

Ida Snicker

Paineenkestolaitteen suunnittelu, hankinta ja käyttöönotto

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Insinööri (AMK)

Kemiantekniikka

Opinnäytetyö

14.4.2014

Tekijä Otsikko	Ida Snicker Paineenkestolaitteen suunnittelu, hankinta ja käyttöönotto
Sivumäärä Aika	33 sivua + 14 liitettä 14.4.2014
Tutkinto	Insinööri (AMK)
Koulutusohjelma	Kemiantekniikka
Suuntautumisvaihtoehto	Prosessien suunnittelu ja käyttö
Ohjaajat	Lehtori Esa Toukoniitty, Metropolia Ammattikorkeakoulu QC Spesialisti Sari Alho-Richmond, Orion Oyj
<p>Työn tarkoituksena oli suunnitella, hankkia ja käyttöönottaa paineenkeston testauslaite, joka soveltuu Orionin Kemiallisen laadunvalvonnan Pakkaustekniselle osastolle injektio- pullojen paineentestaukseen.</p> <p>Laitteen hankinnassa noudatettiin Orionin laitteen hankintaohjeistusta. Ohjeistuksen mukaan laitteen hankintaan kuuluu laitteen määrittely, suunnittelu, hankinta, asennus, testaus ja käyttöönotto sekä niihin vaadittava dokumentaatio.</p> <p>Paineenkestolaitteen suunnittelussa ja testauksessa huomioitiin International Standard ISO 7458:n vaatimukset, Orionin yleiset vaatimukset laitteen turvallisuudelle sekä laatu- vaatimuksille ja osaston vaatimus laitteen kapasiteetille.</p> <p>Paineenkestolaitteen testauksessa kaikki testit suoritettiin hyväksytysti, eikä laitteeseen jäänyt vikoja tai puutteita. Vaadittavat dokumentaatiot on laadittu, joten laite pystyttiin hyväksymään käyttöön.</p>	
Avainsanat	Paineenkestolaite, Orion, International Standard ISO 7458

Author(s) Title Number of Pages Date	Ida Snicker Pressure resistance device design, purchasing and commissioning 33 pages + 14 appendices 14 April 2014
Degree	Bachelor of Engineer
Degree Programme	Chemical Engineering
Specialisation option	Process Design and Operation
Instructor(s)	Esa Toukoniitty, Senior Lecturer, Helsinki Metropolia University of Applied Sciences Sari Alho-Richmond, QC Specialist, Orion Corporation
<p>The scope of this project was designing, purchasing and commissioning a pressure resistance device for Orion Corporation's Department for Packaging Material's at the quality control laboratory for the pressure testing of injection vials.</p> <p>The purchase of the device was completed in accordance to Orion Corporation's acquisition guidance. Following the guidance the work was carried out and documented in several steps: compiling specification, design, acquisition, FAT, SAT which included required checking and testing.</p> <p>In the design and testing of the pressure resistance device International Standard ISO 7458, Orion's general requirements of device safety and quality as well as Chemical Quality Control's requirements of device capacity were taken into account.</p> <p>The testing of the device was successful and the required documentation was prepared without deficiencies, the device can be accepted for use.</p>	
Keywords	Pressure resistance device, Orion, International Standard ISO 7458

Sisällys

1	Johdanto	1
2	Orion Oyj	1
3	Injektio tuotanto	3
4	Laadunvalvonta	3
4.1	Laadunvarmistus	4
4.2	Kemiallinen laadunvalvonta (CQC)	4
5	Analyysilaitteen elinkaaren kuvaus	6
6	Orionin laitehankintamenettelyn kuvaus	7
6.1	Laitetarve	7
6.2	Käyttäjävaatimus ja GxP-riskiluokitus	7
6.3	Kilpailutus	8
6.4	Toimittajan valinta	9
6.5	Investointisuunnitelma	9
6.6	Laitteen tilaus	10
6.7	Validointisuunnitelma	10
6.8	Laitteen asennus	10
6.9	Laitteen validointi	10
6.9.1	Suunnittelun tarkastus (DQ)	11
6.9.2	Laitetoimittajalla suoritettavat testaukset (FAT)	11
6.9.3	Asiakkaalla suoritettavat testaukset (SAT)	12
6.9.4	CS-validointi	12
6.10	Validointiraportti	12
6.11	Laitteen käyttöönhyväksyntä	13
6.11.1	Väliaikainen käyttöönhyväksyntä	13
6.11.2	Lopullinen käyttöönhyväksyntä	14
7	Laitteen ylläpidon kuvaus Orionilla	14
7.1	Muutosten hallinta	14
7.2	Vikatutkimus	14
8	Paineenkestolaitteen hankinta	16
8.1	Laitetarve	16

8.1.1	Vanha laite	17
8.1.2	Uusi laite	19
8.2	Käyttäjävaatimus	20
8.3	Kilpailutus ja toimittajan valinta	20
8.4	Investointisuunnitelma	21
8.5	Laitteen tilaus	22
9	Uusi paineenkestolaite	22
9.1	Rakenne	22
9.2	Toimintaperiaate	23
9.3	Asennus	25
10	Paineenkestolaitteen validointi	25
10.1	Validointisuunnitelma	25
10.2	Laitteen validoinnin toteutus	25
10.2.1	Toimittajalla suoritettavat testaukset (FAT)	25
10.2.2	Asiakkaalla suoritettavat testaukset (SAT)	26
10.3	Validointiraportti	27
11	Paineenkestolaitteen käyttöönotto	28
11.1	Turvallisuuden arviointi	28
11.2	Ennakkohuoltosuunnitelma	28
11.3	Käyttöspesifikaatio	28
11.4	Käyttöohje	28
11.5	Käyttäjien koulutus	29
11.6	Käyttöönhyväksyntä	29
12	Yhteenveto	29
	Lähteet	30
	Liitteet	
	Liite 1. International Standard ISO 7458	
	Liite 2. Käyttäjävaatimus	
	Liite 3. Tarjous	
	Liite 4. Investointisuunnitelma	
	Liite 5. Laitteen pääpiirustukset	
	Liite 6. Validointisuunnitelma	
	Liite 7. FAT-testaus	
	Liite 8. SAT-testaus	

- Liite 9. Validointiraportti
- Liite 10. Turvallisuuden arviointi
- Liite 11. Ennakkohuoltosuunnitelma
- Liite 12. Käyttöspesifikaatio
- Liite 13. Käyttöohje
- Liite 14. Laitteen käyttöön hyväksyntä

Lyhenteet ja määritelmät

Alkuperäislääke	Patenttisuojattu lääke.
CA	<i>Corrective Actions</i> . Korjaavat toimenpiteet.
CE-merkintä	<i>Conformité Européenne</i> . Valmistajan ilmoitus siitä, että tuote täyttää sitä koskevat Euroopan unionin turvallisuusvaatimukset.
CQC	<i>Chemical Quality Control</i> . Kemiallinen laadunvalvonta.
CRO	<i>Contracting Research Organization</i> . Sopimustutkimusten ulkoistettu tuottaja, joka tuottaa tutkimuspalveluita lääke- ja bioteknologia teollisuudessa toimiville yrityksille ulkoistusso- pimuksen mukaisesti.
CS-validointi	<i>Computer System Validation</i> . Laitevalidoinnin lisäksi tehtävä validointi ohjelmistolle tai järjestelmälle.
DQ	<i>Design qualification</i> . Suunnittelun tarkastus eli suunnittelun kvalifiointi on yksi validoinnin vaiheista.
Easyhaler	Orionin kehittämä kuivajauheiden tuoteperhe, jossa inno- vaationa annostelulaite astman ja keuhkohtaumataudin lääkkeille.
ERP	<i>Enterprise Resource Planning</i> . Toiminnanohjausjärjestelmä.
Evaluointi	Arvio tai tarkastelu, tulee englannin kielen sanasta evaluati- on.
FAT	<i>Factory Acceptance Test</i> . Laitetoimittajalla suoritettavat tes- taukset ennen laitteen toimitusta asiakkaalle.

Firmware	Laiteohjelma on laitteeseen kiinteästi liittyvä valmisohjelma, joka on pysyvästi talletettu laitteen osaksi. Laiteohjelma sekä ohjattava laite muodostavat sulautetun järjestelmän.
Geneerinen valmiste	Patenttivapaa lääke.
GLP	<i>Good Laboratory Practice</i> . Laboratorion hyvät toimintatavat.
GMP	<i>Good Manufacturing Practice</i> . Lääkkeiden hyvät tuotantotavat.
GxP	<i>Good x Practice</i> . Hyvät x-tavat. Yleislyhenne, joka viittaa yleisesti hyviin toimintatapoihin lääke- ja elintarviketeollisuudessa. Sisältää muun muassa GMP:n ja GLP:n.
GxP-kriittisyys/-tieto	Kuvaa arvioitavan kohteen vaikutusta laatuun ja lääketurvallisuuteen.
Injektiopullo eli vial	Injektiotuotteissa käytettävä lasinen primääripakkaus/-pullo, joka suljetaan kumitulpalla ja alumiinikapselilla.
IQ	<i>Installation qualification</i> . Asennustarkastus on yksi kvalifioinnin vaiheista.
Kalibrointi	Mittalaitteen näyttämän vertaaminen jäljitettäviin kansallisiin ja kansainvälisiin mittastandardeihin.
Konfiguroitu valmisohjelmisto	Valmisohjelmisto, jonka toiminnallisuus voidaan sovittaa vastaamaan käyttäjien tarpeita käyttäen järjestelmään kuuluvia valmiita komponentteja ja toimintoja.
Kvalifiointi	Yksi validoinnin vaiheista. Kvalifiointivaiheessa kvalifiointitarkastuksin ja -testauksin varmistetaan tarkastettavan ja testattavan kohteen vaatimusten mukaisuus.

OQ	<i>Operational qualification.</i> Toiminnallinen testaus on yksi kvalifioinnin vaiheista.
PA	<i>Preventive Actions.</i> Ehkäisevät toimenpiteet.
Pateo	Orionin Kemiallisen laadunvalvonnan Pakkaustekninen osaston kutsumanimi. Osastolla analysoidaan pakkausmateriaalit.
POM-muovi	Polyoxymethylene. Polyoksimetyyleeni (POM) on luja, kova ja jäykkä ja iskunkestävä muovi. Käytetään korvaamaan metalleja erilaisissa koneen osissa. [http://www.industrialpp.fi/datafiles/userfiles/File/Fluorotech/Tuotteet/Tekniset_muovit_17.pdf]
PQ	<i>Performance qualification.</i> Suorituskyvyn testaus on yksi kvalifioinnin vaiheista.
QA	<i>Quality Assurance.</i> Laadunvarmistus.
QC	<i>Quality Control.</i> Laadunvalvonta.
QM	<i>Quality Management.</i> Laatutoiminnot.
Räätälöity laite	Asiakkaan tarpeisiin suunniteltu ja rakennettu laite.
SAT	<i>Site Acceptance Test.</i> SAT-testauksella tarkoitetaan laitteen käyttäjän asennuksen jälkeen suoritettavia testauksia.
SOP	<i>Standard Operation Procedure.</i> Toimintaohje.
Spesifikaatio	Vaatimuksia asettava täsmällinen kuvaus teknisestä laitteesta tai laitteistosta.

Vaatimustenmukaisuusvakuutus

Asiakirja, jossa valmistaja tai sen valtuuttama edustaja Euroopan talousalueella ilmoittaa, että tuote täyttää kaikki siihen sovellettavien direktiivien vaatimukset.

Validointi

Suunnitelmallinen ja dokumentoitu menettely, jolla osoitetaan, että erikseen määritelty prosessi, järjestelmä tai laite tuottaa toistettavasti etukäteen määriteltyjen vaatimusten mukaisen tuloksen.

