kontrolloida, se pitää ensin karakterisoida ja optimoida dokumentoitujen tutkimusten avulla. Karakterisoinnissa luodun prosessin toimivuus todennetaan validoinnissa.
Validoitu tila	Prosessikontrollien ja tuotteiden laadunvalvontatuloksiin perustuva osoitus prosessin kyvykkyydestä vaatimusten mukaiseen toimintaan.

Prosessivalidointi on tärkeä osa laadunhallintaa. Life cycle- eli elinkaariajattelun mukaan, validointi ei ole yksittäinen tapahtuma, vaan sarja toimenpiteitä, jotka kattavat validointikohteen koko eliniän: tuotteen ja prosessin kehitysvaiheen, valmistusprosessin validoinnin sekä systeemin ylläpidon validoidussa tilassa. Kaikki Wallacin tuotteiden valmistukseen liittyvät prosessit, joita ei ole täysin verifioitu, on validoitu siten, että on täysin varmistuttu siitä, että tuotespesifikaatioiden ja prosessin käyttötarkoituksen erityisvaatimukset voidaan toistuvasti täyttää. Wallacin validointipolitiikka kattaa kaikki testimene-

telmät, valmistus- ja puhdistusprosessit, sekä tietokonejärjestelmät- ja ohjelmistot. Kvalifiointi on osa validointia, ja sen toteutuksessa ja hyväksynnässä noudatetaan validoinnin periaatteita. (9)

Prosessivalidoinnilla osoitetaan, että prosessi on tehokas ja toistettavissa. Prosessin kyvykyys todennetaan validointierien valmistuksella. Prosessit, joiden tekninen toimivuus tunnetaan hyvin, validoidaan valmistamalla vähintään kolme tuote-erää prosessiparametrien asetus-arvoilla, jotka on määritetty kehitysvaiheen aikana saadun tiedon (karakterisoinnin) perusteella. Prosessivalidointi suoritetaan normaalisti prosessia käyttävien työntekijöiden toimesta normaalituotannon työtilassa ja toimitaan muun muassa FDA:n, EU Annex 15:n ja Medical Device standardia IMDRF:n (Quality Management Systems-Process Validation Guidance) ohjeistuksia noudattaen. (9)

Prosessin tilan pysymistä validina valvotaan ylläpitokatselmuksien, laatukokousten ja validointiraporttien avulla. Prosessin vaatimustenmukaisuus todennetaan analysoimalla prosessin ja tuotteiden laadunvalvontatuloksia, joiden perusteella arvioidaan uudelleenvalidoinnin tarvetta. Prosessivalidoinnin tarve syntyy, kun kehitetään uuden tuotteen valmistusprosessia, nykyiseen prosessiin tehdään muutoksia tai mikäli laaturaporttien analysoinnissa selviää puutteita. (9)

Prosessin laatu näytteiden otanta

Yleisesti näytteenotto kuvataan tapahtumana, jolla pyritään selvittämään tuotteen ominaisuuksia tutkimatta koko tuote-erää. Tilastollisesti hyväksyttävässä näytteenotossa on mukana tuote-erää edustava otos näyteyksiköitä, jotta saadaan luotettavaa tietoa koko erän ominaisuuksista. (10)

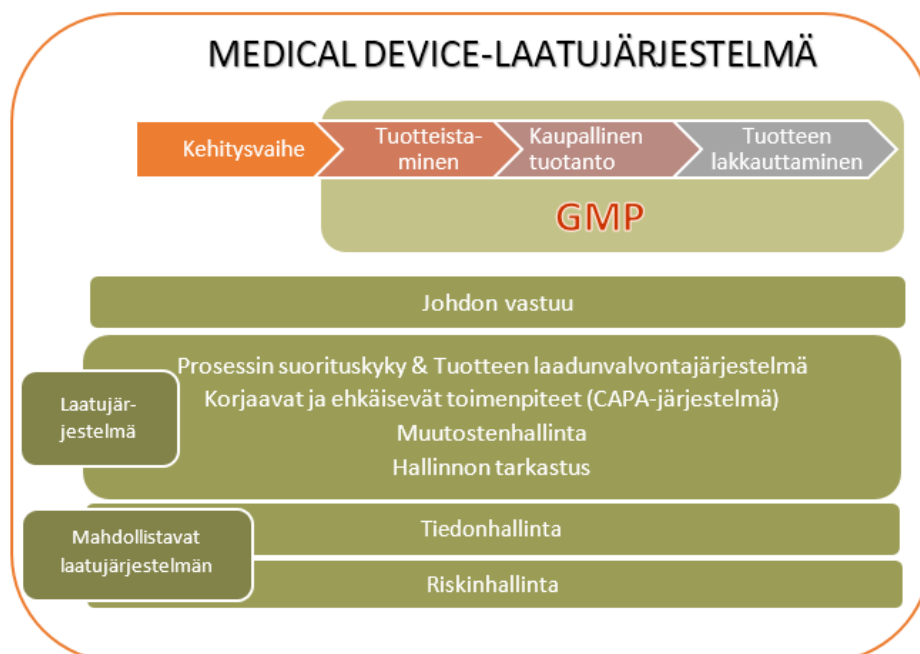
Opinnäytetyössä kylmäkuivatuista kalibraattorituotteista otetaan laatu näytteet pistokoe menetelmällä. ”Pistokoe on otantamenetelmä, joka perustuu prosessin tuntemukseen ja oletukseen, että tuote-erän ominaisuudet ovat tasaantuneesti jakautuneina. Pistokokeessa otetaan erikseen määritelty määrä näyteyksiköitä tarkasteltavaksi perustelluista kohdista todentamaan prosessin toimivuus (10)”. Näytteitä otetaan erän alusta, keskeltä ja lopusta. Näyteyksiköiden määrä on eräkohtainen ja se on määriteltyinä eräohjeissa.

3.3 Wallacilla noudatettavia viranomaisvaatimuksia

Laatutoimintaan kuuluu oleellisesti sekä sisäiset- että ulkoiset auditoinnit. Auditointi on johdon apuväline laadunkehittämistyössä, jossa laadusta ja toiminnoista vastaavat henkilöt yhdessä itse työstä vastaavien henkilöiden kanssa tarkastavat, miten laatujärjestelmä toimii käytännössä ja täyttääkö toiminta viranomaisvaatimukset. Sisäisellä auditoinnilla tarkoitetaan organisaation itse tekemää auditointia ja ulkoisella toisen yrityksen (asiakkaan) tai akreditoitun auditointilaitoksen, eli kolmannen osapuolen tekemää tarkastusta. Auditoinnin kohteena ovat kaikki laatutoiminnan osatekijät: henkilökunta, laitteistot, dokumentit, menetelmät, kemikaalit, laadunvalvonta ja muut laatukäsikirjan käsittelemät osa-alueet. (11)

GMP - Good Manufacturing Practice

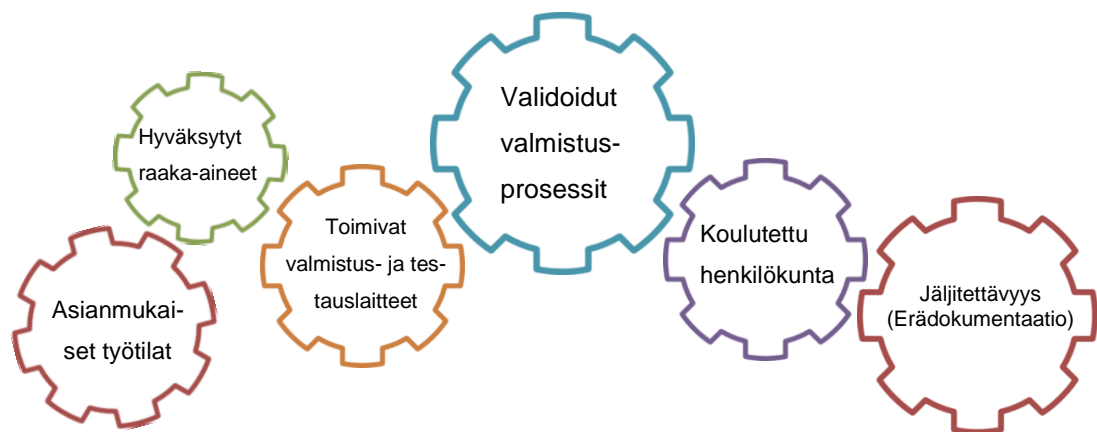
Lääkinnällisten laitteiden (Medical Device) teollisuutta säätelee yleinen ja kansainvälinen GMP-ohjeisto, joka on osa EU-lainsäädäntöä. Ohjeistoa noudattamalla varmistetaan, että asianmukainen laatutaso saavutetaan. GMP:n peruseriaate on potilasturvallisuuden takaaminen. (12) Kuva 2 havainnollistaa lääkitinnällisten laitteiden laatujärjestelmän tärkeimmät osa-alueet. Kuvasta nähdään, että GMP on osana koko tuotteen elinkaaren ajan.



