

Opinnäytetyö AMK

Bio- ja elintarviketekniikan ko.

NLABS13

2018

Harri Vuori

IMMUNOANALYSAATTORIN ANALYYSIKASETTIEN UUSIEN LAADUNVARMISTUSLAITTEIDEN KÄYTTÖÖNOTTO JA KVALIFIOINTI

Harri Vuori

IMMUNOANALYSAATTORIN ANALYYSIKASETTIEN UUSIEN LAADUNVARMISTUSLAITTEIDEN KÄYTTÖÖNOTTO JA KVALIFIOINTI

Tässä työssä otettiin käyttöön ja kvalifioitiin uusi laadunvarmistuslaitteisto immunoanalyysoittorin analyysikasettien sekä niiden pohjalaminaattien laadunvarmistuksen tehostamiseksi. Analyysikasetissa on 16 analyysikuppia. Immunoanalyysoittori työntää analyysikasetissa olevan kupin ulos kasetista analyysiä varten, jota helpottamaan analyysikasettien pohjalaminaatteihin on laseroitu rastit jokaisen kuppipaikan kohdalle. Laserointiin käytetään hiilidioksidilaseria, jonka teho voi kirjallisten lähteiden mukaan ajan kuluessa heikentyä. Uusi käyttöönotettava laadunvarmistuslaitteisto soveltuu tämän mahdollisen tehon heikkenemisen havaitsemiseen mittaamalla kupin ulostyöntöön tarvittavaa voimaa.

Uuden laitteen kvalifiointi aloitetaan suunnittelun kvalifioinnilla, joka sisältää laitteen toiminnot ja ominaisuudet määrittelevät käyttäjävaatimukset. Suunnittelun kvalifioinnin hyväksynnän jälkeen laitteelle voidaan tehdä FAT- sekä SAT-testit laitteen toimintakunnan varmentamiseksi. Laitteen saavuttua aiottuun käyttöympäristönsä, kvalifiointi voidaan aloittaa asennuksen kvalifioinnilla. Asennuksen kvalifioinnin hyväksytyin suorituksen jälkeen voidaan aloittaa toiminnan kvalifiointi. Toiminnan kvalifioinnissa laitteen kaikki toiminnot sekä ominaisuudet testataan. Viimeisenä kvalifiointivaiheena on usein suorituskyyvyn kvalifiointi, jolla varmistetaan laitteen suorituskyyvyn pysyvän sille laadituissa raja-arvoissa.

Laadunvarmistuslaitteisto on suunniteltu Radiometer Turun sekä mekaniikkavalmistukseen erikoistuneen yrityksen toimesta. Aluksi laitteistolle määriteltiin ominaisuudet ja toiminnot käyttäjävaatimusten laadinnan ja suunnittelun kvalifioinnin yhteydessä. Ennen laitteiston luovutusta Radiometerille laitteelle suoritettiin valmistajan tiloissa FAT-testi, ja Radiometer Turun tiloissa SAT-testi. Kvalifiointi jatkui kvalifiointisuunnitelman laatimisella. Suunnitelman hyväksynnän jälkeen kvalifiointi voitiin jatkui asennuksen kvalifioinnilla loppuen toiminnan kvalifiointiin. Suorituskyyvyn kvalifiointia ei tässä työssä tehty, sillä se tehtiin erillisenä projektina osana laitteiston validointia prosessiin. Kvalifioinnin käytännön suorituksen jälkeen laadittiin vielä kvalifiointiraportti, jonka hyväksynnän jälkeen myös kvalifiointi voitiin hyväksyä.

Kvalifiointi suoritettiin hyväksytysti ja laitteet voitiin ottaa käyttöön. Kvalifioinnin perusteella kasettien laatua varmistamaan suunniteltu laadunvarmistuslaitteisto soveltuu aiottuun käyttötarkoitukseensa, kasettien ja laminaattien läpäisyvoiman mittaamiseen.

ASIASANAT:

Kvalifiointi, laadunhallinta, laser, suunnittelu, asennus

Harri Vuori

INTRODUCTION AND QUALIFICATION OF NEW QUALITY CONTROL EQUIPMENT FOR IMMUNOASSAY ANALYZER CASSETTE

In this thesis, a new quality assurance equipment was introduced and qualified to improve the quality assurance of the immunoassay analyzer cassettes. Immunoassayer pushes the cup in the analyzer cassette out of the cassette for analysis. On the bottom laminate of the analyzer cassette there is a laser induced cross at each cup position to ease the pushing process. A carbon dioxide laser is used to laser the crosses on the analyzer cassettes, the output power of which can, according to some sources, diminish over time. The new quality assurance equipment to be implemented is suitable for detecting this deterioration by measuring the force needed for the cup-pushing event.

Qualification of a new equipment starts with design qualification which includes user requirement specifications which determine the properties and functions of the equipment. After the design qualification is approved, FAT- and SAT-tests may be performed to ensure the equipment is operational. After the equipment has arrived at its intended environment of use the installation qualification can be started. After the installation qualification has been successfully performed operational qualification may commence. Operational qualification tests all the properties and functions of the equipment. The last phase of qualification is usually the performance qualification, which ensures the equipment's performance stays within pre-determined limits.

Quality assurance equipment was designed by Radiometer Turku and by a company specializing in mechanical manufacturing. Initially the functions and features of the equipment were designed during user requirement specifications and design qualification. Prior to handing over the equipment to Radiometer a FAT-test was performed at the manufacturer's premises, and a SAT-test at Radiometer Turku's premises. Qualification was continued by drafting a qualification plan. After the plan was approved the qualification continued with installation qualification and finished with operational qualification. Performance qualification was not performed during this qualification, as it was done as a separate project in which it was validated into a process.

The qualification was successfully completed and accepted so the equipment could be introduced. Based on the qualification the new quality assurance equipment is suitable for its intended purpose, measuring the puncture force of the analyzer cassettes and laminates.

KEYWORDS:

Qualification, quality, laser, design, installation

SISÄLTÖ

1 JOHDANTO	1
2 YRITYS	2
2.1 AQT90 FLEX immunoanalysaattori	2
2.2 Analyysikasetti	4
2.2.1 Analyysikupin valmistus	5
3 KVALIFIOINNIN PERIAATTEET	7
3.1 Laitteen kvalifiointi	7
3.2 FAT-testi	8
3.2.1 Laitteen elinkaari	9
3.3 Käyttjävaatimukset	10
3.4 Kvalifiointisuunnitelma	11
3.5 Suunnittelun kvalifiointi	11
3.6 Asennuksen kvalifiointi	12
3.7 Toiminnan kvalifiointi	13
3.8 Suorituskyvyn kvalifiointi	13
4 LAITTEISTO	15
4.1 Voimamittari	17
4.2 Testiständi	17
4.3 Kasetti- ja laminaattirata	17
4.4 Laminaattien ja kasettien ero	18
4.5 Laserointi	18
4.5.1 Laser	19
4.5.2 Hiilidioksidilaser	19
5 KVALIFIOINNIN SUORITUS	23
5.1 FAT-testi	23
5.2 Kvalifiointisuunnitelma	24
5.2.1 Analyysikasettien laserointi	24
5.2.2 Kvalifiointia varten laseroidut kasetit	25
5.2.3 Kvalifiointia varten laseroidut laminaatit	26
5.3 IQ	26

5.4 OQ	26
5.5 PQ	27
5.6 Kvalifiointiraportti	27
6 KVALIFIOINNIN TULOKSET	28
6.1 Voimatulokset	28
6.1.1 Kasettitesterin FAT-testin voimatulokset	28
6.1.2 Kasettitesterin kvalifioinnin voimatulokset	29
6.1.3 Laminaattitesterin FAT-testin voimatulokset	30
6.1.4 Laminaattitesterin kvalifioinnin voimatulokset	31
6.2 Yhteenveto	32
LÄHTEET	33

LIITTEET

- Liite 1. Asennuskvalifioinnin tulokset
 Liite 2. Toiminnan kvalifioinnin tulokset

KAAVAT

Kaava 1 Fotonin energia. Lähde: PV Education, 2017	20
Kaava 2 Optinen intensiteetti. Lähde: Paschotta, 2017	21

KUVAT

Kuva 1 AQT90 FLEX-immunoanalyysointilaite. Lähde Radiometer, POC testing solutions for ED, 2017	3
Kuva 2 Analyysikasetin koostumus. Muokattu lähteestä Byrnard & Sandberg, 2007	5
Kuva 3 Analyysikupin valmistus sekä analyysitapahtuma. Lähde: Radiometer, AQT90 FLEX immunoassay analyser	6
Kuva 4 Kvalifioinnin vaiheet	8
Kuva 5 Lämpövoimatesteri (kasetti). Taustalla laminaattitesteri	16
Kuva 6 Mahdollinen ongelmatilanne, kuva liioiteltu liikkumatilan havainnollistamiseksi	18
Kuva 7 Lämpövoimatesteri hiilidioksidilaserista. Lähde Paschotta, CO2 lasers, 2017	20
Kuva 8 Valon aallonpituuksia. Lähde: Nasa, 2017	21
Kuva 9 Laminaatin laserointi, kuva ylhäältäpäin	25

Kuva 10 Laminaatin sivuleikkaus	25
Kuva 11 Kasettitesterin FAT-testin voimatulokset	29
Kuva 12 Kasettitesterin kvalifioinnin aikana suoritettujen voimatestien tulokset	30
Kuva 13 Laminaattitesterin FAT-testien tulokset	31
Kuva 14 Kasettitesterin kvalifioinnin aikana suoritettujen voimatestien tulokset	32

TAULUKOT

Taulukko 1 Kaavan selitteet	20
Taulukko 2 Kaavan selitteet	22
Taulukko 3 Erikoisvalmisteiset kasetit kvalifiointia varten	25
Taulukko 4 Erikoisvalmisteiset näytelaminaatit	26

KÄYTETYT LYHENTEET TAI SANASTO

βhCG	Raskaushormoni
AQT90 FLEX	Radiometerin immunoanalysaattori
CRP	C-reaktiivinen proteiini
DQ	Design Qualification, Suunnittelun kvalifointi
FAT	Factory acceptance testing, Tehdastesti
IQ	Installation Qualification, Asennuksen kvalifointi
OQ	Operational Qualification, Toiminnan kvalifointi
PQ	Performance Qualification, Suorituskyvyn kvalifointi
SAT	Site acceptance test, hyväksymistesti tilaajan tiloissa
TRF	Time-resolved fluorescence, Aikaerotteinen fluoresenssi
URS	User requirement specification, Käyttjävaatimukset

1 JOHDANTO

Kun vanha laadunvarmistuslaite korvataan uudella, sen oikean asennuksen, toimivuuden, ja prosessiin soveltuvuuden varmistamiseksi täytyy sille suorittaa kvalifiointi. Kvalifiointitoimenpiteillä luodaan dokumentoitu näyttö laitteiston toimivuudesta.

Tässä työssä kvalifioitiin Radiometerin kehittämän AQT90 FLEX-immunoanalysaattorin analyysikasetin pohjalaminaatin läpäisyyn vaadittavan voiman mittaamiseen suunniteltu laadunvarmistuslaite (tästä eteenpäin läpäisyvoimatesteri). Kvalifioinnilla osoitetaan laitteen täyttävän käyttäjävaatimukset, varmistaa laitteen asennuksen tapahtuvan, ja toimintojen toimivan, oikein, sekä sen lisäksi se varmistaa laitteen toimivuuden käyttötarkoituksessaan.