Valmisohjelmisto

Ohjelmisto, joka ei sisällä asiakaskohtaisesti räätälöityjä osuuksia. Konfigurointi rajoittuu perusparametreihin, joilla ohjelmisto sovitetaan käyttöympäristöön.

Välinehuolto

Orionin laboratorion toiminto, joka vastaa laboratoriovälineiden puhdistuksesta.

1 Johdanto

Työn tarkoituksena on suunnitella, hankkia ja käyttöönottaa paineenkeston testauslaite, joka soveltuu Orionin Kemiallisen laadunvalvonnan Pakkaustekniselle osastolle injektioipullojen paineenkeston testaukseen. Orionilla laite nimettiin paineenkestolaitteeksi, joten insinööriyössä käytetään laitteesta nimitystä paineenkestolaite.

Laitteen hankinnassa noudatetaan Orionin laitteen hankintaohjeistusta. Ohjeistuksen mukaan laitteen hankintaan kuuluu laitteen määrittely, suunnittelu, hankinta, asennus, testaus ja käyttöönotto sekä niihin vaadittava dokumentaatio.

Paineenkestolaitteen suunnittelussa ja testauksessa on huomioitava International Standard ISO 7458:n vaatimukset. Suunnittelussa ja testauksessa on otettava myös huomioon Orionin yleiset vaatimukset laitteen turvallisuudelle ja laatuvaatimuksille sekä osaston vaatimus laitteen kapasiteetille.

2 Orion Oyj

Orion Oyj on innovatiivinen eurooppalainen lääke- ja diagnostiikkayritys, joka keskittyy liiketoiminnassaan lääkehoitojen ja diagnostisten testien tuottamiseen ja kehittämiseen globaaleille markkinoille. Orion kehittää, valmistaa ja markkinoi ihmis- ja eläinlääkkeitä, lääkkeiden vaikuttavia aineita sekä diagnostisia testejä.

Orion Oyj on perustettu vuonna 1917. Orionin lääkevalmistetehtaat sijaitsevat Espoossa, Turussa, Kuopiossa ja Salossa sekä konsernin Fermionin lääkeainetehtaat Espoossa, Hangossa ja Oulussa. Diagnostisia testejä valmistava Orion Diagnostica sijaitsee Espoossa.

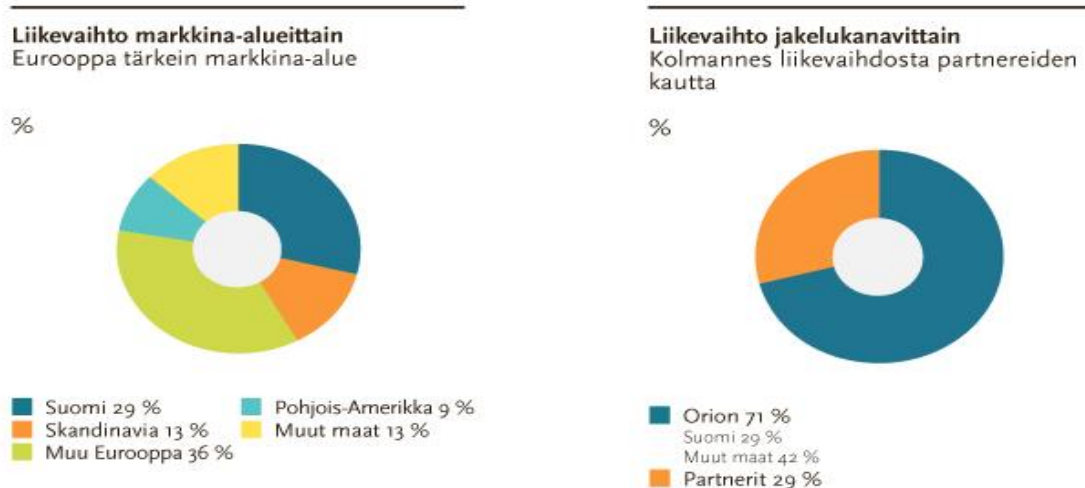
Kuluttajille Orion näyttäytyy resepti- ja itsehoitovalmisteiden tuottajana sekä ihmisille että eläimille. Lisäksi asiakaspiiriin kuuluu sairaanhoidon ja terveydenhuollon palveluntuottajat ja ammattilaiset, mukaan lukien erikois- ja yleislääkärit, eläinlääkärit, apteekit, sairaalat, terveyskeskukset, lääkäriasemat ja laboratoriot.

Orionin tutkimustyön tavoitteena on tuoda uusia, innovatiivisia patenttisuojattuja alkuperäislääkkeitä kansainvälisille markkinoille. Orionin lääketutkimus on suunnattu neljälle terapia-alueelle: keskushermostosairauksiin, syöpäsairauksiin, tehohoitoon sekä Easyhaler-keuhkolääkkeisiin. [1.] Orionilla on monipuolinen valikoima myös geneerisiä reseptivalmisteita ja eläinlääkkeitä.

Fermion valmistaa lääkeaineita sekä Orionin lääketuotantoon että muille lääkeyhtiöille [2]. Orion Diagnostican valmistamia diagnostisia testejä myydään eri puolilla maailmaa taudinmääritykseen ja hoidon seurantaan [3].

Joka kolmas suomalaisista apteekeista lähtevä pakkaus on Orionin valmiste. Myynniltään suurin lääkeryhmä Orionin tuotteistossa ovat Parkinsonin taudin hoidossa käytettävät entakaponepohjaiset valmisteet (Stalevo®, Comtess® ja Comtan®). Niiden liikevaihto vuonna 2013 oli 206,8 miljoonaa euroa, joka oli Orionin lääkeliiketoiminnan liikevaihdosta noin 22 % vuonna 2013. [4.]

Orion myy tuotteitaan globaaleilla markkinoilla joko oman myyntiorganisaationsa tai partnereidensa kautta. Markkina-alueista Eurooppa on Orionille tärkein, jonka osuus on noin 78 prosenttia liikevaihdosta (kuva 1). Kolmannes liikevaihdosta tulee partnereiden kautta (kuva 1).



Kuva 1. Orionin liikevaihto jakauma markkina-alueittain sekä liikevaihto jakauma jakelukanavittain vuonna 2013

Orionin arvot ovat keskinäinen luottamus ja arvostus, asiakkaiden tarpeisiin vastaaminen, innovatiivisuus ja pyrkimys parhaaseen tulokseen, sekä laatu, luotettavuus ja tur-

vallisuus. Orionin arvot ovat strategian perusta. Orionin strategia painottuu kolmeen pääteemaan:

1. liiketoiminnan kasvattaminen kilpailukykyisen tuoteiston avulla
2. markkina-aseman vahvistaminen Euroopassa
3. toimintojen joustavuuden ja tehokkuuden kehittäminen.

Kaikilla Orionin tulosityksiköillä on tärkeä rooli konsernin taloudellisten tavoitteiden saavuttamisessa. Tärkeimmät ovat kuitenkin kaksi suurinta: alkuperälääkkeiden ja erityistuotteiden tulosityksiköt. [5.]

3 Injektiotuotanto

Orionin pienivolyymisten suonensisäisten eli parenteraalilääkkeiden injektiotuotanto sijaitsee Espoon tehdasalueella. Lääkevalmistustilojen tiukimmat viranomaisvaatimukset puhtausluokaltaan ovat injektiovalmistuksessa, jossa injektiovalmistetta käsitellään avonaisena tuotteena. Tilavaatimukset vastaavat tuolloin steriilituotannon vaatimuksia. Injektioiden pakkaamisessa on väljemmät puhtausluokkavaatimukset, koska tuotetta käsitellään tässä tuotantovaiheessa suljettuna.

Injektiotuotannossa valmistetaan ihmis- ja eläinvalmisteita. Vuonna 2013 Orionin kymmenen myydyimmän tuotteen listalla oli neljä injektiovalmistetta tai -valmisteperhettä. Myydyimmät injektiovalmisteet olivat rauhoitteet ihmisille ja eläimille (Precedex®, Dexdor®, DDA-tuotteet (Domitor®, Dexdomitor®, Domosedan®, Antisedan®)) sekä sydämen vajaatoimintaan käytettävä Simdax®. [6.]

4 Laadunvalvonta

Muiden lääkeyhtiöiden tavoin Orion harjoittaa luvanvaraista valmistustoimintaa. Viranomaiset tarkastavat, että lääkeyhtiöt, joilla on lupa valmistavat tuotteet vaadituissa olosuhteissa ja toiminta täyttää GMP:n. Euroopan markkinoille myytävien valmisteiden osalta tarkastuksesta vastaa Suomessa lääkelaitos ja USA:n markkinoiden osalta FDA (Food and Drug Administration).

Laadunvalvonnan tarkoituksena on varmistaa, että Orionin valmistamat ja valmistuttamat lääkkeet täyttävät myyntilupaehtojen mukaiset vaatimukset, sekä lääkkeiden valmistus täyttää voimassaolevat viranomaisvaatimukset.

Laatutoimintoja johtaa laatujohtaja. Laatutoiminnot jakaantuvat kahteen pääalueeseen: laadunvarmistukseen (QA) ja laadunvalvontaan (QC).

4.1 Laadunvarmistus

Laadunvarmistus (QA) valvoo, että lääkevalmistustuotannossa valmistetut lääkkeet vastaavat GxP-vaatimuksia ja että tuotantotoiminta täyttää toiminnoille asetetut vaatimukset. Tuotannon laadunvarmistuksen tehtäviin kuuluu valmiste- ja myyntipakkauserien hyväksyminen ja vapauttaminen myyntiin sekä klinisiin tutkimuksiin. Lisäksi tuotannon laadunvarmistus on vastuussa raaka-aine-, pakkausmateriaali- ja valmisteerien hyväksymiseen liittyvien ongelmien selvittämisestä yhteistyössä eri osastojen kanssa.

4.2 Kemiallinen laadunvalvonta (CQC)

Kemiallisen laadunvalvonnan keskeisimmät tehtävät ovat raaka-aineiden, pakkausmateriaalien ja valmiiden tuotteiden analysointi. Kemiallinen laadunvalvonta vastaa siitä, että tuotannon materiaalit ja valmisteet analysoidaan tuotanto-ohjelman mukaan oikea-aikaisesti. Materiaalit ja valmisteet analysoidaan myyntiluvan mukaisten laatuvaatimusten ja niitä vastaavien tarkastusohjeiden mukaisesti. Laboratorion toimintaa ohjaavat viranomaismääräykset (GLP), joiden mukaisesti toiminta on ohjeistettu eri toimintaohjeisiin (SOP).

Orionin kemiallisen laadunvalvonnan laboratoriot sijaitsevat Espoon ja Turun tehdasalueilla. Kemiallinen laadunvalvonta on organisoitu viiteen kokonaisuuteen, jotka ovat kemiallinen laadunvalvontaosasto Espoo, kemiallinen laadunvalvontaosasto Turku, ulkoistus, tukitoimet ja kehitysryhmä.

Kemiallisen laadunvalvonnan Espoon ja Turun osastot vastaavat tuotanto-osastojen valmisteiden ja Orionissa valmistettujen puolivalmisteiden sekä niihin käytettävien raaka-aineiden ja pakkausmateriaalien kemiallisesta laadunvalvonnasta.