Kuva 2. Kaavio lääkitinnällisten laitteiden laatujärjestelmästä

Valmisteen myyntialue määrittää, minkä viranomaisen ohjetta (GMP Guide) tulee noudattaa. Merkittävimpiä viranomaisia, joilla on omat ohjeistuksensa ovat Euroopan lääkevirasto EMEA (European Medicines Agency) sekä USA:n lääkeviranomaisen FDA. (12) EDMA (European Diagnostics Manufacturers Association) on yhdistys, joka edustaa in vitro-diagnostiikkaa kaikkialla Euroopassa. Se edustaa yli 500 yhtiötä, jotka harjoittavat tutkimusta, valmistusta ja IVD-tuotteiden jakelua koko EU:n alueella. (13)

Wallac takaa tuotteidensa laadun ja potilasturvallisuuden noudattamalla GMP-periaatteita. Kuvassa 3 on kuvattuna GMP:n noudattamisen tärkeimmät toiminnot. Viranomais- ja asiakasvaatimukset täyttävät korkealuokkaiset tuotteet valmistetaan asianmukaisissa työtiloissa, hyväksytyistä raaka-aineista, jäljitettävästi ja käyttötarkoitukseensa soveltuvilla laitteilla, ennalta määritettyjen prosessien mukaisesti. Edellytyksenä on, että tehtäväänsä perehdytetyt henkilöt ymmärtävät mitä laatu politiikka on ja tukee sitä oman ryhmänsä ja henkilökohtaisten tavoitteiden ja toimenpiteiden kautta. (7)



Kuva 3. GMP:n yhteenveto

Medical Device-tuotteet eroavat lääketuotteista siten, että ne eivät ole suorassa kosketuksessa potilaaseen, vaan niillä tutkitaan potilaan terveydentilaa analyttisten testien avulla. Vuosien saatossa lääkinnällisten laitteiden säädökset ovat siirtyneet yhä lähemmäs lääkepuolen vaatimuksia ja suuntaus on edelleen sama. Tulevaisuudessa voidaan odottaa, että Medical Device säädökset ovat vaatimukseltaan samankaltaiset lääketeollisuuden vaatimuksien kanssa, etenkin kun viranomaismääräykset ja GMP-vaatimukset lääketeollisuudessa ovat paljon suoraviivaisempia ja loogisempia kuin Medical Device puolella. Jo nyt, Medical Device tuotteiden auditoijat usein käyttävät käytännön auditoinneissa lääketeollisuuden puolen logiikkaa (8). Esimerkiksi Euroopan Unionin laatiman

lääkepuolen GMP:n mukaisessa dokumentoinnissa, kohdissa 4.17 d) ja 4.20 g) määritetään se, että valmistusprosessista pitää olla lausunto odotetusta olennaisesta osaprosessin saannosta ja lopullisesta saannosta hyväksyttävien rajojen kanssa. (14) Edellä mainittuja vaatimuksia voidaan soveltaa IVD-puolella, mikäli vaaditaan prosessin suorituskyvyn tuntemista.

Euroopan viranomaisvaatimukset lääkinnällisille laitteille

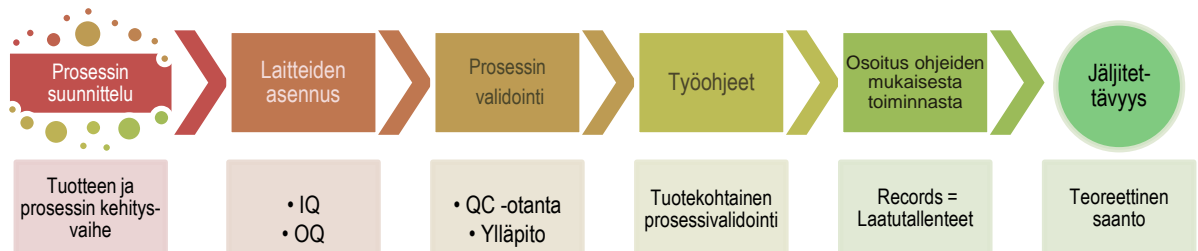
Diagnostisten laitteiden turvallisuutta säädellään Euroopassa vuonna 1998 säädetyin Euroopan Unionin ja parlamentin direktiivin 98/79/EY avulla. Tämä direktiivi asettaa raamit valmistajille ja valtuutetuille edustajille, jotka myyvät IVD-tuotteita Euroopan markkinoilla. Direktiivin avulla pyritään takamaan, että tuotteet noudattavat tiukkoja standardeja laadun, turvallisuuden ja luotettavan datan tuottamiseen laitteilla, joita käytetään diagnostiin tarkoituksiin. Direktiivin avulla taataan, ettei potilaiden, käyttäjien ja minkä tahansa kolmansien osapuolten terveys ja turvallisuus ole uhattuna, kun tuotetta käytetään oikein. (15)

IVD-direktiiviä 98/79/EY:tä sovelletaan *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitettuihin lääkinnällisiin laitteisiin ja niiden lisälaitteisiin. Lääkinnällisellä laitteella tarkoitetaan instrumenttia, laitteistoa ja niiden ohjelmistoja ja materiaaleja, joita käytetään joko yksinään tai integroituina systeeminä, jotka valmistaja on tarkoittanut käytettäväksi ihmisten:

- sairauden diagnosointiin, ehkäisyyn, tarkkailuun sekä hoitoon tai lievitykseen,
- vamman tai vajavuuden diagnosointiin, tarkkailuun, hoitoon ja lievitykseen,
- anatomian tai fysiologisen toiminnon tutkimiseen, korvaamiseen tai muuntamiseen,
- hedelmöitymisen säätelyyn. (16)

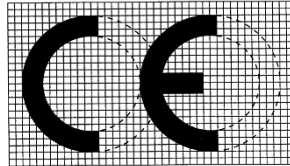
IVD-direktiivi 98/79/EY määrittää, että terveydenhuollon laite tai tarvike on suunniteltava, valmistettava, pakattava ja merkittävä siten, että se soveltuu valmistajan osoittamaan käyttötarkoitukseen. IVD-tuote täyttää olennaiset vaatimukset, kun se on valmistettu yhdenmukaisten standardien mukaisesti. Mikäli vaatimus yhdenmukaisesta standardista ei toteudu, on valmistajan osoitettava jolloin muulla tavoin, että olennaiset vaatimukset täyttyvät. (17)

Valmistajan osoitus asiaankuuluvien vaatimusten täyttymisestä osoitetaan hyväksytyllä datalla dokumentoidusti. (17) (18) Kaaviossa 1 on esitettyinä dokumentaatiot, joita tuotetaan valmistusprosessin koko elinkaaren ajan. Dokumentaatioiden avulla todistetaan GMP:n mukainen työskentely ja todennetaan suoritettut työvaiheet koko tuotteen elinkaaren ajalta.



Kaavio 1. Osoitus vaatimusten täyttymisestä

IVD-direktiivissä 98/79/EY on myös määritelty, että lääkinnälliset laitteet on varustettava CE-vaatimustenmukaisuusmerkinnällä, joka osoittaa laitteen olevan kyseisen säännöksen mukainen, ja laitteiden vapaa liikkuvuus yhteisössä sekä käyttötarkoituksen mukainen käyttöönotto olisi mahdollista. (16)



Kuva 4. CE-vaatimustenmukaisuusmerkintä

USA:n viranomaisvaatimukset lääkinnällisille laitteille

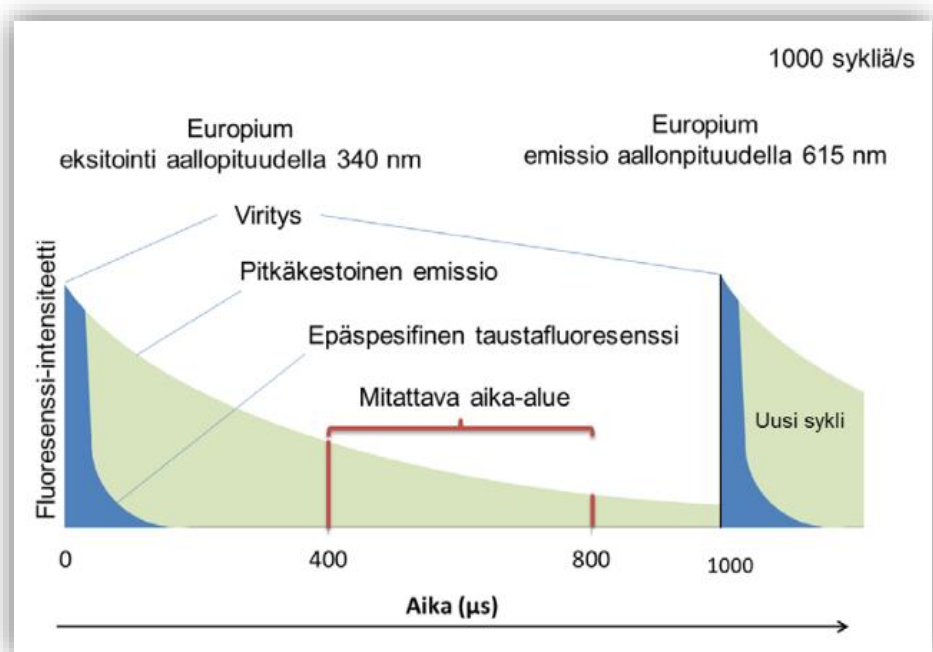
Wallac noudattaa Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto US. FDA:n 21 CFR -säädöksen osaa 820, laadunhallintajärjestelmäsäännöstä lääkinnällisille laitteille. Opinnäytetyössä merkittäväksi kohdaksi nousi Subpart F- Identification and Traceability, joka asettaa tunnistettavuudelle ja jäljitettävyydelle seuraavat vaatimukset: Osan 820.60 mukaan valmistajan tulee määritellä ja ylläpitää menettelyt tuotteen tunnistamiseksi jokaisessa projektin vaiheessa, raaka-aineista myydyin lopputuotteen huoltoon asti tuotesekaannusten välttämiseksi (tunnistettavuus). Osassa 820.65 määritetään, että tuotteille on asetettava sarja-, versio- tai LOT-numerot tuotetunnuksen lisäksi. Tällä todistetaan, ettei tuotesekaantumista ole tapahtunut eikä voi tapahtua, kun pystytään todistamaan valmistusprosessin jäljitettävyys. (19)

4 DELFIA®

DELFIA® on Wallacissa 80-luvulla kehitetty aikaerotteiseen fluorometriaan perustuva immunodiagnostinen määrittämenetelmä. Vasta-aine- eli immunomääritys perustuu spesifisen vasta-aineen sitoutumiseen määritettävään antigeeniin. Sitoutuminen saadaan mitattavaksi signaaliksi esimerkiksi reagenssin valontuoton ansiosta. (20)

DELFIA®-tekniikassa hyödynnetään pitkäikäisen emission omaavia lantanidimetallien, kuten europiumin, samariumin ja terbidiumin kelaatteja. Kelaatit toimivat leimoina eli fluoroforeina, jotka sitoutuvat yhdisteisiin tai biomolekyyleihin. Fluoroforien tuottama signaali mitataan aikaerotteisella fluorometrialalla (TRF, Time-Resolved Fluorometry). (20)