Analyysikasetin pohjalaminaatissa on jokaisen kuppiposition kohdalla laserilla tehtyjä rasteja. Laseroidut rastit on tehty helpottamaan analyysikupin työntymistä laminaatin läpi analyysitilanteessa. Käytetty laserin teho on verrannollinen tarvittavaan läpäisyvoimaan. Läpäisyvoimatesteri testaa analyysikasetin toimivuutta sen suhteen, että analyysilaitteen (AQT90 FLEX) työntäessä kupin kasetista analysoitavaksi työntötoimenpide ei vaadi liikaa voimaa. Liiallisen työntövoimatarpeen ylittyessä kuppi ei irtoa kasetista, jolloin analyysitulokset jää saamatta tai analyysitulokset viivästyvät.

Analyysikasettien laadunvarmistusprosessin tehostamiseksi vanha läpäisyvoimaa mittaava laite päätettiin korvata uudella. Analyysikasettien laserointiin käytettävän hiilidioksidilaserin teho saattaa kirjallisuuslähteiden mukaan (mm. (Macken, "Background of the invention", 1987) heikentyä vuosien saatossa. Analyysikasettien laadunvarmistusta varten kehitettyjen uusien läpäisyvoimatesterien avulla voidaan jatkossa seurata kasettien läpäisyvoiman kehittymistä, joka on verrannollinen laserin tehon mahdolliseen heikentymiseen.

Korvaava läpäisyvoimatesteri on suunniteltu yhteistyönä Radiometer Turun ja mekaniikkaan erikoistuneen yrityksen toimesta.

2 YRITYS

Radiometer Turku tunnettiin vuoden 2016 kesään asti nimellä Innotrac Diagnostics, joka perustettiin muutaman professorin voimin vuonna 1995 turun Biocityyn kehittämään diagnostiikkaa sydäninfarktien toteamiseen (Kortela, 2016). Tanskalainen yritys Radiometer, joka on osa monikansallista Danaher-yhtiötä, hankki Innotrac Diagnosticsin toiminnot itselleen vuonna 2006 (Turku Science Park, s. 12).

Radiometer toimii terveydenhuoltoalalla kehittäen, valmistuen ja markkinoiden verinäytteiden, verikaasuanalyysien, immunomääritysten sekä näihin liittyvien IT-kokonaisuuksien sovelluksia. Tätä nykyä Radiometerin eri tuotteita käytetään jo 130:ssa eri maassa, ja vuorokauden jokaisen sekunnin aikana tehdään keskimäärin 6 analyysia Radiometerin analysaattoreilla ympäri maailman (Radiometer, Key facts, 2017)

Radiometerin yksi tärkeimmistä tuotteista on AQT90 FLEX-immunoanalysaattori, ja sille kehitellyt erilaiset analyysikasetit.

2.1 AQT90 FLEX immunoanalysaattori

AQT90 FLEX immunoanalysaattori on Radiometerin kehittelemä vierihoidolaite (point-of-care-laite), jolla luotettavat analyysitulokset saadaan 11 – 21 minuutissa. Laite pystyy analysoimaan n. 30 näytettä tunnissa ja se ei vaadi näytteenkäsittelyä analyysituloksen tuottamiseksi. Tämä nopeuttaa analyysiä ja parantaa potilasturvallisuutta (Radiometer, AQT90 FLEX immunoanalyser , 2017).



Kuva 1 AQT90 FLEX-immunoanalysaattori. Lähde Radiometer, POC testing solutions for ED, 2017

AQT90 FLEX-laite käyttää erityisiä Radiometerin kehittelemiä analyysikasetteja, joissa on 16 analyysikuppia jokaisessa kasetissa. Analysointi tapahtuu TRF-tekniikalla (time resolved fluorescence; aikaerotteinen fluoresenssi).

Potilasnäytteen analysoinnin perusvaiheet voidaan jakaa karkeasti viiteen vaiheeseen:

1. Näyte lisätään valmiiseen analyysikuppiin
2. Analyysikuppia inkuboidaan kohdemolekyylien kiinnittämiseksi kupissa oleviin vasta-aineisiin
3. Analyysikuppi huuhdotaan ja kuivataan, ja jäljelle jäävät vain vasta-aineisiin kiinnittyneet kohdemolekyylit
4. Analyysikuppiin kohdistetaan tietyn aallonpituuden omaavaa valoa (esim. 340 nm) (=eksitointi), jolloin vasta-aineeseen kiinnittynyt indikaattorimolekyylit eksitoidaan, ja emittoi pidemmän aallonpituuden omaavaa valoa (esim. 613 nm) (=emitointi).
5. Emitoituvan valon intensiteetti mitataan tietyn ajan kuluttua (usein 400 ms) ja mittaustulos on verrannollinen mitattuun intensiteettiin.

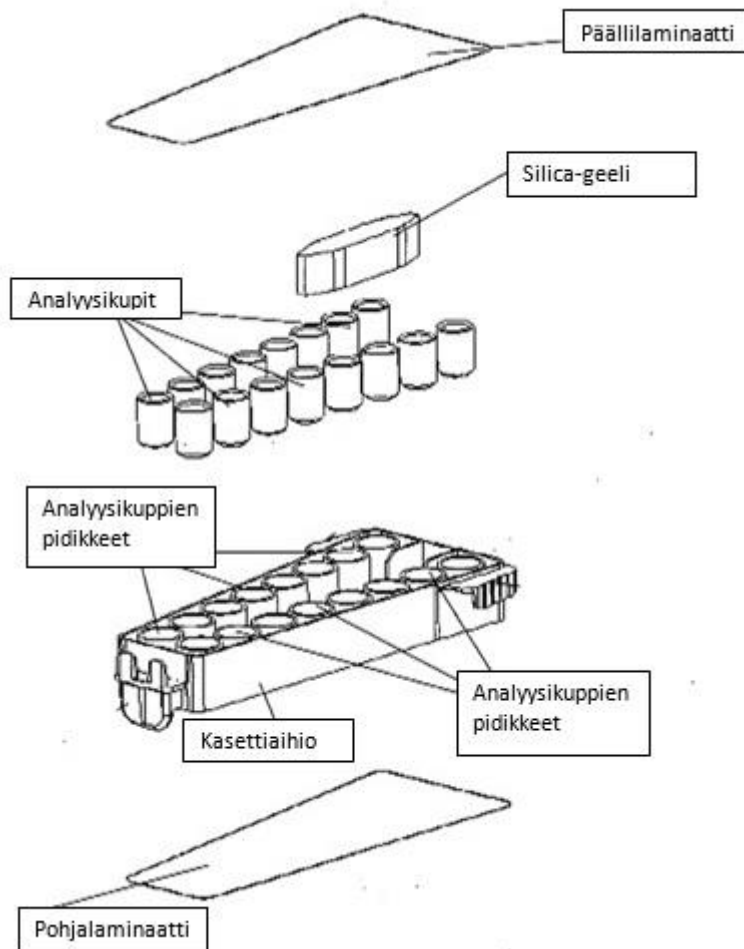
Tällä mittaustapahtuman aloituksen viivytyksellä saadaan karssittua pois välittömästi eksitaation jälkeen tapahtuva taustafluoresointi. Myös mitä suurempi on eksitaatio- ja emitointiaallonpituuden ero, sitä parempi signaali-kohina suhde analyysillä on. (Hagan & Zuchner, 2011)

2.2 Analyysikasetti

Radiometer Turku valmistaa erilaisia näytekasetteja AQT90 FLEX-vierihoidolaitteeseen eri tarkoituksiin. Esimerkkeinä merkkiaineita joita laitteella pystytään havaitsemaan: sydänvaivoja indikoiva troponiini I ja troponiini T, tulehduksesta kertovat CRP ja PCT sekä raskauden osoittava β hCG.

Analyysikasetin eri komponentit valmistetaan eri valmistajien toimesta ja kasetti kootaan Radiometerin toimesta. Kuppien kuivakemian ja analyysivalmiuteen valmistuksen suorittaa Radiometer. Lopuksi sekä ylä- että ala laminaatti lämpökäsitellään kasettiin kiinni ilmatiiviisti.

Analyysikasetti koostuu päällyslaminaatista, kosteutta poistavasta silica-geelipussista, analyysikupeista, kasettiaihiosta sekä pohjalaminaatista.

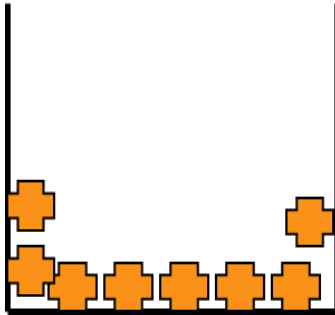


Kuva 2 Analyysikasetin koostumus. Muokattu lähteestä Byrnard & Sandberg, 2007

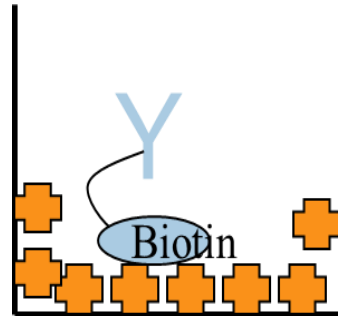
2.2.1 Analyysikupin valmistus

Analyysikasetin materiaalit valmistaa ja toimittaa Radiometerille erilliset toimittajat, mutta Radiometer Turku valmistaa kupin kemian analyysivalmiiksi omissa tuotantotiloissaan. Diagnostisten analyysikuppien yleiset kemiallisen valmistuksen vaiheet ovat kuvattuna kuvassa 3:

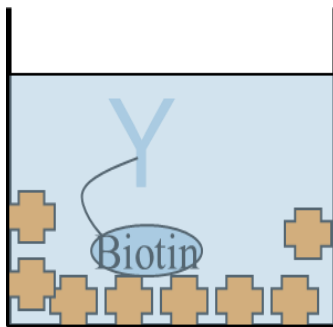
1. Kaivon reunoille
adsorboidaan streptavidiiniä



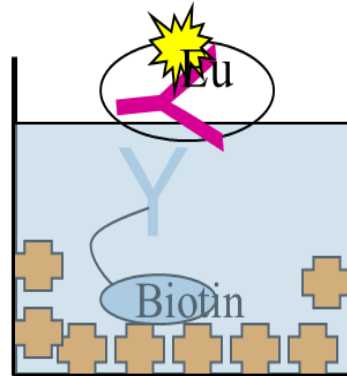
2. Biotiiniin kiinnitetään
analyttispesifinen vasta-aine
ja streptavidiini sitoo biotiinin



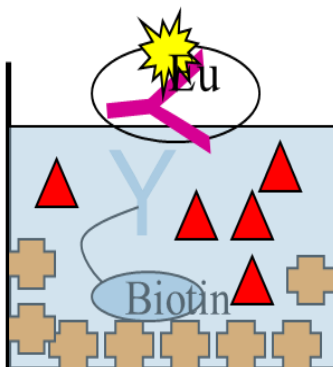
3. Puskuriliuos lisätään
optimoimaan analyytin
suorituskykyä sekä estämään
epäspesifistä sitoutumista



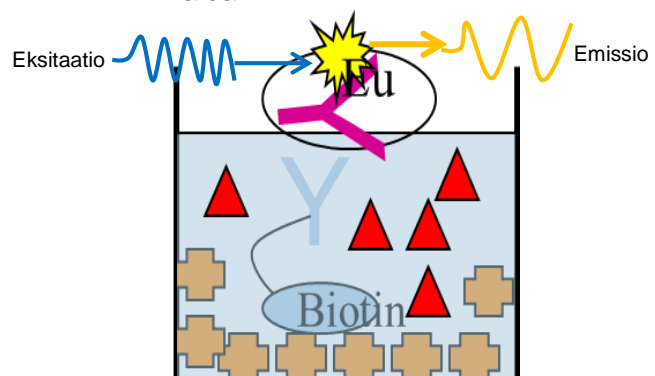
4. Kuppiin lisätään
analyttispesifinen Eu-
leimattu vasta-aine



5. Lopuksi analyysikuppiin
lisätään analyytti (=esim
verinäyte), joka kiinnittyy Eu-
leimattuun vasta-aineeseen.



6. Kun analyytti on kiinnittynyt Eu-leimattuun
vasta-aineeseen, kuppiin kohdistetaan tietyn
aallonpituista valoa (eksitaatio), ja tämän
seurauksena Eu-leimattu yhdistelmä emittoi
yleensä suurempaa aallonpituutta olevaa
valoa



Kuva 3 Analyysikupin valmistus sekä analyysitapahtuma. Lähde: Radiometer, AQT90 FLEX immunoassay analyser

3 KVALIFIOINNIN PERIAATTEET

Monien maiden viranomaisvaatimukset ja lait vaativat dokumentoitua näyttöä prosessin laadukkuudesta, varsinkin aloilla joilla potilasturvallisuus voi vaarantua vajavaisesti toimivan, tai puutteellisesti kontrolloidun prosessin johdosta. Näiden dokumentoitujen näyttöjen noudattamiseen on luotu standardeja sekä viranomaisohjeistuksia helpottamaan niiden noudattamista.