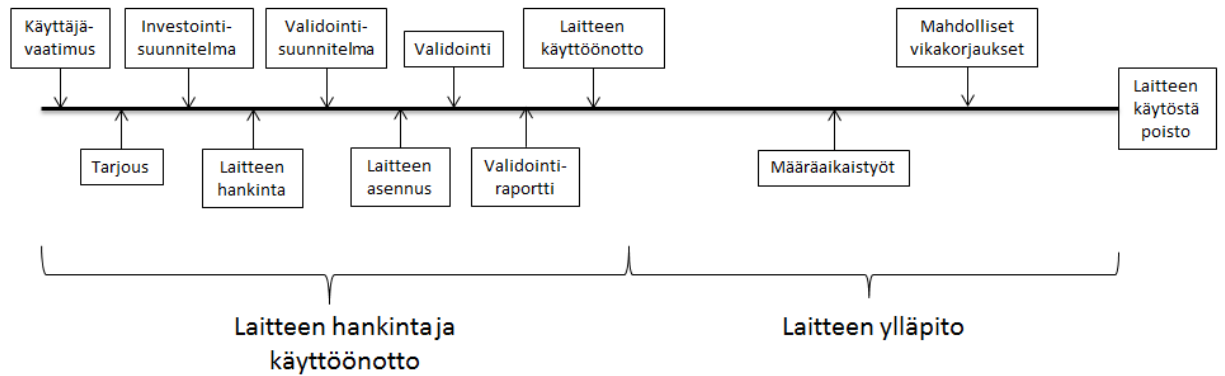
Suuren valmistemäärän ja niihin liittyvien erilaisten analyysimenetelmien takia kaikkea ei tehdä Orionin laboratorioissa. Osa analyysimenetelmistä on ulkoistettu, esimerkiksi volyyymillisesti pienet määrät. Ulkoistamista käytetään myös riskien pienentämiseksi järjestämällä rinnakkaisvalmiuksia. Ulkoistuksen tehtäviin kuuluvat ulkoistustoiminnan kehittäminen (sisältäen muun muassa toimintaohjeiden laatimisen), ulkoistuslaboratorion valinta (tarvittaessa esimerkiksi erikoisanalytiikkaa varten), laatusopimusten tekeminen ulkoistuslaboratorion (CRO) kanssa, sekä menetelmien siirto yhdessä kehitysryhmän ja kemiallisen laadunvalvontalaboratorion kanssa. Ulkoistuksen tehtäviin kuuluu myös ulkoistetun analytiikan toiminnan koordinointi, seuranta ja kehittäminen (sisältäen kaiken yhteydenpidon CRO:n suuntaan), ulkoistuksen kustannusten seuranta, poikkeamien evaluointi sekä CROiden kvalifiointi (muun muassa laatutasosta huolehtiminen, yhteistyökyselyt).

Tukitoimet tukevat analytiikan tekemistä laboratorioissa. Tukitoimet vastaavat kemiallisen laadunvalvonnan laitteiden ja järjestelmien hankinnasta, validoinnista ja ylläpidosta. Lisäksi yhteistyössä sisäisten ja ulkoisten yhteistyökumppaneiden kanssa yksikkö vastaa laitteiden ja tilojen teknisistä muutoksista, työturvallisuudesta, välinehuollosta, laitteiden ja käyttöhyödykkeiden hankinnasta.

Kehitysryhmän tehtäviin kuuluvat uusien menetelmien testaus sekä olemassa olevien menetelmien ylläpito (muun muassa farmakopeapäivitykset). [7.]

5 Analyysilaitteen elinkaaren kuvaus

Kuvassa 2 on esitetty analyysilaitteen elinkaari Orionin Kemiallisen laadunvalvonnan laboratoriossa alkaen laitteen hankinnasta ja päättyen laitteen käytöstä poistoon. Keskimäärin laitteen elinkaari on noin kymmenen vuotta, jonka jälkeen laite korvataan uudella laitteella.

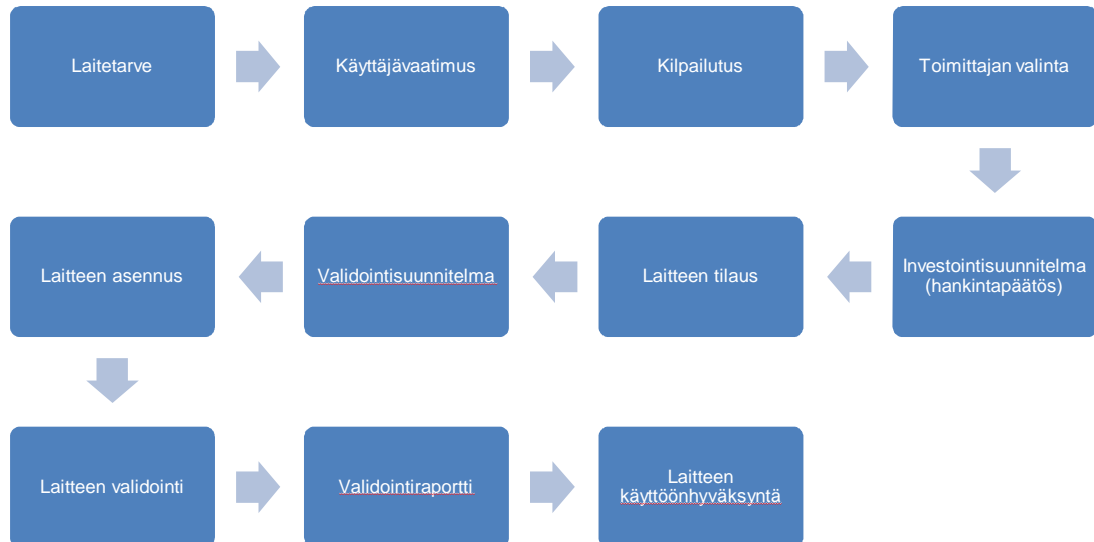


Kuva 2. Laitteen elinkaari

Kappaleissa 6 ja 7 kerrotaan tarkemmin laitteen elinkaaren eri vaiheista.

6 Orionin laitehankintamenettelyn kuvaus

Orionin laitteen hankinta- ja käyttöönottoprosessi laitetarpeesta laitteen käyttöönottoon esitetään kuvassa 3.



Kuva 3. Laitteen hankinta- ja käyttöönottoprosessi

6.1 Laitetarve

Laitetarve voi olla korvausinvestointi tai rationalisointi. Se voi johtua myös viranomaisvaatimuksesta tai kapasiteetin lisästarpeesta olemassa oleville ja uusille analyyseille.

Korvausinvestointitarve syntyy, kun laitteen ylläpitokustannukset ovat korkeat tai toiminnan keskeytymisriski on kohonnut; esimerkiksi laitteen toimittajan tuki tai varaosien saatavuus on heikentynyt tai loppunut kokonaan. Rationalisointi on toiminnan tehostamiseen liittyvä laitehankintatarve. Viranomaisvaatimuksista tehtävät laitehankinnat liittyvät vaatimusten mukaisen toiminnan ylläpitämiseen. [8.]

6.2 Käyttjävaatimus ja GxP-riskiluokitus

Käyttjävaatimus on dokumentti, joka määrittelee laitteelle tai järjestelmälle asetetut hyväksyntäkriteerit, joita vastaan voidaan arvioida laitteen tai järjestelmän laatua ja sopivuutta käyttötarkoitukseensa. Käyttjävaatimuksen on oltava hyväksyttyä ennen hankinnan aloittamista. Käyttjävaatimus laaditaan ja hyväksytään dokumentin hallinta

järjestelmässä. GxP-kriittisten laitteiden käyttäjävaatimuksen hyväksyy osaston toiminnasta vastaava tai hänen valtuuttama henkilö sekä laadunvarmistus.

Käyttäjävaatimus laaditaan uusille laitteille ja järjestelmille. Käyttäjävaatimuksessa määritellään muun muassa laitteen käyttötarkoitus, halutut tekniset ominaisuudet ja vaatimukset laitteelle, laitteen GxP-kriittisyys, turvallisuus- ja viranomaisvaatimukset.

Orionin ohjeistuksen mukaisesti GxP-riskiluokitusta käytetään validointi- ja laadunvarmistustoimenpiteiden määrittelemiseen laitteille ja järjestelmille. Suoritettavien validointi- ja laadunvarmistustoimenpiteiden minimitaso määräytyy GxP-kriittisyysluokan ja järjestelmän kriittisyysluokan perusteella.

GxP-riskiluokka määritellään uusille laitteille ja järjestelmille hankintavaiheessa, samoin kuin kohteen käyttötarkoitus ja käyttäjävaatimukset. Järjestelmän kriittisyysluokka määritetään, kun toteutustapa on selvillä.

Laitteen tai järjestelmän muutosten yhteydessä GxP-riskiluokitukset arvioidaan uudelleen ja päivitetään tarvittaessa. [9; 10; 11.]

6.3 Kilpailutus

Orionilla laboratorioden laitehankinnoissa osto-osasto laatii tarjouspyynnön toimittajille. Osto-osaston edustaja vastaa kaupallisista neuvotteluista. Tarjouksessa tulee mainita tarjousta pyytänyt henkilö sekä sen yrityksen perustiedot, jolta tarjous on pyydetty. Tarjous koostuu teknisestä ja kaupallisesta osuudesta.

Teknisessä osuudessa kuvataan laite, laitteen lisäosat, laitteen toimintaperiaate ja kyvykyys sekä toimitukseen kuuluva dokumentaatio. Kaupallisessa osuudessa kerrotaan hintatiedot sekä toimitus- ja maksuehdot. Kokonaishinta koostuu perushinnasta, valittujen lisäosien hinnasta, asennuksen ja käyttöönoton tuesta sekä rahdista. Kaupaeidoissa eritellään maksuehdot, maksuaikataulu, viivästyskorko ja myöhästymissakko. [12.]

6.4 Toimittajan valinta

Toimittajan valinnassa huomioidaan laitteen ominaisuudet, hinta ja laiteturvallisuus. Hankittavalla laitteella tulee olla myös CE-merkintä ja vaatimuksenmukaisuusvakuutus. Lisäksi huomioidaan toimittajan tarjoamat ylläpitopalvelut, huoltopalvelut sekä muut tukipalvelut. Toimittajan valinnassa huomioidaan myös toimittajan luotettavuus ja laatu sekä mahdolliset aiemmat kokemukset toimittajasta. [9; 10; 13.]

6.5 Investointisuunnitelma

Investointiluontoisia hankintoja suunnitellaan pitkällä ja lyhyellä aikavälillä, pitkän aikavälin suunnitelma päivitetään vähintään kerran vuodessa. Pitkän aikavälin suunnitelma sisältää vuosikohtaisen ennusteen hankkeiden ja hankintojen rahankäytöstä viideksi vuodeksi eteenpäin. Pitkän aikavälin suunnitelma toimii perustana lyhyen aikavälin suunnittelulle.

Laitetta hankkiva osasto laatii laitteen hankinnasta virallisen tarjouksen pohjalta investointisuunnitelman, johon merkitään perustelut hankinnalle sekä arvioitu hankintahinta. Investointisuunnitelman liitteeksi laitetaan tarjous sekä perustelut hankinnalle.

Investointisuunnitelma laaditaan ja hyväksytään dokumenttien hallintajärjestelmässä. Laitteiden investointisuunnitelman hyväksyminen on kuvattu eritasoisille hankinnoille Orionin Toimitusketjun asiavastuu- ja hyväksymisohjeessa. Investointisuunnitelman hyväksynnän yhteydessä hyväksyjät antavat laitteelle hankintaluvan. [8; 14.]

6.6 Laitteen tilaus

Ennen laitteen tilausta laitehankinnan erittely käydään yksityiskohtaisesti läpi tarjouksen jättäneiden toimittajien kanssa. Hankintaneuvotteluiden päättymisen jälkeen Orionin osto-osaston edustaja vastaa valitun laitteen tilaamisesta. [13.]

6.7 Validointisuunnitelma

Validointisuunnitelma pohjautuu voimassa oleviin Orionin toimintaohjeisiin, osaston käyttäjävaatimukseen sekä Orionin menettelytapoihin. Validointisuunnitelmassa määritellään validoinnin tarkoitus, toimintaohjeet, validoitava laitteisto ja sen GxP-riskiluokka, spesifikaatiot, tarkastukset ja testaukset, sekä dokumentointi. Suunnitelmassa kuvataan myös, kuka validoinnin eri vaiheet suorittaa ja miten sekä mitkä ovat mahdollisesti validointiin liittyvät kriittiset parametrit ja niiden hyväksymiskriteerit.