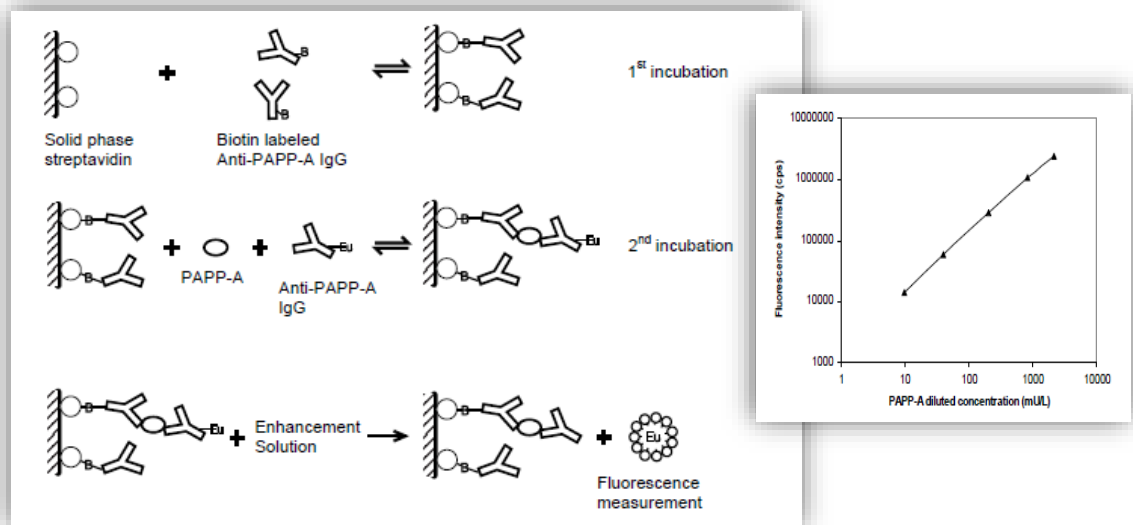
Aikaerotteisessa fluorometriassa hyödynnetään lantanidikelaattien suurta Stokesin siirtymää, joka kuvaa viritysaallonpituuden ja mittausaallonpituuden eroa. Esimerkiksi mitauksessa europium viritetään UV-valopulssilla 340 nm:ssa ja mitataan 615 nm:ssa. Käytännössä tämä tarkoittaa sitä, että elektroniikka odottaa virityksen jälkeen 400 µs ennen emissiovalon laskennan aloittamista. Tätä on havainnollistettu kuvassa 5 (21). Tänä aikana levy- ja biomateriaalista syntyneet taustafluoresenssi ehtii hävitä ja mitattavaksi jää taustasta vapaa signaali. Tällä tavoin luodaan menetelmälle ominainen herkkyys. Menetelmän toinen hyvä ominaisuus on lantanidien kapeat emissiopeikit, mikä taas mahdollistaa monileimamääritykset. (20)



Kuva 5. Aikaerotteisen fluorometrian mittausperiaate

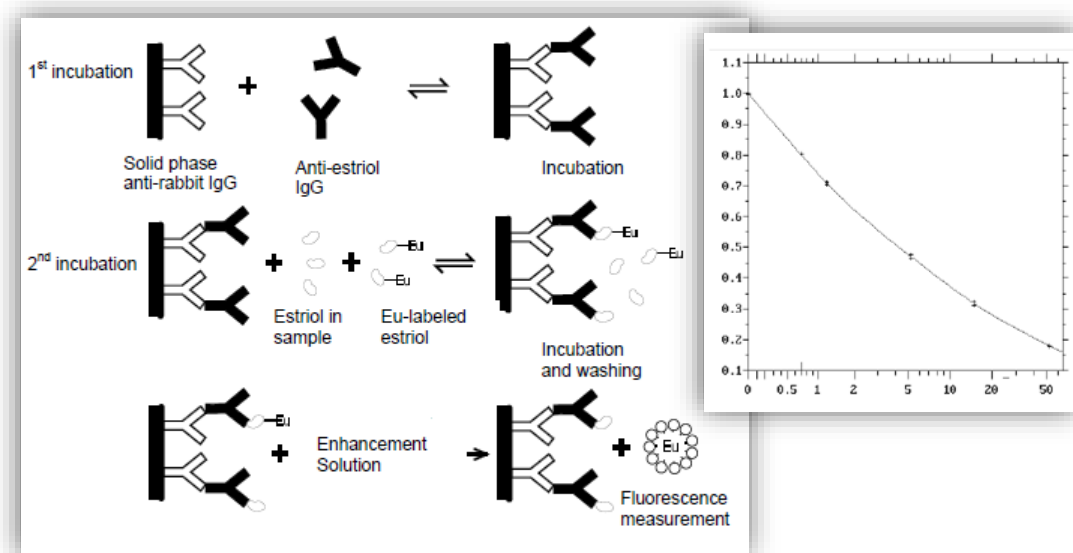
Wallacilla valmistetaan sekä DELFIA®-kitit, että aikaerotteiseen fluorometriaan perustuvat automatisoidut AutoDELFIA®-seulontalaitteet. Laitteita ja niille suunniteltuja diagnostisia reagenssikittejä käytetään terveydenhuollon seulontoihin. DELFIA®-tuoteperheeseen kuuluu vastasyntyneiden (Neonatal) ja raskauden aikaisen seulonnan (Prenatal) lisäksi hedelmällisyys- ja syöpäainetestisarjoja. (13) Kitit sisältävät seulontaan tarvittavat reagenssit ja sopivalla vasta-aineella pinnoitetun mikrotiiterilevyn. DELFIA®-kiteissä hyödynnetään määrittävän analyytin koosta riippuen joko ei-kilpailevaa IFMA- tai kilpailevaa FIA -menetelmää (22).

Ei-kilpailevassa ("Sandwich") IFMA-määrittämisessä, mitattavan antigeenin pitoisuus on suoraan verrannollinen näytteestä saatuun signaaliin. Menetelmässä reagenssit lisätään peräjälkeen reaktioon. Mitä enemmän näytteessä on määrittävää antigeenia, sitä enemmän leimattua vasta-ainetta kiinnittyy ja sitä suurempi signaali saadaan. Tuloksena saadaan nouseva kalibraatiosuora. Kuvassa 6 on esimerkki IFMA-menetelmän periaatteesta (22). IFMA menetelmää käytetään mm. PAPP-A kitissä, jonka avulla selvitetään riski, millä todennäköisyydellä sikiöllä on Downin syndrooma. (22)



Kuva 6. IFMA-määrittäksen periaate

Kilpailevassa määrittämissä (FIA) mikroitiiterilevyn kuoppiin pipetoidaan samaan aikaan näyte ja leimattu vasta-aine, jotka kilpailevat levyn kaivon seinään koutatun vasta-ainekerroksen sitoutumispaikoista. Mitä enemmän näytettä sitoutuu, sitä enemmän jää vapaita leimamolekyylejä, ja sitä pienempi signaali saadaan. Tuloksena saadaan laskeva kaareutuva kalibraatio-suora, jonka y-akseli on muotoa B/B_{max} . (22)



Kuva 7. FIA-määrittämissä periaate

Esimerkkinä kilpailevasta FIA-määrittämissä kuvassa 7. on esitettyä uE3 (Estriol) -kitin periaate (22). Kitin avulla selvitetään sikiön riskiä sairastaa Downin syndroomaa. uE3-seulontaa tehdään raskauden toisen kolmanneksen aikana, kun PAPP-A seulontaa tehdään raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. (22)

5 VALMISTUSPROSESSIN TEOREETTISEN SAANNON SELVITTÄMINEN

Valmistusprosessin teoreettisen saannon selvittäminen on noussut ajankohtaiseksi aiheeksi kiristyvien viranomaisvaatimusten vuoksi. Tällä hetkellä Wallac Oy:n valmistusprosessien teoreettista saantoa ei täysin tunneta eikä saantoon perustuvaa laskennallista seuranta tehdä.

Nykyisin käytäntö on sellainen, että tuotantoprosessien toimintaa seurataan kuukausittain pidettävissä valmistuslinjojen laatukokouksissa, josta sieltä nousseita asioita vietään eteenpäin kemian laatukokouksiin. Tarkastelu keskittyy lähinnä tuotteiden laatuasioihin ja linjan tuotettavuuteen. Tuotettavuudella tässä tapauksessa tarkoitetaan linjan toimintakykyä ja häiriötilanteita. Kyseessä on enemmänkin tuotteen laadun seuraamista, eikä varsinaisen valmistusprosessin tarkkailua. Yksittäisten erien saanto tulee esille vain laitteiden toimintahäiriöiden tai raaka-aineongelmien kautta.

Taloudellisesti saantoa seurataan varianssiraporttien avulla. Raporteista selviää, onko valmistunut erä tullut normaalia kalliimmaksi. Suuret kustannuspoikkeamat käsitellään tapauskohtaisesti. Tämä tarkoittaa sitä, että jos edullista komponenttia valmistuu vain puolet suunnitellusta eräkoosta, niin mahdollinen ongelma valmistusprosessissa jää selvittämättä.

Tuotannosuunnittelu vastaa valmistuslinjojen tuotanto-ohjelmista ja määrittelevät valmistettavat tuote-erät ottaen huomioon validoidut eräkoot. Tuotannosuunnittelu tekee suurpiirteistä komponenttikohtaista seuranta omaan tarkoitukseensa. Seuranta tehdään vertaamalla toteutunutta saantoa suunniteltuun eräkokoon. Esimerkiksi, jos tarve on 3000 kappaleen erä ja seurannasta huomataan, että tyypillisesti kyseistä komponenttia on valmistunut 5 % vähemmän kuin on tilattu, niin tilataan tuotannolta suurempi määrä eräkoon toteutumiseksi.

Wallacin noudattamissa validointia koskevissa ohjeistuksissa ei ole varsinaista vaatimusta saannon seuraamiselle ja juuri siksi ei ole tiedossa, mikä on kunkin valmistusprosessin niin sanottu normaalihukka. Normaalihukka vaihtelee eräkohtaisesti esimerkiksi annosteluprosessin vuoksi, mikä tekee teoreettisen saannon selvittämisestä hankalaa. Prosessivalidoinnin raporttitemplaatissa on kuitenkin ohjeistus tulosten taulukointiin tai graafiseen esitykseen. Tarkoituksena on nähdä, miten suunnitellut eräkoot käytännössä

toteutuvat. Prosessivalidoinnissa ei ole kuitenkaan tehty valmistusprosessin laskennallista tarkastusta, jota tarvitaan määrittämään valmistusprosessin jäljitettävyys.