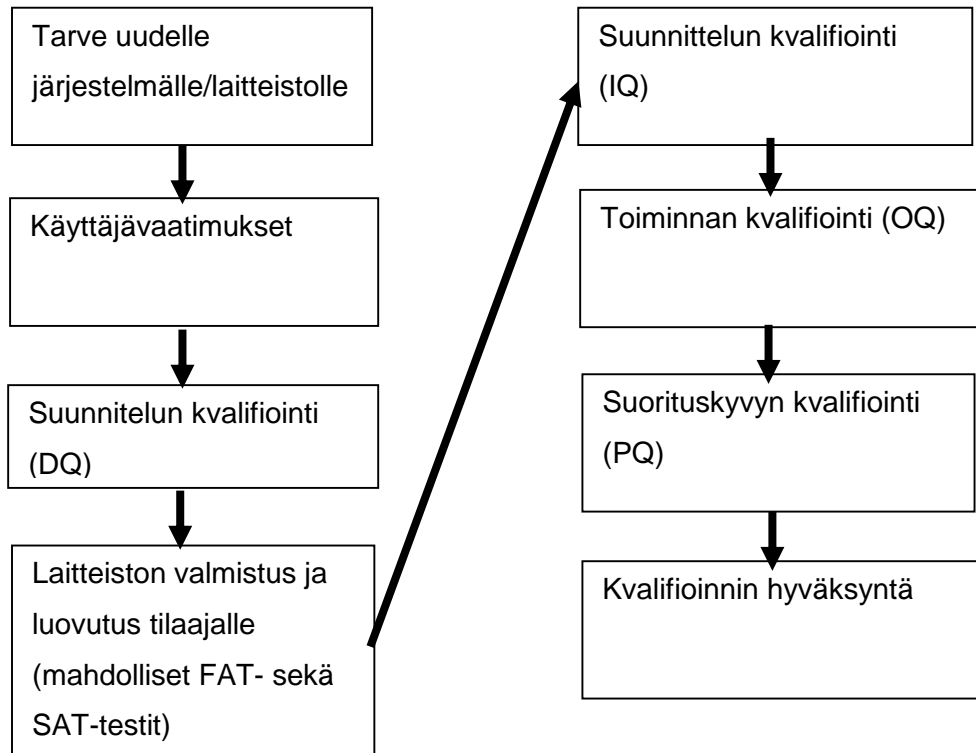
Kvalifioinnilla varmistetaan ja todennetaan laitteen tai prosessin toimivan sen käyttötarkoituksessaan riittävän laadukkaasti. Sen lisäksi kvalifiointitarkistuksilla varmistetaan että laite asennetaan oikein ja tiettyihin olosuhteisiin, sekä varmistetaan laitteen dokumentaatio, turvajärjestelmät ja että toimintaan tarvittavat komponentit ovat läsnä. (Rosendale, 1990).

Aina kun ISO 13485 laatujärjestelmän (Medical devices -- Quality management systems -- Requirements for regulatory purposes) mukaan toimiva yritys hankkii uuden laitteen/järjestelmän, päivittää vanhaa laitetta tai siirtää laitteen tilasta toiseen, täytyy laitteisto kvalifioida, jotta voidaan osoittaa sen toimivan sille asetettujen raja-arvojen ja toimintavaatimuksien mukaisesti.

3.1 Laitteen kvalifiointi

Kvalifiointi käsittää yleensä 3 osiota, asennuskvalifioinnin (IQ), toiminnan kvalifioinnin (OQ ja suorituskyvyn kvalifioinnin (PQ) (Huber, 2009). Kvalifioinnin laajuudesta sekä laitteiston toimintaperiaatteesta riippuen voidaan suorittaa vain IQ, IQ sekä OQ tai kaikki 3 kvalifioinnin osa-alueita.

Kuitenkin uutta laitetta suunnitellessa tehdään myös suunnittelukvalifiointi (DQ), jossa laitteelle määritetään käyttäjävaatimukset, sekä laite suunnitellaan mahdollisimman kattavasti käyttötarkoitukseensa. Käyttäjävaatimukset tulevat olemaan tässä tapauksessa kvalifiointivaiheiden (IQ, OQ ja PQ) perusta. Ennen kvalifioitavan laitteiston luovutusta tilaaja voi vaatia valmistajan suorittavan erilaisia toimivuustestejä (esim. FAT-testi (Factory Acceptance test) sen toimivuuden varmistamiseksi.



Kuva 4 Kvalifioinnin vaiheet

Kvalifiointi on usein osa validointia, tai se tukee sitä. Laitetta kvalifioidessa luodaan dokumentoitu näyttö laitteen toimivuudesta käyttötarkoituksessaan, jolloin sitä voidaan käyttää esimerkiksi osana prosessin validointia. (Rosendale, 1990)

Ennen kvalifiointia laite voidaan tarkastaa toimivaksi FAT-testillä.

3.2 FAT-testi

FAT-testi on laitteelle (tai laitekokonaisuudelle) tehtävä testi, joka osoittaa, että laite toimii sen hankkijan asettamien kriteerien mukaisesti. FAT-testi perustuu DQ:ssa (design qualificationissa) asetettuihin vaatimuksiin laitteen toiminnoista. (LABAUTOPEDIA, 2012). FAT-testin aikana voidaan testata laitteen keskeisimmät toiminnot toimiviksi, ja testin aikana tulleet epäkohdat ja virheet voidaan korjata vaivattomammin laitteen vielä ollessa valmistajan hallussa. Testin tekee yleensä valmistajan edustaja valmistajan tiloissa, ja tilaajan edustaja voi olla läsnä.

Dokumentointi, jonka tilaaja vielä lopuksi hyväksyy, on monessa tapauksessa valmistajan vastuulla. FAT-testin hyväksytyt suorituksen jälkeen laite voidaan luovuttaa tilaajalle.

Radiometerin laatujärjestelmän mukaan FAT-testin raportti tulee olla hyväksyttynä ennen kuin kvalifiointisuunnitelma voidaan hyväksyä.

Laitteen tilaajalle luovutuksen jälkeen sille voidaan tehdä vielä ns. hyväksyntätesti, eli SAT-testi (Site acceptance test) jolloin laite päällisin puolin tarkastetaan ja todetaan toimivaksi tilaajan tiloissa tilaajan edustajan toimesta.

3.2.1 Laitteen elinkaari

Elinkaariajatteluksi kutsutussa toimintatavassa kvalifioinnilla varmistetaan laitteen toimivuus käyttötarkoituksessaan koko sen elinkaaren ajan, eli laitteelle luodaan huolto-ohjeet sekä kalibrointisuunnitelmat tämän täyttymiseksi.

Laitteen elinkaari voidaan kuvata viitenä vaiheena tapahtuvana prosessina:

1. Syntyy tarve uudelle laitteelle. Kun prosessi vaatii uuden laitteen, lähdetään harkitsemaan sen hankkimista ja perustelemaan sen tarvetta.
2. Arvioidaan uuden laitteen hankkimisesta koituvat toimenpiteet:
 - a. Ekonomiset vaikutukset: Kuinka paljon laite maksaa ja kuinka pian se maksaa itsensä takaisin esimerkiksi parantaessa/nopeuttaessaan prosessia johonse tuodaaan.
 - b. Miten laite vaikuttaa jo olemassa olevaan prosessiin?
 - c. Miten laite kvalifioidaan, mitä testejä sille tehdään?
3. Laitteen hankinta. Käydään keskustelut valmistavan/myyvän tahon kanssa laitteen ominaisuuksista
4. Laitteen kvalifiointi ja ylläpito. Kvalifioinnin yhteydessä laitteelle luodaan huolto-ohjeet sekä –aikataulut laitteen kunnossapitoa varten. Laitteen käyttöolosuhteiden tai jonkin merkittävän osan muuttuessa se täytyy uudelleenkvalifioida
5. Laitteen käytöstäpoisto. Laitteen käytyä kojauskelvottomaksi tai hyödyttömäksi nykyiseen prosessiin se täytyy asianmukaisesti poistaa prosessista.

Elinkaariajattelu lähtee laitteen suunnittelusta. Suunnittelulla varmistetaan laitteen toimintojen olevan riittäviä, jotta se voidaan implementoida prosessiin. Laitteen suunnittelun ja hankinnan jälkeen laitteen toiminnot testataan, jotta voidaan todeta sen täyttävän suunnitelmassa sille asetetut kriteerit. Testauksen jälkeen kvalifioinnilla luodaan dokumentoitu näyttö laitteen ennalta-asetettujen kriteerien mukaisesta asennuksesta ja toimintojen toimivuudesta. Kvalifioinnin jälkeen laitteelle luodaan huoltosuunnitelma, joka käsittää ennaltaehkäisevät sekä korjaavat huoltotoimenpiteet, kuten myös laitteen mahdollisesti säännöllistä kalibrointia vaativien osien kalibrointiakataulut. Lopulta laitteen käyttöiän tullessa loppuunsa laite virallisesti poistetaan käytöstä, jolloin sille tehdään käytöstäpoistotestit ja laitteen dokumentaatio saatetaan siihen muotoon, että se voidaan yrityksen laatujärjestelmän mukaisesti poistaa käytöstä. (Monge Sepúlveda, 2015)

3.3 Käyttäjävaatimukset

Käyttäjävaatimukset (URS; User requirement specification) laaditaan ennen laitteen valmistuksen aloitusta / ennen laitteen hankintaa, ja usein vielä ennen DQ:n aloitusta. Käyttäjävaatimuksia tarkastetaan ja niiden toteutuksen mahdollisuudesta käydään vuoropuhelua tilaajan ja valmistajan välillä.