Ennen validoinnin aloittamista suunnitelma tulee hyväksyttäväksi. Validointisuunnitelma laaditaan ja hyväksytään dokumenttien hallintajärjestelmässä. GxP-kriittisten laitteiden validointisuunnitelman hyväksyy osaston toiminnasta vastaava tai hänen valtuuttama henkilö sekä laadunvarmistus. [10; 15; 16.]

6.8 Laitteen asennus

Laitteen toimittajan asentaja vastaa laitteen asennuksesta silloin, kun siinä vaaditaan erityisosaamista. Laboratorion tukiorganisaatio hoitaa yksinkertaiset asennukset itse.

6.9 Laitteen validointi

Laitteiden validointi suoritetaan aina validointisuunnitelmaa noudattaen. Laitteiden validoinnin tarkoitus on osoittaa dokumentoidusti, että laite tai järjestelmä täyttää sille asetetut vaatimukset. Laitteiden validoinnissa testataan, että uudet laitteet ovat toimintakuntoisia käyttöön hyväksyttäessä. Uudelleen validoinnilla varmistetaan, että laitteet säilyttävät kykynsä toimia asianmukaisesti ja toistettavasti käytössäoloaikanaan ja että niiden toiminta vastaa tekniikaltaan käyttötarkoitusta.

Laitteiden ja järjestelmien validoinnin laajuus määräytyy GxP-riskiluokituksen (kappale 6.2) perusteella. Validointivaiheet on kuvattu alla. Edellinen validointivaihe tulee suorittaa hyväksytysti, ennen seuraavan validointivaiheen aloittamista. [9; 11; 15; 16; 17.]

6.9.1 Suunnittelun tarkastus (DQ)

Suunnittelun tarkastus voi olla esimerkiksi yrityksen auditointi, jos se tehdään suunnitteluvaiheessa dokumentoidusti. DQ tehdään vain räätälöidyille laitteille ja järjestelmille. [15.]

6.9.2 Laitetoimittajalla suoritettavat testaukset (FAT)

Ennen laitteen toimitusta asiakkaalle toimittajalla suoritetaan FAT-testaukset. FAT-testauksella osoitetaan, että laite täyttää vaatimukset ja voidaan toimittaa asiakkaalle. Laitetoimittajalla tehtävä FAT-testaus voi sisältää asennustarkastuksen (IQ), toiminnallisen tarkastuksen (OQ) ja suorituskyvyn tarkastuksen (PQ). [17; 18.]

Asennustarkastus (IQ)

Asennustarkastuksella varmistetaan, että laitteen hankinnan ja asennuksen edellyttämät dokumentit on asianmukaisesti tehty. Lisäksi tarkastetaan, että laitteen liitännät (esimerkiksi vesi-, sähkö- tai erilaiset kaasuliitännät) on tehty oikein, laitteessa on riittävät turvallisuusmerkinnät ja –dokumentit, sekä laitteen asennus on suoritettu ja dokumentoitu oikein [10; 15; 17].

Toiminnallinen testaus (OQ)

Toiminnallisessa testauksessa varmistetaan, että laitteen toiminta täyttää sille asetetut vaatimukset. Toiminnallisessa testauksessa testataan laitteen yksittäistoiminnot (esimerkiksi hätä-seis-painikkeen toiminta) ja koko laitteen tai laitteiston normaali toiminta. Toiminnallinen testaus eri tuoteformaateilla tehdään käyttötarkoituksen mukaan. Testaus suoritetaan ennalta laaditun suunnitelman mukaisesti. Saatuja testituloksia verrataan laitteelle asetettuihin vaatimuksiin. [10; 15; 17.]

Suorituskyvyn testaus (PQ)

Suorituskyvyn testauksella varmistetaan, että laitteen suorituskyky vastaa asetettuja vaatimuksia. Suorituskyvyn testaus eri tuoteformaateilla tehdään käyttötarkoituksen mukaan. Testaus suoritetaan ennalta laaditun suunnitelman mukaisesti. Saatuja testituloksia verrataan laitteelle asetettuihin suorituskykyvaatimuksiin. [10; 15; 17.]

6.9.3 Asiakkaalla suoritettavat testaukset (SAT)

Laitteen toimituksen jälkeen suoritetaan laitteen asennukset, testaukset ja tarkastukset asiakkaalla. Testauksella osoitetaan, että laite on asennettu oikein ja toiminta vastaa asetettuja vaatimuksia. SAT testaus sisältää edellä mainitut vaiheet kokonaan tai sitä täydennetään osittain FAT-testauksen tuloksilla. [17; 18.]

6.9.4 CS-validointi

CS-validointi suoritetaan ainoastaan niille järjestelmille tai laitteille, jotka tuottavat GxP-tietoja sähköisesti tai paperimuodossa, säilyttävät GxP-tietoja sähköisessä muodossa, sisältävät sähköisen allekirjoitustoiminnon GxP-määräysten vaatimaa allekirjoitusta varten tai ohjaavat tai valvovat GxP-kriittistä prosessia tai toimintoa.

CS-validointi sisältää normaalin laitevalidoinnin lisäksi CS-testauksen eli validoinnin ohjelmistolle tai järjestelmälle. CS-testauksen laajuus riippuu siitä, kuinka paljon laite-toimittaja on tehnyt testausta tehtaalla ja kuinka paljon laitetoimittajan testausprotokolla sisältää ohjelmiston ja järjestelmän testausta. [13.]

6.10 Validointiraportti

Validointiraportti laaditaan ja hyväksytään dokumenttien hallintajärjestelmässä validointitestauksen jälkeen. Raportissa otetaan selkeästi kantaa validoinnin onnistumiseen, laajuuteen ja siihen, miten suoritettut testit vastaavat asetettuja vaatimuksia. Raportissa tulee olla selkeä johtopäätös suoritetusta validoinnista.

Raporttia laatiessa tulee tarkastaa, että raportti vastaa suunnitelmaa ja kuvastaa tehtyä työtä. Jos validointia ei suoriteta validointisuunnitelman mukaisesti, kaikki poikkeamat tulee dokumentoida asianmukaisilla perusteluilla validointiraporttiin.

Raportissa tulee olla maininta validoinnin aikana todetuista poikkeamista sekä tarvittavista jatkotoimenpiteistä. Raportissa tulee käydä yksiselitteisesti ilmi, onko laitevalidoinnista saadun dokumentaation ja tehtyjen testien perusteella hyväksyttävissä riskiluokituksen mukaiseen käyttöön.

Validointiraportin tulee olla hyväksytty ennen kuin laite voidaan hyväksyä käyttöön. GxP-kriittisten laitteiden validointiraportin hyväksyy osaston toiminnasta vastaava tai hänen valtuuttama henkilö sekä laadunvarmistus. [10; 15; 16.]

6.11 Laitteen käyttöönhyväksyntä

Laite voidaan hyväksyä käyttöön väliaikaisella käyttöönhyväksynnällä tai lopullisella käyttöönhyväksynnällä. Laitteen käyttöönoton yhteydessä laaditaan ja koulutetaan lopulliset käyttö- ja huolto-ohjeet sekä ennakkohuoltosuunnitelma.

Ennakkohuoltosuunnitelmassa määritellään laitteelle tehtävät huollot, kalibroinnit ja muut määräajoin tehtävät työt (esimerkiksi käyttäjän suorittamat testaukset ja puhdistukset) sekä niiden aikataulut. Ennakkohuoltosuunnitelmaan kirjataan myös mahdollinen laitearvio sekä uudelleenvalidointi.

Kaikki tuotteen kannalta vaikuttaviksi katsottavat mittauslaitteet tulee kalibroida määrätyin väliajoin. Laitteen kalibroinnissa laitetta verrataan jäljitettäviin kansallisiin ja kansainvälisiin mittastandardeihin. Laitteen kalibroinnin saa suorittaa vain kalibrintipätevyyden saanut henkilö. [19.]

6.11.1 Väliaikainen käyttöönhyväksyntä

Laitteelle voidaan antaa väliaikainen käyttöönhyväksyntä, kun validointi on suoritettu hyväksytysti, vaikka laitteessa on vähäisiä puutteita (esimerkiksi laitteen lopulliset piirustukset puuttuvat), jos ne eivät vaikuta laitteen toimintaan tai turvalliseen käyttöön.

GxP-kriittiselle laitteelle väliaikaisen käyttöönhyväksynnän antavat laadunvarmistus sekä osaston toiminnasta vastaava henkilö tai hänen valtuuttamansa henkilö. [10.]

6.11.2 Lopullinen käyttöönhyväksyntä

Laitteelle voidaan antaa lopullinen käyttöönhyväksyntä, kun validointiraportti ja mahdolliset puutteet ovat saatettu loppuun ja hyväksytyt. GxP-kriittiselle laitteelle lopullisen käyttöönhyväksynnän antavat laadunvarmistus sekä osaston toiminnasta vastaava henkilö tai hänen valtuuttamansa henkilö. [10.]

7 Laitteen ylläpidon kuvaus Orionilla

Laitteen elinkaareen kuuluu laitteen validisuuden ylläpito. Kaikki muutokset ja laiteviat dokumentoidaan sekä suoritetaan hallitusti ja toimintaohjeita noudattaen siten, että muutokset ja laiteviat ovat aina jäljitettävissä. [10.]

7.1 Muutosten hallinta

Muutokset suoritetaan toimintaohjeissa (SOP) kuvattujen menettelyjen mukaisesti. Muutokset laaditaan ja hyväksytään dokumenttien hallintajärjestelmässä. Asiantuntijoiden toimesta arvioidaan muutosten vaikutukset, riskit, muutosten dokumentointi, seuranta ja jäljitettävyys.

Tehtäessä laitteeseen muutosta (esimerkiksi ohjelmistopäivitystä tai osan vaihtoa), arvioidaan muutoksen merkittävyys ja vaikutus laitteen toimivuuteen teknisen muutosten hallinnan menettelyin. Kaikista muutoksista arvioidaan uudelleenvalidointitarve. Mikäli muutoksen arvioidaan voivan vaikuttaa laitteen toimivuuteen, suoritetaan tarvittavat kalibrointi- sekä validointitoimenpiteet. Kaikki suoritettut muutokset ja niiden jälkeiset toimenpiteet dokumentoidaan. [9; 10; 13; 20; 21.]

7.2 Vikatutkimus

Laitevika voidaan havaita laitteiston rikkoutumisena, laitteiston normaalista poikkeavana toimintana tai laitekalibroinnin aikana, mikäli tulokset eivät täytä vaatimuksia.

Laitteen vikatutkimus etenee kuvan 4 mukaisesti laitevian havaitsemisesta laitteen käyttöön hyväksyntään. Laitteen vikatutkimus laaditaan ja hyväksytään toiminnanohjausjärjestelmässä.



Kuva 4. Laitteen vikatutkimuksen eteneminen

Laite asetetaan välittömästi käyttökieltoon, kun laitevika on havaittu. Laitteeseen kiinnitetään käyttökielto-kyltti, sekä laitepäiväkirjaan kirjataan lyhyt kuvaus laiteviasta, käyttökiellosta sekä vikatutkimuksen numero.

Vikatutkimusta ei tehdä, jos kyseessä on laitteen normaalista käytöstä aiheutunut toimintahäiriö, esimerkiksi lampun palaminen.

Laitteen vikaantuessa ryhdytään heti tarvittaviin toimenpiteisiin laitteen kuntoon saamiseksi. Laitevian syytä etsitään systemaattisesti. Laitteen käyttöhistoria tarkastetaan, jotta pystytään selvittämään, onko vika uusi vai onko kyseessä toistuva vika.