5.1 Kalibraattorivalmistusyksikkö

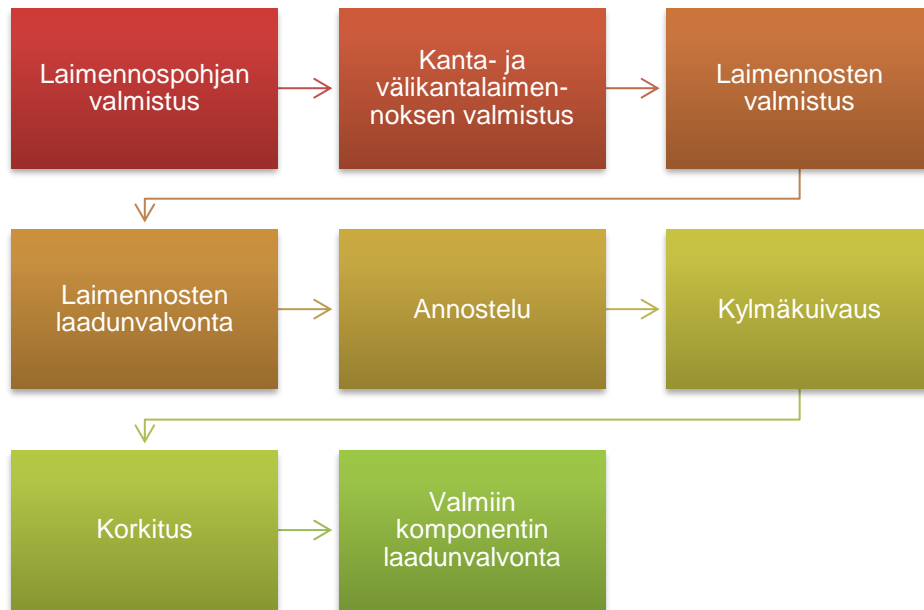
Opinnäytetyö toteutettiin Wallac Oy:n kalibraattorivalmistusyksikössä. Kalibraattorivalmistusyksikössä valmistetaan kittien analyttispesifiset kalibraattorit ja kontrollit. Kittikomponenttien lisäksi yksikössä valmistetaan prosessivalvonnassa käytettävät yksittäiset kalibraattoriväkevyydet, joilla seurataan mm. laadunvalvonnassa käytettävien määrittäilaitteiden toimintavarmuutta. (23). Kalibraattorivalmistuksen tuotteet jaotellaan kolmeen tuoteryhmään:

- liuosmuotoiset tuotteet
- kylmäkuivatut tuotteet
- veripohjaiset tuotteet

Seuraavassa kappaleessa kuvataan opinnäytetyön kohteena olleen kylmäkuivattavan kalibraattorituotteen valmistusprosessi. Liuosmuotoisten ja kylmäkuivattujen tuotteiden valmistusprosessi poikkeaa toisistaan pullotus- ja kylmäkuivausprosessin osalta (23). Veripohjaisten tuotteiden valmistusprosessia ei lähdetty tarkastelemaan aikataulun vuoksi.

Kylmäkuivattavien tuotteiden valmistusprosessi

Kylmäkuivattavien kalibraattoreiden (standardien) ja kontrollien valmistusprosessi koostuu kahdeksasta alaprosessista, jotka ovat kuvattuna kaaviossa 2 (23). Valmistusprosessi alkaa laimennospohjan valmistuksella, joka analyttistä riippuen tehdään Wallacin liuosvalmistusosastolla tai on sulatettava tuote. Ennen käyttöä laimennospohja suodatetaan mikrobiologisen kuorman pienentämiseksi. Tämä vaihe ei ole eräkohtainen, vaan suodatus tehdään usealle erälle kerralla omalla työnumerolla. (23)



Kaavio 2. Kylmäkuivattavien kalibraattorituotteiden valmistusprosessi

Kanta- tai välikantaliuos tehdään usein samaan laimennospohjaan, johon varsinaiset laimennokset A-F tehdään. Laimennosten valmistus tehdään gravimetrisesti sekoittamalla antigeenikanta- tai välikantaliuosta, tai jotain kalibraattoritasoa ja laimennospohjaa eri suhteissa niin, että saadaan kuusi eri liuosta. Antigeeniliuoksen osuus lopputilavuudesta vaihtelee analyteittäin ja tasoittain. (23)

Homogeenisuuden takaamiseksi laimennoksia sekoitetaan tietty aika, tietyllä nopeudella, tietyssä lämpötilassa. Tämän jälkeen laimennoksia seisotetaan tietyssä lämpötilassa ennen laadunvalvontanäytteiden ottoa AutoDELFIÄ määritykseen ja mikrobiologiseen testiin. Ennen näytteenottoa laimennoksia sekoitetaan uudelleen. Laadunvalvontamääritykset tehdään AutoDELFIÄ:lla. (23)

Laadunvalvontamäärityksen tarkoituksena on varmistaa kalibraattorilaimennosten pitoisuuksien oikeellisuus. Tarvittaessa pitoisuuksia säädetään joko ylös- tai alaspäin lisäämällä joko antigeeniliuosta tai laimennospohjaa. Mahdollisten korjausten jälkeen liuoksia sekoitetaan ja tehdään uusi laadunvalvontamääritys AutoDELFIÄ:lla. Vasta hyväksytyistä kalibraattorilaimennoksista otetaan näytteet mikrobiologiseen testiin. Testin suorittaa Mikrobiologisen laboratorion työntekijät. Laimennokset ovat valmiita pullotukseen vasta, kun mikrobiologiset testit ovat hyväksytyt. (23)

Teoreettiseen saantoon vaikuttavia vaiheita liuosvalmistuksessa ovat laadunvalvontaan otettava liuosmäärä, mahdollinen pitoisuuksien korjaus ja mikrobiologiseen testiin otet-

tava liuosmäärä. Laadunvalvontaan otettava liuosmäärä vaihtelee sen mukaan, tehdäänkö pitoisuusmääritys yhdellä vai kahdella AutoDelfialla. Ohjeistettu näytemäärä yhdellä automaatilla tehtävään määrittämiseen on noin 5 ml pitoisuustasoa kohden ja kahdella automaatilla tehtävään noin 10 ml pitoisuustasoa kohden. Mikäli pitoisuuksia korjataan, pitoisuustason lopputilavuus muuttuu. Tämä tarkoittaa sitä, että korjatun pitoisuuden teoreettinen saanto on suurempi kuin ei-korjatun pitoisuustason. Annosteluun valmistuneiden pitoisuustasojen tilavuus voi siis vaihdella keskenään. Mikrobiologiseen testiin otetaan jokaista pitoisuustasoa 5 ml.

Annostelu pullotuslinjalla

Kylmäkuivattavien kalibraattorituotteiden dispensointi tehdään Wallac Oy:n pullotuspalvelun toimesta. Annosteluun käytetään yhtä tai kahta pumpppua annostelutilavuudesta riippuen. Tilavuudeltaan alle 2,05 ml tuotteet annostellaan yhdellä pumpulla ja sen ylittävät kahdella pumpulla. Käytettävien pumpppujen määrä vaikuttaa normaaliin hukkatilavuuteen, joka tulee annosteluletkujen huuhtelusta. (23) Yleinen ohjeistus on, että huuhtelu tehdään 20-50 kerta-annoksella pullotettavaa liuosta (24).

Annostelu tapahtuu pumpun, silikoniletkun ja annosteluneulan avulla. Annostelutilavuus on analyttikohtainen ja se säädetään pullotuksen alussa eräohjeen mukaisesti. Annostelutilavuus tarkastetaan punnituspulloilla, joita linjalla otetaan annostelun alussa kolme. Punnituspullojen välissä hävitetään aina kolme pulloa, jolloin linjalta otetaan pullot 4,8 ja 12 punnittavaksi. (23)

Kaikki säätöihin ja mittauksiin käytetyt pullot hävitetään. Täten hukkaan menee tässä vaiheessa 12 pulloa (sama toistetaan pitoisuuden vaihtuessa). Lisäksi ajon aikana tehdään annostelun seuranta yhdellä pullolla noin 500 pullon välein ja lopussa. Pieniä eriä pullotettaessa annostelutilavuus tarkistetaan dispensoinnin aikana vähintään pitoisuuden keskellä ja lopussa. (23)

Annostelutilavuuden seurantatulokset liitetään eräkohtaisiin ohjeisiin. Jokaisen punnituspullon on oltava sille asetetuissa rajoissa ennen kuin annostelua voidaan jatkaa. Taulukossa 2 on kerrottuna opinnäytetyössä tarkastelun kohteena olevien analyttierien pullotustilavuudet massarajoineen.

Taulukko 2. Analyttikohtaiset pullotustilavuudet

Nimi	Pullotustilavuus (ml)	Massarajat (g)
Erä α	1,10	1,09-1,13
Erä β	1,15	1,16-1,20
Erä γ	1,10	1,11-1,15

Dispensoinnin lisäksi pullotuslinjalla pulloihin asetetaan kylmäkuivaustulppa sekä etiketti. Kaikkia vaiheita valvotaan sensoreiden ja kameroiden avulla. Linja hylkää automaattisesti pullot, jotka eivät täytä tarkastuskriteereitä. Näiden vaiheiden hylkäyksiä tarkkailtiin liitteenä 2 olevan taulukon avulla.

Kalibraattorituotteiden kylmäkuivaus suoritetaan kylmäkuivurissa ennalta määrättyä ohjelmaa käyttäen. Kylmäkuivauksella tuotteesta poistetaan vesi, jolloin tuotteen säilyvyys paranee. Kylmäkuivauksen onnistuminen tarkistetaan määrittämällä tuotteesta jäännöskosteus ja alkuarvopitoisuus. Laadunvalvontapullot otetaan joka pitoisuustason alusta, keskeltä ja lopusta. Jäännöskosteuden määrittää pullotuspalvelussa työskentelevät henkilöt ja loppulaadunvalvonnan henkilökunta määrittää tuotteiden alkuarvopitoisuuden. (23)

Hyväksytyyn kylmäkuivauksen jälkeen kalibraattorituotteet korkitetaan. Valmiit tuotteet varastoidaan metallisilla telineillä. Yhteen telineeseen mahtuu 260 kappaletta. Pullotusprosessissa syntyvän hävikin määrän lisäksi joudutaan romuttamaan valmiita komponentteja varastomäärien tasaamiseksi. Jokaista pitoisuustasoa pitää valmistua varastoon sama määrä. Tämä johtuu siitä, että valmiita seulontakittejä kasattaessa käytetään vain yhdestä erästä valmistettuja kittikomponentteja. (23)

Kalibraattorikomponentit A-F ovat DELFIA-kittien standardeja, joiden avulla määrittämisessä muodostetaan standardisuora. Standardisuoran avulla selvitetään potilasnäytteestä määritettävän antigeenin pitoisuus. Kyseiset kitit ovat osa seulontamenetelmää, jonka tulosten perusteella korkean riskin omaavat äidit tai vastasyntyneet ohjataan diagnostisiin tutkimuksiin tulosten varmistamiseksi. (25)

5.2 Työn toteutus

Kaikki opinnäytetyössä valmistetut kalibraattoriliuokset valmistuivat normaaliin tuotantoon ja sitä kautta myytäväksi kittikomponenteiksi. Kalibraattoreiden valmistus tapahtui hyväksytyistä raaka-aineista, eräkohtaisia ohjeita noudattaen.