Käyttäjävaatimusten tarkoituksena on kertoa laitteen tai laitteiston valmistajalle tarkalleen, mitä tilaaja haluaa. Sen tulisi olla mahdollisimman yksiselkoinen sekä tilaajalle että valmistajalle väärinymmärrysten välttämiseksi. Näin varmistetaan laitteen valmistuksen tapahtuvan aiotun käyttötarkoituksen mukaisesti. (McDowall, 2005)

Kvalifioinnin aikana IQ:n, OQ:n sekä PQ:n testit perustuvat suurelta osin käyttäjävaatimuksiin.

Käyttäjävaatimuksien tarkoituksena on mm:

- Osoittaa, miten laitteen/tilan pitää toimia sen aiotussa käyttötarkoituksessa
- Olla validointisuunnitelman perusta
- Osoittaa, miten toimitaan käyttöönoton jälkeen (esim. laitteiden huollot, kalibroinnit)
- Osoittaa asennusvaatimukset ja vaadittavat rajat laitteen toiminnalle sekä suorituskyyville

Laite valmistetaan yksinomaan käyttäjävaatimuksia noudattaen, ja niistä poikkeaminen vaatii aina käsittelyn laitteen tilaajan toimesta.

3.4 Kvalifiointisuunnitelma

Kvalifiointisuunnitelma laaditaan ja hyväksytetään yrityksen laatujärjestelmän mukaisesti ennen kvalifioinnin aloitusta. Suunnitelmassa huomioidaan kvalifioinnista mm. seuraavia asioita:

- Kvalifiointiolosuhteet. Olosuhteiden tulisi olla samat kuin ne, missä laitetta tullaan käyttämään sen varsinaisessa käyttötarkoituksessaan.
- Kvalifiointitestit ja niiden hyväksymiskriteerit. Testien tulisi kattaa laitteen kaikkien prosessille relevanttien toimintojen testauksen.
- Kannanotto siihen, kuinka kvalifioinnin aikana saadut tulokset ja kerätty data talletetaan.
- Kuinka kvalifiointitestien hyväksymiskriteerit todennetaan.
- Riskienhallinta

Kvalifioinnin seuraavat vaiheet (IQ, OQ ja PQ) pohjautuvat kvalifiointisuunnitelmaan ja siinä mainittuihin testeihin. Jos suunnitelmasta poiketaan, tulee tämän poikkeaman vaikutukset kvalifiointiin arvioida ja hyväksyttää ennen kuin kvalifiointia voidaan jatkaa.

Ennen kvalifiointisuunnitelman laatimista voidaan laitteelle tehdä testejä (esim. FAT-testi) suunnitelman laatimista helpottamaan.

3.5 Suunnittelun kvalifiointi

Suunnittelun kvalifiointi (DQ) tehdään yhteistyössä laitteen tilaajan sekä valmistajan kesken, ja siinä vastuu on kummallakin osapuolella. Valmistajan vastuulla on valmistaa laite oikein sekä tilaajan määrittelemien ominaisuuksien mukaiseksi, kun taas tilaajan vastuulla on kuvata ratkaistava ongelma ja laitteen lopullinen käyttötarkoitus, sekä valita ja dokumentoida laitteen toiminnalliset tekniset tiedot.

Suunnittelun kvalifioinnissa sekä tilaajalla että valmistajalla on vastuu sen onnistuneesta suorituksesta. Tilaaajan vastuulla ovat mm:

- Kuvailla laitteen käyttötarkoitus valmistajalle
- Kuvailla laitteen aiottu käyttöympäristö ja sen olosuhteet valmistajalle
- Valita ja dokumentoida laitteen toiminnalliset sekä suorituskyvylliset ominaisuudet (laitteen koko, tekniset ominaisuudet, tarkkuus sekä turvamekanismit)
- Valmistajan arviointi ja valinta.

Valmistajan vastuulla ovat mm:

- Suunnitella, kehittää sekä valmistaa laitteisto
- Kehittää tilaajan vaatimusten mukaiset toiminnalliset ja suorituskyvylliset toiminnot
- Informoida tilaajaa kuinka laitteiston osat validoidaan niiden kehityksen aikana
- Sallia tilaajan auditoinnit laitteiston kehitysvaiheessa, sekä ohjeistaa kuinka laitetta tulisi testata

(Huber, s. 23)

Suunnittelun kvalifiointi on yksi kriittisimmistä kvalifioinnin vaiheista, sillä virhe tai jonkin asian huomioimatta jättäminen kvalifioinnin tässä vaiheessa saattaa tulla kalliiksi. Pahimmassa tapauksessa laitteen ominaisuuksien muuttaminen sen valmistamisen jälkeen voi joskus olla jopa mahdotonta, jolloin joudutaan tilaamaan uusi laite ja kvalifiointi aloittamaan alusta uudestaan.

3.6 Asennuksen kvalifiointi

Asennuksen kvalifioinnissa (IQ) todetaan laitteen ominaisuuksien sekä valmistuksen vastaavan suunnittelun kvalifiointia (DQ). Laitetta vastaanotettaessa se tarkistetaan kolhujen varalta, ja todetaan laite ehjäksi. Lisäksi varmistetaan kaikkien ostotilauksessa mainittujen osien ja komponenttien läsnäolo. Todetaan ja dokumentoidaan myös laitteen oikea, kriteerienmukainen asennus oikeisiin käyttöolosuhteisiin. Tällöin virtajohdot sekä muut yhteysjohdot laitteen komponenttien välillä yhdistetään, ja laite kytketään päälle laitteen toimivuuden varmistamiseksi.

Asennuskvalifioinnin suorittamisen vastuu on lähes yksinomaan tilaajalla, mutta valmistajan tulee toimittaa vaaditut dokumentit laitteen spesifikaatioiden

paikkansapitävyyden todentamiseksi. IQ:n suorittaa lähes poikkeuksetta tilaajan edustaja laitteen lopullisessa käyttöympäristössään.

IQ:n aikana varmistetaan myös, että laitteen dokumentaatio, kuten käyttö-ohjeet, laitteen varaosaluettelo, huolto- sekä kalibrointisopimukset ovat kunnossa. Sen lisäksi tarkastetaan, että kaikki laitteen toimintaan tarvittavat osat sekä mahdolliset varaosat ovat laitteen mukana. (Huber, s. 26)

3.7 Toiminnan kvalifiointi

Toiminnan kvalifioinnin (OQ) tavoitteena on luoda dokumentoitu näyttö laitteen toimintojen toimivuudesta käyttötarkoituksessaan ja se voidaan aloittaa vasta, kun asennuksen kvalifiointi on suoritettu hyväksytysti. OQ perustuu yksinomaan kvalifiointisuunnitelmassa mainittuihin testeihin, jotka pojautuvat suurilta osin kvalifioinnin alkuvaiheessa määriteltyihin käyttäjävaatimuksiin.

OQ:ssa testataan laitteen toimintojen vastaavat URS:ssä määritellyjä vaatimuksia. Toiminnot testataan laitteen lopullisessa asennusympäristössä, jossa usein lämpötila ja kosteus on kontrolloituja. Näin myös mahdolliset kuljetuksen aikaiset kolaukset ja kolhut, jotka voivat vaikuttaa laitteen toimintaan, ovat läsnä myös kvalifioinnissa. OQ:n suorittaa lähes poikkeuksetta tilaajan edustaja laitteen lopullisessa käyttöympäristössään.

Lisäksi testataan kaikki toiminnot, jotka voivat vaikuttaa laitteella käsiteltävän lopputuotteen laatuun. Myös laitteen turvamekanismit, kuten hätäseis-painike, tarkastetaan (RS Calibration, 2015).

3.8 Suorituskyvyn kvalifiointi

Kun IQ sekä OQ on hyväksytysti suoritettu, voidaan suorittaa suorituskyvyn kvalifiointi (PQ). Tässä vaiheessa testataan laitteen tuottavan toistettavasti tuotetta, jonka ominaisuudet on ennalta määritetty vastaamaan tiettyä laatua. Tätä voidaan testata järjestämällä toistuvia testejä, joiden aikana laitteen tuottamaa lopputulosta tarkkaillaan. Suorituskyvyn kvalifioinnin testit voivat olla samankaltaisia OQ-testien

kanssa, mutta PQ:n testituloksia tarkastellaan kriittisemmin. (United States pharmacopeia, luku 1058, 2008)

Suorituskykyä testaavia testejä ovat esimerkiksi laitteen tarkkuutta, toistettavuutta, oikeellisuutta, saantoa tai mittausaluetta testaavat testit. Tästä syystä PQ on syytä suunnitella huolella, sillä saatujen tulosten täytyy osoittaa tilastollisella varmuudella laitteen suorituskyvyn olevan vaaditulla tasolla, toisin sanoen toistoja täytyy olla tarpeeksi. Suorituskyvyn kvalifioinnin suorittaa lähes poikkeuksetta tilaajan edustaja laitteen lopullisessa käyttöympäristössään.

PQ:n voi olla myös jatkuvaa (esim. jokaista käyttökertaa ennen suoritettava testi) laitteen käyttökunnon varmistamiseksi. Näin laitteen/prosessin toimintakunnon mahdollisesta heikkenemisestä saadaan tietoa ajoissa, ja laite/prosessi voidaan korjata. Usein tällainen jatkuva testaaminen voidaan hoitaa joko laitteiston sisäänrakennetulla toiminnantarkastustestillä, tai voidaan käyttää kontrollinäytettä laitteiston toiminnan oikeellisuuden varmistamiseen. (Huber, s. 32)

4 LAITTEISTO

Tärkein kriteeri läpäisyvoimatestereiden kehityksessä ja valmistuksessa laitteen kyvykkyys simuloida AQT90 FLEX analyysilaitteen kupin ulostyöntöoperaatiota mahdollisimman realistisesti. Tätä koskien URS:n tärkeimpiä kohtia olivat: sisällyttää mahdollisuus kontrolloida työntöpään nopeutta, työntöpään on oltava samanlainen kuin AQT90 FLEX:ssä, kasetin tulisi pysyä hyvin paikallaan kupin ulostyönnön ajan ja työntöpään osumakohdan tulisi olla tiettyjen rajojen puitteissa.