Laitteelle suoritetaan korjaavat toimenpiteet (CA). Laitteelle tilataan tarvittaessa huolto toimittajalta tai Orionin kunnossapidolta. Laitteen vastaava asiantuntija arvioi tehdyt korjaustoimenpiteet sekä niiden aiheuttaman testaustarpeen. Testauksella osoitetaan, että laite toimii niin kuin laitteen käyttöönottovaiheessa. Vikatutkimuksessa määritellään

myös ehkäisevät toimenpiteet (PA) sekä tarvittaessa juurisyy, joilla estetään vian uusiutuminen.

Vianselvityksessä otetaan myös kantaa, onko laiteviolla ollut vaikutusta laitevikaa ennen tehtyihin analyysihin. Mikäli vian epäillään vaikuttaneen tuotteen laatuun, laaditaan siitä erillinen poikkeamailmoitus.

Laite pystytään hyväksymään takaisin analyysikäyttöön, kun korjaukset ja mahdolliset ehkäisevät toimenpiteet on hyväksytysti suoritettu ja raportoitu. [13; 22; 23; 24.]

8 Paineenkestolaitteen hankinta

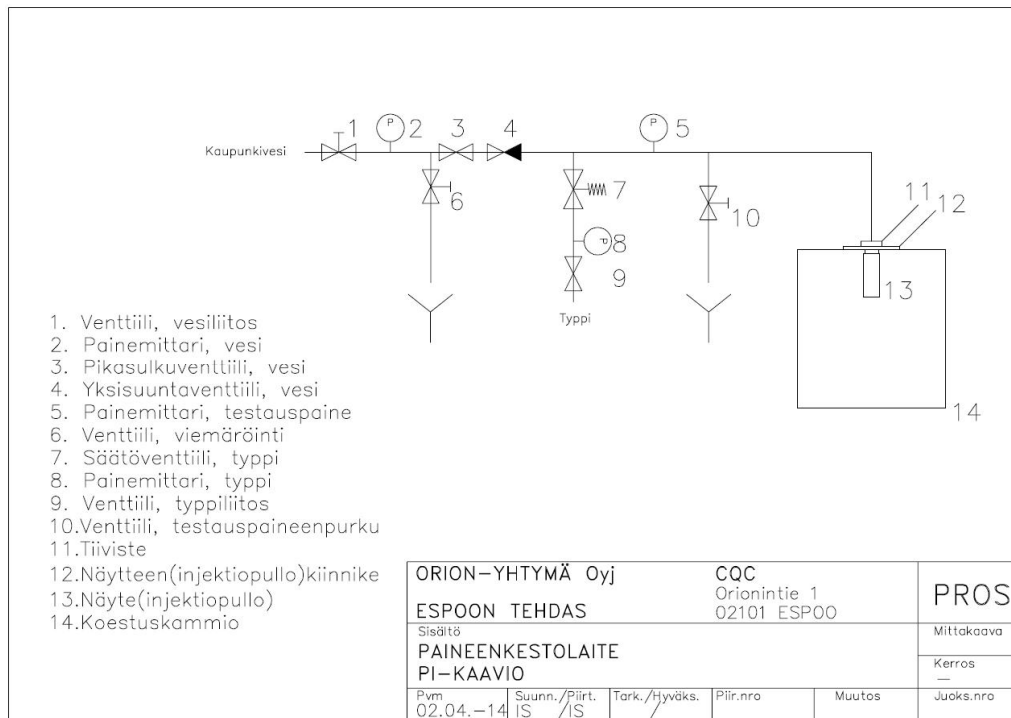
Paineenkestolaite hankittiin Orionin Kemialliseen laadunvalvontaan. Hankintaprosessi sekä siihen kuuluva dokumentaatio toteutettiin Orionin käytäntöjen mukaisesti, mikä on esitetty kuvassa 3 (ks. s. 7).

8.1 Laitetarve

Kemiallisen laadunvalvonnan pakkaustekninen osasto (Pateo) analysoi injektiopulloja, joille tulee tehdä paineenkestotesti International Standard ISO 7458:n mukaisesti (liite 1). Paineenkestotesti tulee suorittaa standardin metodin A mukaisesti läpäisytestinä. Paineenkestotestissä injektiopulloon syötetään vettä 10 ± 2 bar:n paineella ja pullon tulee kestää paine 60 s ajan.

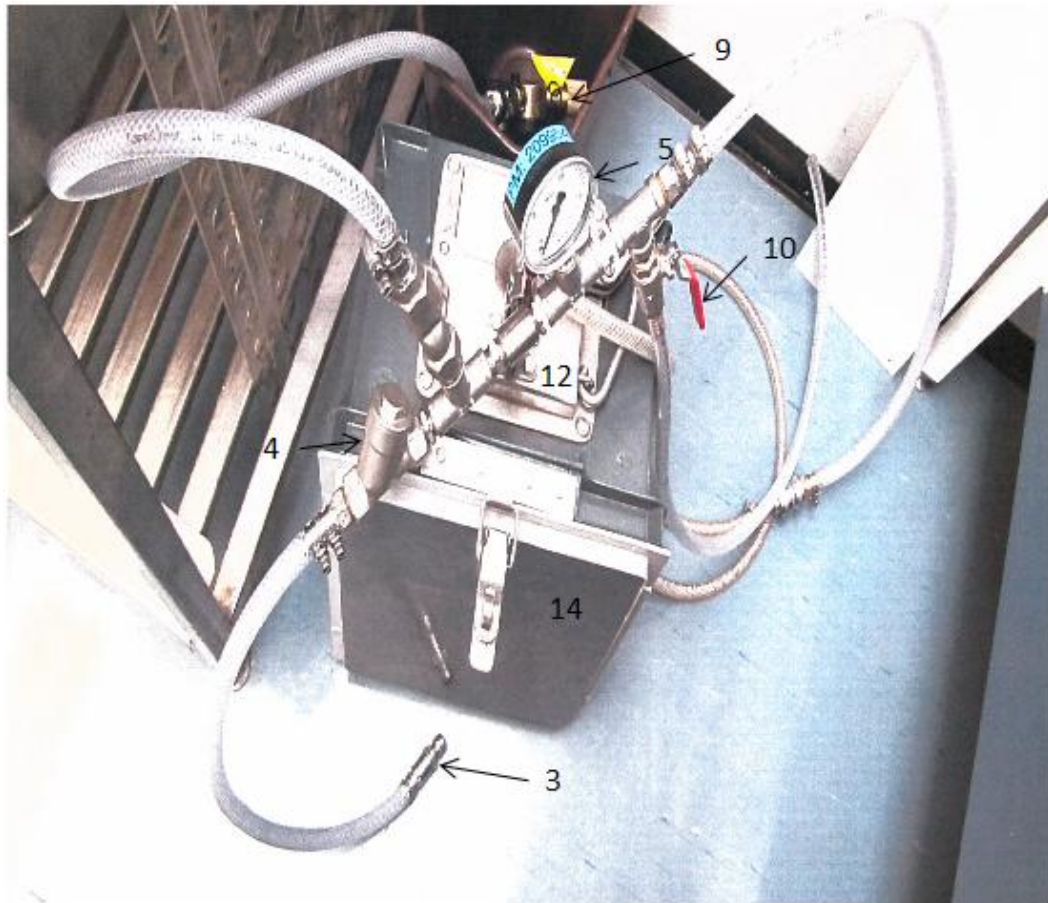
8.1.1 Vanha laite

Kemiallisen laadunvalvonnan pakkausteknisellä osastolla on aikaisemmin käytetty Orionin tehdaspalvelun rakentamaa laitetta (kuvat 5, 6 ja 7).



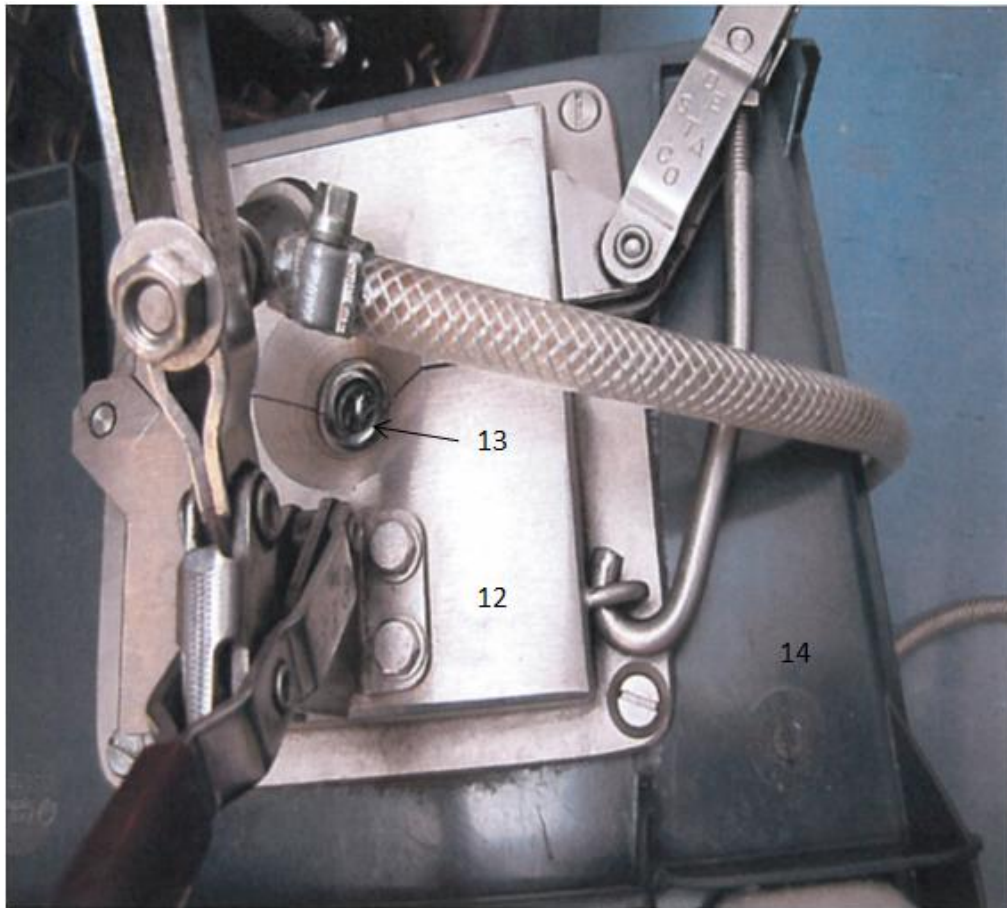
Kuva 5. Vanhan paineenkestolaitteen pääkomponentit ja -toiminnot

PI-kaaviossa (kuva 5) esitetään laitteen pääkomponentit ja -toiminnot. Injektiopullo (13) kiinnitetään koestuskammion (14) injektiopullon pidikkeeseen (12) ja tiivistetään injektiopullon omalla kumitulpalla (11). Vesi kytketään laitteeseen pikasulkuliittimellä (3) ja tyyppipullo kierrelähtimellä (9). Injektiopullon sisään johdetaan kaupunkivesilinjasta vettä noin 4-5 bar:in paineella avaamalla käsiventtiili (1). Vesi paineistetaan 10 bar:iin tyypellä avaamalla säästöventtiili (7). Yksisuuntaventtiili (4) estää tyypellä nostetun paineen purkaantumisen vesilinjastoon. Ohjeistuksen mukaisesti 10 bar paine pidetään injektiopullossa 60 s ajan. Vesi- ja tyyppihanat suljetaan ja paineistus puretaan avaamalla paineenpurkuventtiili (10).



Kuva 6. Vanha paineenkestolaite yläviistosta kuvattuna.

Kuvassa 6 esitetään vanha paineenkestolaitteen pääkomponentit yläviistosta kuvattuna: veden pikasulkuliitin (3), yksisuuntaventtiili (4), painemittari (5), typen kierrelitiin (9), testauspaineenpurkuventtiili (10), injektiopullonpidike (12) ja koestuskammio (14).