Opinnäytetyössä selvitettiin kolmen eri analyyttierän teoreettinen saanto. Analyytit valittiin Validation Master Planin mukaisesti, siten että ne edustivat mahdollisimman laajasti kalibraattorivalmistuksen tuotteita. Erät erosivat toisistaan antigeeniltaan, laimennospohjaltaan ja eräkooltaan. Työ tehtiin tietyssä aikarajassa ja tuotanto-ohjelman puitteissa. Analyyttieriksi valikoitui yleisimpiä yksikössä valmistettavia kalibraattorituotteita. Valmistetut erät ovat taulukoituna alla olevassa taulukossa.

Taulukko 3. Opinnäytetyössä valmistetut analyyttierät

Nimi	Lot koko (kpl)
Erä α	4900
Erä β	5600
Erä γ	7000

Kaikkia kolmea tuotetta käytetään kiteissä, joilla seulotaan sikiön riskiä sairastaa Downin Syndroomaa. (25) Liitteen 3 sivuilla 1-3 on taulukoituna jokaisen erän osa-prosessien liuos- ja hävikkimäärät pitoisuustasoittain. Kalibraattoriliuokset valmistettiin gravimetrisesti, jolloin hävikkimäärien tarkka selvittäminen oli mahdollista. Liuosvalmistuksessa oli huomioitu 200 ml:n ylimäärä pullotuslinjan annosteluletkun huuhteluun ja ilmankuplien poistoon. (23)

Normaalista työtavasta poiketen, opinnäytetyössä määritettiin tarkasti pullotukseen valmistunut, annosteluletkun täyttöön ja huuhteluun kulunut, sekä pullottamatta jäänyt liuosmäärä. Toisin sanoen, selvitettiin mikä oli prosessin normaalihukka. Pullotusprosessin normaalihukka selvitettiin keräämällä annosteluletkun huuhteluliuos taarattuun 100 ml:n säilöpulloon. Jokaiselta pitoisuudelta kerättiin hukkaliuos omaan astiaansa. Normaali-käytännöstä poiketen, selvitettiin myös valmistusastiaan jääneen pullottamattoman liuoksen määrä.

Annosteluprosessin tunnettu tarkkuus oli $\pm 0,02$ %. Tämän avulla teoreettiselle saannolle laskettiin rajat, joiden sisälle pullotetun määrän piti osua. Jokaiselle pitoisuustasolle määritettiin oma teoreettinen saanto rajoineen. Vertaamalla teoreettista arvoa todelliseen arvoon, saatiin varmistus prosessin todellisesta suorituskyvystä.

Esimerkki teoreettisen saannon laskemiselle

Teoreettinen saanto määritettiin vähentämällä pullotukseen valmistuneesta liuosmäärästä prosessin normaalihukka. Arvot muutettiin kappalemääräksi annostelutilavuuden

tavoitearvon (g) avulla. Annostelun vaihtelu laskettiin kertomalla pullotukseen valmistunut määrä 0,02:lla, joka oli annostelupumpun tunnettu mittausepävarmuus

Esimerkkilaskuissa käytetyt tiedot ovat taulukoituna liitteessä 3, sivulla 1. Esimerkkinä käytetään erän α A-pitoisuuden teoreettisen saannon määrittämistä.

$$\text{Pullotuslinjalle valmistunut liuosmäärä (kpl)} = \frac{5627,0 \text{ g}}{1,11 \text{ g /plo}} = 5069 \text{ kpl}$$

$$\text{Annostelun huojunta} = 5069 \text{ kpl} \cdot 0,02 = 101 \text{ kpl}$$

$$\text{Teoreettinen saanto} = 5069 \text{ kpl} - 44 \text{ kpl} - 12 \text{ kpl} = 5013 \text{ kpl}$$

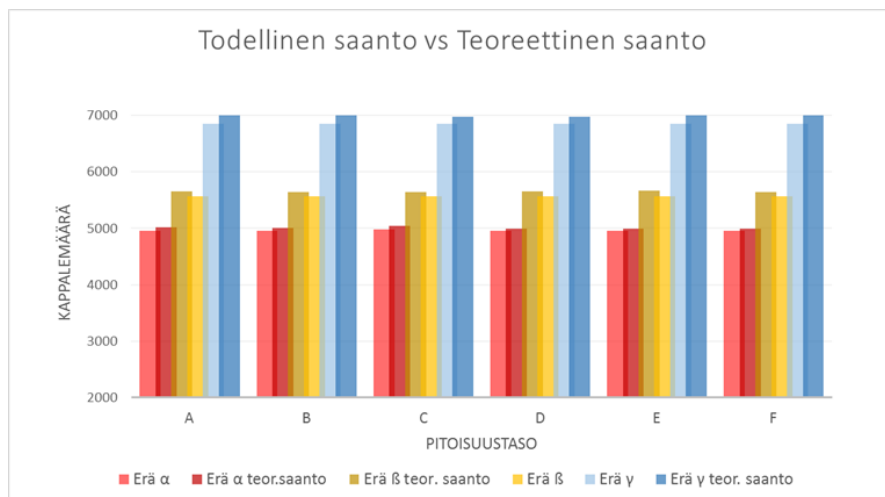
A-pitoisuudesta annosteltiin 4950 pulloa BSL2-linjalla. Kun tätä verrattiin teoreettiseen saantoon, sai tulos erota ± 101 kpl.

$$\text{Annostelun Saanto} = \frac{\text{Pulloja annosteltu}}{\text{Teoreettinen saanto}} \cdot 100 \% = \frac{4950 \text{ kpl}}{5013 \text{ kpl}} \cdot 100 \% = 99 \%$$

$$\text{Annostellut pullot vs. Teoreettinen saanto} = 4950 \text{ kpl} - 5013 \text{ kpl} = -63 \text{ kpl}$$

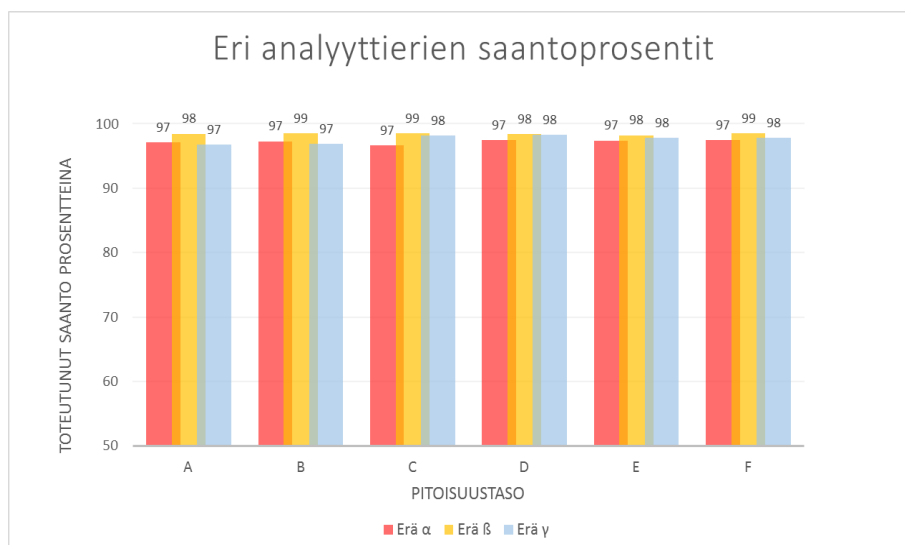
6 TULOKSET

Opinnäytetyön avulla todistettiin, että valmistusprosessin teoreettisen saannon selvittäminen on mahdollista. Työssä saatujen tulosten perusteella kylmäkuivattujen kalibraattorituotteiden valmistusprosessissa ei tapahtunut materiaalin epänormaalia katoamista tai lisääntymistä. Kuvaajasta 1 huomataan, että todellisuudessa tuotteita valmistui lähes yhtä paljon, kuin se oli teoreettisesti mahdollista.



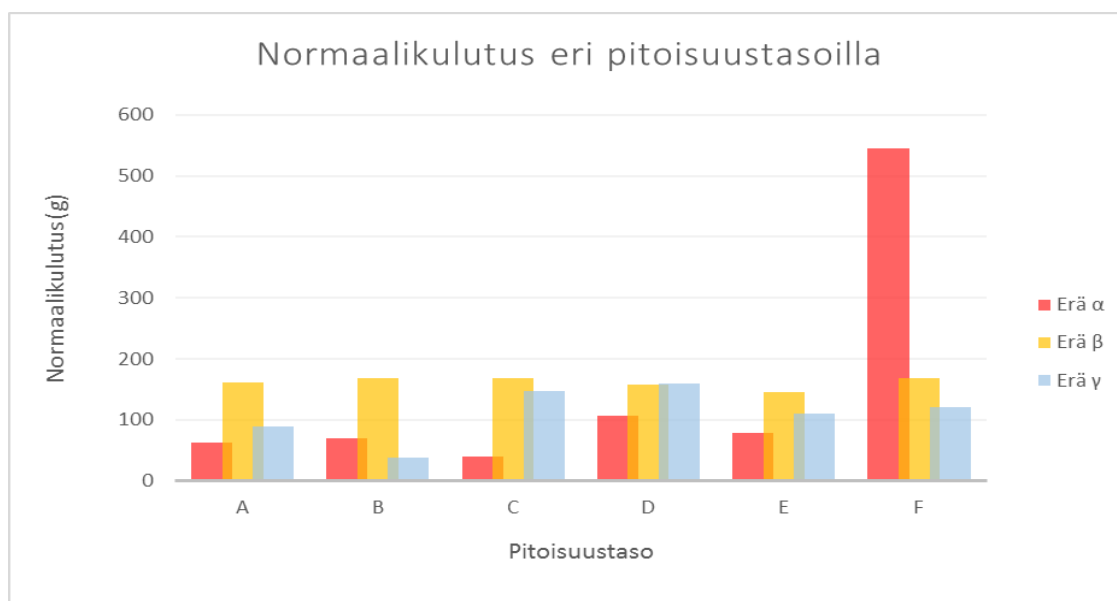
Kuvaaja 1. Teoreettisen saannon toteutuminen

Jokaisesta erästä valmistui komponentteja teoreettisen saannon rajojen mukaisesti. Saantoprosenttien avulla tarkasteltiin prosessin onnistumista taloudellisesti. Kuvaajassa 2 on ilmoitettuna saantoprosentit analyteittain. Valmistusprosessin saanto vaihteli erien pitoisuustasoissa 97-99 %.