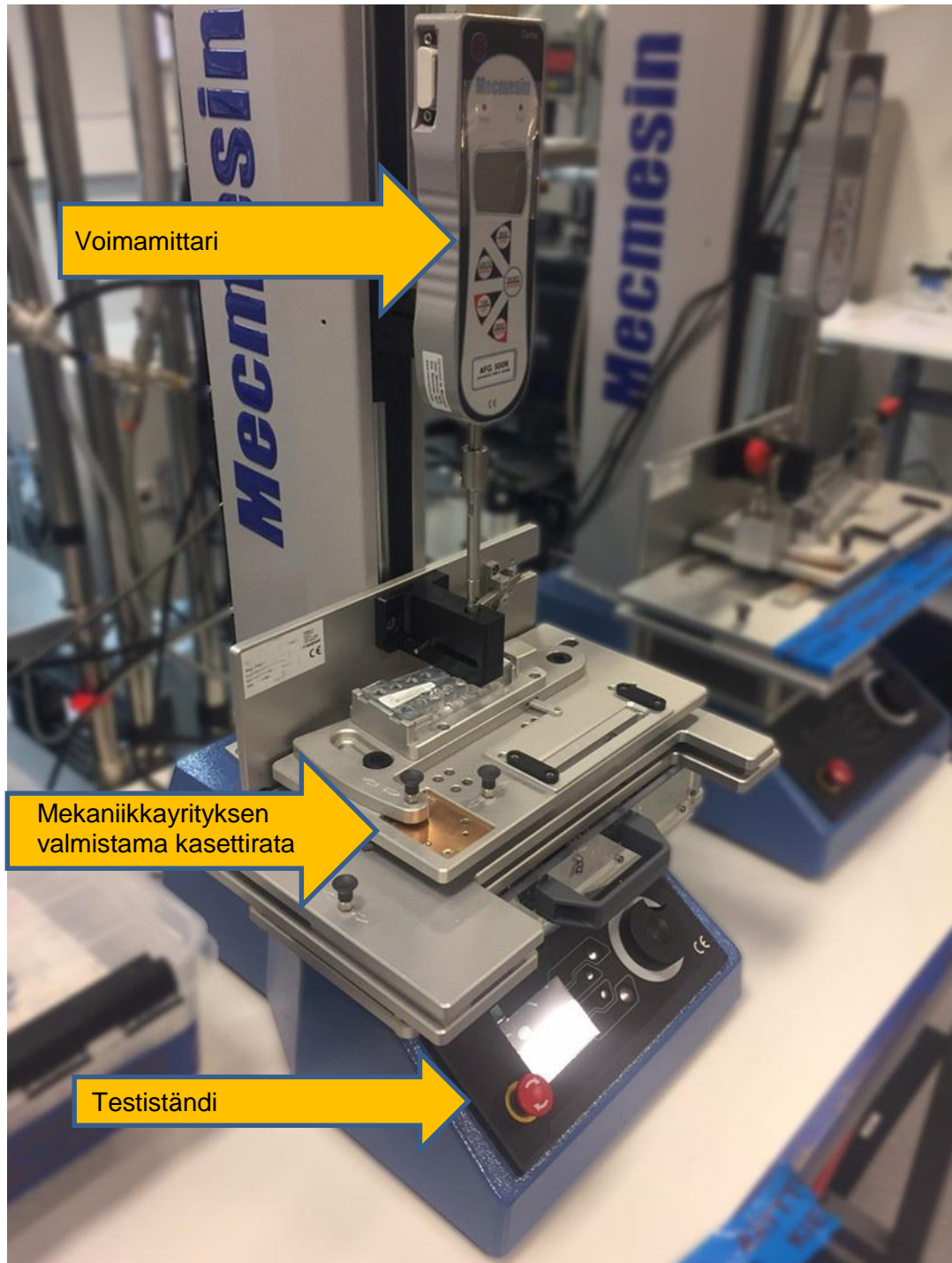
Läpäisyvoimatesterit suunniteltiin Radiometerin ja mekaniikkaan erikoistuneen yrityksen yhteistyönä. Suunnitelmaa lähdettiin tekemään Radiometerin antaman suunnittelun kvalifioinnin pohjalta, jonka jälkeen laadittiin URS-dokumentti. Näiden mukaan laite valmistettiin mekaniikkayrityksen puolesta.

Läpäisyvoimatestereitä oli tässä työssä kvalifiointavana 2 kpl. Toinen on soveltunut mittaamaan kasettien läpäisyyn tarvittavaa voimaa (kasettiteri), ja toinen laseroitujen pohjalaminaattien läpäisemiseen tarvittavaa voimaa (laminaattiteri).

Laminaattiterillä varmistetaan pohjalaminaattien laatuvaatimusten täytyminen laminaattivamistajan toimesta. Kasettiterillä taas varmistetaan kasettien laatuvaatimusten täytyminen sen jälkeen, kun laminaatit on lämpökäsittelemällä kiinnitetty ilmatiiviiksi kiinni kasetteihin.

Kupin ulostyöntö tapahtuu työntämällä läpäisyvoimatesterin työntöpää päällyslaminaatin läpi, jolloin se työntää kupin pohja edellä pohjalaminaatin läpi.

Laite koostui kolmesta erillisestä laitteesta: voimamittarista, testiständistä sekä mekaniikkayrityksen valmistamasta laminaatti/kasettiradasta (riippuen laitteesta, kuva 5).



Kuva 5 Lämpäisyvoimatesteri (kasetti). Taustalla laminaattitesteri

4.1 Voimamittari

Läpäisyvoimatesterin voimamittarin tuli pystyä mittaamaan voimaa tietyllä tarkkuudella ja alueella. Kriteerit voimamittarille oli määritelty laitteen suunnittelun yhteydessä luoduissa käyttäjävaatimuksissa. Tulevaa kasettien ja laminaattien laadunvarmistusta ajatellen voimamittarin tuli kyetä ilmoittamaan sekä ääni- että valomerkillä asetetun voimarajan ylittymisestä. Tällä ominaisuudella tuotantoon kelpaamattomat kasetit pystytään helposti hylkäämään. Voimamittari tulee valmistajan ohjeiden mukaisesti kalibroida 12 kk:n välein sen toimintakyvyn ja luotettavuuden säilyttämiseksi.

4.2 Testiständi

Läpäisyvoimatesterin testiständin vaatimukset oli määritelty käyttäjävaatimuksissa laitteita suunniteltaessa. Sen tuli olla mahdollisimman vähän pöytätilaa vievä, mutta kuitenkin sen tuli kyetä tuottamaan tarpeeksi voimaa läpäisyvoimatestien suorittamiseksi. Myös testiständin työntönopeuden tuli olla mahdollista säätää samaksi kuin AQT90 FLEX –immunoanalysaattorin kupin ulostyöntönopeus.

4.3 Kasetti- ja laminaattirata

Mekaniikkayrityksen valmistamat laminaatti- sekä kasettiradat suunniteltiin ja valmistettiin laminaatin sekä kasetin mittojen mukaan. Näin näytelaminaatit ja -kasetit saatiin sopimaan läpäisyvoimatesteriin.

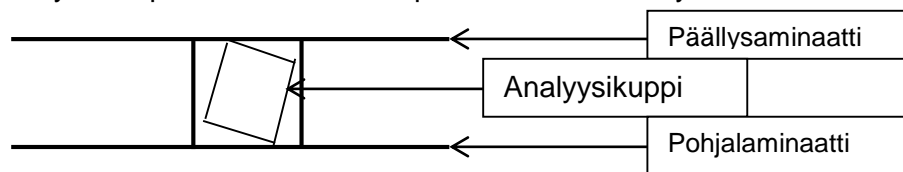
Kasettiradan lineaarijohteiden avulla laminaatin tai kasetin ulostyönnettävä kuppipositio pystytään vaihtamaan ja valitsemaan muutamassa sekunnissa. Myös laminaatin ja kasetin lukitseminen paikoilleen hoituu nopeasti, sekä mitattavan laminaatin tai kasetin vaihto toiseen onnistuu alle kymmenessä sekunnissa.

Laminaatti- ja kasettirata huolletaan tietyin väliajoin puhdistamalla ja uudelleensoitelemalla lineaarijohteiden rasvat jotta radan liikkuvat osat pysyvät kunnossa. Kasetti- sekä laminaattirata on suunniteltu sopimaan käytettäväksi puhdastilassa, joten siinä käytettävät rasvat tulevat olla puhdastilaan sopivia.

4.4 Laminaattien ja kasettien ero

Kasettien ja laminaattien läpäisy tapahtumat ovat luonteeltaan hieman erilaisia johtuen seuraavista syistä:

1. Kun pohjalaminaatti lämpökäsittelmällä kiinnitetään kasettiin kiinni, lämmön vaikutuksesta laminaattiin laseroidut rastit voivat hieman sulaa ja sulkeutua takaisin kiinni. Pelkkää laminaattia testatessa tätä ongelmaa ei ole lämpökäsittelyn puuttumisesta johtuen.
2. Laminaattitesterissä teräksinen työntöpää työntyy laminaatin läpi mitaten laminaatin läpäisyyn tarvittavan voiman. Kasettitesterissä työntyminen tapahtuu kasetissa olevan analyysikupin avulla. Teräksen sekä analyysikupissa käytettävän muovin kitkaerot voivat vaikuttaa tarvittavaan läpäisyvoimaan
3. Analyysikasetissa analyysikupilla on jonkin verran liikkumatilaa. Tästä syystä ulostyöntötapahtuman aikana kupin asento voi vääntyä kuvan 6 mukaisesti:



Kuva 6 Mahdollinen ongelmatapaus, kuva liioiteltu liikkumatilan havainnollistamiseksi

Tällöin kupin läpäistessä laminaatin epätasaisesti, saattaa se vaatia enemmän voimaa kupin hangatessa tai jäädessä pantteeseen kammion seinää vasten, verraten jos kuppi läpäisisi laminaatin tasaisesti pohja edellä.

4.5 Laserointi

Analyysikasettien jokaisen kupin kohdalla on laseroitu kupin läpityöntymistä helpottava rasti. Laseroinnit hoitaa ulkopuolinen tavarantoimittaja. Hiilidioksidilaserin teho saattaa heiketä vuosien varrella kaasukammiossa olevan hiilidioksidin osin hajotessa laserin tuottamiseen tarvittavan sähköpurkauksen aikana (Macken, "Background of the invention", 1987), jolloin sen tekemät rastit eivät helpota analyysikasettien kuppien läpityöntymistä tarpeeksi. Tämä voi aiheuttaa ongelmia AQT90 FLEX-analyysilaitteessa: Analyysilaitteen moottori ei jaksaa työntää kuppia ulos

analyysikasetista. Tästä syystä tarvittiin laadunvarmistusmenetelmä jonka avulla laserin tehon heikkeneminen voitaisiin havaita ennen ongelmien syntymistä.

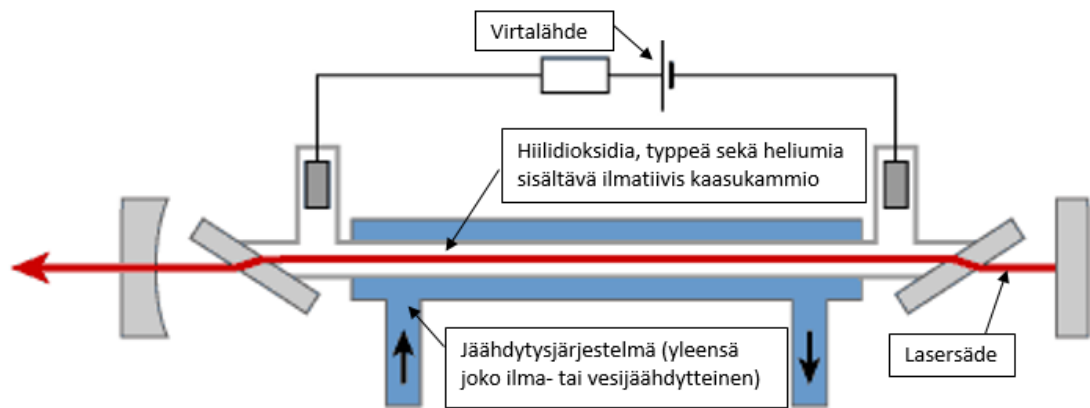
4.5.1 Laser

Laseria voidaan käyttää moniin eri tarkoituksiin lääketieteen-, metrologian-, spektroskopian-, viestinnän- sekä tuotannon aloilla. Laservalo on yleensä korkeaenergistä, intensiivistä valoa joka keskitetään pienelle alueelle. Pienelle alueelle keskittämällä paljon energiaa saadaan tämä alue lämpenemään, ja näin ollen laseri voidaan käyttää erilaisiin leikkauksen ja muotoilun sovelluksiin.