Kuva 7. Injektiopullon pidike

Kuvassa 7 esitetään tarkemmin injektiopullon pidikkeen rakenne: injektiopullonpidike (12), injektiopullo (13) ja koestuskammio (14).

Vanhalla paineenkestolaitteella materiaalierän maksimi näytemäärän (125 injektiopullon) analysoimiseen menee aikaa noin 10,5 tuntia, kun yhden injektiopullon testaamiseen menee aikaa noin viisi minuuttia.

8.1.2 Uusi laite

Uuden laitteella tulee pystyä testaamaan injektiopullon paineenkesto International Standardin ISO 7458:n mukaisesti (liite 1) sekä sen tulee täyttää käyttäjävaatimukset (liite 2). Uudella paineenkestolaitteella tulee pystyä testaamaan injektiopulloja, joiden tilavuudet ovat 8 ml, 10 ml, 20 ml, 36 ml, 50 ml ja 100 ml.

Uusi laite oli saatava mahdollisimman nopeasti hankittua ja validoitua laboratorion tuotantokäyttöön, koska viranomaisille oli luvattu, että injektiopullot tullaan analysoimaan International Standardin ISO 7458:n mukaisesti. Tavoiteaika laitteen käyttöönotolle oli tammikuun 2014 loppu. Laitteen hankinta ehdittiin aloittaa marraskuun 2013 alussa, joten laitetta ei pystytty saamaan käyttöön tarveajankohtaan mennessä. Tämän insinööriyön myötä laite pyrittiin saamaan mahdollisimman nopeasti hankittua, validoitua ja käyttöönotettua.

8.2 Käyttjävaatimus

Käyttjävaatimuksessa (liite 2) mainitaan, että laitteen tulee täyttää International Standard ISO 7458 (liite 1) mukaiset vaatimukset. Laitteessa tulee olla paineistusaineena vesi. Pullot tulee kiinnittää vain kaulastaan. Kiinnityksen ja pullon suun välissä tulee olla tiiviste, joka pitää paineistusaineen pullon sisällä testin ajan. Pullon sisällä olevan paineen tulee olla 10 bar ja sen tulee pysyä yllä koko testin ajan (60 s).

Laitteen tulee täyttää myös Orionin yleiset turvallisuus- ja laatuvaatimukset, sekä Kemiallisen laadunvalvontaosaston vaatimus kapasiteetille. Laitteen tulee olla turvallinen käyttää, kapasiteetti tulee olla 5 - 25 pulloa kerrallaan, sen tulee sopia 8 - 100 ml injektiopullojen mittaamiseen. Materiaalierän maksimi näytemäärän (125 injektiopulloa) analysoimiseen tavoitellaan merkittävää analysointiajan lyhenemistä (aiemmalla laitteella 10,5 tuntia). Paineenkestolaite GxP-riskiluokaksi on määritelty C.

Käyttjävaatimuksen hyväksyi Orionin Kemiallisen laadunvalvontaosaston tukitoimien päällikkö, Kemiallisen laadunvalvontaosaston osastopäällikkö sekä QA:n edustaja.

8.3 Kilpailutus ja toimittajan valinta

Tarjouspyyntöjä lähetettiin usealle toimittajalle.

Toimittajan tarjous (liite 3) paineenkestolaitteesta, sisälsi paineenkestolaitteen suunnittelun, rakentamisen, asennuksen ja dokumentaation.

Tarjouksessa paineenkestolaite oli suunniteltu siten, että sen koko tulisi olemaan noin 500x600 mm. Paineenkestolaitteen pääosat tarjouksessa olivat:

- runko ja suojaus
- välisäiliö
- paineenkorotuspumppu
- letkut, venttiilit ja hanat
- pullojen kiinnitystaso (kuudelle injektiopullolle)
- rikkoutuneiden pullojen laatikko
- neulateline
- ohjauskeskus.

Tarjouksen toiminnallisessa kuvauksessa luvattiin, että paineenkestolaitteella voidaan testata kuusi injektiopulloa kerrallaan. Ne kiinnitetään kaulastaan POM-muovista tehtyihin vasteleukojen väliin. Injektiopullon suun ja kiinnityksen väliin laitetaan injektiopullon kumitulppa. Laitteessa pullojen yläpuolella on neulat, jotka painuvat korkkien läpi, kun teline vedetään alas. Neulojen kautta pulloihin johdetaan paineistettu vesi. Sähköpumppulla tehdään putkistoon riittävä paine testin ajaksi. Putkistoon tullaan sijoittamaan painemittari, joka kertoo paineen. Laitteessa tulee olemaan ohjauskeskus, josta kuitataan turvarajat ja käynnistetään sekä sammutetaan sähköpumppu.

8.4 Investointisuunnitelma

Investointisuunnitelmassa (liite 4) arvioitiin paineenkestolaitteen kokonaishinnaksi 25 000 €. Investointisuunnitelman liitteeksi laitettiin tarjous sekä hankintaperustelut.

Laitteen investointisuunnitelman liitteinen hyväksyi Orionin Kemiallisen laadunvalvonnan johtaja sekä laatutoimintojen johtaja. Investointisuunnitelman hyväksynnällä hyväksyjät antoivat laitteelle hankintaluvan.

Budjettiesitykseen on kirjattu hankintaperustelut. Perusteluina oli, että vanha laite ei ole riittävän tehokas ja turvallinen, jotta sillä voitaisiin tehdä ISO 7458 Standardin (liite 1) mukaista testausta. Viranomaisille oli luvattu, että injektiopullojen analysoinnissa siirrytään ISO 7458 standardin mukaiseen analysointiin.

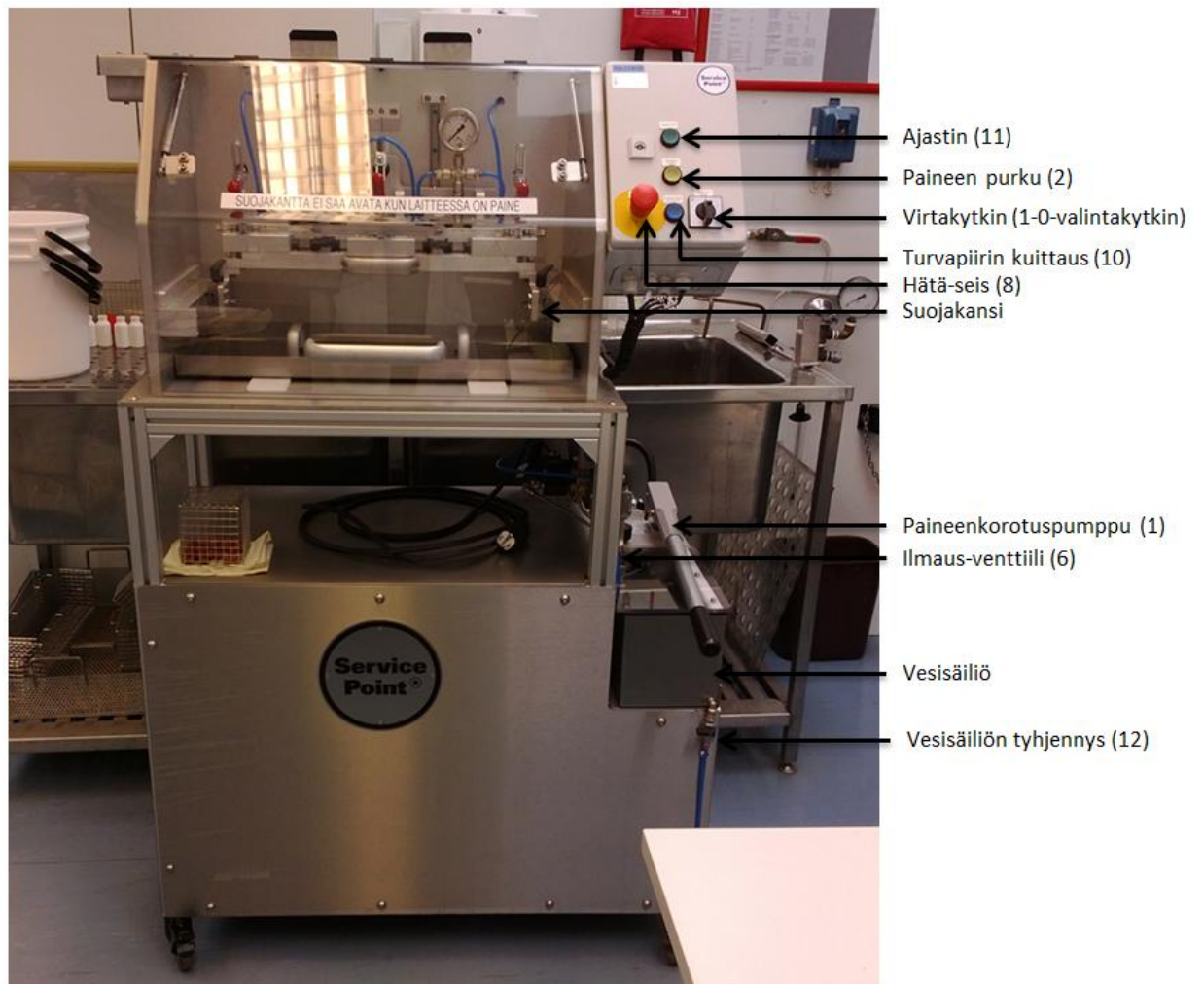
8.5 Laitteen tilaus

Hankintaneuvotteluissa laitetoimittajan kanssa käytiin laitteen yksityiskohtia läpi; miten erilaiset ratkaisut tultaisiin toteuttamaan. Toimittajan tarjoukseen tuli pieniä muutoksia, lisäyksiä ja korjauksia. Laitteen paineistus suoritetaan manuaalisella paineenkorotuspumpulla sähköpumpun sijasta. Laitteen koko tulee olemaan tarjouksessa mainittua suurempi.

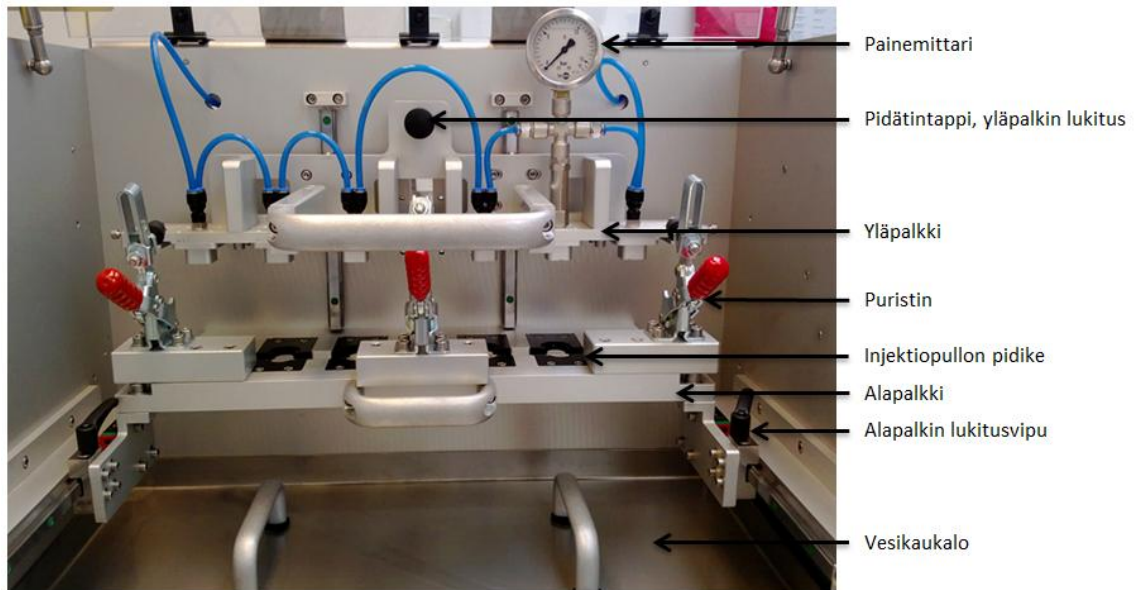
9 Uusi paineenkestolaite

9.1 Rakenne

Kuvissa 8 ja 9 esitetään uuden paineenkestolaitteen rakenne.