Kuvaaja 2. Työssä valmistettujen erien saantoprosentit

Pitoisuustasojen välisen teoreettisen saannon vaihtelu johtui laimennosten valmistusvaiheen mahdollisista korjauksista. Esimerkiksi erän α kohdalla pitoisuustasojen B-D pitoisuuksia korjattiin ensimmäisen laadunvalvontamäärityksen tulosten perusteella. Kyseisiä pitoisuuksia säädettiin lisäämällä antigeeniliuosta, jolloin lopullinen tilavuus kasvoi. Teoreettiseen saantoon vaikutti lisäksi pullotusprosessin normaalihukan määrän vaihtelu pitoisuustasojen välillä, vaihtelu havainnollistettu kuvaajassa 3.



Kuvaaja 3. Normaalihukka eri pitoisuustasoilla

Kuvaajasta 3 huomataan, että erän α F-pitoisuuden normaalikulutus on paljon suurempi, kuin saman erän muissa pitoisuustasoissa. Tämä johtuu tavasta, jolla liuokset valmistettiin. Kyseisessä erässä, muut pitoisuustasot valmistettiin F-pitoisuudesta, jolloin F-pitoisuuden ylimäärä ja lopputilavuus olivat suurempia. Pullotusprosessissa tämä kävi ilmi, kun pullottamatta oli jätetty n. 480 g liuosta. Iso määrä liuosta jätettiin pullottamatta, koska F-pitoisuutta ei kannattanut pullottaa enempää kuin muita pitoisuustasoja johtuen varastomäärien tasaamisesta. Lisäksi tässä säästettiin työtunteja sekä pullotusmateriaaleja. Kuvaajasta 3 huomataan myös, että erässä β normaalikulutus oli tasaista kaikkien pitoisuuksien välillä, mutta erässä γ vaihtelu oli suurempaa.

Taulukoissa 4-6 on yhteenveto opinnäytetyössä valmistettujen erien valmistusproesseista. Taulukoihin on listattuna erän teoreettisen- ja todellisen saannon ja niiden erotuksen lisäksi, laadunvalvontaan, annostelun seurantaan sekä romutukseen kuluneet kalibraattorikomponentit

Taulukko 4. Yhteenveto Erän α standardien valmistusprosessista

YHTEENVETO PULLOMÄÄRINÄ / Erän α standardit A-F						
	A	B	C	D	E	F
Teoreettinen saanto	5013	5005	5038	4998	4999	4994
Huojunta \pm kpl (0,02 %)	101	101	101	102	101	110
Varastoon valmistunut = Todellinen saanto	4869	4869	4869	4869	4869	4869
Laadunvalvontaan	20	20	20	20	20	20
Annostelun seurantaan	13	11	11	13	11	11
Romutettu	48	50	80	48	50	50
YHTEENSÄ = Pulloitettu liuosmäärä (kpl)	4950	4950	4980	4950	4950	4950
Ero teoreettisesta saannosta (kpl)	-63	-55	-58	-48	-49	-44
Saanto%	97	97	97	97	97	97

Taulukko 5. Yhteenveto Erän β standardien valmistusprosessista

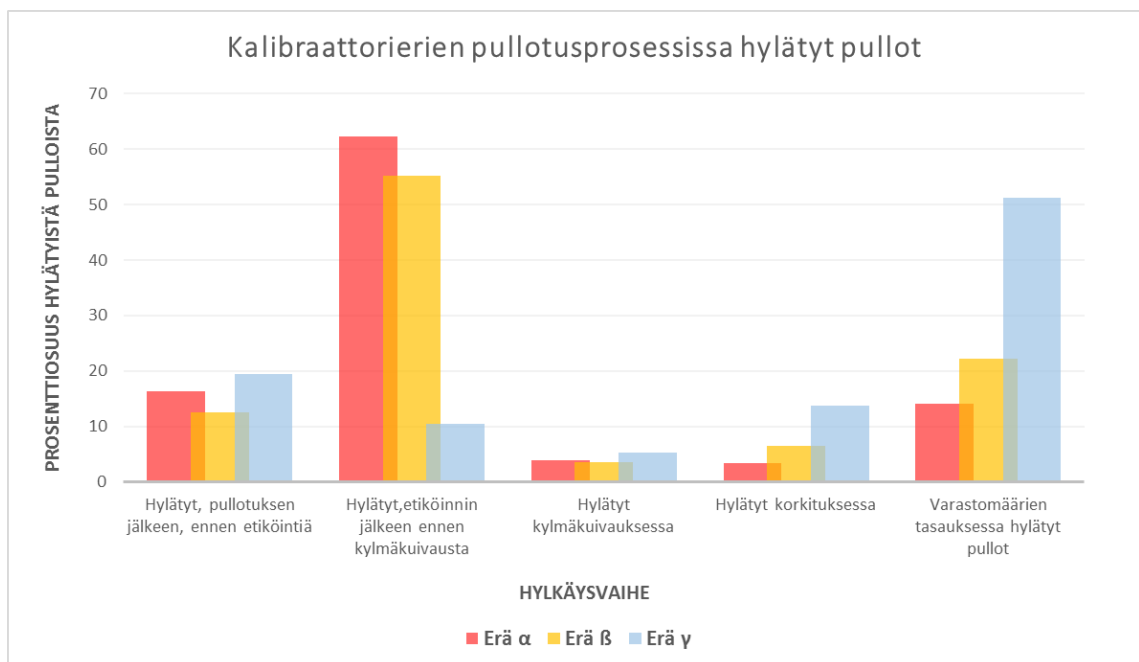
YHTEENVETO PULLOMÄÄRINÄ / Erän β standardit A-F						
	A	B	C	D	E	F
Teoreettinen saanto	5651	5646	5646	5655	5664	5645
Huojunta \pm kpl (0,02 %)	116	116	116	116	116	116
Varastoon valmistunut = Todellinen Saanto	5563	5563	5563	5563	5563	5563
Laadunvalvontaan	12	12	12	12	12	12
Annostelun seurantaan	14	12	12	14	12	12
Romutettu	71	73	73	71	73	73
YHTEENSÄ = Pulloitettu liuosmäärä (kpl)	5660	5660	5660	5660	5660	5660
Ero teoreettisesta saannosta (kpl)	9	14	14	5	-4	15
Saanto%	98	99	99	98	98	99

Taulukko 6. Yhteenveto Erän γ standardien valmistusprosessista

YHTEENVETO PULLOMÄÄRINÄ / Erän γ standardit A-F						
	A	B	C	D	E	F
Teoreettinen saanto	7085	7079	6983	6973	7007	7005
Huojunta \pm kpl (0,02 %)	143	142	142	142	142	142
Varastoon valmistunut = Todellinen Saanto	6854	6854	6854	6854	6854	6854
Laadunvalvontaan	14	14	14	14	14	14
Annostelun seurantaan	17	15	17	15	17	15
Romutettu	140	142	35	37	52	84
YHTEENSÄ = Pulloitettu liuosmäärä (kpl)	7025	7025	6920	6920	6937	6967
Ero teoreettisesta saannosta (kpl)	-60	-54	-63	-53	-70	-38
Saanto%	97	97	98	98	98	98

Näiden tulosten perusteella todettiin, että A-pitoisuuden prosessissa ei tapahtunut materiaalin epänormaalia katoamista tai kasvua. Pullotuslinjalle valmistuneesta määrästä A-pitoisuutta saatiin pullotettua 99 % ja annosteltu määrä vastasi teoreettista saantoa hyväksytyin rajan sisällä.

Annostelluista pulloista otettiin koko prosessin aikana 13 kpl annostelun seurantaan, 20 kpl laadunvalvontaan sekä romutettiin 48 kpl. Täten varastoon valmistui pulloja 4869 kpl. Kokonaisprosessin saannoksi saatiin 97 %. Romutuksia tapahtui muun muassa annostelun, etiköinnin sekä kylmäkuivauksen jälkeen. Kaikki romutuksen syyt on listattuna liitteen 2 taulukossa sekä ilmoitettu prosentuaalisina arvoina kuvaajassa 4. Prosessinai-kaisten romutuksien lisäksi hävikkiä syntyi valmiiden komponenttien romuttamisessa pitoisuustasojen A-F varastomäärien tasaamiseksi.



Kuvaaja 4. Pullotusprosessissa hylätyt pullot

Kuvaajasta 4 nähdään, että annosteltuja pulloja hävitettiin linjalla eniten etiköintivaiheen jälkeen. Tässä vaiheessa hylkäysten suurin syy oli annosteltujen pullojen kaatuminen joko linjalla tai niiden kaatuminen kylmäkuivausalustoille järjestettäessä. Hylkääminen huonon etiketin takia ei yksinään olisi johtanut näin suureen hylkäysprosenttiin.

Varastomäärien tasauksessa valmiita komponentteja jouduttiin hylkäämään melko paljon erässä γ. Syy tähän oli normaalihukan vaihteluissa pitoisuuksien välillä. Pitoisuuksia

C-F oli tuntemattomasta syystä jätetty melko paljon annostelematta verrattuna pitoisuuksien A-B annosteluun. Tästä huolimatta erän saanto oli kuitenkin hyvä.

Opinnäytetyössä selvitettyjen valmistuserien teoreettisen saannon määrittäminen onnistui hyvin ja suurimmilta ongelmilta vältyttiin. Monien tekijöiden summana erän β pitoisuuksien D-E välissä unohdettiin vaihtaa taarattu 100 ml säilöpullo, jolloin osa D- ja E-pitoisuudesta joutuivat samaan astiaan. Tästä syystä kyseisten pitoisuuksien teoreettinen saanto on suuntaa antava, eikä tarkasti määritetty.