4.5.2 Hiilidioksidilaser

Tässä työssä käytettävä laser on jatkuva-aaltainen hiilidioksidi- eli kaasulaser. Jatkuva-aaltainen laser emittoi valoa jatkuvasti ja sen ulosantama teho pysyy samana. Hiilidioksidilaserissa laserin sisällä on kaasuseos joka tyypillisesti sisältää hiilidioksidia, heliumia, typpeä sekä vesihöyryä. Laseria pumpataan sähköisesti kontrolloiduilla (sähkövirta johdetaan kahden elektrodin välille) kaasunpurkauksilla, jotka virittävät N_2 -molekyylit metastabiilille värähtelytasolle. N_2 -molekyylit siirtävät saamansa viritysen CO_2 -molekyyleille niihin törmätessään. Kaasuseoksessa oleva vesihöyryn happi auttaa regeneroimaan prosessissa hiilidioksidista hiilimonoksidiksi degeneroitunutta hiilidioksidia (Patel, 1964)

Tässä työssä laseroiteihin käytetty laser emittoi infrapunavaloa, aallonpituudeltaan $10,6 \mu m$. Kuvassa 7 yksinkertaistettu läpileikkaus hiilidioksidilaserista ja sen komponenteista.



Kuva 7 Lämpileikkaus hiilidioksidilaserista. Lähde Paschotta, CO2 lasers, 2017

Laserin optinen intensiteetti kertoo laserin tehon pinta-alaa kohden, jolle se on kohdistettu. Optisen intensiteetin ollessa tarpeeksi voimakas, lasereilla voidaan leikata jopa terästä ja muita metalleja.

Optisella intensiteetillä tarkoitetaan lasersäteen voiman suhdetta siihen alaan, johon se kohdistetaan. Optisen intensiteetin yksikkönä on yleensä W/cm^2 . Laserin energia syntyy fotonien energiasta ja yksittäisen fotonin energia voidaan laskea yhtälöstä:

Kaava 1 Fotonin energia. Lähde: PV Education, 2017

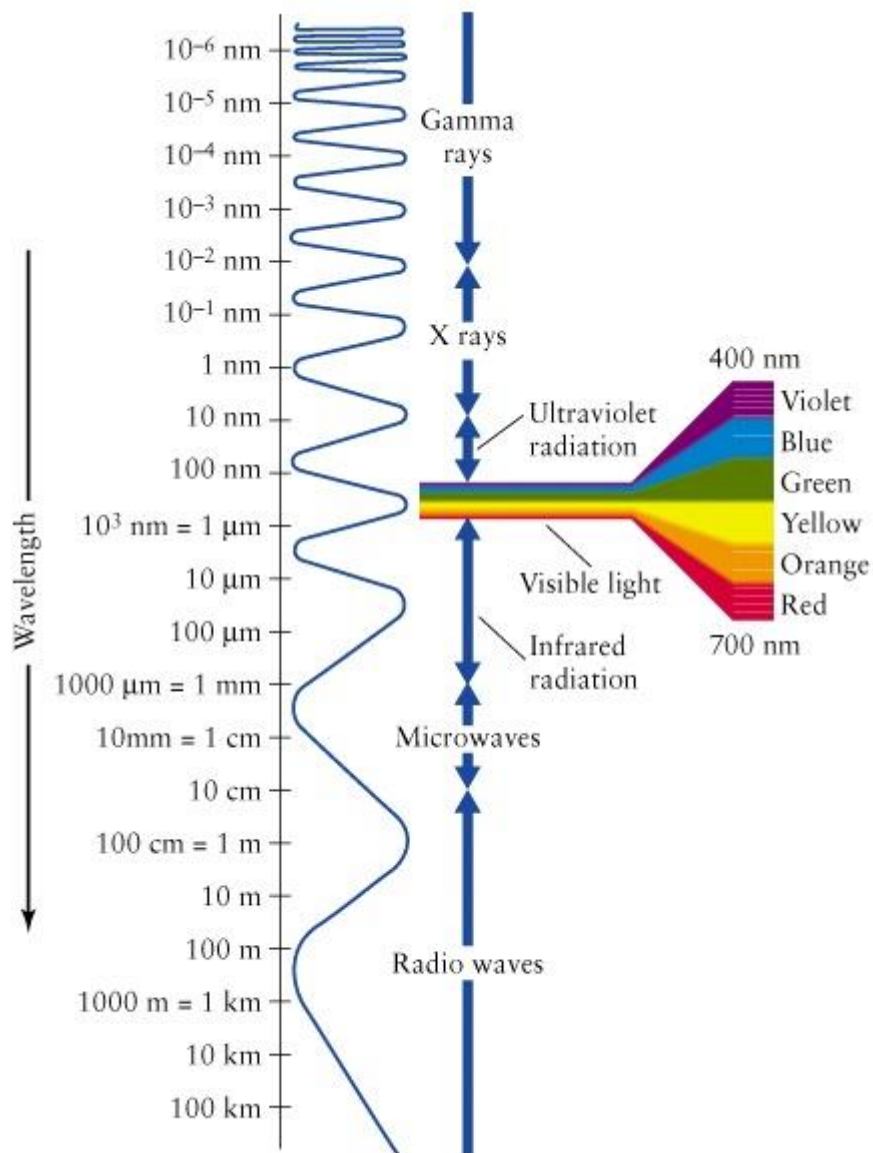
$$E = \frac{hc}{\lambda}$$

Taulukko 1 Kaavan selitteet

$E =$	Yksittäisen fotonin sisältämä energia
$h =$	Planckin vakio, $6.626 \cdot 10^{-34} \text{ m}^2 \text{ kg} / \text{s}$
$c =$	Valonnopeus tyhjiössä
$\lambda =$	Kyseessä olevan valon aallonpituus

Yhtälöstä voidaan todeta, että mitä pienempi jakaja, eli valon aallonpituus (λ) on, sitä suuremmaksi laserin kokonaisenergia (E) kasvaa. (Paschotta, 2016)

Allaolevassa kuvassa on kuvailtu erilaisten säteilyjen, kuten myös näkyvän ja näkymättömän valon aallonpituuksia.



Kuva 8 Valon aallonpituuksia. Lähde: Nasa, 2017

Tässä työssä käytetyn laserin optinen intensiteetti voidaan laskea yksinkertaisella kaavalla:

Kaava 2 Optinen intensiteetti. Lähde: Paschotta, 2017

$$I = \frac{P}{A}$$

Taulukko 2 Kaavan selitteet

$I =$	Laserin optinen intensiteetti
$P =$	Laserin teho watteina
$A =$	Kokonaispinta-ala, jolle lasersäde kohdistetaan

Optista intensiteettiä voidaan siis kasvattaa joko kasvattamalla laserin ulostuottamaa tehoa, tai pienentämällä pinta-ala jolle lasersäde kohdistetaan. Pinta-ala pienentämällä pienitehoisillakin lasereilla saadaan tarpeeksi intensiteettiä jotta niitä voidaan käyttää esimerkiksi erilaisten materiaalien leikkaamisen, tai jopa lääketieteellisiin sovelluksiin.

5 KVALIFIOINNIN SUORITUS

Analyysikasettien laadunvarmistusprosessin tehostamiseksi Radiometer päätti hankkia uudet analyysikasettien läpäisyvoimaa testaavat laitteet. Johdannossa mainitun tutkimuksen mukaan (Macken, "Background of the invention", 1987) hiilidioksidilaserin teho saattaa heiketä vuosien varrella hiilidioksidin osin hajotessa. Laserin tehon heikentyminen voi myös johtua siitä, että laserin kaasukammio ei ole täysin tiivis, ja esimerkiksi helium-molekyylien pienen koon johdosta ne voivat diffusoitua kaasukammion seinien läpi (Hampel, s. 256-268) , jolloin sen toimintaan tarvittavat kaasut pääsevät ajan myötä haihtumaan kammioista. Näin kaasuseosten suhteiden (N, He, CO₂) muuttuessa myös laserin ulostuottama teho voi muuttua.

Mikäli analyysikasettien laseroinnit ovat heikkoja, on riski että analyysit viivästyvät AQT90 FLEX-laitteen maksimityöntövoiman ylittyessä, jolloin se ei jaksakaan ulostyöntää analyysikuppia kasetista. Tämä voi aiheuttaa laitteessa myös muita ongelmia, mm. laitteeseen saattaa kulkeutua laminaatin palasia jos laminaatti repeää huonosti.

5.1 FAT-testi

Ennen kvalifiointia uusille läpäisyvoimatestereille tehtiin FAT-testi, joka sisälsi eräiden laitteiden toimintojen testaamista, mutta tärkeimpänä olivat kasettien- sekä laminaattien voimatestit. FAT-testissä saatujen kasettien- ja laminaattien läpäisyvoimatulosten perusteella saatiin läpäisyvoimalaitteille asetettua voimaraajat kummankin laitteen OQ-testejä varten. Näiden voimaraajojen toimivuutta testattiin alustavasti eri voima-alueilla eri laserin tehoilla laseroiduilla analyysikaseteilla jo FAT-testin aikana.

Testi suoritettiin valmistajan toimesta Radiometer Turun ohjeiden mukaisesti ennen laitteiston luovutusta Radiometer Turulle.

Laitteiden Radiometer Turulle luovutuksen jälkeen niille tehtiin vielä FAT-testin kaltainen SAT-testi laitteen toimintojen testaamiseksi.

5.2 Kvalifiointisuunnitelma

FAT-testin jälkeen kummallekin läpäisyvoimatesterille tuli tehdä oma, yksilöllinen suunnitelmansa. Valtaosa testeistä oli samoja kummankin testerin osalta, mutta eroja oli kasetin ja laminaatin fyysisten eroavaisuuksien johdosta mekaniikkayrityksen suunnittelemissa laminaatti- ja kasettiratoja koskevilla testeillä.

Kvalifiointisuunnitelma tehtiin yrityksen laatujohtajien mukaisesti, joka perustuu ISO 13485:een sekä sen lisäksi yrityksen sisäisiin dokumentteihin.

Kvalifiointisuunnitelmaa tehdessä tuli harkita mitä testejä IQ:ssa sekä OQ:ssa tehdään, jotta laitteiden asennus, dokumentointi, toiminnot sekä turvajärjestelmät tuli tarkastettua.

Suunnitelmaa tehdessä huomioitiin myös mitä riskejä kvalifioinnissa on, esimerkkinä kvalifioinnin hylkääminen, tai laitteen toimimattomuus. Itse kvalifioinnin tuli mitigoida suunnitelmassa mainitut riskit.

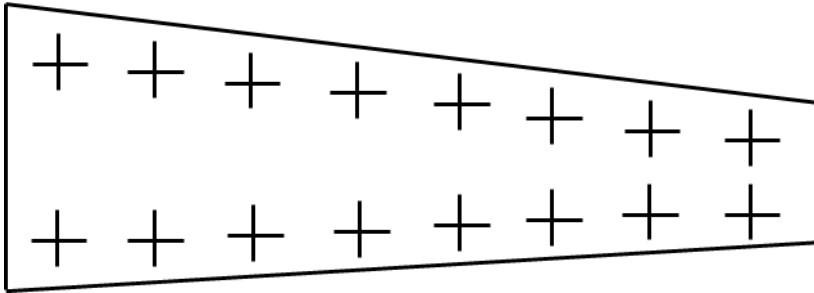
Kvalifiointisuunnitelmaa tehdessä huomiota kiinnitettiin läpäisyvoimatesterien pääasiallisen toiminnan testaamiseen; analyysikasettien sekä laminaattien läpäisyvoiman testaamiseen. Testejä varten analyysikasetteja ja laminaatteja laseroitiin erilaisilla laserin tehoilla, jotta testerien toiminta pystyttiin testaamaan eri voima-alueilla.