Kuva 8. Uusi paineenkestolaite käyttöympäristössään



Kuva 9. Uuden paineenkestolaitteen testipenkki

9.2 Toimintaperiaate

Testattaviin injektiopulloihin asetetaan injektiopullon kumitulppa, johon on tehty halkaisijaltaan noin 3 mm reikä keskelle. Kuusi kumitulpallista injektiopulloa asetetaan paineenkestolaitteen (kuva 8) injektiopullon pidikkeisiin (kuva 9), jossa pullot ovat vain kauloistaan kannatuksessa (kuva 10). Injektiopullot voidaan tarvittaessa esitäyttää vedellä, mutta pullot voidaan täyttää myös pumpaamalla. Alapalkki liu'utetaan kiinni ja lukitaan alapalkin lukitusvivusta. Kun alapalkki on kiinni, voidaan yläpalkki laskea alas. Yläpalkkia pitää ylhäällä pidätintappi, jota vetämällä yläpalkki vapautuu ja sen voi laskea varovaisesti alas. Kun yläpalkki on laskettu alas, suljetaan puristimet, jotta testipenkistä tulee tiivis.



Kuva 10. Näytepullot uuden paineenkestolaitteen testipenkissä

Kun palkit on lukittu, puristimet kiinni ja pullot paikoillaan, suljetaan suojakansi ja kytetään laitteeseen virta virtakytkimellä (1-0-valintakytkin). Turvapiiri kuitataan suojakan-
nen laskemisen jälkeen sinisellä ”Turvapiirin kuittaus” -painikkeella, jolloin suoja-
luukku lukittuu. Tämän jälkeen voidaan aloittaa laitteen paineistus.

Ennen paineen nostoa laite tulee ilmata paineenkorotuspumpun avulla. Ilmaus toteute-
taan avaamalla ilmausventtiili ja pumpaamalla vettä järjestelmän läpi. Pullojen täytyt-
tyä pumpataan vähintään vielä viisi kertaa ennen ilmausventtiilin sulkemista, jotta var-
mistetaan ilman poistuminen laitteesta. Kun ilmausventtiili on suljettu, paineenkorotus-
pumpun pumpaaminen nostaa painetta laitteistossa. Halutun paineen saavuttamisen
jälkeen aloitetaan painetesti.

Painetesti käynnistetään painamalla vihreää ”Ajastin”-painiketta, jolla aloitetaan ajan-
mittaus. Laitteisto mittaa 60 s ajan. Laite kertoo ajanmittauksen olevan käynnissä
”Ajastin”-painikkeen vilkkumisella. Kun ajanmittaus on valmis, ”Ajastin”-painikkeen vilk-
kuminen loppuu ja vihreä valo palaa jatkuvasti. Kun testi on suoritettu, laitteesta pure-
taan paineet keltaisella ”Paineen purku” -painikkeella. Paineen purun jälkeen voi suoja-
luukun avata ja poistaa testatut injektiopullot.

9.3 Asennus

Laitetoimittajan edustaja suoritti laitteen asennuksen huhtikuun 2014 alussa Orionin Espoon tehtaalle Kemiallisen laadunvalvonnan pakkaustekniseen laboratorioon. Asennus sujui ennakkovalmisteluiden mukaisesti ilman ongelmia.

10 Paineenkestolaitteen validointi

10.1 Validointisuunnitelma

Validointisuunnitelmassa (liite 6) oli kuvattu tarvittavat testaukset ja tarkastukset, joilla osoitettiin, että paineenkestolaite oli rakennettu ja toimi sille asetettujen vaatimusten mukaisesti. Validointisuunnitelmassa määritettiin, että validointitestaus suoritetaan kahdessa osassa: laitetoimittajalla suoritettavat testaukset (FAT) ja tilaajalla suoritettavat testaukset (SAT). FAT-testauksella osoitetaan, että laitteessa ei ole toimitusta estäviä puutteita. Ennen käyttöönottoa laitteen SAT-testauksin osoitetaan, että laite on käyttöympäristössään asennettu oikein ja sen toiminta täyttää sille asetetut vaatimukset. Validointisuunnitelman mukaisesti FAT- ja SAT-testauksien tulokset dokumentoidaan validointiraporttiin vaiheittain.

Validointisuunnitelman hyväksyi Orionin Kemiallisen laadunvalvonta osaston tukitoimien päällikön valtuuttama henkilö sekä QA:n edustaja.

10.2 Laitteen validoinnin toteutus

10.2.1 Toimittajalla suoritettavat testaukset (FAT)

Laitteen FAT-testaus suoritettiin toimittajan tiloissa maaliskuun 2014 lopussa. FAT-testauksella (liite 7) osoitettiin, että laite oli rakennettu oikein, eikä laitteessa ollut toimitusta estäviä puutteita.

Testaukset ja tarkastukset toteutettiin validointisuunnitelman mukaisesti. Suunnittelun tarkastus (DQ) suoritettiin hyväksytysti, puutteeksi kirjattiin vain asennusraportti, joka laadittiin lopullisen asennuksen yhteydessä ja tarkistettiin SAT-testauksessa.

Asennustarkastus (IQ) suoritettiin hyväksytysti, ainoaksi puutteeksi kirjattiin CE-merkintä. Laite oli rakennettu ottaen huomioon CE-merkinnän vaatimukset ja laitteelle oli laadittu vaatimustenmukaisuusvakuutus. CE-merkintä lisättiin laitteeseen ennen laitteen toimitusta Orionille. Lisäksi käyttäjävaatimuksista poiketen laitteeseen asennettiin turvallisuusvaatimusten takia hätä-seis-painike, jonka lisäys hyväksyttiin asennustarkastuksessa.

Toiminnallinen testaus (OQ) suoritettiin hyväksytysti. Suunnitelmasta poiketen toiminnallisessa testauksessa testattiin myös hätä-seis-painikkeen toimivuus. Hätä-seis-painikkeen testaus suoritettiin hyväksytysti.

FAT-testauksen hyväksyi Orionin Kemiällisen laadunvalvontaosaston asiantuntija kemisti.

10.2.2 Asiakkaalla suoritettavat testaukset (SAT)

Laitteen asennuksen jälkeen suoritettiin SAT-testaus (liite 8). SAT-testauksella varmistettiin, että laite on käyttöympäristössään asennettu oikein ja sen toiminta täyttää sille asetetut vaatimukset. FAT-testauksessa tehtyä suunnittelun tarkastusta (DQ) hyödynnettiin SAT-testauksessa, joten sitä ei uusittu.

Laitteen asennuksen yhteydessä suoritettiin hyväksytysti osaston asennustarkastus (IQ) -lomakkeella.

Toiminnallisen testauksen (OQ) painemittarin kalibroinnin ja kellon tarkistuksen suoritti kalibroija Orionin Validointi ja kalibrointi -osastolta. Painemittarin suurin mittavirhe oli 0,36 bar. Sallittu poikkeama on $\pm 0,5$ bar, joten painemittarin kalibrointi suoritettiin hyväksytysti. Kellon mittausvirhe oli 0,87 s. Sallittu poikkeama on $\pm 2,0$ s, joten kellon tarkastus suoritettiin hyväksytysti.

Yhdistetty toimivuuden testaus (OQ) ja suorituskyvyn tarkastus (PQ) täydentää SAT-testauksen. Testauksessa tarkistettiin, että laite toimii analyysikäytössä. Testaus suoritettiin kahdella lomakkeella. Ensimmäinen osa, SAT - Toiminnallinen testaus (OQ) ja Suorituskyvyn tarkastus (PQ), suoritettiin hyväksytysti. Suunnitelmasta poiketen testauksessa suoritettiin myös lisätesti, jolla todennettiin, että jokaisessa näytepullossa valitsee sama paine. Testi suoritettiin hyväksytysti.

Yhdistetyn toimivuuden testauksen (OQ) ja suorituskyvyn tarkastuksen (PQ) toinen osa, yhdistetty toimivuuden testaus (OQ) ja suorituskyvyn tarkastus (PQ), suoritettiin hyväksytysti. 10 ml ja 100 ml (yleisimmin testattavat pullokoot) injektiopulloja testattiin kaksinkertainen määrä materiaalierän maksimi näytemäärästä (noin 250 pulloa). 8 ml, 20 ml, 36 ml ja 50 ml injektiopulloja testattiin puolet materiaalierän maksimi näytemäärästä (noin 60 pulloa). 50 ml injektiopullokoon ensimmäisessä testissä ja 100 ml injektiopullokoon toisessa testissä yksi pullo rikkoutui. Pullojen rikkoutumisella ei ollut vaikutusta laitteen toimivuuteen, joten testit uusittiin. Testauksilla osoitettiin, että koulutettu laitteen käyttäjä voi suorittaa analyysejä merkittävästi aiempaa nopeammin (n. 2 tuntia/erä), joten tavoiteltu merkittävä analysointiajan lyheneminen on uudella paineenkestolaitteella mahdollista. Vanhalla paineenkestolaitteella analyysiaika on n.10,5 tuntia/erä.

SAT-testauksen hyväksyi Orionin Kemiällisen laadunvalvontaosaston asiantuntija kemisti.

10.3 Validointiraportti

Validointiraportti (liite 9) kirjoitettiin testien hyväksynnän jälkeen. Validointiraportissa todettiin, että laite täyttää kaikki validointisuunnitelmassa määritellyt hyväksyntäkriteerit. Laitteeseen ei jäänyt puutteita tai vikoja, eikä validointisuunnitelmasta poikettu.

Validointiraportin hyväksyi Orionin Kemiällisen laadunvalvontaosaston tukitoimien päällikkö sekä QA:n edustaja.

11 Paineenkestolaitteen käyttöönotto

11.1 Turvallisuuden arviointi

Orionin EHS-osaston edustajat suorittivat paineenkestolaitteen turvallisuuden arvioinnin 4.4.2014 (liite 10). Arvioinnissa ei havaittu käyttöönottoa estäviä turvallisuuspuutteita.

11.2 Ennakkohuoltosuunnitelma

Laboratorion ohjeistuksen mukainen paineenkestolaitteelle laadittiin ja hyväksyttiin ennakkohuoltosuunnitelma (liite 11) dokumenttien hallintajärjestelmässä. Suunnitelman mukaisesti kaksi kertaa vuodessa rasvataan laitteen paineistuspumppu. Kerran vuodessa laitteen painemittari kalibroidaan ja ajastin tarkistetaan. Kolmen vuoden välein tarkastetaan laitteen maadoituksen jatkuvuus. Ennakkohuoltosuunnitelman hyväksyi Orionin Kemiallisen laadunvalvonnan tukitoimien päällikkö.

11.3 Käyttöspesifikaatio

Laboratorion ohjeistuksen mukainen paineenkestolaitteelle laadittiin ja hyväksyttiin käyttöspesifikaatio (liite 12) dokumenttien hallintajärjestelmässä. Käyttöspesifikaatioon määriteltiin painemittarin kalibroinnin vaatimukseksi $\pm 0,5$ bar sekä ajastimen tarkistuksen vaatimukseksi ± 2 s. Käyttöspesifikaation hyväksyi Orionin Kemiallisen laadunvalvonnan tukitoimien päällikkö.