7 LOPPUPÄÄTELMÄT

Opinnäytetyössä tehty selvitys oli aloitusvaihe Wallac Oy:n valmistusprosessien teoreettisen saannon selvittämiseen. Työn avulla todistettiin, että teoreettisen saannon selvittäminen on mahdollista etenkin kyseisellä pullotuslinjalla annosteltaville tuotteille. Teoreettisen saannon tunteminen on tärkeää valmistusprosessin jäljitettävyyden vuoksi. Mahdollisten kiristyvien viranomaisvaatimusten vuoksi on loogista, että myös tuotteiden saantoon perustuva jäljitettävyys selvitetään, kun sen tiedetään olevan mahdollista.

Opinnäytetyön aikana selvisi, että jäljitettävyyden parantamiseksi tehdään muutoksia pullotusprosessin laskennalliseen seurantaan. Tämä auttaa teoreettisen selvitystyön etenemiseen. Ehdotukseni on, että tulevaisuudessa valmistusprosessin laskennallinen selvitys tehtäisiin jo prosessivalidoinnin aikana. Siten saataisiin vertailumateriaalia, jota käytetään tuotannollisten erien valmistusprosessien seurantaan. Vertailumateriaalia ei ole tällä hetkellä olemassa.

Kun valmistusprosessien teoreettinen saannon selvitys saadaan käyntiin, olisi järkevää harkita kahden tarkkuusvaa'an hankkimista pullotuslinjalle. Vaakojen avulla laskennallista seuranta voitaisiin tehdä pullotusprosessin aikana. Vaakoja käytettäisiin linjalle valmistuneen liuksen tarkan määrän selvitykseen sekä annosteluletkun huuhteluun kulu- neen jätemäärän seurantaan reaaliaikaisesti. Näin saadaan tasoitettua normaalihukan vaihtelua pitoisuuksien välillä, mikä taas vähentäisi valmiiden tuotteiden romuttamista varastomäärien tasaamiseksi. Lisäksi tarvitaan koulutusta koko henkilöstölle. On tärkeää, että kaikki ymmärtävät teoreettisen saannon tuntemisen tärkeyden tuotteen laadun ylläpitämiseksi.

Tarkastelun kohteena olleiden kylmäkuivatuttujen tuotteiden valmistusprosessi oli taloudellisesti kannattava. Lähes kaikki linjalle valmistunut liuosmäärä saatiin pullotettua ja saantoprosentti oli kaikissa valmistuneissa erissä korkea. Jotta teoreettisen saannon selvittämisen tuloksia voidaan hyödyntää, on dataa kerättävä ja analysoitava useammalta erältä.

LÄHTEET

1. PerkinElmer-For the better. *Corporate fact sheet*. [Online] [Viitattu: 30. tammikuu 2017.] <http://www.perkinelmer.com/fi/corporate/company/about-us/fact-sheet.html>.
2. Merla, Maarit ja Vierjoki, Tiina. Vastasyntyneiden seulontatellit. *Kliinlab.* -, 2015, Osat/vuosik. -, 2/2014.
3. Wallac Oy. 1390 5076. *SOP Quality Management System Manual, Laatukäsikirja (v18)*. Turku : s.n., 2016.
4. Lecklin, Olli. *Laatu yrityksen menestystekijänä s.17-20, 308-316*. Helsinki : Talentum, 2006. ISBN 952-14-1082-5.
5. Silén, Timo. *Laatu, brändi ja kilpailukyky s. 15-21*. Porvoo : WSOY, 2001. ISBN 951-0-26136X.
6. Fagerström, A-C. ja Turta, P. *Wallac Oy:n laatu järjestelmä*. Turku : Wallac Oy, 2017.
7. Kondratjeff, P.;ym. *GMP päähkinänkuoressa*. Turku : Wallac Oy, 2014.
8. Kuvaja, Anita. *Henkilökohtainen tiedonanto*. Wallac Oy, Turku, 16. Helmikuu 2017.
9. Wallac Oy. 1390 3853 *SOP Validointipoliittikka ja -menettelyt (v06)*. Turku : s.n., 2016.
10. Wallac Oy 1390 3853 *SOP Näytteenoton periaatteet (v03)*. Turku : s.n., 2015.
11. Jaarinen, Soili ja Niiranen, Jukka. *Laboratorion analyysitekniikka s.12*. Helsinki : EDITA, 1995. 951-37-1614-7.
12. Validoi Oy. *GMP Good Manufacturing Practice*. [Online] 2010. [Viitattu: 1. helmikuu 2017.] http://www.validoi.com/gmp_good_manufacturing_practice.
13. EDMA. Corporation fact sheet, Diagnostics for health. [Online] European Diagnostics Manufacturers Association. [Viitattu: 19. 2 2017.] <http://intranet.edma-ivd.eu/index.php/about-edma>.
14. European Commission, Health and Consumer Directorate-General. *EudraLex, The Rules Governing Medicinal Products in the Europe Union, Good Manufacturing Practice*. Brussels : European Commission, 2010. SANCO/C8/AM/S1/ares(2010)1064587.
15. MedTech Europe-From diagnosis to cure. In vitro diagnostics medical devices directive. [Online] [Viitattu: 19. 2 2017.] <http://www.medtecheurope.org/node/384>.
16. Euroopan parlamentti ja Euroopan unionin neuvosto. *IVD 98/79EY- direktiivi*. s.l. : Euroopan parlamentti ja Euroopan Unioni, 1998. 7.12.98.
17. Turta, Päivi. *Laatuorganisaatio ja vastuut, laadunhallinta*. Turku : Wallac Oy, 2017.
18. Tähtinen, Hanna ja Kuvaja, Anita. *Hyväksymiskäytännöt, Poikkeamien hallinta ja OOS menettely*. Turku : Wallac Oy, 2017.
19. U.S. Food & Drug Administration. *Subpart F- Identification and Traceability*. [Online] 2017. [Viitattu: 30. Tammikuu 2017.] <http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=38d43fcc235596b405fabfdf6936b235&mc=true&node=pt21.8.820&rgn=div5#sp21.8.820.f>.
20. Kivelä, Petri. *Monileimalaskimet*. 4/2003, Turku : Suomen Laboratorioalan Liitto ry:n ammatti- ja yhdistyslehti, 2003, Osa/vuosik. 40.

21. EDU. *Vasta-aine määräitys.* [Online] [Viitattu: 22. 3 2017.] http://www.edu.fi/download/143332_Vasta_ainemaaritys.pdf.
22. Hurskainen, Pertti. *DELFIAn perusteet.* Turku : Wallac Oy.
23. Wallac Oy. *1390 3704 SOP Kalibraattorivalmistuksen yleiset menettelyt (v16).* Turku : s.n., 2017.
24. Wallac Oy. *1390 2139 SOP BSL2 linjan pesuohje (v03).* Turku : s.n., 2012.
25. Jussila, Susanna. *Prenataalipaneelin kitit.* Turku : Wallac Oy, 2007.
26. Wallac Oy. *1390 3645. SOP Reagenssien valmistus kemian tuotannossa (v12).* Turku : s.n., 2016.

Wallacin laatukäsikirjan, USA:n laatu järjestelmämääräysten ja ISO 13485 -vaatimusten välinen vastaavuus (3)

LAATUKÄSIKIRJAN OSA	US QS REG. CLAUSE	ISO 13485 CLAUSE
5. QMS-järjestelmään liittyvä hallinta yleisesti		
5.1. Muutostenhallintapolitiikka	820.30(i), 820.40(b), 820.70(b)	4.2.3, 7.3.7
5.2. Dokumenttien hallinta	820.40, 820.181, 820.184	4.2.1, 4.2.3
5.3. Tallenteiden hallinta	820.180	4.2.4
5.4. Riskinhallinta	820.30(g)	7.1

6. Laadunhallintajärjestelmän ohjaus		
6.1. Johdon sitoutuminen	820.20	5.1
6.2. Asiakaslähtöisyys		5.2
6.3. Laatu politiikka	820.20(a)	5.3
6.4. Laatusuunnittelu	820.20 (d), (e), 820.186	5.4
6.5. Vastuu, valtuudet ja tiedonvälitys	820.20(b)(1)	5.5
6.6. Johdon edustaja	820.20(b)(3)	5.5.2
6.7. Johdon laatu katselmus	820.20(c), 820.186	5.6

7. Resurssien hallinta		
7.1. Resurssien hankkiminen, yleistä	820.20(b)(2)	6.1
7.2. Henkilöstöresurssit	820.20(b)(2), 820.25(a), (b)	6.2
7.2.1. Henkilöstöpolitiikka	820.25	6.2.1
7.2.2. Osaaminen, tiedostaminen ja koulutus	820.25(b)	6.2.2
7.3. Infrastruktuuripolitiikka	820.70(d), (f), (g), (h)	6.3
7.3.1. Toimitilojen, laitteiden ja välineiden hallinta	820.70(f)	6.4, 8.2
7.3.2. Prosessilaitteiden hallinta	820.70(g)	6.4, 7.1, 8.2
7.3.3. Työympäristö	820.70(c), (e)	6.4
7.3.4. Operaatioihin ja laadunhallintajärjestelmiin liittyvien ohjelmistojen hallinta	820.70	7.5.1