5.2.1 Analyysikasettien laserointi

Tässä työssä käytetyt analyysikasetit on koottu kuvan 2 mukaisesti.

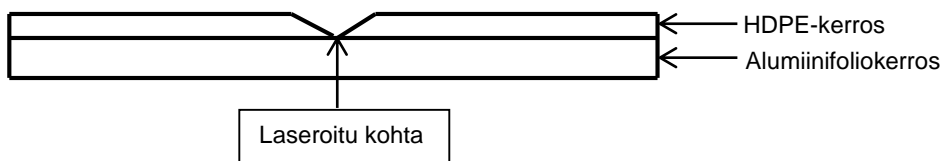
Vain alapuolisen laminaatin analyysikuppienpuoleinen pinta laseroidaan. Tämä tehdään ennen kuin se lämpökäsittellään ilmatiiviisti kasettiin kiinni.

Laminaatin laseroidut rastit on tehty kohdistamalla lyhytaikainen lasersäde laminaatin päällä olevalle HDPE-kerrokselle. Laseria liikutetaan n. 5 mm:n matkan horisontaalisesti sekä vertikaalisesti rastin muodostamiseksi. Laserin lämmön ansiosta HDPE-kerros sulaa helpottaen ulostyönnettävän kupin läpäisyä laminaatin läpi. Analyysikasetissa on 16 analyysikuppia, ja jokaisen kupin kohdalta laminaattiin on laseroitu rastit kuvan 9 osoittamalla tavalla:



Kuva 9 Laminaatin laserointi, kuva ylhäältäpäin

Sivuleikkaus laminaatin laserointikohdasta osoitettu kuvassa 10, ei mittakaavassa:



Kuva 10 Laminaatin sivuleikkaus

5.2.2 Kvalifiointia varten laseroidut kasetit

Laseroinnin teho vaikuttaa laserointikohdan leveyteen sekä syvyyteen. Läpäisyvoimatesterin kvalifiointia varten valmistettiin erilaisilla laserin tehoilla laseroituja analysikasetteja, jotka on esitelty taulukossa 3.

Taulukko 3 Erikoisvalmisteiset kasetit kvalifiointia varten

Näytekasetti 1
Näytekasetti 2
Näytekasetti 3
Näytekasetti 4 (tuplalaseroitu)
Normaali kasetti

Läpäisyvoimatesterin voimamittarin toimintoihin kuuluu raja-arvon mukaan PASS/FAIL-tuloksen antaminen. Voimamittariin pystyttiin määrittämään PASS/FAIL-raja-arvo (voimaraja) Newtonina, ja tässä kvalifioinnissa haluttiin testata tämän rajan toimivuus FAIL-indikoinnin suhteen raja-arvon ylittyessä. Raja-arvon ylittyessä laitteen tulisi indikoida FAIL-tulos sekä valo- että äänimerkillä, ja ylläolevien erilaisesti laseroitujen kasettien avulla tätä toimintoa pystyttiin testaamaan eri voima-alueilla.

5.2.3 Kvalifiointia varten laseroidut laminaatit

Myös pelkät analyysikasetin pohjana toimivat laminaatit testattiin laminaatin läpäisyvoimatesterillä. Laite on identtinen, ja toimii identtisesti kasetin läpäisyvoimatesterin kanssa, lukuunottamatta mekaniikkayrityksen rakentamaa rataa, johon kasetti tai laminaatti (riippuen laitteesta) kiinnitetään testin ajaksi.

Myös valmistetut eri näytelaminaatit valmistettiin samoilla laserin tehoilla kuin taulukossa 3 kuvatut näytekasetit. Eri laminaatit on kuvattu taulukossa 4.

Taulukko 4 Erikoisvalmisteiset näytelaminaatit

Näytelaminaatti 1
Näytelaminaatti 2
Näytelaminaatti 3
Näytelaminaatti 4 (tuplalaseroitu)
Normaali kasetti

5.3 IQ

Asennuskvalifioinnissa noudatettiin suurelta osin URS:a, mutta sen lisäksi laitteen dokumentointi, oikea asennus sekä laitteen toiminnan kannalta välttämättömien komponenttien läsnäolo tarkistettiin.

Kvalifiointitestit oli koottu erilliselle lomakkeelle, joka sisälsi testattavan kohteen, testin suoritustavan, hyväksymiskriteerit sekä tuloksen tallentamiseen tarkoitetun rivin. Myös huomiokenttä tarvittiin osoittamaan, miten hyväksymiskriteerit on varmennettu ja mistä ne voidaan tarkistaa. Asennuskvalifioinnin tulokset on esitetty liitteessä 1.

5.4 OQ

Toiminnallisessa kvalifioinnissa testattiin laitteen toimintojen toimivuus, kuten myös laitteen toimivuus käyttötarkoituksessaan. Sen lisäksi laitteen turvajärjestelmät sekä laminaatti-/kasettiradan valmistuslaatu testattiin.

Kvalifiointitestit oli koottu erilliselle lomakkeelle, joka sisälsi testattavan kohteen, testin suoritustavan, hyväksymiskriteerit sekä tuloksen tallentamiseen tarkoitettua riviä. Myös huomiokenttä tarvittiin osoittamaan, miten hyväksymiskriteerit on varmennettu ja mistä ne voidaan tarkistaa. Toiminnan kvalifioinnin tulokset on esitetty liitteessä 2.

5.5 PQ

Suorituskyvyn kvalifiointia ei tehty vielä tässä vaiheessa kvalifiointia, sillä se suoritetaan laitteelle tehtävän erillisen prosessivalidoinninyhteydessä myöhemmin. Sen lisäksi jokainen kupin ulostyöntö on oma yksittäinen tapahtumansa, joten erillisiä ulostyöntöjä ei voi verrata toisiinsa.

5.6 Kvalifiointiraportti

Kun sekä IQ- että OQ-testit oli suoritettu hyväksytysti, kvalifioinnista tehtiin yrityksen laatujärjestelmän mukainen kvalifiointiraportti. Vasta raportin hyväksymisen jälkeen kvalifiointi voitiin hyväksyä.

Raporttiin kirjattiin kaikki kvalifioinnin aikana saadut tulokset hyväksymiskriteereineen, sekä miten hyväksymiskriteerit saatiin todennettua (esim. dokumentoinnin, testin tai mittauksen avulla). Tulokset kirjattiin kvalifiointisuunnitelman aikana luoduille erillisille liitteille, jotka sisälsivät IQ:n sekä OQ:n kaikki suoritettavat testit.

Kvalifioinnin tulosten lisäksi raporttiin koottiin harkinnat siitä, miten suunnitelmassa mainitut riskit saatiin mitigoitua.

6 KVALIFIOINNIN TULOKSET

FAT-testi suoritettiin hyväksytysti valmistajan tiloissa, ja sen hyväksymisen jälkeen läpäisyvoimatestereitä voitiin alkaa kvalifioimaan. Sekä laminaatin- että kasetinläpäisyvoimatesterin asennuskvalifiointi (IQ) suoritettiin hyväksytysti. Asennuskvalifioinnin hyväksymisen jälkeen kummankin laitteen toiminnan kvalifiointi (OQ) suoritettiin hyväksytysti. Kvalifiointiraporttien hyväksynnän jälkeen kvalifioinnit hyväksyttiin kummankin laitteen osalta.

6.1 Voimatulokset

Eri laserin tehoilla (taulukko 3) laseroitujen kasettien voimatuloksia vertaillaan normaalien, käyttöön hyväksytyjen, analyysikasettien sekä laminaattien voimatuloksiin.

Erilaisilla laseroitujen näytekasettien sekä -laminaattien voimatuloksia käytettiin toteamaan läpäisyvoimatesterien PASS/FAIL-voimaranjan toiminnan todentamiseen. Sen lisäksi voimatuloksista saatiin suuntaa antavaa tietoa kuinka laserointiin käytetty laserteho vaikuttaa voimatuloksiin.

6.1.1 Kasettitesterin FAT-testin voimatulokset

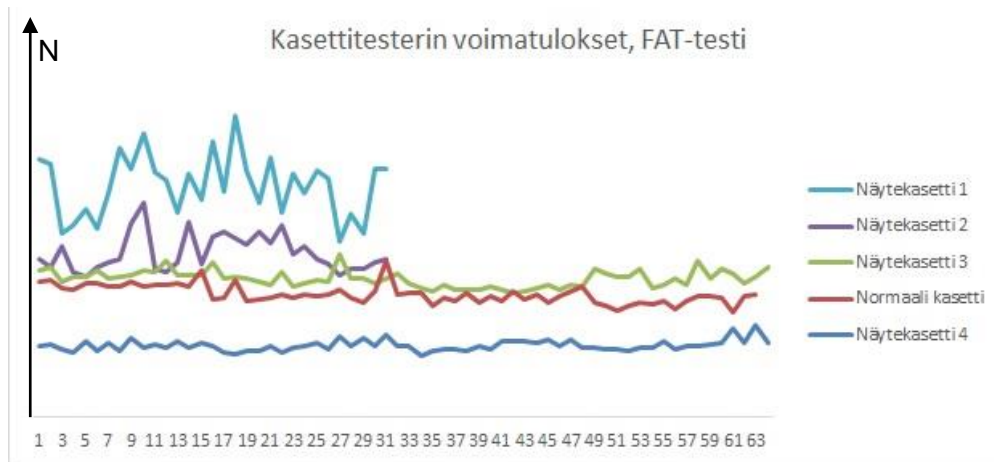
Ennen kvalifiointia testereille tehtiin FAT-testit, joiden aikana jokaisesta testejä varten laseroiduista analyysikasettityypistä työntövoima testattiin 64 kupista, paitsi näytekaseteist 1 ja 2 vain 32 kupista.

Näytekasettien 1 ja 2 voimatuloksissa on enemmän hajontaa muihin kasetteihin verrattuna, mutta 2:n tulokset ovat hyvin lähellä näytekasetti 3:n tuloksia.

Näytekasetti 3:n voimatulokset ovat keskimääräisesti suuremmat kuin normaalin kasetin, vaikka muutama poikkeava tuloskin on.

Näytekasetti 4:n (tuplalaseroitu) voimatulokset ovat odotusten mukaisesti selvästi pienemmät muihin kasetteihin verrattuna.

Kasettitesterin FAT-testin voimatulokset, jotka suoritettiin ennen kvalifointia kvalifointirajojen ja voima-alueiden saamiseksi, on esitetty kuvassa 11.