11.4 Käyttöohje

Paineenkestolaitteen käyttöohje (liite 13) laadittiin ja hyväksyttiin dokumenttien hallintajärjestelmässä. Käyttöohjeen hyväksyi Orionin Kemiallisen laadunvalvonnan tukitoimien päällikkö sekä QA:n edustaja.

11.5 Käyttäjien koulutus

Käyttäjien koulutus tapahtui 2.4.14, jolloin koulutin laitteen käyttöön 4 henkilöä. Koulutetut saivat valtuudet käyttää paineenkestolaitetta, kun heidät kirjattiin asiantuntija kemistin hyväksynnällä "Laitteen valtuutetut käyttäjät" -listaan.

11.6 Käyttöönhyväksyntä

Validointiraportin hyväksynnän ja tarvittavien dokumenttien laadinnan jälkeen haettiin laitteelle lopullinen käyttöhyväksyntä (liite 14), jonka myönsi Orionin Kemiallisen laadunvalvontaosaston tukitoimien päällikkö sekä QA:n edustaja.

Paineenkestolaite otettiin tuotantokäyttöön 11.4.2014.

12 Yhteenveto

Pakkaustekniselle osastolle saatiin suunniteltua, hankittua, testattua ja käyttöönotettua uusi paineenkestolaite, joka soveltuu injektioipullojen paineentestaukseen. Laitteen suunnittelussa, hankinnassa ja testauksessa huomioitiin International Standard ISO 7458:n vaatimukset, Orionin yleiset vaatimukset laitteen turvallisuudelle ja laadulle, sekä osaston vaatimus laitteen kapasiteetille.

Paineenkestolaitteen tarkastukset ja testit suoritettiin hyväksytysti. Testeissä ja tarkastuksissa havaitut puutteet on korjattu. Testien jälkeen käyttöön vaaditut dokumentit on laadittu ja paineenkestolaite on hyväksytty käyttöön.

Lähteet

- 1 Orion. 2014. Verkkodokumentti. <<http://www.orion.fi/>>. Luettu 24.1.2014.
- 2 Fermion. 2014. Verkkodokumentti. <<http://www.orion.fi/Orion/Tulosityksikot/Fermion/>>. Luettu 24.1.2014.
- 3 Orion Diagnostica. 2014. Verkkodokumentti. <<http://www.orion.fi/Orion/Tulosityksikot/Orion-Diagnostica/>>. Luettu 24.1.2014.
- 4 Myydyimmät lääkevalmisteet. 2014. Verkkodokumentti. <<http://www.orion.fi/Orion/Orion-yrityksena/Myydyimmat-tuotteet/>>. Luettu 24.1.2014.
- 5 Orionin strategia. 2014. Verkkodokumentti. <<http://www.orion.fi/Orion/Strategia/>>. Luettu 24.1.2014.
- 6 Orionin myydyimmät tuotteet. 2014. Verkkodokumentti. <<http://www.orion.fi/Orion/Orion-yrityksena/Myydyimmat-tuotteet/>>. Luettu 10.4.2014.
- 7 Kemiallisen laadunvalvonnan organisaatio ja tehtävät. 2013. SOP11167. Versio 12.0. Sisäinen verkkodokumentti. Luettu 4.1.2014.
- 8 Snicker Jukka. 2014. Technical Operations Director, Tekniset toiminnot, Orion Oyj, Espoo. Keskustelu 14.3.2014.
- 9 GxP-kriittisten laitteiden ja järjestelmien ostotoiminta. 2011. SOP10508. Versio 5.0. Sisäinen verkkodokumentti. Luettu 4.1.2014.
- 10 Laboratoriolaitteiden validointi, kalibrointi ja hallinta. 2011. SOP11199. Versio 9.0. Sisäinen verkkodokumentti. Luettu 3.1.2014
- 11 Laitteiden ja tietokoneistettujen järjestelmien GxP-riskiluokitus ja validointistrategia. 2013. SOP31019. Versio 3.0. Sisäinen verkkodokumentti. Luettu 3.1.2014.
- 12 Aromäki Kari. 2014. Sourcing Manager, Orionin osto-osasto, Orion Oyj, Espoo. Keskustelu 20.2.2014.
- 13 Alho-Richmond Sari. 2014. QC Specialist, Kemiallinen laadunvalvonta, Orion Oyj, Espoo. Keskustelu 19.2.2014.
- 14 SC_investointiohje. 2013. IG41023. Versio 1.0. Sisäinen verkkodokumentti. Luettu 13.3.2014.
- 15 Laitevalidointi. 2011. SOP11415. Versio 12.0. Sisäinen verkkodokumentti. Luettu 13.2.2014.
- 16 Validoinnin yleisohje, VMP. 2014. SOP11716. Versio 11.0. Sisäinen verkkodokumentti. Luettu 13.2.2014.

- 17 Lampi Juhani. 2014. Validation Engineer, Orionin tekninen validointi ja kalibrointi, Orion Oyj, Espoo. Keskustelu 28.2.2014.
- 18 Factory Acceptance Test. 2014. Verkkodokumentti.
<<http://www.inspection-for-industry.com/factory-acceptance-test.html>>. Luettu 25.2.2014.
- 19 Kalibrointi. 2012. SOP11575. Versio 15.0. Sisäinen verkkodokumentti. Luettu 10.2.2014.
- 20 Muutosten hallinta (tekninen, toiminta ja tuote). 2013. SOP11606. Versio 15.0. Sisäinen verkkodokumentti. Luettu 12.2.2014.
- 21 Muutosten hallinta. 2014. SOP12422. Versio 9.0. Sisäinen verkkodokumentti. Luettu 12.2.2014.
- 22 Laboratoriolaitteiden vikatutkimus. 2013. SOP20990. Versio 7.0. Sisäinen verkkodokumentti. Luettu 12.2.2014.
- 23 Korjaavat ja ennalta ehkäisevät toimenpiteet (CAPA). 2013. SOP30938. Versio 3.0. Sisäinen verkkodokumentti. Luettu 12.2.2014.
- 24 Laboratoriolaitteiden vikatutkimus. 2012. WI40373. Versio 7.0. Sisäinen verkkodokumentti. Luettu 12.2.2014.

International Standard ISO 7458

Glass containers – Internal pressure resistance – Test methods

1 Scope

This European Standard specifies two test methods for the determination of the internal pressure resistance of glass containers, Method A by application of uniform internal pressure for a predetermined period and Method B by application of internal pressure increasing at a predetermined constant rate.

2 Sampling

The test shall be performed on a predetermined number of containers. The containers used for the test shall not have been subjected to any other mechanical or thermal test which could affect their internal pressure resistance.

3 Test methods

3.1 Test medium

The test medium is tap water.

3.2 Method A

3.2.1 General

Application of uniform internal pressure for a predetermined period.

3.2.2 Apparatus

The apparatus shall comply with the following principles:

- a) The container to be tested shall be held in such a manner that it is suspended by the finish.

- b) There shall be a resilient seal between the sealing surface and the pressure head in order to retain the pressurizing medium during the test.
- c) There shall be a means of applying fluid pressure to a predetermined level, at an initial rate of $(10 \pm 2) \text{ bar} \cdot \text{s}^{-1} = (1,0 \pm 0,2) \text{ MPa} \cdot \text{s}^{-1}$ and of maintaining that pressure constant during the test.

3.2.3 Procedure

3.2.3.1 Fill the containers with water

NOTE Where possible it is advisable that the difference in temperature between the container and the water is within the range of $\pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$ to avoid the possibility of extra stress being introduced into the container prior to the test.

3.2.3.2 Use one of the following test procedures, depending on the purpose of the test:

a) Pass test

Apply the internal test pressure to the predetermined level and hold it constant for $(60 \pm 2) \text{ s}$, or for a different period, provided that the apparatus has the means for correcting the pressure values to those which would be obtained for a 60 s test.

b) Progressive test

Continue the test described in a), by increasing the pressure in increments of 1 bar or 2 bar (0,1 MPa or 0,2 MPa), until 50 % or/and 100 % of containers are broken.

NOTE In some commercially available machines, increments are 1 bar for use up to 18 bar and 2 bar above 18 bar.

3.2.4 Test report

The test report shall include the following:

- a) reference to this European Standard,
- b) sample size and sampling method,
- c) number of containers from each mould included in the sample,
- d) type of test, i.e. pass test [3.2.3.2 a)] or progressive test [3.2.3.2 b)],
- e) test results:

- 1) for the pass test, in accordance with 3.2.3.2 a):
 - the pressure used and the number of containers that failed in the test, with the respective pressures at which they failed
- 2) for the progressive test, in accordance with 3.2.3.2 b):
 - the pressure at which first failure occurred and the number of containers that failed at that pressure
 - the pressure required to break the predetermined percentage of the sample, expressed to the nearest 0,1 bar (0,01 MPa),
 - the mean breaking pressure and the standard deviation
- f) date of test,
- g) location,
- h) signature of responsible person

3.3 Method B

3.3.1 General

Application of internal pressure increasing at a predetermined constant rate.

3.3.2 Apparatus

The apparatus shall comply with the following principles:

- a) The container to be tested shall be held in such a manner that it is suspended by the finish.
- b) There shall be a resilient seal between the sealing surface and the pressure head in order to retain the pressurizing medium during the test.
- c) There shall be a means of applying fluid pressure, increasing at a rate of $(5,8 \pm 1) \text{ bar} \cdot \text{s}^{-1} = (0,58 \pm 0,1) \text{ MPa} \cdot \text{s}^{-1}$, until the container fails or a predetermined level is reached. The actual rate of increase of pressure shall be reproducible to $\pm 2 \%$.
- d) The apparatus shall include a means of indicating the pressure level at which the container failed, or the maximum pressure reached during the test.
- e) The apparatus shall include a means of indicating the relationship between the constant rate and fixed duration test.

EXAMPLE In case of the “Ramp Pressure Test” apparatus, the relationship between the actual pressure and the 60 s pressure is given by

$$P_R = 1,38P_{60} + K$$

Where

P_R is the actual pressure

P_{60} is the “Sixty Second (60 s)” pressure (see 3.2.3.2a)

K = 0,1783 (pressure measured in MPa)

= 1,783 (pressure measured in bar)

= 25,9 (pressure measured in psi)

3.3.3 Procedure

3.3.3.1 Fill the containers with water.

NOTE Where possible it is advisable that the difference in temperature between the container and the water is within the range of ± 5 °C to avoid the possibility of extra stress being introduced into the container prior to the test.

3.3.3.2 Use one of the following test procedures, depending on the purpose of the test:

a) Pass test

Increase the internal test pressure at a rate of $(5,8 \pm 1)$ bar \times s⁻¹ = $(0,58 \pm 0,1)$ MPa \times s⁻¹, until a predetermined level of pressure has been reached.

b) Test to destruction

Increase the internal test pressure at a rate of $(5,8 \pm 1)$ bar \times s⁻¹ = $(0,58 \pm 0,1)$ MPa \times s⁻¹, until each container breaks.

3.3.4 Test report

The test report shall include the following:

- a) reference to this European Standard,
- b) sample size and sampling method,
- c) number of containers from each mould included in the sample,
- d) type of test, i.e. pass test [3.3.3.2 a)] or test to destruction [3.3.3.2 b)]

- e) test results:
- 1) for the pass test, in accordance with 3.3.3.2 a):
 - 60 s pressure and the number of containers that failed in the test, with respective pressures at which they failed
 - 2) for the test to destruction, in accordance with 3.3.3.2 b):
 - 60 s pressure at which first failure occurred and the number of containers that failed at that pressure
 - 60 s pressure required to break the predetermined percentage of the sample, expressed to the nearest of 0,1 bar = 0,01 MPa
 - The mean breaking pressure and the standard deviation
- f) date of test,
- g) location,
- h) signature of responsible person.

4 Safety requirements

This test procedure may be injurious to health if adequate precautions are not taken by the operator. Tests should be carried out in a safe manner as recommended.