8. Tuotehallinta		
8.1. Tuotehallintapolitiikka	820.5, 820.30, 820.50, 820.70	7
8.2. Tuotehallintasuunnittelu	820.5, 820.30, 820.50, 820.70	7.1
8.3. Asiakasprosessit		7.2
8.3.1. Tuotevaatimusten määrittely	820.30(b), (c)	7.2.1
8.3.2. Tuotevaatimusten tarkistus	820.30(c)	7.2.2
8.3.3. Asiakasviestintä		7.2.3
8.4. Suunnittelu ja kehitys	820.30	7.3
8.4.1. Suunnittelu- ja kehityspolitiikka	820.30	7.3
8.4.2. Suunnittelun ja kehityksen suunnittelu	820.30(b)	7.3.1
8.4.3. Suunnittelun panos (vaatimukset)	820.30(c)	7.3.2
8.4.4. Suunnittelun tuotokset	820.30(d)	7.3.3
8.4.5. Suunnittelun katselmukset	820.30(e)	7.3.4
8.4.6. Suunnittelun verifiointi	820.30(f)	7.3.5
8.4.7. Suunnittelun validointi	820.30(g)	7.3.6
8.4.8. Tuotantoonsiirto	820.30(h)	7.3.1, 7.3.3
8.4.9. Suunnittelun muutokset	820.30(i)	7.3.7
8.4.10. Suunnitteludokumentaatio (DHF)	820.30(j)	7.3
8.5. Osto	820.50	7.4
8.5.1. Ostopolitiikka	820.50(a)	7.4
8.5.2. Ostotiedot	820.50(b)	7.4.2
8.6. Tuotanto- ja huoltotoiminta	820.70	7.5
8.6.1. Yleiset vaatimukset	820.70(a), 820.181, 820.184	7.5.1
8.6.2. Tuotanto- ja huoltotoiminnan erityisvaatimukset	820.70(c), (e), 820.170	7.5.1.2
8.6.3. Huoltotoimenpiteet (ennakkohuolto)	820.200	7.5.1.2.3
8.6.4. Prosessien validointi	820.75	7.5.2
8.6.5. Tunnistaminen ja jäljitettävyys	820.60, 820.65, 820.86	7.5.3
8.6.6. Tuotteen säilytys	820.130, 820.140, 820.150, 820.160	7.5.5
8.7. Valvonta- ja mittalaitteiden kontrollointi	820.72	7.6

9. Mittaaminen, analysointi ja parantaminen		
9.1.Asiakasvalitusten käsittely	820.198	8.5.1
9.2.Tuotteen valvonta ja arviointi	820.80, 820.250	8.2.4
9.3. Poikkeamien hallinta	820.90	8.3
9.4. Sisäinen auditointi	820.22	8.2.2
9.5. Datat analysointi	820.250	8.4
9.6. Korjaavat ja ehkäisevät toimenpiteet (CAPA)	820.100	8.5.2, 8.5.3
9.6.1. CAPA-politiikka	820.100	8.5
9.6.2. Korjaava toimenpide	820.100	8.5.2
9.6.3. Ehkäisevä toimenpide	820.100	8.5.3

PULLOTUSPROSESSISSA HYLÄTYT PULLOT

Nimike, Nimi						
Lot.						
	A	B	C	D	E	F
Hylätyt pullotuksen jälkeen, ennen etiköintiä (sisältää myös mahdolliset hylätyt punnituspullot)						
Hylätyt etiköinnin jälkeen, ennen kylmäkuivausta						
Hylätyt kylmäkuivauksessa						
Hylätyt korkituksessa						

MUISTAKAA PITÄÄ TUUKKIMIEHEN KIRJANPITOA HYLÄTYISTÄ PULLOISTA PITOISUUKSITTAIN JA VAIHEITTAIN, KIITOS! 😊

OPINNÄYTETYÖ
Palautus Jonnalle

Teoreettisen saannon laskentataulukot

Nimike, nimi	Erä α
Liuoksen tiheys (g/mL)	1,01

Annostelun rajat			
min	target	max	Yksikkö
1,09	1,11	1,13	g
1	1,1	1,12	mL

LIUOSVALMISTUS						
	A	B	C	D	E	F
Liuosta valmistettu (g)	5645,9	5647,3	5650,2	5673,2	5645,9	6110,4
Laadunvalvontaan (g)	18,9	20,9	17,4	19,4	19,1	21,2
Pullotukseen valmistunut liuosta (g)	5627,0	5626,4	5632,8	5653,8	5626,8	6089,2

BSL2 ANNOSTELU						
	A	B	C	D	E	F
Suunniteltu erä koko (kpl)	4900	4900	4900	4900	4900	4900
Pullotukseen valmistunut liuosta (kpl)	5069	5069	5075	5094	5069	5486
Annostelun huojunta \pm kpl (0,02 %)	101	101	101	102	101	110
Pulloja annosteltu (kpl)	4950	4950	4980	4950	4950	4950
Letkujen täyttöön ja huuhteluun käytetty liuosmäärä (g)	49,0	65,4	37,4	56,5	49,4	66,2
Määrällisesti (kpl)	44	59	34	51	45	60
Liuosta jäänyt Bulk astiaan (g)	13,1	5	3	49,6	28,7	479,2
Määrällisesti (kpl)	12	5	3	45	26	432
Teoreettinen saanto (kpl)	5013	5005	5038	4998	4999	4994
Saanto%	99	99	99	99	99	99

VARASTOON VALMISTUVAT						
	A	B	C	D	E	F
Pulloja annosteltu (kpl)	4950	4950	4980	4950	4950	4950
Laadunvalvontaan (kpl)	20	20	20	20	20	20
Annostelun seurantaan (kpl)	13	11	11	13	11	11
Romutetut (kpl)	48	50	80	48	50	50
Varastoon valmistuu (kpl)	4869	4869	4869	4869	4869	4869
Yhteensä	4950	4950	4980	4950	4950	4950

SAANNON TARKASTUS						
	A	B	C	D	E	F
Suunniteltu erä koko (kpl)	4900	4900	4900	4900	4900	4900
Teoreettinen saanto (kpl)	5013	5005	5038	4998	4999	4994
Pullotusprosessin läpi tullut (kpl)	4950	4950	4980	4950	4950	4950
Varastoon valmistuu (kpl)	4869	4869	4869	4869	4869	4869
Varastoon valmistuneen saanto-%	97	97	97	97	97	97

Nimike, nimi	Erä B
Liuksen tiheys (g/mL)	1,03

Annostelun rajat			
min	target	max	Yksikkö
1,16	1,18	1,20	g
1	1,15	1,17	mL

LIUOSVALMISTUS						
	A	B	C	D	E	F
Liuosta valmistettu (g)	6839,2	6839,2	6839,2	6839,2	6839,2	6839,2
Laadunvalvontaan (g)	9,3	8,9	8,8	9	9,5	9,3
Pullotukseen valmistunut liuosta (g)	6829,9	6830,3	6830,4	6830,2	6829,7	6829,9

BSL2 ANNOSTELU						
	A	B	C	D	E	F
Suunniteltu eräko (kpl)	5600	5600	5600	5600	5600	5600
Pullotukseen valmistunut liuosta (kpl)	5788	5788	5788	5788	5788	5788
Annostelun huojunta ± kpl (0,02 %)	116	116	116	116	116	116
Pulloja annosteltu (kpl)	5660	5660	5660	5660	5660	5660
Letkujen täyttöön ja huuhteluun käytetty liuosmäärä (g)	113,9	73,4	110,7	66,2	32,1	65,2
Määrällisesti (kpl)	97	62	94	56	27	55
Liuosta jäänyt Bulk astiaan (g)	48,1	95,1	57,7	90,9	113,6	103,7
Määrällisesti (kpl)	41	81	49	77	96	88
Teoreettinen saanto (kpl)	5651	5646	5646	5655	5664	5645
Saanto%	100	100	100	100	100	100

VARASTOON VALMISTUVAT						
	A	B	C	D	E	F
Pulloja annosteltu (kpl)	5660	5660	5660	5660	5660	5660
Laadunvalvontaan (kpl)	12	12	12	12	12	12
Annostelun seurantaan (kpl)	14	12	12	14	12	12
Romutetut (kpl)	71	73	73	71	73	73
Varastoon valmistuu (kpl)	5563	5563	5563	5563	5563	5563
Yhteensä	5660	5660	5660	5660	5660	5660

SAANNON TARKASTUS						
	A	B	C	D	E	F
Suunniteltu eräko (kpl)	5600	5600	5600	5600	5600	5600
Teoreettinen saanto (kpl)	5651	5646	5646	5655	5664	5645
Pullotusprosessin läpi tullut (kpl)	5660	5660	5660	5660	5660	5660
Varastoon valmistuu (kpl)	5563	5563	5563	5563	5563	5563
Varastoon valmistuneen saanto-%	98	99	99	98	98	99

Nimike, nimi	Erä y
Liuksen tiheys (g/mL)	1,03

Annostelun rajat			
min	target	max	Yksikkö
1,11	1,13	1,15	g
1	1,1	1,12	mL

LIUOSVALMISTUS						
	A	B	C	D	E	F
Liuosta valmistettu (g)	8137	8063,5	8065	8065	8055,4	8062,3
Laadunvalvontaan (g)	21,5	5,1	6,7	5,6	5,5	4,6
Pullotukseen valmistunut liuosta (g)	8115,5	8058,4	8058,3	8059,4	8049,9	8057,7

BSL2 ANNOSTELU						
	A	B	C	D	E	F
Suunniteltu erä koko (kpl)	7000	7000	7000	7000	7000	7000
Pullotukseen valmistunut liuosta (kpl)	7163	7112	7112	7113	7105	7112
Annostelun huojunta ± kpl (0,02 %)	143	142	142	142	142	142
Pulloja annosteltu (kpl)	7025	7025	6920	6920	6937	6967
Letkujen täyttöön ja huuhteluun käytetty liuosmäärä (g)	65	33,6	47,4	74,4	47,8	64,4
Määrällisesti (kpl)	57	30	42	66	42	57
Liuosta jäänyt Bulk astiaan (g)	23,3	4,5	99,7	84,3	62,7	56,7
Määrällisesti (kpl)	21	4	88	74	55	50
Teoreettinen saanto (kpl)	7085	7079	6983	6973	7007	7005
Saanto%	99	99	99	99	99	99

VARASTOON VALMISTUVAT						
	A	B	C	D	E	F
Pulloja annosteltu (kpl)	7025	7025	6920	6920	6937	6967
Laadunvalvontaan (kpl)	14	14	14	14	14	14
Annostelun seurantaan (kpl)	17	15	17	15	17	15
Romutetut (kpl)	140	142	35	37	52	84
Varastoon valmistuu (kpl)	6854	6854	6854	6854	6854	6854
Yhteensä	7025	7025	6920	6920	6937	6967

SAANNON TARKASTUS						
	A	B	C	D	E	F
Suunniteltu erä koko (kpl)	7000	7000	7000	7000	7000	7000
Teoreettinen saanto (kpl)	7085	7079	6983	6973	7007	7005
Pullotusprosessin läpi tullut (kpl)	7025	7025	6920	6920	6937	6967
Varastoon valmistuu (kpl)	6854	6854	6854	6854	6854	6854
Varastoon valmistuneen saanto-%	97	97	98	98	98	98