Kuva 11 Kasettitesterin FAT-testin voimatulokset

6.1.2 Kasettitesterin kvalifioinnin voimatulokset

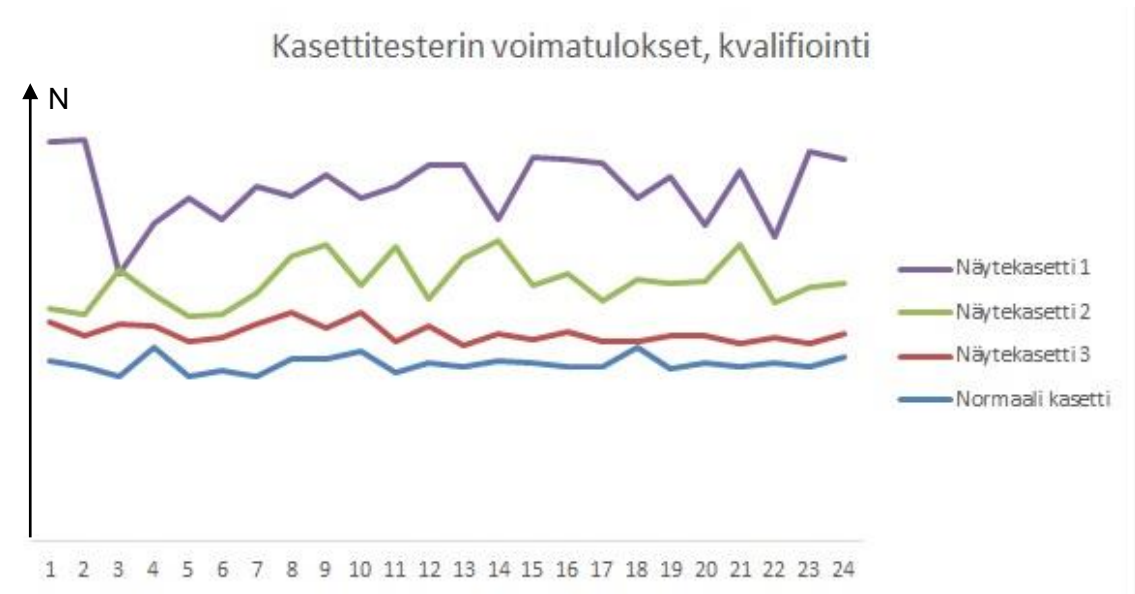
Kvalifioinnin aikana jokaisesta testejä varten laseroiduista analyysikasettityypistä, lukuunottamatta tuplalaseroitua näytekasettia, työntövoima testattiin 24:stä kupista.

Näytekasetti 1:n voimatuloksien hajonta oli hyvin suurta, ja voimatulokset olivat selkeästi korkeampia muihin kasetteihin verrattuna.

Näytekasetti 2:n hajonta ei ollut aivan yhtä voimakasta kuin näytekasetti 1:n, mutta eroa oli selkeästi vertailuna käytettävään normaaliin kasettiin.

Näytekasetti 3:n olivat tuloksellisesti hyvin lähellä normaalia kasettia, mutta ero on silti havaittavissa.

Kasettitesterin kvalifioinnissa suoritettujen voimatestien tulokset on esitetty kuvassa 12.



Kuva 12 Kasettitesterin kvalifioinnin aikana suoritettujen voimatestien tulokset

6.1.3 Laminaattitesterin FAT-testin voimatulokset

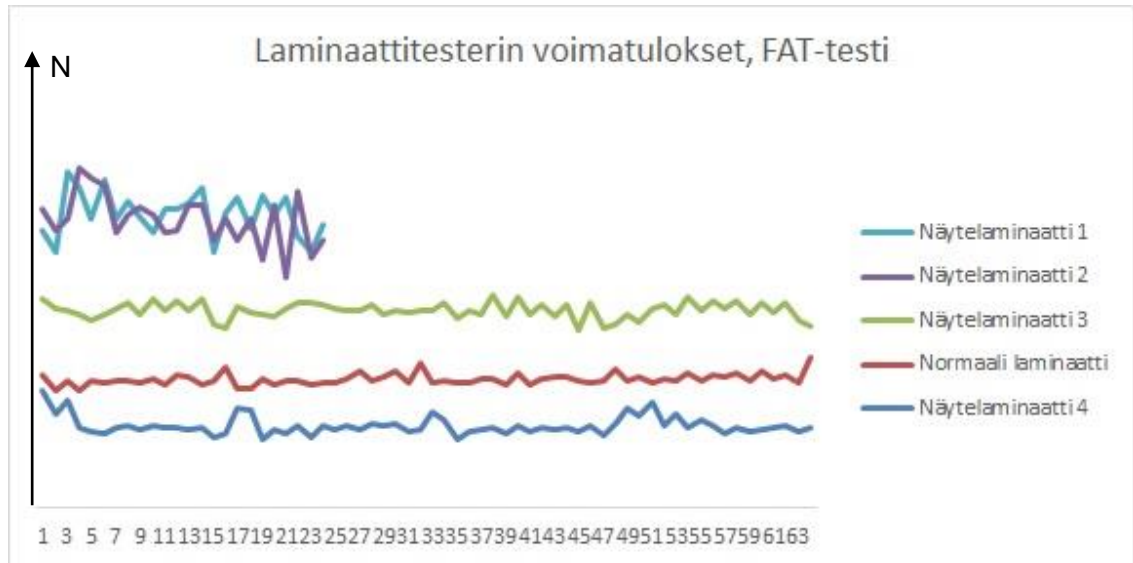
Ennen kvalifointia testereille tehtiin FAT-testit, joiden aikana jokaisesta testejä varten laseroiduista laminaattityypistä työntövoima testattiin 64 kuppikohdasta, paitsi näytelaminaateista 1 sekä 2 vain 32 kuppikohdasta.

Näytelaminaattien 1 ja 2 voimatulokset ovat hyvin samankaltaiset, ja niissä on enemmän hajontaa muihin laminaatteihin verrattuna. Myös niiden voimatulokset eroavat suuruudellaan muista selkeästi.

Näytelaminaatti 3:n voimatulokset ovat havaittavasti suuremmat kuin normaalin laminaatin.

Näytelaminaatti 4:n (tuplasti laseroitu) voimatulokset ovat odotusten mukaisesti selvästi pienemmät muihin kasetteihin verrattuna. Jokaisen laminaatin parin ensimmäisen kuppipaikan voimatulosta, jotka ovat laminaatin kapeassa päädyssä, ovat jonkin verran suurempia loppujen kuppipaikkojen tuloksiin verrattuna.

Laminaattitesterin FAT-testin voimatulokset on esitetty kuvassa 13.



Kuva 13 Laminaattitesterin FAT-testien tulokset

6.1.4 Laminaattitesterin kvalifioinnin voimatulokset

Kvalifioinnin aikana jokaisesta testejä varten laseroiduista laminaattityypistä, lukuunottamatta tuplalaseroitua näytelaminaattia, työntövoima testattiin 24:stä kuppipaikasta.

Näytelaminaattien 1 ja 2 tulokset olivat hyvin samankaltaiset.

Näytelaminaatti 3:n voimatulokset olivat lähempänä näytelaminaatti 2:n tuloksia kuin vertailuna käytettävän normaalin laminaatin tuloksia.

Laminaattitesterin kvalifioinnissa suoritettujen voimatestien tulokset on esitetty kuvassa 14.



Kuva 14 Kasettitesterin kvalifioinnin aikana suoritettujen voimatestien tulokset

6.2 Yhteenveto

Läpäisyvoimatesterien kvalifiointivaiheet, IQ sekä OQ saatiin suoritettua hyväksytysti, ja kvalifioinnin perusteella voitiin todeta laadunvarmistuslaitteiston toimivan käyttötarkoituksessaan, laminaattien ja kasettien läpäisyvoiman mittaamisessa.

Jatkotoimenpiteinä läpäisyvoimatesterit tullaan validoimaan osaksi kasettien laadunvarmistusprosessia. Ensiksi laitteilla tulisi tehdä laminaateille sekä kaseteille karakterisointitestit. Karakterisoinnin avulla saadaan selville, minkälaisella voima-alueella normaalien, tuotantoonhyväksytyjen laminaattien ja kasettien läpäisyvoimat ovat. Karakterisoinnin perusteella laitteet voidaan validoida sille voima-alueelle, joilla niitä tullaan käyttämään.

LÄHTEET

- Byrnard A. Sandberg, H. 2007. Reagent cup device, <https://www.google.com/patents/EP1970711A1>
- Food and Drug Administration. 2011. Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070336.pdf>
- Hagan, A. K. Zuchner, T. 2011. Lanthanide-based time-resolved luminescence immunoassays, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3102841/>
- Hampel, Clifford A. (1968). The Encyclopedia of the Chemical Elements.
- Huber, L. 2009. Analytical Instrument Qualification and System Validation <http://www.agilent.com/cs/library/primers/Public/5990-3288EN.pdf>
- Kortela, A. 2016. Johanna Hankala hallitsee reagenssit. Viitattu 18.10.2017 <http://www.turkusciencepark.com/fi/spark-uitiset/1428/johanna-hankala-hallitsee-reagenssit/>
- LABAUTOPEDIA, 2012. Factory Acceptance Testing, viitattu 15.9.2017 [http://www.labautopedia.org/mw/Factory_Acceptance_Testing_\(FAT\)](http://www.labautopedia.org/mw/Factory_Acceptance_Testing_(FAT))
- Macken, J. A. 1987. Discharge driven gold catalyst with application to a CO₂ laser <https://www.google.com/patents/US4756000>
- McDowall, R. D. 2005. Validation of chromatography data systems. <https://www.google.fi/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0ahUKEwi4icr-14TXAhUHP5oKHefVA5YQFgg0MAI&url=http%3A%2F%2Fwww.springer.com%2Fcd%2Fcontent%2Fdocument%2Fcd%2Fdownloadaddocument%2F9780854049691-c7.pdf%3FSGWID%3D0-0-45-148241-p49644019&usq=AOvVaw1fibi9NPf9jZpso4Pyp8fJ>
- Monge Sepúlveda K. Y. 2015. Equipment Qualification Fit for Intended Use. Viitattu 15.9.2017 http://www.cbinet.com/sites/default/files/files/Session37_Monge_Karem_pres.pdf
- NASA. 2017. Wavelengths for colors. Viitattu 20.7.2017 https://science-edu.larc.nasa.gov/EDDOCS/Wavelengths_for_Colors.html
- Paschotta, R. 2016. Optical intensity. Viitattu 20.5.2017 https://www.rp-photonics.com/optical_intensity.html
- Paschotta, R: 2017. CO₂ lasers. Viitattu 16.10.2017 https://www.rp-photonics.com/co2_lasers.html
- Patel C.K.N. 1964. Continuous-Wave Laser Action on Vibrational-Rotational Transitions of CO₂ <https://journals.aps.org/pr/pdf/10.1103/PhysRev.136.A1187>
- PV Education. 2017. Energy of Photon. Viitattu 15.9.2017 <http://www.pveducation.org/pvcdrom/properties-of-sunlight/energy-of-photon>
- Radiometer. 2017. AQT90 FLEX immunoassay analyzer. Viitattu 20.5.2017 <https://www.radiometer.com/en/products/immunoassay-testing/aqt90-flex-immunoassay-analyzer>

- Radiometer. 2017. Key facts. Viitattu 15.10.2017
<https://www.radiometer.com/en/about-radiometer/key-facts>
- Radiometer. 2017. POC testing solutions for ED. Viitattu 15.10.2017
<https://www.radiometer.com/en/clinical-settings/emergency-department/poc-testing-solutions-for-ed>
- Rosendale, D. M. 1990. Validation of Pharmaceutical Process Equipment.
<https://docuri.com/downloadFile/59c1dc03f581710b286869e8>
- RS Calibration. 2015. What is IQ OQ PQ. Viitattu 20.7.2017
<http://www.rscal.com/what-is-iq-oq-pq/>
- Turku Science park. 2010. Non-confidential information on diagnostics in BioTurku. Viitattu 18.10.2017
http://www.turkusciencepark.com/media/uploads/diagnostics_non-conf_june_2010.pdf
- Unites States Pharmacopeia. 2008. Analytical Instrument Qualification. Viitattu 17.10.2017
http://www.uspbpep.com/usp31/v31261/usp31nf26s1_c1058.asp